

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 045364

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.11.20

(21) Номер заявки
201990699

(22) Дата подачи заявки
2017.09.13

(51) Int. Cl. C07D 519/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СПИРОБИЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕНИН-MLL

(31) 62/394,295; 16192431.1

(32) 2016.09.14; 2016.10.05

(33) US; EP

(43) 2019.09.30

(86) PCT/EP2017/073004

(87) WO 2018/050686 2018.03.22

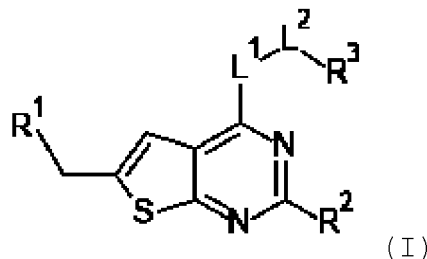
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(56) WO-A1-2014164543
WO-A1-2011029054

(72) Изобретатель:
Анжибо Патрик Рене (FR), Панде
Винет, Херкерт Барбара (BE), Кроски
Дэниел Джейсон (US), Керолль
Оливье Алексис Жорж, Пилатт
Изабель Ноэль Констанс (FR),
Патрик Аарон Натаниэль (US)

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Кузнецова Т.В.,
Соколов Р.А. (RU)

(57) Изобретение относится к фармацевтическим средствам, пригодным для терапии и/или профилактики у млекопитающего, в частности к спиробициклическим соединениям формулы (I), фармацевтической композиции, содержащей такие соединения, и к их применению в качестве ингибиторов белок-белковых взаимодействий менин-MLL, особенно пригодных для лечения таких заболеваний, как рак, миелодиспластический синдром (MDS) и диабет.



B1

045364

045364

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим средствам, пригодным для терапии и/или профилактики у млекопитающего, и, в частности, к спиробициклическим соединениям, фармацевтической композиции, содержащей такие соединения, и к их применению в качестве ингибиторов белок-белковых взаимодействий менин-MLL, пригодных для лечения заболеваний, таких как рак, миелодиспластический синдром (MDS) и диабет.

Уровень техники изобретения

Хромосомные перегруппировки, влияющие на ген, ассоциированный с лейкозом смешанного происхождения (MLL; MLL1; KMT2A), приводят в результате к агрессивным видам острого лейкоза среди всех возрастных групп, и все еще представляют собой практически неизлечимые заболевания, что подчеркивает срочную необходимость в новых терапевтических подходах. Виды острого лейкоза, предусматривающие такие хромосомные транслокации MLL, представляют собой лимфоидное, миелоидное или бифенотипное заболевание и составляют от 5 до 10% видов острого лейкоза у взрослых людей и примерно 70% у детей (Marschalek, *Br J Haematol* 2011. 152(2), 141-54; Tomizawa et al., *Pediatr Blood Cancer* 2007. 49(2), 127-32).

MLL представляет собой гистон-метилтрансферазу, которая метилирует гистон H3 по лизину 4 (H3K4) и выполняет функции в мультибелковых комплексах. Применение индуцибельных аллелей с потерей функции Mll1 продемонстрировало, что Mll1 играет важную роль в поддержании гемопоэтических стволовых клеток (HSC) и развитии В-клеток, хотя его гистон-метилтрансферазная активность является не существенной для кроветворения (Mishra et al., *Cell Rep* 2011. 7(4), 1239-47).

На сегодняшний день сообщалось о слиянии MLL с более 60 различными партнерами, и оно было ассоциировано с образованием/прогрессированием лейкоза (Meyer et al., *Leukemia* 2013. 27, 2165-2176). Интересно, что домен SET (Su(var)3-9, энхансер zeste и trithorax) MLL не сохраняется в химерных белках, но заменяется партнером по слиянию (Thiel et al., *Bioessays* 2012. 34, 771-80). Рекрутирование ферментов, модифицирующих хроматин, таких как Dot1L и/или комплекс pTEFb, партнером по слиянию приводит к усиленной транскрипции и транскрипционной элонгации генов-мишеней MLL, в том числе генов HOXA (например, HOXA9) и кофактора HOX MEIS1, как наиболее значимых. Аберрантная экспрессия данных генов, в свою очередь, блокирует дифференциацию гемопоэтических клеток и усиливает пролиферацию.

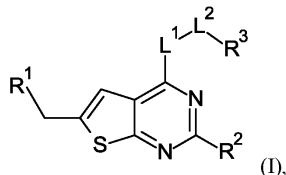
Менин, который кодируется геном, ассоциированным с множественной эндокринной неоплазией 1 типа (MEN1), экспрессируется повсеместно и преимущественно локализуется в ядре. Было показано, что он взаимодействует с многочисленными белками и, следовательно, вовлекается во множество клеточных процессов. Наиболее изученной функцией менина является его роль в качестве онкогенного кофактора белков слияния на основе MLL. Менин взаимодействует с двумя мотивами в N-концевом фрагменте MLL, который сохраняется во всех белках слияния, MBM1 (связывающий менин мотив 1) и MBM2 (Thiel et al., *Bioessays* 2012. 34, 771-80). Взаимодействие менин-MLL приводит к образованию новой поверхности взаимодействия для фактора роста эпителия хрусталика глаза (LEDGF). Хотя MLL непосредственно связывается с LEDGF, присутствие менина является обязательным для стабильного взаимодействия между MLL и LEDGF и ген-специфичного рекрутирования на хроматин комплекса MLL посредством домена PWWP LEDGF (Cermakova et al., *Cancer Res* 2014. 15, 5139-51; Yokoyama & Cleary, *Cancer Cell* 2008. 8, 36-46). Кроме того, многочисленные генетические исследования показали, что менин явно необходим для онкогенной трансформации с помощью белков слияния на основе MLL, что указывает на взаимодействие менин-MLL как на привлекательную терапевтическую мишень. Например, условная делеция Men1 предупреждает лейкогенез в клетках-предшественниках костного мозга, эктопически экспрессирующих продукты слияния MLL (Chen et al., *Proc Natl Acad Sci* 2006. 103, 1018-23). Подобным образом, генетическое нарушение взаимодействия менин-продукт слияния MLL посредством мутаций с потерей функции подавляет онкогенные свойства белков слияния на основе MLL, блокирует развитие лейкоза *in vivo* и снимает блок дифференциации MLL-трансформированных лейкозных бластных клеток. Данные исследования также показали, что менин необходим для поддержания экспрессии гена HOX с помощью белков слияния на основе MLL (Yokoyama et al., *Cell* 2005. 123, 207-18). Кроме того, были разработаны низкомолекулярные ингибиторы взаимодействия менин-MLL, демонстрирующие, что данное белок-белковое взаимодействие является применимым в качестве мишени лекарственного средства, а также была продемонстрирована эффективность в доклинических моделях AML (Borkin et al., *Cancer Cell* 2015. 27, 589-602; Cierpicki and Grembecka, *Future Med Chem* 2014. 6, 447-462). Вместе с наблюдением, что менин не является необходимым кофактором MLL1 во время нормального кроветворения (Li et al., *Blood* 2013. 122, 2039-2046), такие данные обосновывают нарушение взаимодействия менин-MLL как перспективный новый терапевтический подход для лечения лейкоза с перестройкой MLL и других видов рака с активным профилем экспрессии гена HOX/MEIS1. Например, внутренняя частичная tandemная дупликация (PTD) в 5'-области гена MLL представляет собой другую основную аберрацию, которую обнаруживают преимущественно *de novo* и при вторичном AML, а также миелодиспластических синдромах. Хотя молекулярный механизм и биологическая функция MLL-PTD недостаточно хорошо понятны, новые терапевтические стратегии целенаправленного воздействия, влияющие на взаимодействие менин-

MLL также могут оказаться эффективными в лечении связанных с MLL-PTD видов лейкоза. Кроме того, было показано, что кастрационно-резистентный рак предстательной железы зависит от взаимодействия менин-MLL (Malik et al., Nat Med 2015. 21, 344-52).

В нескольких литературных источниках описаны ингибиторы, целенаправленно воздействующие на взаимодействие менин-MLL: WO2011029054, J Med Chem 2016, 59, 892-913 тиенопиримидина и бензодиазепина; в WO2014164543 описаны производные тиенопиримидина и тиенапиридина; в Nature Chemical Biology March 2012, 8, 277-284 и Ren, J.; et al. Bioorg Med Chem Lett (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.07.074> описаны производные тиенопиримидина; в J Med Chem 2014, 57, 1543-1556 описаны производные гидроксид- и аминометилпиперидина; и в Future Med Chem 2014, 6, 447-462 рассмотрены низкомолекулярные и пептидомиметические соединения. В WO2017112768 описаны ингибиторы взаимодействия менин-MLL.

Описание изобретения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I):



и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R¹ представляет собой CF₃;

R² выбран из группы, состоящей из водорода и CH₃;

L¹ представляет собой 7-10-членную насыщенную спирогетеробифидическую систему, содержащую один или два атома N, при условии, что она связана по N с тиенопиримидиновым гетероциклом; и

-L²-R³ выбран из (a), (b), (c), (d), (f) или (g), где

(a) L² выбран из группы, состоящей из >CR^{4a}R^{4b} и -CHR^{4a}CHR⁵-; где

L² связан с атомом азота L¹; R^{4a} выбран из группы, состоящей из водорода; -C(=O)NR^{7a}R^{7b}; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR⁸ и -NR^{9a}R^{9b}; и связанного по C 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота;

R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода; -OR⁶ и C₁₋₄алкила;

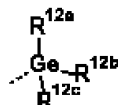
R^{4b} выбран из группы, состоящей из водорода и метила; или R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₅циклоалкил или связанный по C 4-6-членный гетероцикл, содержащий атом кислорода; где

каждый из R⁶, R^{7a}, R^{7b}, R⁸, R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR¹¹ и -NR^{10a}R^{10b}; где

каждый из R^{10a}, R^{10b} и R¹¹ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила; и

R³ выбран из группы, состоящей из Ar, Het¹, Het² и 7-10-членной насыщенной спирокарбобифидической системы; или

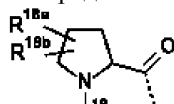
(b) L² представляет собой >RC^{4c}R^{4d}, где R^{4c} и R^{4d} представляют собой водород; и



R³ представляет собой , где R^{12a}, R^{12b} и R^{12c} представляет собой C₁₋₆алкил; или

(c) -L²-R³ представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора; или

(d) L² представляет собой O, и R³ представляет собой -CH₂-Ar; или

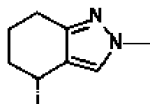


(f) --L²-R³ представляет собой , где

R¹⁸ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила; R^{18a} выбран из группы, состоящей из водорода и фтора;

R^{18b} выбран из группы, состоящей из фтора, -OC₁₋₄алкила и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой атом фтора; или

R^{18a} и R^{18b} связаны с одним и тем же атомом углерода и вместе образуют C₃₋₅циклоалкил; или



(g) --L²-R³ представляет собой ; и где

Ar представляет собой фенил, который может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-OR^{24}$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного $-OR^{26}$;

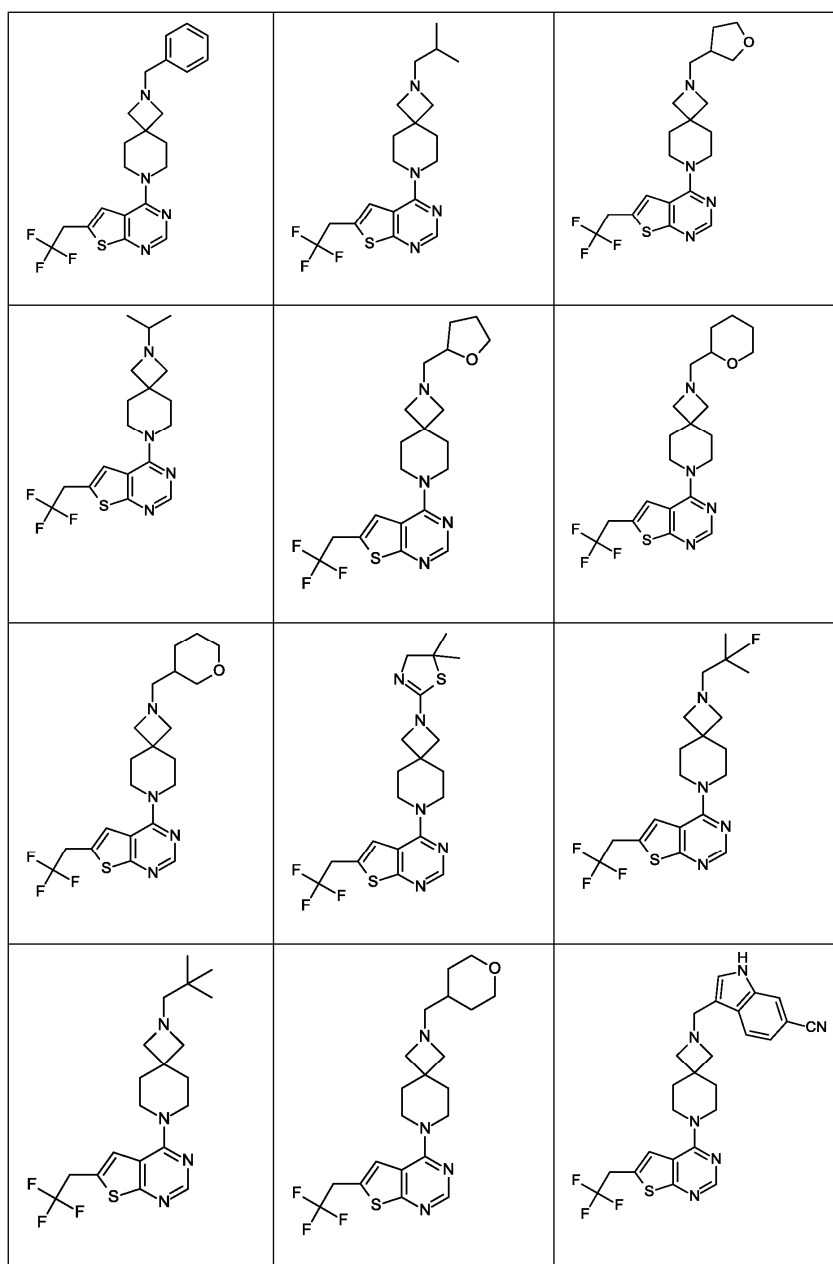
Het¹ представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, пирролила, пиразолила, имидазолила, 4- или 5-тиазолила, изотиазолила и изоксазолила; или бициклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из индолила, имидазопиридинила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^{24}$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-CN$, $-OR^{26}$ и $-NR^{27a}R^{27b}$; и

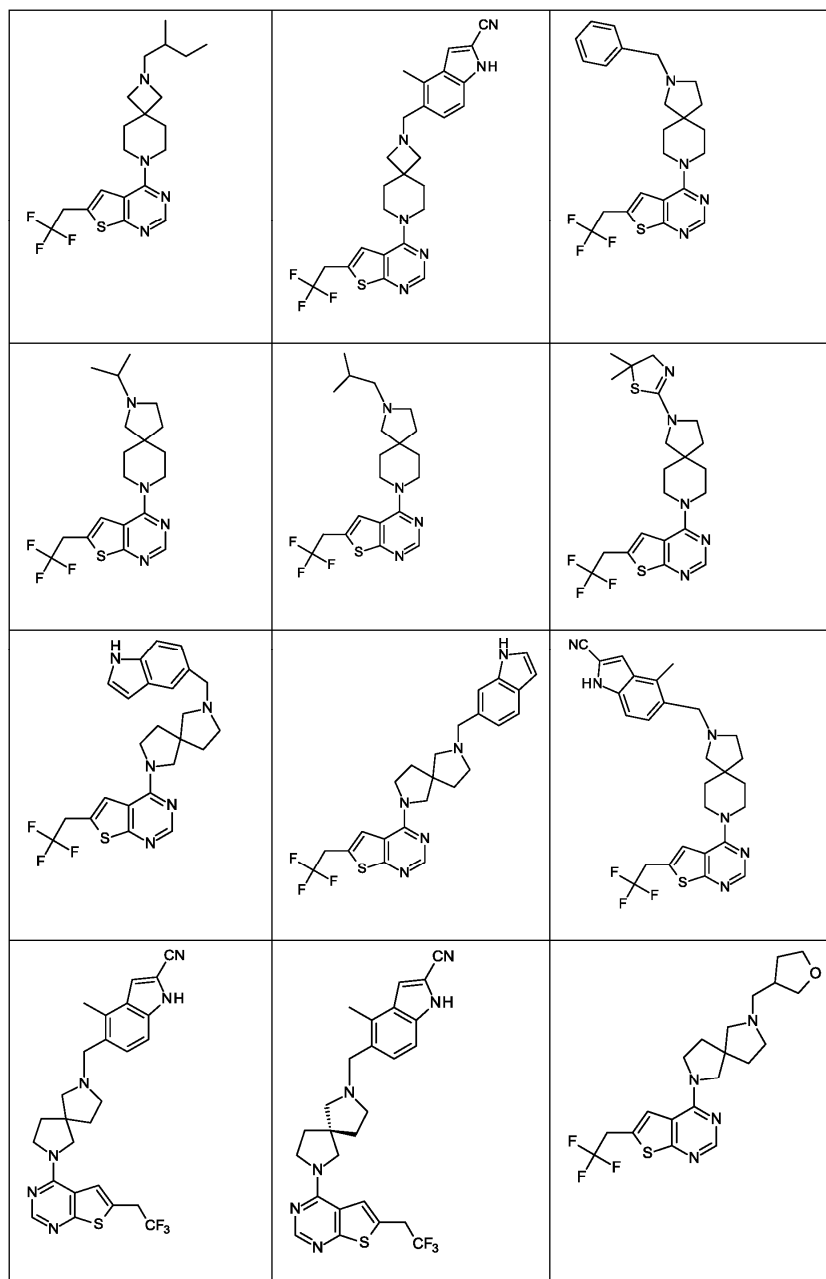
Het² представляет собой неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного $-OR^{26}$; где каждый из R^{24} , R^{26} , R^{27a} и R^{27b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила и C_{2-4} алкила, замещенного $-NR^{28a}R^{28b}$, где

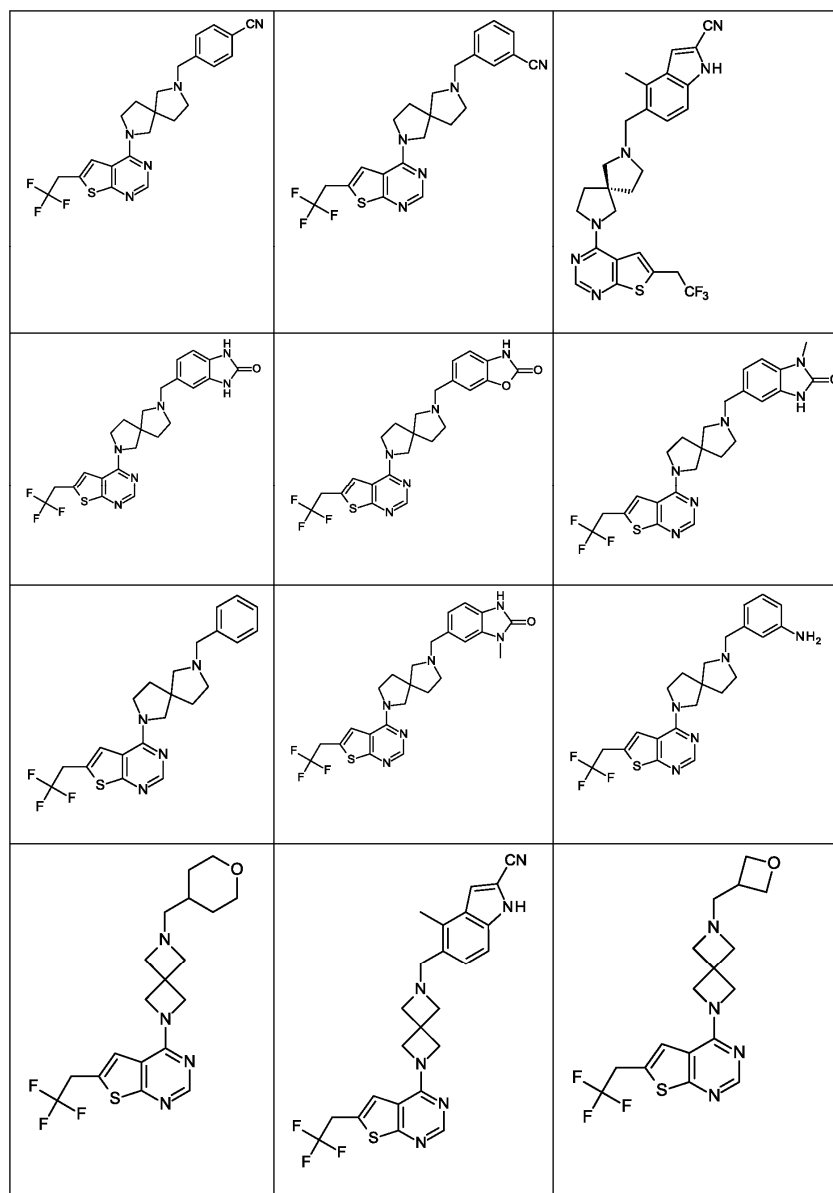
R^{28a} и R^{28b} представляют собой водород;

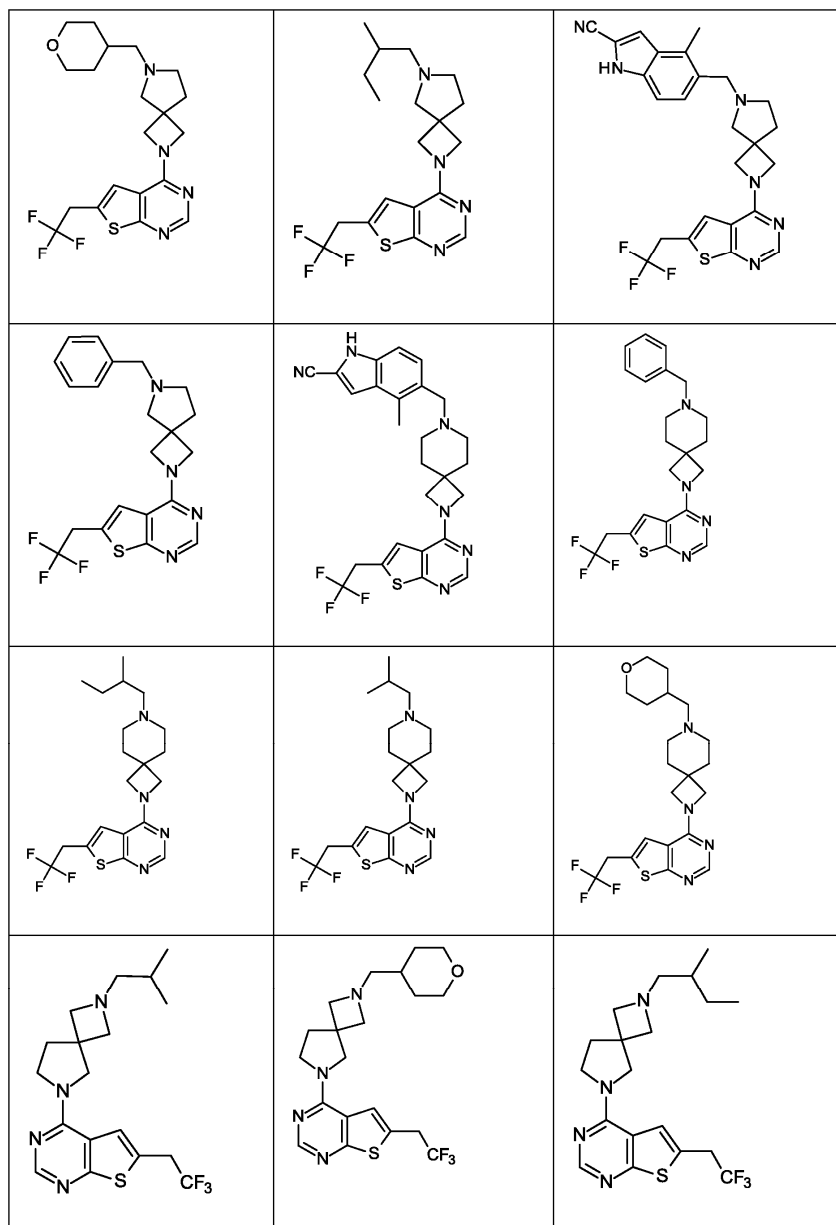
и его фармацевтически приемлемым солям;

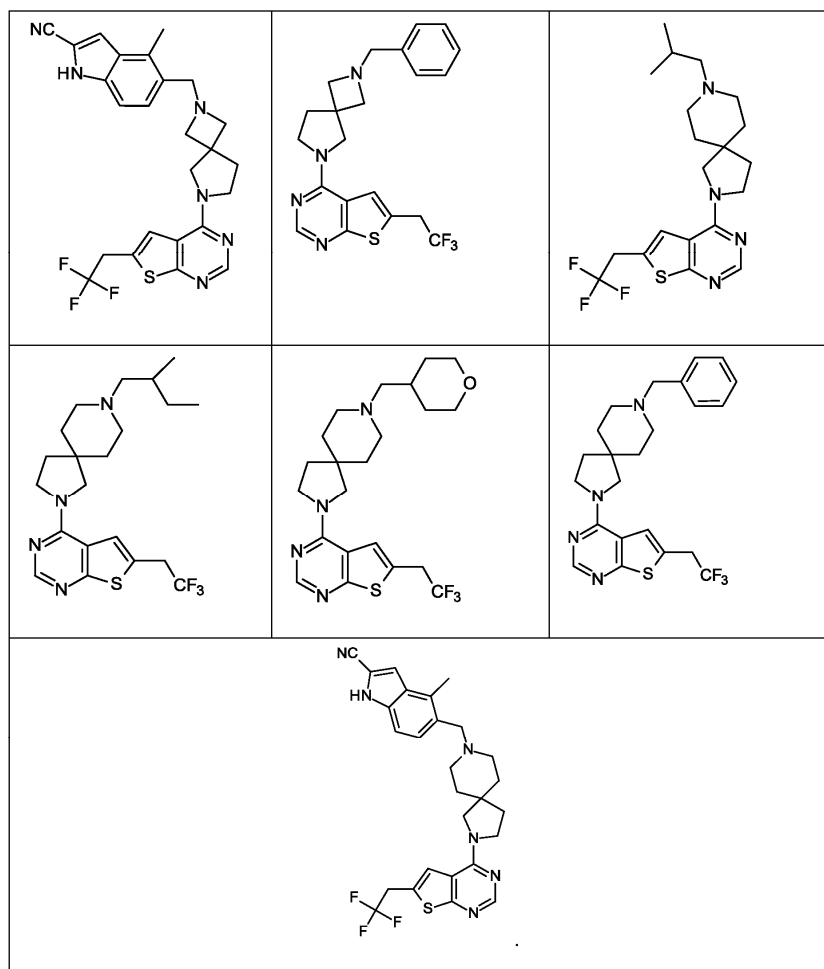
при условии, что исключены следующие соединения и их фармацевтически приемлемые соли при-
соединения:











Следует понимать, что вышеуказанное условие применимо ко всем вариантам осуществления настоящего изобретения, описанным далее в настоящем документе.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

Кроме того, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения в качестве лекарственного препарата и к соединению формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения в лечении или предупреждении рака, миелодиспластического синдрома (MDS) и диабета.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения в лечении или в предупреждении рака.

В конкретном варианте осуществления указанный рак выбран из видов лейкоза, миеломы или рака, представляющего собой солидную опухоль (например, рака предстательной железы, рака легкого, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака толстой кишки, рак печени, меланомы и глиобластомы и т.д.). В некоторых вариантах осуществления виды лейкоза включают виды острого лейкоза, виды хронического лейкоза, виды миелоидного лейкоза, виды миелогенного лейкоза, виды лимфобластного лейкоза, виды лимфоцитарного лейкоза, виды острого миелогенного лейкоза (AML), виды хронического миелогенного лейкоза (CML), виды острого лимфобластного лейкоза (ALL), виды хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), виды Т-клеточного пролимфоцитарного лейкоза (T-PLL), лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов, волосатоклеточный лейкоз (HCL), виды лейкоза с перестройкой MLL, виды лейкоза, ассоциированные с MLL-PTD, виды лейкоза с амплификацией MLL, виды MLL-положительного лейкоза, виды лейкоза, характеризующиеся профилями экспрессии генов HOX/MEIS1 и т.д.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в комбинации с дополнительным фармацевтическим средством для применения в лечении или предупреждении рака, миелодиспластического синдрома (MDS) и диабета.

Дополнительно, настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением, который характеризуется тем, что фармацевтически приемлемый носитель тщательно перемешивают с терапевтически эффективным количеством соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Настоящее изобретение также относится к продукту, содержащему соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль или сольват и дополнительное фармацевтическое средство, в виде объединенного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении или предупреждении рака, миелодиспластического синдрома (MDS) и диабета.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения заболевания, обусловленного пролиферацией клеток, у теплокровного животного, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, определенных в данном документе, или фармацевтической композиции или комбинации, определенных в данном документе.

Подробное описание изобретения

Термины "галогено" или "галоген", применяемые в данном документе, означают фтор, хлор, бром и йод.

Приставка "C_{x-y}" (где x и y представляют собой целые числа), применяемая в данном документе, относится к числу атомов углерода в данной группе. Таким образом, C₁₋₆алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода, C₃₋₆циклоалкильная группа содержит от 3 до 6 атомов углерода и т.п. Термин "C₁₋₄алкил", применяемый в данном документе в качестве группы или части группы, означает насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил и т.п.

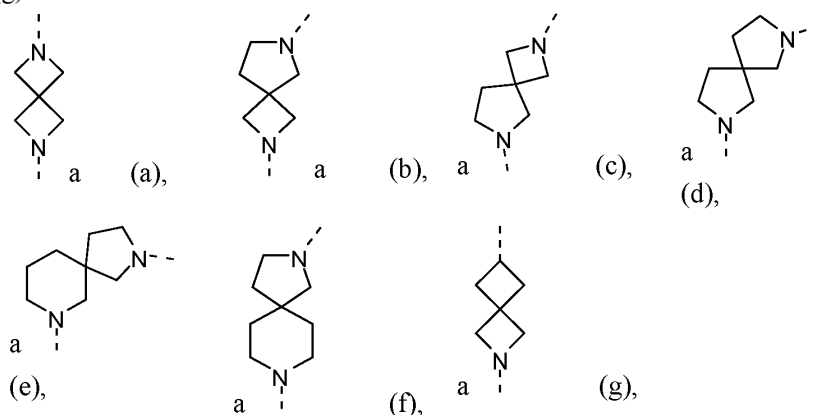
Термин "C₂₋₄алкил", применяемый в данном документе в качестве группы или части группы, означает насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 2 до 4 атомов углерода, такой как этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил и т.п.

Термин "C₁₋₆алкил", применяемый в данном документе в качестве группы или части группы, означает насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, такой как группы, определенные для C₁₋₄алкила, и н-пентил, н-гексил, 2-метилбутил и т.п.

Термин "C₃₋₆алкил", применяемый в данном документе в качестве группы или части группы, означает насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 3 до 6 атомов углерода, такой как н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил, 2-метилбутил и т.п.

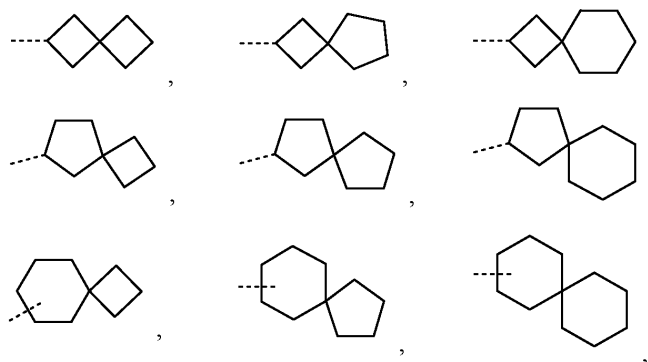
Термин "C₃₋₅циклоалкил", применяемый в данном документе в качестве группы или части группы, означает насыщенный циклический углеводородный радикал, содержащий от 3 до 5 атомов углерода, такой как циклопропил, циклобутил и цикlopентил.

Термин "спиробидиклический", применяемый в данном документе в качестве группы или части группы, означает циклические системы, где два цикла соединены при одном атоме. Примерами этих систем являются 7-10-членные насыщенные спирогетеробидиклические системы, содержащие один или два атома N, где один из атомов азота всегда связан с тиенопиримидиниловым гетероциклом в соединениях формулы (I), определенных в данном документе. Такие спироциклические системы включают без ограничения системы, образующиеся в результате объединения, например, пиперидинового, пирролидинового, азетидинового и циклобутанового колец. Примеры таких систем включают без ограничения (a), (b), (c), (d), (e), (f) и (g) ниже и т.п.



где a означает положение связывания с тиенопиримидиниловым гетероциклом. Специалисту в данной области техники будет понятно, что в этих конкретных примерах, варианты --L²-R³, определенные в данном документе, если L² связан с атомом азота L¹, применимы к примерам (a)-(f); при этом варианты --L²-R³, определенные в данном документе, если L² связан с атомом углерода L¹, применимы к примеру (g).

Примеры 7-10-членных насыщенных спирокарбобициклических систем включают без ограничения



и т.п.

В целом, во всех случаях применения в настоящем изобретении термин "замещенный" предназначен для обозначения, если не указано иное или четко не следует из контекста, что один или несколько атомов водорода, в частности, от 1 до 4 атомов водорода, более конкретно от 1 до 3 атомов водорода, предпочтительно 1 или 2 атома водорода, более предпочтительно 1 атом водорода, на атоме или радикале, обозначенном выражением с применением "замещенный", заменены выбранным из указанной группы, при условии, что не превышает нормальная валентность, и что в результате замещения образуется химически стабильное соединение, т.е. соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение до пригодной степени чистоты из реакционной смеси.

Комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в случае, если такие комбинации приводят в результате к получению химически стабильных соединений. Подразумевается, что "стабильное соединение" означает соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение до пригодной степени чистоты из реакционной смеси.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что если атом или радикал замещен "заместителем", то подразумевается, что указанные атом или радикал замещены одним заместителем, выбранным из указанной группы.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что термин "необязательно замещенный" означает, что атом или радикал, обозначенные с использованием выражения "необязательно замещенный", могут быть замещены или не замещены (это означает соответственно замещенный или незамещенный).

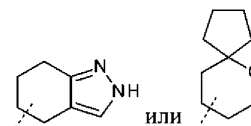
Если при фрагменте находятся два или более заместителей, то они могут, если возможно и если не указано иное или четко не следует из контекста, замещать атомы водорода при одном и том же атоме или они могут замещать атомы водорода при разных атомах во фрагменте.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что, если иное не указано или четко не следует из контекста, то заместитель при гетероциклической группе может замещать любой атом водорода при атоме углерода кольца или при гетероатоме кольца.

В контексте настоящего изобретения "насыщенный" означает "полностью насыщенный", если не указано иное.

"Неароматическая группа" охватывает ненасыщенные кольцевые системы не ароматического характера, частично насыщенные и полностью насыщенные карбоциклические и гетероциклические кольцевые системы. Термин "частично насыщенный" относится к кольцам, где кольцевая(кольцевые) структура(структуры) содержит(содержат) по меньшей мере одну кратную связь, например, связь C=C, N=C. Термин "полностью насыщенный" относится к кольцам, где кратные связи между атомами кольца отсутствуют. Таким образом, "неароматический гетероциклический" представляет собой неароматическую моноциклическую или бициклическую систему, если не указано иное, содержащую, например, 3-12 членов кольца, в более типичном случае 5-10 членов кольца. Примерами моноциклических групп являются группы, содержащие 4-7 членов кольца, в более типичном случае 5 или 6 членов кольца. Примерами бициклических групп являются группы, содержащие 8-12, в более типичном случае 9 или 10 членов кольца.

Неограничивающие примеры моноциклических гетероциклических систем, содержащих по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода или серы (N, O, S), включают без ограничения 4-7-членные гетероциклические системы, такие как азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, пиранил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил и тетрагидро-2Н-тиопиранил-1,1-диоксид, в частности азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, пиранил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, морфолинил и тиоморфолинил. Неограничивающие примеры бициклических гетероциклических систем, содержащих по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода или серы (N, O, S),



включают без ограничения октагидро-1H-индолил, индолинил, . Если не указано иное, каждый может быть связан с остальной частью молекулы формулы (I) посредством любого доступного атома углерода в кольце (связанный по C) или атома азота (связанный по N), и необязательно они могут быть замещены, если возможно, по атомам углерода и/или азота в соответствии с вариантами осуществления.

Примеры связанного по C 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, включают без ограничения азетидинил, пирролидинил и пиперидинил, связанные с остальной частью молекулы посредством доступного атома углерода.

Термин "связанный по C 4-6-членный гетероцикл, содержащий атом кислорода", применяемый в данном документе отдельно или в качестве части другой группы, означает насыщенный циклический углеводородный радикал, содержащий атом кислорода, который содержит от 4 до 6 членов кольца, такой как оксетанил, тетрагидрофуранил и тетрагидропиранил.

Во всех случаях, когда заместители представлены химической структурой, "---" означает связь для присоединения к остатку молекулы формулы (I).

Линии (такие как "---"), проведенные к кольцевым системам, указывают на то, что связь может быть присоединена к любому из подходящих атомов кольца.

Net¹ и Net² могут быть присоединены к остальной части молекулы формулы (I) посредством любого доступного атома углерода или азота кольца, при необходимости, если не указано иное.

Будет очевидно, что насыщенный циклический фрагмент, если возможно, может содержать заместители как при атомах углерода, так и N, если не указано иное или четко не следует из контекста.

Будет очевидно, что если L² представляет собой >SO₂, то это эквивалентно тому, что L² представляет собой -SO₂-. Будет очевидно, что если L² представляет собой >CR^{4a}R^{4b}, то это эквивалентно тому, что



L представляет собой

Например, в соединении 1 L² представляет собой >CR^{4a}R^{4b}, где как R^{4a}, так и R^{4b} представляют собой водород.

Аналогично, будет очевидно, что если L² представляет собой >CR^{4c}R^{4d}, то это эквивалентно тому,



что L представляет собой

Если какая-либо переменная встречается более одного раза в любой составной части, то каждая определяется независимо.

Если какая-либо переменная встречается более одного раза в любой формуле (например, формуле (I)), то каждая определяется независимо.

Термин "субъект", применяемый в данном документе, относится к животному, предпочтительно млекопитающему (например, кошке, собаке, примату или человеку), более предпочтительно к человеку, которое является или являлось объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

Термин "терапевтически эффективное количество", применяемый в данном документе, означает такое количество активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или медицинский ответ в системе тканей у животного или человека, который стремится получить исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист, который включает облегчение или купирование симптомов заболевания или нарушения, подлежащего лечению.

Предполагается, что термин "композиция" охватывает продукт, содержащий определенные ингредиенты в определенных количествах, а также любой продукт, который получают, непосредственно или опосредованно, из комбинаций определенных ингредиентов в определенных количествах.

Предполагается, что термин "лечение", применяемый в данном документе, обозначает все способы, которые могут предусматривать замедление, нарушение, подавление или прекращение развития заболевания, но необязательно означает полное устранение всех симптомов.

Подразумевается, что термины "соединение(соединения) по (настоящему) изобретению" или "соединение(соединения) в соответствии с (настоящим) изобретением", применяемые в данном документе, включают соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Любая химическая формула, применяемая в данном документе, связи в которой показаны только в виде сплошных линий, а не в виде сплошных клиновидных или пунктирных клиновидных связей, или иным образом показанная как имеющая конкретную конфигурацию (например, R, S) возле одного или нескольких атомов, предусматривает каждый возможный стереоизомер или смесь двух или более стереоизомеров.

Выше и ниже в данном документе подразумевается, что термин "соединение(соединения) формулы

(I)" включает его(их) таутомеры и его(их) стереоизомерные формы.

Термины "стереоизомеры", "стереоизомерные формы" или "стереохимически изомерные формы" выше или ниже в данном документе применяются взаимозаменяемо.

Настоящее изобретение включает все стереоизомеры соединений по настоящему изобретению либо в виде чистого стереоизомера, либо в виде смеси двух или более стереоизомеров.

Энантиомеры представляют собой стереоизомеры, которые являются не совпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой рацемат или рацемическую смесь.

Атропизомеры (или атропоизомеры) представляют собой стереоизомеры, которые имеют конкретную пространственную конфигурацию, образованную в результате ограниченного вращения вокруг одинарной связи вследствие значительного стерического затруднения. Предполагается, что все атропизомерные формы соединений формулы (I) включены в объем настоящего изобретения.

Диастереомеры (или диастереоизомеры) представляют собой стереоизомеры, которые не представляют собой энантиомеры, т.е. они не соотносятся как зеркальные отображения. Если соединение содержит двойную связь, то заместители могут находиться в E- или Z-конфигурации.

Заместители при двухвалентных циклических насыщенных или частично насыщенных радикалах могут находиться либо в цис-, либо в трансконфигурации; например, если соединение содержит двузамещенную циклоалкильную группу, то заместители могут находиться в цис- или трансконфигурации.

Таким образом, настоящее изобретение включает энантиомеры, атропизомеры, диастереомеры, рацематы, E-изомеры, Z-изомеры, цис-изомеры, транс-изомеры и их смеси, в случаях, когда это возможно с химической точки зрения.

Значения всех этих терминов, т.е. энантиомеров, атропизомеров, диастереомеров, рацематов, E-изомеров, Z-изомеров, цис-изомеров, трансизомеров и их смесей, известны специалисту в данной области техники.

Абсолютную конфигурацию определяют в соответствии с системой Кана-Ингольда-Прелога. Конфигурацию при асимметрическом атоме определяют либо как R, либо как S. Выделенные стереоизомеры, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут обозначаться как (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскость поляризации света. Например, выделенные энантиомеры, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут обозначаться как (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскость поляризации света.

Если идентифицирован конкретный стереоизомер, это означает, что указанный стереоизомер практически не содержит других стереоизомеров, т.е. связан с менее 50%, предпочтительно с менее 20%, более предпочтительно с менее 10%, еще более предпочтительно с менее 5%, в частности, с менее 2% и наиболее предпочтительно с менее 1% других стереоизомеров. Таким образом, если соединение формулы (I), например, указано как (R), то это означает, что соединение практически не содержит (S)-изомера; если соединение формулы (I), например, указано как E, то это означает, что соединение практически не содержит Z-изомера; если соединение формулы (I), например, указано как цис-, то это означает, что соединение практически не содержит транс-изомера.

Некоторые соединения в соответствии с формулой (I) также могут существовать в их таутомерной форме. Предполагается, что такие формы, ввиду того, что они могут существовать, хотя явно и не показаны в вышеприведенной формуле (I), включены в объем настоящего изобретения. Из этого следует, что одно соединение может существовать как в стереоизомерной, так и в таутомерной форме.

Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислоты и соли присоединения основания. Такие соли можно получать с помощью традиционных способов, например, при реакции формы свободной кислоты или свободного основания с одним или несколькими экв.ми соответствующего основания или кислоты, необязательно в растворителе или в среде, в которой соль является нерастворимой, с последующим удалением указанного растворителя или указанной среды с применением стандартных методик (например, *in vacuo*, с помощью сублимационной сушки или фильтрации). Соли также можно получать путем обмена противоиона соединения по настоящему изобретению в форме соли с другим противоионом, например, с применением подходящей ионообменной смолы.

Предполагается, что фармацевтически приемлемые соли, упоминаемые выше или ниже в данном документе, включают терапевтически активные нетоксичные формы солей с кислотами и основаниями, которые могут образовывать соединения формулы (I) и их сольваты.

Соответствующие кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как галогеноводородные кислоты, например, хлористоводородная или бромистоводородная кислота, серная, азотная, фосфорная и подобные кислоты; или органические кислоты, такие как, например, уксусная, пропановая, гидроксидуксусная, молочная, пировиноградная, щавелевая (т.е. этандиовая), малоновая, янтарная (т.е. бутандиовая кислота), малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, цикламная, салициловая, п-аминосалициловая, памовая и подобные кислоты. И наоборот, указанные формы солей можно превращать путем обработки соответствующим основанием в форму свободного основания.

Соединения формулы (I) и их сольваты, содержащие кислотный протон, также можно превращать в формы их нетоксичных солей с металлами или аминами путем обработки соответствующими органиче-

скими и неорганическими основаниями.

Соответствующие основные формы солей включают, например, соли аммония, соли щелочных и щелочноземельных металлов, например, соли лития, натрия, калия, цезия, магния, кальция и т.п., соли с органическими основаниями, например, первичными, вторичными и третичными алифатическими и ароматическими аминами, такими как метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, четыре изомера бутиламина, диметиламин, диэтиламин, диэтанолламин, дипропиламин, диизопропиламин, ди-н-бутиламин, пирролидин, пиперидин, морфолин, триметиламин, триэтиламин, трипропиламин, хинуклидин, пиридин, хинолин и изохинолин; соли бензатина, N-метил-D-глюкамина, гидабамина и соли с аминокислотами, такими как, например, аргинин, лизин и т.п. И наоборот, форму соли можно превращать путем обработки кислотой в форму свободной кислоты.

Термин "сольват" включает формы присоединения растворителя, а также их соли, которые могут образовывать соединения формулы (I). Примерами таких форм присоединения растворителя являются, например, гидраты, алкоголяты и т.п.

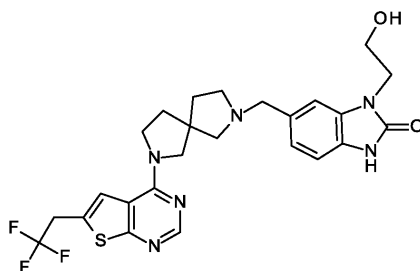
Соединения по настоящему изобретению, полученные в описанных ниже способах, можно синтезировать в виде смесей энантиомеров, в частности, рацемических смесей энантиомеров, которые можно отделить друг от друга, следуя известным из уровня техники процедурам разделения. Способ разделения энантиомерных форм соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов включает жидкостную хроматографию с применением хиральной неподвижной фазы. Указанные чистые стереохимически изомерные формы также можно получать из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм соответствующих исходных веществ при условии, что реакция протекает стереоспецифически. Если необходим конкретный стереоизомер, то предпочтительно, чтобы указанное соединение синтезировали с помощью стереоспецифических способов получения. В данных способах будут преимущественно применять энантиомерно чистые исходные вещества.

Настоящее изобретение также охватывает меченные изотопами соединения по настоящему изобретению, которые идентичны приведенным в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом с атомной массой или массовым числом, отличными от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе (или наиболее распространенных из встречающихся в природе).

Все изотопы и изотопные смеси любого конкретного атома или элемента, как определено в данном документе, рассматриваются в рамках соединений по настоящему изобретению, как встречающиеся в природе, так и полученные синтетическим путем, как с природным изотопным составом, так и в изотопно-обогащенной форме. Иллюстративные изотопы, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br и ^{82}Br . Предпочтительно радиоактивный изотоп выбран из группы, состоящей из ^2H , ^3H , ^{11}C и ^{18}F . Более предпочтительно, радиоактивный изотоп представляет собой ^2H . В частности, предполагается, что дейтерированные соединения включены в объем настоящего изобретения.

Определенные меченные изотопами соединения по настоящему изобретению (например, меченные ^3H и ^{14}C) могут быть пригодными, например, в анализах распределения субстрата в тканях. Изотопы тритий (^3H) и углерод-14 (^{14}C) являются пригодными благодаря простоте их получения и возможности выявления. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. H), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества вследствие более высокой метаболической стабильности (например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или уменьшение необходимой дозы) и, следовательно, могут быть предпочтительными в некоторых случаях. Таким образом, в конкретном варианте осуществления настоящего изобретения R^2 выбран из водорода или дейтерия, в частности дейтерия. В другом варианте осуществления L^2 может представлять собой $>\text{C}(^2\text{H})_2$. Позитронно-активные изотопы, такие как ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F , пригодны для исследований с помощью позитронно-эмиссионной томографии (PET). Визуализация посредством PET при раке находит применение, помогая локализовать и идентифицировать опухоли, стадию заболевания и определять подходящее лечение. Раковые клетки человека сверхэкспрессируют множество рецепторов или белков, которые являются потенциальными молекулярными мишенями для конкретного заболевания. Меченные радиоактивным изотопом метки, которые связываются с высокой аффинностью и специфичностью с такими рецепторами или белками на опухолевых клетках, обладают большим потенциалом для диагностической визуализации и целенаправленной радионуклидной терапии (Charron, Carlie L. et al. *Tetrahedron Lett.* 2016, 57(37), 4119-4127). Дополнительно, мишень-специфические радиоактивные метки для PET можно применять в качестве биомаркеров для изучения и оценки патологии, например, посредством измерения экспрессии мишени и ответа на лечение (Austin R. et al. *Cancer Letters* (2016), doi: 10.1016/j.canlet.2016.05.008).

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из вариантов осуществления, где также исключены следующее соединение и его фармацевтически приемлемые соли присоединения:



В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из вариантов осуществления, где исключены промежуточные соединения и соединения, описанные в WO2017/112768, в той мере, в которой они охватываются настоящим изобретением.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), определенным в данном документе, и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где:

(a) L^2 выбран из группы, состоящей из $>CR^{4a}R^{4b}$ и $-CHR^{4a}CHR^{5-}$; где

L^2 связан с атомом азота L^1 , R^{4a} выбран из группы, состоящей из водорода; $-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^8$ и $-NR^{9a}R^{9b}$; и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода; $-OR^6$; $-NR^{7a}R^{7b}$ и C_{1-4} алкила;

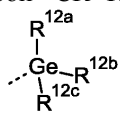
R^{4b} выбран из группы, состоящей из водорода и метила; или R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкил или связанный по С 4-6-членный гетероцикл, содержащий атом кислорода; где

каждый из R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^8 , R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{11}$ и $-NR^{10a}R^{10b}$; где

каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; и

R^3 выбран из группы, состоящей из Ar, Het¹, Het² и 7-10-членной насыщенной спирокарбобиклической системы; или

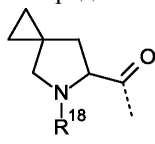
(b) L^2 представляет собой $>CR^{4c}R^{4d}$, где каждый из R^{4c} и R^{4d} представляет собой водород; и



R^3 представляет собой ; где каждый из R^{12a} , R^{12b} и R^{12c} представляет собой C_{1-6} алкил; или

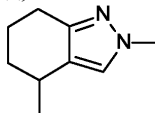
(c) $--L^2-R^3$ представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора; или

(d) L^2 представляет собой O, и R^3 представляет собой $-CH_2-Ar$; или



(e) $--L^2-R^3$ представляет собой , где

R^{18} представляет собой водород; или



(f) $--L^2-R^3$ представляет собой ; и где

Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного $-OR^{26}$;

Het¹ представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиримидинила, пиазинила, пиридазинила, пирролила, пиазолила, имидазолила, 4- или 5-тиазолила, изотиазолила и изоксазолила; или бициклический гетероарил, выбранный из имидазо-пиридинила, в частности имидазо[1,2-а]пиридинила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-CN$, $-OR^{26}$ и $-NR^{27a}R^{27b}$; и

Het² представляет собой неароматический гетероцикл, выбранный из азетидинила, пирролидинила и пиперидинила; где

каждый из R^{26} , R^{27a} и R^{27b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

и их фармацевтически приемлемым солям.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), определенным в данном документе, и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R^1 представляет собой CF_3 ;

(a) L^2 представляет собой $>CR^{4a}R^{4b}$; где

R^{4a} выбран из группы, состоящей из водорода; $-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$; C_{1-4} алкила и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота; и

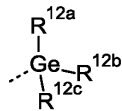
R^{4b} выбран из группы, состоящей из водорода и метила; где

каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила и C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{11}$ и $-NR^{10a}R^{10b}$; где

каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; и

R^3 выбран из группы, состоящей из Ar, Het¹, Het² и 7-10-членной насыщенной спирокарбобициклической системы; или

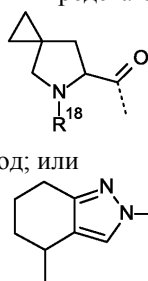
(b) L^2 представляет собой $>CR^{4c}R^{4d}$, где R^{4c} и R^{4d} представляют собой водород; и



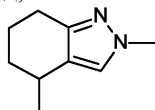
R^3 представляет собой R^{12a} , R^{12b} и R^{12c} представляет собой C_{1-6} алкил; или

(c) $-L^2-R^3$ представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора; или

(d) L^2 представляет собой O, и R^3 представляет собой $-CH_2-Ar$; или



(f) $-L^2-R^3$ представляет собой R^{18} представляет собой водород; или



(g) $-L^2-R^3$ представляет собой Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный заместителем, представляющим собой атом галогена;

и

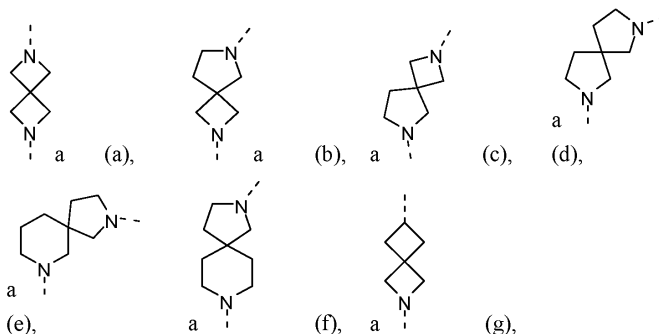
Het¹ представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиридинила, пирозина, пиридазина, пиррола, пирозола, имидазола и 4- или 5-тиазола; или бициклический гетероарил, выбранный из имидазопиридинила, в частности имидазо[1,2-a]пиридинила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-CN$, $-OR^{26}$ и $-NR^{27a}R^{27b}$;

Het² представляет собой неароматический гетероцикл, выбранный из азетидина, пирролидина и пиперидина; где каждый из R^{26} , R^{27a} и R^{27b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; и их фармацевтически приемлемым солям.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), определенным в данном документе, и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R^1 представляет собой CF_3 ;

L^1 представляет собой связанную по N 7-10-членную насыщенную спирогетеробициклическую систему, содержащую один или два атома N, выбранную из группы, состоящей из (a), (b), (c), (d), (e), (f) и (g):



где a представляет собой положение связывания с тиенопиридиниловым гетероциклом;

(a) L^2 представляет собой $>CH_2$; и R^3 выбран из группы, состоящей из Ar, Het¹ и 7-10-членной на-

сыщенной спирокарбобикиклической системы; или

(b) $--L^2-R^3$ представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора; и где

Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный заместителем, представляющим собой атом галогена; и

Het¹ представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из 4-, 5- или 6-пиримидинила, пиазинила, пиридазинила, пирролила, пиазолила, имидазолила и 4- или 5-тиазолила; или бициклический гетероарил, выбранный из имидазопиридинила, в частности имидазо[1,2-a]пиридинила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-4} алкила;

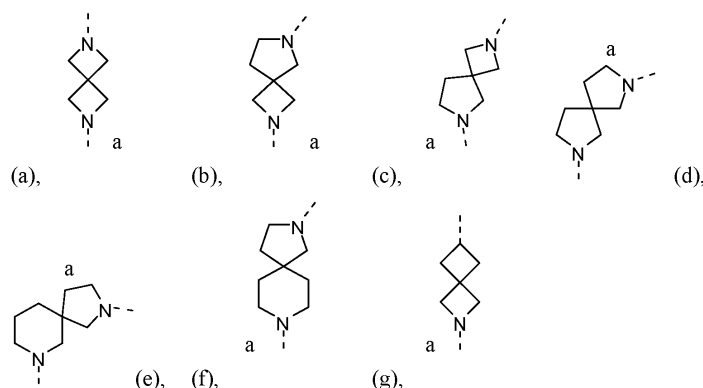
и их фармацевтически приемлемым солям.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), определенным в данном документе, и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R^1 представляет собой CF_3 ;

R^2 представляет собой водород;

L^1 представляет собой связанную по N 7-10-членную насыщенную спирогетеробикиклическую систему, содержащую один или два атома N, выбранную из группы, состоящей из (a), (b), (c), (d), (e), (f) и (g):



где a представляет собой положение связывания с тиенопиримидиновым гетероциклом;

(a) L^2 представляет собой $>CH_2$; и R^3 выбран из группы, состоящей из Ar, Het¹ и 7-10-членной насыщенной спирокарбобикиклической системы; или

(b) $--L^2-R^3$ представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора; и где

Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный заместителем, представляющим собой атом галогена; и

Het¹ представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из 4-, 5- или 6-пиримидинила, пиазинила, пиридазинила, пирролила, пиазолила и имидазолила; или бициклический гетероарил, выбранный из имидазопиридинила, в частности имидазо[1,2-a]пиридинила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-4} алкила;

и их фармацевтически приемлемым солям.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где применяется одно или несколько из следующих ограничений:

(a) R^1 представляет собой CF_3 ;

(b) R^2 представляет собой водород;

(c) L^1 представляет собой связанную по N 7-10-членную насыщенную спирогетеробикиклическую систему, содержащую один или два атома N, выбранную из группы, состоящей из (a), (b), (c), (d), (e), (f) и (g), определенных в данном документе;

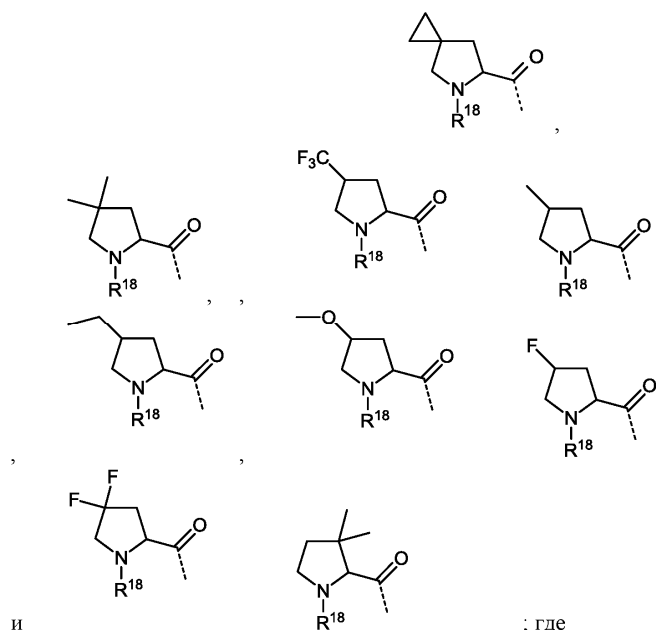
(d) L^1 представляет собой связанную по N 7-10-членную насыщенную спирогетеробикиклическую систему, содержащую один или два атома N, выбранную из группы, состоящей из (a), (b), (c), (d), (e) и (f), определенных в данном документе;

(e) L^1 представляет собой связанную по N 7-10-членную насыщенную спирогетеробикиклическую систему, содержащую один или два атома N, выбранную из группы, состоящей из (c) и (e);

(f) L^2 представляет собой $>CH_2$;

(g) L^2 представляет собой $>CH_2$; и R^3 выбран из группы, состоящей из Ar, Het¹ и 7-10-членной насыщенной спирокарбобикиклической системы;

(h) $--L^2-R^3$ выбран из группы, состоящей из



R^{18} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; где
(i) Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя независимо выбранными заместителями, представляющими собой атом галогена;

(j) Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный одним заместителем, представляющим собой атом галогена;

(k) Ar представляет собой фенил;

(l) Het^1 представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пирозолила, имидазолила, пирролила, 4- или 5-тиазолила, пиридила, пиридазинила, 4-, 5- или 6-пиримидинила и пиазинила; или представляет собой бициклический гетероарил, выбранный из имидазопиридинила, в частности имидазо[1,2-а]пиридинила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-CN$, $-OR^{25}$ и $-NR^{26a}R^{26b}$, где каждый из R^{25} , R^{26a} и R^{26b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

(m) Het^1 представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пирозолила, имидазолила, пирролила, 4- или 5-тиазолила, пиридила, пиридазинила, 4-, 5- или 6-пиримидинила и пиазинила; или представляет собой бициклический гетероарил, выбранный из имидазопиридинила, в частности имидазо[1,2-а]пиридинила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-CN$, $-OR^{25}$ и $-NR^{26a}R^{26b}$, где каждый из R^{25} , R^{26a} и R^{26b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

(n) Het^1 представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пирозолила, имидазолила, пирролила, пиридазинила, 4-, 5- или 6-пиримидинила и пиазинила; или представляет собой бициклический гетероарил, выбранный из имидазопиридинила, в частности имидазо[1,2-а]пиридинила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-4} алкила;

(o) Het^1 представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридазинила, 4-, 5- или 6-пиримидинила и пиазинила, каждый из которых может быть необязательно замещен заместителем, представляющим собой атом галогена;

(p) Het^1 представляет собой бициклический гетероарил, выбранный из имидазопиридинила, в частности имидазо[1,2-а]пиридинил-6-ила или имидазо[1,2-а]пиридинил-2-ила;

(q) 7-10-членная насыщеная спирокарбобициклическая система представляет собой, в частности,



В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R^1 представляет собой CF_3 .

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R^1 представляет собой CF_3 , и при этом R^2 представляет собой водород.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где $-L^2-R^3$ соответствует (a); R^3 представляет собой Het^1 .

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где $-L^2-R^3$ соответствует (a); R^3 представляет собой Het^1 ; и Het^1 представляет собой азетидинил, необязательно замещенный, как определено в любом другом варианте осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где $-L^2-R^3$ соответствует (a); R^3 представляет собой Het^1 или Het^2 ; Het^1 представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиримидинила, пиазанила, пиридазинила, пирролила, пиазолила и имидазолила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^{24}$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-CN$, $-OR^{26}$ и $-NR^{27a}R^{27b}$; и

Het^2 представляет собой неароматический гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из азетидинила, пирролидинила и пиперидинила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^{24}$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного $-OR^{26}$.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar представляет собой фенил, который может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^{24}$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного $-OR^{26}$;

Het^1 представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиримидинила, пиазанила, пиридазинила, фуранила, тиенила, пирролила, пиазолила, имидазолила, 4- или 5-тиазолила, изотиазолила, тиадиазолила и изоксазолила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^{24}$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-CN$, $-OR^{26}$ и $-NR^{27a}R^{27b}$; и

Het^2 представляет собой моноциклический неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^{24}$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного $-OR^{26}$.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

$-L^2-R^3$ соответствует (a), где

L^2 выбран из группы, состоящей из $>CR^{4a}R^{4b}$ и $-CHR^{4a}CHR^5$; где

L^2 связан с атомом азота L^1 ;

R^{4a} выбран из группы, состоящей из $-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$ и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода; $-OR^6$;

$-NR^{7a}R^{7b}$;

$-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$, $-OR^8$ и $-NR^{9a}R^{9b}$;

R^{4b} выбран из группы, состоящей из водорода и метила; и

R^3 выбран из группы, состоящей из Ar , Het^1 , Het^2 и 7-10-членной насыщенной спирокарбобиклической системы.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

$-L^2-R^3$ соответствует (a), где

L^2 представляет собой $>CR^{4a}R^{4b}$; где

L^2 связан с атомом азота L^1 ;

R^{4a} выбран из группы, состоящей из $-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$ и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

R^{4b} представляет собой водород; и

R^3 выбран из группы, состоящей из Ar , Het^1 , Het^2 и 7-10-членной насыщенной спирокарбобиклической системы.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из

других вариантов осуществления, где

--L²-R³ соответствует (а), где

L² представляет собой >CR^{4a}R^{4b}; где

L² связан с атомом азота L¹;

R^{4a} выбран из группы, состоящей из -C(=O)NR^{7a}R^{7b} и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

R^{4b} представляет собой водород; и

R³ выбран из группы, состоящей из Ar и Het².

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

--L²-R³ соответствует (а), где

L² выбран из группы, состоящей из >CR^{4a}R^{4b} и -CHR^{4a}CHR⁵; где

L² связан с атомом азота L¹;

R^{4a} представляет собой -C(=O)NR^{7a}R^{7b};

R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода; -OR⁶; -NR^{7a}R^{7b};

-C(=O)NR^{7a}R^{7b}; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -CN, -OR⁸ и

-NR^{9a}R^{9b};

R^{4b} выбран из группы, состоящей из водорода и метила; и

R³ выбран из группы, состоящей из Ar, Het¹, Het² и 7-10-членной насыщенной спирокарбобифенильной системы.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

--L²-R³ соответствует (а), где

L² представляет собой >CR^{4a}R^{4b}; где

L² связан с атомом азота L¹;

R^{4a} представляет собой -C(=O)NR^{7a}R^{7b};

R^{4b} представляет собой водород; и

R³ выбран из группы, состоящей из Ar, Het¹, Het² и 7-10-членной насыщенной спирокарбобифенильной системы.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

--L²-R³ соответствует (а), где

L² представляет собой >CR^{4a}R^{4b}; где

L² связан с атомом азота L¹;

R^{4a} представляет собой -C(=O)NR^{7a}R^{7b};

R^{4b} представляет собой водород; и

R³ выбран из группы, состоящей из Ar и Het².

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

--L²-R³ соответствует (а), где

L² выбран из группы, состоящей из >CR^{4a}R^{4b} и -CHR^{4a}CHR⁵; где

L² связан с атомом азота L¹;

R^{4a} представляет собой связанный по С 4-7-членный неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода; -OR⁶; -NR^{7a}R^{7b};

-C(=O)NR^{7a}R^{7b}; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -CN, -OR⁸ и

-NR^{9a}R^{9b};

R^{4b} выбран из группы, состоящей из водорода и метила; и

R³ выбран из группы, состоящей из Ar, Het¹, Het² и 7-10-членной насыщенной спирокарбобифенильной системы.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

--L²-R³ соответствует (а), где

L² представляет собой >CR^{4a}R^{4b}; где

L² связан с атомом азота L¹;

R^{4a} представляет собой связанный по С 4-7-членный неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

R^{4b} представляет собой водород; и

R^3 выбран из группы, состоящей из Ar, Het¹, Het² и 7-10-членной насыщенной спирокарбобиклической системы.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

--L²-R³ соответствует (a), где

L² представляет собой >CR^{4a}R^{4b}, где

L² связан с атомом азота L¹;

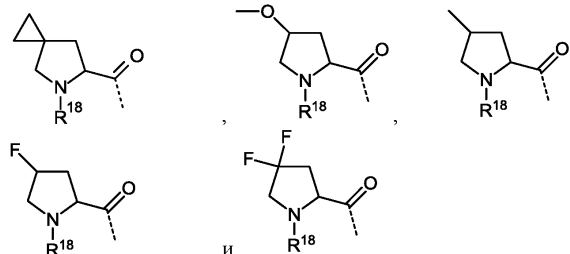
R^{4a} представляет собой связанный по С 4-7-членный неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

R^{4b} представляет собой водород; и

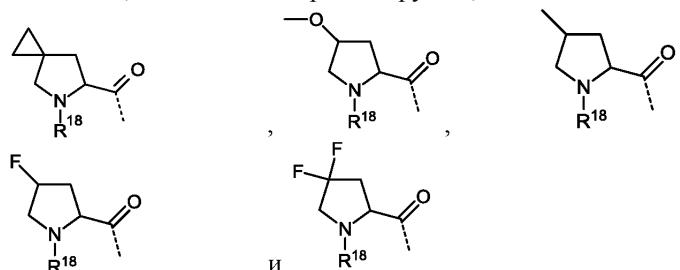
R^3 выбран из группы, состоящей из Ar и Het².

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где L² связан с атомом азота L¹.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где --L²-R³ выбран из группы, состоящей из



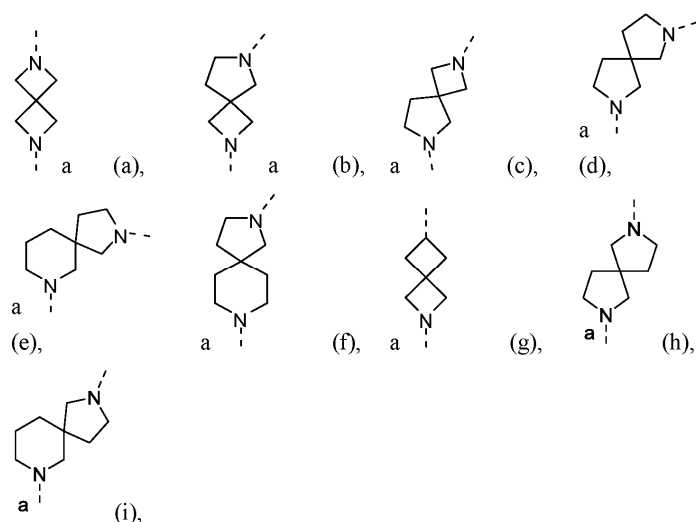
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где --L²-R³ выбран из группы, состоящей из



где R¹⁸ представляет собой водород или метил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

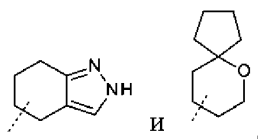
L¹ представляет собой связанную по N 7-10-членную насыщенную спирогетеробиклическую систему, содержащую один или два атома N, выбранную из группы, состоящей из (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h) и (i):



где а означает положение связывания с тиенопиримидиновым гетероциклом.

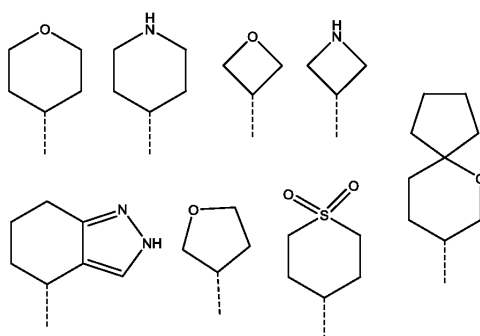
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где Het^2 представляет собой моноциклический гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, описанными в других вариантах осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где Het^2 представляет собой неароматический гетероцикл, выбранный из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, тетрагидропиранила, тетрагидро-2Н-тиопиранил-1,1-диоксида,



каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, описанными в других вариантах осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где Het^2 представляет собой неароматический гетероцикл, выбранный из



каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, описанными в других вариантах осуществления.

Конкретные соединения формулы (I) представляют собой соединения 82, 84, 273 и 274, в том числе их стереоизомерные формы, фармацевтически приемлемые соли, в частности их хлористоводородные соли.

Конкретные соединения формулы (I) представляют собой соединения 82, 84, 273 и 274.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из любых приведенных в качестве примера соединений

и их свободных оснований, фармацевтически приемлемых солей присоединения.

Предполагается, что все возможные комбинации вышеуказанных вариантов осуществления попадают в объем настоящего изобретения.

Способы получения соединений формулы (I).

В этом разделе, как и во всех других разделах, если контекст не указывает на иное, ссылки к формуле (I) также включают все другие подгруппы и их примеры, как определено в данном документе.

Общие способы получения некоторых типичных примеров соединений формулы (I) описаны в данном документе и в конкретных примерах, и, как правило, их получают из исходных веществ, являющихся либо коммерчески доступными, либо получаемыми с помощью стандартных способов синтеза, обычно применяемых специалистами в данной области техники. Подразумевается, что следующие схемы только представляют примеры настоящего изобретения и ни в коей мере не ограничивают настоящее изобретение.

В качестве альтернативы, соединения по настоящему изобретению можно также получать с помощью протоколов реакций, аналогичных описанным на общих схемах, приведенных ниже, в комбинации со стандартными способами синтеза, обычно применяемыми специалистами в области органической химии.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что в реакциях, описанных на схемах, хотя это не всегда явно показано, может потребоваться защита реакционноспособных функциональных групп (например гидрокси-, amino- или карбоксигрупп), если они необходимы в конечном продукте, для того, чтобы избежать их нежелательного участия в реакциях. Например, на схеме 1, фрагмент NH на L¹ связанной по N 7-10-членной насыщенной спирогетеробиициклической системы, содержащей один или два атома N, можно защищать с помощью трет-бутоксикарбонильной защитной группы. В целом, можно применять традиционные защитные группы в соответствии со стандартной практикой. Защитные группы можно удалять на подходящей последующей стадии с применением способов, известных из уровня техники. Это проиллюстрировано в конкретных примерах.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что в реакциях, описанных на схемах, возможно будет целесообразно или необходимо проводить реакцию в инертной атмосфере, такой как, например, в атмосфере газообразного N₂.

Специалисту в данной области техники будет очевидно, что, возможно, будет необходимо охладить реакционную смесь перед обработкой продукта реакции (касается ряда манипуляций, необходимых для выделения и очистки продукта(продуктов) химической реакции, таких как, например, гашение, колоночная хроматография, экстракция).

Специалисту в данной области техники будет понятно, что нагревание реакционной смеси при перемешивании может увеличить выход реакции. В некоторых реакциях можно применять нагревание с помощью микроволнового излучения вместо традиционного нагревания для сокращения общего времени реакции.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что другая последовательность химических реакций, показанная на схемах ниже, может также обеспечивать в результате необходимое соединение формулы (I).

Специалисту в данной области техники будет понятно, что промежуточные соединения и конечные соединения, показанные на схемах ниже, можно дополнительно функционализировать в соответствии со способами, хорошо известными специалисту в данной области техники. Промежуточные соединения и соединения, описанные в данном документе, можно выделять в свободной форме или в виде соли.

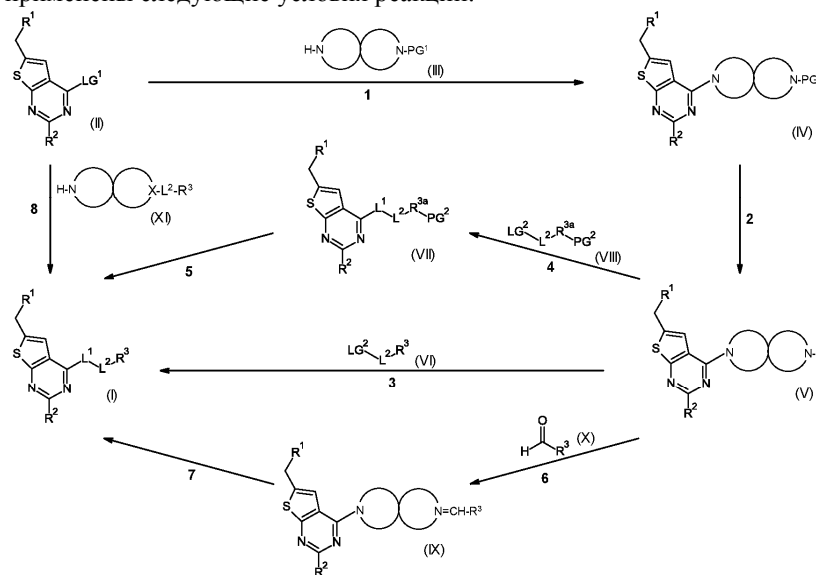
Схема 1.

В целом, соединения формулы (I), где все переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения, можно получать в соответствии со следующей схемой реакции 1. На схеме 1



означает L¹ в виде 7-10-членной насыщенной спирогетеробиициклической системы, содержащей два атома N, и которая связана по N с тиенопиримидиновым гетероциклом, каждый из LG¹ и LG² представляет собой подходящую уходящую группу, такую как, например, галоген или метансульфонил; PG¹ представляет собой подходящую защитную группу, такую как, например, трет-бутоксикарбонил; R^{3a}-PG² представляет собой R³, определенный в формуле (I), с соответствующей защитной группой, такой как, например, трет-бутоксикарбонил, если заместитель R³ содержит аминогруппу. X в формуле (XI) представляет собой CH или N (в формуле (XI) L² может быть связан с углеродом или атомом N). Все остальные переменные на схеме 1 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

На схеме 1 применены следующие условия реакции:



1: при подходящей температуре, как, например, в диапазоне от к.т. до 90°C, в присутствии подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил, или изопропанол, или этанол;

2: при подходящей температуре, находящейся в диапазоне, таком как, например, от 0°C до комнатной температуры, в присутствии подходящих условий расщепления, таких как, например, кислота, такая как HCl или трифторуксусная кислота, в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил или дихлорметан, если PG¹ представляет собой трет-бутилоксикарбонил.

В качестве альтернативы, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в подходящем растворителе, таком как уксусная кислота.

3: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура или температура образования флегмы, в присутствии подходящего основания, такого как, например, карбонат калия или 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ен, в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил или DMSO;

4: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура или 90°C, в присутствии подходящего основания, такого как, например, карбонат калия или 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ен, в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил или DMSO;

5: при подходящей температуре, находящейся в диапазоне, таком как, например, от 0°C до комнатной температуры, в присутствии подходящих условий расщепления, таких как, например, кислота, такая как HCl или трифторуксусная кислота, в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил или дихлорметан, если PG² представляет собой трет-бутилоксикарбонил;

6: при подходящей температуре, такой как, например, при комнатной температуре, далее в присутствии подходящего основания, такого как, например, триметиламин, или подходящей кислоты, такой как, например, уксусная кислота, в подходящем растворителе, таком как, например, безводный дихлорметан, дихлорэтан или тетрагидропирин;

7: при подходящей температуре, например комнатной температуре, в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, NaBH(OAc)₃, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, дихлорэтан или тетрагидропирин; с получением соединения формулы (I), где L¹ представляет собой связанную по N 7-10-членную насыщенную спирогетеробикалическую систему, содержащую два атома N, и L² представляет собой CH₂.

Стадии 6 и 7 можно легко осуществлять посредством процедуры, осуществляемой в одном реакторе.

В качестве альтернативы, стадию 6 и 7 можно осуществлять в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, уксусная кислота, подходящего катализатора, такого как оксид платины, в подходящем растворителе, таком как, например, этанол, при подходящей температуре, такой как, например, 60°C;

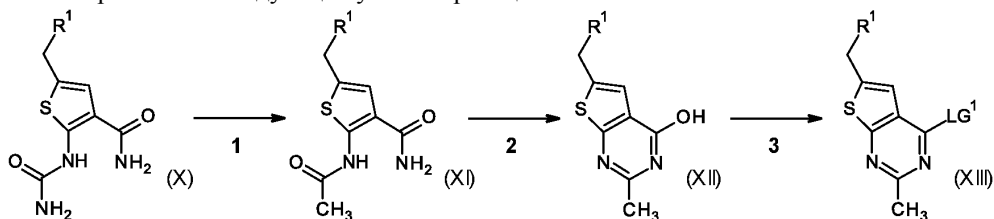
8: при подходящей температуре, такой как, например, при 90°C, в присутствии подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил или изопропанол. На стадии 8 в реагенте формулы (XI) X представляет собой CH или N, и L² и R³ определены в соответствии с объемом настоящего изобретения. Реагенты формулы (XI) либо являются коммерчески доступными, либо их можно получать посредством способов, известных специалисту в данной области техники, из коммерчески доступных исходных веществ, например, путем соответствующих стадий введения защитной группы/удаления защитной группы и взаимопревращения функ-

циональных групп, из исходных веществ, таких как 2-азаспиро[3.3]гептан-6-ол (CAS[1256352-97-2]).

Схема 2.

Промежуточные соединения формулы (II), где R^2 представляет собой метил, можно получать в соответствии со следующей схемой реакции 2, где LG^1 представляет собой подходящую уходящую группу, такую как, например, галоген или метансульфонил. Все остальные переменные на схеме 2 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

На схеме 2 применены следующие условия реакции:



1: при подходящей температуре, такой как, например, температура образования флегмы, в присутствии уксусного ангидрида и подходящего основания, такого как, например, триметиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, толуол;

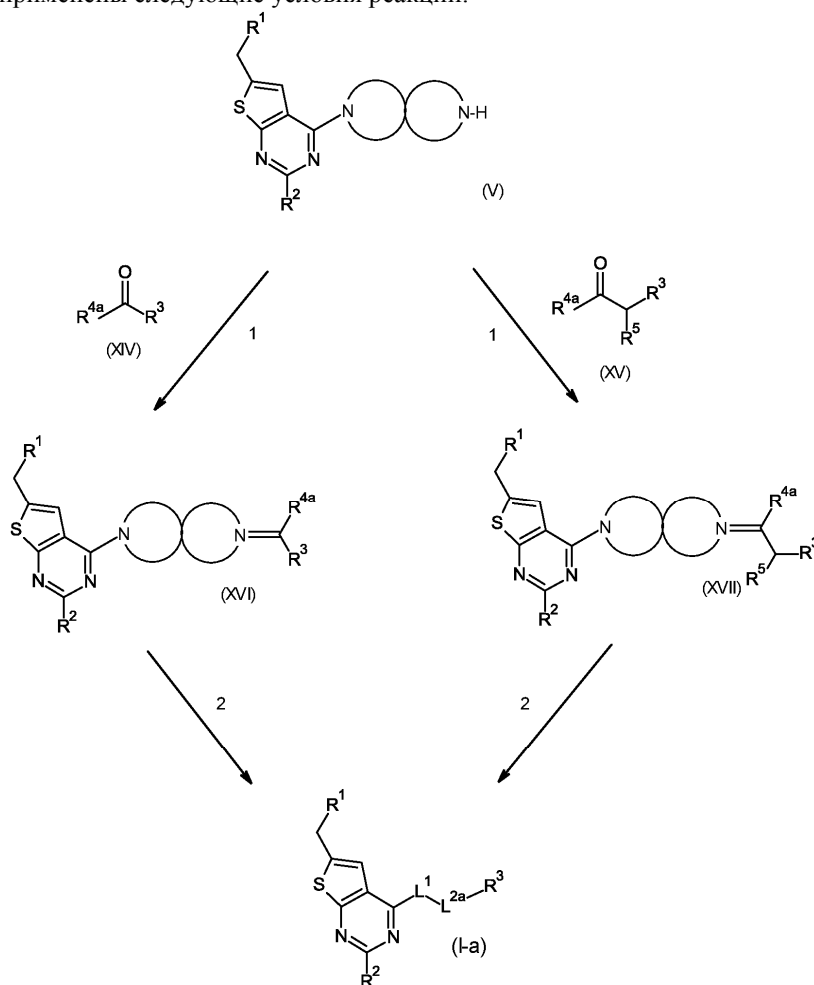
2: при подходящей температуре, такой как, например, температура образования флегмы, в присутствии подходящего основания, такого как гидроксид калия, в подходящем растворителе, таком как, например, этанол;

3: в подходящих условиях реакции для образования уходящей группы, такой как, например, хлор, например, посредством проведения реакции с трихлоридом фосфора при подходящей температуре, такой как 110°C.

Схема 3.

В целом, соединения формулы (I-a), где переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения, но где L^2 ограничен L^{2a} (варианты, которые можно получать с помощью этой схемы), можно получать в соответствии со следующей схемой реакции 3. Все остальные переменные на схеме 3 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения или определены выше.

На схеме 3 применены следующие условия реакции:



1: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура или 45°C, в присутствии этоксида титана(IV) или изопропоксида титана(IV), в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидропиран, дихлорэтан или смесь дихлорэтана и метанола;

В качестве альтернативы, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, с подходящей кислотой или без нее, такой как, например, трифторуксусная кислота, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидропиран;

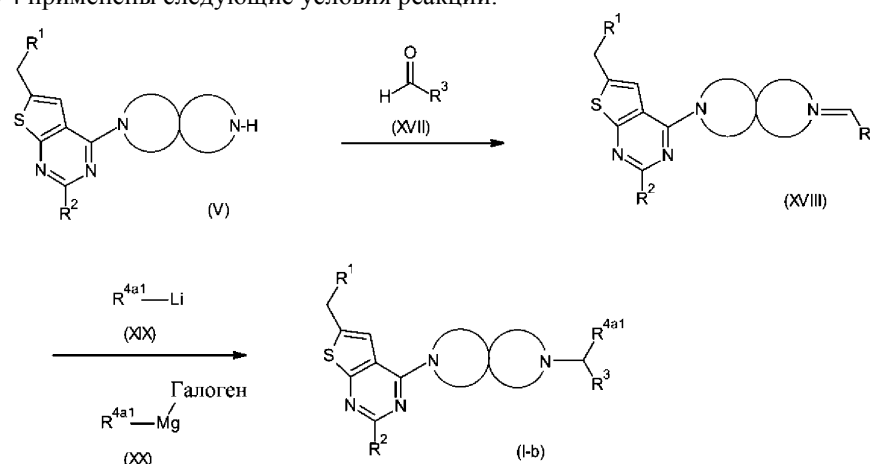
2: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, борогидрид натрия, триацетоксиборогидрид натрия или цианоборогидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидропиран, дихлорэтан или смесь дихлорэтана и метанола;

Стадии 1 и 2 можно осуществлять посредством процедуры, осуществляемой в одном реакторе.

Схема 4.

В целом, соединения формулы (I-b), где R^{4a1} ограничен R^{4a1} , представляющим собой C_{1-4} алкил или связанный по С 4-7-членный неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы, можно получать в соответствии со следующей схемой реакции 4. На схеме 4 галоген означает бром, хлор или йод. Все остальные переменные на схеме 4 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения или определены выше.

На схеме 4 применены следующие условия реакции:



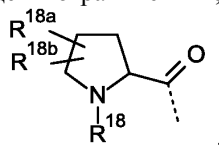
1: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура или 45°C, в присутствии этоксида титана(IV) или изопропоксида титана(IV), в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидропиран;

2: при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от 0°C до комнатной температуры, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран.

Стадии 1 и 2 можно осуществлять посредством процедуры, осуществляемой в одном реакторе.

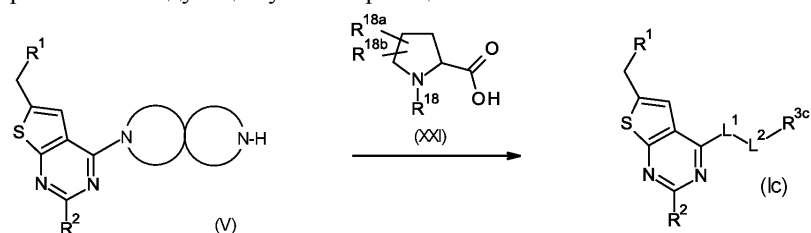
Схема 5.

В целом, соединения формулы (Ic), где R^3 ограничен R^{3c} , представляющим собой



можно получать в соответствии со следующей схемой реакции 5. Все остальные переменные на схеме 5 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения или определены выше. На схеме 5 L^2 связан с атомом N L^1 .

На схеме 5 применены следующие условия реакции:



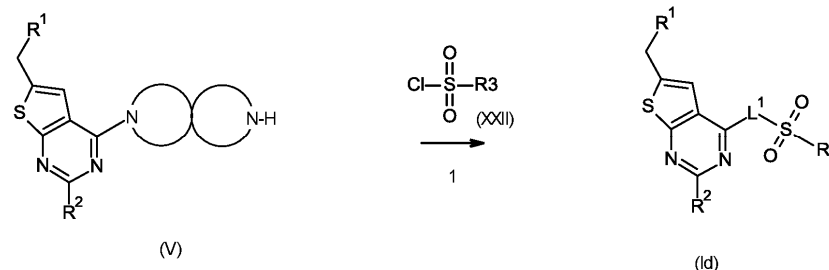
1: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в присутствии подходящего средства для кислотного сочетания, такого как, например, 1-[бис-(диметиламино)метил]-1Н-бензотриазолийгексафторфосфат(1-)3-оксид (HBTU) или 1-[бис-(диметиламино)метил]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат (HATU), в присутствии подходящего основания,

такого как, например, N-этил-N-(1-метилэтил)-2-пропанамин (DIPEA), в подходящем растворителе, таком как N,N-диметилформамид (DMF);

Схема 6.

В целом, соединения формулы (Id), где L^2 ограничен SO_2 , можно получать в соответствии со следующей схемой реакции 6. Все остальные переменные на схеме 6 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения или определены выше. На схеме 6 L^2 ($>SO_2$ на схеме 6) связан с атомом N L^1 .

На схеме 6 применены следующие условия реакции:

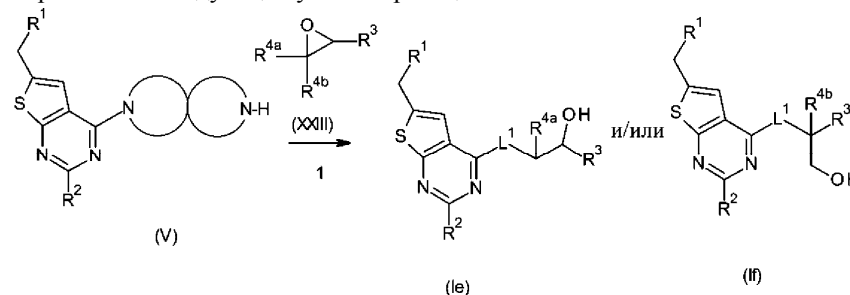


1: при подходящей температуре, например, комнатной температуре, в присутствии подходящего основания, такого как, например, карбонат калия, в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил.

Схема 7.

В целом, соединения формулы (Ie) и (If) можно получать в соответствии со следующей схемой реакции 7. Как в (Ie), так и в (If) часть молекулы L^2 связана с атомом азота L^1 . Все остальные переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения или определены выше.

На схеме 7 применены следующие условия реакции:



1: при подходящей температуре, такой как, например, 60°C, в подходящем растворителе, таком как, например, этанол.

Следует понимать, что если имеются соответствующие функциональные группы, соединения различных формул или какие-либо промежуточные соединения, используемые для их получения, можно дополнительно дериватизировать с помощью одного или нескольких стандартных способов синтеза с применением реакций конденсации, замещения, окисления, восстановления или расщепления. Определенные подходы относительно замещения включают традиционные процедуры алкилирования, арилирования, гетероарилирования, ацилирования, сульфонилирования, галогенирования, нитрования, формилирования и сочетания.

Соединения формулы (I) можно синтезировать в виде рацемических смесей энантиомеров, которые можно отделить друг от друга, следуя известным из уровня техники процедурам разделения. Рацемические соединения формулы (I), содержащие основной атом азота, можно превращать в соответствующие формы диастереомерных солей посредством реакции с подходящей хиральной кислотой. Указанные формы диастереомерных солей затем разделяют, например, с помощью селективной или фракционной кристаллизации, а энантиомеры выделяют оттуда с помощью щелочи. Альтернативный способ разделения энантиомерных форм соединений формулы (I) включает жидкостную хроматографию с применением хиральной неподвижной фазы. Указанные чистые стереохимически изомерные формы также можно получать из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм соответствующих исходных веществ при условии, что реакция протекает стереоспецифически.

При получении соединений по настоящему изобретению может быть необходимым обеспечение защиты удаленной функциональной группы (например, первичного или вторичного амина) промежуточных соединений. Потребность в обеспечении такой защиты будет изменяться в зависимости от природы отдельной функциональной группы и от условий способов получения. Подходящие защитные группы для аминогруппы (NH-Pg) включают ацетил, трифторацетил, трет-бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (CBz) и 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc). Необходимость такой защиты легко определит специалист в данной области техники. Для общего описания защитных групп и их применения см. T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., Wiley, Hoboken, New Jersey, 2007.

Фармакология.

Было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению блокируют взаимодействие менина с белками MLL и онкогенными белками слияния на основе MLL. Следовательно, соединения в соответствии с настоящим изобретением и фармацевтические композиции, содержащие данные соединения, могут быть пригодными для лечения или предупреждения, в частности лечения, заболеваний, таких как рак, миелодиспластический синдром (MDS) и диабет.

В частности, соединения в соответствии с настоящим изобретением и фармацевтические композиции на их основе могут быть пригодными в лечении или предупреждении рака. В соответствии с одним вариантом осуществления виды рака, для которых лечение с помощью ингибиторов менин-MLL по настоящему изобретению может быть целесообразным, включают виды лейкоза, миелому или рак, представляющий собой солидную опухоль (например, рак предстательной железы, рак легкого, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак печени, меланому и глиобластому и т.д.). В некоторых вариантах осуществления виды лейкоза включают виды острого лейкоза, виды хронического лейкоза, виды миелоидного лейкоза, виды миелогенного лейкоза, виды лимфобластного лейкоза, виды лимфоцитарного лейкоза, виды острого миелогенного лейкоза (AML), виды хронического миелогенного лейкоза (CML), виды острого лимфобластного лейкоза (ALL), виды хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), виды Т-клеточного пролимфоцитарного лейкоза (T-PLL), лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов, волосатоклеточный лейкоз (HCL), виды лейкоза с перестройкой MLL, виды лейкоза, ассоциированные с MLL-PTD, виды лейкоза с амплификацией MLL, виды MLL-положительного лейкоза, виды лейкоза, характеризующиеся профилями экспрессии генов HOX/MEIS1 и т.д.

Следовательно, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, а также к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам для применения в качестве лекарственного препарата.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), его таутомера или стереоизомерной формы, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением для изготовления лекарственного препарата.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), его таутомеру или стереоизомерной форме, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, или к фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением для применения в лечении, предупреждении, уменьшении интенсивности, контроле или снижении риска развития нарушений, ассоциированных с взаимодействием менина с белками MLL и онкогенными белками слияния на основе MLL, у млекопитающего, в том числе у человека, лечение или предупреждение которых зависит от блокирования взаимодействия менина с белками MLL и онкогенными белками слияния на основе MLL или облегчается им.

Также, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I), его таутомера или стереоизомерной формы, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением для изготовления лекарственного препарата для лечения, предупреждения, уменьшения интенсивности, контроля или снижения риска развития нарушений, ассоциированных с взаимодействием менина с белками MLL и онкогенными белками слияния на основе MLL, у млекопитающего, в том числе человека, лечение или предупреждение которых зависит от блокирования взаимодействия менина с белками MLL и онкогенными белками на основе MLL или облегчается им.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), его таутомеру или стереоизомерной форме или к его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения в лечении или предупреждении какого-либо из заболеваний, упомянутых в данном документе выше.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), его таутомеру или стереоизомерной форме или к его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения в лечении или предупреждении какого-либо из заболеваний, упомянутых в данном документе выше.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), его таутомера или стереоизомерной формы или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для изготовления лекарственного препарата для лечения или предупреждения какого-либо из болезненных состояний, упомянутых в данном документе выше.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить млекопитающим, предпочтительно людям, для лечения или предупреждения любого из заболеваний, упомянутых выше в данном документе.

С учетом применимости соединений формулы (I), их таутомеров и стереоизомерных форм и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов, предусмотрен способ лечения теплокровных животных, в том числе людей, страдающих каким-либо из заболеваний, упомянутых выше в данном документе.

Указанный способ включает введение, т.е. системное или местное введение, предпочтительно пероральное введение, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), его таутомера или стереоизомерной формы или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата теплокровным животным, в том числе людям.

Вследствие этого настоящее изобретение также относится к способу лечения или предупреждения какого-либо из заболеваний, упомянутых в данном документе выше, включающему введение терапевти-

чески эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением нуждающемуся в этом пациенту.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что терапевтически эффективным количеством соединений по настоящему изобретению является количество, достаточное для обладания терапевтической активностью, и что это количество изменяется *inter alia* в зависимости от типа заболевания, концентрации соединения в терапевтическом составе и состояния пациента. Как правило, количество соединения по настоящему изобретению, подлежащего введению в качестве терапевтического средства для лечения нарушений, указанных в данном документе, будет определяться в каждом конкретном случае лечащим врачом.

Специалисты в области лечения таких заболеваний смогут определить эффективное терапевтическое суточное количество из результатов испытаний, представленных ниже в данном документе. Эффективное суточное терапевтическое количество будет составлять от приблизительно 0,005 мг/кг до 100 мг/кг, в частности, от 0,005 мг/кг до 50 мг/кг, в частности, от 0,01 мг/кг до 50 мг/кг веса тела, более конкретно от 0,01 мг/кг до 25 мг/кг веса тела, предпочтительно от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг, более предпочтительно от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, еще более предпочтительно от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг, наиболее предпочтительно от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг веса тела. Конкретное эффективное суточное терапевтическое количество может составлять 1 мг/кг веса тела, 2 мг/кг веса тела, 4 мг/кг веса тела или 8 мг/кг веса тела. Количество соединения в соответствии с настоящим изобретением, также называемого в данном документе как активный ингредиент, которое необходимо для достижения терапевтического эффекта, может изменяться в каждом конкретном случае, например, для определенного соединения, пути введения, возраста и состояния реципиента, а также конкретного нарушения или заболевания, подлежащего лечению. Способ лечения может также включать введение активного ингредиента согласно схеме от одного до четырех введений в сутки. В данных способах лечения соединения в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно составляют перед введением. Как описано в данном документе ниже, подходящие фармацевтические составы получают с помощью известных процедур с применением хорошо известных и общедоступных ингредиентов.

В настоящем изобретении также предусмотрены композиции для предупреждения или лечения нарушений, указанных в настоящем документе. Указанные композиции содержат терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), его таутомера или стереоизомерной формы или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Хотя активный ингредиент можно вводить отдельно, предпочтительно, если он представлен в виде фармацевтической композиции. Следовательно, в настоящем изобретении дополнительно предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с настоящим изобретением вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Носитель или разбавитель должны быть "приемлемыми" с точки зрения совместимости с остальными ингредиентами композиции и не должны являться вредными для получающих их пациентов.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно получать любыми способами, хорошо известными в области фармации, например с помощью таких способов, как описанные в Gennaro et al. *Remington's Pharmaceutical Sciences* (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, см. в особенности Part 8: *Pharmaceutical preparations and their Manufacture*). Терапевтически эффективное количество конкретного соединения, в форме основания или в форме соли, в качестве активного ингредиента объединяют в однородную смесь с фармацевтически приемлемым носителем, который может принимать ряд форм в зависимости от формы препарата, необходимого для введения. Желательно, чтобы данные фармацевтические композиции находились в стандартной лекарственной форме, предпочтительно подходящей для системного введения, такого как пероральное, чрескожное или парентеральное введение; или для местного введения, как, например, с помощью ингаляции, назального спрея, глазных капель или с помощью крема, геля, шампуня и т.п. Например, при получении композиций в виде лекарственной формы для перорального введения можно использовать любые обычные фармацевтические среды, такие как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п., в случае жидких препаратов для перорального введения, таких как суспензии, сиропы, настойки и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т.п., в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Благодаря своей простоте введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее преимущественные стандартные лекарственные формы для перорального введения, в случае которых, несомненно, используют твердые фармацевтические носители. В случае композиций для парентерального введения носитель обычно будет содержать стерильную воду, по меньшей мере в значительной степени, хотя может включать и другие ингредиенты, например, для улучшения растворимости. Например, можно получать растворы для инъекций, в которых носитель содержит физиологический раствор, раствор глюкозы или смесь физиологического раствора и раствора глюкозы. Также можно получать суспензии для инъекций, в случае которых можно использовать соответствующие жидкие носители, суспендирующие средства и т.п. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель необязательно содержит средство, улучшающее проникновение, и/или подходящее смачивающее средство, необязательно в

комбинации с подходящими добавками любой природы в минимальных пропорциях, при этом добавки не оказывают никаких существенных вредных воздействий на кожу. Указанные добавки могут облегчать введение в кожу и/или могут быть полезными для получения требуемых композиций. Данные композиции можно вводить различными путями, например, посредством трансдермального пластыря, путем точечного нанесения или в виде мази.

Особенно преимущественно для простоты введения и однородности дозирования составлять вышеупомянутые фармацевтические композиции в виде стандартной лекарственной формы. Стандартные лекарственные формы в контексте данного описания и формулы изобретения относятся к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единиц дозирования, при этом каждая единица содержит заранее определенное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения необходимого терапевтического эффекта, совместно с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких стандартных лекарственных форм являются таблетки (в том числе делимые таблетки или таблетки, покрытые оболочкой), капсулы, пилюли, пакеты с порошкообразным продуктом, пластинки, растворы или суспензии для инъекций, чайные ложки с верхом, столовые ложки с верхом и т.п., а также их отдельные кратные количества.

Соединения по настоящему изобретению можно применять для системного введения, такого как пероральное, чрескожное или парентеральное введение; или для местного введения, как, например, с помощью ингаляции, назального спрея, глазных капель или с помощью крема, геля, шампуня или т.п. Соединения предпочтительно вводят перорально. Точная доза и частота введения зависят от конкретного применяемого соединения формулы (I), конкретного состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, подлежащего лечению, возраста, массы, пола, степени тяжести нарушения и общего физического состояния конкретного пациента, а также от другого медикаментозного лечения, которое индивидуум может получать, что хорошо известно специалистам в данной области. Более того, очевидно, что указанное эффективное суточное количество может быть снижено или увеличено в зависимости от реакции подвергаемого лечению субъекта и/или в зависимости от оценки врача, назначающего соединения по настоящему изобретению.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить сами по себе или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Комбинированная терапия включает введение единого дозированного фармацевтического состава, который содержит соединение в соответствии с настоящим изобретением и одно или несколько дополнительных терапевтических средств, а также введение соединения в соответствии с настоящим изобретением и каждого дополнительного терапевтического средства в своем собственном отдельном дозированном фармацевтическом составе. Например, соединение в соответствии с настоящим изобретением и терапевтическое средство можно вводить пациенту вместе, в единой пероральной дозированной композиции, такой как таблетка или капсула, или каждое средство можно вводить по отдельности в дозированных составах для перорального введения.

Следовательно, вариант осуществления настоящего изобретения относится к продукту, содержащему в качестве первого активного ингредиента соединение в соответствии с настоящим изобретением, а в качестве дополнительного активного ингредиента - одно или несколько противораковых средств, в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении пациентов, страдающих раком.

Одно или несколько других медицинских средств и соединение в соответствии с настоящим изобретением можно вводить одновременно (например, в отдельных или единичных композициях) или последовательно в произвольном порядке. В последнем случае, два или более соединений будут введены на протяжении периода и в количестве и способом, которые являются достаточными для гарантирования того, что достигнут преимущественный или синергический эффект. Следует понимать, что предпочтительный способ и порядок введения и соответствующие величины доз и режимы для каждого компонента комбинации будут зависеть от конкретного другого медицинского средства и соединения по настоящему изобретению, подлежащих введению, их пути введения, конкретного состояния, в частности опухоли, подлежащего лечению, и конкретного хозяина, подлежащего лечению. Оптимальный способ и порядок введения, а также величины доз и схема могут быть легко определены специалистами в данной области техники с применением стандартных способов и с учетом информации, изложенной в данном документе.

Весовое соотношение соединения в соответствии с настоящим изобретением и одного противоракового средства или нескольких других противораковых средств, вводимых в виде комбинации, может быть определено специалистом в данной области техники. Указанное соотношение, точная дозировка и частота введения зависят от конкретного применяемого соединения в соответствии с настоящим изобретением и другого противоракового(противораковых) средства(средств), конкретного состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, подлежащего лечению, возраста, массы тела, пола, рациона, времени введения и общего физического состояния конкретного пациента, способа введения, а также от другого медикаментозного лечения, которые индивидуум может получать, что хорошо известно специалистам в данной области. Более того, очевидно, что эффективное суточное количество можно уменьшать или

увеличивать в зависимости от реакции субъекта, подвергаемого лечению, и/или в зависимости от оценки лечащего врача, назначающего соединения по настоящему изобретению. Конкретное весовое соотношение для данного соединения формулы (I) и другого противоракового средства может находиться в диапазоне от 1/10 до 10/1, более конкретно, от 1/5 до 5/1, еще более конкретно, от 1/3 до 3/1.

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение.

Примеры

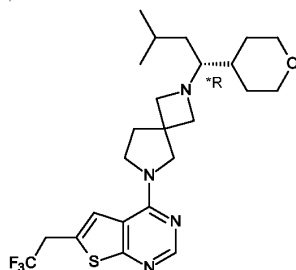
Некоторые способы получения соединений по настоящему изобретению проиллюстрированы в следующих примерах. Если не указано иное, то все исходные вещества получали от коммерческих поставщиков и применяли без дополнительной очистки.

Далее в данном документе термины: "ACN" или "MeCN" означает ацетонитрил, "DCM" означает дихлорметан, "DIPEA" означает N,N-диизопропилэтиламин, "DIPE" или "DiPE" означает диизопропиловый эфир, "ч." означает час(часы), "мин" означает минуту(минуты), "DMF" означает диметилформамид, "DSC" означает дифференциальную сканирующую калориметрию, "TEA" или "Et₃N" означает триэтиламин, "Et₂O" означает диэтиловый эфир, "EtOAc" или "EA" означает этилацетат, "EtOH" означает этанол, "HPLC" означает высокоэффективную жидкостную хроматографию, "iPrOH" означает изопропиловый спирт, "LC/MS" означает жидкостную хроматографию/масс-спектрометрию, "MeOH" означает метанол, "ЯМР" означает ядерный магнитный резонанс, "к.т." или "КТ" означает комнатную температуру, "SFC" означает сверхкритическую флюидную хроматографию, "OR" означает оптическое вращение, "насыщ. водн." означает насыщенный водный. "AcCl" означает ацетилхлорид, "AcOH" или "HOAc" означает уксусную кислоту, "BOC" или "Boc" означает трет-бутилоксикарбонил, "Celite®" означает диатомовую землю, "CH₃COONH₄" означает ацетат аммония, "COMU®" означает (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбения гексафторфосфат, "CO₂" означает диоксид углерода, "DCE" означает дихлорэтан, "DMAP" означает диметиламинопиридин, "DMSO" означает диметилсульфоксид, "DBU" означает 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундецен-7, "EDCI.HCl" означает 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимида гидрохлорид, "ee" означает энантиомерный избыток, "экв." или "эквив." означает эквивалент(эквиваленты), "EtMgBr" означает бромэтилмагний, "EtOAc" означает диэтиловый эфир, "EtOAc" означает этилацетат, "Et₃N" или "TEA" означает триэтиламин, "EtOH" означает этанол, "ч." означает час(часы), "HATU" означает O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N,N-тетраметилурония гексафторфосфат, "HCl" означает хлористоводородную кислоту, "НОВТ" означает N-гидроксibenзотризола моногидрат, "H₂O" означает воду, "iPrMgCl" означает хлорид изопропилмагния, "iPrNH₂" означает изопропиламин, "K₂CO₃" означает карбонат калия, "Me-THF" означает 2-метилтетрагидрофуран, "MeMgBr" или "CH₃MgBr" означает бромид метилмагния, "MeOH" означает метанол, "MgSO₄" означает сульфат магния, "мин" означает минуту(минуты), "NaBH(OAc)₃" означает триацетоксиборгидрид натрия, "NaBH₃CN" означает цианоборгидрид натрия, "Na₂CO₃" означает карбонат натрия, "NaH" означает гидрид натрия, "NaHCO₃" означает гидрокарбонат натрия, "NaOH" означает гидроксид калия, "Na₂SO₄" означает сульфат натрия, "NH₄Cl" означает хлорид аммония, "NH₄HCO₃" означает бикарбонат аммония, "NH₄OH" означает 30% водный раствор аммиака, "колич. или количеств." означает количественный, "R_t" означает время удерживания, "SFC" означает сверхкритическую флюидную хроматографию, "T" означает температуру, "TBAF" означает фторид тетрабутиламмония, "TBDMS" или "SMDBT" означает трет-бутилдиметилсилил, "TFA" или "CF₃COOH" означает трифторуксусную кислоту, "THF" означает тетрагидрофуран, "Ti(OEt)₄" означает этоксид титана, "Ti(OiPr)₄" означает изопропоксид титана, "об." означает объем, "F₃C" или "CF₃" означает трифторметил, "HBTU" означает 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-бензотриазолийгексафторфосфат(1-)-3-оксид.

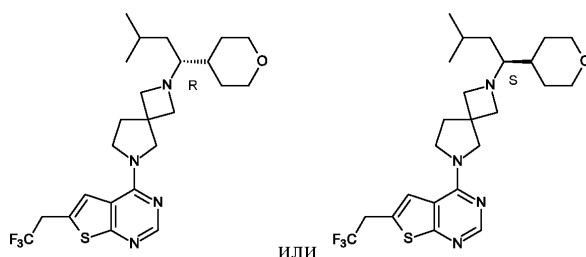
Специалисту в данной области техники будет понятно, что соединения, синтезируемые с использованием указанных протоколов, могут существовать в виде сольвата, например, гидрата, и/или могут содержать остаточный растворитель или незначительные примеси. Соединения, выделенные в форме соли, могут иметь целочисленную стехиометрию, т.е. моно- или дисоли, или промежуточную стехиометрию.

Стереохимическую конфигурацию для центров в некоторых соединениях можно обозначать "R" или "S", если смесь(смеси) разделяли; для некоторых соединений стереохимическая конфигурация при указанных центрах была обозначена как "*R" (элюированное первым из колонки в случае описанных в протоколе синтеза условий для колонки и если присутствует только один стереоцентр) или "*S" (элюированное вторым из колонки в случае описанных в протоколе синтеза условий для колонки и если присутствует только один стереоцентр), если абсолютная стереохимия не определена (даже если связи нарисованы стереоспецифично), хотя соединение само по себе было выделено в виде одного стереоизомера и является энантиомерно чистым.

Например, будет понятно, что соединение 179



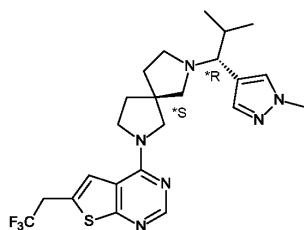
представляет собой



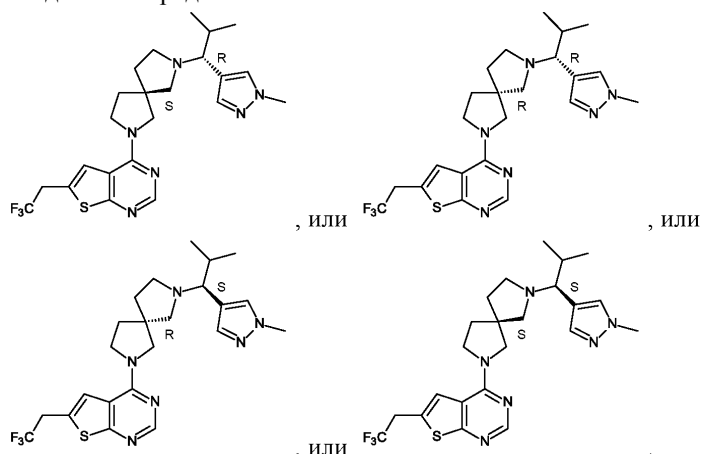
Соединения, характеризующиеся двумя стереоцентрами, у которых только одна стереохимическая конфигурация одного стереоцентра указана с помощью * (например, *R или *S) (см., например, соединение 186 или 281), следуют аналогичному правилу, указанному выше. Это означает, что абсолютная стереохимическая конфигурация стереоцентра, указанная с помощью *, не определена (даже если связи нарисованы стереоспецифично), хотя соединение является энантимерно чистым при указанном центре.

Для соединений, таких как 188, 189, 190, 191, 235, 236, 237 и 238, где стереохимическая конфигурация двух стереоцентров указана с помощью * (например, *R или *S), абсолютная стереохимия стереоцентров не определена (даже если связи нарисованы стереоспецифично), хотя соединение само по себе было выделено в виде одного стереоизомера и является энантимерно чистым. В данном случае конфигурация первого стереоцентра не зависит от конфигурации второго стереоцентра в том же соединении.

Например, для соединения 188



это означает, что соединение представляет собой



Абзацы выше про стереохимические конфигурации также применимы к промежуточным соединениям.

Термин "энантимерно чистый", применяемый в данном документе, означает, что продукт содержит по меньшей мере 80% по весу одного энантиомера и 20% по весу или меньше другого энантиомера. Предпочтительно продукт содержит по меньшей мере 90% по весу одного энантиомера и 10% по весу или меньше другого энантиомера. В наиболее предпочтительном варианте осуществления термин "энантимерно чистый" означает, что композиция содержит по меньшей мере 99% по весу одного энантиомера и 1% или меньше другого энантиомера.

Если промежуточное соединение или соединение в экспериментальной части ниже указано как "соль HCl", "соль HCOOH" или "соль TFA" без указания числа эквивалентов HCl или TFA, это означает, что число эквивалентов HCl или TFA не определяли.

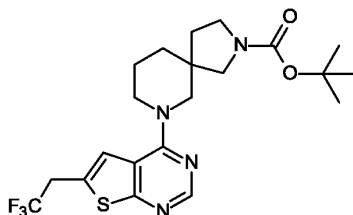
Специалисту в данной области техники будет понятно, что, даже если это не указано явно в экспериментальных протоколах ниже, как правило, после очистки посредством колоночной хроматографии необходимые фракции собирали и растворитель выпаривали.

В случае, если не указывается стереохимия для спироцикла, обозначаемого как L1, то это означает смесь стереоизомеров, если не указано иное или четко не следует из контекста.

Если стереоцентр обозначается "RS", то это означает, что получали рацемическую смесь при указанном центре, если не указано иное.

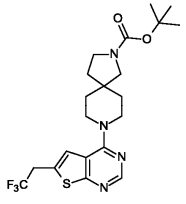
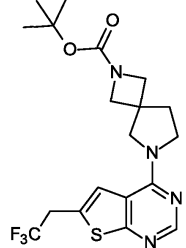
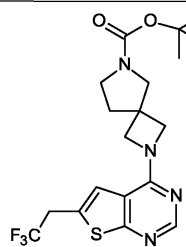
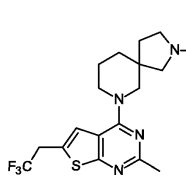
A. Получение промежуточных соединений.

Получение промежуточного соединения 1

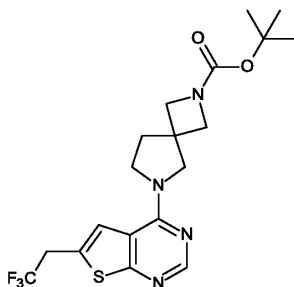


Смесь 4-хлор-6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидина (525 мг, 2,08 ммоль), полученного как описано в Journal of Medicinal Chemistry (2016), 59(3), 892-913, трет-бутил-2,7-дiazаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (550 мг, 2,29 ммоль) и DIPEA (1,43 мл, 8,3 ммоль) в ACN (12 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Раствор охлаждали и смесь выливали в охлажденную воду, продукт экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: частицы неправильной формы, 15-40 мкм, 50 г, подвижная фаза: DCM/MeOH: градиент от 100/0 до 99/1). Содержащие продукт фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 770 мг (выход 81%) промежуточного соединения 1.

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 1, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер промежуточного соединения	Структура	Количество (мг)	Выход (%)
Промежуточное соединение 2 (из CAS[336191-17-4] и [1628317-85-0])		350	100
Промежуточное соединение 3 (из CAS[885270-84-8] и [1628317-85-0])		200	73
Промежуточное соединение 4 (из CAS[885270-86-0] и [1628317-85-0])		660	78
Промежуточное соединение 5 (из CAS[885268-42-8] и промежуточное соединение 15)		355	57

Получение промежуточного соединения 3



Раствор 4-хлор-6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидина (11,4 г; 44,96 ммоль), трет-бутил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (10,5 г; 49,46 ммоль) и DIPEA (15,5 мл; 89,93 ммоль) в iPrOH (183 мл) нагревали при 90°C в течение ночи. Раствор охлаждали до к.т. и раствор выливали в воду, затем экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и отфильтровывали.

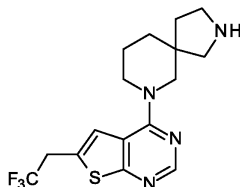
Осадок (в водном слое) отфильтровывали, промывали с помощью небольших количеств DCM и объединяли с предыдущим фильтратом. Растворитель выпаривали с получением 19,9 г коричневого твердого вещества. Остаток поглощали диэтиловым эфиром, осадок фильтровали и высушивали с получением 18,5 г бледно-коричневого твердого вещества, представляющего собой промежуточное соединение 3 (96%).

Альтернативное получение промежуточного соединения 3.

К смеси 4-хлор-6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидина (3,00 г, 11,9 ммоль) и трет-бутил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (2,5 г, 11,8 ммоль) в EtOH (50 мл) одной порцией добавляли DIPEA (2 г, 15,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь выпаривали и остаток растворяли в EA (200 мл). Раствор промывали водой (100 мл×2), высушивали над Na₂SO₄, филь-

тровали и выпаривали с получением промежуточного соединения 3 (5,10 г, 11,9 ммоль, выход 100%) в виде коричневого масла.

Получение промежуточного соединения 6

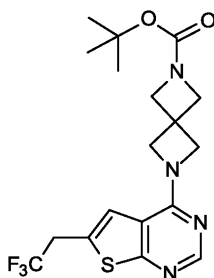


Смесь промежуточного соединения 1 (770 мг, 1,69 ммоль) и раствора 4 н. HCl в диоксане (4,22 мл, 16,9 ммоль) в ACN (45 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь выливали в ледяную воду, повышали ее основность с помощью 3 н. NaOH, продукт экстрагировали с помощью DCM, органический слой высушивали над MgSO₄, выпаривали до сухого состояния с получением 670 мг промежуточного соединения 6, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 6, начиная с соответствующих исходных веществ.

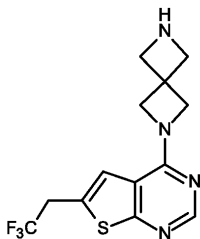
Номер промежуточного соединения	Структура	Количество (мг)	Выход (%)
Промежуточное соединение 7 (из промежуточного соединения 2)	 Соль HCl	320	
Промежуточное соединение 8 (из промежуточного соединения 4)	 Соль HCl	582	

Получение промежуточного соединения 9



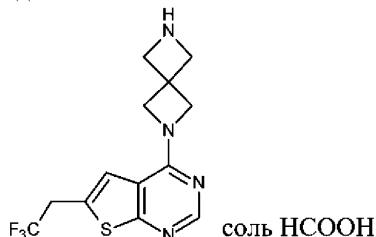
В герметично закрытой пробирке 4-хлор-6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидин (0,6 г, 2,37 ммоль), полученный как описано в Journal of Medicinal Chemistry (2016), 59(3), 892-913, трет-бутил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (0,57 г, 2,85 ммоль), DIPEA (0,82 мл, 4,75 ммоль) в iPrOH (15 мл) нагревали при 90°C в течение 2 ч. Раствор охлаждали до к.т. и реакционную смесь выливали в воду, затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенный продукт кристаллизовали из Et₂O с получением 0,6 г (выход 61%) промежуточного соединения 9.

Получение промежуточного соединения 10



Смесь промежуточного соединения 9 (4,43 г; 10,69 ммоль) в муравьиной кислоте (24 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали. Остаток дважды поглощали с помощью Et₂O и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы; 80 г; подвижная фаза: 90% DCM, 10% MeOH, 1% NH₄OH). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 3,34 г (99%) промежуточного соединения 10.

Получение промежуточного соединения 10b

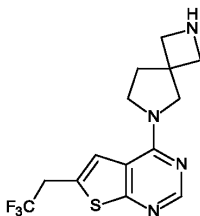


Смесь промежуточного соединения 9 (0,55 г, 1,33 ммоль) в муравьиной кислоте (3 мл) перемешивали при к.т. в течение 20 ч. Смесь выпаривали в вакууме с получением остатка, который дважды поглощали с помощью Et₂O и выпаривали до сухого состояния с получением 0,4 г (выход 96%) промежуточного соединения 10b (соль муравьиной кислоты). Неочищенный продукт использовали без какой-либо дополнительной очистки на следующей стадии.

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 10b, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер промежуточного соединения	Структура
Промежуточное соединение 12 (из промежуточного соединения 5)	соль HCOOH

Получение промежуточного соединения 11

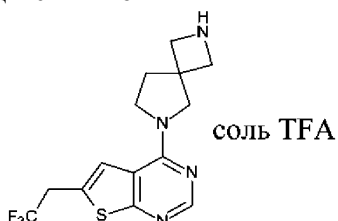


Смесь промежуточного соединения 3 (8,57 г; 20 ммоль) в муравьиной кислоте (51 мл) перемешивали при к.т. в течение 20 ч. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение выходных. Смесь выпаривали и остаток охлаждали до 5°C, поглощали с помощью DCM и нейтрализовали с помощью 3 н. водного раствора NaOH. Органический слой промывали водой, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (7,63 г оранжевого масла) очищали посредством хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 120 г, подвижная фаза: 1% NH₄OH, 85% DCM, 15% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 3,65 г желтого масла, представляющего собой промежуточное соединение 11 (56%).

Альтернативное получение промежуточного соединения 11.

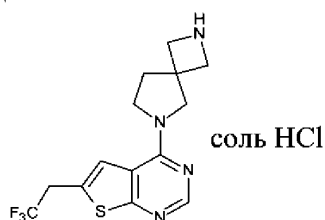
TFA (17,9 мл; 233,38 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 3 (5 г; 11,67 ммоль) в DCM (130 мл) при 5°C и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью гептана и выпаривали до сухого состояния (3×) с получением 10,7 г коричневого масла. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 40 мкм; 220 г, подвижная фаза: 1% NH₄OH, 90% DCM, 10% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (4 г) солюбилизировали с помощью DCM и продукт кристаллизовали. Смесь выпаривали и несколько раз поглощали с помощью ACN и растворитель выпаривали с получением 4 г бледно-желтого твердого вещества, представляющего собой промежуточное соединение 11.

Получение промежуточного соединения 11b



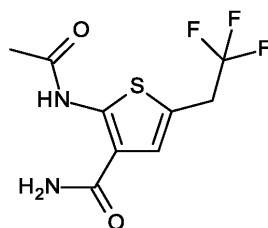
TFA (2,2 мл; 28 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 3 (600 мг; 1,4 ммоль) в DCM (13 мл) при 0°C, затем реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния с получением 1,26 г промежуточного соединения 11b в виде соли TFA. Продукт непосредственно применяли без какой-либо дополнительной очистки.

Получение промежуточного соединения 11c



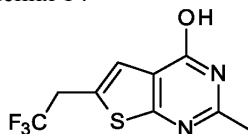
Раствор 4 М HCl в диоксане (150 мл) добавляли к промежуточному соединению 3 (6,5 г; 15,17 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь выпаривали под вакуумом с получением 5,7 г желтого твердого вещества, представляющего собой промежуточное соединение 11c в виде соли HCl. Продукт применяли без очистки для следующей стадии.

Получение промежуточного соединения 13



Уксусный ангидрид (1 мл, 10,7 ммоль) по каплям добавляли при к.т. к раствору 2-амино-5-(2,2,2-трифторэтил)тиофен-3-карбоамида (2 г, 8,92 ммоль) в толуоле (50 мл) и триметиламина (6,2 мл, 44,6 ммоль). Раствор нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч, выливали в воду, экстрагировали с помощью EtOAc и промывали солевым раствором (×2). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния, неочищенный продукт поглощали с помощью EtOAc и осадок фильтровали с получением 1,5 г промежуточного соединения 13 (выход 63%/коричневое твердое вещество).

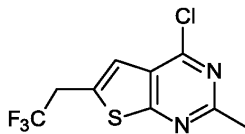
Получение промежуточного соединения 14



К раствору промежуточного соединения 13 (1,5 г, 5,63 ммоль) в EtOH (70 мл) при к.т. по каплям добавляли 1 М раствор KOH. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, затем смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., затем выливали в ледяную воду, подкисляли с помощью 3 н. HCl, экстрагировали с помощью DCM и декантировали. Объединенные органические слои промывали солевым раствором и высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток кристаллизовали из Et₂O с получением 0,7 г проме-

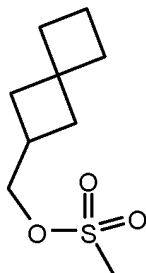
жуточного соединения 14 (выход 50%), которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Получение промежуточного соединения 15



Промежуточное соединение 14 (0,7 г, 2,82 ммоль) и трихлорид фосфора (5 мл) нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., затем выпаривали до сухого состояния. Остаток осторожно поглощали с помощью льда и DCM, повышали его основность с помощью водного раствора K_2CO_3 (10%) и органический слой промывали водой, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением 0,75 г (выход 99%) промежуточного соединения 15, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

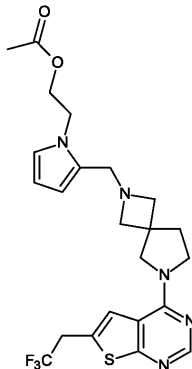
Получение промежуточного соединения 16



Спиро[3.3]гептан-2-илметилметансульфонат.

К раствору спиро[3.3]гептан-2-илметанола (153 мг, 1,08 ммоль) в 4 мл DCM добавляли TEA (0,464 мл, 3,2 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Затем по каплям добавляли метилсульфонилхлорид (0,184 г, 1,605 ммоль), обеспечивали нагревание смеси до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли водный насыщенный раствор $NaHCO_3$ (30 мл) и DCM (30 мл). Смесь разделяли, органический слой собирали, промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали с получением 300 мг промежуточного соединения 16 в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Получение промежуточного соединения 17



В потоке N_2 к раствору промежуточного соединения 11с (400 мг) и TEA (0,38 мл, 2,76 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли 1-[2-(ацетилокси)этил]-1Н-пиррол-2-карбоксальдегид (200 мг, 1,11 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Добавляли $NaBH(OAc)_3$ (390 мг, 1,84 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 48 ч. Затем ее выливали в ледяную воду, и смесь разделяли, и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, затем высушивали над $MgSO_4$ и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: $SiOH$ с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г, подвижная фаза: DCM/MeOH: 97/3). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали под вакуумом с получением 180 мг промежуточного соединения 17.

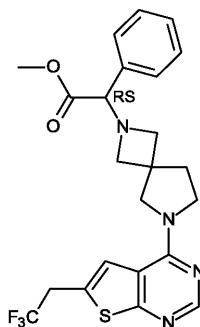
Получение промежуточного соединения 35.

1Н-Пиразол-4-карбальдегид (0,5 г; 5,2 ммоль) и карбонат цезия (3,39 г; 10,4 ммоль) разбавляли в ACN (10 мл). Затем добавляли 2-бромэтилметилловый эфир (0,636 мл; 6,77 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную смесь разделяли между насыщенным раствором $NaHCO_3$ и EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали.

Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiO_2 с частицами неправильной формы, 120 г, DCM/MeOH: от 100/0 до 95/5). Фракции, содержащие продукт, смешивали и концентрировали

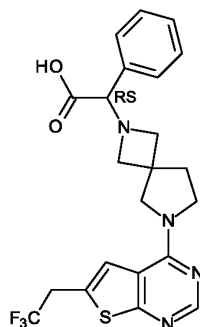
с получением 439 мг (55%) промежуточного соединения 35.

Получение промежуточного соединения 20



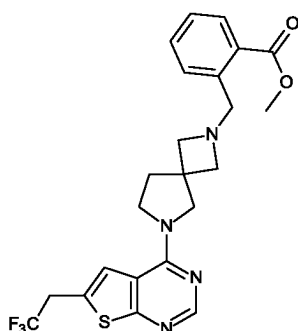
Промежуточное соединение 11 (150 мг, 0,46 ммоль), (+/-)-метил-альфа-бромфенилацетат (0,08 мл, 0,50 ммоль) и K_2CO_3 (127 мг; 0,92 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г, подвижная фаза: DCM/MeOH (+10% NH_4OH): градиент от 97/3 до 95/5). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 162 мг (выход 74%) промежуточного соединения 20.

Получение промежуточного соединения 32



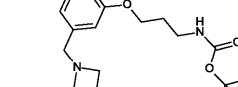
Моногидрат гидроксида лития (71 мг; 1,7 ммоль) добавляли при к.т. к раствору промежуточного соединения 20 (162 мг; 0,34 ммоль) в THF (3 мл) и воде (3 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, затем концентрировали и подкисляли с помощью водного раствора 3 н. HCl (pH 2-4). Осадок фильтровали и высушивали с получением 33 мг (21%) промежуточного соединения 32 (чистота 90% на основании данных LC/MS). Исходный слой выпаривали до сухого состояния с получением 243 мг неочищенной фракции с промежуточным соединением 32.

Получение промежуточного соединения 54

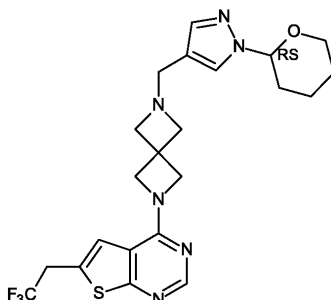


Промежуточное соединение 11с (333 мг), метил-2-формилбензоат (148,5 мг; 0,905 ммоль), $NaBH(OAc)_3$ (872 мг; 4,11 ммоль) и триметиламин (250 мг; 2,47 ммоль) смешивали в дихлорэтаноле (16 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Затем добавляли водный раствор $NaHCO_3$ (1 мл) и смесь экстрагировали с помощью DCM (4×15 мл). Органические слои отделяли, смешивали, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением 450 мг промежуточного соединения 54 в виде белого твердого вещества.

Промежуточные соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 54, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер промежуточного соединения	Структура	Количество (мг)	Выход (%)
Промежуточное соединение 44 (из промежуточного соединения 11с и промежуточного соединения 52)		340	

Получение промежуточного соединения 47

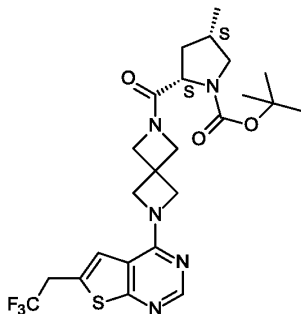


Смесь промежуточного соединения 10b (150 мг), 1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-Ш-пиразол-4-карбоксальдегида (225 мг; 1,249 ммоль) и АсОН (24 мкл; 0,416 ммоль) в дихлорэтане (4,5 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли NaBH(OAc)₃ (265 мг; 1,249 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, выливали в 10% водный раствор K₂CO₃ и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой декантировали, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 24 г; подвижная фаза: градиент от 0% MeOH, 100% DCM до 10% MeOH, 90% DCM). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 150 мг промежуточного соединения 47.

Промежуточные соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 47, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер промежуточного соединения	Структура	Количество (мг)	Выход (%)
Промежуточное соединение 48 (из промежуточного соединения 10b и 1-(оксан-2-ил)пиразол-3-карбальдегида)		158	

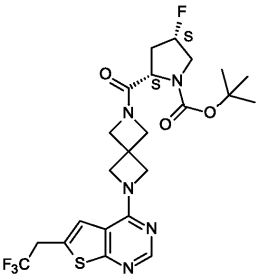
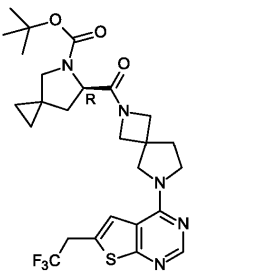
Получение промежуточного соединения 25



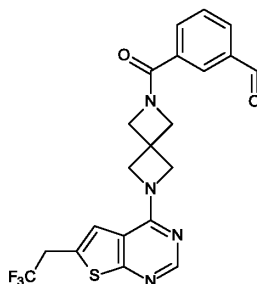
Смесь (4S)-1-Вос-4-метил-L-пролина (174 мг, 0,761 ммоль), HBTU (288 мг, 0,761 ммоль) и DIPEA (0,65 мл, 3,804 ммоль) в DMF (7,5 мл) перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли раствор промежуточного соединения 10 (250 мг, 0,761 ммоль) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, повышали ее основность с помощью 10% водного раствора K_2CO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой, за-

тем соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (490 мг) очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 40 г; подвижная фаза: $\text{NH}_4\text{OH}/\text{DCM}/\text{MeOH}$: 0,5/95/5). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 330 мг (выход 82%) промежуточного соединения 25.

Промежуточные соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 25, начиная с соответствующих исходных веществ.

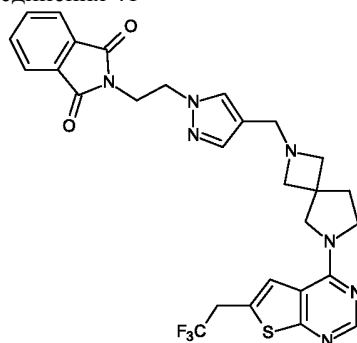
Номер промежуточного соединения	Структура	Количество (мг)	Выход (%)
Промежуточное соединение 26 (из промежуточного соединения 10b и N-Вос-(2S,4S)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты)		200	
Промежуточное соединение 27 (из промежуточного соединения 11 и (R)-5-Вос-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновой кислоты)		250	100

Получение промежуточного соединения 104



DIPEA (0,48 мл; 2,775 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 10b (200 мг), 3-карбоксибензальдегида (100 мг; 0,666 ммоль) и NATU (317 мг; 0,833 ммоль) в DMF (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой декантировали, промывали водой, затем соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 24 г; подвижная фаза: градиент от 0% MeOH, 100% DCM до 10% MeOH, 90% DCM). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 62 мг промежуточного соединения 104.

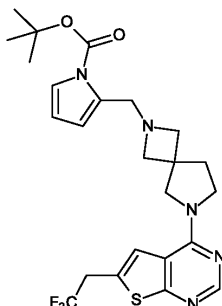
Получение промежуточного соединения 41



В потоке N₂ при к.т. к раствору промежуточного соединения 11 (250 мг, 0,76 ммоль) в DCM (12 мл) добавляли промежуточное соединение 42 (246 мг, 0,91 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 3 ч. Смесь охлаждали до 5°C, добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (323 мг, 1,52 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Затем ее выливали в ледяную воду и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, затем высушивали над MgSO_4 , выпаривали. Остаток кристаллизовали из Et_2O и пентана. Белый осадок отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением 55 мг (выход 100%) промежуточного соединения 41.

Получение промежуточного соединения 43

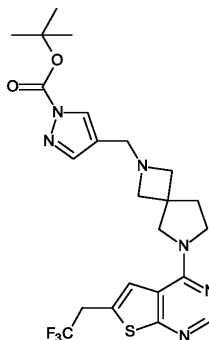


Промежуточное соединение 11 (500 мг, 1,52 ммоль), сложный 2-(хлорметил)-1,1-диметилэтиловый эфир 1Н-пиррол-1-карбоновой кислоты (493 мг, 2,28 ммоль) и K_2CO_3 (1,05 г, 7,61 ммоль) в ACN (12 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г, подвижная фаза: $\text{NH}_4\text{OH}/\text{DCM}/\text{MeOH}$: градиент от 0,1/97/3 до 0,1/95/5). Очищенные фракции смешивали и выпаривали с получением 100 мг (выход 14%) промежуточного соединения 43.

Промежуточные соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 43, начиная с соответствующих исходных веществ.

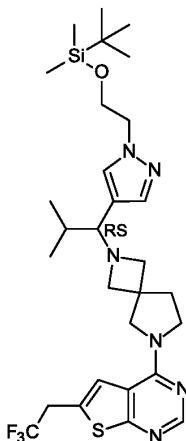
Номер промежуточного соединения	Структура	Количество (мг)	Выход (%)
Промежуточное соединение 51 (из 1Н-пиррол-4-карбоксальдегида и 3-бромпропионитрила)		157	66 При 60°C в качестве температуры реакции
Промежуточное соединение 42 (из 1Н-пиррол-4-карбоксальдегида и N-(2-бромэтил)фталимида)		1000	71 При температуре образования флегмы в качестве температуры реакции
Промежуточное соединение 52 (из 3-гидроксibenзальдегида и 3-(Вос-амино)пропилбромид)		340	99 При 75°C в качестве температуры реакции
Промежуточное соединение 53 (из 1Н-пиразол-4-карбальдегида и 2-бромэтокси-трет-бутилдиметилсилана)		1563	65 При температуре образования флегмы в качестве температуры реакции

Получение промежуточного соединения 50



В потоке N_2 к раствору промежуточного соединения 11 (202 мг, 0,62 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли трет-бутил-4-формил-1Н-пиразол-1-карбоксилат (133 мг, 0,68 ммоль) и AcOH (35 мкл, 0,62 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли $NaBH(OAc)_3$ (521 мг, 2,46 ммоль), и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, выливали в ледяную воду, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли, промывали соевым раствором, затем высушивали над $MgSO_4$, выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г, подвижная фаза: DCM/MeOH (+10% NH_4OH): 97/3). Очищенные фракции смешивали и выпаривали с получением 145 мг (выход 46%) промежуточного соединения 50.

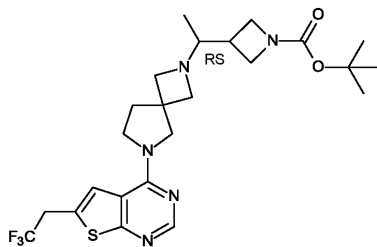
Получение промежуточного соединения 55



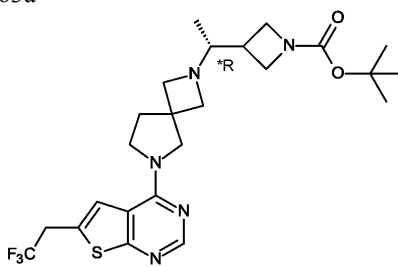
В герметично закрытой пробирке в потоке N_2 промежуточное соединение 53 (349 мг, 1,37 ммоль) и $Ti(OiPr)_4$ (436 мкл, 1,83 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 11 (300 мг, 0,914 ммоль) в THF (6 мл). Раствор перемешивали при $50^\circ C$ в течение 5 часов, затем при к.т. в течение ночи.

Реакционную смесь охлаждали до $5^\circ C$ и по каплям добавляли 2 н. $iPrMgCl$ в THF (2,28 мл, 4,57 ммоль). Обеспечивали медленное нагревание реакционной смеси до к.т. и ее перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и выливали в 10% водный раствор K_2CO_3 . Нерастворимое вещество удаляли посредством фильтрации через Celite®. Органический слой декантировали, промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 40 г; подвижная фаза: MeOH/DCM: градиент от 0/100 до 10/90). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 0,3 г (выход 54%) промежуточного соединения 55.

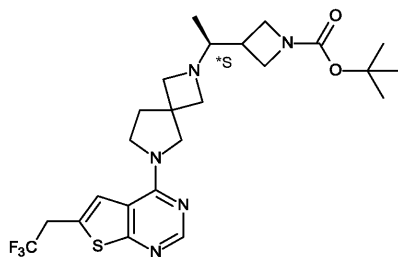
Получение промежуточного соединения 63



промежуточного соединения 63a



и промежуточного соединения 63b



Раствор трет-бутил-3-ацетилазетидин-1-карбоксилата (364 мг; 1,83 ммоль), промежуточного соединения 11 (400 мг; 1,22 ммоль), изопропоксида титана(IV) (725 мкл; 2,44 ммоль) в этаноле (2 мл) перемешивали при $45^\circ C$ в течение 30 мин (раствор становился темно-желтым). Добавляли этанол (12 мл) и $NaBH_4$ (138 мг; 3,66 ммоль) и раствор становился бледно-желтым. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем ее выливали в 10% водный раствор K_2CO_3 и DCM.

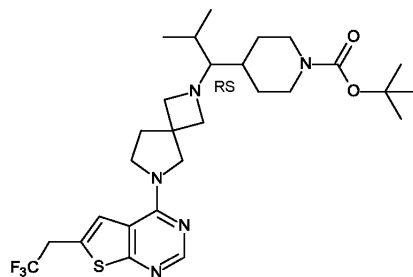
Нерастворимое вещество фильтровали через подушку из Celite®. Органический слой декантировали, фильтровали через Chromabond® и растворитель выпаривали 624 мг бледно-желтого масла, которое очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiO₂; 25 г; подвижная фаза: градиент от 98% DCM, 2% MeOH до 96% DCM, 4% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 223 мг (36%) промежуточного соединения 63 в виде белой пены.

Промежуточное соединение 63 очищали с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRAL-CEL OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 92% CO₂, 8% MeOH (0,3% iPrNH₂)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 83 мг (13%) промежуточного соединения 63a в виде бесцветного масла и 90 мг (14%) промежуточного соединения 63b.

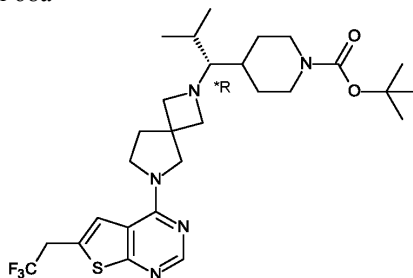
Промежуточные соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 63, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер промежуточного соединения	Структура	Количество	Выход
Промежуточное соединение 60 (из промежуточного соединения 11 и N-Вос-4-ацетилпиперидина)		600 мг	52%
Промежуточное соединение 60a и промежуточное соединение 60b из разделения посредством хиральной SFC промежуточного соединения	 Промежуточное соединение 60a	221 мг	20%
соединения 60: (Chiralpak AD-H 5 мкм 250*30 мм; подвижная фаза: 75% CO ₂ , 25% iPrOH (0,3% iPrNH ₂)).	 Промежуточное соединение 60b	229 мг	20%
Промежуточное соединение 109 (из промежуточного соединения 11 и промежуточного соединения 108)		324 мг	33%

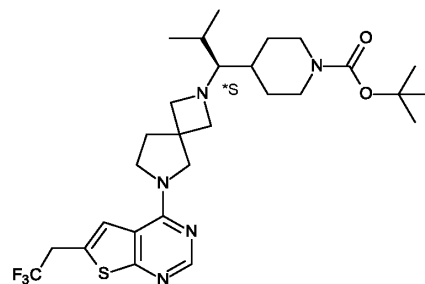
Получение промежуточного соединения 68



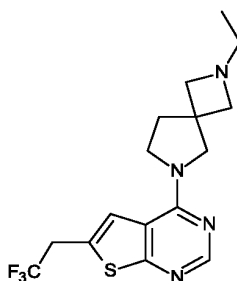
промежуточного соединения 68a



промежуточного соединения 68b



и соединения 61



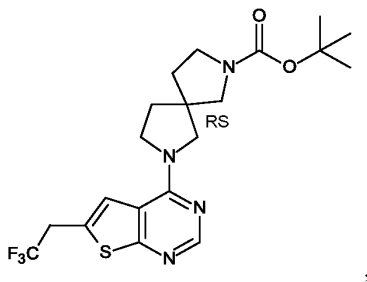
Раствор промежуточного соединения 113 (1,67 г; 6,54 ммоль) в THF (15 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 11 (1,4 г; 4,36 ммоль) и TFA (2 мл; 26,16 ммоль) в THF (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Затем порциями добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,77 г; 13,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 дней. Раствор выливали в 10% водный раствор K_2CO_3 и добавляли EtOAc. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (2,9 г; желтое масло) очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiO_2 ; 40 г; элюент: от 97% DCM, 3% MeOH, 0,3% NH_4OH до 90% DCM, 10% MeOH, 1% NH_4OH). Необходимые фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 266 мг бесцветного масла, представляющего собой промежуточное соединение 68, и 215 мг бесцветного масла, представляющего собой фракцию 1.

Промежуточное соединение 68 очищали с помощью хиральной SFC (Lux-cellulose-25 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 50% CO_2 , 50% MeOH (0,3% $i\text{PrNH}_2$)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 114 мг (5%) бесцветного масла, представляющего собой промежуточное соединение 68a, и 109 мг (4%) бесцветного масла, представляющего собой промежуточное соединение 68b.

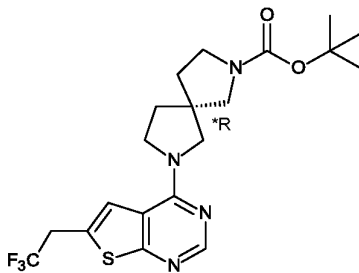
Фракцию 1 очищали с помощью обращенной фазы (YMC-actus Triart C18 10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: градиент от 65% NH_4HCO_3 0,2%, 35% ACN до 25% NH_4HCO_3 0,2%, 75% ACN). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали. Остаток (160 мг; бесцветное масло) лиофи-

лизировали со смесью вода-ACN с получением 90 мг (6%) белого твердого вещества, представляющего собой соединение 61.

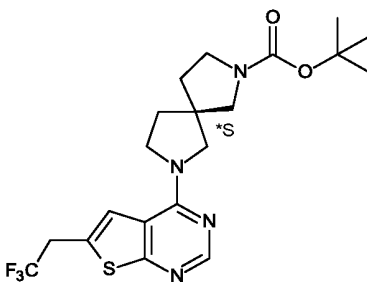
Получение промежуточного соединения 69



промежуточного соединения 69a



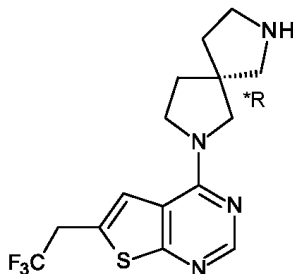
и промежуточного соединения 69b



Раствор 4-хлор-6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидина (5,07 г; 20,08 ммоль), 2-BOC-2,7-дiazаспи́ро[4.4]нона́на (5 г; 22,09 ммоль) и DIPEA (6,9 мл; 40,17 ммоль) в iPrOH (80 мл) нагревали при 90°C в течение ночи. Раствор охлаждали до к.т. и раствор выливали в воду, затем экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и растворитель выпаривали до сухого состояния. Остаток (9 г, бледно-коричневое твердое вещество) поглощали диэтиловым эфиром, осадок фильтровали и высушивали с получением 8,4 г промежуточного соединения 69 (95%, грязно-белое твердое вещество).

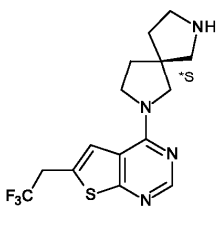
Промежуточное соединение 69 очищали с помощью хиральной SFC (Chiralpak IG 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 65% CO₂, 35% iPrOH (0,3% iPrNH₂)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 4,07 г промежуточного соединения 69a (46%, желтая пена) и 4,29 г промежуточного соединения 69b (48%, желтая пена).

Получение промежуточного соединения 70a

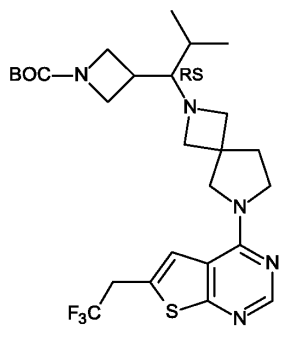


Промежуточное соединение 70a получали посредством применения способа, аналогичного описанному для альтернативного получения промежуточного соединения 11, начиная с соответствующего исходного вещества, представляющего собой промежуточное соединение 69a.

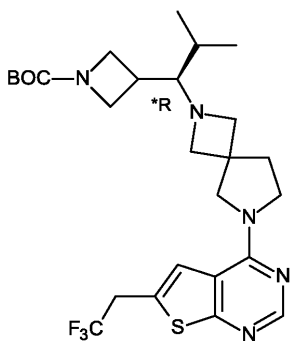
Промежуточное соединение, приведенное в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для альтернативного получения промежуточного соединения 11, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер промежуточного соединения	Структура	Количество	Выход
Промежуточное соединение 70b (из промежуточного соединения 69b)		3,4 г	Колич.

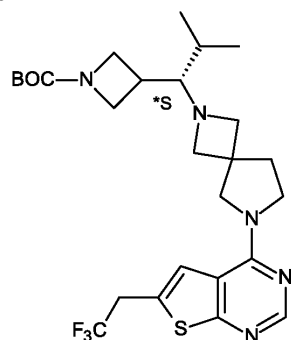
Получение промежуточного соединения 71



промежуточного соединения 71a



и промежуточного соединения 71b



Способ А.

Смесь промежуточного соединения 11b (4,2 г) и промежуточного соединения 72 (1,6 г; 7 ммоль) в THF (50 мл) перемешивали при к.т. течение ночи. Затем порциями добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3 г; 14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Раствор выливали в холодную воду, повышали его основность с помощью 3 н. водного раствора NaOH и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 80 г, подвижная фаза: градиент от 98% DCM, 2% MeOH (+10% NH_4OH) до 95% DCM, 5% MeOH (+10% NH_4OH)). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 852 мг промежуточного соединения 71. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной SFC (CHIRALCEL OD-H 5 мкм, 250×30 мм; подвижная фаза: 70% CO_2 , 30% EtOH). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 294 мг промежуточного соединения 71a и 303 мг промежуточного соединения 71b.

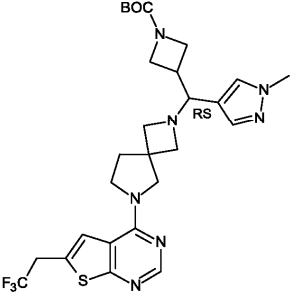
Способ В.

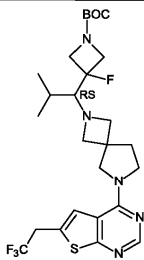
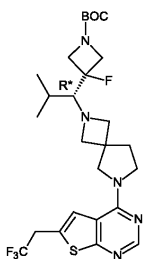
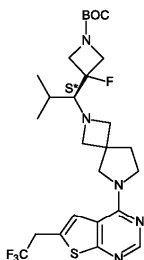
Эксперимент выполняли 6 раз с одинаковым количеством (640 мг; 1,95 ммоль). $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (0,8 мл; 3,9 ммоль) добавляли при комнатной температуре к раствору промежуточного соединения 11 (640 мг; 1,95 ммоль) и промежуточного соединения 72 (665 мг; 2,92 ммоль) в DCE (20 мл) и MeOH (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч, охлаждали до 10°C, затем порциями добавляли NaBH_3CN (367 мг; 5,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 дней. Растворы собирали для обработки: выливали в холодную воду, повышали их основность с помощью порошка K_2CO_3 и экстрагировали с помощью DCM. Суспензию фильтровали через подушку из Celite®. Фильтрат декантировали, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния.

Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 40 г; подвижная фаза: градиент от 100% DCM, 0% MeOH до 97% DCM, 3% MeOH, 0,1% NH_4OH). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 1,7 г (28%) промежуточного соединения 71.

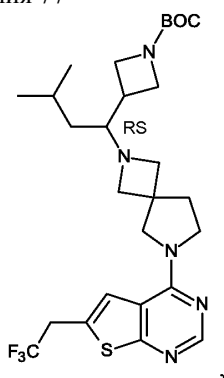
Энантиомеры разделяли с помощью хиральной SFC (Chiralcel OD-H 5 мкм, 250×30 мм; подвижная фаза: 70% CO_2 , 30% EtOH (0,3% iPrNH_2)). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 697 мг (11%) промежуточного соединения 71a и 727 мг (12%) промежуточного соединения 71b.

Промежуточные соединения, приведенные в таблице ниже, получали согласно способу А, описанному для получения промежуточного соединения 71, 71a и 71b, начиная с соответствующих исходных веществ.

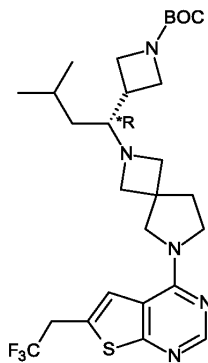
Номер промежуточного соединения	Структура	Количество	Выход
Промежуточное соединение 88	 Из промежуточного соединения 11b и	130 мг	

	промежуточного соединения 89		
Промежуточное соединение 82,	 Из промежуточного соединения 11b и промежуточного соединения 83	40 мг	
промежуточное соединение 82a			
и			
промежуточное соединение 82b	 Из разделения посредством хиральной SFC промежуточного соединения 82 (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 70% CO₂, 30% iPrOH (0,3% iPrNH₂))		

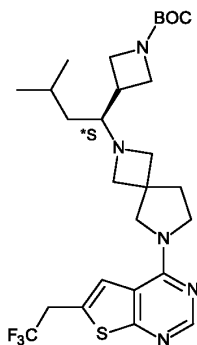
Получение промежуточного соединения 77



промежуточного соединения 77a



и промежуточного соединения 77b



Реакционная смесь 1. В герметично закрытой пробирке раствор промежуточного соединения 78 (2 экв.), промежуточного соединения 11 (100 мг; 0,305 ммоль) и $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (6 эквивалентов) в EtOH (0,2 мл) нагревали при 45°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOH (3 мл) и добавляли NaBH_4 (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов с образованием, согласно результатам LC/MS, 60% промежуточного соединения 77.

Реакционные смеси 2 и 3. Реакцию осуществляли дважды с тем же количеством. В герметично закрытой пробирке раствор промежуточного соединения 78 (2 экв.), промежуточного соединения 11 (450 мг; 1,37 ммоль) и $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (6 эквивалентов) в EtOH (0,9 мл) нагревали при 45°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOH (13 мл) и добавляли NaBH_4 (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов.

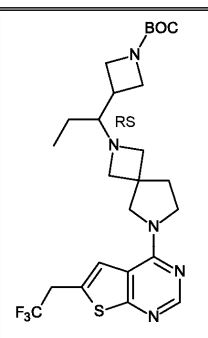
Три реакционные смеси разбавляли с помощью EtOAc и выливали в смесь 10% K_2CO_3 и солевого раствора. Суспензию подвергали воздействию ультразвука в течение 30 мин и фильтровали через подушку из Celite®. Органический слой декантировали, промывали с помощью 10% водного K_2CO_3 , затем солевого раствора, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (2,6 г) очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 50 г; подвижная фаза: градиент от 0% NH_4OH , 0% MeOH, 100% DCM до 0,7% NH_4OH , 7% MeOH, 93% DCM).

Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (1,5 г; 89%) очищали второй раз посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 40 г; подвижная фаза: 60% гептана, 35% EtOAc, 5% MeOH (+10% NH_4OH)). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 980 мг (58%; 82% чистоты на основании данных LC/MS) промежуточного соединения 77.

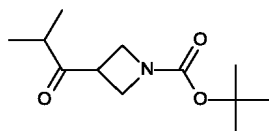
Неочищенную фракцию с промежуточным соединением 77 дополнительно очищали с помощью ахиральной SFC (диэтиламинопропил, 5 мкм, 150×30 мм; подвижная фаза: 90% CO_2 , 10% MeOH). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 620 мг (37%) промежуточного соединения 77.

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной SFC (Lux Cellulose-25 мкм, 250×30 мм; подвижная фаза: 50% CO_2 , 50% MeOH (0,3% $i\text{PrNH}_2$)). Фракции, содержащие продукты, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 276 мг (16%) промежуточного соединения 77a и 269 мг (16%) промежуточного соединения 77b.

Промежуточные соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 77, 77a и 77b, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер промежуточного соединения	Структура	Количество	Выход
Промежуточное соединение 80	 Из промежуточного соединения 11 и трет-бутил-3-пропаноилазетидин-1-карбоксилата	240 мг	57%

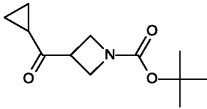
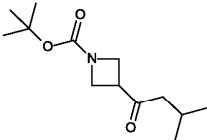
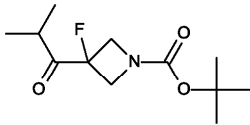
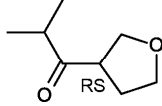
Получение промежуточного соединения 72

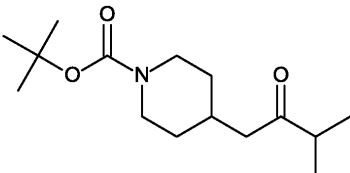
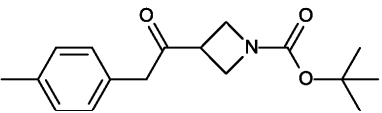
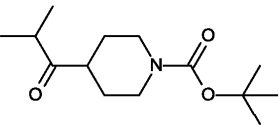


В атмосфере N_2 при $5^\circ C$ 2 М iPrMgCl в THF (19 мл; 38,33 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 73 (4,6 г; 18,83 ммоль) в THF (70 мл). Раствор перемешивали при $5^\circ C$ в течение 30 мин, обеспечивали медленное повышение его температуры до к.т., перемешивали в течение 1 ч, затем нагревали при $40^\circ C$ в течение 5 ч.

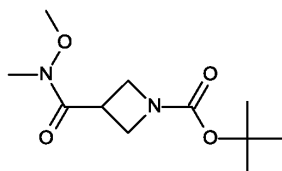
Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в смесь ледяной воды и насыщенного водного раствора NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой декантировали, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением 4,7 г промежуточного соединения 72 (количественный).

Промежуточные соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 72, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер промежуточного соединения	Структура	Количество	Выход
Промежуточное соединение 75	 Из промежуточного соединения 73 и 0,5 бромиды циклопропилмагния в THF	25 г	Колич.
Промежуточное соединение 78	 Из промежуточного соединения 73 и 0,4 М бромиды изобутилмагния	19 г	96%
Промежуточное соединение 83	 Из промежуточного соединения 84 и 2 М хлорида изопропилмагния в THF	137 мг	49%
Промежуточное соединение 105	 Из <i>N</i>-метокси-<i>N</i>-метилтетрагидрофуран-3-карбоксиамида и 2 М хлорида изопропилмагния в THF	71 мг	16%

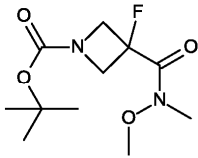
Промежуточное соединение 108	 Из <i>N</i>-метил-<i>N</i>-метокси-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ацетамида и 2 М хлорида изопропилмагния в THF	710 мг	26%
Промежуточное соединение 111	 Из промежуточного соединения 73 и хлор[(4-метилфенил)метил]магния	770 мг	40%
Промежуточное соединение 113	 Из сложного 1,1-диметилэтилового эфира 4-[(<i>N</i>-метокси-<i>N</i>-метиламино)карбонил]-1-пиперидинкарбоновой кислоты и 2 М хлорида изопропилмагния в THF	1230 мг	33%

Получение промежуточного соединения 73

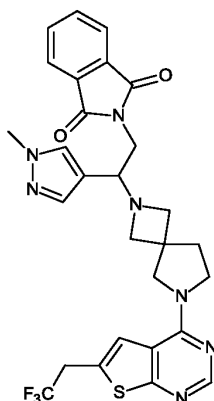


1-Вос-азетидин-3-карбоновую кислоту (5 г; 24,9 ммоль) и гидрохлорид *N*,*O*-диметил-гидроксиламина (3,64 г; 37,3 ммоль) помещали в круглодонную колбу в атмосфере N_2 . Добавляли DCM (75 мл) с последующим добавлением EDCI.HCl (7,15 г; 37,3 ммоль), DMAP (155 мг; 1,27 ммоль) и DIPEA (6,5 мл, 37,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч и разбавляли с помощью DCM (100 мл). Органический слой промывали с помощью водного 1 М раствора HCl (2×50 мл), насыщ. раствора $NaHCO_3$ (50 мл) и солевого раствора (50 мл). Органическую фазу декантировали, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением 6,04 г (99%) промежуточного соединения 73.

Промежуточные соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 73, начиная с соответствующих исходных веществ.

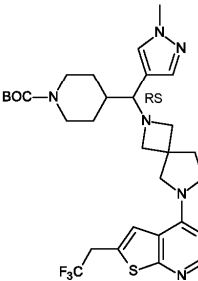
Номер промежуточного соединения	Структура	Количество	Выход
Промежуточное соединение 84	 Из 1-Вос-3-фторазетидин-3-карбоновой кислоты	600 мг	97%

Получение промежуточного соединения 85

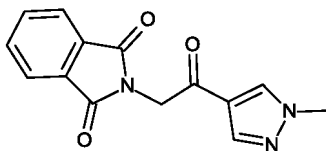


В атмосфере N_2 раствор промежуточного соединения 11 (204 мг; 0,62 ммоль), промежуточного соединения 86 (217 мг; 0,81 ммоль) и $Ti(OEt)_4$ (0,26 мл; 1,24 ммоль) в DCE (7 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Добавляли $NaBH_3CN$ (129 мг; 2 ммоль) и раствор перемешивали в течение 4 дней. Добавляли по каплям воду, затем раствор фильтровали через подушку из Celite®. Фильтрат разделяли. Органический слой промывали водой, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 24 г; подвижная фаза: градиент от 97% DCM, 3% MeOH (+10% NH_4OH) до 95% DCM, 5% MeOH (+10% NH_4OH)). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 209 мг (80%) промежуточного соединения 85.

Промежуточное соединение, приведенное в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 85, начиная с соответствующих исходных веществ.

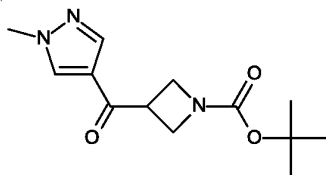
Номер промежуточного соединения	Структура	Количество	Выход
Промежуточное соединение 87	 Из промежуточного соединения 11 и сложного 1,1-диметилэтилового эфира 4-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)карбонил]-1-пиперидинкарбоновой кислоты	145 мг	51%

Получение промежуточного соединения 86



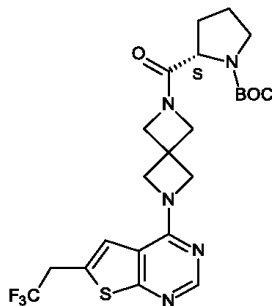
2-Бром-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этанон (0,5 г; 2,46 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли к фталими-ду калия (0,46 г; 2,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч, выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой, соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г; подвижная фаза: 97% DCM, 3% MeOH (+10% NH_4OH)). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 460 мг (69%) промежуточного соединения 86.

Получение промежуточного соединения 89



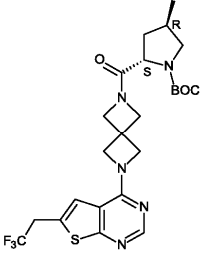
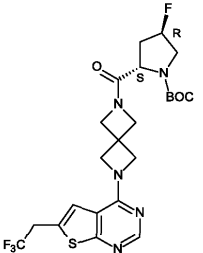
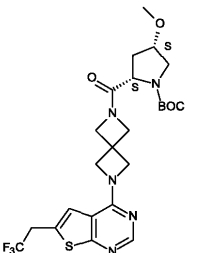
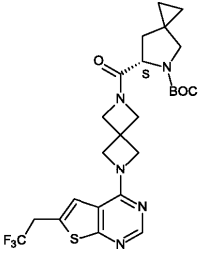
В атмосфере N_2 при $-70^\circ C$ к раствору 4-йод-1-метил-1H-пиразола (1,7 г; 8,17 ммоль) в THF (35 мл) добавляли 1,6 М n-BuLi в гексане (6,2 мл; 9,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $-70^\circ C$ в течение 1 часа, затем по каплям добавляли раствор промежуточного соединения 73 (2 г; 8,19 ммоль) в THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при $-70^\circ C$ в течение 2 часов, обеспечивали ее нагревание до комнатной температуры и ее перемешивали в течение ночи. Раствор выливали в смесь ледяной воды и насыщенного раствора NH_4Cl , затем добавляли EtOAc. Органический слой декантировали, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 50 г; подвижная фаза: градиент от 100% DCM, 0% MeOH до 98% DCM, 2% MeOH, 0,1% NH_4OH). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 320 мг (15%) промежуточного соединения 89.

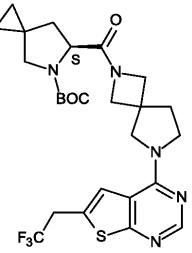
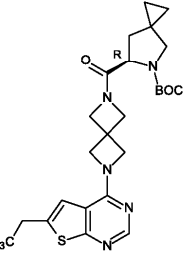
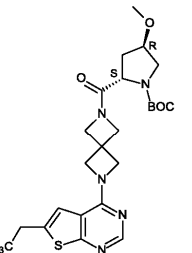
Получение промежуточного соединения 92

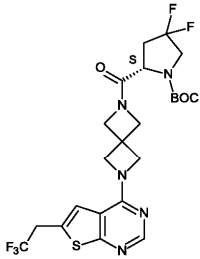


В атмосфере N_2 HBTU (210 мг; 0,555 ммоль) добавляли к раствору BOC-L-пролина (119 мг; 0,555 ммоль) и DIPEA (0,48 мл; 2,775 ммоль) в DMF (10 мл). Раствор перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли промежуточное соединение 10b (200 мг) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение выходных. Затем реакционную смесь выливали в ледяную воду, повышали ее основность с помощью 10% водного раствора K_2CO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 24 г; подвижная фаза: градиент от 0,5% NH_4OH , 5% MeOH, 95% DCM до 1% NH_4OH , 10% MeOH, 90% DCM). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 168 мг промежуточного соединения 92.

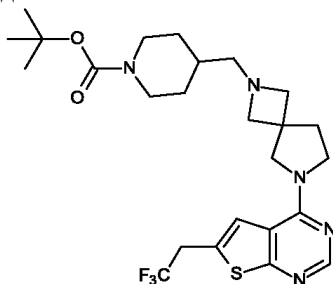
Промежуточные соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 92, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер промежуточного соединения	Структура	Количество	Выход
Промежуточное соединение 93	 Из промежуточного соединения 10b и (2S,4R)-N-вос-4-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты	510 мг	
Промежуточное соединение 101	 Из промежуточного соединения 10b и (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты	150 мг	
Промежуточное соединение 96	 Из промежуточного соединения 10 и цис-1-N-Вос-4-метокси-L-пролина	283 мг	94%
Промежуточное соединение 102	 Из промежуточного соединения 10b и (S)-5-Вос-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновой кислоты	200 мг	

Промежуточное соединение 103	 Из промежуточного соединения 11с и (S)-5-(трет-бутоксикарбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновой кислоты	160 мг	
Промежуточное соединение 98	 Из промежуточного соединения 10b и (R)-5-(трет-бутоксикарбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновой кислоты	348 мг	
Промежуточное соединение 99	 Из промежуточного соединения 10 и (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метокси-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пирролин-2-карбоновой кислоты	389 мг	75%

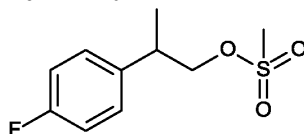
	кислоты		
Промежуточное соединение 100	 Из промежуточного соединения 10b и N-BOC-4,4-дифтор-L-пролина	100 мг	

Получение промежуточного соединения 107



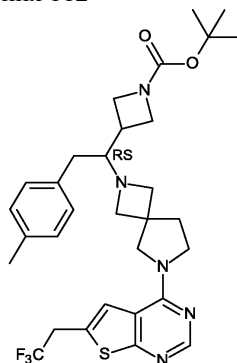
В атмосфере азота раствор промежуточного соединения 11 (250 мг; 0,761 ммоль), N-Вос-4-формилпиперидина (195 мг; 0,914 ммоль) в THF (7 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (323 мг; 1,52 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Добавляли 10% водный раствор K_2CO_3 и DCM. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 24 г; подвижная фаза: градиент от 100% DCM 0% MeOH (0% NH_4OH) до 90% DCM 10% MeOH (10% NH_4OH)). Фракции, содержащие продукт, смешивали и выпаривали до сухого состояния с получением 383 мг (96%) промежуточного соединения 107.

Получение промежуточного соединения 110



Добавляли DIPEA (0,45 мл, 3,24 ммоль) к охлажденному льдом раствору 2-(4-фторфенил)пропанола (CAS[59667-20-8]) (0,25 г, 1,62 ммоль) в DCM (1,4 мл) с последующим добавлением метансульфонил-хлорида (0,155 мл, 1,95 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (15 мл). Раствор высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 0,377 г промежуточного соединения 110. Данный продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Получение промежуточного соединения 112

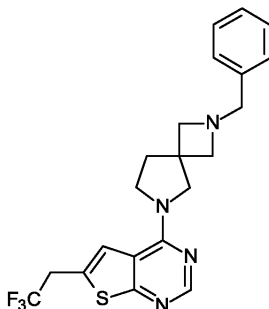


Раствор промежуточного соединения 111 (607 мг, 2,1 ммоль) и изопропоксида титана (1,25 мл, 1,37 ммоль) в EtOH (4,6 мл) по каплям добавляли при комнатной температуре (на протяжении периода от 5 до 10 мин) к смеси промежуточного соединения 11 (459 мг, 1,4 ммоль) и NaBH_3CN (264 мг, 4,2 ммоль) в EtOH (9,2 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при к.т. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и выливали в 10% водный раствор K_2CO_3 . Суспензию фильтровали через подушку из Celite®. Органический слой декантировали, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 24 г; подвижная фаза: DCM/MeOH: градиент от 100/0 до 90/10). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 0,521 г (62%) промежуточного соединения 112 (62%).

В. Получение соединений.

Пример В1.

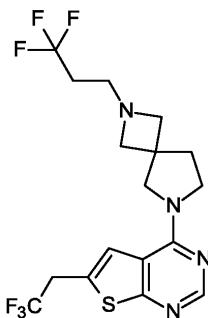
Получение соединения 1



TEA (88,5 мг, 0,875 ммоль) и бензальдегид (46,4 мг, 0,44 ммоль) последовательно добавляли к раствору промежуточного соединения 11 (190 мг, 0,44 ммоль) в безводном DCM (4 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Затем добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (185,4 мг, 0,875 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Добавляли насыщ. водн. раствор NaHCO_3 (10 мл) и DCM (10 мл) и смесь декантировали. Водный слой дважды экстрагировали с помощью DCM (10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали с получением желтого масла. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонок Gemini 150×25, 5 мкм, подвижная фаза: вода (0,05% гидроксида аммония, об./об.)/ACN: градиент от 55/45 до 25/75). Затем остаток лиофилизировали с получением 65 мг соединения 1 (выход 35%) в виде желтого твердого вещества.

Пример В2.

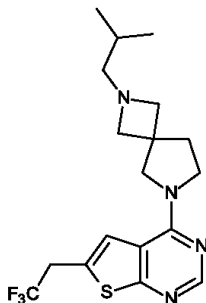
Получение соединения 2



Промежуточное соединение 11 (100 мг, 0,3 ммоль), 3,3,3-трифторпропаналь (51 мг, 0,46 ммоль) в сухом DCM (3 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (129 мг, 0,61 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь выливали в воду, затем экстрагирова-

ли с помощью DCM, органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г, подвижная фаза: $\text{NH}_4\text{OH}/\text{DCM}/\text{MeOH}$: 0,1/97/3). Содержащие продукт фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 58 мг (45%) соединения 2, которое лиофилизировали со смесью 20/80 АСН/вода с получением 45 мг соединения 2.

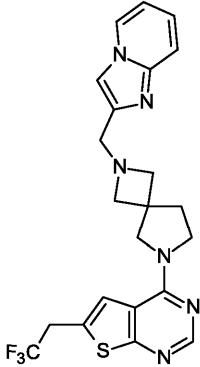
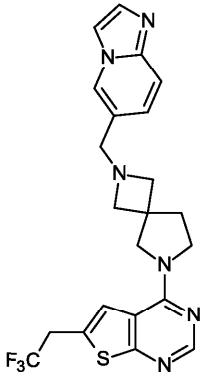
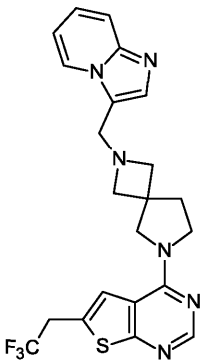
Получение соединения 13

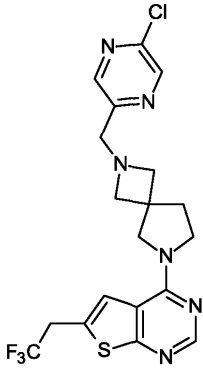
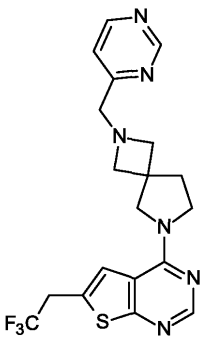
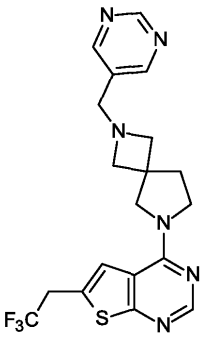


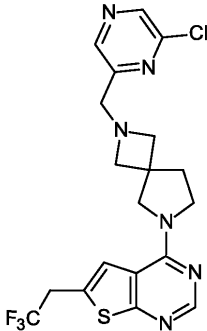
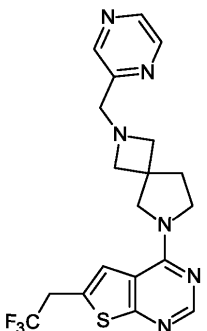
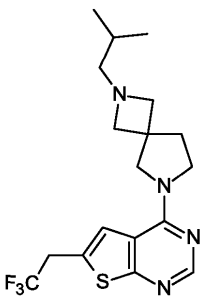
Смесь промежуточного соединения 11с (600 мг), изобутиральдегида (160 мг; 2,221 ммоль), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,57 г; 7,405 ммоль) и Et_3N (0,64 мл; 4,443 ммоль) в DCE (12 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (20 мл) и DCM (20 мл). Органический слой декантировали и водный слой экстрагировали с помощью DCM (20 мл×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: градиент от петролейного эфира/ EtOAc от 100/0 до 0/100, затем EtOAc/MeOH от 100/0 до 85/15). Очищенные фракции собирали, выпаривали до сухого состояния и лиофилизировали с получением 320 мг соединения 13.

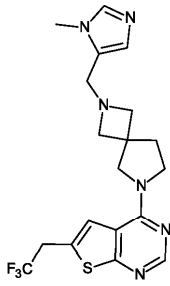
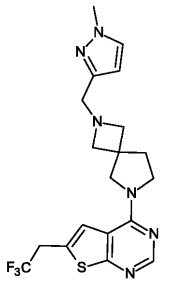
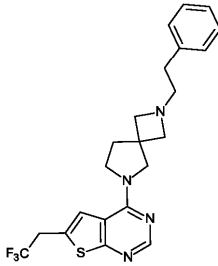
Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 2, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура	Количество (мг)	Выход (%)
Соединение 3 (из промежуточного соединения 7)	в виде хлористоводородной соли	80	
Соединение 4 (из промежуточного соединения 11)		126	47

Соединение 5 (из промежуточного соединения 11)		75	43
Соединение 6 (из промежуточного соединения 11)		55	26
Соединение 7 (из промежуточного соединения 11)		55	31

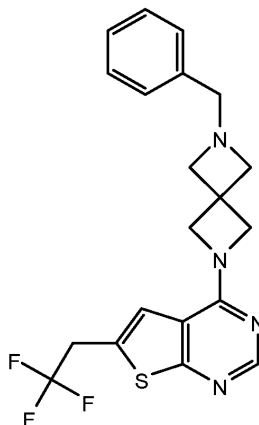
Соединение 8 (из промежуточного соединения 11)		75	43
Соединение 9 (из промежуточного соединения 11)		75	39
Соединение 10 (из промежуточного соединения 11)		40	29

Соединение 11 (из промежуточного соединения 11)		65	37
Соединение 12 (из промежуточного соединения 11)		80	41
Соединение 13 (из промежуточного соединения 11)		80	54

Соединение 23 (из промежуточного соединения 11 и 1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксальдегида)		70	18
Соединение 35 (из промежуточного соединения 11 и 1-метил-1Н-пиразол-3-карбальдегида)		155	40
Соединение 69 (из промежуточного соединения 11 и фенилацетальдегида (CAS[122-78-1]))		60	22

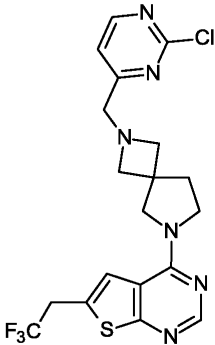
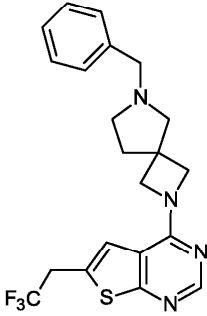
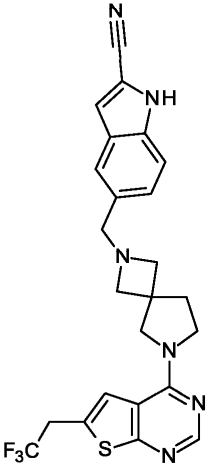
Пример В3.

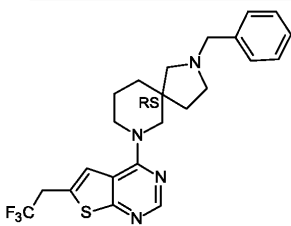
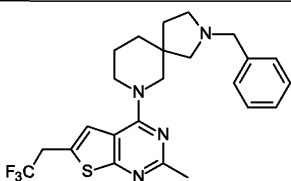
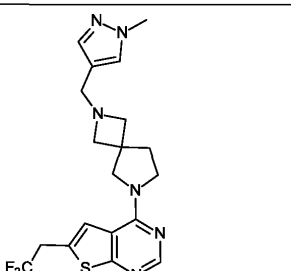
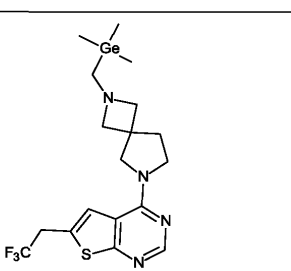
Получение соединения 14



Промежуточное соединение 10b (0,42 г), бензилбромид (0,19 мл, 1,6 ммоль) и K_2CO_3 (0,55 г, 4,0 ммоль) в ACN (20 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь выливали в воду, экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой промывали соевым раствором, затем высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г, подвижная фаза: $NH_4OH/DCM/MeOH$: 0,1/97/3). Содержащие продукт фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 170 мг (31%) соединения 14, которое кристаллизовали из DIPE, фильтровали и высушивали с получением 103 мг соединения 14.

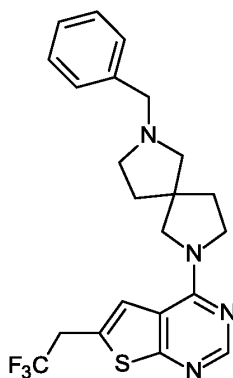
Соединения и промежуточные соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 14, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура	Количество (мг)	Выход (%)
Соединение 15 (из промежуточного соединения 11)		65	37
Соединение 16 (из промежуточного соединения 8)	 в виде хлористоводородной соли (1,7HCl. 1,9H₂O)	57	
Соединение 17 (из промежуточного соединения 11) (пром. соед. 11 вводили в реакцию с 1628318-10-4 с последующим расщеплением с помощью TFA)		60	32

Соединение 18 (из промежуточного соединения 6)		130	49
Соединение 19 (из промежуточного соединения 12)		45	12
Соединение 30 (из промежуточного соединения 11 и хлорметилтриметилгермана)		28	13
Соединение 31 (из промежуточного соединения 11 и хлорметилтриметилгермана)		36	21

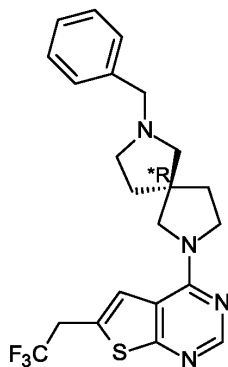
Пример В4.

Получение соединения 20

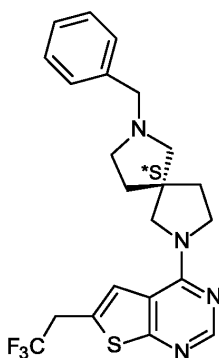


Смесь 4-хлор-6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидина (150 мг, 0,59 ммоль), полученного как описано в Journal of Medicinal Chemistry (2016), 59(3), 892-913, 2-бензил-2,7-дiazаспиро-[4.4]нонана (CAS[885275-27-4]) (129 мг, 0,59 ммоль) и DIPEA (0,31 мл, 1,78 ммоль) в ACN (15 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали и выливали в охлажденную воду, продукт экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 24 г, подвижная фаза: DCM/MeOH/NH₄OH: 97/3/0,1). Содержащие продукт фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 200 мг (выход 78%) соединения 20 (рацемическая смесь).

Получение энантиомеров: 20a.



и 20b



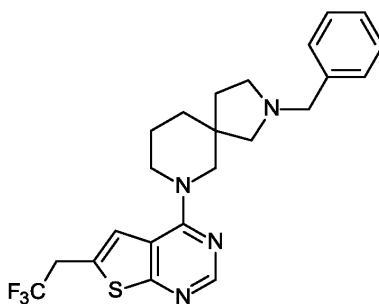
Энантиомеры разделяли посредством хиральной SFC (неподвижная фаза: Lux Cellulose-45 мкм, 250×21,2 мм, подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,3% iPrNH₂): 70/30). Содержащие продукт фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 80 мг (выход 31%) первой элюированной фракции F1 и 81 мг (выход 31%) второй элюированной фракции F2.

F1 (80 мг; 0,185 ммоль) растворяли в ацетоне при 10°C и добавляли 4 н. HCl в диоксане (2 экв., 0,37 ммоль, 93 мкл) с последующим добавлением EtOAc. Смесь выпаривали до сухого состояния и поглощали с помощью Et₂O, осадок фильтровали и высушивали с получением 65 мг (выход 20%) соединения 20a в виде хлористоводородной соли (1,95 HCl, 1,25 H₂O, 0,19 диоксан, 0,06 Et₂O).

F2 (81 мг, 0,187 ммоль) растворяли в ацетоне при 10°C и добавляли 4 н. HCl в диоксане (2 экв., 0,37 ммоль, 93 мкл) с последующим добавлением EtOAc. Смесь выпаривали до сухого состояния, поглощали с помощью EtOAc, осадок фильтровали и высушивали с получением 49 мг (выход 15%) соединения 20b в виде хлористоводородной соли (2,0 HCl, 1,8 H₂O).

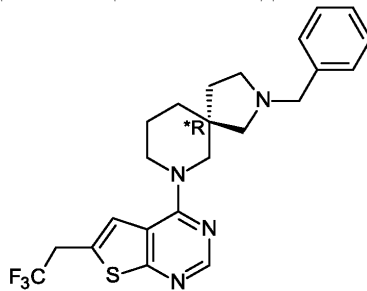
Пример B5.

Получение соединения 18

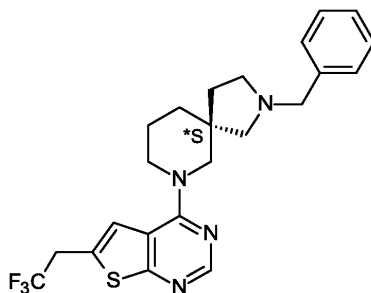


Смесь промежуточного соединения 6 (222 мг, 0,63 ммоль), бензилбромид (82 мкл, 0,685 ммоль) и K₂CO₃ (430 мг, 3,11 ммоль) в ACN (20 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Раствор выливали в охлажденную воду, продукт экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: частицы неправильной формы 15-40 мкм, 30 г, подвижная фаза: DCM/MeOH/NH₄OH: градиент от 100/0/0 до 97/3/0,1). Содержащие продукт фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 170 мг (выход 61%) соединения 18 (рацемическая смесь).

Получение энантиомеров, представляющих собой соединение 21a



и соединение 21b



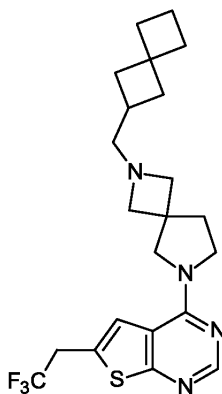
Соединение 18 разделяли на его энантиомеры посредством хиральной SFC (неподвижная фаза: Lux Cellulose-25 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: CO₂/MeOH: 75/25). Содержащие продукт фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 72 мг (выход 26%) первой элюированной фракции F1 и 76 мг (выход 27%) второй элюированной фракции F2.

F1 растворяли в ацетоне (3 мл), при 10°C по каплям добавляли раствор 4 н. HCl в диоксане (2 экв., 80 мкл, 0,32 ммоль), добавляли Et₂O и через 30 мин осадок фильтровали и высушивали с получением 54 мг (выход 16%) соединения 21a в виде хлористоводородной соли (1,8 HCl. 1,9 H₂O).

F2 растворяли в ацетоне (3 мл), при 10°C по каплям добавляли раствор 4 н. HCl в диоксане (2 экв., 85 мкл, 0,34 ммоль), добавляли Et₂O и через 30 мин осадок фильтровали и высушивали с получением 34 мг (выход 10%) соединения 21b в виде хлористоводородной соли (1,8 HCl. 2,1 H₂O).

Пример В6.

Получение соединения 22

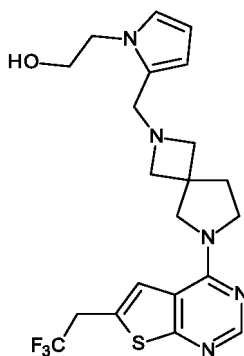


К раствору промежуточного соединения 11 (200 мг, 0,51 ммоль) в ACN (5 мл) добавляли промежуточное соединение 16 (220 мг, 1,08 ммоль) и K₂CO₃ (221,4 мг, 1,53 ммоль). Смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл) и DCM (10 мл). Органическую фазу отделяли, водный слой экстрагировали с помощью DCM (10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), выпаривали с получением остатка, который очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка: Gemini 150×25 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,05% гидроксида аммония, об./об.)/CH₃CN: градиент от 42/58 до 12/88, время градиентного элюирования: (мин): 10; время удерживания 100% В (мин): 2; скорость потока (мл/мин): 25).

Необходимые фракции собирали и высушивали под вакуумом с получением остатка. Остаток лиофилизировали с получением 65 мг (выход 28%) соединения 22 в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример В7.

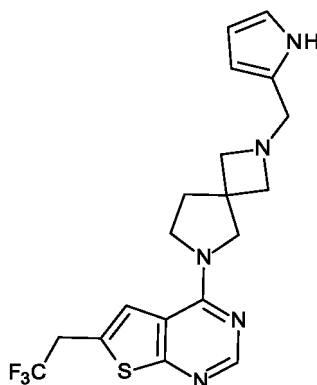
Получение соединения 24



Промежуточное соединение 17 (180 мг, 0,36 ммоль) и 3 н. NaOH (0,61 мл, 1,82 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к.т., выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток лиофилизировали со смесью 20/80 ацетонитрил/вода с получением 130 мг соединения 24 (выход 79%).

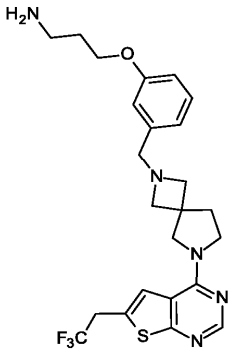
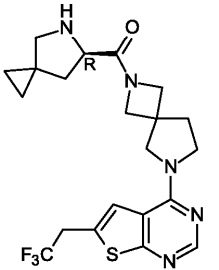
Пример В8.

Получение соединения 25



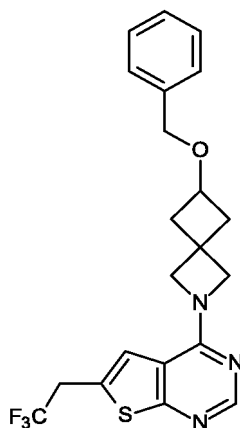
При 5°C к раствору промежуточного соединения 43 (100 мг, 0,2 ммоль) в DCM (10 мл) по каплям добавляли 4 н. HCl в диоксане (246 мкл, 0,99 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния. Затем остаток поглощали с помощью DCM, промывали с помощью NaHCO₃. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г, подвижная фаза: NH₄OH/DCM/MeOH градиент от 0,5/95/5 до 1/90/10). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток лиофилизировали со смесью 20/80 ацетонитрил/вода с получением 25 мг соединения 25 (выход 31%).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 25, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура	Количество (мг)	Выход (%)
Соединение 37 (из промежуточного соединения 44)		250	84
Соединение 112 (из промежуточного соединения 27)		35	17

Пример В9.

Получение соединения 26

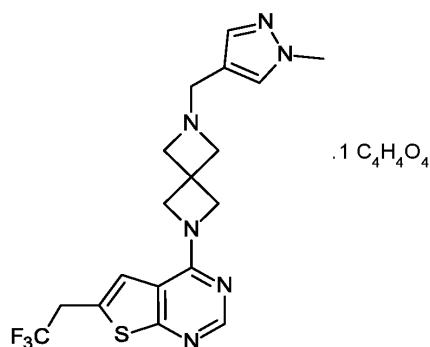


В герметично закрытой пробирке 4-хлор-6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидин (0,15 г, 0,594 ммоль), 6-(фенилметокси)-2-азаспиро[3.3]гептан (0,145 г, 0,713 ммоль) и DIPEA (0,205 мл, 1,19 ммоль) в изопропанол (2 мл) нагревали при 90°C в течение ночи. Раствор охлаждали до к.т. и выливали в воду, затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния.

Неочищенный продукт кристаллизовали из Et₂O и высушивали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 24 г, элюент: гептан/EtOAc: от 80/20 до 20/80). Очищенные фракции смешивали и растворитель выпаривали. Остаток поглощали с помощью Et₂O, фильтровали и высушивали с получением 0,111 г соединения 26 (выход 45%).

Пример В10.

Получение соединения 28



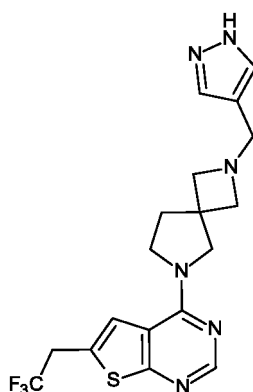
Смесь промежуточного соединения 10b (200 мг), 1-метил-1H-пиразол-4-карбоксальдегида (183 мг; 1,66 ммоль) и AcOH (32 мкл; 0,555 ммоль) в DCE (6 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли NaBH(OAc)₃ (353 мг; 1,665 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, выливали в 10% водный раствор K₂CO₃ и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой декантировали, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 24 г; подвижная фаза: градиент от 0% NH₄OH, 0% MeOH, 100% DCM до 1% NH₄OH, 10% MeOH, 90% DCM). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 165 мг соединения 28 в виде масла (73%). Соединение 28 растворяли в ACN и добавляли HCl (4 н. в диоксане) (277 мкл; 1,11 ммоль). Соль HCl фильтровали, при этом была выявлена ее слишком высокая гигроскопичность. Затем остаток растворяли в DCM/MeOH и органический слой промывали с помощью 10% водного раствора K₂CO₃, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Полученный в результате осадок растворяли в ACN, и добавляли фумаровую кислоту (47 мг; 0,404 ммоль; 1 экв.), и обеспечивали отстаивание раствора до его кристаллизации (в течение ночи). Осадок фильтровали, промывали с помощью ACN, затем EtOAc и высушивали с получением 188 мг соединения 28 в виде фумаратной соли (1 эквивалент исходя из данных ¹H ЯМР).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 28, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура	Количество (мг)	Выход (%)
Соединение 34 (из промежуточного соединения 10b и 1-метил-1H-пиразол-3-карбоксальдегида)		147	
Соединение 44 (из промежуточного соединения 10b и изобутиральдегида)		80	

Пример В11.

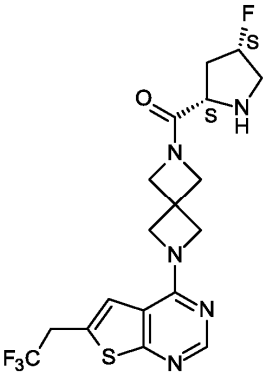
Получение соединения 29



При 10°C 4 н. HCl в диоксане (0,7 мл; 2,85 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 50 (145 мг; 0,28 ммоль) в ACN (7 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение ночи. Раствор выпаривали до сухого состояния. Остаток поглощали ледяной водой, повышали его основность с помощью NH₄OH и добавляли DCM. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г, подвижная фаза: DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/10). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток лиофилизировали со смесью 20/80 ацетонитрил/вода с получением 0,050 г (выход 43%) соединения 29.

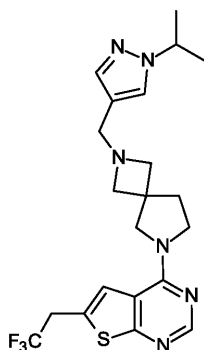
Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 29, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура	Количество (мг)	Выход (%)
Соединение 40 (из промежуточного соединения 47)	 2,68HCl 2, 1H ₂ O	102	61
Соединение 41 (из промежуточного соединения 48)		72	55

Соединение 88 (из промежуточного соединения 26)		70	43
---	---	----	----

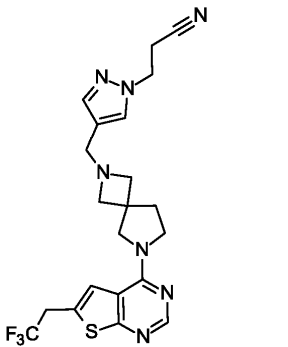
Пример В12.

Получение соединения 36



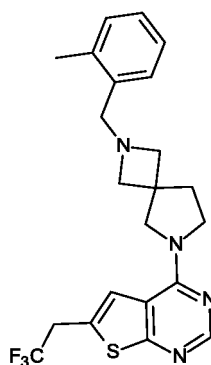
В потоке N_2 к раствору промежуточного соединения 11 (287 мг, 0,87 ммоль) в DCM (14 мл) добавляли 1-изопропил-1H-пиразол-4-карбальдегид (133 мг, 0,68 ммоль) и AcOH (51 мкл, 0,87 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Добавляли $NaBH(OAc)_3$ (742 мг, 3,5 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь выливали в ледяную воду и разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором, затем высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г, подвижная фаза: DCM/MeOH (+10% NH_4OH): градиент от 97/3 до 90/10. Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток лиофилизировали со смесью ацетонитрил/вода: 20/80 с получением 0,057 г (выход 15%) соединения 36.

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 36, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура	Количество (мг)	Выход (%)
Соединение 76 (из промежуточного соединения 11 и промежуточного соединения 51)		73	33

Пример В13.

Получение соединения 45



К раствору промежуточного соединения 11с (200 мг) в дихлорэтано (10 мл) добавляли 2-метилбензальдегид (59 мг; 0,494 ммоль), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (523 мг; 2,47 ммоль) и триэтиламин (150 мг; 1,48 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (10 мл) и DCM (10 мл). Смесь разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (10 мл×2).

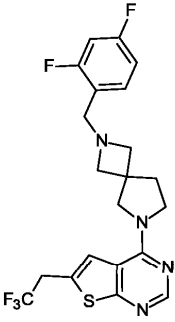
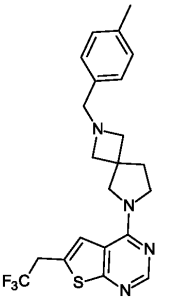
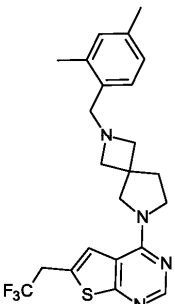
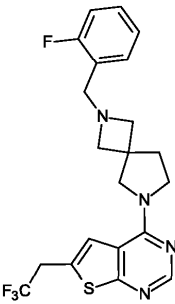
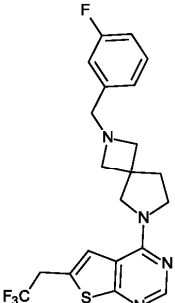
Органические слои объединяли, промывали водой (10 мл), высушивали над Na_2SO_4 , выпаривали с получением 300 мг желтого масла, которое очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Kromasil 150×25 мм×10 мкм; условия:

А: вода (0,05% гидроксида аммония, об./об.), В: MeCN, в начале: А (52%) и В (48%), в конце: А: (22%) и В (78%), время градиентного элюирования: (мин) 8; скорость потока (мл/мин) 30.

Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали под вакуумом. Водный слой лиофилизировали до сухого состояния с получением 150 мг (70%) соединения 45 в виде белого твердого вещества.

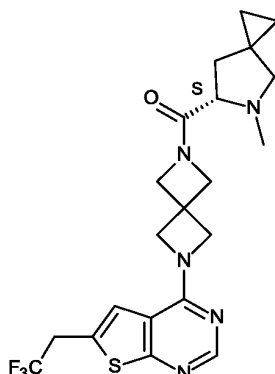
Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 45, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура	Количество (мг)	Выход (%)
Соединение 46 (из промежуточного соединения 11с и м-толуилового альдегида)	 Соль HCl	190	
Соединение 47 (из промежуточного соединения 11с и 2-метокси-5-метилбензальдегида)		120	

Соединение 48 (из промежуточного соединения 11с и 2,4-дифторбензальдегида)		150	
Соединение 49 (из промежуточного соединения 11с и п-толуилового альдегида)		160	
Соединение 50 (из промежуточного соединения 11с и 2,4-диметилбензальдегида)	 Соль HCl	155	
Соединение 54 (из промежуточного соединения 11с и 2-фторбензальдегида)	 Соль HCl	166	
Соединение 56 (из промежуточного соединения 11с и 3-фторбензальдегида)	 Соль HCl	150	

Пример В14.

Получение соединения 108



Смесь (S)-5-метил-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновой кислоты (94 мг; 0,61 ммоль), HBTU (231 мг; 0,61 ммоль) и DIPEA (0,52 мл; 3,04 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали в течение 1 часа. Затем добавляли раствор промежуточного соединения 10b (200 мг) в DMF (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, повышали ее основность с помощью 10% водного раствора K_2CO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали с помощью H_2O , затем солевого раствора, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 10 г; подвижная фаза: градиент от 3% MeOH, 97% DCM до 10% MeOH, 90% DCM). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 144 мг неочищенной фракции 1. Выполняли вторую очистку (SiOH с частицами неправильной формы, 40 г; подвижная фаза: 0,5% NH_4OH , 95% DCM, 5% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 43 мг неочищенной фракции 2.

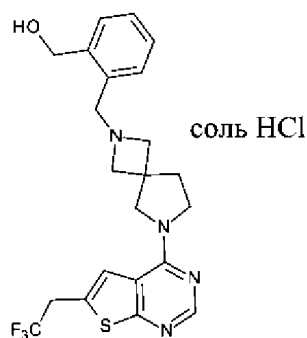
Фракцию 2 снова очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 10 г; подвижная фаза: градиент от 3% MeOH, 97% DCM до 10% MeOH, 90% DCM). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния. Полученный в результате осадок поглощали с помощью диизопропилового эфира. Твердое вещество фильтровали и высушивали с получением 17 мг соединения 108.

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 108, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура	Количество (мг)	Выход (%)
Соединение 74 (из промежуточного соединения 32 и N-изопропилэтилендиамин)		10	7
Соединение 75 (из промежуточного соединения 32 и 2-аминоэтанола)		22	13

Пример В18

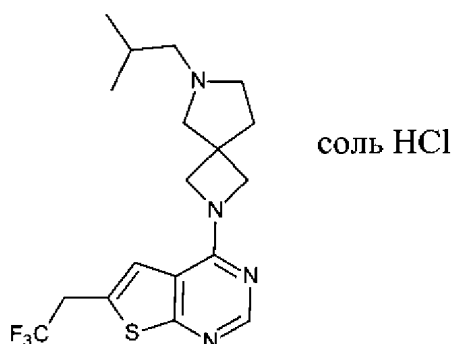
Получение соединения 57



LiAlH_4 (66 мг, 1,73 ммоль) добавляли к промежуточному соединению 54 (450 мг, 0,693 ммоль) в THF (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl , экстрагировали с помощью DCM и концентрировали с получением белого твердого вещества. Данное твердое вещество очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок: Xtimate C18 150×25 мм×10 мкм, условия: вода (0,05% гидроксида аммония, об./об.)/ACN: градиент от 52/48 до 42/58). К водному слою добавляли 0,1 мл 1 н. HCl. Раствор лиофилизировали с получением 30 мг соединения 57 в виде желтого твердого вещества (соли HCl).

Пример В19.

Получение соединения 58



К раствору промежуточного соединения 8 (200 мг, 0,5 ммоль) в THF (10 мл) добавляли изобутиральдегид (70 мкл, 0,77 ммоль) и TEA (0,37 мл, 2,63 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (317 мг, 1,5 ммоль) и раствор перемешивали при к.т. в течение ночи. Раствор выливали в охлажденную воду и повышали его основность с помощью порошкообразного K_2CO_3 . Продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 40 г, подвижная фаза: $\text{NH}_4\text{OH}/\text{DCM}/\text{MeOH}$: 0,2/98/2). Остаток растворяли в 5 мл ACN, при 10°C по каплям добавляли 2 экв. 4 н. HCl в диоксане (117 мкл; 0,47 ммоль).

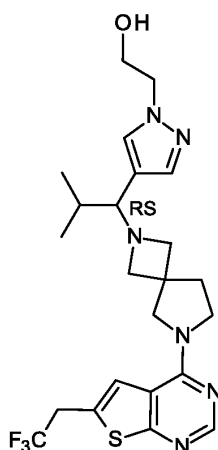
Добавляли Et_2O и через 30 мин раствор выпаривали до сухого состояния, добавляли Et_2O и осадок фильтровали и высушивали с получением 38 мг соединения 58 (соль HCl).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 58, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура	Количество (мг)	Выход (%)
Соединение 59 (из промежуточного соединения 8 и 1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида)	Соль HCl	73	

Пример В21.

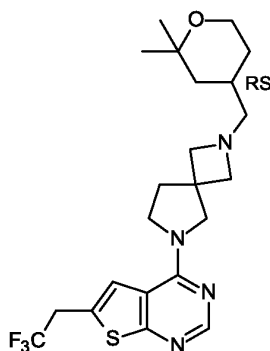
Получение соединения 62



1 М ТВАФ в THF (0,815 мл, 0,815 ммоль) по каплям добавляли к раствору промежуточного соединения 55 (0,248 г, 0,407 ммоль) в Me-THF (8 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь выливали в 10% водный раствор K_2CO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали с помощью 10% водного раствора K_2CO_3 (30 мл), воды (30 мл) и солевого раствора (30 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (80 г, 15-40 мкм, элюент: DCM/MeOH: от 97/3 до 88/12). Очищенные фракции смешивали и растворитель выпаривали с получением 0,043 г соединения 62 (выход 21%).

Пример В22.

Получение соединения 63



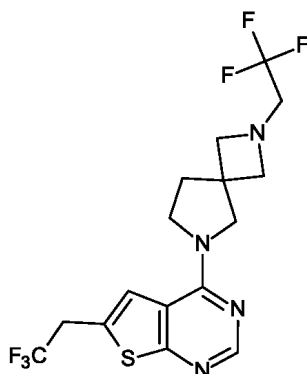
2,2-Диметилтетрагидропиран-4-карбальдегид (87 мг; 0,609 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (645 мг; 3,045 ммоль) добавляли при к.т. к раствору промежуточного соединения 11 (200 мг; 0,609 ммоль) в DCE (4 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и выливали в 10% водный раствор K_2CO_3 . Органический слой декантировали, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 24 г; подвижная фаза: $NH_4OH/MeOH/DCM$: градиент от 0/0/100 до 0,7/7/93). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток лиофилизировали из смеси вода/ACN (80/20; 10 мл) с получением 155 мг соединения 63 (выход 56%).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 63, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура	Количество (мг)	Выход (%)
Соединение 65 (из промежуточного соединения 11 и 3-метилоксетан-3-карбальдегида)		71	60

Пример В23.

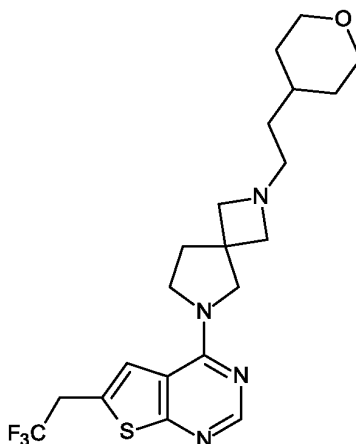
Получение соединения 64



Смесь промежуточного соединения 11 (150 мг, 0,457 ммоль), 2,2,2-трифторэтил-трифторметансульфоната (69 мкл, 0,502 ммоль) и DBU (CAS[6674-22-2]) (136 мкл, 0,914 ммоль) в DMSO (3 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали несколько раз водой, затем соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 24 г; подвижная фаза: $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{DCM}$ градиент от 0/0/100 до 0,7/7/93). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали второй раз посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 10 г; подвижная фаза: EtOAc/гептан: градиент от 60/40 до 80/20). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток кристаллизовали из DIPE с получением после высушивания под вакуумом при 50°C 100 мг соединения 64 (выход 53%).

Пример В24.

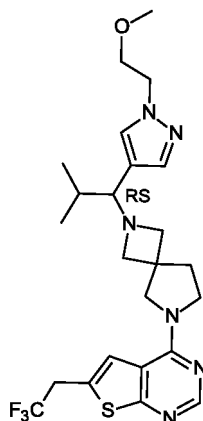
Получение соединения 67



В атмосфере N_2 в раствор промежуточного соединения 11 (100 мг; 0,31 ммоль), 2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)ацетальдегида (48 мкл; 0,37 ммоль) в THF (3 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (129 мг; 0,61 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Добавляли 10% водный раствор K_2CO_3 и EtOAc. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc ($\times 3$). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором, затем высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (136 мг) очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiO_2 , 4 г; градиент: от 95% DCM, 5% MeOH, 0,5% NH_4OH до 90% DCM, 10% MeOH, 1% NH_4OH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 90 мг бесцветного масла, которое перекристаллизовывали с помощью диизопропилового эфира. Осадок фильтровали и высушивали с получением 45 мг (34%) соединения 67 в виде белого твердого вещества.

Пример В25.

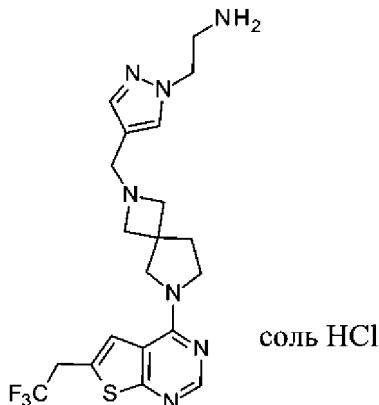
Получение соединения 71



В герметично закрытой пробирке в атмосфере N_2 промежуточное соединение 35 (211 мг; 1,37 ммоль) и $Ti(OiPr)_4$ (436 мкл; 1,83 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 11 (300 мг; 0,914 ммоль) в THF (6 мл). Раствор перемешивали при 50°C в течение 5 часов, затем при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 5°C и по каплям добавляли 2 М хлорид изопропилмагния в THF (2,28 мл; 4,57 ммоль). Обеспечивали медленное нагревание реакционной смеси до к.т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и выливали в 10% водный раствор K_2CO_3 . Осадок удаляли посредством фильтрации через Celite®. Органический слой декантировали, промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 40 г; подвижная фаза: градиент от 0% MeOH, 100% DCM до 10% MeOH, 90% DCM). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 0,337 г остатка, представляющего собой промежуточное соединение, который снова очищали посредством хроматографии с обращенной фазой (неподвижная фаза: YMC-actus Triart C18 10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: градиент от 55% NH_4HCO_3 0,2%, 45% ACN до 0% NH_4HCO_3 0,2%, 100% ACN). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток лиофилизировали со смесью 20/80 ацетонитрил/вода с получением 120 мг (26%) соединения 71.

Пример В26.

Получение соединения 77

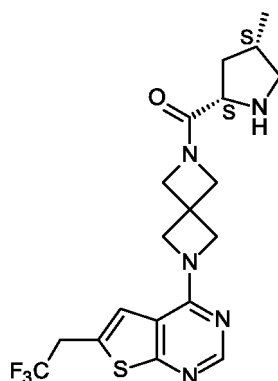


Гидразин (36 мкл, 0,92 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 41 (110 мг, 0,18 ммоль) в этаноле (5 мл). Раствор нагревали при 70°C в течение 1 ч 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до к.т., затем выливали в воду и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором, затем высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 40 г, подвижная фаза: $NH_4OH/DCM/MeOH$: 1/85/15).

Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток растворяли в 2 мл ACN, при 10°C по каплям добавляли 3 экв. 6 н. HCl в iPrOH. Добавляли Et_2O и через 30 мин осадок фильтровали и высушивали с получением 83 мг соединения 77 (выход 37%).

Пример В28.

Получение соединения 82



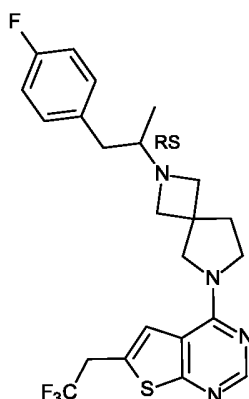
TFA (1,5 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 25 (300 мг, 0,571 ммоль) в DCM (15 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в 10% водный раствор K_2CO_3 и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой декантировали, фильтровали через Chromabond® и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 10 г; подвижная фаза: $NH_4OH/MeOH/DCM$: градиент от 0,3/3/97 до 1,5/15/85). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток кристаллизовали из DIPE и высушивали с получением 118 мг соединения 82 (выход 48%).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 82, начиная с соответствующих исходных веществ.

Соединение 315 (из промежуточного соединения 109)		140	52
Соединение 318 (из промежуточного соединения 112 и при $T = 0^\circ C$)	соль HCl	200	

Пример В29.

Получение соединения 84



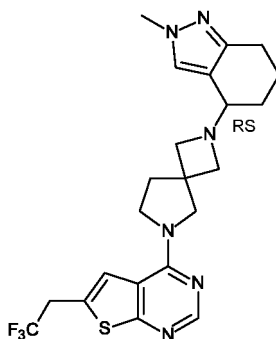
Промежуточное соединение 11b (198 мг) и 4-фторфенилацетон (68 мкл, 0,51 ммоль) в THF (5 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Затем порциями добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (161 мг, 0,76 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Раствор выливали в охлажденную воду и повышали его основность с помощью раствора 3 н. NaOH , добавляли EtOAc . Органический слой отделяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 40 г, подвижная фаза: $\text{NH}_4\text{OH}/\text{DCM}/\text{MeOH}$: 0,1/97/3). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали под вакуумом. Остаток лиофилизировали со смесью 20/80 ацетонитрил/вода с получением 30 мг соединения 84.

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 84, начиная с соответствующих исходных веществ.

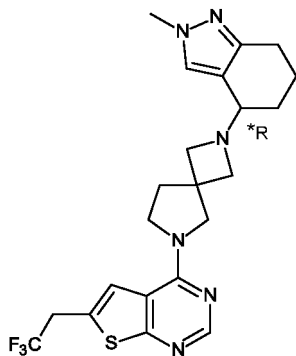
Номер соединения	Структура	Количество (мг)	Выход (%)
Соединение 307 (из промежуточного соединения 11b и 1-(4-фторфенил)-3-метилбутан-2-она)		46	

Пример В32.

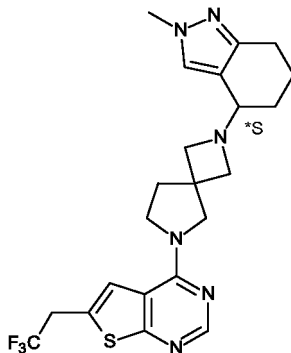
Получение соединения 133



соединения 137



и соединения 138



Ti(OEt)₄ (251 мкл; 1,2 ммоль) добавляли при комнатной температуре к раствору промежуточного соединения 11 (200 мг; 0,6 ммоль) и 2,5,6,7-тетрагидро-2-метил-4Н-индазол-4-она (120 мг; 0,8 ммоль) в дихлорэтано (5 мл) и MeOH (1,5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов, затем порциями добавляли NaBH₃CN (127 мг; 2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Раствор выливали в охлажденную воду и добавляли DCM. Повышали основность смеси с помощью порошкообразного K₂CO₃, фильтровали через подушку из Celite®. Продукт экстрагировали с помощью DCM. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния.

Остаток (361 мг) очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 40 г, подвижная фаза: 0,5% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Фракцию, содержащую продукт, смешивали и концентрировали с получением 120 мг (43%) соединения 133.

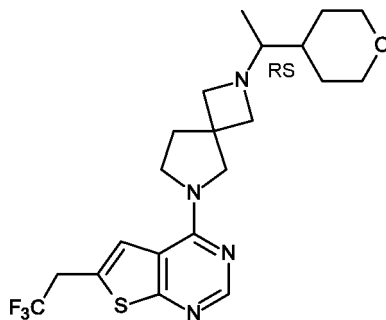
Хиральное разделение соединения 133 выполняли посредством хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 70% CO₂, 30% MeOH (0,3% iPrNH₂)). Фракции, содержащие продукты, смешивали и концентрировали с получением

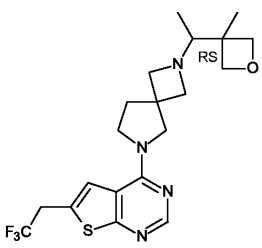
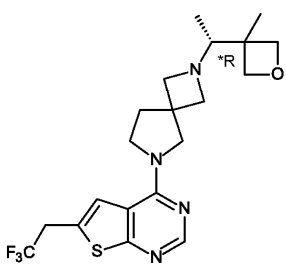
45 мг фракции 1, которую лиофилизировали со смесью 20/80 ацетонитрил/вода с получением 40 мг (43%) соединения 137 в виде белого порошка.

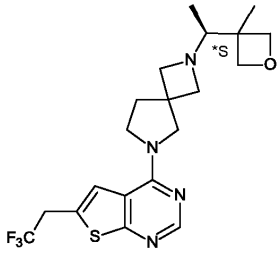
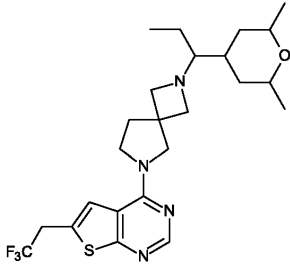
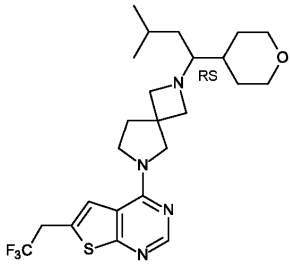
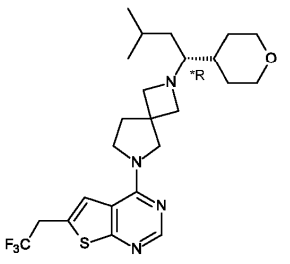
46 мг фракции 2, которую лиофилизировали со смесью 20/80 ацетонитрил/вода с получением 42 мг (46%) соединения 138 в виде белого порошка.

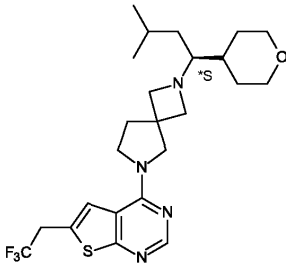
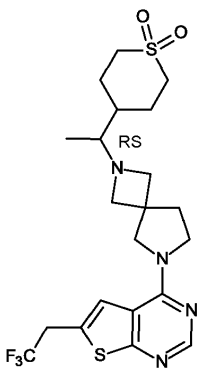
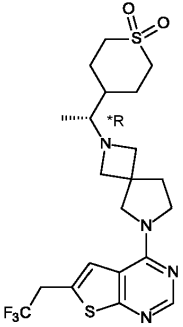
Пример В33.

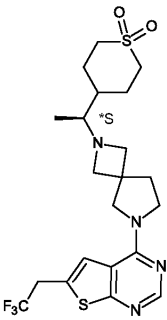
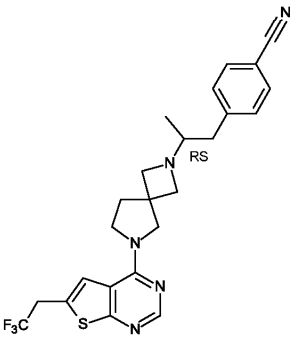
Получение соединения 145



Номер соединения	Структура	Количество	Выход
Соединение 279 (из промежуточного соединения 11 и 1-(3-метилоксетан-3-ил)этенона [1363381-04-7]). С 6 экв. $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ и 2 экв. NaBH_4		243 мг	37%
Соединение 158 и соединение 159. Из очистки посредством SFC промежуточного соединения 158 (CHIRACEL OJ-H 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 80% CO_2, 20% EtOH (0,3% iPrNH_2))	 Соединение 158	77 мг	12%

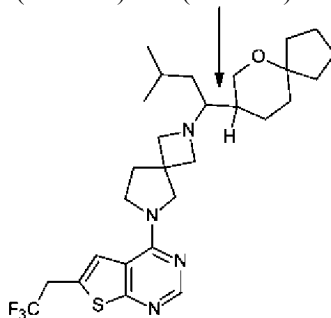
	 Соединение 159	80 мг	12%
Соединение 192 (из промежуточного соединения 11 и 1-(тетрагидро-2,6-диметил-2H-пиран-4-ил)-1-пропанона) С 1,6 экв. $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ и 2 экв. NaBH_4		76 мг	14%
Соединение 280 (из промежуточного соединения 11b и 3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1-бутанона). С 6 экв. $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ и 2 экв. NaBH_4		195 мг	
Соединение 179 и соединение 180. Из очистки посредством SFC соединения 280 (CHIRALPAK AD-H 5 мкм, 250*30 мм; подвижная фаза: 75% CO_2 , 25% MeOH (0,3% iPrNH_2))	 Соединение 179	70 мг	10%

	 Соединение 180	69 мг	10%
Соединение 250 С 6 экв. $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ и 2 экв. NaBH_4	 Соединение 250 Из промежуточного соединения 11 и 1-(1,1-диоксотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)этенона	369 мг	62%
Соединение 163 и	 Соединение 163	123 мг	21%

соединение 164	 Соединение 164 Из хиральной SFC соединения 250: CHIRACEL OJ-H 5 мкм, 250*30 мм; подвижная фаза: 70% CO₂, 30% MeOH (0,3% iPrNH₂)	123 мг	21%
Соединение 314 (из промежуточного соединения 11 и 4- цианофенилацетона)		105 мг	15%

Получение соединения 312 (диастереоизомер А (смесь 2 соединений (RR и SS) или (RS и SR)) и соединения 313 (диастереоизомер В (смесь 2 соединений (RS и SR) или (RR и SS))).

Соединение 312. Диастереомер А (RR и SS) или (RS и SR).



Реакционная смесь 1. Раствор 3-метил-1-(6-окаспиро[4.5]дец-9-ил)-1-бутанона (1,5 экв.), промежуточного соединения 11 (100 мг; 0,285 ммоль), Ti(OiPr)₄ (1,6 экв.) в этаноле (0,25 мл) перемешивали в течение 2 часов при 45°C. Добавляли этанол (3 мл) и добавляли NaBH₄ (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов.

Реакционная смесь 2. Раствор 3-метил-1-(6-окаспиро[4.5]дец-9-ил)-1-бутанона (546 мг; 2,436 ммоль; 2 экв.), промежуточного соединения 11 (400 мг; 1,22 ммоль), Ti(OiPr)₄ (580 мкл; 1,95 ммоль) в этаноле (1 мл) перемешивали в течение 2 часов при 45°C. Добавляли этанол (12 мл) и добавляли NaBH₄ (92 мг; 2,436 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов.

Две реакционные смеси собирали и разбавляли с помощью EtOAc, выливали в 10% водный раствор K₂CO₃ и фильтровали через подушку из Celite®. Органический слой декантировали, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 24 г; подвижная фаза: градиент от 0% NH₄OH, 0% MeOH, 100% DCM до 0,9% NH₄OH, 9% MeOH, 91% DCM). Необходимые фракции собирали и выпаривали до сухого состояния.

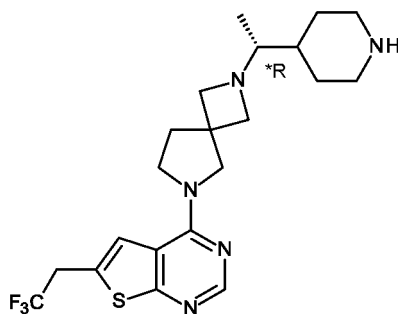
Остаток (280 мг) дополнительно разделяли посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 24 г; подвижная фаза: 67% гептан, 33% EtOAc (+ 5% MeOH, содержащий 10% NH₄OH)). Необходимые фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением:

100 мг (12%) соединения 312 (элюированного первым; не достаточно чистого), которое дополнительно очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 24 г; подвижная фаза: градиент от 0% NH₄OH, 0% MeOH, 100% DCM до 0,5% NH₄OH, 5% MeOH, 95% DCM). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Очищенные фракции лиофилизировали из смеси вода/ACN (80/20; 10 мл) с получением 80 мг (10%) соединения 312.

110 мг (13%) соединения 313 (элюированного вторым; не достаточно чистого), которое дополнительно очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 24 г; подвижная фаза: градиент от 0% NH₄OH, 0% MeOH, 100% DCM до 0,5% NH₄OH, 5% MeOH, 95% DCM). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Очищенные фракции лиофилизировали из смеси вода/ACN (80/20; 10 мл) с получением 70 мг (9%) соединения 313.

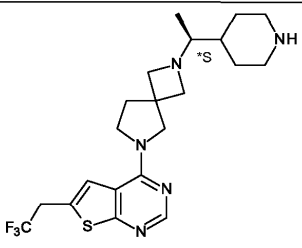
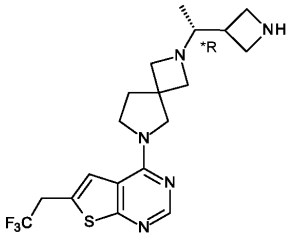
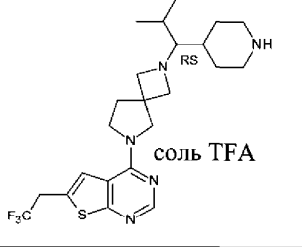
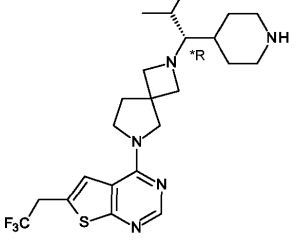
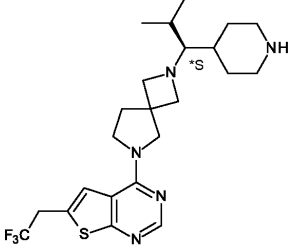
Пример В34.

Получение соединения 147



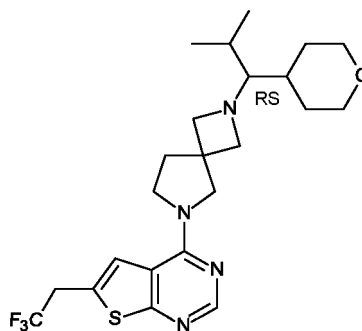
Смесь промежуточного соединения 60a (216 мг; 0,4 ммоль) и TFA (1 мл; 13,067 ммоль) в DCM (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и повышали ее основность с помощью 10% водного раствора K₂CO₃. Органический слой декантировали, промывали водой, фильтровали через Chromabond® и выпаривали до сухого состояния. Остаток (200 мг) очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 10 г; подвижная фаза: 85% DCM, 14% MeOH, 1% NH₄OH). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток лиофилизировали из смеси вода/ACN (80/20; 10 мл) с получением 136 мг соединения 147 (77%).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 147, начиная с соответствующих исходных веществ.

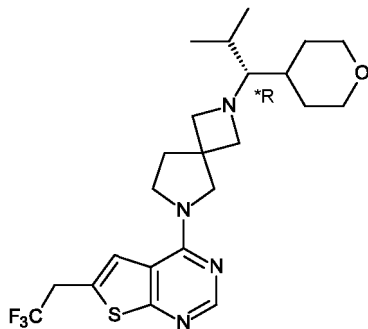
Номер соединения	Структура	Количество	Выход
Соединение 146 (из промежуточного соединения 60b)		130 мг	71%
Соединение 150 (из промежуточного соединения 63a)		29 мг	45%
Соединение 148 (из промежуточного соединения 68)		50 мг	
Соединение 168 (из промежуточного соединения 68a)		45 мг	50%
Соединение 169 (из промежуточного соединения 68b)		50 мг	58%

Пример В35.

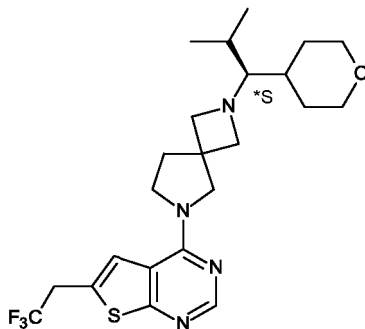
Получение соединения 156



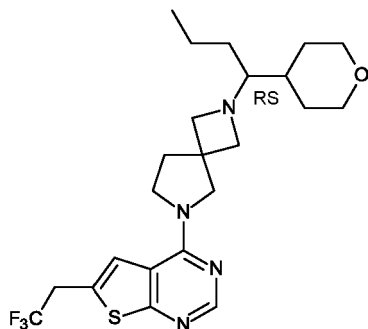
соединения 193



соединения 162



и соединения 157



Раствор 2-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1-пропанона (1,66 г; 10,63 ммоль) в THF (30 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 11 (2,33 г; 7,08 ммоль) и TFA (3,3 мл; 42,5 ммоль) в THF (45 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Затем порциями добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (4,5 г; 21,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 7 дней.

Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 дней. Раствор выливали в 10% водный раствор K_2CO_3 , добавляли EtOAc. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (3,9 г; желтое масло) очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiO_2 ; 40 г; элюент: от 97% DCM, 3% MeOH, 0,3% NH_4OH до 90% DCM, 10% MeOH, 1% NH_4OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 666 мг бледно-коричневого твердого вещества, представляющего собой соединение 156.

Соединение 156 очищали с помощью обращенной фазы (YMC-actus Triart C18 10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: градиент от 50% NH_4HCO_3 0,2%, 50% ACN до 0% NH_4HCO_3 0,2%, 100% ACN). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 66 мг соединения 157 (бесцветное масло) и 264 мг соединения 156 (8%; бесцветное масло).

50 мг соединения 156 лиофилизировали со смесью вода-ACN с получением 47 мг соединения 156 (белое твердое вещество).

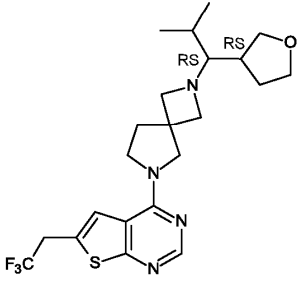
Соединение 157 лиофилизировали со смесью вода-ACN с получением 53 мг соединения 157 (2%, белое твердое вещество).

Соединение 156 (214 мг) очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AD-H 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 75% CO_2 , 25% EtOH (0,3% $i\text{PrNH}_2$)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 82 мг соединения 193 (бесцветное масло) и 82 мг соединения 162 (бесцветное масло).

Соединение 193 лиофилизировали со смесью вода-ACN с получением 72 мг соединения 193 (2%, белое твердое вещество).

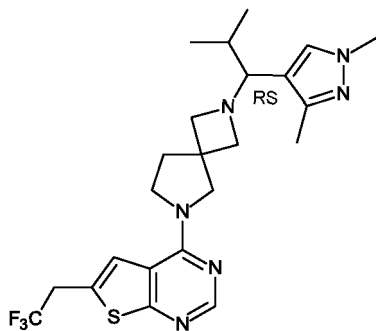
Соединение 162 лиофилизировали со смесью вода-ACN с получением 77 мг соединения 162 (2%, белое твердое вещество).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 193, начиная с соответствующих исходных веществ.

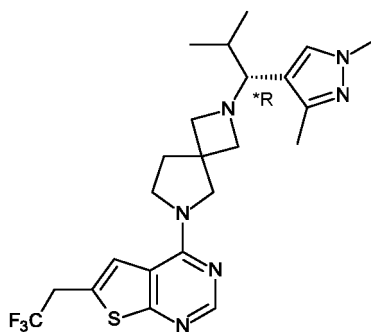
Номер соединения	Структура	Количество	Выход
Соединение 309 в виде смеси 4 диастереоизомеров (соотношение: 65/35) (из промежуточного соединения 11 и 105)		10 мг	7%

Пример В36.

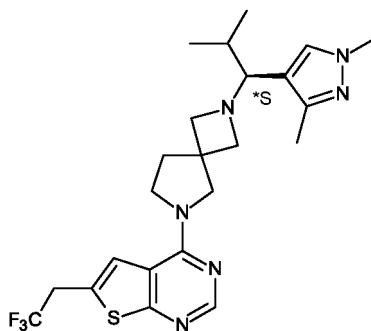
Получение соединения 161



соединения 166



и соединения 167



В герметично закрытой пробирке в атмосфере N₂ 1,3-диметил-1H-пиразол-4-карбальдегид (284 мг; 2,28 ммоль) и Ti(iPrO)₄ (727 мкл; 3,05 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 11 (500 мг; 1,52 ммоль) в THF (10 мл). Раствор перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 5°C и по каплям добавляли iPrMgCl (3,8 мл; 7,61 ммоль). Обеспечивали медленное нагревание реакционной смеси до к.т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в 10%

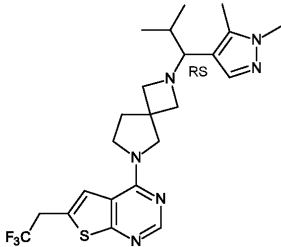
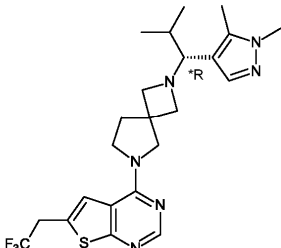
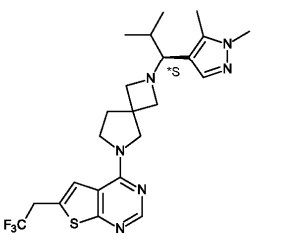
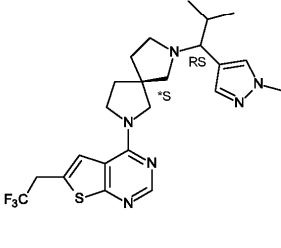
водный раствор K_2CO_3 и EtOAc. Нерастворимое вещество фильтровали через подушку из Celite®, затем органический слой декантировали, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (866 мг, коричневое масло) очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiO_2 ; 40 г; элюент: от 96% DCM, 4% MeOH, 0,4% NH_4OH до 93% DCM, 7% MeOH, 0,7% NH_4OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (496 мг, желтое масло) перекристаллизовывали с помощью диэтилового эфира. Осадок фильтровали и высушивали с получением 324 мг соединения 161 (45%, белое твердое вещество).

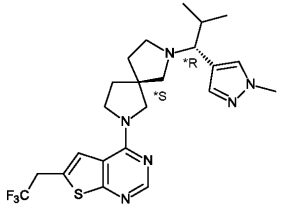
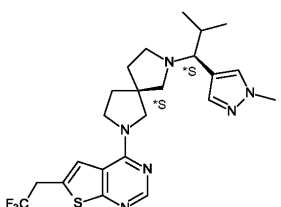
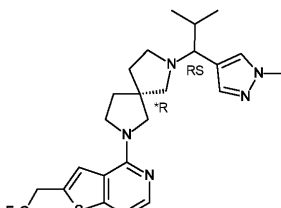
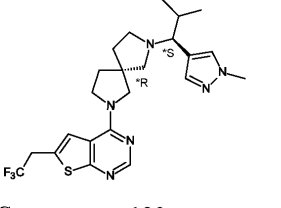
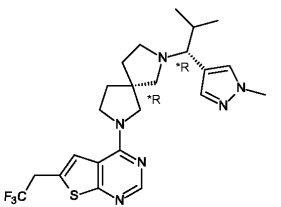
270 мг соединения 161 (очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AD-H 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 70% CO_2 , 30% iPrOH (0,3% iPrNH₂)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 128 мг соединения 166 (18%, бесцветное масло) и 131 мг соединения 167 (18%, бесцветное масло).

Соединение 166 лиофилизировали со смесью вода-ACN с получением 110 мг соединения 166 (15%, белое твердое вещество).

Соединение 167 лиофилизировали со смесью вода-ACN с получением 115 мг соединения 167 (16%, белое твердое вещество).

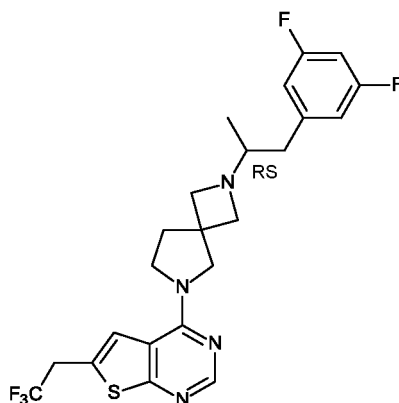
Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 161, начиная с соответствующих исходных веществ. Наиболее значимые небольшие отклонения указаны в столбце "Выход".

Номер соединения	Структура	Количество	Выход
Соединение 172 (из промежуточного соединения 11 и 1,5-диметил-1H-пиразол-4-карбальдегида)		26 мг	4%
Соединение 173 и соединение 174. Из очистки посредством SFC соединения 172 (CHIRALCEL OD-H 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 80% CO_2 , 20% EtOH (0,3% iPrNH ₂))	Соединение 173 	109 мг	15%
	Соединение 174 	105 мг	14%
Соединение 186 (из промежуточного соединения 70b и 1-метил-1H-пиразол-4-карбоксальдегида)		31 мг	9%

Соединение 188 и соединение 189. Из очистки посредством SFC соединения 186 (CHIRALPAK AD-H 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 85% CO₂, 15% EtOH (0,3% iPrNH₂))	 Соединение 188  Соединение 189	53 мг	15%
Соединение 281 Из промежуточного соединения 70а и 1-метил-1H-пиразол-4-карбоксальдегида		250	71% В синтезе применяли Ti(OEt) ₄ .
Соединение 190 и соединение 191. Из очистки посредством SFC соединения 281 (CHIRALPAK AD-H 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 85% CO₂, 15% EtOH (0,3% iPrNH₂))	 Соединение 190  Соединение 191	77 мг 61 мг	22% 17%

Пример В38.

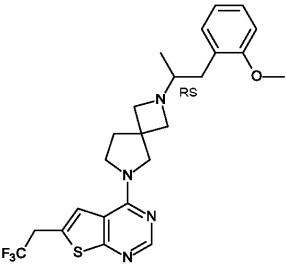
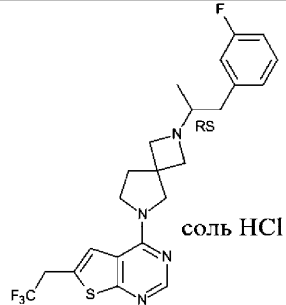
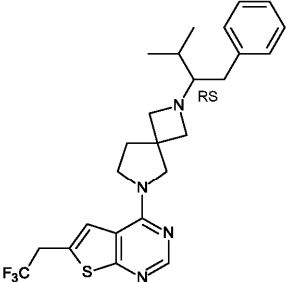
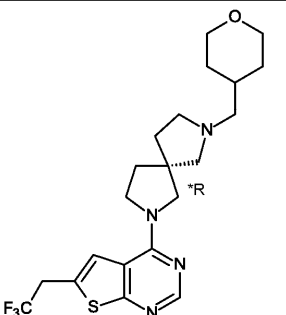
Получение соединения 170

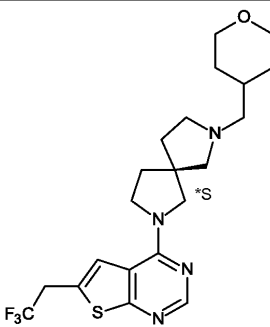


Промежуточное соединение 11b (198 мг) и 1-(3,5-дифторфенил)пропан-2-он (86 мг; 0,51 ммоль) в THF (5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Затем порциями добавляли NaBH(OAc)₃ (161 мг; 0,76 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Раствор выливали в охлажденную воду,

повышали его основность с помощью раствора 3 н. NaOH, добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (141 мг) очищали посредством хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 40 г, подвижная фаза: 0,1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (50 мг) лиофилизировали со смесью 20/80 ACN/вода с получением 16 мг соединения 170.

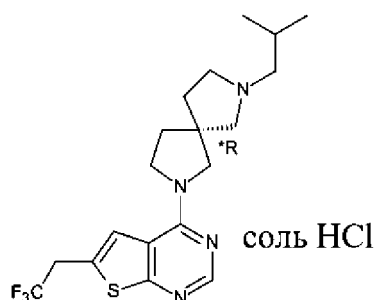
Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 170, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура	Количество	Выход
Соединение 171 (из промежуточного соединения 11b и 2-метоксифенилацетона)		35 мг	
Соединение 183 (из промежуточного соединения 11b и 3-фторфенилацетона)		38 мг	
Соединение 182 (из промежуточного соединения 11b и 3-метил-1-фенил-2-бутанона)		55 мг	
Соединение 185 (из промежуточного соединения 70a и тетрагидропиран-4-карбальдегида [50675-18-8])		143 мг	56%

Соединение 187 (из промежуточного соединения 70b и тетрагидропиран-4-карбальдегида [50675-18-8])		124 мг	48%
--	---	--------	-----

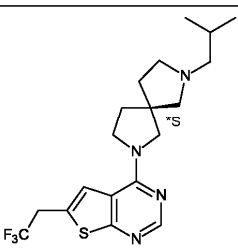
Пример В39.

Получение соединения 184



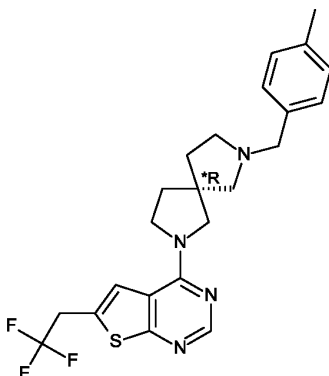
Смесь промежуточного соединения 70a (250 мг; 0,73 ммоль), изобутиральдегида (200 мкл; 2,19 ммоль) и AcOH (42 мкл; 0,73 ммоль) в DCE (8 мл) перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и добавляли NaBH(OAc)₃ (464 мг; 2,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, выливали в 10% водный раствор K₂CO₃ и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой декантировали, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 24 г; подвижная фаза: градиент от 100% DCM до 10% MeOH (+10%NH₄OH), 90% DCM). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Получали хлористоводородную соль. Остаток (110 мг, 38%) растворяли в ACN и добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (2 экв.). Раствор выпаривали до сухого состояния и несколько раз поглощали с помощью ACN. Остаток кристаллизовали из Et₂O с получением 120 мг соединения 184 (соль HCl).

Соединение, приведенное в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 184, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура	Количество	Выход
Соединение 288 (из промежуточного соединения 70b и изобутиральдегида)		35 мг	15%

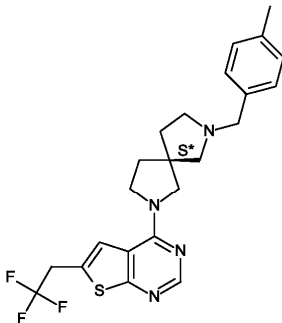
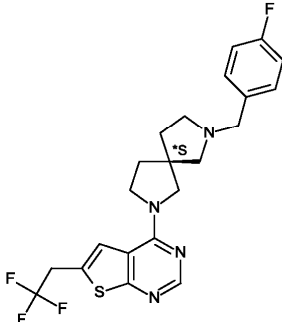
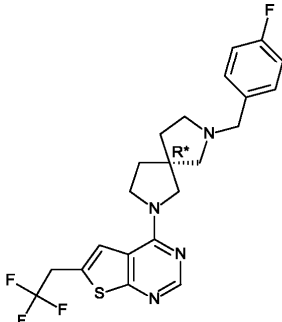
Пример В40.

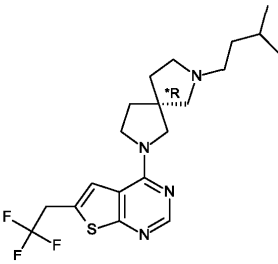
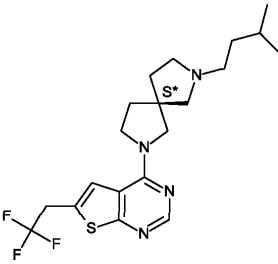
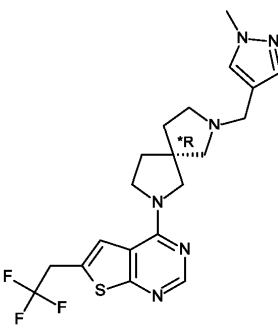
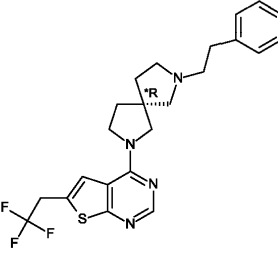
Получение соединения 289

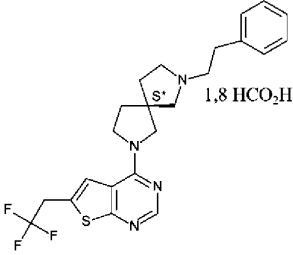
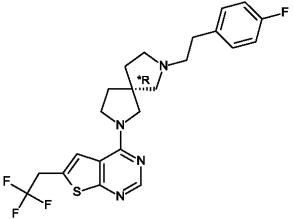
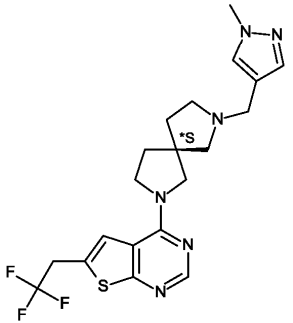


Раствор промежуточного соединения 70а (100 мг; 0,29 ммоль), п-толуилового альдегида (50 мкл; 0,35 ммоль) в дихлорэтано (3 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (124 мг; 0,58 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Добавляли 10% водный раствор K_2CO_3 и DCM. Органический слой декантировали, фильтровали через Chromabond® и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 10 г; подвижная фаза: градиент от 0% NH_4OH , 0% MeOH, 100% DCM до 0,5% NH_4OH , 5% MeOH, 95% DCM). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток лиофилизировали из смеси вода/ACN (80/20; 10 мл) с получением 73 мг (56%) соединения 289.

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 289, начиная с соответствующих исходных веществ. Наиболее значимые небольшие отклонения указаны в столбце "Выход".

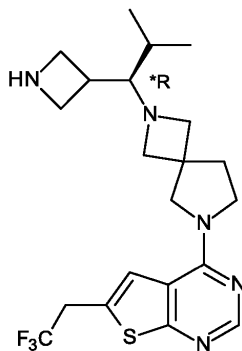
Номер соединения	Структура	Количество	Выход
Соединение 290 (из промежуточного соединения 70b и <i>p</i> -толуилового альдегида)		85 мг	65
Соединение 291 (из промежуточного соединения 70b и 4-фторбензальдегида)		89 мг	68% THF в качестве растворителя
Соединение 292 (из промежуточного соединения 70a и 4-фторбензальдегида)		86 мг	65% THF в качестве растворителя

Соединение 293 (из промежуточного соединения 70a и 3-метилбутиральдегида)		68 мг	56% THF в качестве растворителя
Соединение 294 (из промежуточного соединения 70b и 3-метилбутиральдегида)		72 мг	60% THF в качестве растворителя
Соединение 295 (из промежуточного соединения 70a и 1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида)		50 мг	39% THF в качестве растворителя
Соединение 296 (из промежуточного соединения 70a и фенилацетальдегида)		50 мг	38% THF в качестве растворителя

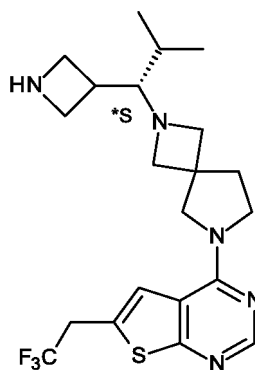
Соединение 297 (из промежуточного соединения 70b и фенилацетальдегида)		18 мг	11% THF в качестве растворителя
Соединение 298 (из промежуточного соединения 70a и 2-(4-фторфенил)ацетальдегида)		20 мг	14%
Соединение 299 (из промежуточного соединения 70b и 1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида)		74 мг	58% THF в качестве растворителя

Пример В41.

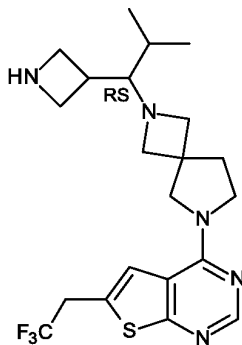
Получение соединения 273



соединения 200



и соединения 222



Смесь промежуточного соединения 71 (546 мг; 1,01 ммоль) и TFA (1,5 мл; 19,6 ммоль) в DCM (15 мл) перемешивали при к.т. в течение 4 часов. Смесь выпаривали до сухого состояния.

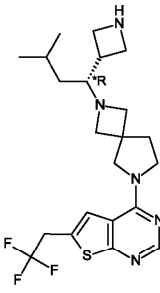
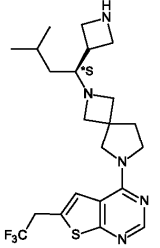
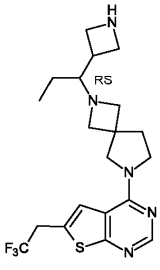
Остаток поглощали с помощью DCM и H₂O, затем повышали его основность с помощью водного 3 н. NaOH. Органический слой декантировали, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением 400 мг (90%) соединения 222.

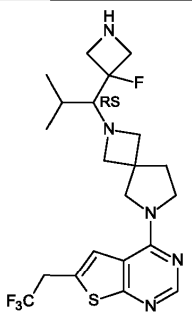
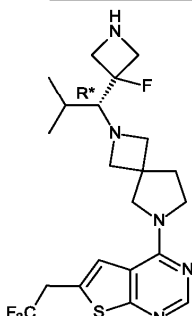
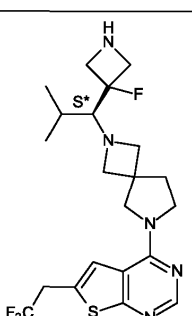
Энантиомеры разделяли с помощью хиральной SFC (Chiralpak AD-H 5 мкм, 250×30 мм; подвижная фаза: 50% CO₂, 50% EtOH (0,3% iPrNH₂)). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 106 мг (24%) соединения 273 и 130 мг (29%) соединения 200.

Соединение 273 также можно получать из промежуточного соединения 71a с применением такой же процедуры.

Соединение 200 также можно получать из промежуточного соединения 71b с применением такой же процедуры.

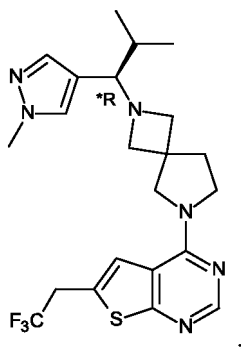
Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 273, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура	Количество	Выход
Соединение 211	 Из промежуточного соединения 77a	125 мг	56%
Соединение 213	 Из промежуточного соединения 77b	123 мг	55%
Соединение 259	 Из промежуточного соединения 80	96 мг	49%

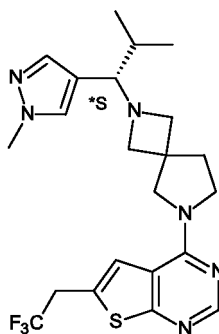
Соединение 269	 Из промежуточного соединения 82	18 мг	55%
Соединение 269a	 Из промежуточного соединения 82a	170 мг	99%
Соединение 269b	 Из промежуточного соединения 82b	193 мг	Колич.

Пример В42.

Получение соединения 274



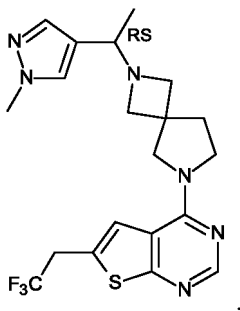
и соединения 203



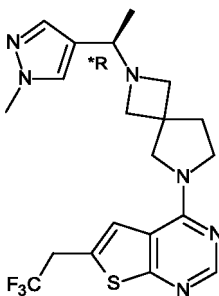
В атмосфере N_2 при к.т. 1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегид (100 мг; 0,913 ммоль) и $Ti(OEt)_4$ (0,25 мл; 1,233 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 11 (200 мг; 0,609 ммоль) в THF (3 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали до $5^\circ C$ и по каплям добавляли 2 М $iPrMgCl$ в THF (1,5 мл; 3,045 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при $5^\circ C$, обеспечивали медленное нагревание до к.т. на протяжении 6 часов и выливали в холодный водный раствор K_2CO_3 . Добавляли DCM и реакционную смесь фильтровали через подушку из Celite®. Нерастворимый материал промывали несколько раз с помощью DCM. Органический слой декантировали, фильтровали через Chromabond® и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 24 г; подвижная фаза: градиент от 0% NH_4OH , 0% MeOH, 100% DCM до 0,8% NH_4OH , 8% MeOH, 92% DCM). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 195 мг (69%) рацемического соединения. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной SFC (Lux Cellulose-25 мкм, 250×30 мм; подвижная фаза: 55% CO_2 , 45% MeOH (0,3% $iPrNH_2$)). Две фракции лиофилизировали из смеси вода/ACN (80/20; 12 мл) с получением 80 мг (28%) соединения 274 и 82 мг (29%) соединения 203.

Пример В43.

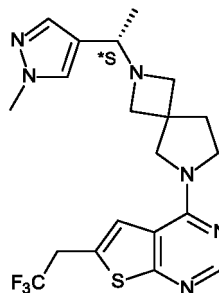
Получение соединения 197



соединения 198



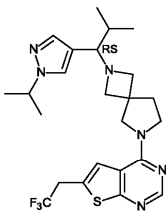
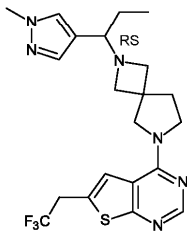
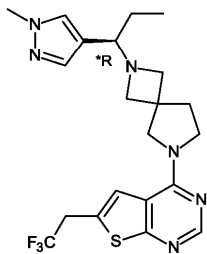
и соединения 199

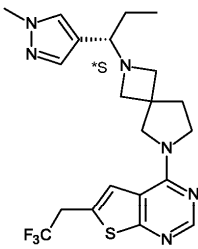
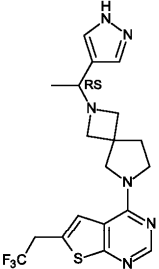
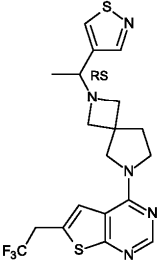


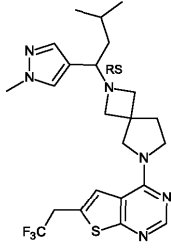
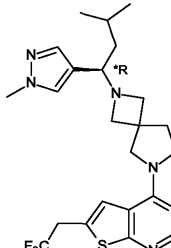
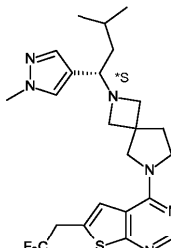
В атмосфере N_2 при к.т. 1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегид (99 мг; 0,9 ммоль) и $Ti(OEt)_4$ (0,25 мл; 1,2 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 11 (197 мг; 0,6 ммоль) в THF (3 мл), рас-

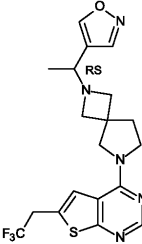
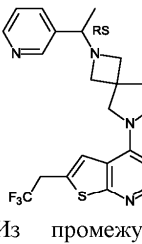
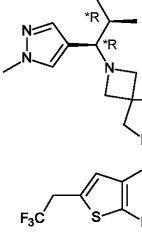
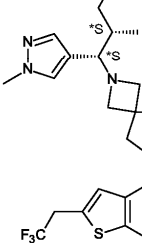
твор перемешивали при к.т. в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли CH_3MgBr (3 М в EtOAc; 1 мл; 3 ммоль). Раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C и обеспечивали медленное повышение его температуры до к.т. в течение 6 часов. Раствор выливали в смесь холодной воды и водного насыщенного раствора NH_4Cl , затем добавляли EtOAc. Смесь фильтровали через подушку из Celite® и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 24 г; подвижная фаза: градиент от 0% NH_4OH , 0% MeOH, 100% DCM до 0,5% NH_4OH , 5% MeOH, 95% DCM). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 130 мг (50%) соединения 197. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной SFC (Lux Cellulose-4 5 мкм 250×21,2 мм; подвижная фаза: 60% CO_2 , 40% MeOH (+0,3% iPrNH_2)). Очищенные фракции собирали, выпаривали и лиофилизировали из смеси вода/ACN (80/20) с получением 46 мг (17%) соединения 198 и 45 мг (17%) соединения 199.

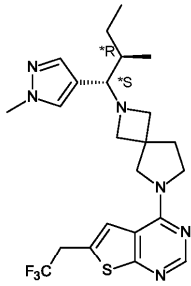
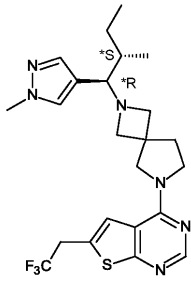
Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 274, начиная с соответствующих исходных веществ.

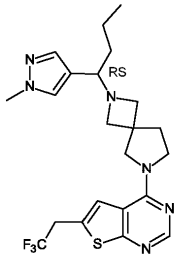
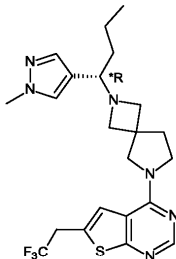
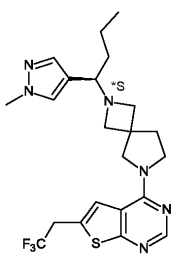
Номер соединения	Структура	Количество	Выход
Соединение 214	 Из промежуточного соединения 11, 1-изопропил-1H-пиразол-4-карбальдегида и 2 М iPrMgCl в THF	19 мг	13%
Соединение 283,	 Соединение 283 Из промежуточного соединения 11, 1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегида и 1 М EtMgBr в THF	143 мг	52%
соединение 220		58 мг	21%

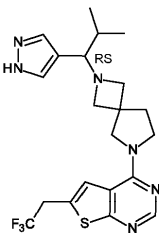
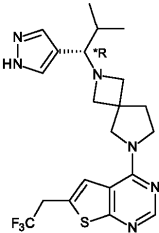
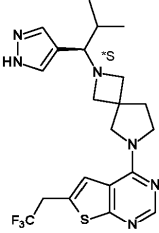
и соединение 221	Соединение 220  Соединение 221 Из очистки соединения 283 с помощью хиральной SFC: CHIRALPAK IC 5 мкм, 250*21,2 мм; подвижная фаза: 60% CO₂, 40% EtOH (0,3% iPrNH₂)	61 мг	22%
Соединение 223	 Из промежуточного соединения 11, трет-бутил-4-формил-1H-пиразол-1-карбоксилата и 3 М MeMgBr в Et₂O	28 мг	20%
Соединение 228	 Из промежуточного соединения 11, изотиазол-4-карбальдегида и 3 М	77 мг	57%

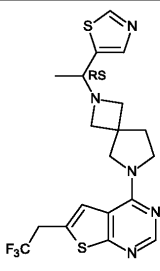
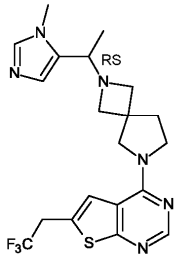
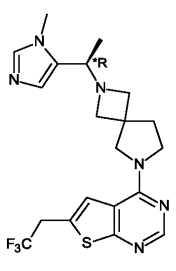
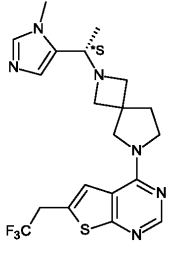
	MeMgBr в Et ₂ O		
Соединение 230,	 Соединение 230 Из промежуточного соединения 11, 1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида и 2 М бромид изобутилмагния в Et₂O	343 мг	78%
соединение 247	 Соединение 247	118 мг	27%
и соединение 248	 Соединение 248 Из очистки соединения 230 с помощью хиральной SFC: Lux Cellulose-2 5 мкм, 250*30 мм; подвижная фаза: 55% CO₂, 45% MeOH (0,3% iPrNH₂)	114 мг	26%

Соединение 231	 Из промежуточного соединения 11, изоксазол-4-карбальдегида и 3 M MeMgBr в Et₂O	25 мг	19%
Соединение 233	 Из промежуточного соединения 11, пиридин-3-карбоксальдегида и 3 M MeMgBr в Et₂O	26 мг	19%
Соединение 235, и соединение 236,	 Соединение 235  Соединение 236	23 мг 17 мг	8% 6%

и соединение 237,	 Соединение 237	27 мг	9%
и соединение 238	 Соединение 238 Из промежуточного соединения 11, 1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегида и хлорида втор-бутилмагния, 25% по весу, в THF Очистка хиральной SFC: CHIRALPAK AD-H 5 мкм, 250*30 мм; подвижная фаза: 80% CO₂, 20% iPrOH (0,6% iPrNH₂). Соединения 237 и 238 получали после осуществления дополнительной хиральной SFC: CHIRALPAK AD-H 5 мкм, 250*30 мм; подвижная фаза: 80% CO₂, 20% iPrOH (0,6% iPrNH₂), затем хиральной SFC: Chiralcel OD-H 5 мкм, 250x21,2 мм;	29 мг	10%

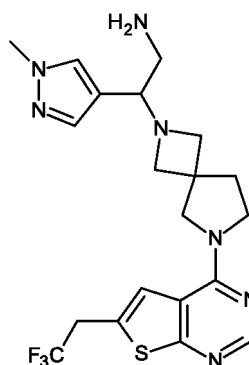
	подвижная фаза: 82% CO ₂ , 18% iPrOH (0,3% iPrNH ₂).		
Соединение 284,	 Соединение 284 Из промежуточного соединения 11, 1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегида и 2 М хлорида н-бутилмагния в THF	174 мг	50%
соединение 243	 Соединение 243	58 мг	20%
и соединение 244	 Соединение 244 Из разделения посредством хиральной SFC соединения 384: CHIRALPAK IC 5 мкм, 250*30 мм; подвижная фаза: 60%	64 мг	22%

	CO ₂ , 40% EtOH (0,3% iPrNH ₂).		
Соединение 285,	 Соединение 285 Из промежуточного соединения 11, трет-бутил-4-формил-1H-пиразол-1-карбоксилата и 2 М iPrMgCl в THF	75 мг	22%
соединение 245	 Соединение 245	25 мг	7%
и			
соединение 246	 Соединение 246 Из разделения посредством хиральной SFC соединения 285: CHIRALPAK AD-H 5 мкм, 250*30 мм; подвижная фаза: 70% CO₂, 30% EtOH (0,3% iPrNH₂)	24 мг	7%

Соединение 249	 Из промежуточного соединения 11, тиазол-5-карбальдегида и 3 М MeMgBr в Et₂O	25 мг	19%
Соединение 286,	 Соединение 286 Из промежуточного соединения 11, 1-метил-1H-имидазол-5-карбальдегида [CAS39021-62-0] и 3 М MeMgBr в Et₂O	94 мг	71%
соединение 253	 Соединение 253	22 мг	16%
и			
соединение 254	 Соединение 254 Из разделения посредством хиральной SFC соединения 286: Chiralcel OD-H 5 мкм, 250x21,2 мм; подвижная фаза: 70% CO₂, 30% MeOH (0,3% iPrNH₂)	22 мг	15%

Пример В44.

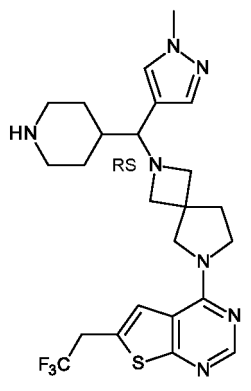
Получение соединения 195



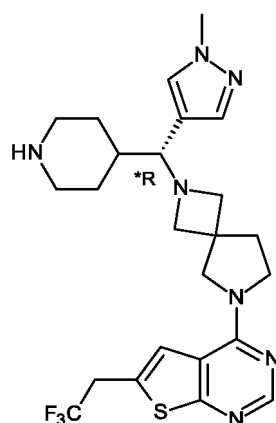
Моногидрат гидразина (34 мкл; 0,86 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 85 (100 мг; 0,17 ммоль) в EtOH (4 мл). Раствор нагревали при 50°C в течение 2 ч. 30 минут. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 12 г; подвижная фаза: 90% DCM, 10% MeOH (+10% NH_4OH)). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток поглощали с помощью Et_2O и выпаривали до сухого состояния с получением 35 мг (45%) соединения 195.

Пример В45.

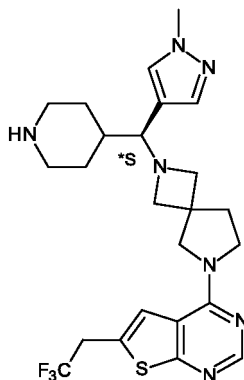
Получение соединения 287



соединения 201



и соединения 202

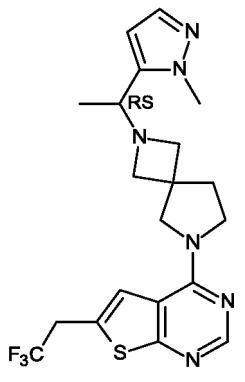


Смесь промежуточного соединения 87 (145 мг; 0,24 ммоль) и TFA (0,7 мл; 9,15 ммоль) в DCM (7 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали досуха. Остаток разбавляли с помощью DCM и H₂O, затем повышали его основность с помощью водного 3 н. NaOH. Органический слой декантировали, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением 100 мг (83%) соединения 287.

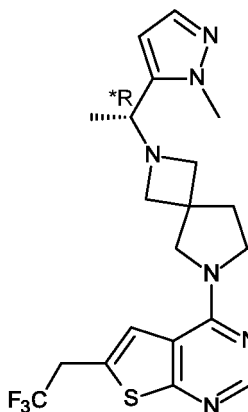
Энантиомеры разделяли с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK IC 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 50% CO₂, 50% MeOH (+2% iPrNH₂)). Фракции, содержащие каждый энантиомер, собирали, выпаривали до сухого состояния и очищали посредством хроматографии с обращенной фазой (YMC-actus Triart-C18 10 мкм, 30×150 мм; подвижная фаза: градиент от 75% NH₄HCO₃ 0,2%, 25% ACN до 35% NH₄HCO₃ 0,2%, 65% ACN). Очищенные фракции собирали, выпаривали до сухого состояния и лиофилизировали из смеси ACN/вода (20/80) с получением 21 мг (17%) соединения 201 и 23 мг (19%) соединения 202.

Пример В46.

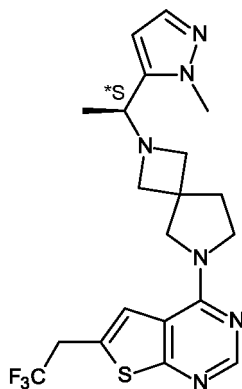
Получение соединения 224



соединения 251



и соединения 252



В атмосфере N_2 смесь промежуточного соединения 11b (1 г) и 5-ацетил-1-метилпиразола (168 мг; 1,35 ммоль) в THF (15 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Затем порциями добавляли $NaBH(OAc)_3$ (718 мг; 3,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч, выливали в холодную воду, повышали ее основность с помощью порошка K_2CO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 12 г; подвижная фаза: градиент от 100% DCM, 0% MeOH до 95% DCM, 5% MeOH, 0,3% NH_4OH). Фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (300 мг) очищали второй раз посредством хроматографии с обращенной фазой (YMC-actus Triart C18 10 мкм, 30×150 мм; подвижная фаза: градиент от 65% NH_4HCO_3 0,2% водн., 35% ACN до 25% NH_4HCO_3 0,2% водн., 75% ACN). Очищенные фракции собирали, выпаривали до сухого состояния с получением 104 мг соединения 224.

Соединение 224 подвергали разделению посредством хиральной SFC ((неподвижная фаза: Chiralcel OD-H 5 мкм, 250×21,2 мм, подвижная фаза: 70% CO_2 , 30% EtOH (0,3% $iPrNH_2$)).

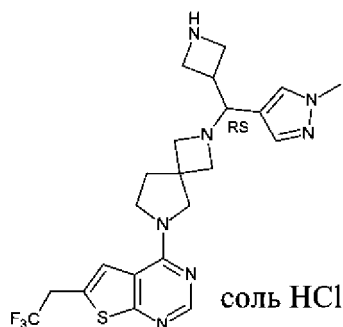
Фракции, содержащие продукт, смешивали, концентрировали и лиофилизировали (ACN/вода: 80/20) с получением 48 мг соединения 251 и 46 мг соединения 252.

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 224, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура	Количество	Выход
Соединение 232	Из промежуточного соединения 11b и 4-ацетилпиридина	63 мг	
Соединение 258	Из промежуточного соединения 11b и 5-ацетилпиримидина	45 мг	

Пример В47.

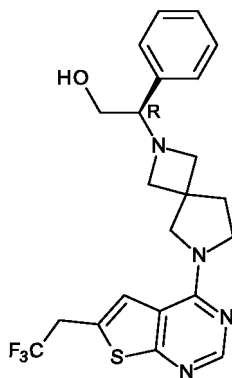
Получение соединения 234



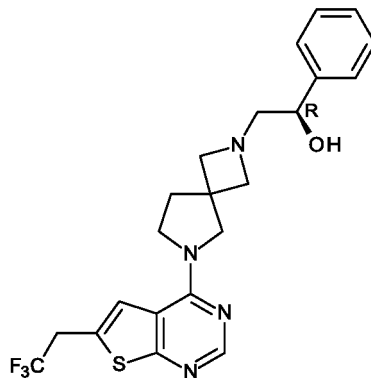
Смесь промежуточного соединения 88 (130 мг; 0,225 ммоль) и 4М HCl в 1,4-диоксане (0,7 мл; 2,8 ммоль) в MeOH (7 мл) перемешивали при к.т. в течение 24 часов. Раствор охлаждали при 5°C и добавляли EtOAc. Осадок фильтровали и высушивали с получением 111 мг соединения 234 (соль HCl).

Пример В48.

Получение соединения 270



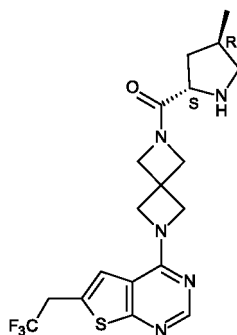
и соединения 271



Смесь промежуточного соединения 11 (300 мг; 0,854 ммоль) и оксида (R)-стирола (293 мкл; 2,563 ммоль) в EtOH (6 мл) перемешивали при 60°C в течение 4 часов. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 12 г; подвижная фаза: градиент от 0% NH₄OH, 0% MeOH, 100% DCM до 1% NH₄OH, 10% MeOH, 90% DCM). Фракции, содержащие продукты, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 157 мг остатка, представляющего собой промежуточное соединение, которое очищали посредством хроматографии с обращенной фазой (YMC-actus Triart C18 10 мкм, 30×150 мм; подвижная фаза: градиент от 60% NH₄HCO₃ 0,2% водн., 40% ACN до 40% NH₄HCO₃ 0,2% водн., 60% ACN). Фракции, содержащие продукты, собирали, выпаривали до сухого состояния и лиофилизировали из смеси вода/ACN (80/20; 10 мл) с получением 58 мг (15%) соединения 270 и 62 мг (16%) соединения 271.

Пример В50

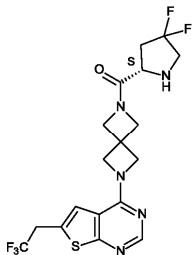
Получение соединения 105



TFA (2,5 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 93 (500 мг; 0,95 ммоль) в DCM (25 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь выливали в 10% водный раствор K_2CO_3 и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, фильтровали через Chromabond® и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 10 г; подвижная фаза: 0,7% NH_4OH , 7% MeOH, 93% DCM). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток кристаллизовали из диизопропилэтилового эфира и высушивали с получением 120 мг (29%) соединения 105.

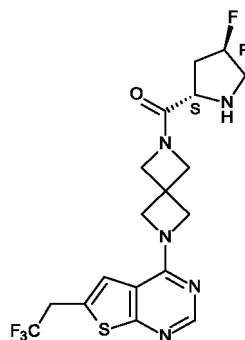
Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 105, начиная с соответствующих исходных веществ.

Соединение номер	или Структура	Количес- тво	Выход
Соединение 110	Из промежуточного соединения 96	78 мг	34%
Соединение 109	Из промежуточного соединения 98	117 мг	41%
Соединение 111		47 мг	15%

	Из промежуточного соединения 99		
Соединение 90	 Из промежуточного соединения 100	58 мг	71%

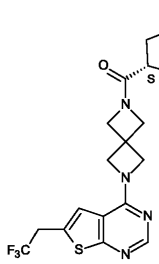
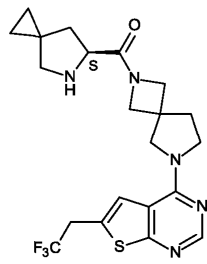
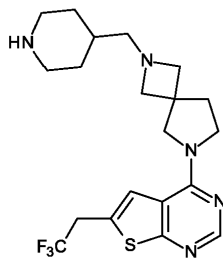
Пример В51.

Получение соединения 89



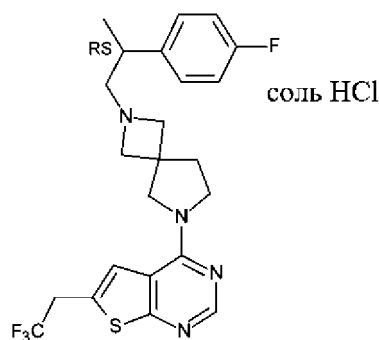
4 н. HCl в 1,4-диоксане (0,708 мл; 2,833 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 101 (150 мг; 0,283 ммоль) в ACN (7,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в 10% водный раствор K_2CO_3 и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой декантировали, фильтровали через Chromabond® и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 12 г; подвижная фаза: градиент от 0% MeOH, 100% DCM до 15% MeOH, 85% DCM). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток поглощали несколько раз с помощью Et_2O с получением 30 мг (25%) соединения 89.

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 89, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура	Количество в	Выход
Соединение 87	 Из промежуточного соединения 102	47 мг	29%
Соединение 86	 Из промежуточного соединения 102	55 мг	42%
Соединение 311	 Из промежуточного соединения 107	181 мг	58%

Пример B56.

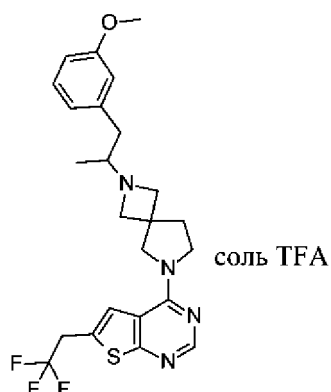
Получение соединения 317



Промежуточное соединение 11 (266 мг, 0,812 ммоль), промежуточное соединение 110 (377 мг, 1,62 ммоль) и K_2CO_3 в ACN (8 мл) перемешивали в течение ночи при 90°C. Смесь выливали в воду, затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г, подвижная фаза: DCM/MeOH: градиент от 100/0 до 92/8). Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с обращенной фазой (неподвижная фаза: YMC-actus Triart-C18 10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,2% NH_4HCO_3 /ACN: градиент от 60/40 до 0/100). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния. Полученный в результате осадок солилилизировали в ACN и добавляли 2 экв. 4 н. раствора HCl в диоксане. Смесь концентрировали и затем лиофилизировали со смесью 20/80 ацетонитрил/вода с получением 0,091 г соединения 317 (соль HCl).

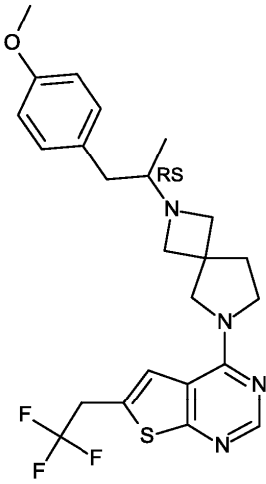
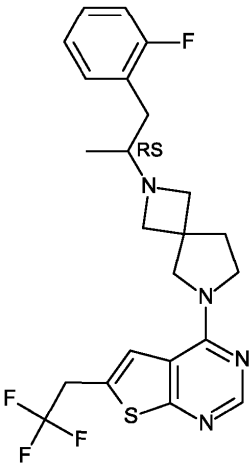
Пример В57

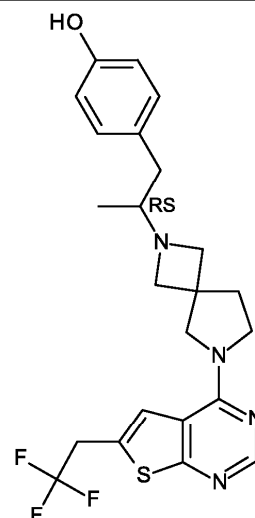
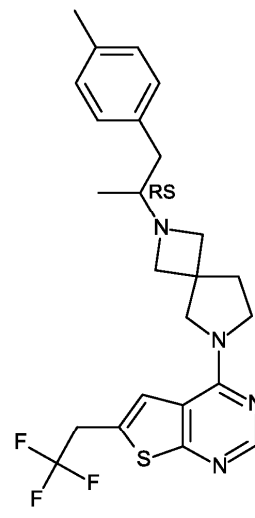
Получение соединения 320



К раствору промежуточного соединения 11b (200 мг) в этаноле (5 мл) добавляли 1-(3-метоксифенил)пропан-2-он (200 мг, 1,218 ммоль), PtO_2 (20 мг) и AcOH (2 капли). После перемешивания при 60°C в течение ночи в атмосфере H_2 реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной HPLC (колонка: SunFire, 19×250 мм, 10 мкм, подвижная фаза А: 0,1% TFA/ H_2O , В: ACN) с получением 35 мг (12%) соединения 320 в виде желтого твердого вещества.

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 320, начиная с соответствующих исходных веществ.

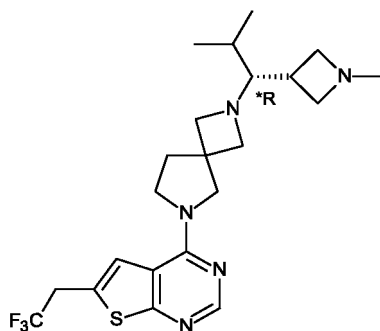
Номер соединения	Структура	Количество	Выход
Соединение 321	 , соль TFA Из промежуточного соединения 11b и 1-(4-метоксифенил)пропан-2-она	44 мг	
Соединение 322	 , соль TFA	54 мг	

	Из промежуточного соединения 11b и 2-фторфенилацетона		
Соединение 323	 , соль TFA Из промежуточного соединения 11b и 4-гидроксифенилацетона	36 мг	
Соединение 324	 , соль TFA Из промежуточного соединения 11b и 1-(п-толил)пропан-2-она	40 мг	

Пример B57.

Соединение 61 синтезировали вместе с промежуточным соединением 68, 68a и 68b. См. протокол синтеза для промежуточного соединения 68, 68a и 68b.

Превращение.
Превращение C1.
Получение соединения 196



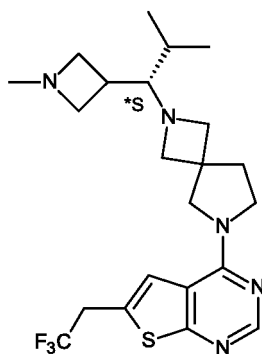
Раствор соединения 273 (106 мг; 0,24 ммоль), 37% вес./вес. водного формальдегида (110 мкл; 1,48 ммоль) и MgSO_4 (580 мг; 4,83 ммоль) в DCM (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (614 мг; 2,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 часов. Раствор выливали в ледяную воду, повышали ее основность с помощью K_2CO_3 и экстрагировали с помощью DCM ($\times 2$). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 10 г, подвижная фаза: градиент от 100% DCM, 0% MeOH, 0% NH_4OH до 90% DCM, 10% MeOH, 0,5% NH_4OH). Очищенные фракции собирали, выпаривали до сухого состояния и остаток лиофилизировали из смеси ACN/вода (20/80) с получением 70 мг (64%) соединения 196.

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 196, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура	Количество	Выход
Соединение 304a	Из соединения 269a	50 мг	28%
Соединение 304b	Из соединения 269b	52 мг	30%
	Из соединения 269b		

Превращение C2.

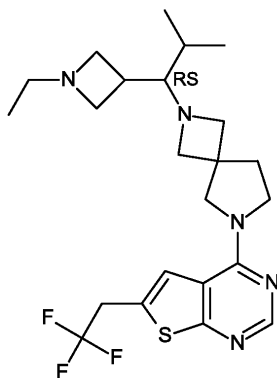
Получение соединения 216



Раствор соединения 200 (110 мг; 0,25 ммоль) и 37% вес./вес. водного раствора формальдегида (19 мкл; 0,25 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 часов. Добавляли NaBH₄ (19 мг; 0,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 часов, выливали в ледяную воду, повышали ее основность с помощью K₂CO₃ и экстрагировали с помощью DCM (×2). Органический слой промывали солевым раствором, затем высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 300 г; подвижная фаза: градиент от 0,1% NH₄OH, 5% MeOH, 95% DCM до 1% NH₄OH, 10% MeOH, 90% DCM). Очищенные фракции собирали, выпаривали до сухого состояния и лиофилизировали из смеси 20/80 ACN/вода с получением 15 мг (13%) соединения 216.

Превращение C3.

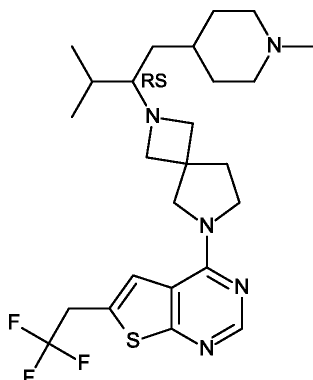
Получение соединения 303



В атмосфере N₂ при 10°C к раствору соединения 222 (150 мг; 0,34 ммоль) и DIPEA (207 мкл; 1,2 ммоль) в THF (3 мл) добавляли этилбромид (45 мкл; 0,6 ммоль). Раствор перемешивали при к.т. в течение ночи, затем выливали в охлажденную воду. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (164 мг) очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 12 г, подвижная фаза: градиент от 100% DCM, 0% MeOH (+10% NH₄OH) до 90% DCM, 10% MeOH (+10% NH₄OH)). Фракции, содержащие продукт, смешивали и концентрировали с получением 77 мг фракции с промежуточным соединением, которую дополнительно очищали с использованием обращенной фазы (неподвижная фаза: YMC-actus Triart C18 10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: градиент от 65% NH₄HCO₃ 0,2%, 35% ACN до 25% NH₄HCO₃ 0,2%, 75% ACN). Фракции, содержащие продукт, смешивали и концентрировали с получением 40 мг остатка, который лиофилизировали со смесью 20/80 ацетонитрил/вода с получением 34 мг (21%) соединения 303 в виде белого порошка.

Превращение С4.

Получение соединения 316



Раствор соединения 315 (114 мг; 0,237 ммоль), 37% формальдегида в воде (106 мкл; 1,42 ммоль) и MgSO_4 (568 мг) в DCM (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Затем добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (602 мг; 2,84 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и повышали ее основность с помощью 10% водного раствора K_2CO_3 . Органический слой декантировали, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с частицами неправильной формы, 12 г; подвижная фаза: градиент от 0% NH_4OH , 0% MeOH , 100% DCM до 1% NH_4OH , 10% MeOH , 90% DCM). Фракции, содержащие продукт, собирали, выпаривали до сухого состояния и лиофилизировали из смеси вода/ACN (80/20; 10 мл) с получением 110 мг (94%) соединения 316.

Аналитическая часть.

LCMS (жидкостная хроматография/масс-спектрометрия).

Общая процедура.

Измерения в ходе высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) осуществляли с применением насоса для LC, детектора на диодной матрице (DAD) или УФ-детектора и колонки, как описано в соответствующих способах. При необходимости включали дополнительные детекторы (см. приведенную ниже таблицу способов).

Поток из колонки направляли в масс-спектрометр (МС), который был оснащен источником ионизации при атмосферном давлении. В компетенции специалиста в данной области техники находится установка настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, времени выдержки и т.п.) с целью получения ионов, позволяющих определить номинальную моноизотопную молекулярную массу (MW) соединения. Сбор данных осуществляли с помощью соответствующего программного обеспечения.

Соединения описывали по их значениям экспериментального времени удерживания (R_t) и ионам. Если в таблице данных не указано иное, то указанный молекулярный ион соответствует $[\text{M}+\text{H}]$ (протонированной молекуле) и/или $[\text{M}-\text{H}]^-$ (депротонированной молекуле). В случае, если соединение не было непосредственно способно к ионизации, указывали тип аддукта (т.е. $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$ и т.д.). Для молекул со сложными изотопными распределениями (Br, Cl и т.п.) указанное значение является таким значением, которое получено для наименьшей массы изотопа. Все результаты получали с экспериментальными погрешностями, которые обычно связаны с применяемым способом.

Далее в данном документе "SQD" означает одиночный квадрупольный детектор, "к.т." означает комнатную температуру, "БЕН" означает мостиковый гибрид этилсилоксана/диоксида кремния, "HSS" означает диоксид кремния повышенной прочности, "DAD" означает детектор на диодной матрице. Все другие используемые сокращения определены ранее.

Таблица 1а

Коды способов LCMS (скорость потока выражена в 1 мл/мин;
температура колонки (Т) в °С; время анализа в минутах)

Код способ а	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Скорост ь потока ---- Т колонки	Вре мя ана лиз а
1	Agilent: 1200 - DAD и MSD6110	Phenomen ex: Luna- C18 (5 мкм, 2 x 50 мм)	A: 0,1% CF ₃ COOH в воде, B: 0,05% CF ₃ COOH в CH ₃ CN	От 90% А в течение 0,8 мин. до 20% А за 3,7 мин., выдерживание в течение 3 мин., обратно до 90% А за 2 мин.	0,8 ---- 50	10
2	Agilent: 1200 - DAD и	Phenomen ex: Luna- C18	A: 0,1% CF ₃ COOH в воде, B:	От 100% А в течение 1 мин. до 40% А за	0,8 ---- 50	10

	MSD6110	(5 мкм, 2 x 50 мм)	0,05% CF ₃ COOH в CH ₃ CN	4 мин., до 15% А за 2,5 мин., обратно до 100% А за 2 мин.		
3	Waters: Acquity UPLC® - DAD и Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 x 100 мм)	А: 95% CH ₃ COON H ₄ , 7 мМ/5% CH ₃ CN, В: CH ₃ CN	От 84,2% А в течение 0,49 мин. до 10,5% А за 2,18 мин., удерживание в течение 1,94 мин., обратно до 84,2% А за 0,73 мин., удерживание в течение 0,73 мин.	0,343 ---- 40	6,2
4	Waters: Acquity® H-Class - DAD и SQD2™	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 x 100 мм)	А: 95% CH ₃ COON H ₄ , 7 мМ/5% CH ₃ CN, В: CH ₃ CN	От 84,2% А до 10,5% А за 2,18 мин., удерживание в течение 1,96 мин., обратно до 84,2% А за 0,73 мин., удерживание в течение 0,73 мин.	0,343 ---- 40	6,1
5	Shimadzu: LC- MS2020 -	SunFire C18, 5 мкм,	А: 0,1% HCOOH в воде, В:	От 70% А в течение 0,4 мин. до 5% А за	2,0 ----	2,6

	SPD-M20A и Alltech 3300 ELSD	50 * 4,6 м	0,1% HCOOH в CH ₃ CN	1,2 мин., до 1% А за 1,0 мин.	40	
6	Waters UPLC-QDa - PDA-детектор	ACQUITY UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1 * 50 м	А: 0,1% HCOOH в воде, В: 0,1% HCOOH в CH ₃ CN	От 90% А в течение 0,1 мин. до 5% А за 1,1 мин., удерживание при 5% А в течение 0,8 мин.	0,6 ---- 50	2,0
7	Waters UPLC-QDa - PDA-детектор	ACQUITY UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1 * 100 м	А: 0,1% HCOOH в воде, В: 0,1% HCOOH в CH ₃ CN	От 80% А в течение 1,0 мин. до 5% А за 7,0 мин., удерживание при 5% А в течение 1,0 мин.	0,4 ---- 50	9,0

Таблица 1b

Данные LCMS. "№ соедин." означает номер соединения; "R_t" означает время удерживания в мин

№ соедин.	R _t (мин.)	[M+H] ⁺	Аддукт/ [M-H] ⁻	Способ LCMS
1	2,725	419,2	-	1
2	2,88	425,1	483,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
3	2,9	447,2	-	1
4	2,26	421,1	479,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
5	3,314	459	-	2

6	3,176	459	-	2
7	3,129	459	-	2
8	3,71	454,9	-	2
9	3,333	421	-	2
10	3,269	421	-	2
11	3,652	454,9	-	2
12	3,409	421	-	2
13	2,498	385	-	1
14	2,76	405	463,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
15	3,516	455	-	2
16	2,88	419,5	463,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	4
17	3,074	482,9	-	1
18	2,94	447	-	1
19	3,92	461,2	519,7 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
20a	3,15	433,1	491,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
20b	3,15	433,1	491,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
21a	3,66	447,4	445,4	3
21b	3,65	447,3	445,3	3
22	3,104	437	-	1
23	2,11	423,5	481,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	4
24	2,46	452,5	510,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	4
25	2,43	-	466,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
26	3,28	420,1	-	3
28	2,08	409,1	-	3
29	2,09	409,1	-	3
30	2,17	423,2	481,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	3

31	2,67	461	519,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
34	2,16	409,1	467,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
35	2,26	423,2	481,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
36	2,39	451,2	509,5 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
37	2,375	492	-	1
40	1,98	395,1	-	3
41	1,95	395,4	-	4
44	2,31	371,5	429,2 [M+CH ₃ COO] ⁻	4
45	2,936	433	-	1
46	2,871	433	-	1
47	3,05	463	-	1
48	2,79	545,9	-	1
49	2,901	433	-	1
50	3,019	447	-	1
54	2,66	436,9	-	1
56	2,731	436,9	-	1
57	3,604	449	-	2
58	2,67	385	443,2 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
59	2,2	423	481,2 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
61	2,11	357	415,1 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
62	2,45	495,2	-	3
63	2,55	455,2	513,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
64	2,92	411	469,1 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
65	2,46	413,1	471,2 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
66	2,31	427,1	485,2 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
67	2,25	441,5	499,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	4

69	2,89	433,1	491,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
71	2,75	509,2	-	3
74	2,54	547,4	605,7 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
75	2,56	506,3	564,5 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
76	2,23	462,2	520,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
77	2,01	452,1	520,5 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
82	1,95	426,4	484,2 [M+CH ₃ COO] ⁻	4
84	3,05	465,1	523,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
88	2,13	488,4	546,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
112	2,24	452,1	510,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
86	2,20	452,2	510,5[M+CH ₃ COO ⁻]	3
87	2,13	438,2	496,6[M+CH ₃ COO ⁻]	3
89	2,14	430,1	488,3[M+CH ₃ COO ⁻]	3
90	2,32	448,1	506,4[M+CH ₃ COO ⁻]	3
105	1,96	426,4	484,3[M+CH ₃ COO ⁻]	4
108	2,34	452,2	510,4[M+CH ₃ COO ⁻]	3
109	2,13	438,1	496,4[M+CH ₃ COO ⁻]	3
110	1,93	442,5	500,2[M+CH ₃ COO ⁻]	4
111	1,90	442,5	500,3[M+CH ₃ COO ⁻]	4
163	2,42	489,1	547,4[M+CH ₃ COO ⁻]	3
164	2,43	489,2	547,4[M+CH ₃ COO ⁻]	3
195	1,90	452,5	510,3[M+CH ₃ COO ⁻]	4
196	2,35	454,2	512,4[M+CH ₃ COO ⁻]	3
197	2,29	437,2	495,5[M+CH ₃ COO ⁻]	3
198	2,25	437,2	495,4[M+CH ₃ COO ⁻]	3

199	2,25	437,2	495,5[M+CH ₃ COO-]	3
200	2,28	440,1	498,3[M+CH ₃ COO-]	3
201	1,92	506,5	564,4[M+CH ₃ COO-]	4
202	1,89	506,5	564,5[M+CH ₃ COO-]	4
203	2,70	465,2	523,4[M+CH ₃ COO-]	3
211	2,40	454,1	512,3[M+CH ₃ COO-]	3
213	2,38	454,1	512,3[M+CH ₃ COO-]	3
214	2,98	493,3	551,5[M+CH ₃ COO-]	3
220	2,43	451,1	509,3[M+CH ₃ COO-]	3
221	2,44	451,1	509,3[M+CH ₃ COO-]	3
222	2,31	440,1	498,3[M+CH ₃ COO-]	3
223	2,20	423,0	421,1	3
224	2,51	437,1	495,3[M+CH ₃ COO-]	3
228	2,68	440,0	498,2[M+CH ₃ COO-]	3
230	2,70	479,2	537,4[M+CH ₃ COO-]	3
231	2,59	424,1	482,3[M+CH ₃ COO-]	3
232	2,58	434,1	492,3[M+CH ₃ COO-]	3
233	2,56	434,1	492,3[M+CH ₃ COO-]	3
234	2,03	478,2	536,4[M+CH ₃ COO-]	3
235	2,91	479,2	537,4[M+CH ₃ COO-]	3
236	2,91	479,2	537,4[M+CH ₃ COO-]	3
237	2,89	479,3	537,5[M+CH ₃ COO-]	3
238	2,89	479,2	537,5[M+CH ₃ COO-]	3
243	2,75	479,2	537,4[M+CH ₃ COO-]	3
244	2,75	479,2	537,4[M+CH ₃ COO-]	3
245	2,54	451,1	449,2	3

246	2,53	451,1	449,2	3
247	2,69	479,2	537,4[M+CH ₃ COO ⁻]	3
248	2,69	479,2	537,4[M+CH ₃ COO ⁻]	3
249	2,59	440,0	498,2[M+CH ₃ COO ⁻]	3
250	2,42	489,1	547,3[M+CH ₃ COO ⁻]	3
251	2,50	437,1	495,3[M+CH ₃ COO ⁻]	3
252	2,50	437,1	495,3[M+CH ₃ COO ⁻]	3
253	2,34	437,1	495,4[M+CH ₃ COO ⁻]	3
254	2,34	437,1	495,3[M+CH ₃ COO ⁻]	3
258	2,42	435,1	493,2[M+CH ₃ COO ⁻]	3
259	2,16	426,1	484,3[M+CH ₃ COO ⁻]	3
269	2,34	458,4	516,4[M+CH ₃ COO ⁻]	4
270	2,52	449,4	507,4[M+CH ₃ COO ⁻]	4
271	2,48	449,4	507,4[M+CH ₃ COO ⁻]	4
273	2,29	440,2	498,5[M+CH ₃ COO ⁻]	3
274	2,71	465,2	523,4[M+CH ₃ COO ⁻]	3
133	2,36	463,2	521,5 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
137	2,26	463,5	521,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	4
138	2,27	463,5	521,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	4
145	2,42	441,1	499,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
147	2,11	440,1	498,2 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
146	2,10	440,1	498,2 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
148	2,35	468,2	466,4	3
154	2,46	441,1	499,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
155	2,44	441,1	499,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
150	2,05	412,0	470,2 [M+CH ₃ COO] ⁻ ; 410,0	3
193	2,96	469,2	527,5 [M+CH ₃ COO] ⁻ ; 467,8	3

162	2,96	469,2	527,5 [M+CH ₃ COO] ⁻ ; 467,8	3
156	2,96	469,2	527,4 [M+CH ₃ COO] ⁻ ; 467,2	3
157	2,81	469,2	527,4 [M+CH ₃ COO] ⁻ ; 467,2	3
158	2,60	427,1	485,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
159	2,60	427,1	485,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
161	2,76	479,2	537,4 [M+CH ₃ COO] ⁻ ; 477,2	3
166	2,76	479,2	537,3 [M+CH ₃ COO] ⁻ ; 477,2	3
167	2,75	479,2	537,3 [M+CH ₃ COO] ⁻ ; 477,1	3
172	2,75	479,2	537,4 [M+CH ₃ COO] ⁻ ; 477,4	3
173	2,76	479,2	537,4 [M+CH ₃ COO] ⁻ ; 477,3	3
174	2,75	479,2	537,4 [M+CH ₃ COO] ⁻ ; 477,2	3
168	2,40	468,2	526,4 [M+CH ₃ COO] ⁻ ; 466,3	3
169	2,39	468,2	526,4 [M+CH ₃ COO] ⁻ ; 466,3	3
170	3,20	483,1	541,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
171	2,93	477,2	535,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
183	3,09	465,1	523,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
182	3,48	475,2	533,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
192	2,90	483,5	541,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	4
179	3,03	483,2	541,5 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
180	3,04	483,3	541,5 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
184	2,73	399,4	457,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	4

288	2,74	399,1	457,2 [M+CH ₃ COO] ⁻ ; 397,1	3
185	2,48	441,5	499,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	4
187	2,42	441,1	499,3 [M+CH ₃ COO] ⁻ ; 439,4	3
186	2,87	479,2	537,5 [M+CH ₃ COO] ⁻ ; 477,2	3
188	2,80	479,5	537,4 [M+CH ₃ COO] ⁻ ; 523,4 [M+HCOO] ⁻	4
189	2,78	479,5	537,4 [M+CH ₃ COO] ⁻ ; 523,2 [M+HCOO] ⁻	4
190	2,80	479,5	537,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	4
191	2,79	479,5	537,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	4
289	3,32	447	505 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
290	3,33	447	505 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
291	3,25	451	509 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
292	3,25	451	509 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
293	2,78	413	471 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
294	2,77	413	471 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
295	2,24	437	495 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
296	3,07	447	505 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
297	3,07	447	505 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
298	3,11	465	523 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
299	2,25	437	495 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
303	2,42	468	526 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
304a	2,69	472	530 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
304b	2,70	472	530 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
307	3,51	493	551 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
309	2,92 и	455	513 [M+CH ₃ COO] ⁻	3

	3,02			
311	1,99	426	484 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
312	3,76	537	595 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
313	3,76	537	595 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
314	2,90	472	530 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
315	2,22	482	540 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
316	2,30	496	554 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
317	3,14	465	-	3
318	2,57	502	-	3
320	0,893	477,2	-	5
321	1,300	477,4	-	6
322	6,213	465,3	-	7
323	1,203	463,3	-	6
324	0,692	461,2	-	5

Способы SFCMS.

Общая процедура для способов SFC-MS.

Измерения в ходе SFC проводили с применением аналитической системы для сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC), укомплектованной насосом для двухкомпонентных смесей для доставки диоксида углерода (CO₂) и модификатора, автоматическим дозатором, термостатом для колонок, детектором на диодной матрице, оснащенный проточной кюветой для работы под высоким давлением, выдерживающей значения до 400 бар. В случае оснащения масс-спектрометром (MS) поток из колонки направлялся в (MS). В компетенции специалиста в данной области техники находится установка настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, времени выдержки и т.п.) с целью получения ионов, позволяющих определить номинальную моноизотопную молекулярную массу (MW) соединения. Сбор данных осуществляли с помощью соответствующего программного обеспечения.

Таблица 2а

Аналитические способы SFC-MS (скорость потока выражена в 1 мл/мин;
температура колонки (Т) в °С; время анализа в минутах; противодавление
(BPR) в барах; все другие используемые сокращения, приведенные
в таблице ниже, определены ранее)

Код способа	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Скорость потока	Время анализа
				----- Т кол.	----- BPR
1	Колонка Phenomenex Lux Cellulose-4 (3 мкм, 100 x 4,6 мм)	A: CO ₂ B: MeOH (0,3% iPrNH ₂)	30% B, удерживан ие 3 мин.	3,5	3
				----- 35	----- 103
2	Колонка Phenomenex Lux Cellulose-2 (3 мкм, 100 x 4,6 мм)	A: CO ₂ B: MeOH (0,3% iPrNH ₂)	25% B, удерживан ие 3 мин.	3,5	3
				----- 35	----- 103
3	Daicel Chiralpak® AD-3 (3 мкм, 100 x 4,6 мм)	A: CO ₂ B: 50/50 EtOH/iPrOH (0,3% iPrNH ₂)	30% B, удерживан ие 3 мин.	3,5	3
				----- 35	----- 103
4	Daicel Chiralpak® AD-3 (3 мкм, 100 x 4,6 мм)	A: CO ₂ B: EtOH (0,3% iPrNH ₂)	25% B, удерживан ие 3 мин.	3,5	3
				----- 35	----- 103
5	Daicel Chiralpak® AD-3 (3 мкм, 100 x 4,6 мм)	A: CO ₂ B: EtOH (0,3% iPrNH ₂)	30% B, удерживан ие 3 мин.	3,5	3
				----- 35	----- 103

7	Daicel Chiralpak® AD-3 (3 мкм, 100 x 4,6 мм)	A: CO ₂ B: EtOH (0,3% iPrNH ₂)	50% B, удерживан ие 4 мин.	3,5 ----- 35	4 ----- 103
8	Daicel Chiralpak® AD-3 (3 мкм, 100 x 4,6 мм)	A: CO ₂ B: iPrOH (0,3% iPrNH ₂)	20% B, удерживан ие 6 мин.	3,5 ----- 35	6 ----- 103
9	Daicel Chiralpak® AD-3 (3 мкм, 100 x 4,6 мм)	A: CO ₂ B: iPrOH (0,3% iPrNH ₂)	30% B, удерживан ие 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 103
10	Daicel Chiralpak® AD-3 (3 мкм, 100 x 4,6 мм)	A: CO ₂ B: iPrOH (0,3% iPrNH ₂)	40% B, удерживан ие 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 103
11	Daicel Chiralpak® AD-3 (3 мкм, 100 x 4,6 мм)	A: CO ₂ B: MeOH (0,3% iPrNH ₂)	25% B, удерживан ие 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 103

12	Daicel Chiralpak® AD-3 (3 мкм, 100 x 4,6 мм)	A: CO ₂ B: MeOH (+0,3% iPrNH ₂)	30% B, удерживан ие 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 103
16	Phenomenex Lux cellulose 2 (3 мкм, 100 x 4,6 мм)	A: CO ₂ B: MeOH (0,3% iPrNH ₂)	40% B, удерживан ие 6 мин.	3,5 ----- 35	6 ----- 103
17	Phenomenex Lux cellulose 2 (3 мкм, 100 x 4,6 мм)	A: CO ₂ B: MeOH (0,3% iPrNH ₂)	50% B, удерживан ие 10 мин.	3,5 ----- 35	10 ----- 103
18	Daicel Chiralpak® IC- 3 (3 мкм, 100 x 4,6 мм)	A: CO ₂ B: EtOH (0,3% iPrNH ₂)	40% B, удерживан ие 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 103
20	Daicel Chiralcel® OD- 3 (3 мкм, 100 x 4,6 мм)	A: CO ₂ B: EtOH (0,3% iPrNH ₂)	20% B, удерживан ие 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 103
21	Daicel Chiralcel® OD- 3 (3 мкм, 100 x 4,6 мм)	A: CO ₂ B: EtOH (0,3% iPrNH ₂)	30% B, удерживан ие 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 103

22	Daicel Chiralcel® OD- 3 (3 мкм, 100 x 4,6 мм)	A: CO ₂ B: iPrOH (0,3% iPrNH ₂)	20% B, удерживан ие 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 103
23	Daicel Chiralcel® OD- 3 (3 мкм, 100 x 4,6 мм)	A: CO ₂ B: MeOH (0,3% iPrNH ₂)	30% B, удерживан ие 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 103
24	Daicel Chiralcel® OJ- 3 (3 мкм, 100 x 4,6 мм)	A: CO ₂ B: EtOH (0,3% iPrNH ₂)	15% B, удерживан ие 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 103
25	Daicel Chiralcel® OJ- 3 (3 мкм, 100 x 4,6 мм)	A: CO ₂ B: MeOH (0,3% iPrNH ₂)	10% B, удерживан ие 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 103
26	Daicel Chiralcel® OJ- 3 (3 мкм, 100 x 4,6 мм)	A: CO ₂ B: MeOH (0,3% iPrNH ₂)	30% B, удерживан ие 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 103
37	Daicel Chiralpak® IC- 3 (3 мкм, 100 x 4,6 мм)	A: CO ₂ B: iPrOH (0,3% iPrNH ₂)	40% B, удерживан ие 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 103
38	Daicel Chiralpak® IC- 3 (3 мкм, 100 x 4,6 мм)	A: CO ₂ B: MeOH (0,3% iPrNH ₂)	20% B, удерживан ие 6 мин.	3,5 ----- 35	6 ----- 103
39	Daicel Chiralcel® OD- 3 (3 мкм, 100 x 4,6 мм)	A: CO ₂ B: MeOH (0,3% iPrNH ₂)	15% B, удерживан ие 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 103
40	Phenomenex Lux cellulose 2 (3 мкм, 100 x 4,6 мм)	A: CO ₂ B: EtOH (0,3% iPrNH ₂)	40% B, удерживан ие 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 103

Таблица 2b

Данные SFC-MS (Элюирование изомеров в порядке "А" происходит до элюирования в порядке "В" при описываемых условиях)

№ соедин.	R_t (мин.)	% площади УФ	Порядок элюирования изомеров	Способ SFCMS
20a	2,62	100	А	1
20b	3,00	99,71	В	1
21a	2,66	98,09	А	2
21b	3,01	96,93	В	2
82	1,49	99,72	А	5
105	1,65	97,6	В	5
110	1,32	97,6	А	12

111	2,27	100	B	12
163	0,94	100	A	26
164	1,44	100	B	26
198	1,54	100	A	1
199	2,29	100	B	1
273	0,75	99,6	A	7
200	1,19	99,6	B	7
274	1,29	100	A	2
203	2,04	100	B	2
211	1,58	100	A	12
213	2,22	99,05	B	12
220	1,29	100	A	18
221	1,90	100	B	18
235*	2,81	100	A	8
236*	3,46	100	B	8
237*	1,97	100	A	22
238*	2,43	100	B	22
243	1,26	100	A	18
244	1,80	99,6	B	18
245	2,02	100	A	4
246	2,54	99,5	B	4
247	1,11	99,95	A	16
248	3,20	100	B	16
251	0,78	100	A	21

252	1,23	99,95	B	21
253	0,99	100	A	23
254	1,82	99,2	B	23
137	0,98	100	A	12
138	1,33	99,81	B	12
147	1,99	100	B	5
146	1,46	99,18	A	5
154	1,15	100	A	3
155	1,35	99,14	B	3
193	1,16	100	A	4
162	1,44	99,04	B	4
158	1,16	100	A	24
159	1,66	100	B	24
166	1,07	100	A	9
167	1,31	99,03	B	9
173	1,22	100	A	20
174	1,81	100	B	20
168	2,15	99,17	B	10
169	1,21	100	A	10
179	0,90	100	A	11
180	1,29	99,58	B	11
184	1,20	100	A	37
288	1,40	98,50	B	37
185	1,34	100	A	25
187	1,58	100	B	25
295	1,04	100	A	5
299	1,29	98,11	B	5

296	1,40	100	A	9
297	1,88	100	B	9
290	1,42	100	A	37
289	1,57	100	B	37
291	3,50	99,92	A	38
292	3,79	100	B	38
293	1,24	100	A	39
294	1,58	100	B	39
304a	1,40	100	A	40
304b	1,92	99,02	B	40

* Порядок элюирования изомеров соед. № 235 относительно соед. № 236; соед. № 237 относительно соед. № 238.

SFC-MS также измеряли для соединений 188, 189, 190 и 191 при тех же условиях SFCMS. Результаты показаны в табл. 2с. (Элюирование изомеров в порядке "А" происходит до "В", "В" происходит до "С", "С" происходит до "D".)

№ соед.	R _t (мин.)	% площади УФ	Порядок элюирования изомеров	Способ SFCMS
188	2,78	100	В	8
189	3,02	96,66	С	8
190	2,40	100	А	8
191	3,21	99,15	D	8

Оптическое вращение (OR).

Величину оптического вращения измеряли с помощью поляриметра Perkin Elmer 341. Поляризованный свет пропускали через образец при длине пробега 1 дециметр и концентрации образца 0,2-0,4 г на 100 мл. Взвешивали 2-4 мг продукта в сосуде, затем растворяли в 1-1,2 мл растворителя для спектроскопии (например, DMF). Кювету наполняли раствором и помещали в поляриметр при температуре 20°C. Величину OR считывали с точностью до 0,004°.

Расчет концентрации: вес в граммах × 100/объем в 1 мл.

Удельное вращение (OR): $[\alpha]_D^{20}$: (считанная величина вращения × 100)/(1,000 дм × концентрация).

^d означает D-линию натрия (589 нм).

Таблица 3

Данные в отношении OR: длина волны: 589 нм (конкретно указано, если отличается); растворитель: DMF (конкретно указано, если отличается); температура: 20°C; "конц." означает концентрацию (г/100 мл); "OR" означает оптическое вращение

№ соед.	OR (°)	Конц.	Длина волны (нм)	Растворитель
20a	-31,43	0,28	589	DMF
20b	+26,25	0,32	589	DMF
21a	-38,48	0,33	589	DMF
21b	+42,02	0,326	589	DMF
112	+23,11	0,251	589	DMF
86	-29,55	0,264	589	DMF
87	-26,22	0,267	589	DMF
108	-29,61	0,206	589	DMF
109	+25,37	0,272	589	DMF
198	-28,25	0,308	589	DMF
199	+20,91	0,263	589	DMF
196	+8,92	0,269	589	DMF
200	-11,54	0,26	589	DMF
201	+7,81	0,269	589	DMF
202	-5,38	0,26	589	DMF
203	-6,22	0,225	365	DMF

211	+5,65	0,248	589	DMF
213	-9,89	0,263	589	DMF
216	-19,57	0,281	589	DMF
220	-22,63	0,243	589	DMF
221	+11,58	0,259	589	DMF
235	-12,02	0,258	589	DMF
236	+8,58	0,233	589	DMF
237	+31,58	0,228	365	DMF
238	-32,09	0,215	365	DMF
243	-30,12	0,332	365	DMF
244	+20,94	0,277	365	DMF
245	-17,12	0,292	589	DMF
247	-17,25	0,255	365	DMF
248	+5,86	0,239	365	DMF
251	-20,6	0,267	589	DMF
252	+12	0,275	589	DMF
253	-25,4	0,252	589	DMF
254	+17,92	0,318	589	DMF
273	+10,38	0,26	589	DMF
274	-5,41	0,222	589	DMF
137	+29,32	0,249	589	DMF
138	-24,9	0,261	589	DMF
147	+8,06	0,273	589	DMF
146	-12,65	0,245	589	DMF
154	-8,59	0,256	589	DMF

155	+6,64	0,241	589	DMF
150	+14,1	0,234	365	DMF
193	-8,62	0,232	365	DMF
162	-5,45	0,275	589	DMF
158	+16,54	0,26	365	DMF
159	-22,31	0,251	365	DMF
166	-12,6	0,254	589	DMF
167	+7,97	0,276	589	DMF
173	+17,92	0,279	365	DMF
174	-21,99	0,282	365	DMF
168	-4,59	0,283	365	DMF
179	+20,19	0,208	365	DMF
180	-93,02	0,215	365	DMF
184	+17,31	0,219	589	DMF
288	-26,63	0,338	589	MeOH
185	+32,45	0,256	589	DMF
187	-32,45	0,228	589	DMF
289	+36,73	0,245	589	DMF
290	-41,87	0,246	589	DMF
291	-37,05	0,278	589	DMF
292	+32,39	0,247	589	DMF
293	+29,15	0,295	589	DMF
294	-30,83	0,253	589	DMF
295	+27,38	0,263	589	DMF
296	+50,44	0,113	589	DMF
297	-32,45	0,265	589	DMF
299	-33,79	0,29	589	DMF
304a	+8,42	0,285	589	DMF
304b	-6,49	0,385	589	DMF

ЯМР.

ЯМР-эксперименты выполняли с применением спектрометра Bruker Avance 500, оснащенного головкой датчика BBFO Bruker на 5 мм с z-градиентами и работающего при 500 МГц для протонов и 125 МГц для атомов углерода, или с применением спектрометра Bruker Avance DRX 400, использующего внутренний дейтериевый лок и оснащенного головкой датчика обратного двойного резонанса (^1H , ^{13}C , SEI) с z-градиентами и работающего при 400 МГц для протонов и 100 МГц для атомов углерода. Химические сдвиги (δ) указаны в частях на миллион (ppm). Величины J выражены в Гц.

В качестве альтернативы некоторые ЯМР-эксперименты выполняли с применением спектрометра Bruker Avance III 400 при температуре окружающей среды (298,6 К), использующего внутренний дейтериевый лок, оснащенного головкой датчика PABBO BB на 5 мм с z-градиентами и работающего при 400 МГц для протонов и 100 МГц для атомов углерода. Химические сдвиги (δ) указаны в частях на мил-

лион (ppm). Величины J выражены в Гц.

Соединение 13.

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,42 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 3,95 (br s, 2H), 3,83 (br t, J=6,6 Гц, 2H), 3,63 (q, J=10,1 Гц, 2H), 3,27 (br s, 4H), 2,32 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,28 - 2,18 (m, 2H), 1,69 - 1,57 (m, 1H), 0,90 (d, J=6,6 Гц, 6H).

Соединение 20b.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11,64 (br s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (br d, J=3,8 Гц, 2H), 7,35 - 7,51 (m, 3H), 4,32 - 4,48 (m, 2H), 4,03 - 4,18 (m, 2H), 3,91 (br s, 4H), 3,17 - 3,61 (m, 4H), 2,00 - 2,32 (m, 4H).

Соединение 82.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,35 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,28 - 4,77 (m, 6H), 4,01 - 4,19 (m, 4H), 3,62 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 2,88 (dd, J=9,9, 6,8 Гц, 1H), 2,45 (br dd, J=9,9, 7,7 Гц, 1H), 2,00 - 2,21 (m, 2H), 1,17 - 1,28 (m, 1H), 0,95 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Соединение 84.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,33 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,22 (dd, J=8,4, 5,8 Гц, 2H), 7,09 (t, J=9,0 Гц, 2H), 4,08 (q, J=11,0 Гц, 2H), 3,66 - 3,96 (m, 4H), 3,17 (s, 4H), 2,65 - 2,73 (m, 1H), 2,38 - 2,45 (m, 1H), 2,27 (dd, J=12,9, 8,5 Гц, 1H), 2,14 (br s, 2H), 0,72 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Соединение 193.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,32 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,07 (q, J=11,1 Гц, 2H), 3,65 - 3,91 (m, 6H), 3,07 - 3,30 (m, 6H), 2,14 (br s, 2H), 1,85 (br s, 1H), 1,70 - 1,82 (m, 1H), 1,63 (br s, 1H), 1,28 - 1,52 (m, 4H), 0,88 (dd, J=9,6, 7,1 Гц, 6H).

Соединение 196.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,32 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,07 (q, J=10,9 Гц, 2H), 3,52 - 3,97 (m, 4H), 3,34 - 3,43 (m, 2H), 3,02 - 3,22 (m, 4H), 2,72 (dd, J=8,5, 6,3 Гц, 1H), 2,58 (dd, J=8,8, 6,6 Гц, 1H), 2,51 - 2,53 (m, 1H), 2,28 - 2,35 (m, 1H), 2,19 (dd, J=9,5, 2,2 Гц, 1H), 2,12 (s, 4H), 1,58 (td, J=7,1, 2,2 Гц, 1H), 0,79 (dd, J=14,8, 6,9 Гц, 6H).

Соединение 273.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,32 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 4,03 (q, J=11,0 Гц, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,79 (t, J=6,9 Гц, 2H), 3,61 (br t, J=7,6 Гц, 1H), 3,46 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 3,12 - 3,34 (m, 7H), 2,66 - 2,77 (m, 1H), 2,28 (dd, J=9,1, 2,2 Гц, 1H), 2,15 (t, J=6,9 Гц, 2H), 1,62 (td, J=6,9, 2,2 Гц, 1H), 0,82 (dd, J=14,2, 6,9 Гц, 6H).

Соединение 274

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,31 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,07 (q, J=10,9 Гц, 2H), 3,58 - 3,93 (m, 7H), 2,97 - 3,08 (m, 4H), 2,52 - 2,55 (m, 1H), 2,12 (br s, 2H), 1,7 (td, J=6,6, 4,4 Гц, 1H), 0,70 (dd, J=12,6, 6,6 Гц, 6H).

Соединение 320.

¹H NMR (400 МГц, CD₃OD) δ 8,37 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,28 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,87-6,86 (m, 3H), 4,30-4,18 (m, 5H), 4,08-3,93 (m, 3H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,88-3,85 (s, 3H), 3,72-3,70 (m, 1H), 3,06 (dd, J=5,2 Гц, J=13,6 Гц, 1H), 2,64 (dd, J=9,2 Гц, J=13,6 Гц, 1H), 2,47-2,385 (m, 2H), 1,19-1,18 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Соединение 321.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,38 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,21 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,92 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,75-4,33 (m, 11H), 3,74 (s, 3H), 3,61 (s, 1H), 2,93 (dd, J=3,6 Гц, 12,8 Гц, 1H), 2,27-2,36 (m, 2H), 1,03 (d, J=5,6 Гц, 3H).

Соединение 322.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,40 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,22-1,13 (m, 2H), 4,37-4,26 (m, 5H), 4,13 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,91 (q, J=10,4 Гц, 2H), 3,74-3,69 (m, 1H), 2,98 (dd, J=3,6 Гц, 13,2 Гц, 1H), 2,68 (dd, J=9,6 Гц, 13,2 Гц, 1H), 2,47 (s, 2H), 1,20 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Соединение 323.

¹H NMR (400 МГц, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,10 (d, J= 8,4 Гц, 2H), 6,78 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,86-7,27 (m, 10H), 3,60-6,62 (m, 1H), 2,96 (dd, J=4,8 Гц, 14,0 Гц, 1H), 2,60 (dd, J=4,8 Гц, 14,0 Гц, 1H), 2,37-2,46 (m, 2H), 1,18 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Соединение 324.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,19-7,15 (m, 4H), 4,28-4,16 (m, 5H), 4,14-3,98 (m, 4H), 3,93-3,87 (m, 2H), 3,66-3,64 (m, 1H), 3,04 (dd, J=4,8 Гц, J=13,6 Гц, 1H), 2,63 (dd, J=9,2 Гц, J=13,6 Гц, 1H), 2,46-2,32 (m, 5H), 1,18 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Фармакологическая часть.

1) Флуоресцентный поляризационный анализ взаимодействия менин-MLL.

В черный 384-луночный титрационный микропланшет с несвязывающей поверхностью добавляли 50 нл 160X тестируемого соединения в DMSO и 4 мкл 2X менина в аналитическом буфере (40 mM Трис-HCl, pH 7,5, 50 mM NaCl, 1 mM DTT и 0,001% Tween 20). После инкубирования тестируемого соединения и менина в течение 10 мин при температуре окружающей среды добавляли 4 мкл 2X пептида MBM1,

меченного FITC (FITC-β-анти-SARWRFPARPGT-NH₂), в аналитическом буфере, титрационный микропланшет центрифугировали при 1000 об/мин в течение 1 мин, и анализируемые смеси инкубировали в течение 15 мин при температуре окружающей среды. Относительное количество комплекса менин-FITC-MBM1, присутствующего в анализируемой смеси, определяли путем измерения поляризации флуоресценции (FP) FITC-метки с помощью планшет-ридера BMG PHERAstar (возбуждение при 485 нм/испускание при 520 нм) при температуре окружающей среды. Конечные концентрации реагентов в анализе связывания составляют 100 нМ менина, 5 нМ пептида MBM1, меченного FITC, и 0,625% DMSO в аналитическом буфере. Процедуры титрования тестируемых соединений для исследования их дозозависимого эффекта проводили с использованием схемы трехкратных серийных разведений с 11 точками, начиная с 31 мкМ.

Действенность соединений определяли путем первоначального расчета % ингибирования для каждой концентрации соединения в соответствии с уравнением 1

$$\% \text{ ингибирования} = ((\text{HC} - \text{LC}) - (\text{FP}^{\text{соединение}} - \text{LC})) / (\text{HC} - \text{LC}) * 100$$

(уравн. 1),

где LC и HC представляют собой значения FP в анализе в присутствии или в отсутствие насыщающей концентрации соединения, которое конкурирует с FITC-MBM1 за связывание с менином, и FP^{соединение} представляет собой измеренное значение FP в присутствии тестируемого соединения. Значения FP HC и LC представляют собой средние значения для по меньшей мере 16 повторностей на планшете. Для каждого тестируемого соединения значения % ингибирования откладывали на графике в зависимости от логарифма концентрации тестируемого соединения, и значение IC₅₀ получали в результате аппроксимации этих данных в соответствии с уравнением 2

$$\% \text{ ингибирования} = \text{нижнее} + (\text{верхнее} - \text{нижнее}) / (1 + 10^{-(\log \text{IC}_{50} - \log [\text{соед.}] * h))}$$

(уравн. 2);

где нижнее и верхнее представляют собой соответственно нижнюю и верхнюю асимптоты кривой зависимости доза-эффект, IC₅₀ представляет собой концентрацию соединения, которая дает 50% ингибирование сигнала, и h представляет собой коэффициент Хилла.

2) Анализ пролиферации.

Антипролиферативный эффект тестируемых соединений, ингибирующих белок-белковое взаимодействие менин-MLL, оценивали в линиях лейкозных клеток человека. Линии клеток MV-4-11 и MOLM14 содержат транслокации MLL и экспрессируют слитые белки на основе MLL MLL-AF4 и MLL-AF9 соответственно, а также белок дикого типа со второго аллеля. Следовательно, линии клеток MV-4-11 и MOLM14 с перестройкой MLL характеризуются профилями экспрессии генов HOXA/MEIS1, сходными с таковыми в стволовых клетках. K562 и KG1 применяли в качестве контрольных линий клеток, содержащих два аллеля MLL дикого типа, с целью исключения соединений, демонстрирующих общие цитотоксические эффекты.

MV-4-11 и MOLM14 культивировали в RPMI-1640 (Sigma Aldrich), дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой (HyClone), 2 mM L-глутамина (Sigma Aldrich) и 50 мкг/мл гентамицина (Gibco). K562 размножали в RPMI-1640 (Sigma Aldrich), дополненной 20% фетальной бычьей сывороткой (HyClone), 2 mM L-глутамина (Sigma Aldrich) и 50 мкг/мл гентамицина (Gibco). KG1 культивировали в MDM Искова (Gibco), дополненной 20% фетальной бычьей сывороткой (HyClone), 2 mM L-глутамина (Sigma Aldrich) и 50 мкг/мл гентамицина (Gibco). Клетки поддерживали при 0,3-2,5 миллиона клеток на мл во время культивирования, и количество пассажей не превышало 25.

С целью оценки антипролиферативных эффектов 1500 клеток MV-4-11, 300 клеток MOLM14, 750 клеток K562 или 1300 клеток KG1 высевали в 200 мкл среды на лунку в 96-луночные круглодонные планшеты со сверхнизкой адгезией (Costar, номер по каталогу 7007). Количество клеток для посева выбирали с учетом кривых роста для обеспечения линейного роста на протяжении эксперимента. Добавляли тестируемые соединения в различных концентрациях, и содержание DMSO нормализовали до 0,3%. Клетки инкубировали в течение 8 дней при 37°C и 5% CO₂. Рост сфероидоподобных структур отслеживали в режиме реального времени путем визуализации живых клеток (IncucyteZOOM, Essenbio, объектив с увеличением 4x) с получением одного изображения каждые четыре часа в течение 8 дней. Конфлюэнтность (%) в качестве показателя размера сфероидов определяли с помощью инструмента комплексного анализа.

С целью определения кумулятивного эффекта тестируемых соединений с течением времени рассчитывали площадь под кривой (AUC) на графике зависимости конфлюэнтности от времени. Конфлюэнтность в начале эксперимента (t = 0) использовали в качестве исходного уровня для расчета AUC.

Абсолютные значения IC₅₀ рассчитывали в соответствии со следующей процедурой:

$$\% \text{ от контроля} = (\text{AUC образца} / \text{AUC контроля}) * 100,$$

AUC контроля = среднее значение AUC для контрольных образцов (клетки без соединения/с DMSO в качестве контроля растворителя).

В отношении графика зависимости % от контроля от концентрации соединения применяли подбор

нелинейной кривой, используя для подбора (обычный) метод наименьших квадратов. На основании этого рассчитывали абсолютное значение IC_{50} (полумаксимальную ингибирующую концентрацию тестируемого соединения, обуславливающую 50% антипролиферативный эффект относительно контроля растворителя).

3) Анализ взаимодействия менин-MLL методом гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF).

В необработанный белый 384-луночный титрационный микропланшет добавляли 40 нл 200X тестируемого соединения в DMSO и 4 мкл 2X менина, меченного хелатом тербия (см. ниже получение), в аналитическом буфере (40 mM Трис-HCl, pH 7,5, 50 mM NaCl, 1 mM DTT и 0,05% Pluronic F-127). После инкубирования тестируемого соединения и менина, меченного хелатом тербия, в течение 5 мин при температуре окружающей среды добавляли 4 мкл 2X пептида MBM1, меченного FITC (FITC-β-аланин-SARWRFPARPGT-NH₂), в аналитическом буфере, титрационный микропланшет центрифугировали при 1000 об/мин в течение 1 мин, и анализируемые смеси инкубировали в течение 15 мин при температуре окружающей среды. Относительное количество комплекса менин FITC-MBM1, присутствующего в анализируемой смеси, определяли путем измерения гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF) для донорно-акцепторной пары флуорофоров тербий/FITC с помощью планшет-ридера BMG PHERAstar (возбуждение при 337 нм/испускание тербия при 490 нм/испускание FITC при 520 нм) при температуре окружающей среды. Степень резонансного переноса энергии флуоресценции (значение HTRF) выражается в виде соотношения значений интенсивности испускания флуоресценции для флуорофоров FITC и тербия ($F^{em} 520 \text{ нм} / F^{em} 490 \text{ нм}$). Конечные концентрации реагентов в анализе связывания составляют 100 пМ менина, меченного хелатом тербия, 75 нМ пептида MBM1, меченного FITC, и 0,5% DMSO в аналитическом буфере. Процедуры титрования тестируемых соединений для исследования их дозозависимого эффекта проводили с использованием схемы трехкратных серийных разведений с 11 точками, начиная с 31 мкМ.

Действенность соединений определяли путем первоначального расчета % ингибирования для каждой концентрации соединения в соответствии с уравнением 1:

$$\% \text{ ингибирования} = ((HC - LC) - (HTRF^{\text{соединение}} - LC)) / (HC - LC) * 100$$

(уравн. 1);

где LC и HC представляют собой значения HTRF в анализе в присутствии или в отсутствие насыщающей концентрации соединения, которое конкурирует с FITC-MBM1 за связывание с менином, и $HTRF^{\text{соединение}}$ представляет собой измеренное значение HTRF в присутствии тестируемого соединения. Значения HTRF HC и LC представляют собой средние значения для по меньшей мере 16 повторностей на планшет. Для каждого тестируемого соединения значения % ингибирования откладывали на графике в зависимости от логарифма концентрации тестируемого соединения, и значение IC_{50} получали в результате аппроксимации этих данных в соответствии с уравнением 2

$$\% \text{ ингибирования} = \text{нижнее} + (\text{верхнее} - \text{нижнее}) / (1 + 10^{((\log IC_{50} - \log [\text{соед.}]) * h))}$$

(уравн. 2);

где нижнее и верхнее представляют собой соответственно нижнюю и верхнюю асимптоты кривой зависимости доза-эффект, IC_{50} представляет собой концентрацию соединения, которая дает 50% ингибирование сигнала, и h представляет собой коэффициент Хилла.

Получение менина, меченного криптоатом тербия. Менин (аминокислоты 1-610-6xHis-метка) метили криптоатом тербия следующим образом. Буфер для 2 мг менина заменяли на 1x фосфатно-солевой буферный раствор. Инкубировали 16 мкМ менина с NHS-криптит тербия (Cisbio Bioassays, Бедфорд, Массачусетс) в 4-кратном молярном избытке в течение 2 часов при комнатной температуре. Меченый белок очищали от свободной метки путем прогона реакционной смеси через колонку Superdex 200 Increase 10/300 GL при 0,75 мл/мин. Пиковые фракции собирали, разделяли на аликваты и замораживали при -80°C.

Последовательность белка менина (SEQ IC NO: 1)

MGLKAAQKTLFPLRSIDDVVRLFAAELGREEPDLVLLSLVLGFVEHFLAVNRVI
PTNVPELTFQPSPAPDPPGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPRE
GGVSSRELVKKVSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGTKLDSSGVAFVVG
ACQALGLRDVHLALSEDHAWVVFGPNGEQTAEVTWHGKGNEARRGQTVNA
GVAERSWLKSYLMRCRMEVAFMVCAINPSIDLHTDSLELLQLQKLLW
LLYDLGHLERYPMALGNLADLEELEPTPGRPDPLTYHKGIAKTYRDEHI
YPYMYLAGYHCRNRNVREALQAWADTATVIQDYNCREDEEIKYKFEFEVAN
DVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQGTQSQGSALQDPECFAHLLRFYDGICKW
EEGSPTPVLHVGWATFLVQSLGRFEGQVRQKVRIVSREAEAAEAEEPWGEEAR
EGRRRGPRRESKPEEPPPPKPPALDKGLGTGQGAVSGPPRKPPGTVAGTARGPE
GGSTAQVPAPAASPPPEGPVLTQSEKMKGMKELLVATKINSSAIKLQLTAQSQ
VQMKKQKVSTPSDYTLSFLKRQRKGLHHHHHH

Таблица 4

Биологические данные из анализа поляризации флуоресценции (FP) менина (1), анализа взаимодействия менин-MLL методом гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF) (3) и анализа пролиферации (2). "№ соед." означает номер соединения. Значения в табл. 4 представляют собой усредненные значения для всех измерений

№ соед.	(1) Анализ FP менина (IC ₅₀ (мкМ))	(3) Анализ HTRF менина (IC ₅₀ (нМ))	(2) Анализ сфероидов MV-4-11 (IC ₅₀ (мкМ))	(2) Анализ сфероидов MOLM14 (IC ₅₀ (мкМ))	(2) Анализ сфероидов K562 (IC ₅₀ (мкМ))	(2) Анализ сфероидов KG1 (IC ₅₀ (мкМ))
18	0,14	227	3,9	7,7	>15	
1	0,056	144	3,7	4,6	>15	
3	0,10	216	3,8	5,6	~15	
14	0,11	178	2,2	4,9		
20a	0,076	13	0,96	5	>15	
21a	0,49	745	6,9	12,1	>15	
21b	0,13	389	4,2	4,6	>15	
19	0,81	1960				
5	0,67	600	6,4	30,6	>15	
12	0,63	2247	>15	>15	>15	
13	0,042	39	0,73	4,2	>15	
11	0,76	2374				
10	2,31					
9	0,84	1579				
8	0,79	2525				
6	0,24	339	2,4	10,1	>15	
7	0,73	1216				
4	0,73	3164				
2	0,39	706	4,9	14,6	>15	
15	0,57	471	14,0	>15	>15	
22	0,069	12	0,55	2,0	>15	
23	0,95	1208				
24	0,49	1486	9,1	>15		

25	0,31	1465	3,8	7,2		
26	0,16	143	10,4	>15		
197	0,30	541	7,3	>15		
86	0,092	102	2,6	11,3	>15	
133	0,12	385	2,1	>15		
30	0,53	839	9,2	>15		
88	0,32	486	>15	>15		
89	0,045	31	1,3	10,5		
90	0,11	288	11,1	>15		
74	0,12	211	2,0	6,1		
75	2,36					
34	0,72	902				
198	0,14	178	5,1	12,4		
199	0,41	1196	12,9	>15		
35	0,99	2375				
36	0,4	777				
37	0,17	177	1,5	3,1		
76	0,68	901				
40	0,84	1465				
195	1,07	1536				
41	0,63	950				
273	0,021	8	0,08	0,86	10,3	12
200	0,11	190	3,4	10,3		

201		1075	12,7	>15		
202		490	>15			
137		1097	10,1	>15		
44		344	4,1	>15		
82		9	0,38	1,8	>15	>15
105		15	0,67	3,4	>15	
108		753	>15			
109		571	8,1			
45		330	3,4			
46		448	4,1			
47		669				
48		483	2,0			
49		310	2,1			
50		665				
110		236	4,0			
111		394	9,3			
77		191	12,1			
54		342	3,7			
56		304	4,9			
112		1540				
274		7	0,36	2,3	>15	>15
203		422	7,2			
145		37	1,7	7,3		

146		46	2,4			
147		341	8,2			
57		179	4,2	8,6		
148		5	0,33			
211		13	0,68	3,5		12,5
213		149	1,9			
214		17	0,76	1,4		>15
150		60	2,0			
220		75	0,65	4,7	>15	>15
221		1157				
222		4	0,2			
223		496	6,1			
228		238				
58		185	2,7			
59		1245				
230		44				
231		107				
232		914				
233		782				
234		1045				
235		23	0,71			
236		1041				
237		52	1,2			

238		659				
154		328				
155		69	0,7	1,2		>15
243		249				
244		848				
245		10	0,32	2		>15
246		284				
247		19	0,45	2,1	>15	>15
248		549				
61		513				
249		912				
250		190				
251		1660				
252		1007				
253		323				
254		861				
156		21	0,79			
157		101				
158		281				
159		1174				
62		28	0,64	4		>15
161		187	4,2			
258		3083				

193		25	0,65	1,7	>15	>15
162		77	3,1			
63		201				
196		4	0,3	1,1	>15	>15
163		277				
164		1125				
259		20	1,3			
64		1139				
65		65	3,2			
166		79	2,4			
167		1126				
168		3	0,19	0,86	11,9	15
169		176	3,5			
170		138	4,3			
84		20	0,58	1,5		>15
171		159	3,1			
66		26	0,95	0,69		>15
172		124	2,9			
173		96	3,2			
174		1386				
67		108	4,9			
179		95	1,3			
180		130	1,9			

69		186	1,2			
182		61	0,78	1,9		>15
183		103	1,3			
71		48	1,1			
184		73	0,97			>15
186		91	1,3			
187		72	1,4			
269		8	0,67	4,6		>15
188		115	1,5			
189		108	0,92			>15
270		499				
271		623				
190		524				
191		1263				
192		619				
312		339				
313		159	3,6			
315		21	0,32	1,5		>15
316		20	0,4	0,96		>3,7
288		68	1,4			
289		6	0,21	1,3		
290		25	0,47	1,2		
291		13	0,66	1,2		>15

292		12	0,29	1,5		>15
294		82	1,83			
293		81	1,67			
307		11	0,28	1,5		10,7
299		57	3,18			
295		34	1,16	6,7		
303		6	0,32	1,02		
296		200	4,89			
309		16	0,74	1,6		
297		242				
304b		440				
304a		15	0,44	1,3		>15
317		248	0,77			>15
318		72	1,09			
298		122	4,23			
314		25	0,73			
320		259	1,37			
321		210	1,1			
322		200	1,7			
323		47	0,75			
324		143	1,9			
31	0,087	116	1,3	9,8		
224		2365				
185		161	1,3			
311		85	2,4			

Таблица 5

Биологические данные из анализа поляризации флуоресценции (FP) менина (1), анализа взаимодействия менин-MLL методом гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF) (3) и анализа пролиферации (2). "№ соед." означает номер соединения. Значения в табл. 5 представляют собой значения для отдельных измерений (не усредненные): в случае, если значение определяли более 1 раза, каждое значение указано отдельно в табл. 5

№ соед.	(1) Анализ FP менина (IC ₅₀ (мкМ))	(3) Анализ HTRF менина (IC ₅₀ (нМ))	(2) Анализ сфероидов MV-4-11 (IC ₅₀ (мкМ))	(2) Анализ сфероидов MOLM14 (IC ₅₀ (мкМ))	(2) Анализ сфероидов K562 (IC ₅₀ (мкМ))	(2) Анализ сфероидов KG1 (IC ₅₀ (мкМ))
20b	0,038	7	0,51	>15 2,5	>15	>15
16	0,134	63	4,7 >15	9,3 8,7	>15	
17	0,054	14	4,9 0,76 0,84	3,4 2,3		11
28	0,517	1262	0,5 10,8 10,9	3,2 >15		
29	0,346	1438	1,8	10,8		
			>15 9,9	>15		
87	0,048	28	4,1 0,63 0,58 0,63 0,68 0,52	8,0 2,8 4,6	>15	
138		62	~15,4 1,0 1,4	7		

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Janssen Pharmaceutica NV

<120> СПИРОВИЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕНИН-MLL

<130> JAB6091

<150> EP16192431.1

<151> 2016-10-05

<150> US62/394295

<151> 2016-09-14

<160> 1

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1
 <211> 616
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

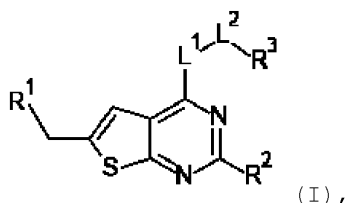
<220>
 <223> Последовательность белка менина с His-меткой

<400> 1
 Met Gly Leu Lys Ala Ala Gln Lys Thr Leu Phe Pro Leu Arg Ser Ile
 1 5 10 15
 Asp Asp Val Val Arg Leu Phe Ala Ala Glu Leu Gly Arg Glu Glu Pro
 20 25 30
 Asp Leu Val Leu Leu Ser Leu Val Leu Gly Phe Val Glu His Phe Leu
 35 40 45
 Ala Val Asn Arg Val Ile Pro Thr Asn Val Pro Glu Leu Thr Phe Gln
 50 55 60
 Pro Ser Pro Ala Pro Asp Pro Pro Gly Gly Leu Thr Tyr Phe Pro Val
 65 70 75 80
 Ala Asp Leu Ser Ile Ile Ala Ala Leu Tyr Ala Arg Phe Thr Ala Gln
 85 90 95
 Ile Arg Gly Ala Val Asp Leu Ser Leu Tyr Pro Arg Glu Gly Gly Val
 100 105 110
 Ser Ser Arg Glu Leu Val Lys Lys Val Ser Asp Val Ile Trp Asn Ser
 115 120 125
 Leu Ser Arg Ser Tyr Phe Lys Asp Arg Ala His Ile Gln Ser Leu Phe
 130 135 140
 Ser Phe Ile Thr Gly Thr Lys Leu Asp Ser Ser Gly Val Ala Phe Ala
 145 150 155 160
 Val Val Gly Ala Cys Gln Ala Leu Gly Leu Arg Asp Val His Leu Ala
 165 170 175
 Leu Ser Glu Asp His Ala Trp Val Val Phe Gly Pro Asn Gly Glu Gln
 180 185 190
 Thr Ala Glu Val Thr Trp His Gly Lys Gly Asn Glu Asp Arg Arg Gly
 195 200 205
 Gln Thr Val Asn Ala Gly Val Ala Glu Arg Ser Trp Leu Tyr Leu Lys
 210 215 220
 Gly Ser Tyr Met Arg Cys Asp Arg Lys Met Glu Val Ala Phe Met Val
 225 230 235 240
 Cys Ala Ile Asn Pro Ser Ile Asp Leu His Thr Asp Ser Leu Glu Leu
 245 250 255
 Leu Gln Leu Gln Gln Lys Leu Leu Trp Leu Leu Tyr Asp Leu Gly His
 260 265 270
 Leu Glu Arg Tyr Pro Met Ala Leu Gly Asn Leu Ala Asp Leu Glu Glu
 275 280 285
 Leu Glu Pro Thr Pro Gly Arg Pro Asp Pro Leu Thr Leu Tyr His Lys
 290 295 300
 Gly Ile Ala Ser Ala Lys Thr Tyr Tyr Arg Asp Glu His Ile Tyr Pro
 305 310 315 320
 Tyr Met Tyr Leu Ala Gly Tyr His Cys Arg Asn Arg Asn Val Arg Glu
 325 330 335
 Ala Leu Gln Ala Trp Ala Asp Thr Ala Thr Val Ile Gln Asp Tyr Asn
 340 345 350
 Tyr Cys Arg Glu Asp Glu Glu Ile Tyr Lys Glu Phe Phe Glu Val Ala
 355 360 365
 Asn Asp Val Ile Pro Asn Leu Leu Lys Glu Ala Ala Ser Leu Leu Glu
 370 375 380
 Ala Gly Glu Glu Arg Pro Gly Glu Gln Ser Gln Gly Thr Gln Ser Gln

385		390		395		400									
Gly	Ser	Ala	Leu	Gln	Asp	Pro	Glu	Cys	Phe	Ala	His	Leu	Leu	Arg	Phe
				405					410					415	
Tyr	Asp	Gly	Ile	Cys	Lys	Trp	Glu	Glu	Gly	Ser	Pro	Thr	Pro	Val	Leu
			420					425					430		
His	Val	Gly	Trp	Ala	Thr	Phe	Leu	Val	Gln	Ser	Leu	Gly	Arg	Phe	Glu
		435					440					445			
Gly	Gln	Val	Arg	Gln	Lys	Val	Arg	Ile	Val	Ser	Arg	Glu	Ala	Glu	Ala
	450						455					460			
Ala	Glu	Ala	Glu	Glu	Pro	Trp	Gly	Glu	Glu	Ala	Arg	Glu	Gly	Arg	Arg
465					470					475					480
Arg	Gly	Pro	Arg	Arg	Glu	Ser	Lys	Pro	Glu	Glu	Pro	Pro	Pro	Pro	Lys
				485					490					495	
Lys	Pro	Ala	Leu	Asp	Lys	Gly	Leu	Gly	Thr	Gly	Gln	Gly	Ala	Val	Ser
		500						505					510		
Gly	Pro	Pro	Arg	Lys	Pro	Pro	Gly	Thr	Val	Ala	Gly	Thr	Ala	Arg	Gly
	515						520					525			
Pro	Glu	Gly	Gly	Ser	Thr	Ala	Gln	Val	Pro	Ala	Pro	Ala	Ala	Ser	Pro
	530					535					540				
Pro	Pro	Glu	Gly	Pro	Val	Leu	Thr	Phe	Gln	Ser	Glu	Lys	Met	Lys	Gly
545					550					555					560
Met	Lys	Glu	Leu	Leu	Val	Ala	Thr	Lys	Ile	Asn	Ser	Ser	Ala	Ile	Lys
				565					570					575	
Leu	Gln	Leu	Thr	Ala	Gln	Ser	Gln	Val	Gln	Met	Lys	Lys	Gln	Lys	Val
			580					585					590		
Ser	Thr	Pro	Ser	Asp	Tyr	Thr	Leu	Ser	Phe	Leu	Lys	Arg	Gln	Arg	Lys
		595					600					605			
Gly	Leu	His	His	His	His	His	His								
	610					615									

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его таутомер или стереоизомерная форма, где

R^1 представляет собой CF_3 ;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и CH_3 ;

L^1 представляет собой 7-10-членную насыщенную спирогетеробифицическую систему, содержащую один или два атома N, при условии, что она связана по N с тиенопиримидиновым гетероциклом;

и

$-L^2-R^3$ выбран из (a), (b), (c), (d), (f) или (g), где

(a) L^2 выбран из группы, состоящей из $>CR^{4a}R^{4b}$ и $-CHR^{4a}CHR^5$; где

L^2 связан с атомом азота L^1 ; R^{4a} выбран из группы, состоящей из водорода; $-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^8$ и $-NR^{9a}R^{9b}$; и связанного по C 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода; $-OR^6$ и C_{1-4} алкила;

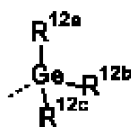
R^{4b} выбран из группы, состоящей из водорода и метила; или R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкил или связанный по C 4-6-членный гетероцикл, содержащий атом кислорода; где

каждый из R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^8 , R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{11}$ и $-NR^{10a}R^{10b}$; где

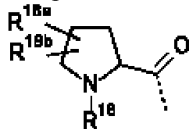
каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; и

R^3 выбран из группы, состоящей из Ar, Het¹, Het² и 7-10-членной насыщенной спирокарбобифицической системы; или

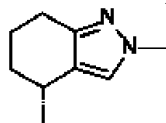
(b) L^2 представляет собой $>CR^{4c}R^{4d}$, где R^{4c} и R^{4d} представляют собой водород; и



R^3 представляет собой ; где R^{12a} , R^{12b} и R^{12c} представляет собой C_{1-6} алкил; или
 (с) $--L^2-R^3$ представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора; или
 (d) L^2 представляет собой O, и R^3 представляет собой $-CH_2-Ar$; или



(f) $--L^2-R^3$ представляет собой , где
 R^{18} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;
 R^{18a} выбран из группы, состоящей из водорода и фтора;
 R^{18b} выбран из группы, состоящей из фтора, $-OC_{1-4}$ алкила и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой атом фтора; или
 R^{18a} и R^{18b} связаны с одним и тем же атомом углерода и вместе образуют C_{3-5} циклоалкил; или



(g) $--L^2-R^3$ представляет собой ; и где
 Ar представляет собой фенил, который может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-OR^{24}$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного $-OR^{26}$;

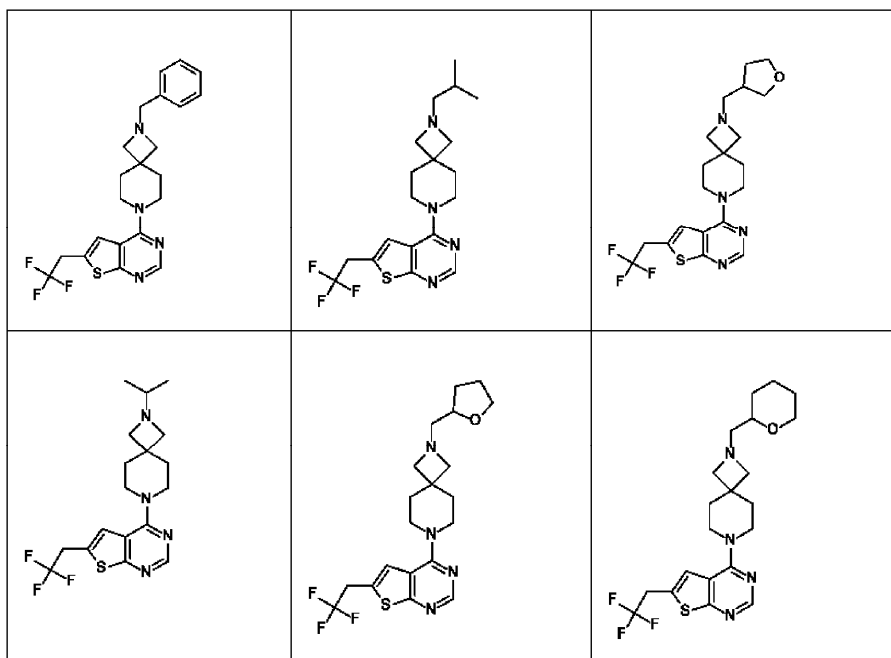
Net^1 представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиримидинила, пиазанила, пиридазинила, пирролила, пиазолила, имидазолила, 4- или 5-тиазолила, изотиазолила и изоксазолила; или бициклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из индолила, имидазопиридинила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^{24}$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-CN$, $-OR^{26}$ и $-NR^{27a}R^{27b}$; и

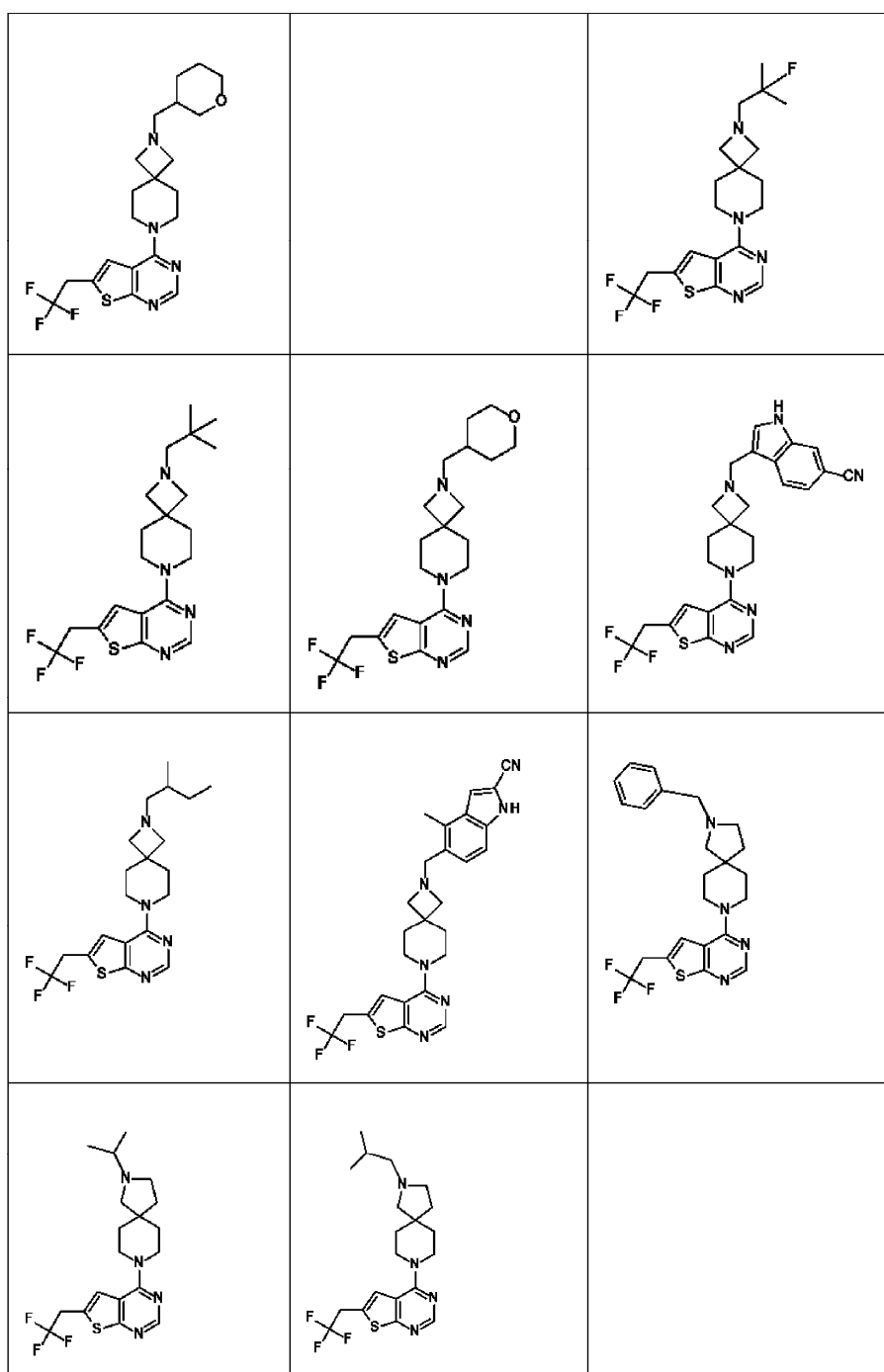
Net^2 представляет собой неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного $-OR^{26}$; где

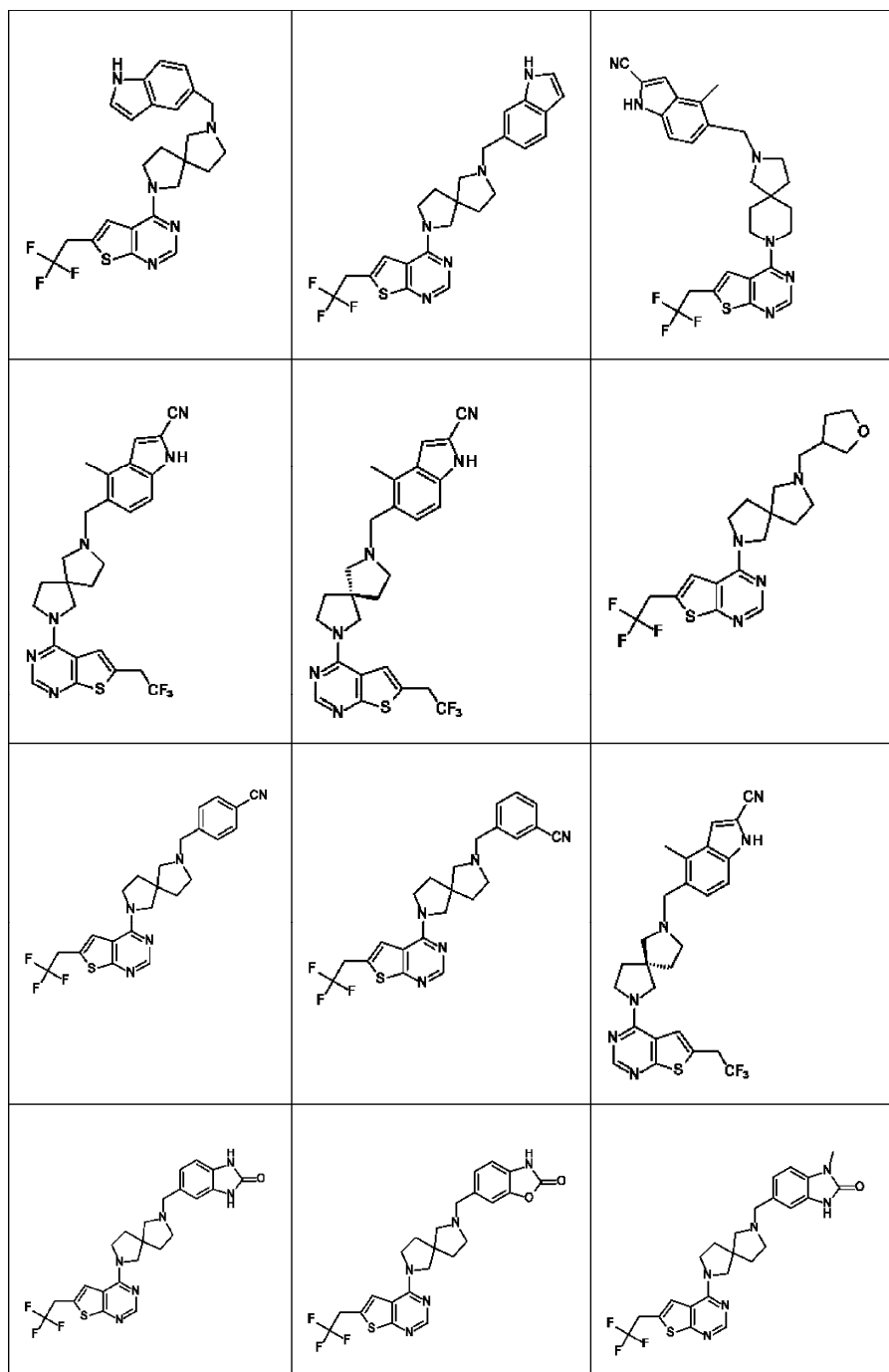
каждый из R^{24} , R^{26} , R^{27a} и R^{27b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{2-4} алкила, замещенного $-NR^{28a}R^{28b}$; где

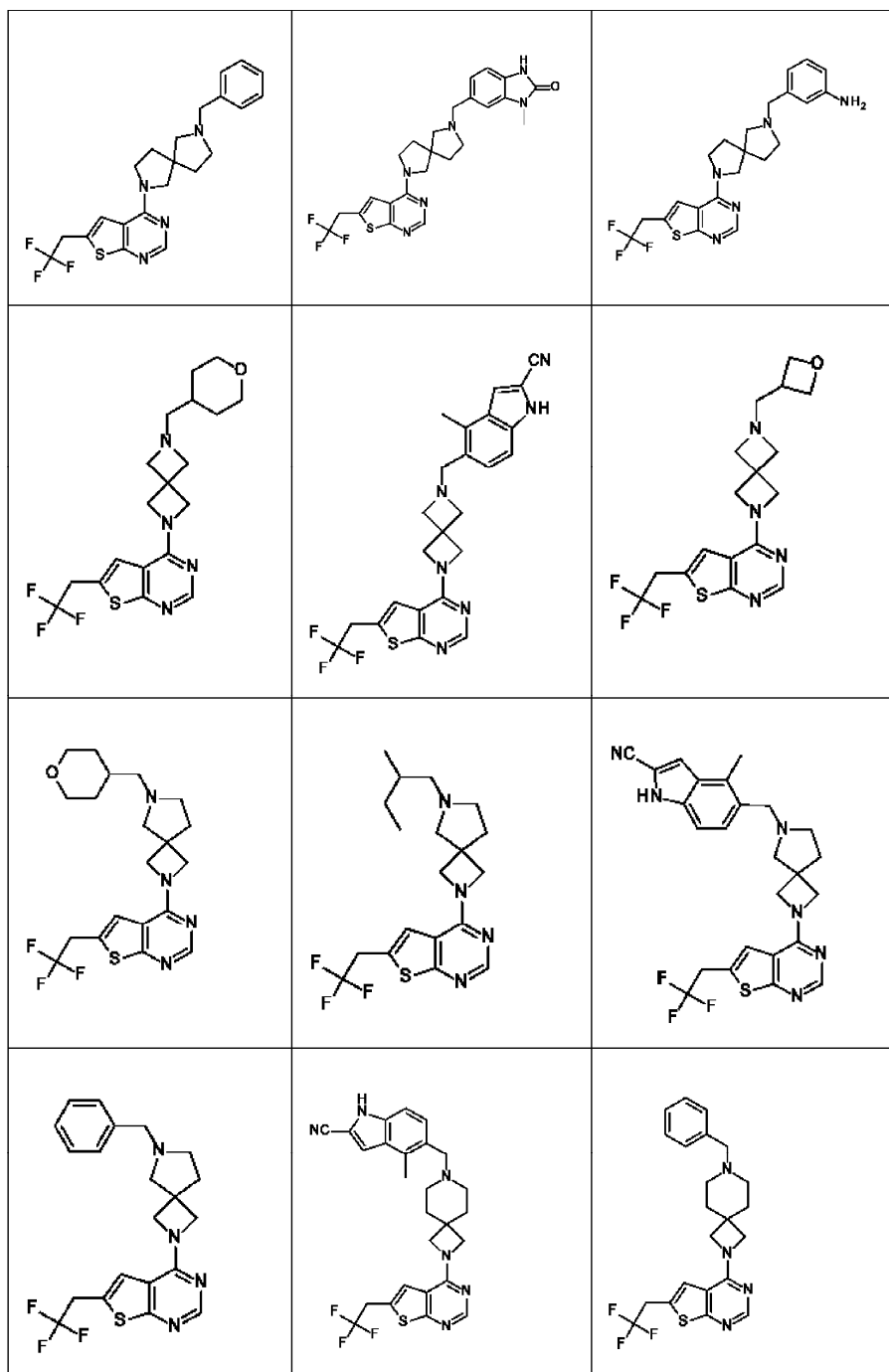
R^{28a} и R^{28b} представляют собой водород; или
 его фармацевтически приемлемая соль,

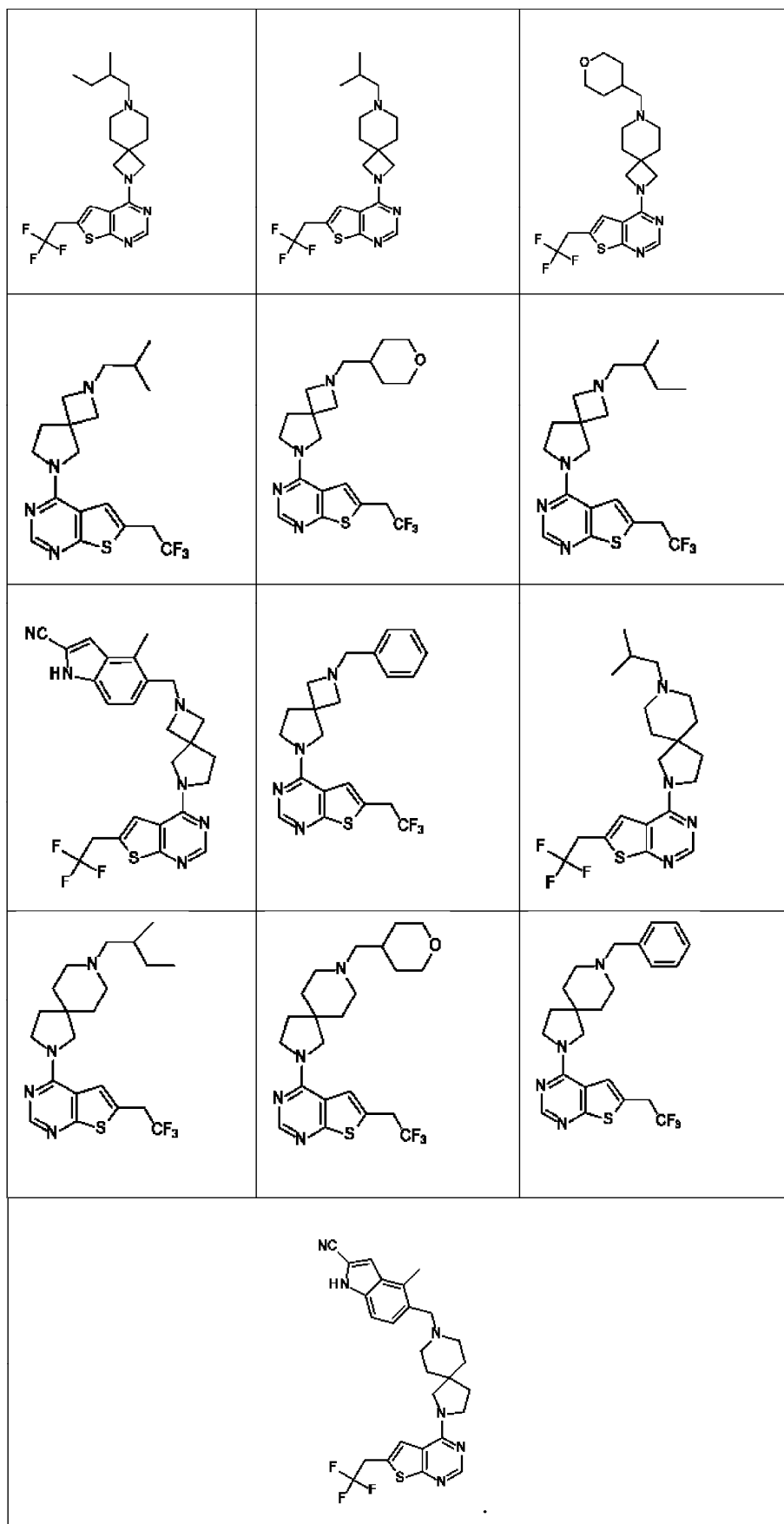
при условии, что исключены следующие соединения и их фармацевтически приемлемые соли при-
соединения:











2. Соединение по п.1, где:

(a) L^2 выбран из группы, состоящей из $>CR^{4a}R^{4b}$ и $-CHR^{4a}CHR^5-$; где

L^2 связан с атомом азота L^1 ; R^{4a} выбран из группы, состоящей из водорода; $-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^8$ и

$-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$; и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода; $-\text{OR}^6$ и C_{1-4} алкила;

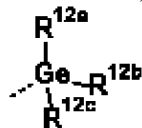
R^{4b} выбран из группы, состоящей из водорода и метила; или R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкил или связанный по С 4-6-членный гетероцикл, содержащий атом кислорода; где

каждый из R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^8 , R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-\text{OR}^{11}$ и $-\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$; где

каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; и

R^3 выбран из группы, состоящей из Ar , Het^1 , Het^2 и 7-10-членной насыщенной спирокарбобициклической системы; или

(b) L^2 представляет собой $>\text{CR}^{4c}\text{R}^{4d}$, где каждый из R^{4c} и R^{4d} представляет собой водород; и

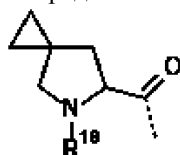


R^3 представляет собой ; где каждый из R^{12a} , R^{12b} и R^{12c} представляет собой C_{1-6} алкил;

или

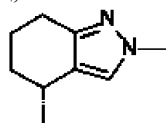
(c) $-\text{L}^2-\text{R}^3$ представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора; или

(d) L^2 представляет собой O и R^3 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{Ar}$; или



(f) $-\text{L}^2-\text{R}^3$ представляет собой ; где

R^{18} представляет собой водород; или



(g) $-\text{L}^2-\text{R}^3$ представляет собой ; и где

Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного $-\text{OR}^{26}$;

Het^1 представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиримидинила, пиазинила, пиридазинила, пирролила, пиазолила, имидазолила, 4- или 5-тиазолила, изотиазолила и изоксазолила; или бициклический гетероарил, выбранный из имидазо-пиридинила, в частности имидазо[1,2-a]пиридинила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{26}$ и $-\text{NR}^{27a}\text{R}^{27b}$; и

Het^2 представляет собой неароматический гетероцикл, выбранный из азетидинила, пирролидинила и пиперидинила; где

каждый из R^{26} , R^{27a} и R^{27b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила.

3. Соединение по п.1 или 2, где

R^1 представляет собой CF_3 ;

(a) L^2 представляет собой $>\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}$; где

R^{4a} выбран из группы, состоящей из водорода; $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$; C_{1-4} алкила и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота; и

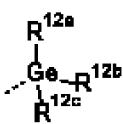
R^{4b} выбран из группы, состоящей из водорода и метила; где

каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила и C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-\text{OR}^{11}$ и $-\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$; где

каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; и

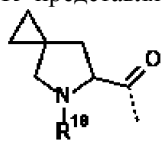
R^3 выбран из группы, состоящей из Ar , Het^1 , Het^2 и 7-10-членной насыщенной спирокарбобициклической системы; или

(b) L^2 представляет собой $>\text{CR}^{4c}\text{R}^{4d}$, где R^{4c} и R^{4d} представляет собой водород; и

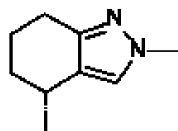


R^3 представляет собой ; где R^{12a} , R^{12b} и R^{12c} представляет собой C_{1-6} алкил; или

- (с) $--L^2-R^3$ представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора; или
 (d) L^2 представляет собой O и R^3 представляет собой $-CH_2-Ag$; или



- (f) $--L^2-R^3$ представляет собой R^{18} представляет собой водород; или



- (g) $--L^2-R^3$ представляет собой Ag представляет собой фенил, необязательно замещенный заместителем, представляющим собой атом галогена;

Ag представляет собой фенил, необязательно замещенный заместителем, представляющим собой атом галогена;

Net^1 представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиримидинила, пирозинила, пиридазинила, пирролила, пиразолила, имидазолила и 4- или 5-тиазолила; или бициклический гетероарил, выбранный из имидазопиридинила, в частности имидазо[1,2-а]пиридинила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-CN$, $-OR^{26}$ и $-NR^{27a}R^{27b}$; и

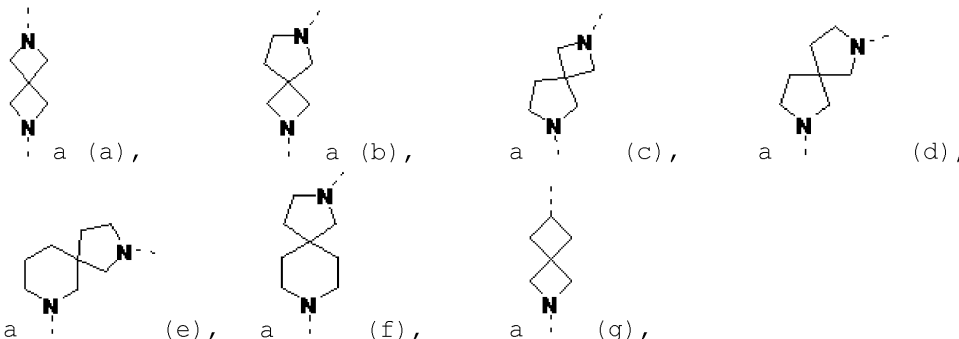
Net^2 представляет собой неароматический гетероцикл, выбранный из азетидинила, пирролидинила и пиперидинила; где

каждый из R^{26} , R^{27a} и R^{27b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где

R^1 представляет собой CF_3 ;

L^1 представляет собой связанную по N 7-10-членную насыщенную спирогетеробициклическую систему, содержащую один или два атома N, выбранную из группы, состоящей из (a), (b), (c), (d), (e), (f) и (g):



где a представляет собой положение связывания с тиенопиримидиновым гетероциклом;

(a) L^2 представляет собой $>CH_2$ и R^3 выбран из группы, состоящей из Ag , Net^1 и 7-10-членной насыщенной спирокарбобициклической системы; или

(b) $--L^2-R^3$ представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора; и где

Ag представляет собой фенил, необязательно замещенный заместителем, представляющим собой атом галогена; и

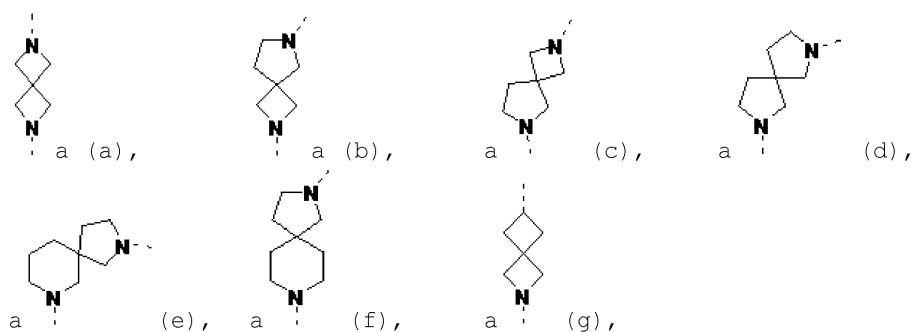
Net^1 представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из 4-, 5- или 6-пиримидинила, пирозинила, пиридазинила, пирролила, пиразолила, имидазолила и 4- или 5-тиазолила; или бициклический гетероарил, выбранный из имидазопиридинила, в частности имидазо[1,2-а]пиридинила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-4} алкила.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где

R^1 представляет собой CF_3 ;

R^2 представляет собой водород;

L^1 представляет собой связанную по N 7-10-членную насыщенную спирогетеробициклическую систему, содержащую один или два атома N, выбранную из группы, состоящей из (a), (b), (c), (d), (e), (f) и (g)



где а представляет собой положение связывания с тиенопиримидиновым гетероциклом;

(а) L^2 представляет собой $>CH_2$ и R^3 выбран из группы, состоящей из Ar, Het¹ и 7-10-членной насыщенной спирокарбобикиклической системы; или

(b) $--L^2-R^3$ представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора; и где

Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный заместителем, представляющим собой атом галогена; и

Het¹ представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из 4-, 5- или 6-пиримидинила, пиазинила, пиридазинила, пирролила, пиазолила и имидазолила; или бициклический гетероарил, выбранный из имидазопиридинила, в частности имидазо[1,2-а]пиридинила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-4} алкила.

6. Соединение по п.1, где

R^1 представляет собой CF_3 ;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и CH_3 ;

L^1 представляет собой 7-10-членную насыщенную спирогетеробикиклическую систему, содержащую один или два атома N, при условии, что она связана по N с тиенопиримидиновым гетероциклом;

$--L^2-R^3$ выбран из (а), (b), (d), (e) или (f), где:

(а) L^2 выбран из группы, состоящей из $>CR^{4a}R^{4b}$ и $-CHR^{4a}CHR^{4c}-$; где

L^2 связан с атомом азота L^1 ; R^{4a} выбран из группы, состоящей из $-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^8$ и $-NR^{9a}R^{9b}$; и связанного по C 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода; $-OR^6$ и C_{1-4} алкила;

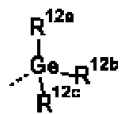
R^{4b} выбран из группы, состоящей из водорода и метила; или R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкил или связанный по C 4-6-членный гетероцикл, содержащий атом кислорода; где

каждый из R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^8 , R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{11}$ и $-NR^{10a}R^{10b}$; где

каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; и

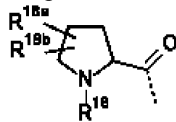
R^3 выбран из группы, состоящей из Ar, Het¹, Het² и 7-10-членной насыщенной спирокарбобикиклической системы; или

(b) L^2 представляет собой $>CR^{4c}R^{4d}$, где R^{4c} и R^{4d} представляют собой водород; и



R^3 представляет собой ; где R^{12a} , R^{12b} и R^{12c} представляет собой C_{1-6} алкил; или

(d) L^2 представляет собой O и R^3 представляет собой $-CH_2-Ar$; или



(f) $--L^2-R^3$ представляет собой ; где

R^{18} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; и

R^{18a} выбран из группы, состоящей из водорода и фтора;

R^{18b} выбран из группы, состоящей из фтора, $-OC_{1-4}$ алкила и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой атом фтора; или

R^{18a} и R^{18b} связаны с одним и тем же атомом углерода и вместе образуют C_{3-5} циклоалкил; и где

Ar представляет собой фенил, который может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-OR^{24}$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного $-OR^{26}$;

Het¹ представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиримидинила, пиазинила, пиридазинила, пирролила, пиазолила, имидазолила, 4- или 5-тиазолила,

изотиазолила и изоксазолила; или бициклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из индолила и имидазопиридинила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{24}$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{26}$ и $-\text{NR}^{27a}\text{R}^{27b}$; и

Het^2 представляет собой неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного $-\text{OR}^{26}$; где

каждый из R^{24} , R^{26} , R^{27a} и R^{27b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{2-4} алкила, замещенного $-\text{NR}^{28a}\text{R}^{28b}$; где

R^{28a} и R^{28b} представляет собой водород.

7. Соединение по п.1, где

$-\text{L}^2-\text{R}^3$ представляет собой (a);

R^3 представляет собой Het^1 или Het^2 ;

Het^1 представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, пирролила, пиразолила и имидазолила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{24}$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{26}$ и $-\text{NR}^{27a}\text{R}^{27b}$; и

Het^2 представляет собой неароматический гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из азетидинила, пирролидинила и пиперидинила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного $-\text{OR}^{26}$.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-7 в качестве ингибитора белок-белковых взаимодействий менин-MLL, где MLL представляет собой гистон-метилтрансферазу, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

9. Способ получения фармацевтической композиции по п.8, включающий смешивание фармацевтически приемлемого носителя с терапевтически эффективным количеством соединения по любому из пп.1-7.

10. Применение соединения по любому из пп.1-7 в качестве лекарственного препарата для лечения, предупреждения, уменьшения интенсивности, контроля или снижения риска развития нарушений, ассоциированных с взаимодействием менина с белками MLL и онкогенными белками слияния на основе MLL.

11. Применение соединения по любому из пп.1-7 для предупреждения или лечения рака, миелодиспластического синдрома (MDS) и диабета.

12. Применение по п.11, где рак выбран из видов лейкоза, миеломы или рака, представляющего собой солидную опухоль, такого как рак предстательной железы, рак легкого, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак печени, меланома и глиобластома.

13. Применение по п.12, где лейкоз выбран из видов острого лейкоза, видов хронического лейкоза, видов миелоидного лейкоза, видов миелогенного лейкоза, видов лимфобластного лейкоза, видов лимфоцитарного лейкоза, видов острого миелогенного лейкоза (AML), видов хронического миелогенного лейкоза (CML), видов острого лимфобластного лейкоза (ALL), видов хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), видов Т-клеточного пролимфоцитарного лейкоза (T-PLL), лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов, волосатоклеточного лейкоза (HCL), видов лейкоза с перестройкой MLL, видов лейкоза, ассоциированных с MLL-PTD, видов лейкоза с амплификацией MLL, видов MLL-положительного лейкоза и видов лейкоза, характеризующихся профилями экспрессии генов HOX/MEIS1.

14. Способ лечения или предупреждения нарушения, выбранного из рака, миелодиспластического синдрома (MDS) и диабета, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-7 или фармацевтической композиции по п.8.

15. Способ по п.14, где нарушение представляет собой рак.

16. Способ по п.15, где рак выбран из видов лейкоза, миеломы или рака, представляющего собой солидную опухоль, такого как рак предстательной железы, рак легкого, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак печени, меланома и глиобластома.

17. Способ по п.15 или 16, где лейкоз выбран из видов острого лейкоза, видов хронического лейкоза, видов миелоидного лейкоза, видов миелогенного лейкоза, видов лимфобластного лейкоза, видов лимфоцитарного лейкоза, видов острого миелогенного лейкоза (AML), видов хронического миелогенного лейкоза (CML), видов острого лимфобластного лейкоза (ALL), видов хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), видов Т-клеточного пролимфоцитарного лейкоза (T-PLL), лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов, волосатоклеточного лейкоза (HCL), видов лейкоза с перестройкой MLL, видов лейкоза, ассоциированных с MLL-PTD, видов лейкоза с амплификацией MLL, видов MLL-положительного лейкоза и видов лейкоза, характеризующихся профилями экспрессии генов HOX/MEIS1.

