

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292852 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.24(51) Int. Cl. C07D 491/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.04.07

(54) МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ДИАМИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ENT ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА И ИХ КОМБИНАЦИЯ С АНТАГОНИСТАМИ АДЕНОЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

(31) 63/006,629

(72) Изобретатель:

(32) 2020.04.07

Делиньи Мишаэль (BE), Кросиньяни Стефано (CH), Хаутхейс Эрика Йокс Кателейне Хелен (BE)

(33) US

(86) PCT/EP2021/059096

(87) WO 2021/204896 2021.10.14

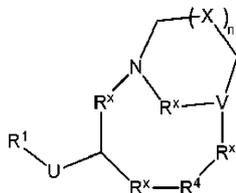
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

Медведев В.Н. (RU)

АЙТЕОС БЕЛЬДЖЕМ СА (BE)

(57) Изобретение относится к макроциклическим производным диамина формулы II, включая их фармацевтически приемлемые соли и сольваты. Соединения по изобретению являются ингибиторами семейства переносчиков ENT, особенно ENT1, и применимы в качестве терапевтических соединений при лечении рака. Изобретение также относится к комбинированному применению макроциклических производных диамина с антагонистом аденозинового рецептора для лечения рака.



A1

202292852

202292852

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576141EA/072

МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ДИАМИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ENT ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА И ИХ КОМБИНАЦИЯ С АНТАГОНИСТАМИ АДЕНОЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[1] Настоящее изобретение относится к производным макроциклического диамина, включая их фармацевтически приемлемые соли и сольваты. Соединения по изобретению являются ингибиторами переносчика семейства ENT, особенно ENT1, и могут быть использованы в качестве терапевтических соединений, особенно при лечении рака. Изобретение также относится к комбинированному применению производных макроциклического диамина по изобретению с антагонистом аденозинового рецептора для лечения рака.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[2] Семейство уравнивающих переносчиков нуклеозидов (ENT), также известное как SLC29, представляет собой группу транспортных белков плазмалеммы, которые транспортируют нуклеозидные субстраты в клетки. Есть четыре известных ENT, обозначенных ENT1, ENT2, ENT3 и ENT4.

[3] Одним из эндогенных субстратов ENT является аденозин, мощный физиологический и фармакологический регулятор многочисленных функций. Клеточная передача сигналов аденозином происходит через четыре известных аденозиновых рецептора, связанных с G-белком, A1, A2A, A2B и A3. Влияя на концентрацию аденозина, доступного для этих рецепторов, ENT выполняют важную регулирующую роль в различных физиологических процессах, таких как модуляция коронарного кровотока, воспаление и нейротрансмиссия (Griffith DA and Jarvis SM, *Biochim Biophys Acta*, 1996, 1286, 153-181; Shryock JC and Belardinelli L, *Am J Cardiol*, 1997, 79(12A), 2-10; Anderson CM et al., *J Neurochem*, 1999, 73, 867-873).

[4] Аденозин также является мощным иммунодепрессивным метаболитом, который часто обнаруживается в повышенном количестве во внеклеточном микроокружении опухоли (TME) (Blay J et al., *Cancer Res*, 1997, 57, 2602-2605). Внеклеточный аденозин образуется главным образом путем превращения АТР эктонуклеотидазами CD39 и CD73 (Stagg J and Smyth MJ, *Oncogene*, 2010, 2, 5346-5358). Аденозин активирует четыре подтипа рецепторов, связанных с G-белком (A1, A2A, A2B и A3). В частности, считается, что активация рецептора A2A является основным фактором подавления врожденных и адаптивных иммунных клеток, что приводит к подавлению противоопухолевого иммунного ответа (Ohta and Sitkovsky, *Nature*, 2001, 414, 916-920) (Stagg and Smyth, *Oncogene*, 2010, 2, 5346-5358) (Antonioli L et al., *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857) (Cekic C and Linden J, *Nature Reviews, Immunology*, 2016, 16, 177-192) (Allard B et al., *Curr Op Pharmacol*, 2016, 29, 7-16) (Vijayan D et al., *Nature Reviews Cancer*, 2017, 17, 709-724).

[5] Заявитель ранее показал в PCT/EP2019/076244, что аденозин, а также АТР

глубоко подавляют пролиферацию Т-клеток и секрецию цитокинов (IL-2) и сильно снижают жизнеспособность Т-клеток. Аденозин- и АТР-опосредованное подавление жизнеспособности и пролиферации Т-клеток было успешно восстановлено с помощью ингибиторов ENT. Более того, применение ингибитора ENT в сочетании с антагонистом аденозиновых рецепторов позволило восстановить не только аденозин- и АТР-опосредованное подавление жизнеспособности и пролиферации Т-клеток, но и восстановить секрецию цитокинов Т-клетками. Эти результаты показали, что ингибиторы ENT либо сами по себе, либо в комбинации с антагонистом аденозинового рецептора могут быть полезны для лечения рака.

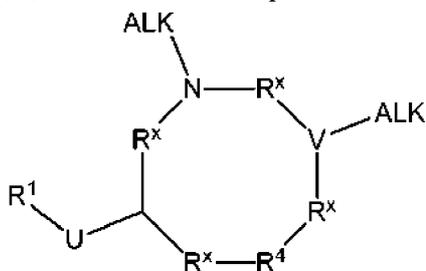
[6] Различные препараты, такие как дилазеп, дипиридамо́л и драфлазин, взаимодействуют с ENT и изменяют уровень аденозина и были разработаны для их кардиопротекторного или сосудорасширяющего действия.

[7] В настоящее время на рынке представлены два неселективных ингибитора ENT1 (дилазеп и дипиридамо́л) (Vlachodimou et al., Bio-Chemical Pharmacology, 2020, 172, 113747). Однако кинетика их связывания неизвестна; кроме того, по-прежнему существует потребность в более мощных ингибиторах ENT, и особенно ингибиторах ENT1, которые можно было бы использовать для лечения рака либо отдельно, либо в комбинации с антагонистом аденозинового рецептора.

[8] Следовательно, это исследование было сосредоточено на поиске новых и улучшенных ингибиторов ENT1. Для этой цели заявитель в данном документе предлагает макроциклические производные диамина формул I и II, подробно описанные ниже.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

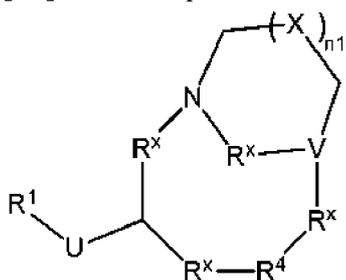
[9] Настоящее изобретение относится к соединению формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где R^x , R^1 , R^4 , U, V, и ALK определены ниже.

[10] Это изобретение также относится к соединению формулы II:



(II)

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где R^x , R^1 , R^4 , U , V , X и n^1 определены ниже.

[11] В соответствии с одним вариантом осуществления соединение по изобретению имеет формулу IIa или $IIa1$, как определено ниже. Предпочтительно соединение по изобретению выбрано из соединений, перечисленных в таблице 1 ниже.

[12] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению содержит один хиральный центр.

[13] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой рацемическую смесь, содержащую 'R'-изомер и 'S'-изомер.

[14] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой 'R'-изомер.

[15] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой 'S'-изомер.

[16] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению содержит более одного хирального центра. В некоторых вариантах осуществления каждый хиральный центр содержит одинаковую конфигурацию. В некоторых вариантах осуществления каждый хиральный центр независимо содержит конфигурации «R» или «S».

[17] Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или формулы II по изобретению и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[18] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция по изобретению дополнительно содержит антагонист аденозинового рецептора. В одном варианте осуществления антагонист аденозинового рецептора представляет собой антагонист рецептора A2A или A2B.

[19] В одном варианте осуществления агонист аденозинового рецептора выбран из:

[20] 5-бром-2,6-ди-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-амин;

[21] (S)-7-(5-метилфуран-2-ил)-3-((6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амин;

[22] 6-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-5-(4-фторфенил)-1,2,4-триазин-3-амин;

[23] 3-(2-амино-6-(1-((6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилбензонитрила;

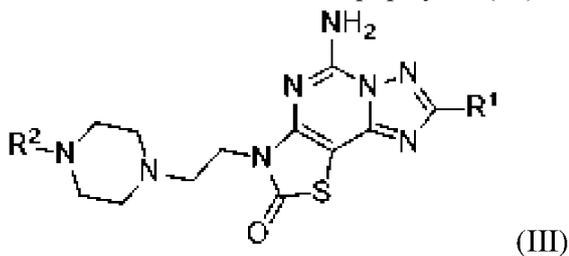
[24] 2-(2-фуранил)-7-(2-(4-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)-1-пиперазинил)этил)-7H-пиразоло(4,3-e)(1,2,4)триазоло(1,5-c)пиримидин-5-амин;

[25] 3-(4-амино-3-метилбензил)-7-(2-фурил)-3H-(1,2,3)триазоло(4,5-d)пиримидин-5-амин; и

[26] 4-гидрокси-N-(4-метокси-7-морфолинобензо[d]тиазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксамид.

[27] В другом варианте осуществления антагонист аденозинового рецептора

представляет собой соединение формулы (III):



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 и R^2 определены ниже.

[28] Изобретение дополнительно относится к способу ингибирования ENT1 у пациента, нуждающегося в этом, включающему: введение указанному пациенту эффективного количества соединения формулы I или формулы II по изобретению.

[29] Изобретение также относится к способу лечения рака у нуждающегося в этом пациента, включающему: введение указанному пациенту эффективного количества соединения формулы I или II по изобретению.

[30] Изобретение также относится к способу лечения рака у нуждающегося в этом пациента, включающему: введение указанному пациенту комбинации соединения формулы I или II по изобретению и антагониста аденозинового рецептора. В одном варианте осуществления соединение формулы I или II по изобретению вводят до, одновременно или после введения антагониста аденозинового рецептора. В одном варианте осуществления антагонист аденозинового рецептора представляет собой антагонист рецептора A2A или A2B. В одном варианте осуществления антагонист аденозинового рецептора выбран из перечисленных выше.

[31] Изобретение дополнительно относится к набору частей, содержащему: (a) первую часть, содержащую эффективное количество соединения формулы I или II по изобретению; и (b) вторую часть, содержащую эффективное количество антагониста аденозинового рецептора.

[32] В одном варианте осуществления в наборе частей антагонист аденозинового рецептора представляет собой антагонист рецептора A2A или A2B и предпочтительно выбран из перечисленных выше.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[33] На фиг. 1A показан график зависимости логарифма концентрации (M) от процента пролиферации. Очищенные Т-клетки человека активировали с помощью гранул Dynabeads против CD3/CD28 в присутствии АТР (100 мкМ) в качестве источника аденозина в течение 96 часов, а затем оценивали пролиферацию путем разбавления CFSE.

[34] На фиг. 1B показан график зависимости логарифма концентрации ингибитора ENT1 (M) от процента пролиферации. Эксперимент выполнен как на фиг. А с добавлением в культуральную среду HSA и AAG (конечная концентрация 2 и 0,1% соответственно).

[35] На фиг. 2A представлена гистограмма процентной пролиферации,

нормализованная к отсутствию АТФ. Не подвергнутые воздействию Т-клетки CD4⁺ культивировали с аллогенными дендритными клетками, происходящими из моноцитов, в соотношении 10:1 в течение 96 ч. в присутствии 300 мкМ АТФ в качестве источника аденозина и молекул соединения 2 (50 нМ), соединения 11 (500 нМ) или ДМСО с соответствующей концентрацией. Пролиферацию Т-клеток оценивали по разведению CFSE и нормализовали до уровня, наблюдаемого в Т-клетках, активированных в отсутствие АТФ.

[36] На фиг. 2В представлены две гистограммы, одна из которых показывает концентрацию TNF (пг/мл), а другая показывает IFN γ (пг/мл). Эксперимент, выполненный, как описано на фиг. 2А, и супернатант, отобранный для анализа цитокинов с помощью alphaLISA. ****=p < 0,0001; ***=p < 0,001; **=p < 0,01 и *=p < 0,05; получен из однофакторного ANOVA с критерием множественного сравнения Тьюки.

[37] На фиг. 3 представлена гистограмма процентного содержания тетрамера РВМС от здорового донора-добровольца с ЦМВ-инфекцией в анамнезе и известным подтипом HLA-A*02 культивировали в течение 7 дней с пептидом (NLVPMVATV), полученным из иммунодоминантного антигена ЦМВ pp65, наряду с IL-2, IL-7 и антитела к PD1 ниволумаба. АТФ добавляли к культурам в качестве источника аденозина вместе с молекулами ингибитора ENT1, как указано. Расширение популяции пептид-специфических CD8⁺ Т-клеток отслеживали с помощью проточной цитометрии с использованием тетрамеров NLVPMVATV-МНС-I, связанных с BV421. **=p < 0,01; *=p < 0,05; получены из однофакторного ANOVA с критерием множественного сравнения Тьюки из технических повторов в одном эксперименте.

[38] ФИГ. 4 состоит из трех графиков: А, В и С, изображающих оценку противоопухолевой эффективности соединения 8 в модели сингенной фибросаркомы.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[39] Следует понимать, что как приведенное выше общее описание, так и приведенное ниже подробное описание являются просто иллюстративными и пояснительными и не ограничивают заявляемое изобретение. В контексте данного документа использование единственного числа включает множественное число, если специально не указано иное. Кроме того, использование термина «включая», а также других форм, таких как «включает» и «включенный», не является ограничивающим. Кроме того, такие термины, как «элемент» или «компонент» охватывают как элементы, так и компоненты, содержащие одну единицу, и элементы и компоненты, которые содержат более одной субъединицы, если конкретно не указано иное.

[40] Заголовки разделов, используемые в данном описании, предназначены только для организационных целей и не должны толковаться как ограничивающие описанный предмет. Там, где это разрешено, все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, номера доступа генов и связанная с ними информация о последовательностях, которые можно получить из баз данных, таких как Национальный центр биотехнологической информации (NCBI), и других данных, упомянутых в

описании, полностью включены посредством ссылки для любых целей. Любое противоречие между положениями этих патентов и публикаций и данным описанием разрешается в пользу последнего.

Определения

[41] Если не указано иное, все термины, обозначения и другая научная терминология, используемые в данном документе, предназначены для того, чтобы иметь значения, обычно понятные специалистам в области техники, к которой относится данное изобретение. В некоторых случаях термины с общепринятыми значениями определены в данном документе для ясности и/или для удобства упоминания, и включение таких определений в настоящий документ не обязательно должно толковаться как представляющее отличие от того, что обычно понимается в данной области техники. Способы и процедуры, описанные или упомянутые в настоящем документе, в целом хорошо понятны и обычно используются специалистами в данной области с использованием обычных методологий. Стандартные методы могут быть использованы для химического синтеза и химического анализа. В зависимости от конкретного случая процедуры, включающие использование имеющихся в продаже наборов и реагентов в целом проводятся в соответствии с протоколами и/или состояниями, определенными производителем, если не указано иное.

[42] В целях данного изобретения химические элементы определены в соответствии с периодической системой элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Additionally, general principles of organic chemistry are described in "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001.

[43] Если не указано иное, приведенные ниже термины имеют следующие значения.

[44] В контексте данного документа формы единственного числа включают ссылки на формы множественного числа, если из контекста явно следует иное. Термины «включать», «такой как» и т.п. предназначены для обозначения включения без ограничения, если специально не указано иное.

[45] Используемый в данном документе термин «содержащий» также конкретно включает варианты осуществления «состоящий из» и «состоящий по существу из» перечисленных элементов, если специально не указано иное.

[46] Термин «около» указывает и охватывает указанное значение и диапазон выше и ниже этого значения. В определенных вариантах осуществления термин «около» означает указанное значение $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ или $\pm 1\%$. В определенных вариантах осуществления, где это применимо, термин «около» указывает обозначенное значение (значения) \pm одно стандартное отклонение этого значения (значений).

[47] Термин «альдегид» относится к группе- СНО.

[48] Термин «алкенил» относится к ненасыщенной гидрокарбильной группе,

которая может быть линейной или разветвленной, содержащей одну или более двойных углерод-углеродных связей. Подходящие алкенильные группы содержат от 2 до 6 атомов углерода, предпочтительно от 2 до 4 атомов углерода, еще более предпочтительно от 2 до 3 атомов углерода. Примерами алкенильных групп являются этенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил и его изомеры, 2-гексенил и его изомеры, 2,4-пентадиенил и т. п.

[49] Термин “алкенилкарбонил” относится к группе $-(C=O)$ -алкенил, где алкенил определен в данном документе.

[50] Термин «алкенилкарбониламино» относится к группе $-NH-(C=O)$ -алкенил, где алкенил определен в данном документе.

[51] Термин «алкокси» относится к группе $-O$ -алкил, где алкил определен в данном документе.

[52] Термин «ALK», или «Alk», или «alk» относится к алкильной группе (углеводородный радикал формулы C_nH_{2n+1} , где n представляет собой число, большее или равное 1) или алкильной группе, замещенной, например, от одного до четырех заместителей, таких как галоген, трифторметил, трифторметокси, гидроксид, алкокси, циклоалкокси, гетероциклоокси, оксо, алканоил, арилокси, алканоилокси, амино, алкиламино, ариламино, аралкиламино, циклоалкиламино, гетероциклоамино, дизамещенные амины, в которых 2 аминокзаместителя выбраны из алкила, арила или аралкила, алканоиламино, ароиламино, аралканоиламино, замещенного алканоиламино, замещенного ариламино, замещенного аралканоиламино, тиола, алкилтио, арилтио, аралкилтио, циклоалкилтио, гетероциклотио, алкилтионо, арилтионо, аралкилтионо, алкилсульфонила, арилсульфонила, аралкилсульфонила, сульфониламо (например, SO_2NH_2), замещенного сульфониламо, нитро, циано, карбокси, карбамила (например, $CONH_2$), замещенно карбамила (например, $CONH$ -алкил, $CONH$ -арил, $CONH$ -аралкил или случаи, когда два заместителя у атома азота, выбранные из алкила, арила или аралкила), алкоксикарбонила, арила, замещенного арила, гуанидино и гетероцикло, таких как индолил, имидазолил, фурил, тиенил, тиазолил, пирролидил, пиридил, пиримидил и т.п. Там, где указано выше, когда заместитель дополнительно замещен, он будет замещен галогеном, алкилом, алкокси, арилом или аралкилом. В некоторых вариантах осуществления ALK необязательно замещен C_1 - C_8 алкилом.

[53] В некоторых вариантах осуществления алкильная группа необязательно замещена OH , $OAlk$, CF_3 , NR_2 .

[54] Обычно алкильные группы по настоящему изобретению содержат от 1 до 8 атомов углерода, более предпочтительно алкильные группы по настоящему изобретению содержат от 1 до 6 атомов углерода. Алкильные группы могут быть линейными или разветвленными. Подходящие алкильные группы включают метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил и октил.

[55] Термин «алкиламиноалкил» относится к группе $-алкил-NH-алкил$, где алкил представляет собой такой, как определено в данном документе.

[56] Термин «алкиламиноалкиламинокарбонил» относится к группе $-(C=O)-NH-$ алкил- NH -алкил, где алкил представляет собой такой, как определено в данном документе.

[57] Термин «(алкиламиноалкил)(алкил)аминокарбонил» относится к группе $-(C=O)-NR^1R^2$, где R^1 представляет собой алкильную группу, а R^2 представляет собой алкил- NH -алкильную группу, где алкил определен в данном документе.

[58] Термин «алкиламиноалкилкарбонил» относится к группе $-(C=O)-$ алкил- NH -алкил, где алкил определен в данном документе.

[59] Термин «алкилкарбонил» относится к группе $-(C=O)-$ алкил, где алкил определен в данном документе.

[60] Термин «алкилкарбониламин» относится к группе $-NH-(C=O)-$ алкил, где алкил является таким, как определено в данном документе.

[61] Термин «алкилкарбонилоксиалкил» относится к группе $-$ алкил- $O-(C=O)-$ алкил, где алкил является таким, как определено в данном документе.

[62] Термин «алкилгетероарил» относится к любому гетероарилу, замещенному алкильной группой, где алкил определен в данном документе.

[63] Термин «алкилоксиалкил» относится к группе $-$ алкил- $O-$ алкил, где алкил является таким, как определено в данном документе.

[64] Термин «алкилоксикарбонил» относится к группе $-(C=O)-O-$ алкил, где алкил определен в данном документе.

[65] Термин «алкилсульфонил» относится к группе $-SO_2-$ алкил, где алкил определен в данном документе.

[66] Термин «алкилсульфониламиноалкил» относится к группе $-$ алкил- $NH-SO_2-$ алкил, где алкил является таким, как определено в данном документе.

[67] Термин «алкилсульфоналкил» относится к группе $-$ алкил- SO_2- алкил, где алкил определен в данном документе.

[68] Термин «алкилсульфонимидоил» относится к группе $-S(=O)(=NH)-$ алкил, где алкил определен в данном документе.

[69] Термин «алкилсульфоксид» относится к группе $- (S=O)-$ алкил, где алкил определен в данном документе.

[70] Термин «алкилсульфоксидалкил» относится к группе $-$ алкил- $SO-$ алкил, где алкил определен в данном документе.

[71] Термин «алкилен», как используется в данном документе, относится к алкильной группе, как определено выше, где один из атомов водорода алкильной группы заменен связью. Алкиленовая группа имеет две точки присоединения. Неограничивающие примеры алкиленовых групп включают $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ и $CH_2CH(CH_3)CH_2-$. В одном варианте осуществления алкиленовая группа имеет от 1 до около 6 атомов углерода. В другом варианте осуществления алкиленовая группа имеет от около 3 до около 5 атомов углерода. В другом варианте осуществления алкиленовая группа является разветвленной. В другом

варианте осуществления алкиленовая группа является линейной. В одном варианте осуществления алкиленовая группа представляет собой $-\text{CH}_2-$. В одном варианте осуществления по меньшей мере один атом водорода алкиленовой группы замещен заместителем, таким как галоген, трифторметил, трифторметокси, гидроксид, алкокси, циклоалкокси, гетероциклооксид, оксо, алканоил, арилокси, алканоилокси, амино, алкиламино, ариламино, аралкиламино, циклоалкиламино, гетероциклоамино, дизамещенные амины, в которых 2 аминозаместителя выбраны из алкила, арила или аралкила, алканоиламино, ароиламино, аралканоиламино, замещенного алканоиламино, замещенного ариламино, замещенного аралканоиламино, тиола, алкилтио, арилтио, аралкилтио, циклоалкилтио, гетероциклоидио, алкилтионо, арилтионо, аралкилтионо, алкилсульфонила, арилсульфонила, аралкилсульфонила, сульфонамидо (например, SO_2NH_2), замещенного сульфонамидо, нитро, циано, карбокси, карбамила (например, CONH_2), замещенно карбамила (например, CONH -алкил, CONH -арил, CONH -аралкил или случаи, когда два заместителя у атома азота, выбранные из алкила, арила или аралкила), алкоксикарбонила, арила, замещенного арила, гуанидино и гетероциклоидов, таких как индолил, имидазолил, фурил, тиенил, тиазолил, пирролидил, пиридил, пиримидил и т.п. Там, где указано выше, когда заместитель дополнительно замещен, он будет замещен галогеном, алкилом, алкокси, арилом или аралкилом. В другом варианте осуществления по меньшей мере один атом водорода алкиленовой группы замещен OH , OAlk , CF_3 , NR_2 .

[72] Термин «алкин» относится к классу одновалентных ненасыщенных углеводородных групп, где ненасыщенность возникает из-за наличия одной или нескольких тройных углерод-углеродных связей. Алкинильные группы обычно и предпочтительно имеют такое же количество атомов углерода, как описано выше в отношении алкильных групп. Неограничивающими примерами алкинильных групп являются этинил, 2-пропинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 2-пентинил и его изомеры, 2-гексинил и его изомеры и т. п.

[73] Термин «алкиналкил» относится к группе -алкил-алкин, где алкил и алкин определены в данном документе.

[74] Термин «амино» относится к группе $-\text{NH}_2$.

[75] Термин «аминоалкил» относится к группе- алкил- NH_2 , где алкил определен в данном документе.

[76] Термин «аминоалкиламинокарбонил» относится к группе $-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}$ -алкил- NH_2 , где алкил определен в данном документе.

[77] Термин «аминоалкилкарбониламино» относится к группе $-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})$ -алкил- NH_2 , где алкил определен в данном документе.

[78] Термин «аминокарбонил» или «аминокарбокси» относится к группе $-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}_2$.

[79] Термин «(аминокарбонилалкил)(алкил)амино» относится к группе- NR^1R^2 , где R^1 представляет собой алкильную группу, а R^2 представляет собой группу -алкил- $(\text{C}=\text{O})-\text{NH}_2$, где алкил определен в данном документе.

[80] Термин «аминокарбонилалкиламино» относится к группе -NH-алкил-(C=O)-NH₂, где алкил определен в данном документе.

[81] Термин «аминосульфонил» относится к группе -SO₂-NH₂.

[82] Термин «арил» относится к полиненасыщенной ароматической углеводородной группе, имеющей одно кольцо (т. е. фенил) или несколько ароматических колец, слитых вместе (например, нафтил), обычно содержащей от 5 до 12 атомов; предпочтительно от 5 до 10; более предпочтительно арил представляет собой 5- или 6-членный арил. Неограничивающие примеры арила включают фенил, нафталенил.

[83] Термин «арилалкил» относится к группе -алкил-арил, где алкил и арил являются такими, как определено в данном документе.

[84] Термин «арилоксиалкил» относится к группе -алкил-O-арил, где алкил и арил являются такими, как определено в данном документе.

[85] Термин «карбонил» относится к группе -(C=O)-.

[86] Термин «карбониламино» относится к группе -NH-(C=O)-.

[87] Термин «циано» относится к группе -CN.

[88] Термин «циано» относится к группе -алкил-CN=, где алкил является таким, как определено в данном документе.

[89] Термин «циклоалкил» относится к циклической алкильной группе, то есть к одновалентной, насыщенной или ненасыщенной углеводородной группе, имеющей 1 или 2 циклические структуры. Циклоалкил включает моноциклические или бициклические углеводородные группы. Циклоалкильные группы могут содержать 3 или более атомов углерода в кольце и, как правило, согласно данному изобретению содержат от 3 до 10, более предпочтительно от 3 до 8 атомов углерода; еще более предпочтительно, более предпочтительно, циклоалкил представляет собой 5- или 6-членный циклоалкил. Примеры циклоалкильных групп включают, помимо прочего, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил.

[90] Термин «циклоалкилокси» относится к группе -O-циклоалкил, где циклоалкил определен в данном документе.

[91] Термин «диалкиламино» относится к группе -NR¹R², где R¹ и R² оба независимо представляют собой алкильную группу, определенную в данном документе.

[92] Термин «диалкиламиноалкил» относится к группе -алкил-NR¹R², где R¹ и R² оба независимо представляют собой алкильную группу, определенную в данном документе.

[93] Термин «диалкиламиноалкиламинокарбонил» относится к группе -(C=O)-NH-алкил-NR¹R², где R¹ и R² оба представляют собой алкильную группу, определенную в данном документе.

[94] Термин «диалкиламиноалкилкарбонил» относится к группе -(C=O)-алкил-NR¹R², где R¹ и R² оба представляют собой алкильную группу, определенную в данном документе.

[95] Термин «дигидроксиалкил» относится к группе, алкил определен в данном

документе, замещен двумя гидроксильными группами (-ОН).

[96] Термин «галогенид» или «галоген» относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

[97] Термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, в которой один или несколько атомов водорода заменены атомом галогена.

[98] Термин «галогеналкилокси» относится к группе -О-галогеналкил, где алкил является таким, как определено в данном документе.

[99] Термин «гетероарил» относится к арильной группе, как определено в данном документе, где по меньшей мере один атом углерода заменен гетероатомом. Другими словами, он относится к ароматическим одиночным кольцам с 5-12 атомами углерода или к кольцевым системам, содержащим 2 кольца, которые слиты вместе, обычно содержащие от 5 до 6 атомов; в которой один или более атомов углерода заменены атомами кислорода, азота и/или серы, где гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены, а гетероатомы азота необязательно могут быть кватернизованными. Неограничивающие примеры таких гетероариллов включают: пирролил, фуранил, тиофенил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил и пиразинил.

[100] Термин «гетероарилалкил» относится к группе -алкил-гетероарил, где алкил и гетероарил являются такими, как определено в данном документе.

[101] Термин «гетероциклил» или «гетероцикл» относится к неароматическим, полностью насыщенным или частично ненасыщенным циклическим группам (например, 3-7-членным моноциклическим, 7-11-членным бициклическим или содержащим всего от 3 до 10 атомов кольца), которые имеют по меньшей мере один гетероатом в по меньшей мере одном кольце, содержащем атом углерода. Предпочтительно гетероциклил представляет собой 5- или 6-членный гетероциклил. Каждое кольцо гетероциклической группы, содержащей гетероатом, может иметь 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из атомов азота, атомов кислорода и/или атомов серы, причем гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены, а гетероатомы азота необязательно могут быть кватернизованы. Гетероциклическая группа может быть присоединена к любому гетероатому или атому углерода кольца или кольцевой системы, если позволяет валентность. Кольца многокольцевых гетероциклов могут быть слиты, соединены мостиком и/или соединены через один или более спироатомов. Не ограничивающие примеры гетероциклических групп включают пиперидинил, пиперазинил, азетидинил, азоканил, диазепанил, диазоканил, морфолин-4-ил, оксазепанил, пирролидинил, тиоморфолин-4-ил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, азиридинил, оксиранил, тиранил, 2-имидазолинил, пиразолидинил, имидазолидинил, изоксазолинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, сукцинимидил, 3Н-индолил, индолинил, изоиндолинил, 2Н-пирролил, 1-пирролинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, 4Н-хинолизинил, 2-оксопиперазинил, гомопиперазинил, 2-пиразолинил, 3-пиразолинил, тетрагидро-2Н-пиранил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, 3,4-дигидро-2Н-пиранил, оксетанил, тиетанил, 3-диоксоланил, 1,4-диоксанил, 2,5-диоксимидазолидинил, 2-

оксопиперидинил, 2-оксопирролодинил, индолинил, тетрагидротиофенил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, 1-оксидо-1-тиоморфолин-4-ил, 1-диоксидо-1-тиоморфолин-4-ил, 1,3-диоксоланил, 1,4-оксатианил, 1,4-дитианил, 1,3,5-триоксанил, 1Н-пирролизинил, тетрагидро-1,1-диоксотиофенил, N-формилпиперазинил, дигидротриазолопирозин, дигидроимидазопирозин, гексагидропирролопиррол, гексагидропирролопирозин.

[102] Термин «гетероциклилалкил» относится к группе -алкил-гетероциклил, где алкил и гетероциклил определены в данном документе.

[103] Термин «гетероциклилалкиламинокарбонил» относится к группе -(C=O)-NH-алкил-гетероциклил, где алкил и гетероциклил являются такими, как определено в данном документе.

[104] Термин «(гетероциклил)(алкил)аминоалкил» относится к группе -алкил-NR¹R², где R¹ представляет собой алкильную группу и R² представляет собой гетероциклильную группу, где алкил и гетероциклил являются такими, как определено в данном документе.

[105] Термин «гетероциклилалкилоксиалкил» относится к группе -алкил-O-алкил-гетероциклил, где алкил и гетероциклил являются такими, как определено в данном документе.

[106] Термин «гетероциклилкарбонил» относится к группе -(C=O)-гетероциклил, где гетероциклил является таким, как определено в данном документе.

[107] Термин «гетероциклилокси» относится к группе -O-гетероциклил, где гетероциклил является таким, как определено в данном документе.

[108] Термин «гетероциклилсульфонил» относится к группе -SO₂-гетероциклил, где гетероциклил является таким, как определено в данном документе.

[109] Термин «гидрокси» или «гидроксил» относится к группе -ОН.

[110] Термин «гидроксиалкил» относится к группе -алкил-ОН, где алкил является таким, как определено в данном документе.

[111] Термин «гидроксиалкиламиноалкил» относится к группе -алкил-NH-алкил-ОН, где алкил является таким, как определено в данном документе.

[112] Термин «гидроксикарбонил» относится к группе -C(=O)-ОН, где карбонил является таким, как определено в данном документе. Другими словами, «гидроксикарбонил» соответствует группе карбоновой кислоты.

[113] Термин «оксо» относится к заместителю =O.

[114] Термин «сульфониламино» относится к группе -NH-SO₂.

[115] Термин «промежуточное соединение» относится к соединению, которое получают в ходе химического синтеза, которое само по себе не является конечным продуктом, но используется в дальнейших реакциях, в результате которых получается конечный продукт. Между исходным материалом и конечным продуктом в ходе сложного синтеза может быть множество различных промежуточных соединений.

[116] Термин «около», предшествующий числу, охватывает плюс или минус 10%

или меньше от значения указанного числа. Следует понимать, что значение, к которому относится термин «около», также конкретно и предпочтительно раскрыто.

[117] Термин «введение» или его вариант (например, «вводимый») означает предоставление активного средства или активного ингредиента, отдельно или как часть фармацевтически приемлемой композиции, пациенту, у которого состояние, симптом или заболевание следует лечить или предотвращать.

[118] Термин «антагонист» относится к природному или синтетическому соединению, которое связывается с белком и блокирует биологическую активацию белка и тем самым действие указанного белка. Белок может быть рецептором, то есть белковой молекулой, которая получает химические сигналы извне клетки. Следовательно, «антагонист аденозинового рецептора» включает любое химическое соединение, которое при введении пациенту приводит к ингибированию или подавлению биологической активности, связанной с активацией аденозинового рецептора у пациента, включая любые последующие биологические эффекты, в противном случае в результате связывания с аденозиновым рецептором его природного лиганда. Такие антагонисты аденозинового рецептора включают любое средство, которое может блокировать активацию аденозинового рецептора или любой из последующих биологических эффектов активации аденозинового рецептора.

[119] Термин «ингибитор» относится к природному или синтетическому соединению, которое обладает биологическим эффектом ингибирования или значительного снижения или подавления экспрессии гена и/или белка или которое обладает биологическим эффектом ингибирования или значительного снижения биологической активности белка. Следовательно, «ингибитор ENT» или «ингибитор переносчика семейства ENT» относится к соединению, которое обладает биологическим эффектом, заключающимся в ингибировании или значительном снижении или подавлении биологической активности переносчика семейства ENT.

[120] Термин «химиотерапия» относится к типу лечения рака, при котором используется один или несколько противораковых препаратов (химиотерапевтических средств) как часть стандартного режима химиотерапии. Химиотерапия может быть назначена с целью излечения или может быть направлена на продление жизни или уменьшение симптомов. Химиотерапевтические средства, например, выбраны из противораковых алкилирующих средств, противораковых антиметаболитов, противораковых антибиотиков, противораковых средств растительного происхождения, противораковых комплексных соединений платины и любой их комбинации.

[121] Термин «гормональная терапия» относится к использованию гормонов в лечении. В одном варианте осуществления гормональная терапия является онкологической гормональной терапией.

[122] Термин «человек» относится к субъекту обоих полов и на любой стадии развития (т. е. новорожденный, младенец, подросток, юноша, взрослый).

[123] Термин «пациент» относится к млекопитающему, более предпочтительно к

человеку, который ожидает получения, или получает медицинскую помощь, или является/будет объектом медицинской процедуры.

[124] Термин «иммуноterapia» относится к терапии, направленной на индуцирование и/или усиление иммунного ответа на конкретную мишень, например, на раковые клетки. Иммуноterapia может включать применение ингибиторов контрольных точек, агонистов контрольных точек (также называемых агонистами Т-клеток), ингибиторов IDO, ингибиторов PD-1, ингибиторов аденозиновых рецепторов, ингибиторов аденозин-вырабатывающих ферментов, адоптивного переноса, терапевтических вакцин и их комбинаций.

[125] Выражение «фармацевтически приемлемый» относится к ингредиентам фармацевтической композиции, которые совместимы друг с другом и не вредны для субъекта, которому они вводятся.

[126] Выражение «фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, наполнитель и/или адъювант» относится к веществу, которое не вызывает неблагоприятных, аллергических или других нежелательных реакций при введении животному, предпочтительно человеку. Он включает любые и все неактивные вещества, такие как, например, растворители, соразтворители, антиоксиданты, поверхностно-активные вещества, стабилизаторы, эмульгаторы, буферные агенты, модификаторы pH, консерванты (или консервирующие агенты), антибактериальные и противогрибковые средства, изотонирующие добавки, гранулирующие средства или связующие, смазывающие вещества, разрыхлители, вещества, обеспечивающие скольжение, разбавители или наполнители, адсорбенты, диспергаторы, суспендирующие вещества, покрывающие агенты, объемобразующие агенты, разделительные средства, средства, замедляющие абсорбцию, подсластители, ароматизаторы и т. п. Для введения человеку препараты должны соответствовать стандартам стерильности, пирогенности, общей безопасности и чистоты, которые требуются регулирующими органами, такими как, например, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США или Европейское агентство лекарственных средств.

[127] Термины «предотвращать», «предотвращающий» и «предотвращение», как используется в данном документе, относятся к способу задержки или предотвращения наступления состояния или заболевания и/или сопутствующих им симптомов, ограждая пациента от состояния или заболевания, или снижения риска возникновения у пациента состояния или заболевания.

[128] Используемый в данном документе термин «пролекарство» означает фармакологически приемлемые производные соединений формулы (I), такие как, например, сложные эфиры или амиды, продукт биотрансформации которых *in vivo* генерирует биологически активное лекарственное средство. Пролекарства обычно характеризуются повышенной биодоступностью и легко метаболизируются в биологически активные соединения *in vivo*.

[129] Термин «лучевая терапия» относится к способу лечения рака с

использованием различных излучений, таких как рентгеновские лучи, гамма-лучи, нейтронные лучи, электронный луч, протонный луч и источники радиоактивного излучения. Он используется как часть лечения рака для контроля или уничтожения злокачественных клеток. Лучевая терапия может быть излечивающей при ряде типов рака, если они локализируются в одной области тела. Его также можно использовать как часть вспомогательной терапии для предотвращения рецидива опухоли после операции по удалению первичной злокачественной опухоли. Три основных раздела лучевой терапии: наружная дистанционная лучевая терапия (EBRT или XRT); близкофокусная лучевая терапия или лучевая терапия закрытым источником; и системная радиоизотопная терапия (RIT) или радиотерапия с открытым источником.

[130] Термины «терапевтически эффективное количество», или «эффективное количество», или «терапевтически эффективная доза» относятся к количеству или дозе активного ингредиента, которые нацелены, не вызывая значительных негативных или неблагоприятных побочных эффектов у субъекта, на (1) задерживание или предотвращение начала рака у субъекта; (2) снижение тяжести или частоты заболеваемости раком; (3) замедление или остановка прогрессирования, обострения или ухудшения одного или более симптомов рака, поражающего субъекта; (4) улучшение симптомов рака, поражающего субъекта; или (5) лечение рака, поражающего субъекта. Терапевтически эффективное количество может быть введено до возникновения рака для профилактического или предотвращающего действия. Альтернативно или дополнительно терапевтически эффективное количество может быть введено после возникновения рака для терапевтического действия.

[131] Термины «лечащий» или «лечение» относятся к терапевтическому лечению; при этом цель состоит в том, чтобы предотвратить или замедлить целевое патологическое состояние или заболевание. Субъекта или млекопитающего успешно «лечат» от заболевания, повреждения или состояния, если после получения лечения в соответствии с настоящим изобретением субъект или млекопитающее демонстрируют наблюдаемое и/или измеримое снижение или отсутствие одного или более из следующего: уменьшения количества раковых клеток; и/или облегчения до некоторой степени одного или более симптомов, связанных с конкретным заболеванием или состоянием; снижения заболеваемости и смертности и улучшения качества жизни. Вышеуказанные параметры для оценки успешного лечения и улучшения состояния легко измерить с помощью обычных процедур, известных врачу.

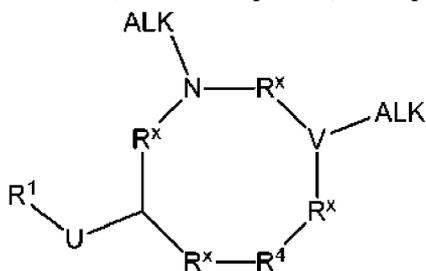
[132] Термин «трансплантация стволовых клеток» относится к процедуре, при которой пациент получает здоровые кроветворные клетки (стволовые клетки) для замены своих собственных, которые были разрушены болезнью или облучением, или высокими дозами противоопухолевых препаратов, которые вводятся как часть процедуры. Здоровые стволовые клетки могут быть взяты из крови или костного мозга пациента, от донора или из пуповинной крови новорожденного. Трансплантация стволовых клеток может быть аутологичной (с использованием собственных стволовых клеток пациента, которые были

собраны и сохранены до лечения), аллогенной (с использованием стволовых клеток, пожертвованных кем-то, кто не является однойцевым близнецом), или сингенным (с использованием стволовых клеток, пожертвованных идентичным близнецом).

[133] Термин «субъект» относится к млекопитающему, предпочтительно человеку. В одном варианте осуществления у субъекта диагностирован рак. В одном варианте осуществления субъект представляет собой пациента, предпочтительно человека, который ожидает получения или получает медицинскую помощь, или был/является /будет субъектом медицинской процедуры или находится под наблюдением на предмет развития или прогрессирования заболевания, например, рака. В одном варианте осуществления субъект представляет собой пациента-человека, которого лечат и/или наблюдают на предмет развития или прогрессирования рака. В одном варианте осуществления субъект представляет собой мужчину. В другом варианте осуществления субъект представляет собой женщину. В одном варианте осуществления субъект представляет собой взрослого. В другом варианте осуществления субъект представляет собой ребенка.

Соединения - ингибиторы ENT

[134] Таким образом, изобретение обеспечивает производные макроциклического диамина, которые можно использовать в качестве ингибиторов ENT. В одном варианте осуществления, таким образом, изобретение обеспечивает соединения формулы I:

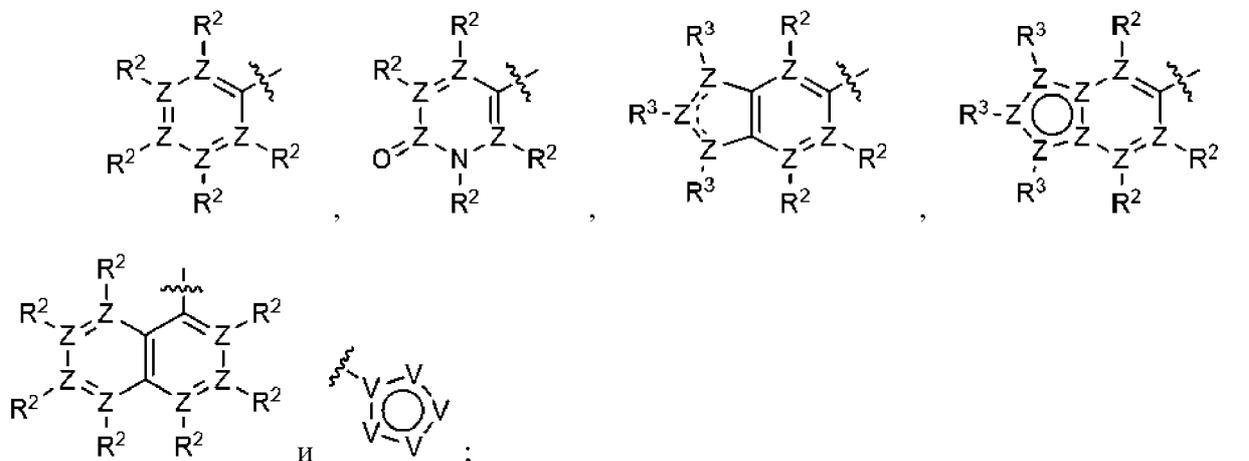


(I)

или их фармацевтически приемлемая соль или сольват,

где

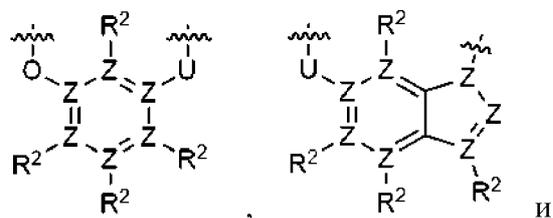
R¹ выбран из группы, состоящей из



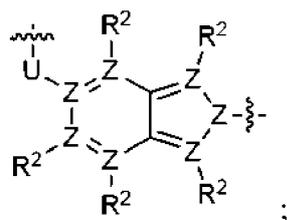
каждый R² отсутствует или независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -NHR³, -OR³, -R³, -C(O)R³, -CO₂R³, C(O)N(R³)₂, -CH₂C(O)N(R³)₂, -S(O)₂R³ и -CN;

или в двух случаях R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклическое или гетероарильное кольцо;

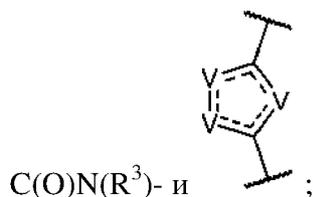
каждый R^3 отсутствует или независимо выбран из -H, оксо, ALK, фенила, гетероциклила и гетероарила;



R^4 выбран из группы, состоящей из



U выбран из группы, состоящей из -C(O)-, алкилена, -O-, -N(R^3)-, -C(O)O-, -



каждый R^x независимо выбран из алкилена,

каждый V независимо выбран из -C(R^3)-, -N(R^3)-, -N- и -O-; и

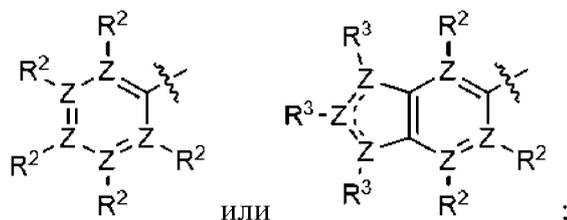
Z представляет собой C или N;

где ALK представляет собой незамещенный алкил или замещенный алкил, или в двух случаях ALK могут быть соединены вместе с их промежуточными атомами с образованием циклоалкильного или гетероциклического кольца.

[135] В одном варианте осуществления, таким образом, изобретение обеспечивает соединения формулы I,

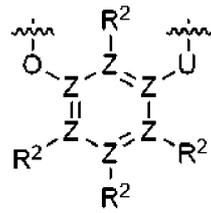
где

R^1 представляет собой



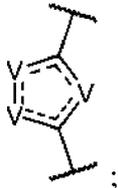
каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OR 3 , -R 3 , -CO $_2$ R 3 , C(O)N(R^3) $_2$, -CH $_2$ C(O)N(R^3) $_2$ и -CN;

каждый R^3 независимо представляет собой -H или ALK;



R^4 представляет собой ;

U выбран из группы, состоящей из -C(O)-, алкилена, -O-, -N(R³)-, -C(O)O-, -



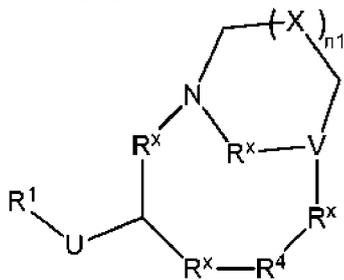
C(O)N(R³)- и ;

каждый R^x независимо выбран из алкилена,

каждый V независимо выбран из -C(R³)-, -N(R³), -N-, -O-; и

Z представляет собой C; или если R^2 отсутствует, Z представляет собой N.

[136] В другом варианте осуществления изобретение также предусматривает соединения формулы II:

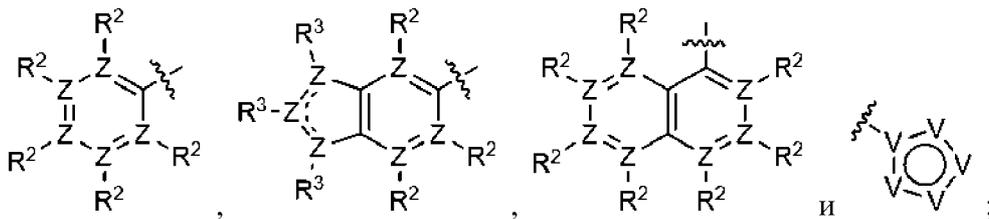


(II)

или их фармацевтически приемлемую соль или сольват,

где

R^1 выбран из группы, состоящей из ALK, циклоалкила, гетероциклила,

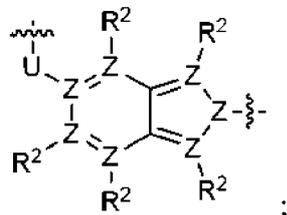
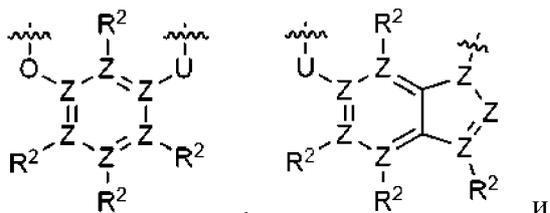


каждый из R^2 отсутствует или независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OR³, -R³, -CO₂R³, C(O)N(R³)₂, -CH₂C(O)N(R³)₂, -S(O)₂R³ и -CN;

или в двух случаях R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклическое или гетероарильное кольцо;

каждый R^3 отсутствует или независимо выбран из -H, ALK, фенила и гетероарила;

R^4 выбран из группы, состоящей из



X выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHF}-$, $-\text{CF}_2-$;

каждый U независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^3)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-\text{N}=\text{C}(\text{H})-$ и алкилена;



каждый R^x независимо выбран из алкилена;

каждый V независимо выбран из $-\text{C}(\text{R}^3)-$, $-\text{N}(\text{R}^3)-$, $-\text{N}=\text{O}-$;

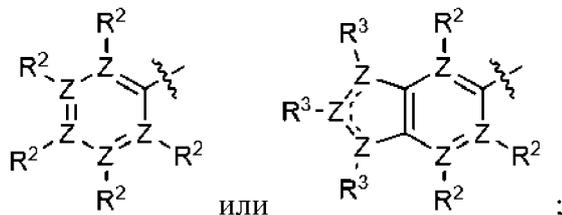
Z представляет собой C или N ; и

n представляет собой число 0 или 1,

где ALK представляет собой незамещенный алкил или замещенный алкил, или в двух случаях ALK могут быть соединены вместе с их промежуточными атомами с образованием циклоалкильного или гетероциклического кольца.

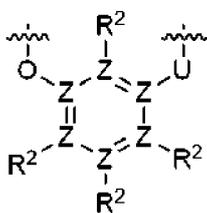
[137] В другом варианте осуществления изобретение также предусматривает соединения формулы II, где

R^1 представляет собой



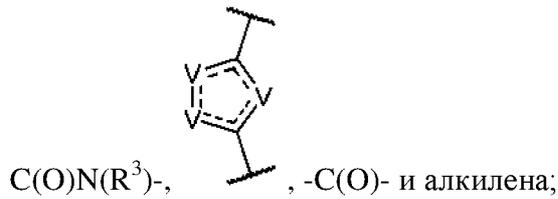
каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{OR}^3$, $-\text{R}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ и $-\text{CN}$;

каждый R^3 независимо представляет собой $-\text{H}$ или ALK ;



R^4 представляет собой

X выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHF}-$, $-\text{CF}_2-$;
каждый U независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^3)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, -



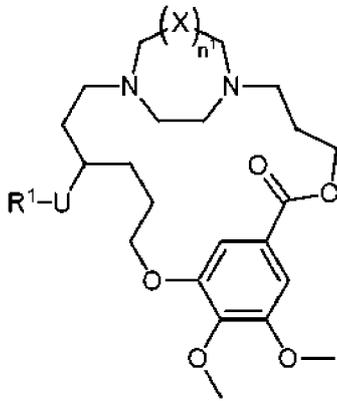
каждый R^x независимо выбран из алкилена;

каждый V независимо выбран из $-\text{C}(\text{R}^3)-$, $-\text{N}(\text{R}^3)-$, $-\text{N}=\text{O}$ и $-\text{O}-$;

каждый Z независимо представляет собой C; или R^2 отсутствует и $\text{Z}=\text{N}$; и

n^1 представляет собой число 0 или 1.

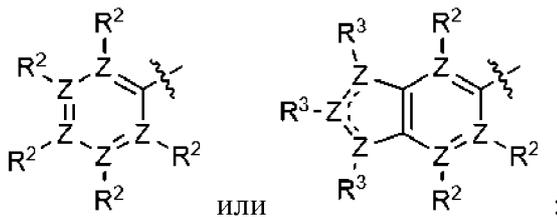
[138] В одном варианте осуществления соединения формулы II представляют собой соединения формулы IIIa:



(IIIa)

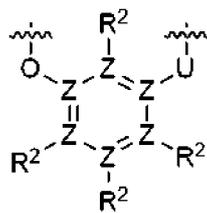
или их фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой CH_2 , CHF или CF_2 ; и R^1 , U и n^1 определены в данном документе.

R^1 представляет собой



каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{OR}^3$, $-\text{R}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ и $-\text{CN}$;

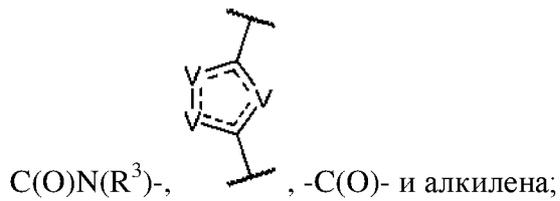
каждый R^3 независимо представляет собой $-\text{H}$ или ALK ;



R^4 представляет собой

X выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHF}-$, $-\text{CF}_2-$;

каждый U независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^3)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, -



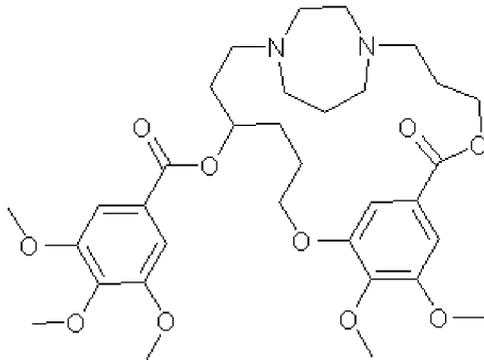
каждый R^x независимо выбран из алкилена;

каждый V независимо выбран из $-C(R^3)-$, $-N(R^3)-$, $-N=$ и $-O-$;

каждый Z независимо представляет собой C ; или R^2 отсутствует и $Z=N$; и

n^1 представляет собой число 0 или 1.

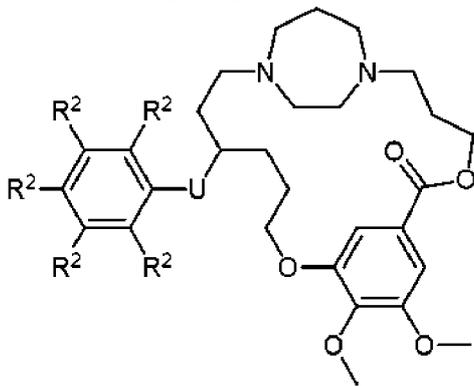
[139] В одном варианте осуществления соединения формулы Па представляют собой соединения формулы Па1:



(Па1)

или их фармацевтически приемлемая соль или сольват.

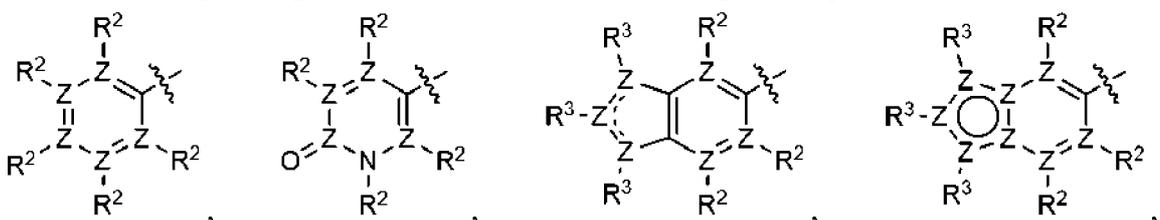
[140] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы П представляют собой соединения формулы Пб:

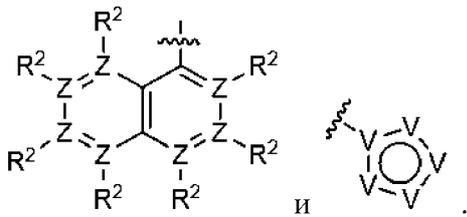


(Пб)

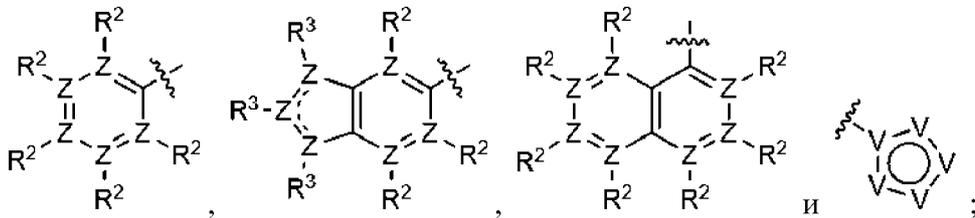
или их фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^2 и U определены в данном документе.

[141] В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из

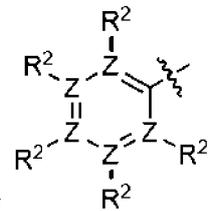




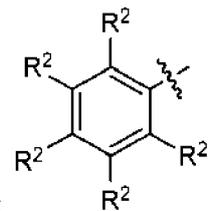
[142] В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из



[143] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой



[144] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой



[145] В некоторых вариантах осуществления в некоторых вариантах осуществления каждый R^2 отсутствует, независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-OR^3$, $-R^3$, $-CO_2R^3$, $C(O)N(R^3)_2$, $-CH_2C(O)N(R^3)_2$, $-S(O)_2R^3$ и $-CN$; или в двух случаях R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклическое или гетероарильное кольцо;

[146] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 отсутствует, независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-OR^3$, $-R^3$, $-CO_2R^3$, $C(O)N(R^3)_2$, $-CH_2C(O)N(R^3)_2$, $-S(O)_2R^3$ и $-CN$.

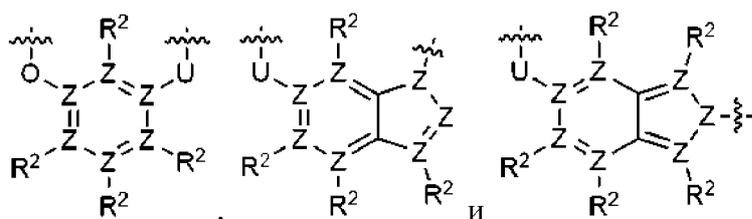
[147] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 отсутствует, независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-OR^3$ и $-R^3$.

[148] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 отсутствует, независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-OR^3$ и водорода.

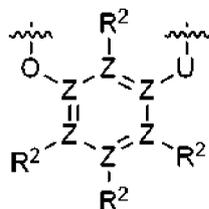
[149] В некоторых вариантах осуществления каждый R^3 отсутствует, независимо выбран из $-H$, ALK , фенила и гетероарила.

[150] В некоторых вариантах осуществления каждый R^3 независимо выбран из $-H$ и метила.

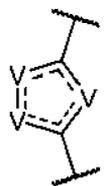
[151] В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из



[152] В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из



[153] В некоторых вариантах осуществления U выбран из группы, состоящей из -



$C(O)-$, алкилена, $-O-$, $-N(R^3)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^3)-$ и

[154] В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо выбран из алкилена.

[155] В некоторых вариантах осуществления каждый V независимо выбран из $-C(R^3)-$, $-N(R^3)-$, $-N-$ и $-O-$.

[156] В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой C или N.

[157] В некоторых вариантах осуществления макроциклические производные диамина согласно изобретению содержат только один хиральный центр.

[158] В некоторых вариантах осуществления макроциклические производные диамина согласно изобретению представляют собой рацемическую смесь, содержащую 'R'-изомер и 'S'-изомер.

[159] В некоторых вариантах осуществления макроциклические производные диамина согласно изобретению представляют собой 'R'-изомер.

[160] В некоторых вариантах осуществления макроциклические производные диамина согласно изобретению представляют собой 'S'-изомер.

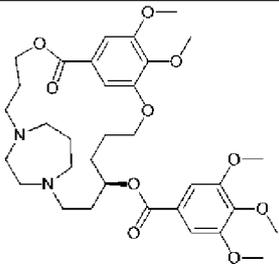
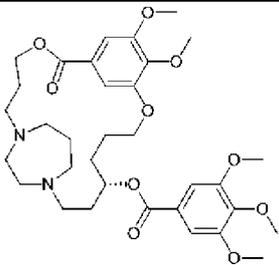
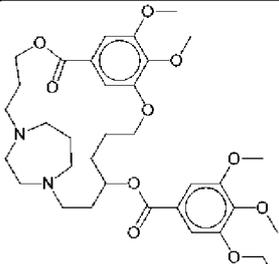
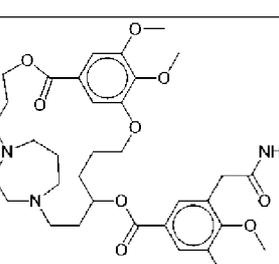
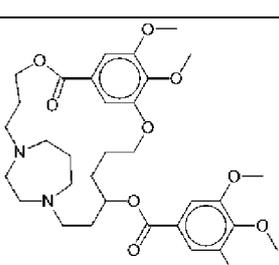
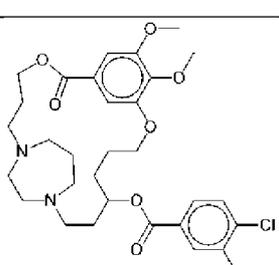
[161] В некоторых вариантах осуществления макроциклические производные диамина согласно изобретению содержат более одного хирального центра.

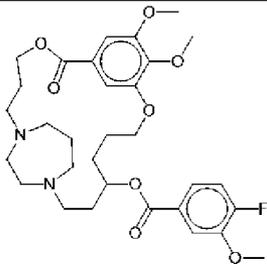
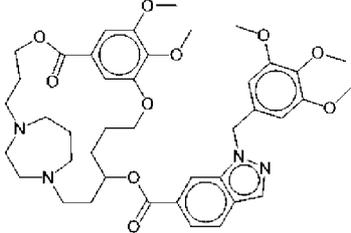
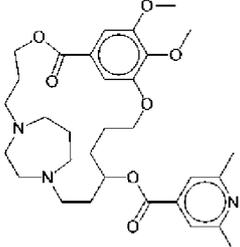
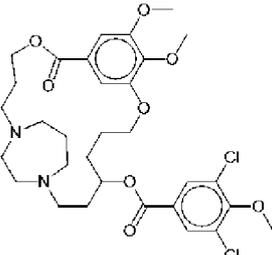
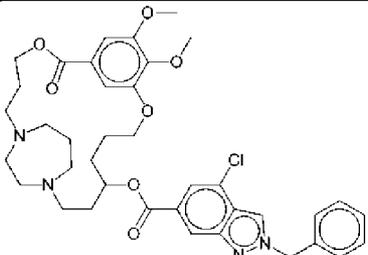
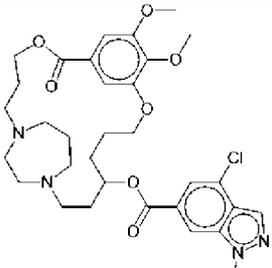
[162] В некоторых вариантах осуществления каждый хиральный центр содержит 'R'- или 'S'-конфигурации независимо. В некоторых вариантах осуществления каждый хиральный центр имеет одинаковую конфигурацию.

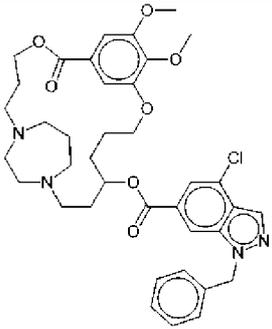
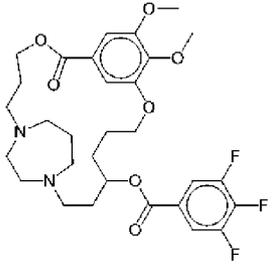
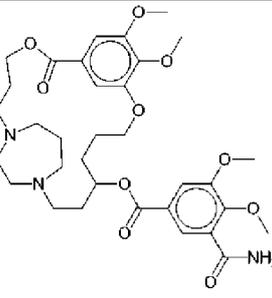
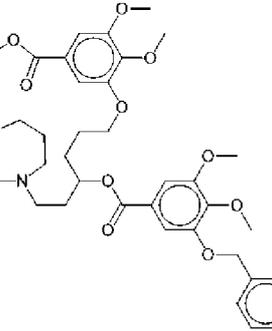
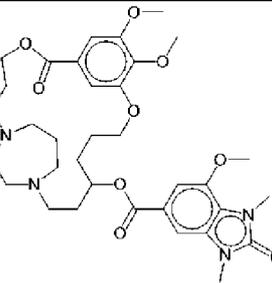
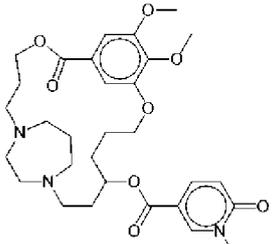
[163] Особенно предпочтительными структурами соединений формулы II по изобретению являются те, которые перечислены в таблице 1 ниже.

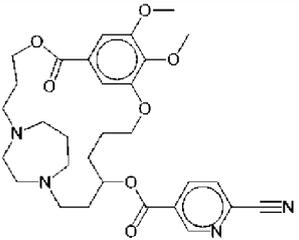
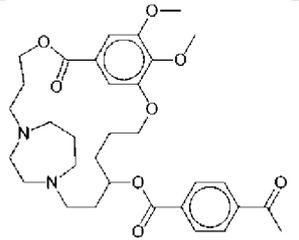
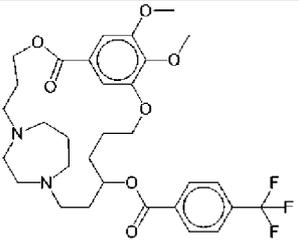
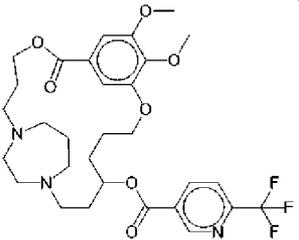
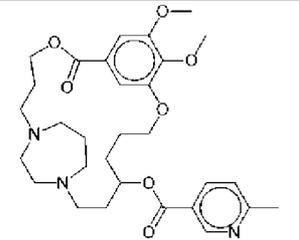
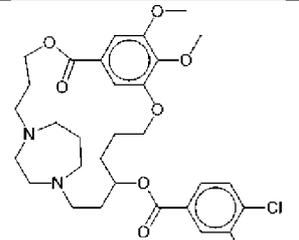
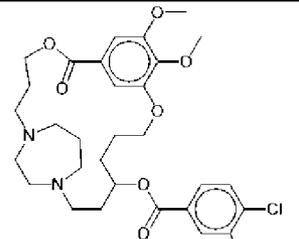
Таблица 1a

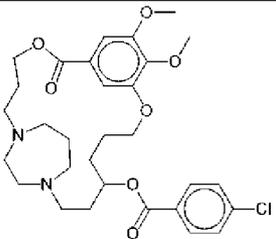
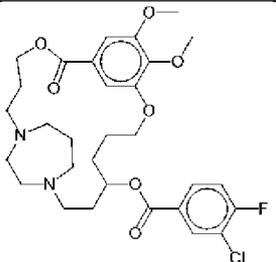
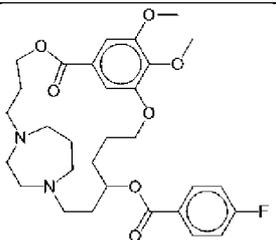
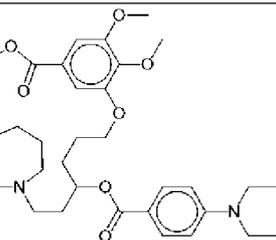
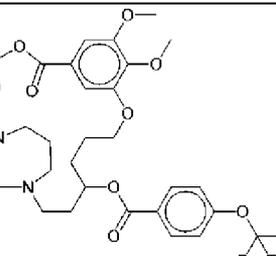
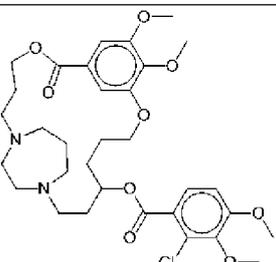
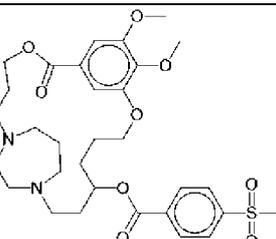
Структуры соединения	Химическое название
----------------------	---------------------

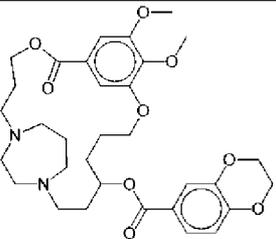
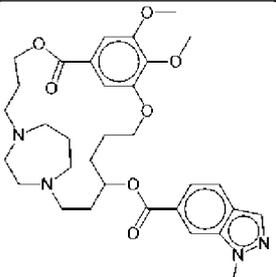
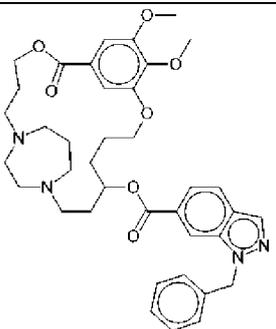
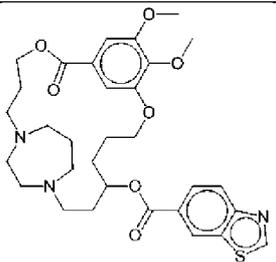
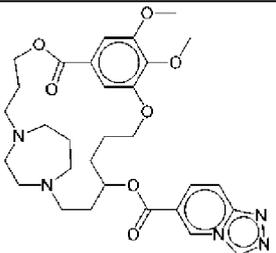
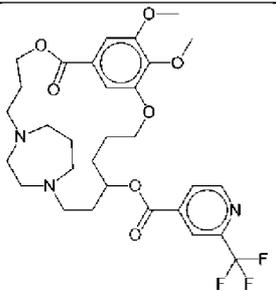
	<p>(12R)-74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоат</p>
	<p>(12S)-74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоат</p>
	<p>74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-этокси-4,5-диметоксибензоат;</p>
	<p>74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-(2-амино-2-оксоэтил)-4,5-диметоксибензоат;</p>
	<p>74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоат</p>
	<p>74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-хлор-3-метоксибензоат</p>

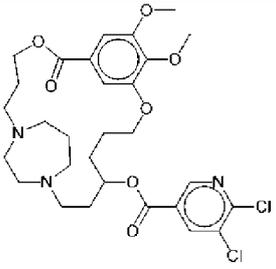
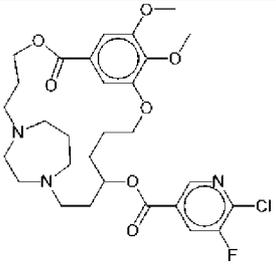
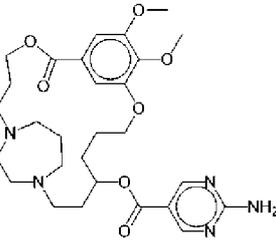
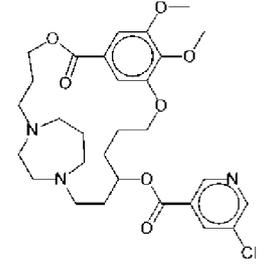
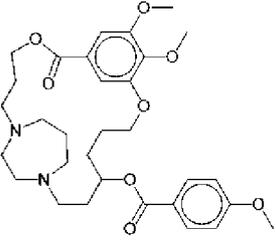
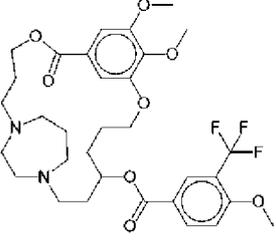
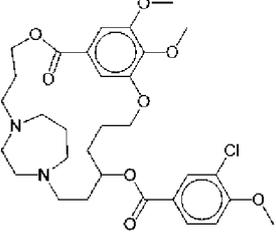
	<p>74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-4-фтор-3-метоксибензоат</p>
	<p>74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-1-(3,4,5-триметоксибензил)-1H- индазол-6-карбоксилат</p>
	<p>74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-2,6-диметилизоникотинат</p>
	<p>74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-3,5-дихлор-4-метоксибензоат</p>
	<p>74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-2-бензил-4-хлор-2H-индазол-6- карбоксилат</p>
	<p>74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-4-хлор-1-метил-1H-индазол-6- карбоксилат</p>

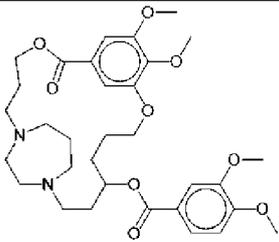
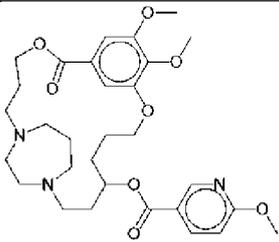
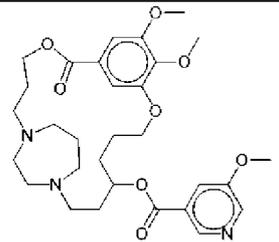
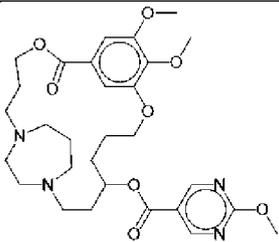
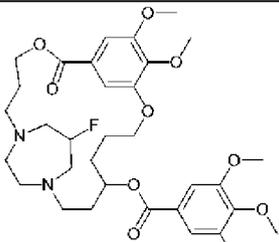
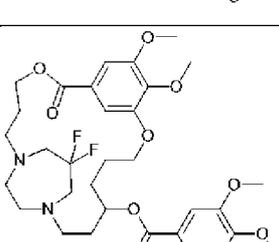
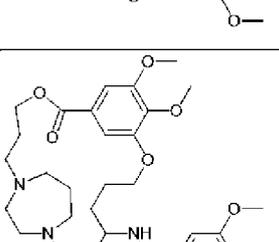
	<p>74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-1-бензил-4-хлор-1H-индазол-6- карбоксилат</p>
	<p>74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-3,4,5-трифторбензоат</p>
	<p>74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-3-карбамоил-4,5-диметоксибензоат</p>
	<p>74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-3-(бензилокси)-4,5-диметоксибензоат</p>
	<p>74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-2,3- дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат</p>
	<p>74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3- карбоксилат</p>

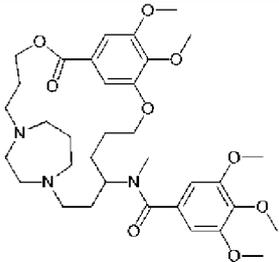
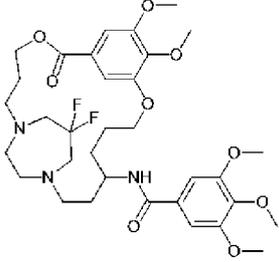
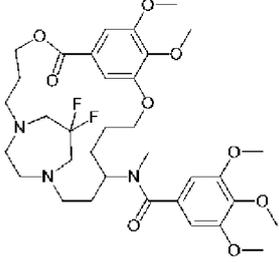
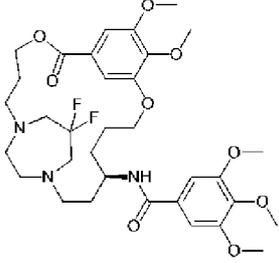
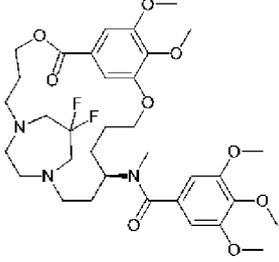
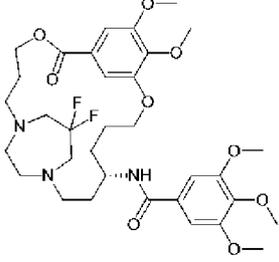
	74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-6-цианоникотинат
	74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-4-ацетилбензоат
	74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-4-(трифторметил)бензоат
	74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-6-(трифторметил)никотинат
	74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-6-метилникотинат
	74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-3,4-дихлорбензоат
	74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-4-хлор-3-фторбензоат

	74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-4-хлорбензоат
	74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-3-хлор-4-фторбензоат
	74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-4-фторбензоат
	74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-4-морфолинобензоат
	74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-4-(трифторметокси)бензоат
	74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-2-хлор-3,4-диметоксибензоат
	74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-4-(метилсульфонил)бензоат

	<p>74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6- карбоксилат</p>
	<p>74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-1-метил-1H-индазол-6-карбоксилат</p>
	<p>74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-1-бензил-1H-индазол-6-карбоксилат</p>
	<p>74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-бензо[d]тиазол-6-карбоксилат</p>
	<p>74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6- карбоксилат</p>
	<p>74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-2-(трифторметил)изоникотинат</p>

	74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил 5,6-дихлорникотинат
	74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-6-хлор-5-фторникотинат
	74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-2-аминопиридин-5-карбоксилат
	74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил 5-хлорникотинат
	74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-4-метоксибензоат
	74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-4-метокси-3-(трифторметил)бензоат
	74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-3-хлор-4-метоксибензоат

	74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-3,4-диметоксибензоат
	74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-6-метоксиникотинат
	74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-5-метоксиникотинат
	74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил-2-метоксипиримидин-5-карбоксилат
	16-фтор-74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса- 1(1,4)-дiazепана-7(1,3)- бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5- триметоксибензоат
	16,16-дифтор-74,75-диметокси-6-оксо-5,8- диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)- бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5- триметоксибензоат
	N-(74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил)-3,4,5-триметоксибензамид

	<p>N-(74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан- 12-ил)-3,4,5-триметокси-N-метилбензамид</p>
	<p>N-(16,16-дифтор-74,75-диметокси-6-оксо-5,8- диокса-1(1,4)-diazепана-7(1,3)- бензенациклотетрадекафан-12-ил)-3,4,5- триметоксибензамид</p>
	<p>N-(16,16-дифтор-74,75-диметокси-6-оксо-5,8- диокса-1(1,4)-diazепана-7(1,3)- бензенациклотетрадекафан-12-ил)-3,4,5- триметокси-N-метилбензамид</p>
	<p>N-((12R)-16,16-дифтор-74,75-диметокси-6- оксо-5,8-диокса-1(1,4)-diazепана-7(1,3)- бензенациклотетрадекафан-12-ил)-3,4,5- триметоксибензамид</p>
	<p>N-((12R)-16,16-дифтор-74,75-диметокси-6- оксо-5,8-диокса-1(1,4)-diazепана-7(1,3)- бензенациклотетрадекафан-12-ил)-3,4,5- триметокси-N-метилбензамид</p>
	<p>N-((12S)-16,16-дифтор-74,75-диметокси-6- оксо-5,8-диокса-1(1,4)-diazепана-7(1,3)- бензенациклотетрадекафан-12-ил)-3,4,5- триметоксибензамид</p>

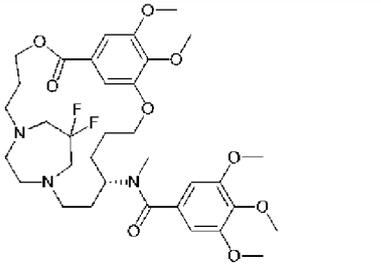
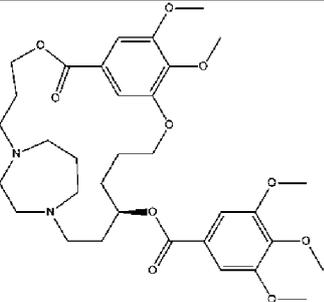
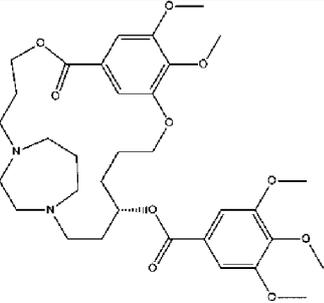
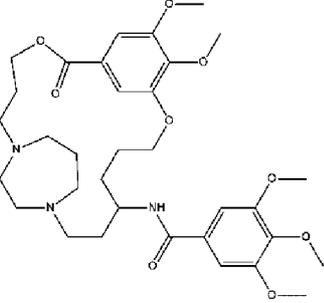
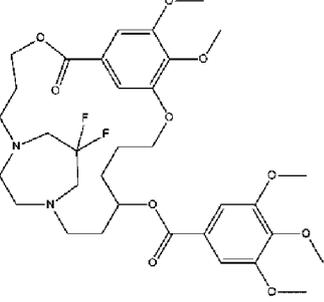
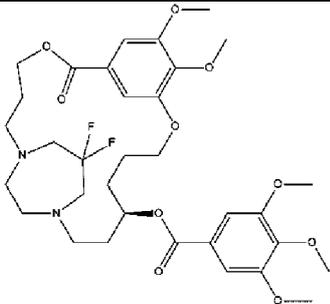
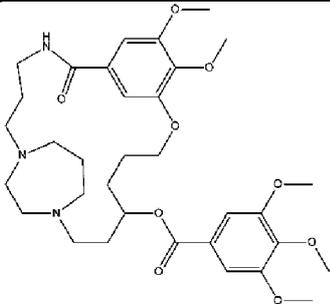
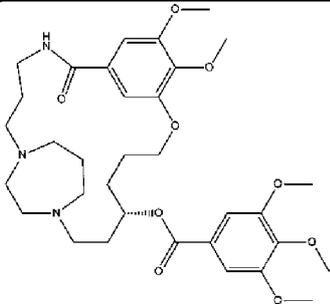
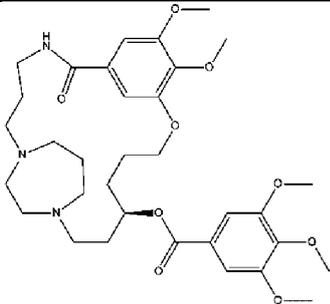
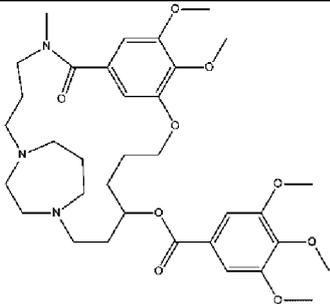
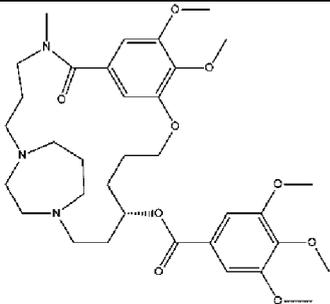
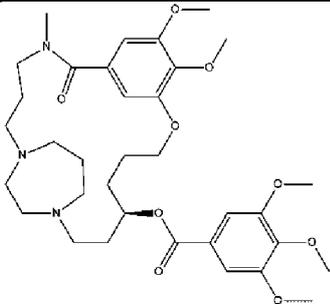
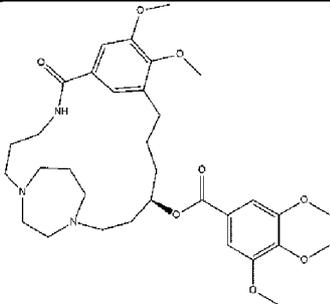
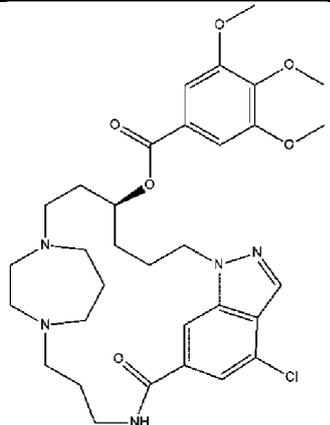
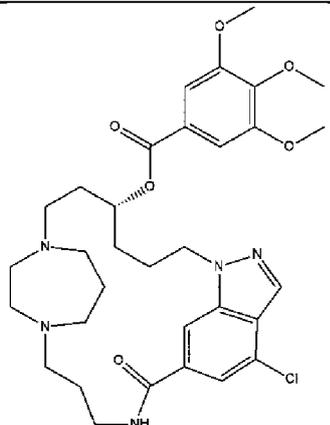
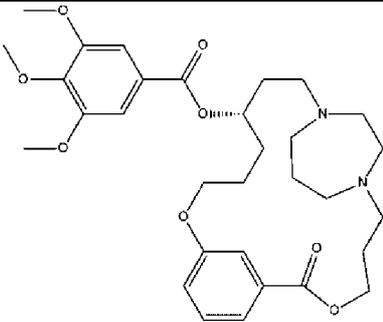
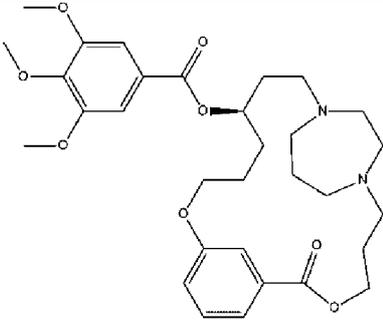
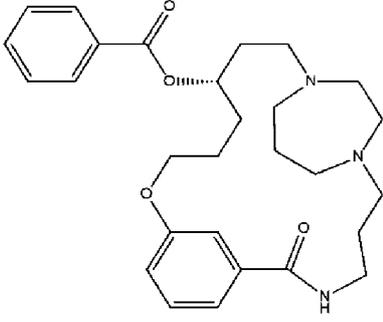
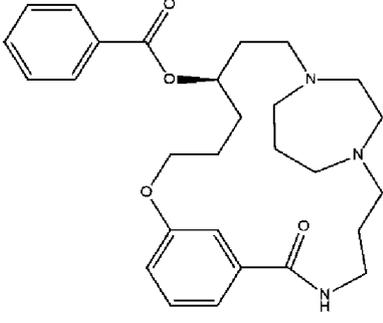
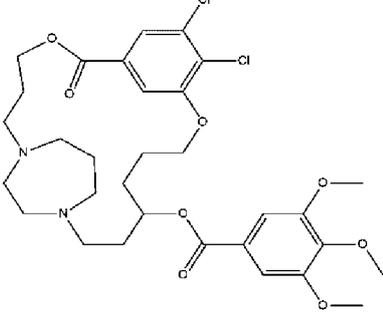
	<p>N-((12S)-16,16-дифтор-74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил)-3,4,5-триметокси-N-метилбензамид</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

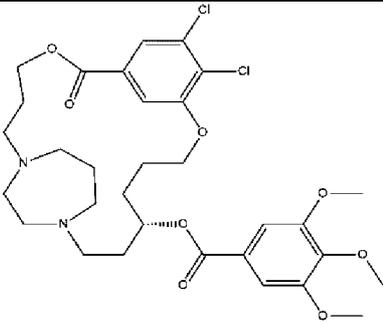
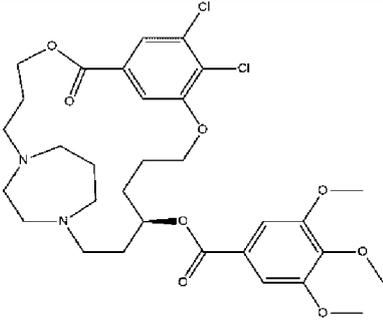
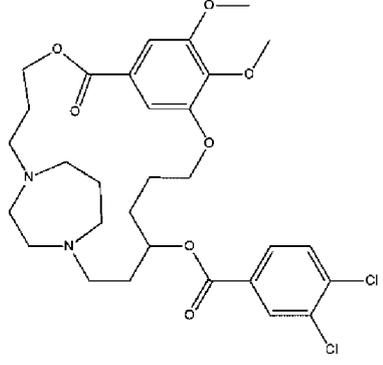
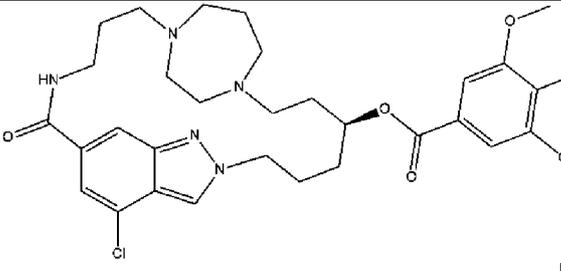
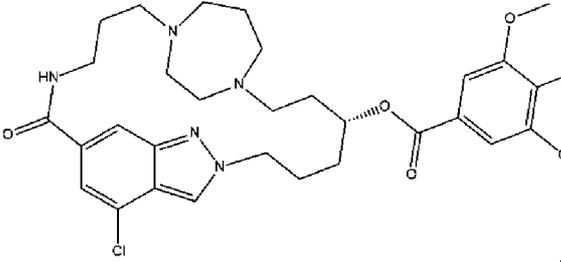
Таблица 1b

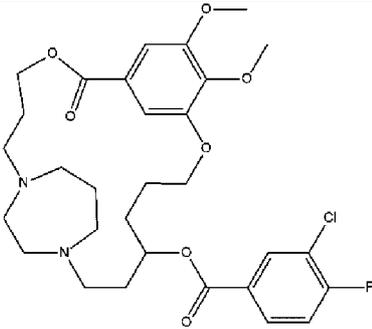
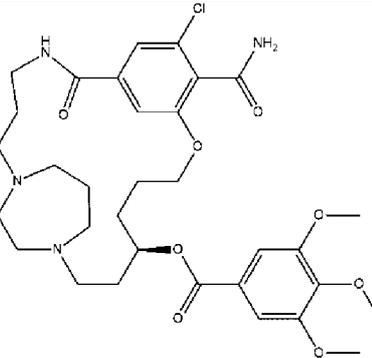
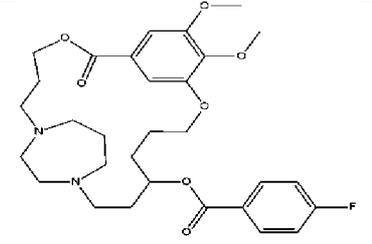
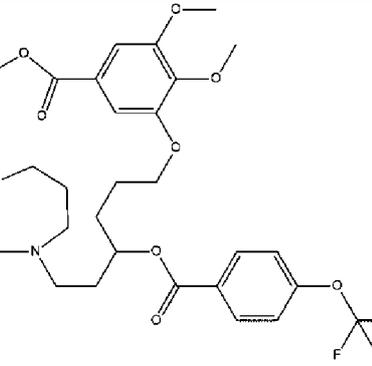
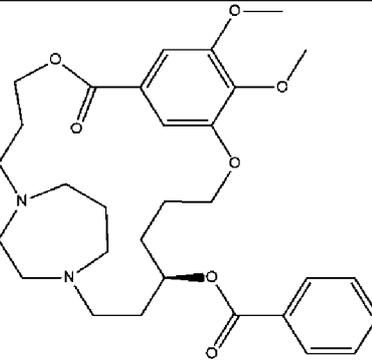
Соединение	СТРУКТУРА	Название
1		<p>(12R)-74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоат</p>
2		<p>(12S)-74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоат</p>
3		<p>N-(74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил)-3,4,5-триметоксибензамид</p>
4		<p>16,16-дифтор-74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоат</p>

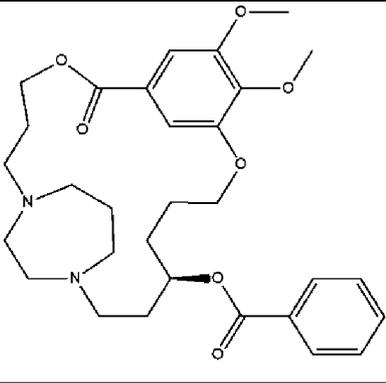
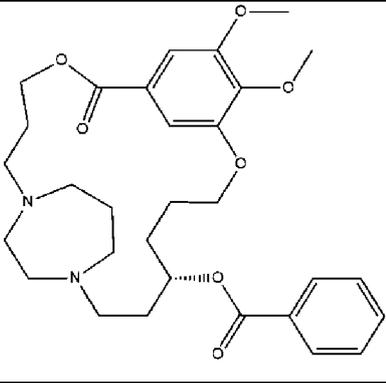
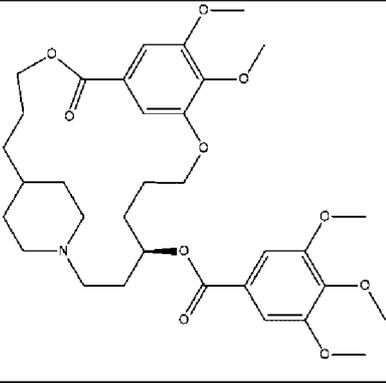
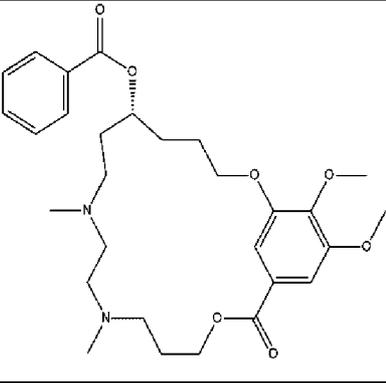
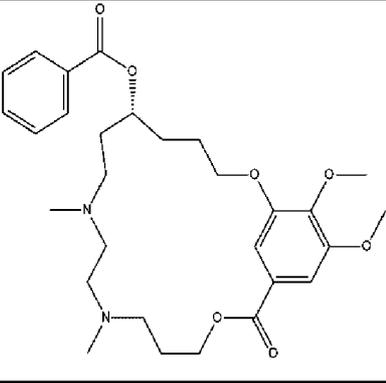
6		(12R)-16,16-дифтор-74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоат
8		74,75-диметокси-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоат
9		(12S)-74,75-диметокси-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоат
10		(12R)-74,75-диметокси-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоат
11		74,75-диметокси-5-метил-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоат

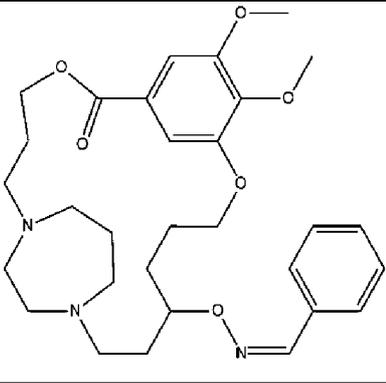
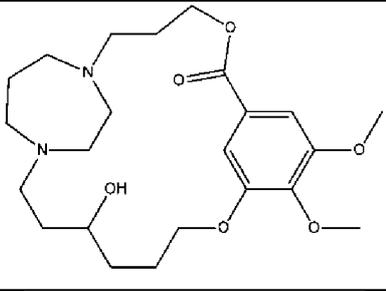
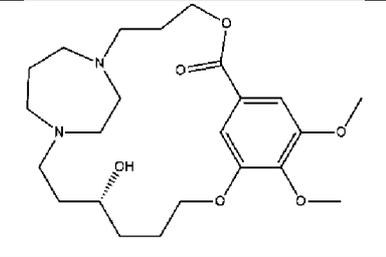
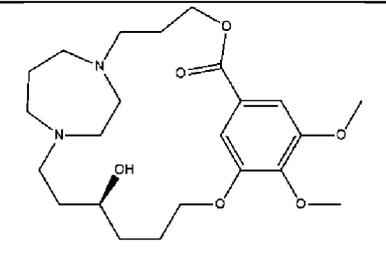
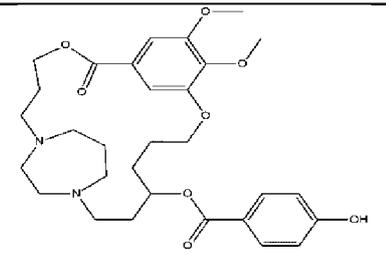
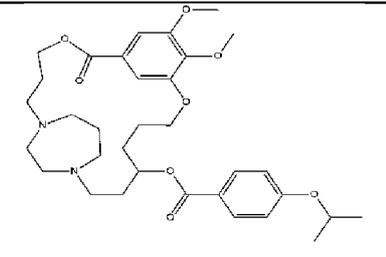
12		(12S)-74,75-диметокси-5-метил-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоат
13		(12R)-74,75-диметокси-5-метил-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоат
14		(11R)-74,75-диметокси-6-оксо-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотридекафан-11-ил-3,4,5-триметоксибензоат
15		(10S)-14-хлор-2-оксо-11Н-3-аза-1(6,1)-индазола-7(1,4)-дiazепанациклотридекафан-10-ил-3,4,5-триметоксибензоат
16		(10R)-14-хлор-2-оксо-11Н-3-аза-1(6,1)-индазола-7(1,4)-дiazепанациклотридекафан-10-ил-3,4,5-триметоксибензоат

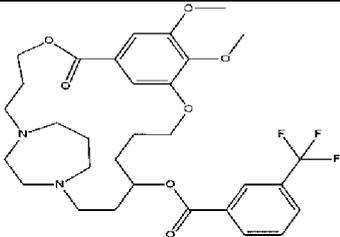
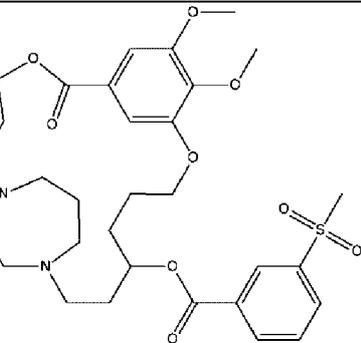
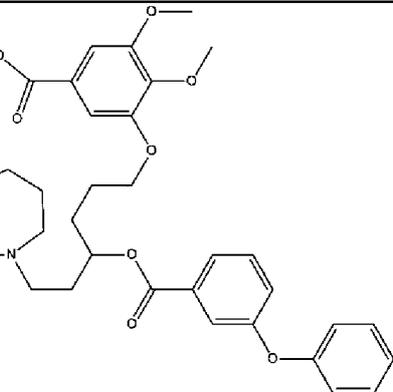
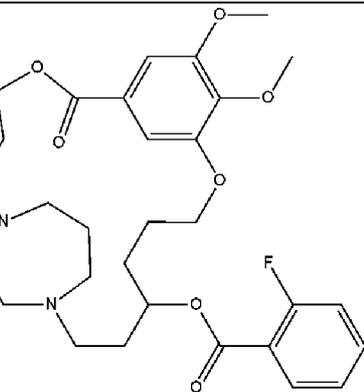
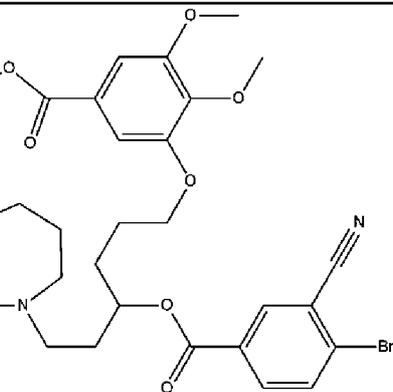
17		(12S)-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)- бензенациклотетрадекафан-12- ил-3,4,5-триметоксибензоат
18		(12R)-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)- бензенациклотетрадекафан-12- ил-3,4,5-триметоксибензоат
19		(12S)-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)- дiazепана-7(1,3)- бензенациклотетрадекафан-12- ил-бензоат
20		(12R)-6-оксо-8-окса-5-аза- 1(1,4)-дiazепана-7(1,3)- бензенациклотетрадекафан-12- ил-бензоат
21		74,75-дихлор-6-оксо-5,8-диокса- 1(1,4)-дiazепана-7(1,3)- бензенациклотетрадекафан-12- ил-3,4,5-триметоксибензоат

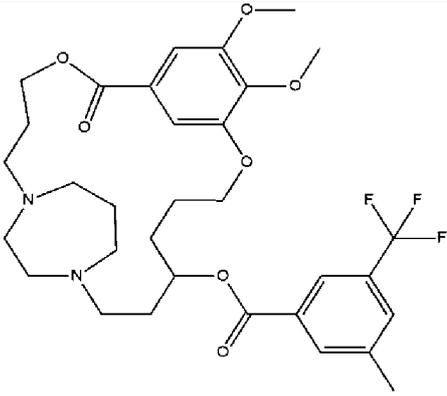
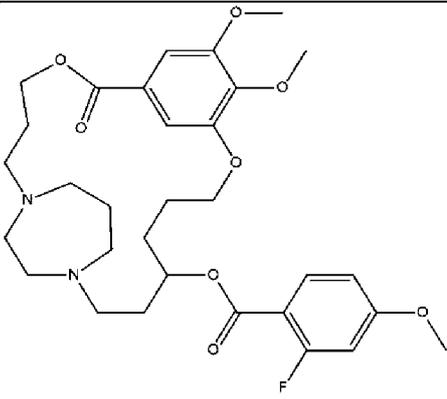
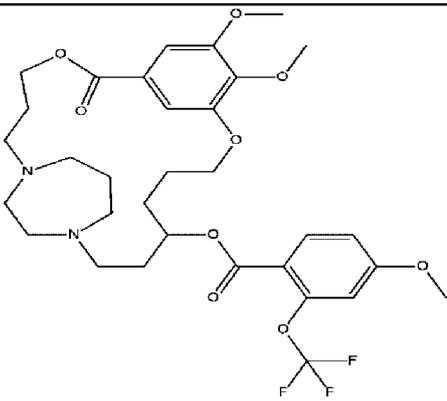
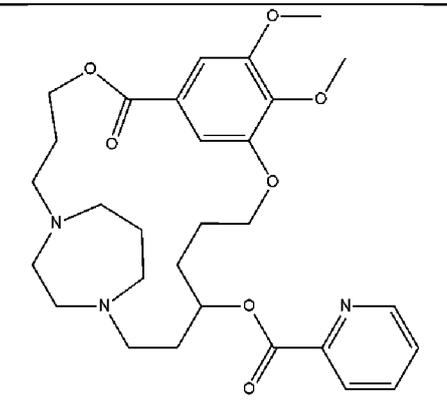
22		(12S)-74,75-дихлор-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоат
23		(12R)-74,75-дихлор-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоат
24		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4-дихлорбензоат
25		(11Z,16E,10S)-14-хлор-2-оксо-12Н-3-аза-1(6,2)-индазола-7(1,4)-дiazепанациклотридекафан-10-ил-3,4,5-триметоксибензоат
26		(11Z,16E,10R)-14-хлор-2-оксо-12Н-3-аза-1(6,2)-индазола-7(1,4)-дiazепанациклотридекафан-10-ил-3,4,5-триметоксибензоат

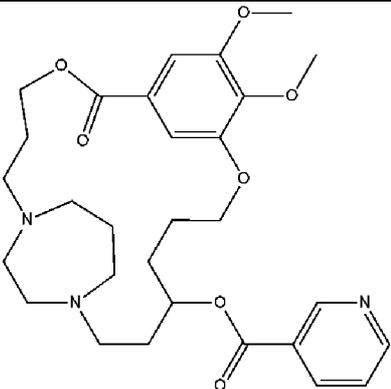
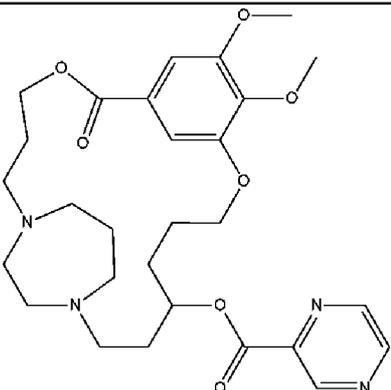
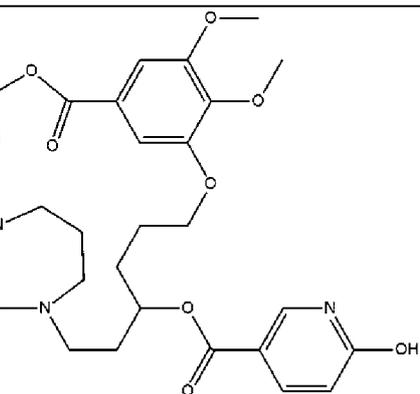
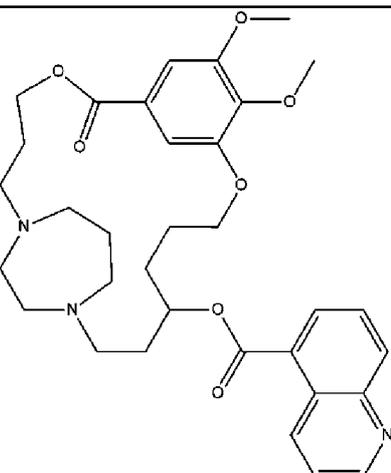
27		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-хлор-4-фторбензоат
28		(12R)-74-карбамоил-75-хлор-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоат
29		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-фторбензоат
30		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-(трифторметокси)бензоат
31		(12R)-74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-бензоат

32		(12R)-74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-бензоат
33		(12S)-74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-бензоат
34		(R)-74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(4,1)-пиперидин-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоат
35		(R)-15,16-диметокси-9,12-диметил-17-оксо-2,16-диокса-9,12-диаза-1(1,3)-бензенациклогептадекафан-6-ил-бензоат
36		(R)-15,16-диметокси-9,12-диметил-17-оксо-2,16-диокса-9,12-диаза-1(1,3)-бензенациклогептадекафан-6-ил-бензоат

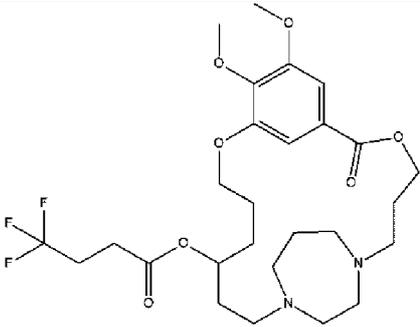
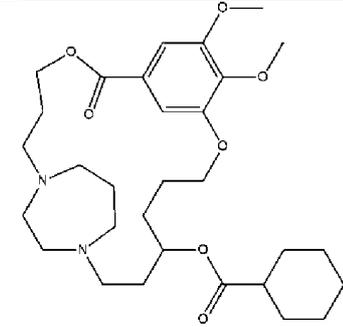
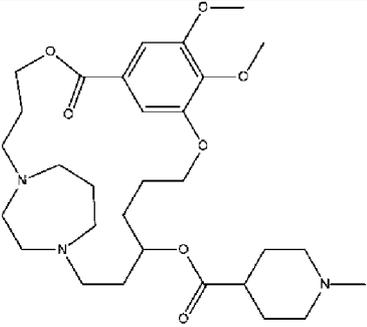
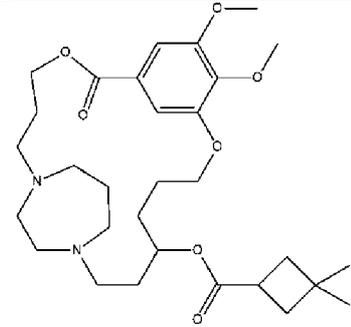
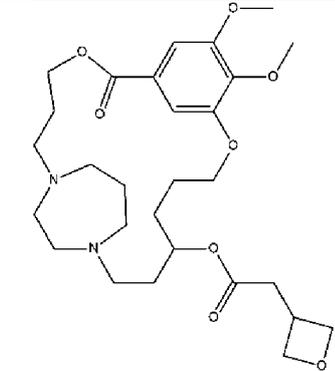
37		(Z)-бензальдегид-О-(74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил)оксим
38		12-гидрокси-74,75-диметокси-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-6-он
39		(12R)-12-гидрокси-74,75-диметокси-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-6-он
40		(12S)-12-гидрокси-74,75-диметокси-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-6-он
41		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-гидроксибензоат
43		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-изопропоксибензоат

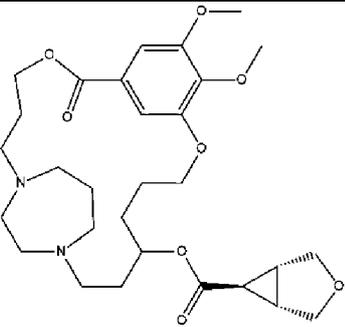
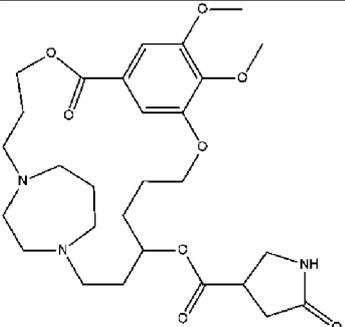
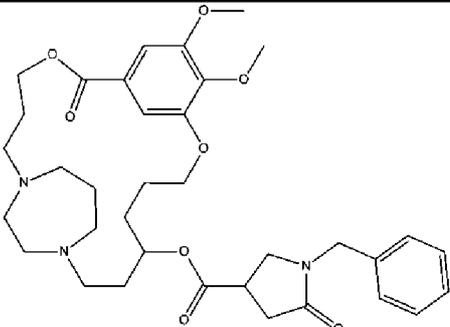
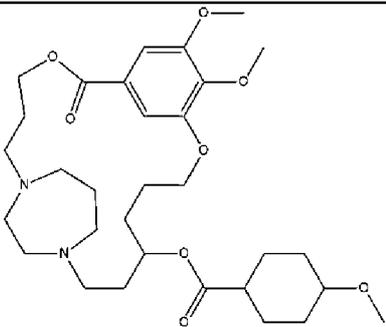
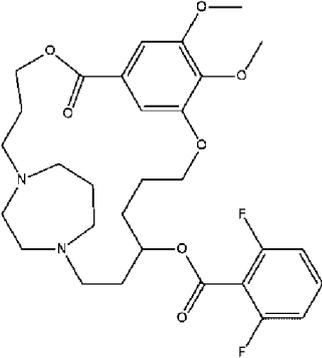
44		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-(трифторметил)бензоат
45		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-(метилсульфонил)бензоат
46		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-феноксibenзоат
47		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-2-фторбензоат
48		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-бром-3-цианобензоат

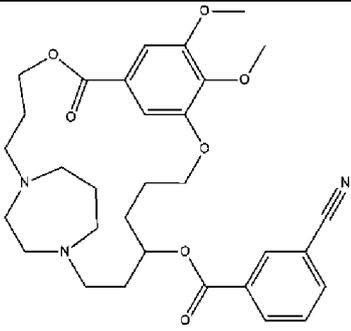
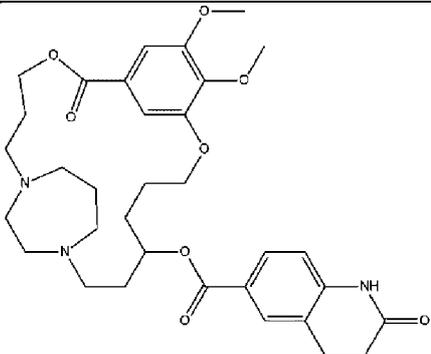
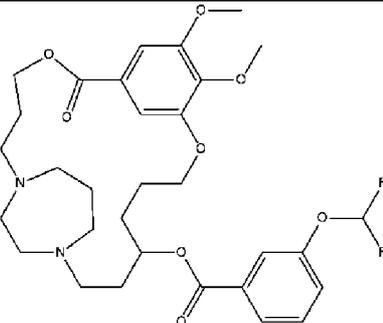
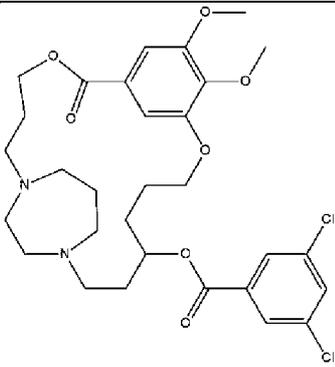
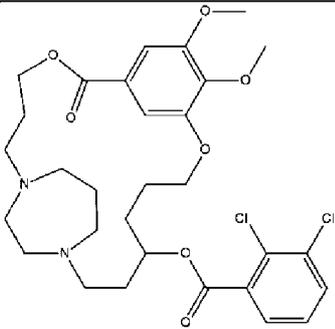
49		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-метил-5-(трифторметил)бензоат
50		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-2-фтор-4-метоксибензоат
51		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-метокси-2-(трифторметокси)бензоат
52		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-пиколонат

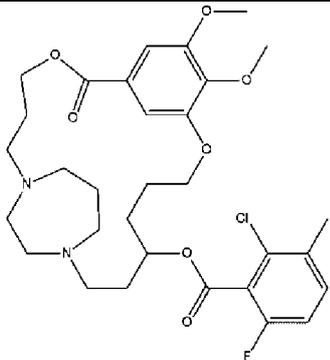
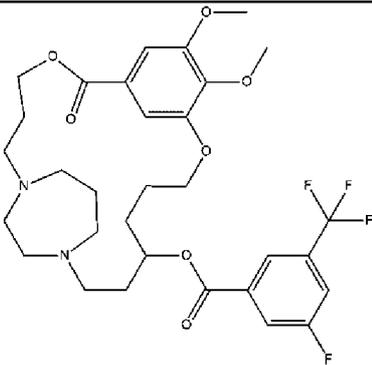
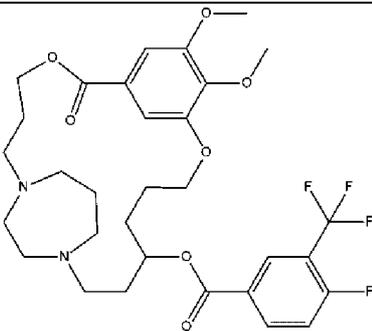
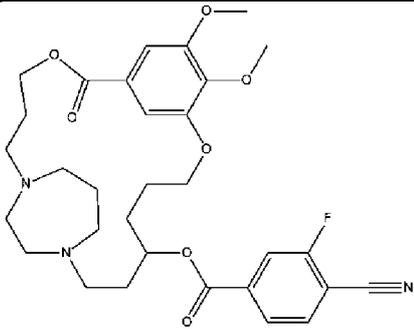
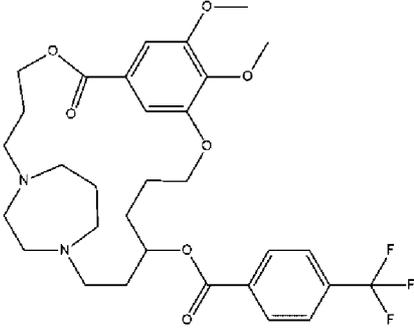
53		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-никотинат
54		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-пиразин-2-карбоксилат
55		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-6-гидроксиникотинат
56		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-хинолин-5-карбоксилат

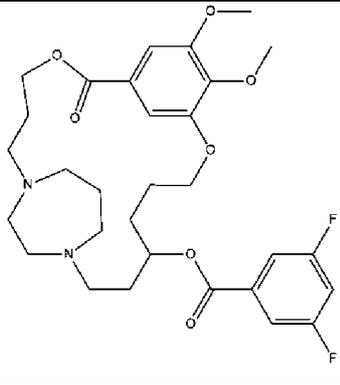
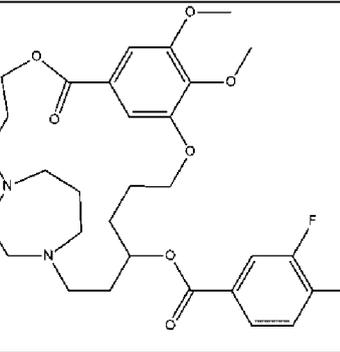
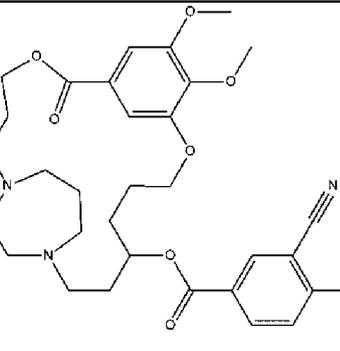
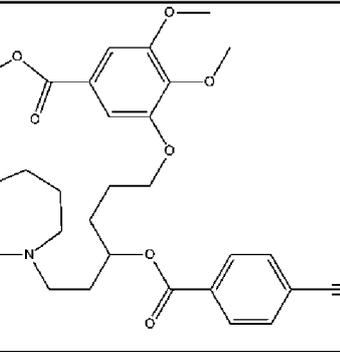
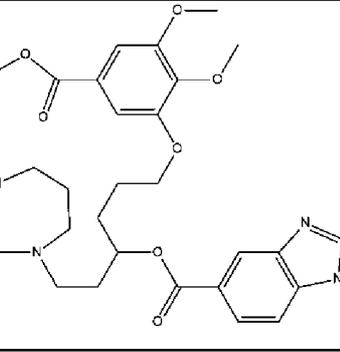
57		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-оксазол-4-карбоксилат
58		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат
59		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-ацетат
60		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-циклопропанкарбоксилат
61		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-метилбуаноат

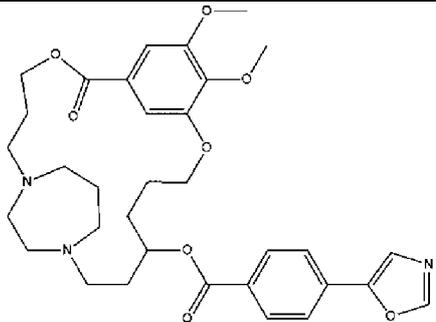
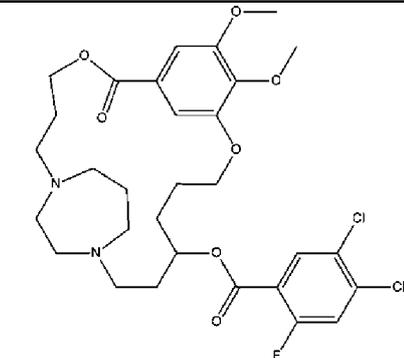
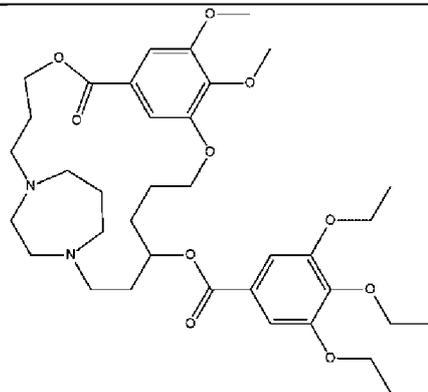
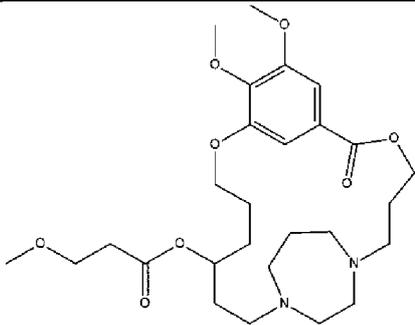
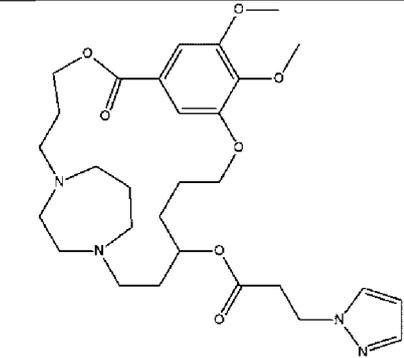
62		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- diaзепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4,4,4-трифторбутаноат
63		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- diaзепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-циклогексанкарбоксилат
64		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- diaзепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-1-метилпиперидин-4-карбоксилат
65		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- diaзепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,3-диметилциклобутан-1-карбоксилат
66		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- diaзепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-2-(оксетан-3-ил)ацетат

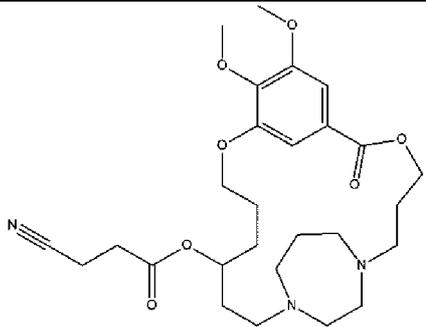
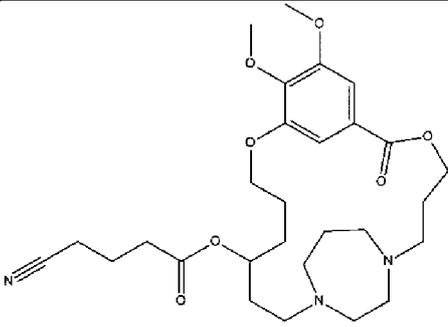
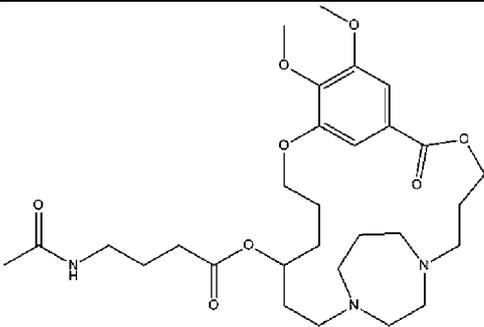
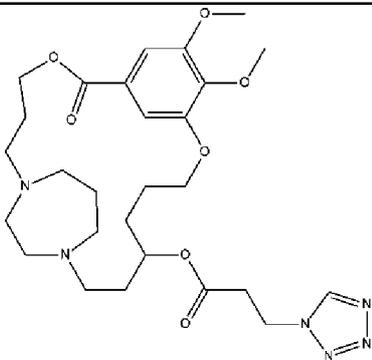
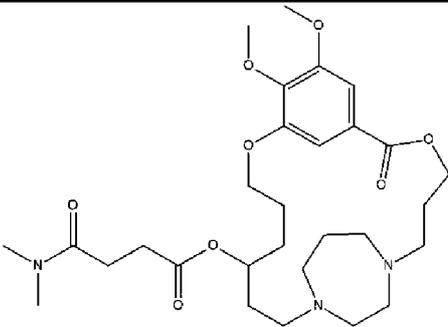
67		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- diaзепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-(1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат
68		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- diaзепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-5-оксопирролидин-3-карбоксилат
69		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- diaзепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-1-бензил-5-оксопирролидин-3-карбоксилат
70		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- diaзепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-метоксициклогексан-1-карбоксилат
71		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- diaзепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-2,6-дифторбензоат

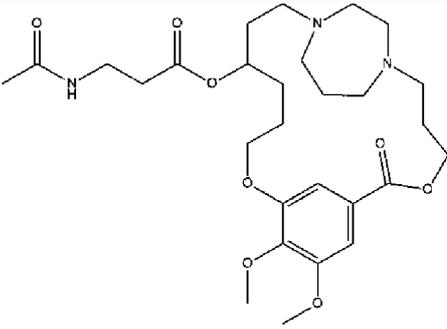
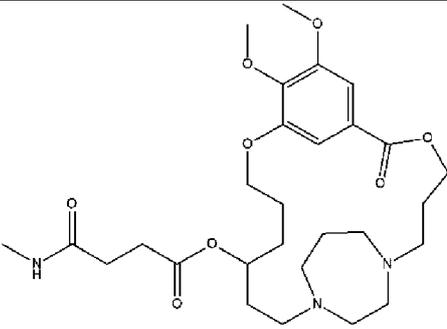
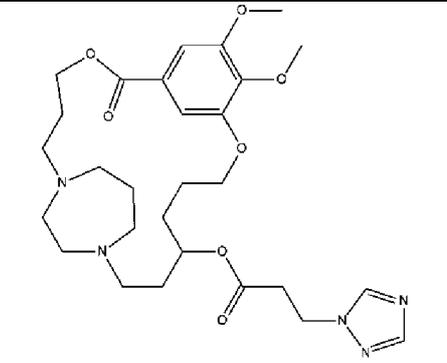
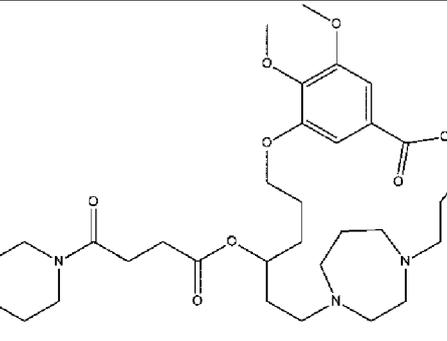
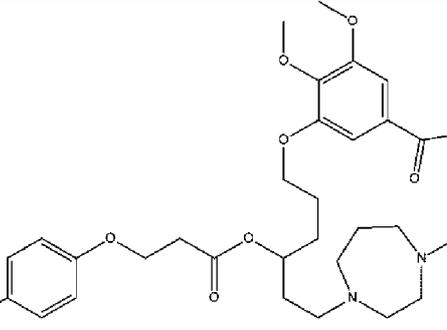
73		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-цианобензоат
74		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбоксилат
75		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-(дифторметокси)бензоат
76		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,5-дихлорбензоат
78		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-2,3-дихлорбензоат

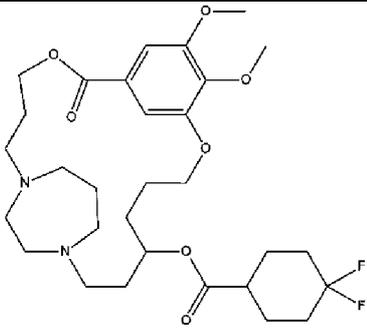
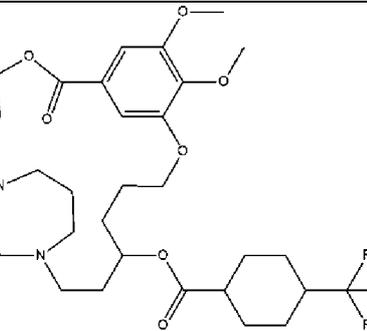
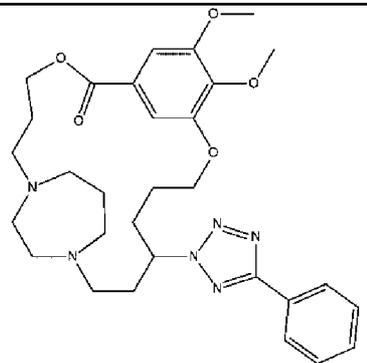
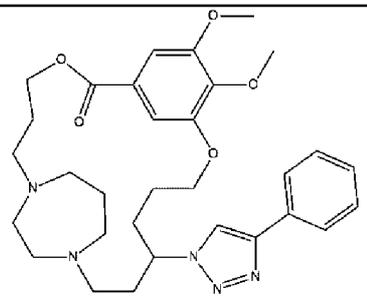
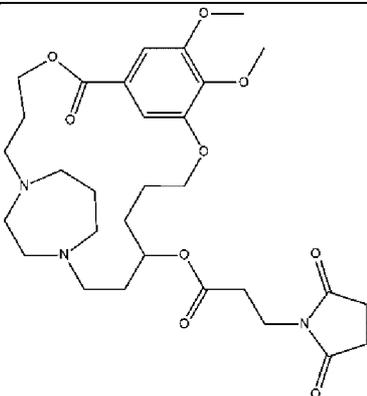
79		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- diaзепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-2-хлор-6-фтор-3-метилбензоат
80		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- diaзепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-фтор-5-(трифторметил)бензоат
81		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- diaзепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-фтор-3-(трифторметил)бензоат
82		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- diaзепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-циано-3-фторбензоат
83		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- diaзепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-(трифторметил)бензоат

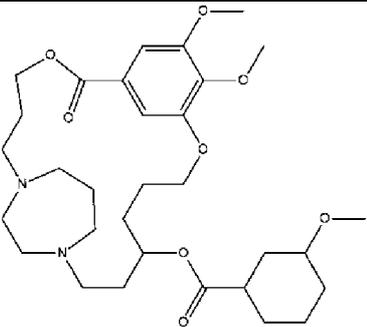
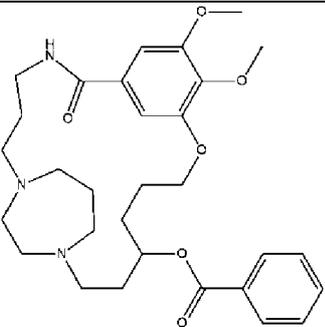
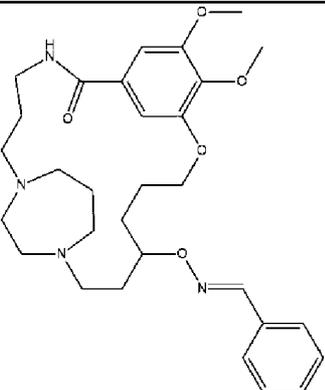
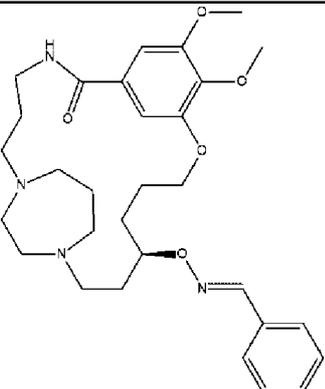
84		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,5-дифторбензоат
85		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4-дифторбензоат
86		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-циано-4-фторбензоат
87		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-цианобензоат
89		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

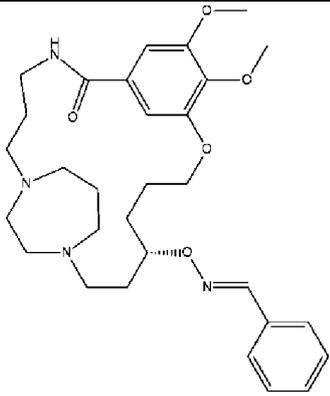
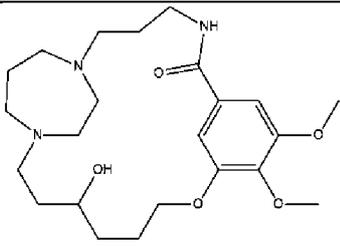
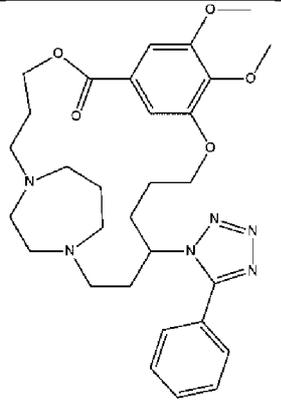
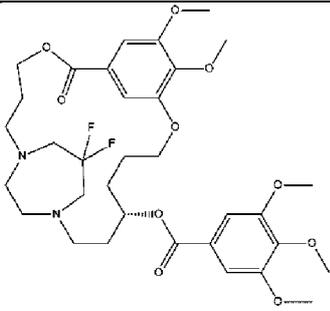
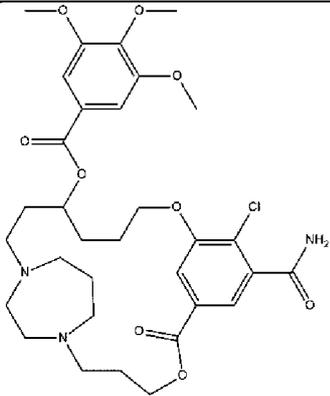
90		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-(оксазол-5-ил)бензоат
91		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4,5-дихлор-2-фторбензоат
92		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триэтоксибензоат
93		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-метоксипропаноат
94		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат

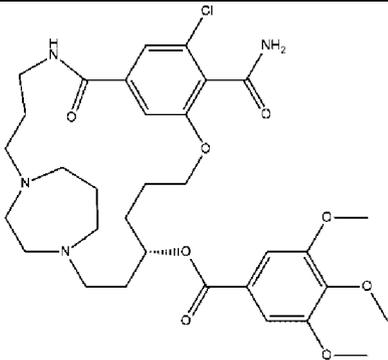
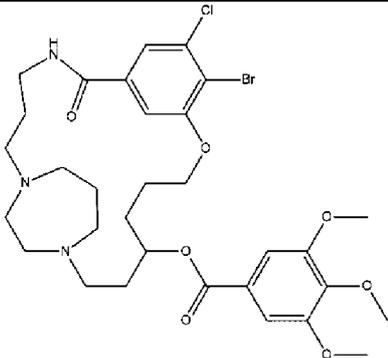
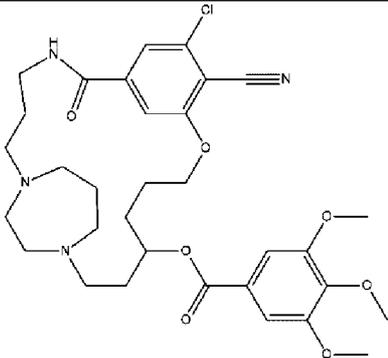
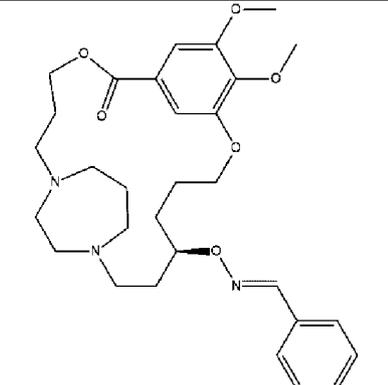
95		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- diaзепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-цианопропаноат
96		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- diaзепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-цианобутаноат
97		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- diaзепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-ацетамидобутаноат
98		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- diaзепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-(1H-тетразол-1-ил)пропаноат
99		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)- diaзепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-(диметиламино)-4-оксобутаноат

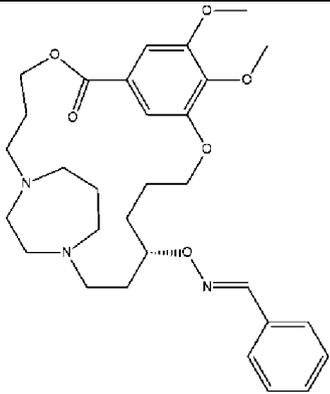
100		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-ацетамидопропаноат
101		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-(метиламино)-4-оксобутаноат
102		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат
103		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-морфолино-4-оксобутаноат
104		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-(4-фторфенокси)пропаноат

105		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксилат
106		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбоксилат
107		74,75-диметокси-12-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил)-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-6-он
108		74,75-диметокси-12-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-6-он
110		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)пропаноат

111		74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-метоксициклогексан-1-карбоксилат
113		74,75-диметокси-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-бензоат
114		(E)-бензальдегид-O-(74,75-диметокси-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил)оксим
115		(E)-бензальдегид-O-((12R)-74,75-диметокси-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил)оксим

116		(E)-бензальдегид-O-((12S)-7,75-диметокси-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил)оксим
117		12-гидрокси-7,75-диметокси-8-окса-5-аза-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-6-он
118		7,75-диметокси-12-(5-фенил-1H-тетразол-1-ил)-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-6-он
119		(12S)-16,16-дифтор-7,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоат
120		75-карбамоил-74-хлор-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоат

121		(12S)-74-карбамоил-75-хлор-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоат
122		74-бром-75-хлор-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоат
123		75-хлор-74-циано-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоат
124		74,75-диметокси-12-(5-фенил-1H-тетразол-1-ил)-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-6-он

125		74,75-диметокси-12-(5-фенил-1Н-тетразол-1-ил)-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-6-он
-----	-----------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------

[164] Соединения в **таблице 1** были названы с использованием ChemBioDraw® Ultra версии 12.0 (PerkinElmer).

[165] В одном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к солям, сольватам, энантиомерам, изомерам (включая оптические, геометрические и таутомерные изомеры), полиморфам, многокомпонентным комплексам, жидким кристаллам, пролекарствам соединений формулы I или II и их подформулам, а также к изотопно-меченым соединениям формулы I или II и их подформулы.

[166] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к энантиомерам и изомерам (включая оптические, геометрические и таутомерные изомеры) соединений формулы I и их подформул. Действительно, соединения формулы I или II и их подформулы могут содержать асимметричный центр и, таким образом, могут существовать в виде различных стереоизомерных форм. Соответственно, настоящее изобретение включает все возможные стереоизомеры и включает не только рацемические соединения, но также отдельные энантиомеры и их нерацемические смеси. Когда соединение желательно в виде отдельного энантиомера, его можно получить стереоспецифическим синтезом, разделением конечного продукта или любого подходящего промежуточного соединения или методами хиральной хроматографии, каждый из которых известен в данной области техники. Разделение конечного продукта, промежуточного соединения или исходного материала можно проводить любым подходящим способом, известным в данной области техники.

[167] В одном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к солям соединений формулы I или II и их подформул. В частности, соединения по изобретению могут быть в форме фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы I или II представляют собой соль аммония, аспарат, бензоат, безилат, бензолсульфонат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, битартрат, борат, эдетат кальция, камзилат, цитрат, клавуланат, цикламат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, формиат, фумарат, глюкепнат, глюконат, глюкуронат, глутамат, гликоллиларсанилат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, гибензат, гидрамин, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидройодид/йодид, гидроксинафтоат, изетионат, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метилбромид, N-метилглюкамин, метилнитрат,

метилсульфат, мукат, паноат, нафтиллат, 2-напсилат, никотинат, нитрат, олеат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, пантотенат, фосфат /гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пироглутамат, сахарат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид, трифторацетат, валерат и ксинофоат. Предпочтительные фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты включают гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, бисульфат/сульфат, нитрат, цитрат, тозилат, эзилат и ацетат. Подходящие основные соли образуются из оснований, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают алюминий, аммиак, аргинин, бензатин, N-бензилфенетиламин, кальций, хлорпрокаин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин, диэтанолламин, диэтиламин, 2-(диэтиламино)этанол, диоламин, этаноламин, этилендиамин, глицин, литий, лизин, магний, меглумин, N-метилглутамин, морфолин, 4-(2-гидроксиэтил)морфолин, оламин, орнитин, пиперазин, калий, прокаин, натрий, гидроксид тетраметиламмония, трис(гидроксиметил)аминометан, трометамин и соли цинка. Также могут быть образованы полусоли кислот и оснований, например, полусульфатные и полукальциевые соли. Когда соединения по настоящему изобретению содержат гетероатом, являющийся донором водорода (например, NH), изобретение также охватывает соли и/или изомеры, образованные переносом указанного атома водорода на основную группу или атом в молекуле.

[168] Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы I или II и их подформулы могут быть получены одним или более из следующих способов:

[169] (i) реакцией соединения формулы I или II с желаемой кислотой;

[170] (ii) реакцией соединения формулы I или II с желаемым основанием;

[171] (iii) удалением неустойчивой к кислотам или основаниям защитной группы из подходящего предшественника соединения формулы I или II или раскрытием кольца подходящего циклического предшественника, например, лактона или лактама, с использованием желаемой кислоты; или

[172] (iv) превращением одной соли соединения формулы I или II в другую посредством реакции с подходящей кислотой или с помощью подходящей ионообменной колонки.

[173] Все эти реакции обычно проводят в растворе. Соль может выпадать в осадок из раствора и собираться фильтрацией или может быть выделена выпариванием растворителя. Степень ионизации соли может варьироваться от полностью ионизированной до почти неионизированной.

[174] Кроме того, хотя обычно в отношении солей соединений по изобретению фармацевтически приемлемые соли являются предпочтительными, следует отметить, что изобретение в самом широком смысле также включает фармацевтически неприемлемые соли, которые могут, например, использоваться при выделении и/или очистке соединений по изобретению. Например, соли, образованные с оптически активными кислотами или основаниями, можно использовать для образования диастереоизомерных солей, которые могут облегчить разделение оптически активных изомеров соединений формулы I или II,

указанных выше.

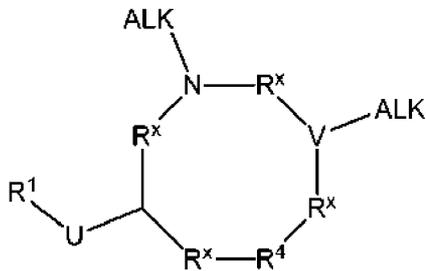
[175] В одном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к сольватам соединений формулы I или II и их подформул. Соединения по изобретению могут быть в форме фармацевтически приемлемых сольватов. Фармацевтически приемлемые сольваты соединений формулы I или II и ее подформул содержат стехиометрические или субстехиометрические количества одной или более молекул фармацевтически приемлемого растворителя, такого как этанол или вода. Термин «гидрат» относится к тому, когда указанный растворитель представляет собой воду.

[176] В одном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к пролекарствам соединений формулы I или II и их подформул. Например, в случае присутствия спиртовой группы можно использовать фармацевтически приемлемые сложные эфиры, например, ацетат, малеат, пивалоилоксиметил и т. п., и те сложные эфиры, которые известны в данной области техники, для изменения характеристик растворимости или гидролиза для использования в качестве композиций замедленного высвобождения или пролекарств.

Способ изготовления

[177] Соединения формулы I или II могут быть получены различными способами с помощью реакций, известных специалисту в данной области техники.

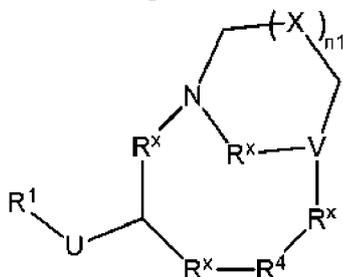
[178] Изобретение также обеспечивает способ получения соединений формулы I:



(I)

или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где R^x , R^1 , R^4 , U, V, и ALK определены далее.

[179] Изобретение также обеспечивает способ получения соединений формулы II:



(II)

или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где R^x , R^1 , R^4 , X, U, V и n^1 определены далее.

Способы применения

[180] Изобретение дополнительно направлено на применение соединений по

изобретению или их фармацевтически приемлемых солей и сольватов в качестве ингибиторов переносчиков семейства ENT. Соответственно, в особенно предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к применению соединений формулы I или II и подформулы, в частности соединений из приведенной выше таблицы 1, или их фармацевтически приемлемых солей и сольватов, в качестве ингибиторов переносчиков семейства ENT.

[181] В одном варианте осуществления соединения по изобретению являются ингибиторами ENT1, ENT2, ENT3 и/или ENT4. В одном варианте осуществления соединения по изобретению являются ингибиторами ENT1 и ENT2. В одном варианте осуществления соединения по изобретению являются ингибиторами ENT1, предпочтительно селективными ингибиторами ENT1. В одном варианте осуществления соединения по изобретению являются селективными ингибиторами ENT1, по отношению к другим переносчикам семейства ENT, особенно по отношению к ENT2 и ENT4.

[182] Изобретение также относится к способу ингибирования переносчиков семейства ENT, особенно ENT1, у нуждающегося в этом пациента, предпочтительно теплокровного животного и еще более предпочтительно человека, который включает введение указанному пациенту эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

[183] Изобретение дополнительно направлено на применение соединений по изобретению в качестве лекарственного средства, т.е. для медицинского применения. Таким образом, в одном варианте осуществления в изобретение предусмотрено применение соединений по изобретению для изготовления лекарственного средства. В частности, в изобретении предусмотрено применение соединений по изобретению для изготовления лекарственного средства.

[184] В частности, изобретение относится к соединениям по изобретению для применения при лечении и/или предотвращении пролиферативных нарушений, включая рак. Таким образом, в одном варианте осуществления изобретение обеспечивает применение соединений по изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения и/или предотвращения рака. Изобретение также относится к способу лечения рака, который включает введение нуждающимся в этом видам млекопитающих терапевтически эффективного количества соединения по изобретению.

[185] Изобретение также предусматривает способ задержки у пациента возникновения рака, включающий введение фармацевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению пациенту, нуждающемуся в этом.

[186] В данной области техники известны различные виды рака. Виды рака, которые можно лечить с использованием способов по настоящему изобретению, включают солидные виды рака и несоллидные виды рака, особенно доброкачественные и злокачественные солидные опухоли, а также доброкачественные и злокачественные несоллидные опухоли. Рак может быть метастатическим или неметастатическим. Рак может быть наследственным или спорадическим.

[187] В одном варианте осуществления рак, подлежащий лечению согласно настоящему изобретению, представляет собой солидный рак. Как используется в данном документе, термин «солидный рак» охватывает любой рак (также называемый злокачественным новообразованием), который образует дискретную опухолевую массу, в отличие от рака (или злокачественных новообразований), который диффузно инфильтрирует ткань без образования массы.

[188] Примеры солидных опухолей включают, помимо прочего: рак желчных протоков, рак мозга (включая глиобластомы и медуллобластомы), рак груди, карциноид, рак шейки матки, хориокарциному, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак эндометрия, рак пищевода, рак желудка, глиому, рак головы и шеи, интраэпителиальные новообразования (включая болезнь Боуэна и болезнь Педжета), рак печени, рак легкого, нейробластомы, рак ротовой полости (включая плоскоклеточную карциному), рак яичников (включая те, которые возникают из эпителиальных клеток, стромальных клеток, половых клеток и мезенхимальных клеток), рак поджелудочной железы, рак простаты, рак прямой кишки, рак почек (включая аденокарциному и опухоль Вильмса), саркомы (включая лейомиосаркому, рабдомиосаркому, липосаркому, фибросаркому и остеосаркому), рак кожи (включая меланому, саркому Капоши, базально-клеточный рак и плоскоклеточный рак), рак яичек, включая эмбрионально-клеточные опухоли (семиномы и несеминомы, такие как тератомы и хориокарциномы), стромальные опухоли, эмбрионально-клеточные опухоли, рак щитовидной железы (включая аденокарциному щитовидной железы и медуллярную карциному) и рак уротелия.

[189] В другом варианте осуществления рак, подлежащий лечению согласно настоящему изобретению, представляет собой несолидный рак. Примеры несолидных опухолей включают, помимо прочего, гематологические новообразования. Как используется в данном документе, гематологическое новообразование представляет собой термин из уровня техники, который включает лимфоидные расстройства, миелоидные расстройства и лейкозы, связанные со СПИДом.

[190] Лимфоидные расстройства включают, помимо прочего, острый лимфоцитарный лейкоз и хронические лимфопролиферативные расстройства (например, лимфомы, миеломы и хронические лимфоидные лейкозы). Лимфомы включают, например, болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы и лимфоцитарные лимфомы). Хронические лимфоидные лейкозы включают, например, Т-клеточные хронические лимфоидные лейкозы и В-клеточные хронические лимфоидные лейкозы.

[191] В конкретном варианте осуществления рак выбран из рака груди, карциноида, рака шейки матки, колоректального рака, рака эндометрия, глиомы, рака головы и шеи, рака печени, рака легкого, меланомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака почек, рака желудка, рака щитовидной железы и рака уротелия.

[192] В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак груди. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой карциноид. В конкретном

варианте осуществления рак представляет собой рак шейки матки. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой колоректальный рак. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак эндометрия. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой глиому. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак головы и шеи. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак печени. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак легкого. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой меланому. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак яичников. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак простаты. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак почки. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак пищевода. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак щитовидной железы. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак уротелия.

[193] В другом конкретном варианте осуществления рак выбран из группы, состоящей из лейкоза и множественной миеломы.

[194] Предпочтительно пациент представляет собой теплокровное животное, более предпочтительно человека.

[195] В одном варианте осуществления рак, подлежащий лечению согласно настоящему изобретению, представляет собой солидный рак. Как используется в данном документе, термин «солидный рак» охватывает любой рак (также называемый злокачественным новообразованием), который образует дискретную опухолевую массу, в отличие от рака (или злокачественных новообразований), который диффузно инфильтрирует ткань без образования массы.

[196] Примеры солидных опухолей включают, помимо прочего: рак желчных протоков, рак мозга (включая глиобластомы и медуллобластомы), рак груди, карциноид, рак шейки матки, хориокарциному, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак эндометрия, рак пищевода, рак желудка, глиому, рак головы и шеи, интраэпителиальные новообразования (включая болезнь Боуэна и болезнь Педжета), рак печени, рак легкого, нейробластомы, рак ротовой полости (включая плоскоклеточную карциному), рак яичников (включая те, которые возникают из эпителиальных клеток, стромальных клеток, половых клеток и мезенхимальных клеток), рак поджелудочной железы, рак простаты, рак прямой кишки, рак почек (включая аденокарциному и опухоль Вильмса), саркомы (включая лейомиосаркому, рабдомиосаркому, липосаркому, фибросаркому и остеосаркому), рак кожи (включая меланому, саркому Капоши, базально-клеточный рак и плоскоклеточный рак), рак яичек, включая эмбрионально-клеточные опухоли (семиномы и несеминомы, такие как тератомы и хориокарциномы), стромальные опухоли, эмбрионально-клеточные опухоли, рак щитовидной железы (включая аденокарциному щитовидной железы и медуллярную карциному) и рак уротелия.

[197] В другом варианте осуществления рак, подлежащий лечению согласно

настоящему изобретению, представляет собой несолидный рак. Примеры несолидных опухолей включают, помимо прочего, гематологические новообразования. Как используется в данном документе, гематологическое новообразование представляет собой термин из уровня техники, который включает лимфоидные расстройства, миелоидные расстройства и лейкозы, связанные со СПИДом.

[198] Лимфоидные расстройства включают, помимо прочего, острый лимфоцитарный лейкоз и хронические лимфопролиферативные расстройства (например, лимфомы, миеломы и хронические лимфоидные лейкозы). Лимфомы включают, например, болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы и лимфоцитарные лимфомы). Хронические лимфоидные лейкозы включают, например, Т-клеточные хронические лимфоидные лейкозы и В-клеточные хронические лимфоидные лейкозы.

[199] В конкретном варианте осуществления рак выбран из рака груди, карциноида, рака шейки матки, колоректального рака, рака эндометрия, глиомы, рака головы и шеи, рака печени, рака легкого, меланомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака почек, рака желудка, рака щитовидной железы и рака уротелия.

[200] В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак груди. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой карциноид. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак шейки матки. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой колоректальный рак. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак эндометрия. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой глиому. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак головы и шеи. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак печени. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак легкого. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой меланому. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак яичников. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак простаты. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак почки. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак пищевода. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак щитовидной железы. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак уротелия.

[201] В другом конкретном варианте осуществления рак выбран из группы, состоящей из лейкоза и множественной миеломы.

[202] Предпочтительно пациент представляет собой теплокровное животное, более предпочтительно человека.

[203] В одном варианте осуществления субъект, получающий ингибитор ENT по изобретению, получает лечение дополнительным терапевтическим средством в комбинации с ингибитором ENT по изобретению или получает дополнительное терапевтическое средство в течение примерно четырнадцати дней после введения

ингибитора ENT по изобретению. В одном варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство содержит антагонист аденозинового рецептора.

[204] В одном варианте осуществления субъект ранее получил по меньшей мере одно предшествующее терапевтическое лечение и у него наблюдался прогресс после проведения по меньшей мере одного предшествующего терапевтического лечения и до введения ингибитора ENT по изобретению. В одном варианте осуществления предшествующее терапевтическое лечение выбрано из группы, состоящей из химиотерапии, иммунотерапии, лучевой терапии, трансплантации стволовых клеток, гормональной терапии и хирургической операции.

[205] В одном варианте осуществления ингибитор ENT по изобретению вводят до, одновременно или после введения дополнительного терапевтического средства, такого как антагонист аденозинового рецептора.

[206] Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы I или II и их подформулы, или его фармацевтически приемлемую соль и сольват, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное вещество и/или адъювант.

[207] Еще одним объектом настоящего изобретения является лекарственное средство, содержащее в качестве активного ингредиента по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и сольват.

[208] Как правило, для фармацевтического применения соединения по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде фармацевтического препарата, содержащего по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное вещество и/или адъювант и, необязательно, один или несколько дополнительных фармацевтически активных соединений. Подробности, касающиеся присутствия других фармацевтически активных соединений, представлены ниже.

[209] В качестве неограничивающих примеров такой состав может быть в форме, подходящей для перорального введения, для парентерального введения (например, путем внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекции или внутривенной инфузии), для местного введения (включая глазное), для введения с помощью ингаляций, кожный пластырь, имплантат, суппозиторий и т. д. Такие подходящие формы введения, которые могут быть твердыми, полутвердыми или жидкими, в зависимости от способа введения, а также способы и носители, разбавители и вспомогательные вещества для использования при его приготовлении будут понятны специалисту в данной области техники; делается ссылка на последнее издание Remington's Pharmaceutical Sciences.

[210] Некоторые предпочтительные, но не ограничивающие примеры таких препаратов включают таблетки, пилюли, порошки, леденцы, саше, облатки, эликсиры, суспензии, эмульсии, растворы, сиропы, аэрозоли, мази, кремы, лосьоны, мягкие и твердые желатиновые капсулы, суппозитории, капли, стерильные растворы для инъекций

и стерильные упакованные порошки (которые обычно восстанавливают перед применением) для введения в виде болуса и/или для непрерывного введения, которые могут быть приготовлены с носителями, вспомогательными веществами и разбавителями, которые сами по себе подходят для таких составов, такие как лактоза, декстроза, сахароза, сорбит, маннит, крахмалы, аравийская камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическая целлюлоза, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, целлюлоза, (стерильная) вода, метилцеллюлоза, метил- и пропилгидроксibenзоаты, тальк, стеарат магния, пищевые масла, растительные масла и минеральные масла или их подходящие смеси. Составы могут необязательно содержать другие вещества, которые обычно используются в фармацевтических составах, такие как смазывающие вещества, смачивающие вещества, эмульгаторы и суспендирующие средства, диспергирующие средства, разрыхлители, наполнители, наполнители, консерванты, подсластители, вкусовые средства, регуляторы текучести, высвобождающие агенты и т.д. Композиции также могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение содержащегося в них активного соединения (соединений).

[211] Фармацевтические препараты по настоящему изобретению предпочтительно находятся в стандартной лекарственной форме и могут быть соответствующим образом упакованы, например, в коробку, блистер, флакон, бутылку, саше, ампулу или в любой другой подходящий держатель или контейнер для однократной или многократной дозы (который может быть правильно промаркирован); необязательно с одной или более брошюрами, содержащими информацию о продукте и/или инструкции по применению.

[212] В зависимости от состояния, которое необходимо предотвратить или лечить, и пути введения, активное соединение по изобретению можно вводить в виде разовой суточной дозы, разделенной на одну или несколько суточных доз, или по существу непрерывно, например, с помощью капельного вливания.

Составы

Совместное применение с антагонистом аденозинового рецептора

[213] Изобретение дополнительно относится к комбинированному применению ингибитора ENT по изобретению формулы I или II или их подформулы, как определено выше, с антагонистом аденозинового рецептора.

[214] Таким образом, изобретение относится к комбинации, содержащей:

[215] эффективное количество ингибитора ENT по изобретению формулы I или II или их подформулы, как определено выше; и (b) эффективное количество антагониста аденозинового рецептора.

[216] В контексте настоящего изобретения термин «комбинация» предпочтительно означает сочетание ингибитора ENT и антагониста A2AR. Следовательно, комбинация по изобретению может быть представлена либо в виде одной композиции, содержащей все компоненты в одной и той же смеси (например, фармацевтической композиции), либо может быть в виде набора частей, в котором разные компоненты образуют разные части

такого набора частей. Введение ингибитора ENT и антагониста A2AR может происходить либо одновременно, либо с разбивкой по времени, с одинаковым или разным временем введения (т.е. с одинаковым или разным количеством введения каждого компонента), либо в одно и то же место введения, либо в разные места введения, при одинаковых или различных лекарственных формах.

[217] Изобретение дополнительно относится к способу лечения рака, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, комбинации антагониста аденозинового рецептора и ингибитора ENT по изобретению.

[218] Вышеприведенные варианты осуществления, относящиеся к ингибиторам ENT по изобретению, также применимы к комбинации по изобретению. В частности, в одном варианте осуществления в комбинации по изобретению ингибитор ENT может иметь формулу I или II подформулы, определенной выше.

[219] В качестве второго компонента комбинация по изобретению содержит по меньшей мере один антагонист аденозинового рецептора.

[220] Как определено выше, “антагонист аденозинового рецептора” относится к соединению, которое при введении пациенту приводит к ингибированию или подавлению биологической активности, связанной с активацией аденозинового рецептора у пациента, включая любые последующие биологические эффекты, в противном случае в результате связывания с аденозиновым рецептором его природного лиганда. Такие антагонисты аденозинового рецептора включают любое средство, которое может блокировать активацию аденозинового рецептора или любой из последующих биологических эффектов активации аденозинового рецептора.

[221] Аденозиновые рецепторы (или рецепторы P1) представляют собой класс пуринергических рецепторов, связанных с G-белком, с аденозином в качестве эндогенного лиганда. У человека известно четыре типа аденозиновых рецепторов: A1, A2A, A2B и A3; каждый кодируется другим геном (ADOARA1, ADORA2A, ADORA2B и ADORA3 соответственно).

[222] В одном варианте осуществления антагонист аденозинового рецептора представляет собой антагонист рецептора A1, рецептора A2A, рецептора A2B, рецептора A3 или их комбинацию.

[223] В одном варианте осуществления антагонист аденозинового рецептора представляет собой антагонист рецептора A2A, рецептора A2B или их комбинацию. В одном варианте осуществления антагонист аденозинового рецептора представляет собой антагонист рецептора A2A или A2B.

[224] В одном варианте осуществления антагонист аденозинового рецептора представляет собой антагонист рецептора A2A (антагонист A2AR). В одном варианте осуществления антагонист аденозинового рецептора представляет собой антагонист рецептора A2B (антагонист A2BR).

[225] В одном варианте осуществления антагонист аденозинового рецептора представляет собой антагонист, который является селективным к рецептору A2A по

отношению к другим аденозиновым рецепторам. В одном варианте осуществления антагонист аденозинового рецептора представляет собой антагонист, который является селективным к рецептору A2A по отношению к рецептору A2B.

[226] В одном варианте осуществления антагонист аденозинового рецептора представляет собой антагонист, который является селективным к рецептору A2B по отношению к другим аденозиновым рецепторам. В одном варианте осуществления антагонист аденозинового рецептора представляет собой антагонист, который является селективным к рецептору A2B по отношению к рецептору A2A.

[227] В конкретном варианте осуществления комбинация по изобретению содержит по меньшей мере один антагонист рецептора A2A, как определено в данном документе, и по меньшей мере один ингибитор ENT формулы I или II, как определено выше.

Рецептор антагониста A2A

[228] В одном варианте осуществления комбинация по изобретению содержит по меньшей мере один антагонист A2AR.

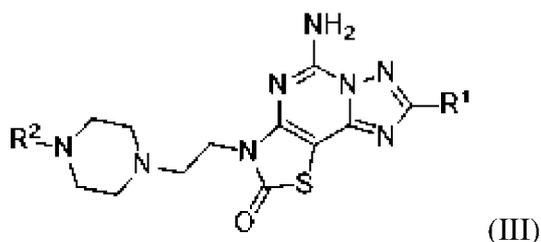
[229] “Антагонист A2AR” относится к соединению, которое при введении пациенту приводит к ингибированию или подавлению биологической активности, связанной с активацией рецептора A2A у пациента, включая любые последующие биологические эффекты, в противном случае в результате связывания с рецептором A2A его природного лиганда. Такие антагонисты рецептора A2AR включают любое средство, которое может блокировать активацию рецептора A2A или любой из последующих биологических эффектов активации рецептора A2A.

[230] Примеры антагонистов A2AR включают: преладенант (SCH-420,814), випаденант (BIB-014), тозаданант (SYK-115), ATL-444, истрадефиллин (KW-6002), MSX-3, SCH-58261, SCH-412,348, SCH-442,416, ST-1535, кофеин, VER-6623, VER-6947, VER-7835, ZM-241,385, теofilлин. Он также включает антагонисты A2AR, раскрытые в WO 2018/178338, WO 2011/121418, WO 2009/156737, WO 2011/095626 или WO 2018/136700, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

[231] В одном варианте осуществления антагонист A2AR представляет собой производное тиокарбамата, особенно производное тиокарбамата, как описано в WO 2018/178338. Более предпочтительно антагонист A2AR представляет собой производное тиокарбамата формулы (III), как описано ниже.

[232] Таким образом, в конкретном варианте осуществления в изобретении предусмотрена комбинация, содержащая:

[233] ингибитор ENT согласно изобретению формулы I или II или ее подформулы, как определено выше; и (b) антагонист A2AR, представляющий собой производное тиокарбамата формулы (III) согласно WO 2018/178338:



[234] или их фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 и R^2 определены ниже.

[235] Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления антагонист A2AR представляет собой соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где:

[236] R^1 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный арил, причем гетероарильная или арильная группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из C1-C6 алкила (предпочтительно метила) и галогена (предпочтительно фтора или хлора); предпочтительно R^1 представляет собой 5-членный гетероарил; более предпочтительно R^1 представляет собой фурил;

[237] R^2 представляет собой 6-членный арил или 6-членный гетероарил,

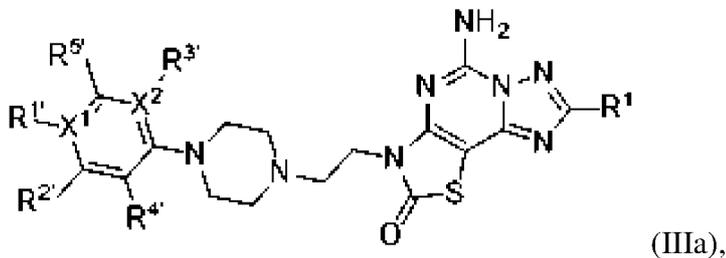
[238] где гетероарильные или арильные группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, гетероциклила, алкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, карбонила, алкилкарбонила, аминокарбонила, гидроксикарбонила, гетероциклилкарбонила, алкилсульфоксида, алкилсульфонила, аминсульфонила, гетероциклилсульфонила, алкилсульфонимидоила, карбониламино, сульфониламино и алкилсульфоналкила;

[239] указанные заместители необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из оксо, галогена, гидрокси, циано, алкила, алкенила, альдегида, гетероциклилалкила, гидроксиалкила, дигидроксиалкила, гидроксиалкиламиноалкила, аминоалкила, алкиламиноалкила, диалкиламиноалкила, (гетероциклил)(алкил)аминоалкила, гетероциклила, гетероарила, алкилгетероарила, алкина, алкокси, амино, диалкиламино, аминоалкилкарбониламино, аминокарбонилалкиламино, (аминокарбонилалкил)(алкил)амино, алкенилкарбониламино, гидроксикарбонила, алкилоксикарбонила, аминокарбонила, аминоалкиламинокарбонила, алкиламиноалкиламинокарбонила, диалкиламиноалкиламинокарбонила, гетероциклилалкиламинокарбонила, (алкиламиноалкил)(алкил)аминокарбонила, алкиламиноалкилкарбонила, диалкиламиноалкилкарбонила, гетероциклилкарбонила, алкенилкарбонила, алкинилкарбонила, алкилсульфоксида, алкилсульфоксидалкила, алкилсульфонила и алкилсульфоналкила;

[240] или гетероарильная или арильная группы необязательно замещены двумя заместителями, которые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное арильное кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо или 5- или 6-членное гетероциклильное кольцо; необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из оксо, галогена, гидрокси,

циано, алкила, алкенила, альдегида, гетероциклилалкила, гидроксильного алкила, дигидроксильного алкила, гидроксильного алкиламиноалкила, аминоалкила, алкиламиноалкила, диалкиламиноалкила, (гетероциклил)(алкил)аминоалкила, гетероциклила, гетероарила, алкилгетероарила, алкина, алкокси, amino, диалкиламино, аминоалкилкарбониламино, аминокарбонилалкиламино, (аминокарбонилалкил)(алкил)амино, алкенилкарбониламино, гидроксикарбонил, алкилоксикарбонил, аминокарбонил, аминоалкиламинокарбонил, алкиламиноалкиламинокарбонил, диалкиламиноалкиламинокарбонил, гетероциклилалкиламинокарбонил, (алкиламиноалкил)(алкил)аминокарбонил, алкиламиноалкилкарбонил, диалкиламиноалкилкарбонил, гетероциклилкарбонил, алкенилкарбонил, алкинилкарбонил, алкилсульфоксид, алкилсульфоксидалкил, алкилсульфонил и алкилсульфонилалкил.

[241] В одном варианте осуществления предпочтительные антагонисты A2AR формулы (III) антагонисты формулы (IIIa):



[242] или их фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

[243] R¹ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный арил, причем гетероарильная или арильная группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из C1-C6 алкила (предпочтительно метила) и галогена (предпочтительно фтора или хлора); предпочтительно R¹ представляет собой 5-членный гетероарил; более предпочтительно R¹ представляет собой фурил;

[244] каждый из X¹ и X² независимо представляет собой C или N;

[245] R^{1'} отсутствует, если X¹ представляет собой N; или если X¹ представляет собой C, R^{1'} представляет собой H, галоген, алкил, гетероциклил, алкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, карбонил, алкилкарбонил, аминокарбонил, гидроксикарбонил, гетероциклилкарбонил, алкилсульфоксид, алкилсульфонил, аминсульфонил, гетероциклилсульфонил, алкилсульфонимидоил, карбониламино, сульфониламино или алкилсульфонилалкил;

[246] указанные заместители необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из оксо, галогена, гидроксильного, циано, алкила, алкенила, альдегида, гетероциклилалкила, гидроксильного алкила, дигидроксильного алкила, гидроксильного алкиламиноалкила, аминоалкила, алкиламиноалкила, диалкиламиноалкила, (гетероциклил)(алкил)аминоалкила, гетероциклила, гетероарила, алкилгетероарила, алкина, алкокси, amino, диалкиламино, аминоалкилкарбониламино, аминокарбонилалкиламино, (аминокарбонилалкил)(алкил)амино, алкенилкарбониламино, гидроксикарбонил, алкилоксикарбонил, аминокарбонил, аминоалкиламинокарбонил,

алкиламиноалкиламинокарбонила, диалкиламиноалкиламинокарбонила,
 гетероциклилалкиламинокарбонила, (алкиламиноалкил)(алкил)аминокарбонила,
 алкиламиноалкилкарбонила, диалкиламиноалкилкарбонила, гетероциклилкарбонила,
 алкенилкарбонила, алкинилкарбонила, алкилсульфоксида, алкилсульфоксидалкила,
 алкилсульфонила и алкилсульфоналкила;

[247] $R^{2'}$ представляет собой Н, галоген, алкил, гетероциклил, алкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, карбонил, алкилкарбонил, аминокарбонил, гидроксикарбонил, гетероциклилкарбонил, алкилсульфоксид, алкилсульфонил, аминосульфонил, гетероциклилсульфонил, алкилсульфонимидоил, карбониламино, сульфониламино или алкилсульфоналкил;

[248] указанные заместители необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из оксо, галогена, гидрокси, циано, алкила, алкенила, альдегида, гетероциклилалкила, гидроксиалкила, дигидроксиалкила, гидроксиалкиламиноалкила, аминоалкила, алкиламиноалкила, диалкиламиноалкила, (гетероциклил)(алкил)аминоалкила, гетероциклила, гетероарила, алкилгетероарила, алкина, алкокси, амина, диалкиламино, аминоалкилкарбониламино, аминокарбонилалкиламино, (аминокарбонилалкил)(алкил)амино, алкенилкарбониламино, гидроксикарбонила, алкилоксикарбонила, аминокарбонила, аминоалкиламинокарбонила, алкиламиноалкиламинокарбонила, диалкиламиноалкиламинокарбонила, гетероциклилалкиламинокарбонила, (алкиламиноалкил)(алкил)аминокарбонила, алкиламиноалкилкарбонила, диалкиламиноалкилкарбонила, гетероциклилкарбонила, алкенилкарбонила, алкинилкарбонила, алкилсульфоксида, алкилсульфоксидалкила, алкилсульфонила и алкилсульфоналкила;

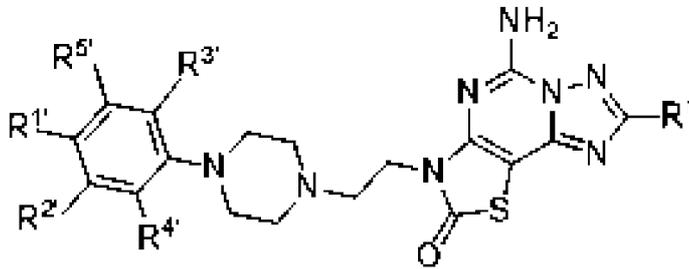
[249] или $R^{1'}$ и $R^{2'}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное арильное кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо или 5- или 6-членное гетероциклильное кольцо; необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из оксо, галогена, гидрокси, циано, алкила, алкенила, альдегида, гетероциклилалкила, гидроксиалкила, дигидроксиалкила, гидроксиалкиламиноалкила, аминоалкила, алкиламиноалкила, диалкиламиноалкила, (гетероциклил)(алкил)аминоалкила, гетероциклила, гетероарила, алкилгетероарила, алкина, алкокси, амина, диалкиламино, аминоалкилкарбониламино, аминокарбонилалкиламино, (аминокарбонилалкил)(алкил)амино, алкенилкарбониламино, гидроксикарбонила, алкилоксикарбонила, аминокарбонила, аминоалкиламинокарбонила, алкиламиноалкиламинокарбонила, диалкиламиноалкиламинокарбонила, гетероциклилалкиламинокарбонила, (алкиламиноалкил)(алкил)аминокарбонила, алкиламиноалкилкарбонила, диалкиламиноалкилкарбонила, гетероциклилкарбонила, алкенилкарбонила, алкинилкарбонила, алкилсульфоксида, алкилсульфоксидалкила, алкилсульфонила и алкилсульфоналкила;

[250] $R^{3'}$ отсутствует, если X^2 представляет собой N; или если X^2 представляет собой C, $R^{3'}$ представляет собой Н или галоген, предпочтительно Н или F;

[251] R^4 представляет собой Н или галоген, предпочтительно Н или F; и

[252] R^5 представляет собой Н или галоген, предпочтительно Н или F.

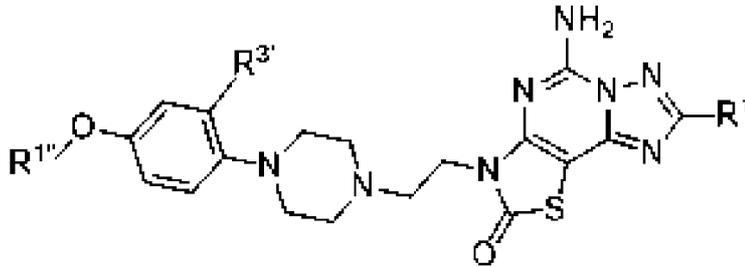
[253] В одном варианте осуществления предпочтительные антагонисты A2AR формулы (Ша) представляют собой антагонисты формулы (Ша-1):



(Ша-1),

[254] или их фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 , $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, R^4 и $R^{5'}$ определены в формуле (Ша).

[255] В одном варианте осуществления предпочтительные антагонисты A2AR формулы (Ша-1) представляют собой антагонисты формулы (Ша-1a):



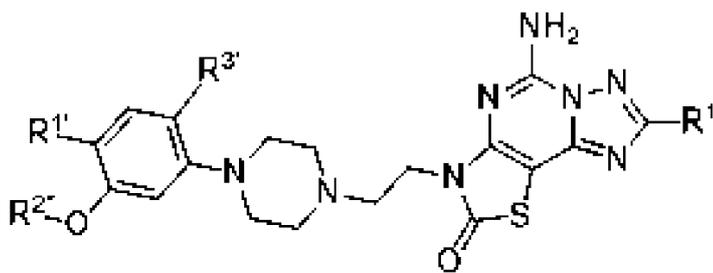
(Ша-1a),

[256] или их фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

[257] R^1 и $R^{3'}$ определены в формуле (Ша); и

[258] $R^{1''}$ представляет собой алкильную или гетероциклическую группу, замещенную одной или более группами, выбранными из оксо, галогена, гидрокси, циано, алкила, алкенила, альдегида, гетероциклического алкила, гидроксильного алкила, дигидроксильного алкила, гидроксильного алкиламиноалкила, аминоалкила, алкиламиноалкила, диалкиламиноалкила, (гетероциклического) алкиламиноалкила, гетероциклического алкила, гетероарила, алкилгетероарила, алкина, алкокси, amino, диалкиламино, аминоалкилкарбониламино, аминокарбонилалкиламино, (аминокарбонилалкил) алкиламино, алкилкарбониламино, гидроксикарбонила, алкилоксикарбонила, аминокарбонила, аминоалкиламинокарбонила, алкиламиноалкиламинокарбонила, диалкиламиноалкиламинокарбонила, гетероциклического алкиламинокарбонила, (алкиламиноалкил) алкиламинокарбонила, алкиламиноалкилкарбонила, диалкиламиноалкилкарбонила, гетероциклического алкилкарбонила, алкилкарбонила, алкилкарбонила, алкилсульфоксида, алкилсульфоксидалкила, алкилсульфонила и алкилсульфонилалкила.

[259] В одном варианте осуществления предпочтительные антагонисты A2AR формулы (Ша-1) представляют собой антагонисты формулы (Ша-1b):



(Ша-1b),

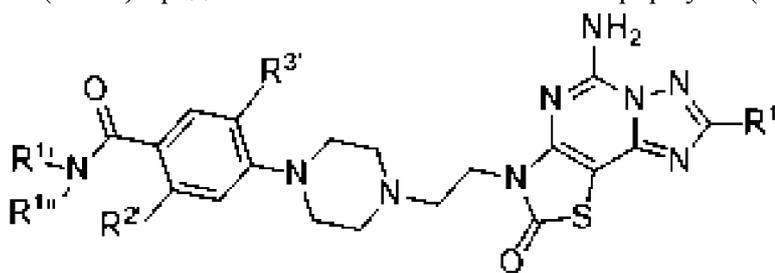
[260] или их фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

[261] R^1 и $R^{3'}$ определены в формуле (Ша);

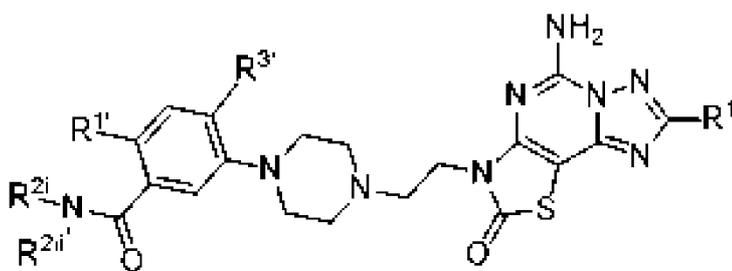
[262] $R^{1'}$ представляет собой H или галоген, предпочтительно H или F; и

[263] $R^{2''}$ представляет собой алкильную или гетероциклическую группу, замещенную одной или более группами, выбранными из оксо, галогена, гидрокси, циано, алкила, алкенила, альдегида, гетероциклилалкила, гидроксильного алкила, дигидроксильного алкила, гидроксильного алкиламиноалкила, аминоалкила, алкиламиноалкила, диалкиламиноалкила, (гетероциклил)(алкил)аминоалкила, гетероциклила, гетероарила, алкилгетероарила, алкина, алкокси, амина, диалкиламина, аминоалкилкарбониламино, аминокарбонилалкиламино, (аминокарбонилалкил)(алкил)амино, алкенилкарбониламино, гидроксикарбонила, алкилоксикарбонила, аминокарбонила, аминоалкиламинокарбонила, алкиламиноалкиламинокарбонила, диалкиламиноалкиламинокарбонила, гетероциклилалкиламинокарбонила, (алкиламиноалкил)(алкил)аминокарбонила, алкиламиноалкилкарбонила, диалкиламиноалкилкарбонила, гетероциклилкарбонила, алкенилкарбонила, алкинилкарбонила, алкилсульфоксида, алкилсульфоксидалкила, алкилсульфонила и алкилсульфоналкила.

[264] В одном варианте осуществления предпочтительные антагонисты A2AR формулы (Ша-1) представляют собой антагонисты формулы (Ша-1c) или (Ша-1d):



(Ша-1c),



(Ша-1d),

[265] или их фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

[266] R^1 и $R^{3'}$ определены в формуле (Ша);

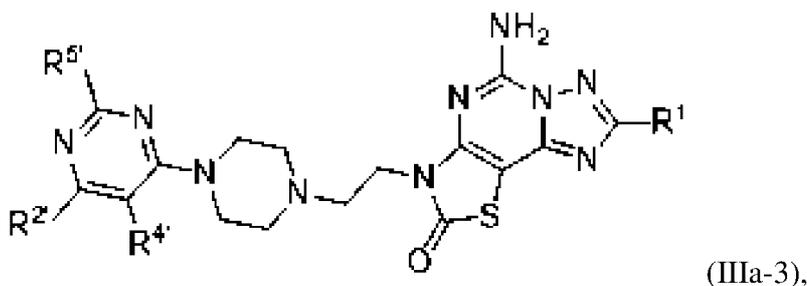
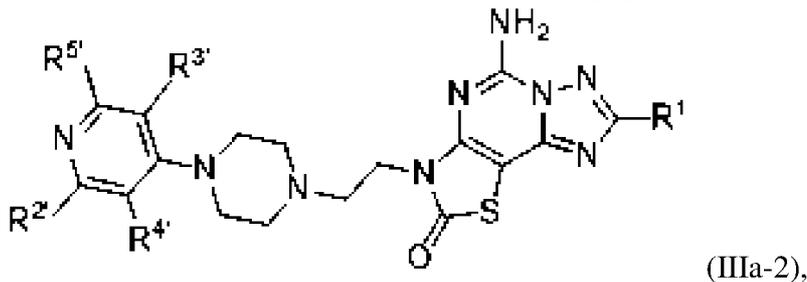
[267] $R^{1'}$ представляет собой H или галоген, предпочтительно H или F;

[268] $R^{2'}$ представляет собой H или галоген, предпочтительно H или F;

[269] каждый из R^{1i} и R^{1ii} независимо представляет собой водород, гидроксильный, алкил, алкенил, гетероциклизалкил, гидроксильный алкил, дигидроксильный алкил, гидроксильный алкиламиноалкил, аминоалкил, алкиламиноалкил, диалкиламиноалкил, (гетероциклизалкил)(алкил)аминоалкил, гетероциклизалкил, гетероарил, алкилгетероарил, алкиналкил, алкокси, амина, диалкиламина, аминоалкилкарбониламина, аминокарбонилалкиламина, (аминокарбонилалкил)(алкил)амино, алкенилкарбониламина, гидроксикарбонил, алкилоксикарбонил, аминокарбонил, аминоалкиламинокарбонил, алкиламиноалкиламинокарбонил, диалкиламиноалкиламинокарбонил, гетероциклизалкиламинокарбонил, (алкиламиноалкил)(алкил)аминокарбонил, алкиламиноалкилкарбонил, диалкиламиноалкилкарбонил, гетероциклизалкилкарбонил, алкенилкарбонил, алкинилкарбонил, алкилсульфоксидалкил или алкилсульфонил; и

[270] каждый из R^{2i} и R^{2ii} независимо представляет собой водород, гидроксильный, алкил, алкенил, гетероциклизалкил, гидроксильный алкил, дигидроксильный алкил, гидроксильный алкиламиноалкил, аминоалкил, алкиламиноалкил, диалкиламиноалкил, (гетероциклизалкил)(алкил)аминоалкил, гетероциклизалкил, гетероарил, алкилгетероарил, алкиналкил, алкокси, амина, диалкиламина, аминоалкилкарбониламина, аминокарбонилалкиламина, (аминокарбонилалкил)(алкил)амино, алкенилкарбониламина, гидроксикарбонил, алкилоксикарбонил, аминокарбонил, аминоалкиламинокарбонил, алкиламиноалкиламинокарбонил, диалкиламиноалкиламинокарбонил, гетероциклизалкиламинокарбонил, (алкиламиноалкил)(алкил)аминокарбонил, алкиламиноалкилкарбонил, диалкиламиноалкилкарбонил, гетероциклизалкилкарбонил, алкенилкарбонил, алкинилкарбонил, алкилсульфоксидалкил или алкилсульфонил.

[271] В одном варианте осуществления предпочтительные антагонисты A2AR формулы (Ша) представляют собой антагонисты формулы (Ша-2) или (Ша-3):



[272] или их фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 , $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ и $R^{5'}$ определены в формуле (Ша).

[273] Особенно предпочтительными антагонистами A2AR формулы (III) являются антагонисты, перечисленные ниже:

[274] 3-(2-(4-(4-((1H-1,2,3-триазоло-4yl)метокси-2фторфенил)пиперазин-1-ил)этил)-5-амино-(8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3H)-он

[275] 5-((4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло [5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2H)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенокси)метил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он

[276] 5-амино-3-(2-(4-(3-фторпиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3H)-он

[277] 2-(5-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2H)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2,4-дифторфенокси)ацетамид

[278] (S)-5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-4-(2-(метилсульфинил)этокси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3H)-он

[279] (R)-5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-4-(2-(метилсульфинил)этокси)фенил)-пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3H)-он

[280] (R, S)-5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-(2-(метилсульфинил)этокси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3H)-он

[281] (+)-5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-(2-(метилсульфинил)этокси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3H)-он

[282] (-)-5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-(2-(метилсульфинил)этокси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3H)-он

[283] 5-амино-8-(фуран-2-ил)-3-(2-(4-(4-(2-гидроксиэтокси) фенил)пиперазин-1-ил)этил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3H)-он

[284] 2-(4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло [5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2H)-ил)этил)пиперазин-1-ил)фенокси)уксусная кислота

[285] 2-(4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло [5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2H)-ил)этил)пиперазин-1-ил)фенокси)ацетамид

[286] 5-амино-3-(2-(4-(4-(2,3-дигидроксипропокси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3H)-он

[287] 5-амино-3-(2-(4-(4-(2-аминоэтокси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3H)-он

[288] 4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2H)-ил)этил)пиперазин-1-ил)бензамид

[289] 4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2H)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-метилбензамид

[290] 5-амино-8-(фуран-2-ил)-3-(2-(4-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3H)-он

- [291] 5-амино-3-(2-(4-(4-(2-(диметиламино)этокси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
- [292] 4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)бензолсульфонамид
- [293] 4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-метилбензолсульфонамид
- [294] 5-амино-8-(фуран-2-ил)-3-(2-(4-(4-(метилсульфонил)фенил)пиперазин-1-ил)этил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
- [295] 5-амино-8-(фуран-2-ил)-3-(2-(4-(4-(метилсульфинил)фенил)пиперазин-1-ил)этил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
- [296] 3-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)бензамид
- [297] 5-амино-8-(фуран-2-ил)-3-(2-(4-(3-(2-гидроксиэтокси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
- [298] 5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-4-(2-оксо-2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
- [299] 5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-4-(пиперидин-4-илметокси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
- [300] 5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-4-(пиперазин-1-карбонил)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
- [301] 5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
- [302] 5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-4-(пиперазин-1-илсульфонил)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
- [303] 5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
- [304] 4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-(2-аминоэтил)-3-фторбензамид
- [305] 4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фтор-N-(2-(метиламино)этил)бензамид
- [306] 4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-3-фторбензамид
- [307] 4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фтор-N-(2-гидроксиэтил)бензамид
- [308] 4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-(2,3-дигидроксипропил)-3-фторбензамид
- [309] 2-(4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфеноксипропановая кислота
- [310] 2-(4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло [5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-

- с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3,5-дифторфенокси)уксусная кислота
 [311] 2-(4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е] [1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенокси)пропановая кислота
 [312] (S)-2-(4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло [5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенокси)пропановая кислота
 [313] 2-(4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенокси)-2-метилпропановая кислота
 [314] 3-(4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пропановая кислота
 [315] 4-(4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенокси)бутановая кислота
 [316] 2-(3-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2,6-дифторфенокси)уксусная кислота
 [317] 2-(5-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2,4-дифторфенокси)уксусная кислота
 [318] 4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензойная кислота
 [319] 2-((2-(4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенокси)этил)амино)ацетамид
 [320] 2-((2-(4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенокси)этил)(метил)амино)ацетамид
 [321] 5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
 [322] 5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-4-(пирролидин-3-илокси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
 [323] 3-(2-(4-(4-((1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)этил)-5-амино-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
 [324] 2-(4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло [5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенокси)-N-(2-(метиламино)этил)ацетамид
 [325] 2-(4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло [5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенокси)-N-(2-(диметиламино)этил)ацетамид
 [326] 2-(4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло [5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенокси)-N-(2-аминоэтил)ацетамид
 [327] (R)-2-(4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-

фторфенокси)пропановая кислота

[328] 2-(4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенокси)ацетамид

[329] 4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фтор-N-метил-N-(2-(метиламино)этил)бензамид

[330] 4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-N-метилбензамид

[331] (R)-4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло [5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-(1-(диметиламино)пропан-2-ил)-3-фторбензамид

[332] 2-(4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло [5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенокси)-N-метил-N-(2-(метиламино)этил)ацетамид

[333] 2-(5-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло [5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2,4-дифторфенокси)-2-метилпропановая кислота

[334] (S)-2-(5-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло [5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2,4-дифторфенокси)пропановая кислота

[335] (R)-2-(5-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2,4-дифторфенокси)пропановая кислота

[336] 2-(5-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2,4-дифторфенокси)-N-(2-(метиламино)этил)ацетамид

[337] 2-(5-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло [5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2,4-дифторфенокси)-N-(2-(диметиламино)этил)ацетамид

[338] 5-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-2,4-дифтор-N-метилбензамид

[339] 4-(5-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло [5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2,4-дифторфенокси)бутановая кислота

[340] 3-(2-(4-(5-((1Н-тетразол-5-ил)метокси)-2,4-дифторфенил)пиперазин-1-ил)этил)-5-амино-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он

[341] 5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-4-((1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он

- [342] 5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-((1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
- [343] 4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фтор-N-(2-(метил(оксетан-3-ил)амино)этил)бензамид
- [344] 4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фтор-N-(2-((2-гидроксиэтил)амино)этил)бензамид
- [345] 2-амино-N-(2-(4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфеноксид)этил)ацетамид
- [346] (S)-2-амино-N-(2-(4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфеноксид)этил)-3-метилбутанамид
- [347] этил-2-(5-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2,4-дифторфеноксид)ацетат
- [348] 2-(5-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2,4-дифторфеноксид)ацетонитрил
- [349] 5-амино-8-(фуран-2-ил)-3-(2-(4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)этил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
- [350] 5-амино-8-(фуран-2-ил)-3-(2-(4-(пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
- [351] 5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-(2-(метилсульфонил)этокси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
- [352] 5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-4-(2-(метилсульфонил)этокси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
- [353] 5-амино-3-(2-(4-(6-фтор-2-оксоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
- [354] 5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-4-(S-метилсульфонимидоил)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
- [355] 5-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-2,4-дифторбензамид
- [356] 5-амино-3-(2-(4-(5-фтор-2-метилпиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
- [357] 5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-4-(((3R,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он

- [358] 5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-4-(((3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3H)-он
- [359] 5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3H)-он
- [360] 5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3H)-он
- [361] 5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-4-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3H)-он
- [362] 5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-5-(2-гидроксиэтокси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3H)-он
- [363] 5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-(морфолин-2-илметокси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3H)-он
- [364] 5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-(морфолин-3-илметокси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3H)-он
- [365] 5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3H)-он
- [366] 5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3H)-он
- [367] 5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-(((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3H)-он
- [368] 5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-(((3S,4R)-4-фторпирролидин-3-ил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3H)-он
- [369] (S)-5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-((2-оксопирролидин-3-ил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3H)-он
- [370] (R)-5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-((2-оксопирролидин-3-ил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3H)-он
- [371] 2-(5-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2H)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2,4-дифторфенокси)-N-(2-морфолиноэтил)ацетамид
- [372] 5-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2H)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2,4-дифтор-N-(морфолин-3-илметил)бензамид

- [373] 5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-4-(морфолин-3-илметокси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
- [374] 5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-4-(морфолин-2-илметокси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
- [375] 5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-4-(((3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
- [376] 5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-4-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
- [377] 5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-4-(((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
- [378] 5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-4-(((3S,4R)-4-фторпирролидин-3-ил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
- [379] 2-(4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфеноксид)-N-(2-морфолиноэтил)ацетамид
- [380] 4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фтор-N-(2-морфолиноэтил)бензамид
- [381] 4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фтор-N-(морфолин-3-илметил)бензамид
- [382] 5-амино-3-(2-(4-(4-(азетидин-3-илокси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
- [383] (S)-5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-(метилсульфинил)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
- [384] (R)-5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-(метилсульфинил)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
- [385] 5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-(((1s,4s)-1-оксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
- [386] 5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-(((1r,4r)-1-оксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он
- [387] (S)-5-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2,4-дифтор-N-(2-(метилсульфинил)этил)бензамид
- [388] (R)-5-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2,4-дифтор-N-(2-

(метилсульфинил)этил)бензамид

[389] (S)-5-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2,4-дифтор-N-метил-N-(2-

(метилсульфинил)этил)бензамид

[390] (R)-5-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2,4-дифтор-N-метил-N-(2-

(метилсульфинил)этил)бензамид

[391] 5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-(1-оксидотиоморфолин-4-карбонил)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он

[392] 5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-(1-оксидотиоморфолино)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он

[393] (R)-5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-4-(метилсульфинил)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он

[394] (S)-5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-4-(метилсульфинил)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он

[395] 5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-4-(((1s,4s)-1-оксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он

[396] 5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-4-(((1r,4r)-1-оксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он

[397] (S)-4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фтор-N-(2-

(метилсульфинил)этил)бензамид

[398] (R)-4-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фтор-N-(2-

(метилсульфинил)этил)бензамид

[399] 5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-4-(1-оксидотиоморфолин-4-карбонил)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он

[400] 5-амино-3-(2-(4-(2-фтор-4-(1-оксидотиоморфолино)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он

[401] (S)-5-амино-3-(2-(4-(5-(2,3-дигидроксипропоксид)-2,4-дифторфенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он

[402] (R)-5-амино-3-(2-(4-(5-(2,3-дигидроксипропоксид)-2,4-дифторфенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он

[403] (S)-5-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-

с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-(2,3-дигидроксипропил)-2,4-дифторбензамид

[404] (R)-5-(4-(2-(5-амино-8-(фуран-2-ил)-2-оксотиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-3(2Н)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-(2,3-дигидроксипропил)-2,4-дифторбензамид

[405] 5-амино-3-(2-(4-(4-(азетидин-3-илокси)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он

[406] 5-амино-3-(2-(4-(5-(азетидин-3-илокси)-2,4-дифторфенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он

[407] (S)-5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-(3-(метилсульфинил)пропокси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он

[408] В одном варианте осуществления антагонист A2AR формулы (III) выбран из:

[409] (R, S)-5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-(2-(метилсульфинил)этоксифенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-она (соединение 7);

[410] (+)-5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-(2-(метилсульфинил)этоксифенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-она (соединение 8a) и

[411] (-)-5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-(2-(метилсульфинил)этоксифенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-она (соединение 8b).

[412] В конкретном варианте осуществления антагонист A2AR формулы (III) выбран из:

[413] (R, S)-5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-(2-(метилсульфинил)этоксифенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-она (соединение 7); и

[414] (+)-5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-(2-(метилсульфинил)этоксифенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-она (соединение 8a).

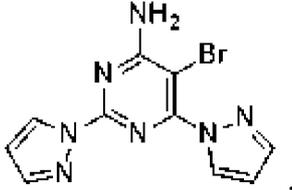
[415] В предпочтительном варианте осуществления антагонист A2AR формулы (III) представляет собой (+)-5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-(2-(метилсульфинил)этоксифенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он (соединение 8a).

[416] В другом предпочтительном варианте осуществления антагонист A2AR формулы (III) представляет собой (-)-5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-(2-(метилсульфинил)этоксифенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-он (соединение 8b).

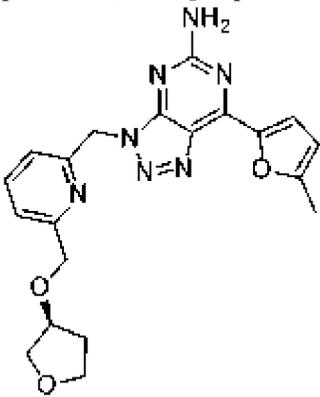
[417] Варианты осуществления, относящиеся к солям, сольватам, энантиомерам, изомерам (включая оптические, геометрические и таутомерные изомеры), полиморфам,

многокомпонентным комплексам, жидким кристаллам, пролекарствам и изотопно-меченым ингибиторам ENT по изобретению, также применимы к антагонистам A2AR формулы (III) и ее подформулы, подробно описанные выше.

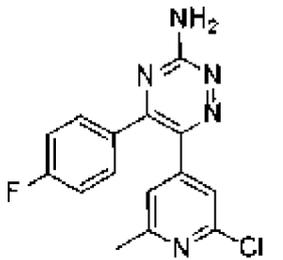
[418] В другом варианте осуществления антагонист A2AR представляет собой антагонист A2AR, раскрытый в WO2011/121418. В частности, антагонист A2AR представляет собой соединение из примера 1 WO2011/121418, а именно 5-бром-2,6-ди-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-амин, также известный как NIR178:



[419] В другом варианте осуществления антагонист A2AR представляет собой антагонист A2AR, раскрытый в WO2009/156737. В частности, антагонист A2AR представляет собой соединение из примера 1S WO2009/156737, а именно (S)-7-(5-метилфуран-2-ил)-3-(((6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амин, также известный как CPI-444:

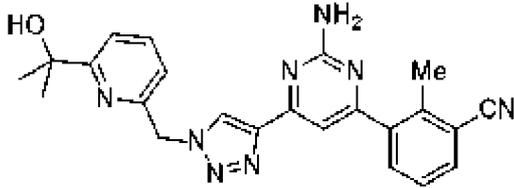


[420] В другом варианте осуществления антагонист A2AR представляет собой антагонист A2AR, раскрытый в WO2011/095626. В частности, антагонист A2AR представляет собой соединение (cxiv) WO2011/095626, а именно 6-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-5-(4-фторфенил)-1,2,4-триазин-3-амин, также известный как AZD4635:

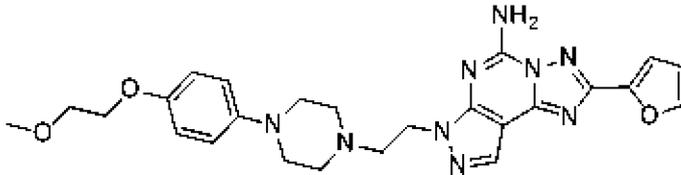


[421] В другом варианте осуществления антагонист A2AR представляет собой антагонист A2AR, раскрытый в WO2018/136700. В частности, антагонист A2AR представляет собой соединение из примера 1 WO2018/136700, а именно 3-(2-амино-6-(1-((6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-

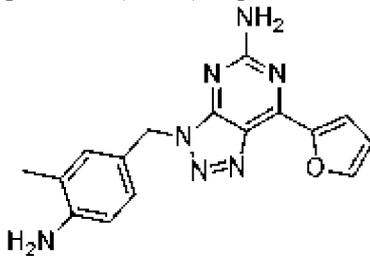
ил)-2-метилбензонитрил, также известный как АВ928:



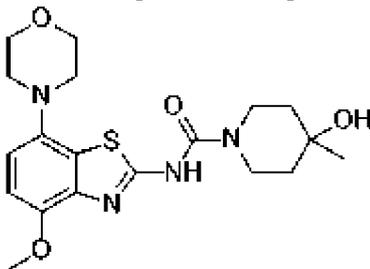
[422] В другом варианте осуществления антагонист A2AR представляет собой преладенант (SCH-420,814), а именно 2-(2-фуранил)-7-(2-(4-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)-1-пиперазинил)этил)-7Н-пирозоло(4,3-е)(1,2,4)триазоло(1,5-с)пиримидин-5-амин:



[423] В другом варианте осуществления антагонист A2AR представляет собой випаденант (ВПВ-014), а именно 3-(4-амино-3-метилбензил)-7-(2-фурил)-3Н-(1,2,3)триазоло(4,5-d)пиримидин-5-амин:



[424] В другом варианте осуществления антагонист A2AR представляет собой тозаденант (SYK-115), а именно 4-гидрокси-N-(4-метокси-7-морфолинобензо[d]тиазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксамид:



[425] Таким образом, в одном варианте осуществления антагонист аденозинового рецептора выбран из:

[426] 5-бром-2,6-ди-(1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-4-амин;

[427] (S)-7-(5-метилфуран-2-ил)-3-((6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амин;

[428] 6-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-5-(4-фторфенил)-1,2,4-триазин-3-амин;

[429] 3-(2-амино-6-(1-((6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилбензонитрила;

[430] 2-(2-фуранил)-7-(2-(4-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)-1-пиперазинил)этил)-7Н-

пиразоло(4,3-е)(1,2,4)триазоло(1,5-с)пиримидин-5-амина;

[431] 3-(4-амино-3-метилбензил)-7-(2-фурил)-3Н-(1,2,3)триазоло(4,5-d)пиримидин-5-амина и

[432] 4-гидрокси-N-(4-метокси-7-морфолинобензо[d]тиазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксамида.

[433] В одном варианте осуществления антагонист аденозинового рецептора представляет собой 5-бром-2,6-di-(1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-4-амин. В одном варианте осуществления антагонист аденозинового рецептора представляет собой (S)-7-(5-метилфуран-2-ил)-3-((6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)метил)пиримидин-2-ил)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амин. В одном варианте осуществления антагонист аденозинового рецептора представляет собой 6-(2-хлор-6-метилпиримидин-4-ил)-5-(4-фторфенил)-1,2,4-триазин-3-амин. В одном варианте осуществления антагонист аденозинового рецептора представляет собой 3-(2-амино-6-(1-((6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилбензонитрил.

Антагонист рецептора A2B

[434] В одном варианте осуществления комбинация по изобретению включает по меньшей мере один антагонист A2BR.

[435] “Антагонист A2BR” относится к соединению, которое при введении пациенту приводит к ингибированию или подавлению биологической активности, связанной с активацией рецептора A2B у пациента, включая любые последующие биологические эффекты, в противном случае в результате связывания с рецептором A2B его природного лиганда. Такие антагонисты рецептора A2BR включают любое средство, которое может блокировать активацию рецептора A2B или любой из последующих биологических эффектов активации рецептора A2B.

[436] Примеры антагонистов A2BR включают: випаденант (ВІВ-014), CVT-6883, MRS-1706, MRS-1754, PSB-603, PSB-0788, PSB-1115, OSIP-339,391, ATL-801, теофиллин, кофеин.

Конкретные комбинации

[437] В одном варианте осуществления комбинация по изобретению содержит:

[438] (а) эффективное количество ингибитора ENT по изобретению формулы I или II или ее подформулы, и

[439] (b) эффективное количество антагониста аденозинового рецептора, предпочтительно антагониста A2AR, предпочтительно выбранного из:

[440] (+)-5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-(2-(метилсульфинил)этоксифенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е])[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-она;

[441] (-)-5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-(2-(метилсульфинил)этоксифенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е])[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-она;

[442] 5-бром-2,6-di-(1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-4-амина;

[443] (S)-7-(5-метилфуран-2-ил)-3-((6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амин;

[444] 6-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-5-(4-фторфенил)-1,2,4-триазин-3-амин;

[445] 3-(2-амино-6-(1-((6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилбензонитрила;

[446] и их фармацевтически приемлемых солей.

[447] В одном варианте осуществления комбинация по изобретению содержит:

[448] (а) эффективное количество ингибитора ENT по изобретению формулы I или II или ее подформулы, и

[449] (b) эффективное количество (+)-5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-(2-(метилсульфинил)этоксифенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-она в качестве антагониста A2AR.

[450] В одном варианте осуществления комбинация по изобретению содержит:

[451] (а) эффективное количество ингибитора ENT по изобретению формулы I или II или ее подформулы, и

[452] (b) эффективное количество (-)-5-амино-3-(2-(4-(2,4-дифтор-5-(2-(метилсульфинил)этоксифенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(фуран-2-ил)тиазоло[5,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3Н)-она в качестве антагониста A2AR.

Комбинация состава и набора частей

[453] Изобретение дополнительно обеспечивает комбинированный состав, содержащий комбинацию по изобретению. В частности, изобретение относится к комбинированному составу, содержащему: эффективное количество антагониста аденозинового рецептора в комбинации с эффективным количеством ингибитора ENT по изобретению, как определено выше, вместе с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

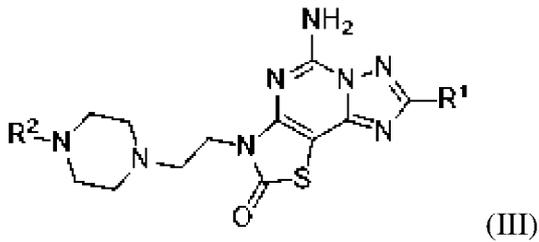
[454] Изобретение также относится к комбинации фармацевтической композиции, содержащей комбинацию по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит:

[455] (а) эффективное количество ингибитора ENT по изобретению формулы I или II или ее подформулы, как определено выше; (b) эффективное количество антагониста аденозинового рецептора; и (с) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное вещество и/или адьювант.

[456] Конкретные варианты осуществления, относящиеся к антагонистам аденозинового рецептора и ингибитору ENT по изобретению, перечисленные выше, также применимы в контексте комбинированного состава и фармацевтической композиции по изобретению.

[457] В предпочтительном варианте осуществления изобретение обеспечивает комбинированную фармацевтическую композицию, содержащую: (а) эффективное количество ингибитора ENT по изобретению формулы I или II или их подформулы, как определено выше; (b) эффективное количество антагониста A2AR, представляющего

собой производное тиокарбамата, более предпочтительно производное тиокарбамата формулы (III)



[458] или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как определено выше; и

[459] (с) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное вещество и/или адъювант.

[460] В одном варианте осуществления комбинированный состав или фармацевтическая композиция по изобретению дополнительно содержит дополнительное терапевтическое средство.

[461] По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное вещество и/или адъювант для применения при приготовлении форм для введения будет очевиден специалисту в данной области техники; сделана ссылка на последнее издание Remington's Pharmaceutical Sciences. Конкретные варианты осуществления, относящиеся к составам, содержащим ингибитор ENT по изобретению, также применимы в контексте комбинированного состава и фармацевтической композиции по изобретению.

[462] Изобретение также относится к набору частей, содержащему комбинацию по изобретению. В одном варианте осуществления набор частей по изобретению содержит:

[463] (а) первую часть, содержащую эффективное количество ингибитора ENT по изобретению формулы I или II или ее подформулы, как определено выше; и

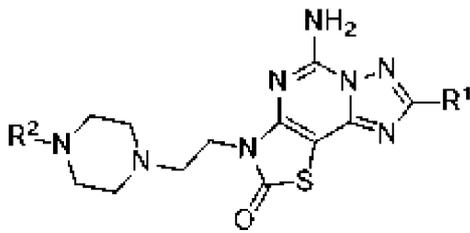
[464] (b) вторую часть, содержащую эффективное количество антагониста аденозинового рецептора.

[465] Вышеприведенные варианты осуществления, относящиеся к ингибитору ENT по изобретению и антагонистам аденозинового рецептора, также применимы к набору частей по изобретению.

[466] В предпочтительном варианте осуществления изобретение предусматривает набор частей, содержащий:

[467] (а) первую часть, содержащую эффективное количество ингибитора ENT по изобретению формулы I или II или ее подформулы, как определено выше; и

[468] (b) вторую часть, содержащую эффективное количество антагониста A2AR, представляющего собой производное тиокарбамата, более предпочтительно производное тиокарбамата формулы (III),



(III)

[469] или их фармацевтически приемлемую соль или сольват, как определено выше.

[470] В зависимости от ингибитора ENT и антагониста аденозинового рецептора первая и вторая части набора могут быть в виде фармацевтических композиций. Вспомогательные вещества, лекарственная форма и способ введения таких фармацевтических композиций будут понятны специалисту в области техники (ссылка сделана на последнее издание Remington's Pharmaceutical Sciences), и особенно могут быть такими, которые перечислены выше в отношении фармацевтических композиций по изобретению.

[471] В одном варианте осуществления набор частей по изобретению дополнительно содержит дополнительное терапевтическое средство.

[472] В контексте настоящего изобретения введение ингибитора ENT и антагониста аденозинового рецептора может происходить либо одновременно, либо с разнесением по времени, либо в одно и то же место введения, либо в разные места введения, в одинаковых или разных лекарственных формах, как указано далее ниже.

[473] В одном варианте осуществления ингибитор ENT вводят до, одновременно или после введения антагониста аденозинового рецептора. Для обеспечения того, чтобы отдельные механизмы, вызываемые ингибитором ENT и антагонистом аденозинового рецептора, не оказывали отрицательного влияния друг на друга, антагонист аденозинового рецептора и ингибитор ENT можно вводить раздельно во времени (с временным интервалом), т.е. последовательно, и/или вводить в разные места введения. Это означает, что антагонист аденозинового рецептора можно вводить, например, до, одновременно или после введения ингибитора ENT или наоборот. В качестве альтернативы или дополнительно антагонист аденозинового рецептора и ингибитор ENT можно вводить в разные места введения или в одно и то же место введения, предпочтительно, при введении со смещением во времени.

[474] В одном варианте осуществления антагонист аденозинового рецептора следует вводить до и/или одновременно с ингибитором ENT. В одном варианте осуществления антагонист аденозинового рецептора следует вводить до дня или в тот же день, когда вводят ингибитор ENT. В другом варианте осуществления ингибитор ENT следует вводить до и/или одновременно с антагонистом аденозинового рецептора. В одном варианте осуществления ингибитор ENT следует вводить до дня или в тот же день, когда вводят антагонист аденозинового рецептора. В одном варианте осуществления антагонист аденозинового рецептора следует вводить до и/или одновременно с ингибитором ENT и непрерывно после этого. В другом варианте осуществления

ингибитор ENT следует вводить до и/или одновременно с антагонистом аденозинового рецептора и непрерывно после этого.

[475] В зависимости от состояния, которое необходимо предотвратить или лечить, и формы введения ингибитор ENT и антагонист аденозинового рецептора можно вводить в виде разовой суточной дозы, разделенной на одну или более суточных доз.

[476] Следует понимать, что общее ежедневное использование антагониста аденозинового рецептора и ингибитора ENT будет определяться лечащим врачом в рамках обоснованного врачебного решения. Конкретная доза для любого конкретного субъекта будет зависеть от множества факторов, таких как рак, подлежащий лечению; возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента; и подобных факторов, хорошо известных в области медицины.

[477] Другой целью настоящего изобретения является применение комбинации в качестве лекарственного средства, т.е. для медицинского применения. Таким образом, в одном варианте осуществления в изобретение предусмотрено применение комбинации по изобретению для изготовления лекарственного средства. В частности, в изобретении предусмотрено применение комбинации фармацевтической композиции по изобретению или набора по изобретению для изготовления лекарственного средства.

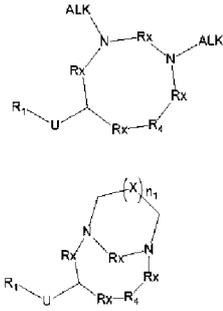
[478] В частности, в изобретении предусмотрены комбинация, комбинация фармацевтической композиции или набора частей по изобретению для применения при лечении и/или предотвращении рака. В изобретении дополнительно предусмотрено применение комбинации, комбинации фармацевтической композиции или набора частей по изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения и/или предотвращения рака. Изобретение дополнительно относится к способу лечения рака, который включает введение нуждающимся в этом видам млекопитающих терапевтически эффективного количества комбинации, комбинированной фармацевтической композиции или набора частей по изобретению.

[479] В частности, изобретение относится к способу лечения рака, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, комбинации антагониста аденозинового рецептора и ингибитора ENT. Конкретные варианты осуществления, относящиеся к антагонистам аденозинового рецептора и ингибиторам ENT, перечисленные выше, также применимы в контексте способов лечения по изобретению.

[480] В изобретение также предусмотрен способ отсрочки у пациента возникновения рака, включающий введение фармацевтически эффективного количества комбинации, комбинации фармацевтической композиции или набора частей по изобретению пациенту, нуждающемуся в этом.

Пронумерованные варианты осуществления

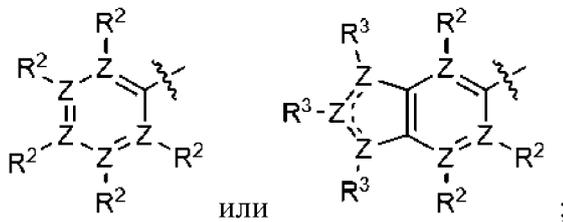
1. Соединение формулы I:



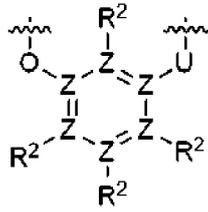
(I)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,

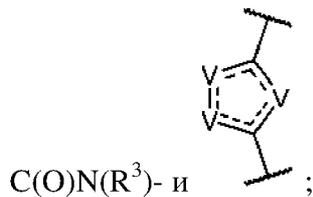
где

 R^1 представляет собой

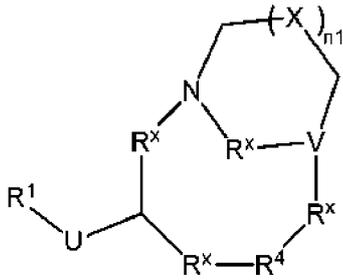
каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-OR^3$, $-R^3$, $-CO_2R^3$, $C(O)N(R^3)_2$, $-CH_2C(O)N(R^3)_2$ и $-CN$;

каждый R^3 независимо представляет собой $-H$ или ALK ; R^4 представляет собой

U выбран из группы, состоящей из $-C(O)-$, алкилена, $-O-$, $-N(R^3)-$, $-C(O)O-$, $-$

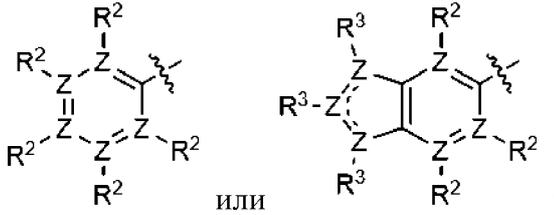
 $C(O)N(R^3)-$ икаждый R^x независимо выбран из алкилена,каждый V независимо выбран из $-C(R^3)-$, $-N(R^3)$, $-N-$, $-O-$; и Z представляет собой C ; или если R^2 отсутствует, Z представляет собой N .

2. Соединение формулы II:

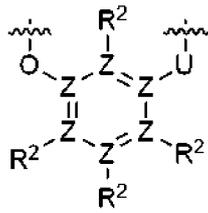


(II)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

 R^1 представляет собой

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-OR^3$, $-R^3$, $-CO_2R^3$, $C(O)N(R^3)_2$, $-CH_2C(O)N(R^3)_2$ и $-CN$;

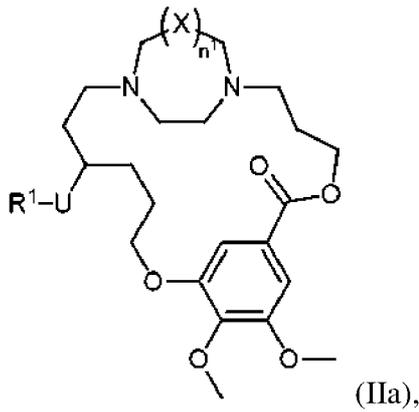
каждый R^3 независимо представляет собой $-H$ или ALK ; R^4 представляет собойX выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$, $-CHF-$, $-CF_2-$;каждый U независимо выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-N(R^3)-$, $-C(O)O-$, $-$

$C(O)N(R^3)-$, , $-C(O)-$ и алкилена;

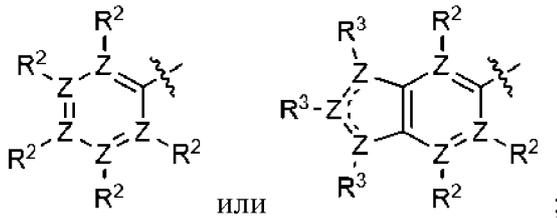
каждый R^x независимо выбран из алкилена;каждый V независимо выбран из $-C(R^3)-$, $-N(R^3)-$, $-N=$ и $-O-$;каждый Z независимо представляет собой C; или R^2 отсутствует и $Z=N$; и n^1 представляет собой число 0 или 1.

3. Соединение согласно пронумерованному варианту осуществления 2 формулы

Па:

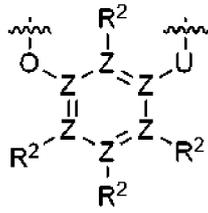


или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой



каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-OR^3$, $-R^3$, $-CO_2R^3$, $C(O)N(R^3)_2$, $-CH_2C(O)N(R^3)_2$ и $-CN$;

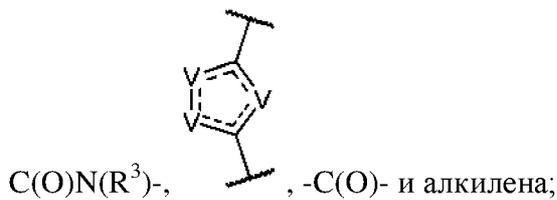
каждый R^3 независимо представляет собой $-H$ или ALK ;



R^4 представляет собой

X выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$, $-CHF-$, $-CF_2-$;

каждый U независимо выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-N(R^3)-$, $-C(O)O-$, $-$



каждый R^x независимо выбран из алкилена;

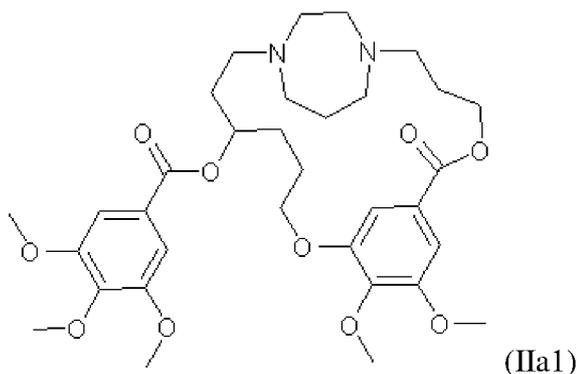
каждый V независимо выбран из $-C(R^3)-$, $-N(R^3)-$, $-N=$ и $-O-$;

каждый Z независимо представляет собой C ; или R^2 отсутствует и $Z=N$; и

n^1 представляет собой число 0 или 1.

4. Соединение согласно пронумерованному варианту осуществления 2 формулы

IIa1:



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

5. Соединение согласно любому из пронумерованных вариантов осуществления 2-4, выбранное из группы, состоящей из:

(12R)-74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоата;

(12S)-74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоата;

74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-этокси-4,5-диметоксибензоата;

74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-(2-амино-2-оксоэтил)-4,5-диметоксибензоата;

74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоата;

74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-хлор-3-метоксибензоата;

74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-фтор-3-метоксибензоата;

74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-1-(3,4,5-триметоксибензил)-1H-индазол-6-карбоксилата;

74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-2,6-диметилизоникотината;

74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,5-дихлор-4-метоксибензоата;

74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-2-бензил-4-хлор-2H-индазол-6-карбоксилата;

74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-хлор-1-метил-1H-индазол-6-карбоксилата;

74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-1-бензил-4-хлор-1H-индазол-6-карбоксилата;

74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-трифторбензоата;

74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-

бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-карбамоил-4,5-диметоксибензоата;
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-(бензилокси)-4,5-диметоксибензоата;
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-
бензо[d]имидазол-5-карбоксилата;
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата;
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-6-цианоникотината;
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-ацетилбензоата;
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-(трифторметил)бензоата;
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-6-(трифторметил)никотината;
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-6-метилникотината;
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4-дихлорбензоата;
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-хлор-3-фторбензоата;
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-хлорбензоата;
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-хлор-4-фторбензоата;
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-фторбензоата;
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-морфолинобензоата;
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-(трифторметокси)бензоата;
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-2-хлор-3,4-диметоксибензоата;
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-(метилсульфонил)бензоата;
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбоксилата;
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-1-метил-1H-индазол-6-карбоксилата;

- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-1-бензил-1H-индазол-6-карбоксилата;
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-бензо[d]тиазол-6-карбоксилата;
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбоксилата;
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-2-(трифторметил)изоникотината;
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-5,6-дихлорникотината;
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-6-хлор-5-фторникотината;
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-2-аминопиримидин-5-карбоксилата;
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-5-хлорникотината;
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-метоксибензоата;
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-метокси-3-(трифторметил)бензоата;
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-хлор-4-метоксибензоата;
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4-диметоксибензоата;
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-6-метоксиникотината;
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-5-метоксиникотината;
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-2-метоксипиримидин-5-карбоксилата;
- 16-фтор-74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоата;
- 16,16-дифтор-74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоата;
- N-(74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил)-3,4,5-триметоксибензамида;
- N-(74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил)-3,4,5-триметокси-N-метилбензамида;
- N-(16,16-дифтор-74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил)-3,4,5-триметоксибензамида;

N-(16,16-дифтор-74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил)-3,4,5-триметокси-N-метилбензамида;

N-((12R)-16,16-дифтор-74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил)-3,4,5-триметоксибензамида;

N-((12R)-16,16-дифтор-74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил)-3,4,5-триметокси-N-метилбензамида;

N-((12S)-16,16-дифтор-74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил)-3,4,5-триметоксибензамида;

N-((12S)-16,16-дифтор-74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил)-3,4,5-триметокси-N-метилбензамида,

и его фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

6. Соединение согласно любому из предыдущих пронумерованных вариантов осуществления, где соединение содержит только один хиральный центр.

7. Соединение согласно пронумерованному варианту осуществления 6, где соединение представляет собой рацемическую смесь, содержащую 'R'-изомер и 'S'-изомер.

8. Соединение согласно пронумерованному варианту осуществления 6, где соединение представляет собой 'R'-изомер.

9. Соединение согласно пронумерованному варианту осуществления 6, где соединение представляет собой 'S'-изомер.

10. Соединение согласно любому из пронумерованных вариантов осуществления 1-5, где соединение содержит более одного хирального центра.

11. Соединение согласно пронумерованному варианту осуществления 10, где хиральные центры независимо содержат 'R'- или 'S'-конфигурации.

12. Соединение согласно пронумерованному варианту осуществления 10, где хиральные центры имеют одинаковую конфигурацию.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из предыдущих пронумерованных вариантов осуществления и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

14. Фармацевтическая композиция согласно пронумерованному варианту осуществления 13, дополнительно содержащая антагонист аденозинового рецептора.

15. Фармацевтическая композиция согласно пронумерованному варианту осуществления 14, где антагонист аденозинового рецептора представляет собой антагонист рецептора A2A или A2B.

16. Фармацевтическая композиция согласно пронумерованному варианту осуществления 14, где антагонист аденозинового рецептора выбран из:

5-бром-2,6-ди-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-амин;

(S)-7-(5-метилфуран-2-ил)-3-(((6-([тетрагидрофуран-3-ил]окси)метил)пиримидин-2-ил)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амин;

6-(2-хлор-6-метилпиримидин-4-ил)-5-(4-фторфенил)-1,2,4-триазин-3-амин;

3-(2-амино-6-(1-((6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-

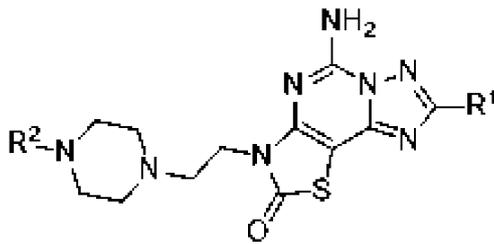
триазол-4-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилбензонитрила;

2-(2-фуранил)-7-(2-(4-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)-1-пиперазинил)этил)-7Н-пиразоло(4,3-е)(1,2,4)триазоло(1,5-с)пиримидин-5-амин;

3-(4-амино-3-метилбензил)-7-(2-фурил)-3Н-(1,2,3)триазоло(4,5-d)пиримидин-5-амин и

4-гидрокси-N-(4-метокси-7-морфолинобензо[d]тиазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксамид.

17. Фармацевтическая композиция согласно пронумерованному варианту осуществления 14, где антагонист аденозинового рецептора представляет собой соединение формулы (III):



(III)

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где:

R^1 = 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный арил, где гетероарильные или арильные группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из C1-C6 алкила и галогена;

R^2 = 6-членный арил или 6-членный гетероарил,

где гетероарильные или арильные группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, гетероциклила, алкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, карбонила, алкилкарбонила, аминокарбонила, гидроксикарбонила, гетероциклилкарбонила, алкилсульфоксида, алкилсульфонила, аминсульфонила, гетероциклилсульфонила, алкилсульфонимидоила, карбониламино, сульфониламино и алкилсульфоналкила;

указанные заместители необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из оксо, галогена, гидрокси, циано, алкила, алкенила, альдегида, гетероциклилалкила, гидроксиалкила, дигидроксиалкила, гидроксиалкиламиноалкила, аминоалкила, алкиламиноалкила, диалкиламиноалкила, (гетероциклил)(алкил)аминоалкила, гетероциклила, гетероарила, алкилгетероарила, алкина, алкокси, амина, диалкиламино, аминоалкилкарбониламино, аминокарбонилалкиламино, (аминокарбонилалкил)(алкил)амино, алкенилкарбониламино, гидроксикарбонила, алкилоксикарбонила, аминокарбонила, аминоалкиламинокарбонила, алкиламиноалкиламинокарбонила, диалкиламиноалкиламинокарбонила, гетероциклилалкиламинокарбонила, (алкиламиноалкил)(алкил)аминокарбонила, алкиламиноалкилкарбонила, диалкиламиноалкилкарбонила, гетероциклилкарбонила, алкенилкарбонила, алкинилкарбонила, алкилсульфоксида, алкилсульфоксидалкила, алкилсульфонила и алкилсульфоналкила;

или гетероарильная или арильная группы необязательно замещены двумя заместителями, которые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное арильное кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо; необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из оксо, галогена, гидроксигруппы, циано, алкила, алкенила, альдегида, гетероциклического алкила, гидроксипропан-2-ила, дигидроксипропан-2-ила, гидроксипропан-1-ила, аминоалкила, алкиламиноалкила, диалкиламиноалкила, (гетероциклического алкила)аминоалкила, гетероциклического алкила, гетероарила, алкилгетероарила, алкина, алкокси, амино, диалкиламино, аминоалкилкарбониламино, аминокарбонилалкиламино, (аминокарбонилалкиламино)амино, алкенилкарбониламино, гидроксикарбонила, алкилоксикарбонила, аминокарбонила, аминоалкиламинокарбонила, алкиламиноалкиламинокарбонила, диалкиламиноалкиламинокарбонила, гетероциклического алкиламинокарбонила, (алкиламиноалкиламино)аминокарбонила, алкиламиноалкилкарбонила, диалкиламиноалкилкарбонила, гетероциклического алкилкарбонила, алкенилкарбонила, алкинилкарбонила, алкилсульфоксида, алкилсульфоксидалкила, алкилсульфонилалкила и алкилсульфонилалкила.

18. Способ ингибирования ENT1 у пациента, нуждающегося в этом, включающий: введение указанному пациенту эффективного количества соединения согласно любому из пронумерованных вариантов осуществления 1-12.

19. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий: введение указанному пациенту эффективного количества соединения согласно любому из пронумерованных вариантов осуществления 1-12.

20. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий: введение указанному пациенту комбинации соединения согласно любому из пронумерованных вариантов осуществления 1-12 и антагониста аденозинового рецептора.

21. Способ согласно пронумерованному варианту осуществления 20, где соединение согласно любому из пронумерованных вариантов осуществления 1-12 вводят до, одновременно или после введения антагониста аденозинового рецептора.

22. Способ согласно любому из пронумерованных вариантов осуществления 20-21, где антагонист аденозинового рецептора представляет собой антагонист рецептора A2A или A2B.

23. Способ согласно пронумерованному варианту осуществления 20, где антагонист аденозинового рецептора выбран из:

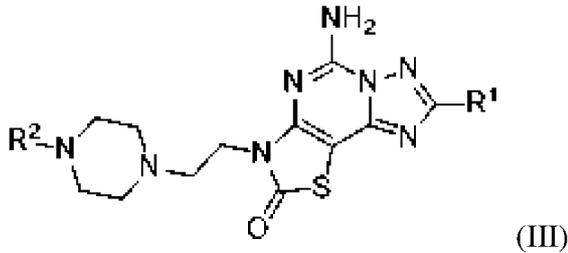
- 5-бром-2,6-ди-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-амин;
 - (S)-7-(5-метилфуран-2-ил)-3-((6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)метил)пиримидин-2-ил)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амин;
 - 6-(2-хлор-6-метилпиримидин-4-ил)-5-(4-фторфенил)-1,2,4-триазин-3-амин;
 - 3-(2-амино-6-(1-((6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилбензонитрилу;
 - 2-(2-фуранил)-7-(2-(4-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)-1-пиперазинил)этил)-7H-

пиразоло(4,3-е)(1,2,4)триазоло(1,5-с)пиримидин-5-амина;

3-(4-амино-3-метилбензил)-7-(2-фурил)-3Н-(1,2,3)триазоло(4,5-d)пиримидин-5-амина и

4-гидрокси-N-(4-метокси-7-морфолинобензо[d]тиазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксамид.

24. Способ согласно пронумерованному варианту осуществления 20, где антагонист аденозинового рецептора представляет собой соединение формулы (III):



или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где:

R^1 = 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный арил, где гетероарильные или арильные группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из C1-C6 алкила и галогена;

R^2 = 6-членный арил или 6-членный гетероарил,

где гетероарильные или арильные группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, гетероциклила, алкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, карбонила, алкилкарбонила, аминокарбонила, гидроксикарбонила, гетероциклилкарбонила, алкилсульфоксида, алкилсульфонила, аминсульфонила, гетероциклилсульфонила, алкилсульфонимидоила, карбониламино, сульфониламино и алкилсульфоналкила;

указанные заместители необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из оксо, галогена, гидрокси, циано, алкила, алкенила, альдегида, гетероциклилалкила, гидроксиалкила, дигидроксиалкила, гидроксиалкиламиноалкила, аминоалкила, алкиламиноалкила, диалкиламиноалкила, (гетероциклил)(алкил)аминоалкила, гетероциклила, гетероарила, алкилгетероарила, алкина, алкокси, амина, диалкиламино, аминоалкилкарбониламино, аминокарбонилалкиламино, (аминокарбонилалкил)(алкил)амино, алкенилкарбониламино, гидроксикарбонила, алкилоксикарбонила, аминокарбонила, аминоалкиламинокарбонила, алкиламиноалкиламинокарбонила, диалкиламиноалкиламинокарбонила, гетероциклилалкиламинокарбонила, (алкиламиноалкил)(алкил)аминокарбонила, алкиламиноалкилкарбонила, диалкиламиноалкилкарбонила, гетероциклилкарбонила, алкенилкарбонила, алкинилкарбонила, алкилсульфоксида, алкилсульфоксидалкила, алкилсульфонила и алкилсульфоналкила;

или гетероарильная или арильная группы необязательно замещены двумя заместителями, которые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное арильное кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, 5- или 6-членное

циклоалкильное кольцо или 5- или 6-членное гетероциклильное кольцо; необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из оксо, галогена, гидроксид, циано, алкила, алкенила, альдегида, гетероциклилалкила, гидроксилалкила, дигидроксилалкила, гидроксилалкиламиноалкила, аминоалкила, алкиламиноалкила, диалкиламиноалкила, (гетероциклил)(алкил)аминоалкила, гетероциклила, гетероарила, алкилгетероарила, алкина, алкокси, амино, диалкиламино, аминоалкилкарбониламино, аминокарбонилалкиламино, (аминокарбонилалкил)(алкил)амино, алкенилкарбониламино, гидроксикарбонила, алкилоксикарбонила, аминокарбонила, аминоалкиламинокарбонила, алкиламиноалкиламинокарбонила, диалкиламиноалкиламинокарбонила, гетероциклилалкиламинокарбонила, (алкиламиноалкил)(алкил)аминокарбонила, алкиламиноалкилкарбонила, диалкиламиноалкилкарбонила, гетероциклилкарбонила, алкенилкарбонила, алкинилкарбонила, алкилсульфоксида, алкилсульфоксидалкила, алкилсульфонила и алкилсульфоналкила.

25. Набор частей, содержащий:

(а) первую часть, содержащую эффективное количество соединения согласно любому из пронумерованных вариантов осуществления 1-12; и

(б) вторую часть, содержащую эффективное количество антагониста аденозинового рецептора.

26. Набор частей согласно пронумерованному варианту осуществления 25, где антагонист аденозинового рецептора представляет собой антагонист рецептора A2A или A2B.

27. Набор частей согласно пронумерованному варианту осуществления 25, где антагонист аденозинового рецептора выбран из:

5-бром-2,6-ди-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-амин;а;

(S)-7-(5-метилфуран-2-ил)-3-((6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)метил)пиримидин-2-ил)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амин;а;

6-(2-хлор-6-метилпиримидин-4-ил)-5-(4-фторфенил)-1,2,4-триазин-3-амин;а;

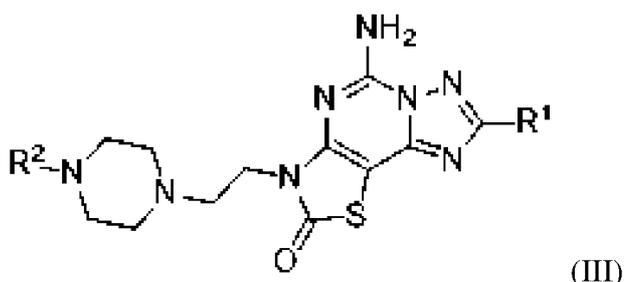
3-(2-амино-6-(1-((6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилбензонитрила;

2-(2-фуранил)-7-(2-(4-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)-1-пиперазинил)этил)-7H-пиразоло(4,3-е)(1,2,4)триазоло(1,5-с)пиримидин-5-амин;а;

3-(4-амино-3-метилбензил)-7-(2-фурил)-3H-(1,2,3)триазоло(4,5-d)пиримидин-5-амин;а и

4-гидрокси-N-(4-метокси-7-морфолинобензо[d]тиазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксамид;а.

28. Набор частей согласно пронумерованному варианту осуществления 25, где антагонист аденозинового рецептора представляет собой соединение формулы (III):



или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где:

R^1 =5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный арил, где гетероарильные или арильные группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из C1-C6 алкила и галогена;

R^2 =6-членный арил или 6-членный гетероарил,

где гетероарильные или арильные группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, гетероциклила, алкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, карбонила, алкилкарбонила, аминокарбонила, гидроксикарбонила, гетероциклилкарбонила, алкилсульфоксида, алкилсульфонила, аминсульфонила, гетероциклилсульфонила, алкилсульфонимидоила, карбониламино, сульфониламино и алкилсульфоналкила;

указанные заместители необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из оксо, галогена, гидрокси, циано, алкила, алкенила, альдегида, гетероциклилалкила, гидроксиалкила, дигидроксиалкила, гидроксиалкиламиноалкила, аминоалкила, алкиламиноалкила, диалкиламиноалкила, (гетероциклил)(алкил)аминоалкила, гетероциклила, гетероарила, алкилгетероарила, алкина, алкокси, амина, диалкиламино, аминоалкилкарбониламино, аминокарбонилалкиламино, (аминокарбонилалкил)(алкил)амино, алкенилкарбониламино, гидроксикарбонила, алкилоксикарбонила, аминокарбонила, аминоалкиламинокарбонила, алкиламиноалкиламинокарбонила, диалкиламиноалкиламинокарбонила, гетероциклилалкиламинокарбонила, (алкиламиноалкил)(алкил)аминокарбонила, алкиламиноалкилкарбонила, диалкиламиноалкилкарбонила, гетероциклилкарбонила, алкенилкарбонила, алкинилкарбонила, алкилсульфоксида, алкилсульфоксидалкила, алкилсульфонила и алкилсульфоналкила;

или гетероарильная или арильная группы необязательно замещены двумя заместителями, которые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное арильное кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо или 5- или 6-членное гетероциклильное кольцо; необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из оксо, галогена, гидрокси, циано, алкила, алкенила, альдегида, гетероциклилалкила, гидроксиалкила, дигидроксиалкила, гидроксиалкиламиноалкила, аминоалкила, алкиламиноалкила, диалкиламиноалкила, (гетероциклил)(алкил)аминоалкила, гетероциклила, гетероарила, алкилгетероарила, алкина, алкокси, амина, диалкиламино, аминоалкилкарбониламино, аминокарбонилалкиламино, (аминокарбонилалкил)(алкил)амино, алкенилкарбониламино,

гидроксикарбонила, алкилоксикарбонила, аминокарбонила, аминокиламинокарбонила, алкиламиноалкиламинокарбонила, диалкиламиноалкиламинокарбонила, гетероциклилалкиламинокарбонила, (алкиламиноалкил)(алкил)аминокарбонила, алкиламиноалкилкарбонила, диалкиламиноалкилкарбонила, гетероциклилкарбонила, алкенилкарбонила, алкинилкарбонила, алкилсульфоксида, алкилсульфоксидалкила, алкилсульфонила и алкилсульфоналкила.

ПРИМЕРЫ

[481] Настоящее изобретение будет лучше понято со ссылкой на следующие примеры. Эти примеры предназначены для представления конкретных вариантов осуществления изобретения и не предназначены для ограничения объема изобретения.

Используются следующие сокращения.

ТГФ: тетрагидрофуран;

ДХМ: дихлорметан;

EtOAc: этилацетат;

ACN: ацетонитрил;

TEA: триэтиламин;

DIPEA: N,N-диизопропилэтиламин;

EDCI: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид;

HAUT: (1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат;

DPPF : 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

HOBT: 1-гидроксибензотриазол;

DTAD : ди-трет-бутил-азодикарбоксилат;

EDC.HCl: N'-этилкарбодиимида гидрохлорид

N₂: газообразный азот;

мин.: минута;

ч.: час;

Na₂SO₄: сульфат натрия;

ТСХ: тонкослойная хроматография;

препаративная ВЭЖХ: препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография;

ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография;

SiO₂: силикагель;

K₂CO₃: карбонат калия;

LiOH: гидроксид лития.

DCC: N,N'-дициклогексилкарбодиимид

DMAP: 4-диметиламинопиридин

DEAD: диэтилазодикарбоксилат

PPh₃: трифенилфосфин

TBAF: тетра-н-бутиламмония фторид

TFA: трифторуксусная кислота

I. ХИМИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

[482] Данные МС, представленные в примерах, описанных ниже, были получены следующим образом.

ЖХ-МС записывали с использованием многомодового анализатора Agilent 6130 или 6130В (ИЭР+APCI).

Способы ЖХМС

Способ А

[483] Этот способ использовали для анализа промежуточных продуктов методом ЖХ-МС. Для хроматографии использовалась колонка ZORBAX Eclipse XDB-C18 2,1*30 мм (частицы 3,5 мкм. Методы обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,20 мин., 5% В за 0,01 мин., 5-95% В (0,01-1,00 мин.), 95-100% В (1,00-1,80 мин.), 5% В за 1,81 мин. с удержанием при 5% В в течение 0,39 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

Способ В

[484] Этот метод был использован для анализа соединений посредством ЖХ-МС. Колонка, используемая для хроматографии, представляла собой колонку Kinetex C18 50×2,1 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Градиент составлял 5% В за 0,40 мин. и 5-95% В за 0,40-3,00 мин., выдерживание на 95% В за 1,00 мин., затем 95-5% В за 0,01 мин., скорость потока 1,0 мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле.

Препаративная основная ЖХМС

[485] Способ, используемый для очистки препаративной ВЭЖХ:

Прибор: система полупрепаративной ВЭЖХ Gilson 281

Подвижная фаза: А: 10 мм NH₄HCO₃ в H₂O; В: ACN

Колонка: Waters Xbridge VEN C18, 100*30 мм*10 мкм

Скорость потока: 25 мл/мин.

Отслеживание длины волны: 220 и 254 нм

Таблица 2. Параметры ЖХМС

Время	В%
0,0	42
8,0	65
8,1	65

8,2	100
10,2	100
10,3	42
11,5	42

Препаративная кислотная ЖХМС

Прибор: система полупрепаративной ВЭЖХ Gilson 281

Подвижная фаза: А: HCl/H₂O=0,1% об./об.; В: ACN

Колонка: Phenomenex Luna C18, 100*30 мм*5 мкм

Скорость потока: 25 мл/мин.

Отслеживание длины волны: 220 и 254 нм

Время	В%
0,0	20
9,0	50
9,1	50
9,2	100
11,2	100
11,3	20
12,5	20

Способ А хиральной СЖХ:

Колонка: Chiralcel OD-3, вн. д. 50×4,6 мм, 3 мкм

Подвижная фаза: фаза А для CO₂, и фаза В для MeOH (0,05%DEA);

Градиент элюирования: 40% MeOH (0,05% DEA) в CO₂

Скорость потока: 3 мл/мин.; детектор: PDA

Температура колонки: 35С; обратное давление: 100 бар

Способ В хиральной СЖХ:

Колонка: Chiralpak IC-3, вн. д. 50×4,6 мм, 3 мкм

Подвижная фаза: А2=гептан; В2=80% EtOH (0,05%DEA)

Скорость потока: 1 мл/мин.

Длина волны: 220 нм

Температура колонки: 35С

Хиральная ВЭЖХ:

ХИРАЛЬНАЯ ВЭЖХ (колонка: SB 100×4,6 мм, 3,0 мкм, подвижная фаза, А: (60% ДХМ+20 мм NH₃); В: MeOH; расход: 3 мл/мин.; конц. насоса В: 10%-50,0% в 3,7 мин.; обнаружение: 254 нм.

ЯМР-анализа

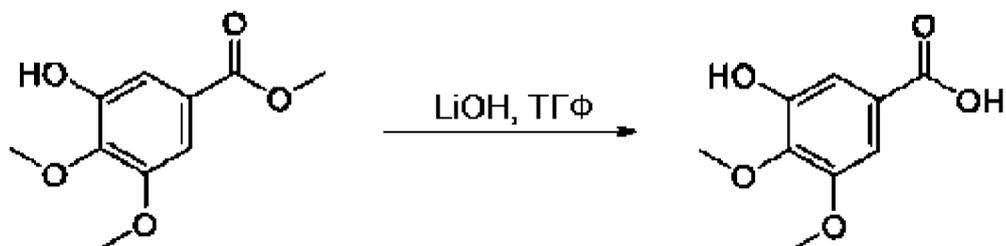
Данные ЯМР, представленные в примерах, описанных ниже, были получены следующим образом: ¹H-ЯМР: Bruker DPX 400 МГц. Сокращения мультиплетности, наблюдаемой в спектрах ЯМР, следующие: с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв

(квадруплет), м (мультиплет), уш (уширенный).

Растворители, реагенты и исходные материалы приобретались и использовались в том виде, в каком они были получены от коммерческих поставщиков, если не указано иное.

ПРИМЕР 1.1. СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

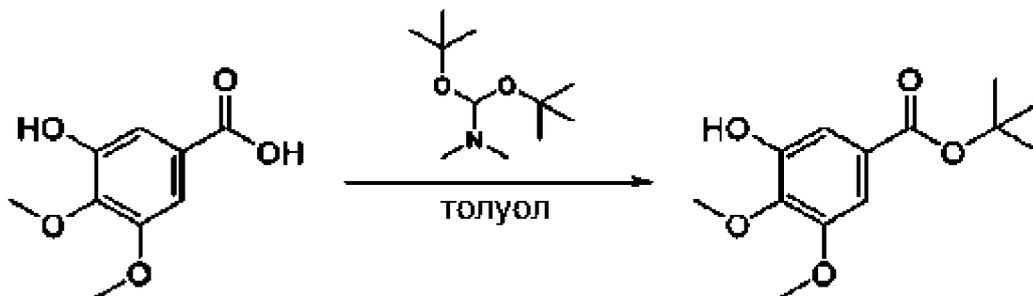
Промежуточное соединение 1.



[486] В раствор метил-3-гидрокси-4,5-диметоксибензоата (0,5 г, 2,35 ммоль) в тетрагидрофуране (9 мл) и метаноле (3 мл) добавляли LiOH·H₂O (495 мг, 11,75 ммоль) при 25°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли и остаток растворяли в воде (5 мл). Водную фазу подкисляли с помощью HCl (3 н.) до pH=4. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (4 × 5 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 1 (480 мг, неочищенное вещество) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d) δ 12,71 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,70 (с, 3H).

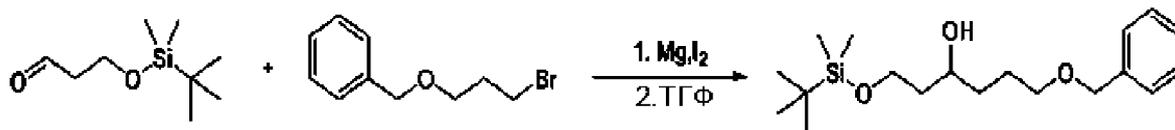
Промежуточное соединение 2.



[487] В раствор промежуточного соединения 1 (480 мг, 2,4 ммоль) в толуоле (8 мл) добавляли 1,1-ди-трет-бутокси-N,N-диметилметанамин (1,97 г, 9,6 ммоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 85°C в течение 1 ч. При к. т. реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 100/0 до 90/10) с получением промежуточного соединения 2 (300 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 7,26 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,19-7,16 (м, 1H), 5,84-5,80 (м, 1H), 3,98-3,94 (м, 3H), 3,93-3,89 (м, 3H), 1,60-1,57 (м, 9H)

Промежуточное соединение 3.

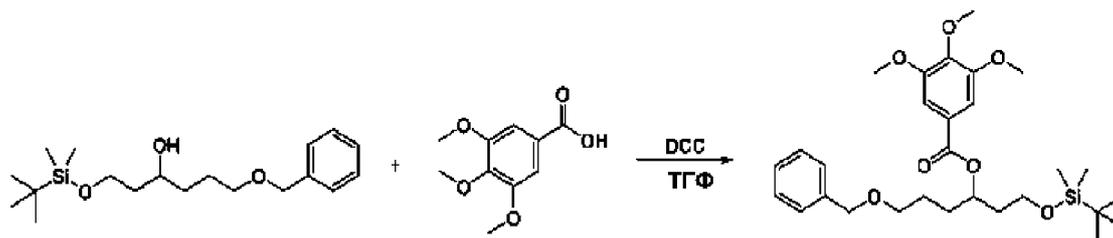


[488] Реагент Гриньяра получали следующей процедуры.

В смесь Mg (1,41 г, 58,1 ммоль) и I₂ (80,2 мг, 315,8 мкмоль) в тетрагидрофуране (40 мл) добавляли раствор ((3-бромпропокси)метил)бензола (11,1 г, 48,4 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Внутреннюю температуру повышали от 25°C до 65°C. Mg почти полностью поглощался и внутреннюю температуру охлаждали от 65°C до 25°C. Оставшийся Mg фильтровали с получением желтого раствора тетрагидрофурана, который непосредственно использовали для следующей стадии. В раствор промежуточного соединения 63 (11,0 г, 58,4 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли реагент Гриньяра (70 мл раствора тетрагидрофурана) при 0°C. Затем реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в водный раствор NH₄Cl (200 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, суспензию фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 100:0 до 90:10) с получением промежуточного соединения 3 (4,24 г, выход 26%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400МГц $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ м.д. 7,26-7,18 (м, 5 H), 4,44 (с, 2H), 3,83-3,79 (м, 3H), 3,43 (с, 3 H), 1,64-1,47 (м, 6 H), 0,82 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

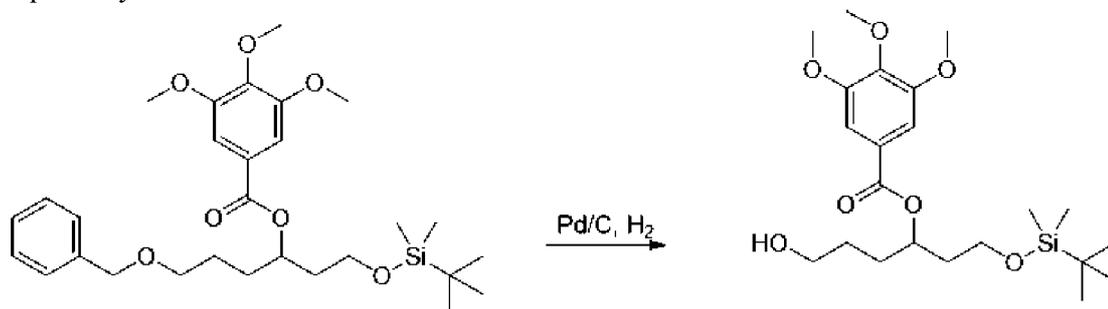
Промежуточное соединение 4.



[489] В раствор промежуточного соединения 3 (4,94 г, 14,6 ммоль) и промежуточного соединения 2 (3,72 г, 17,5 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли DCC (4,52 г, 21,9 ммоль) и DMAP (2,67 г, 21,9 ммоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 100/0 до 90/10) с получением промежуточного соединения 4 (4,9 г, выход 63%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) $\delta=7,36\text{-}7,25$ (м, 7H), 5,31-5,17 (м, 1H), 4,50-4,44 (м, 2H), 3,92-3,85 (м, 8H), 3,73-3,65 (м, 2H), 3,52-3,43 (м, 2H), 2,01-1,61 (м, 6H), 0,90-0,81 (м, 10H), 0,09-0,03 (м, 6H).

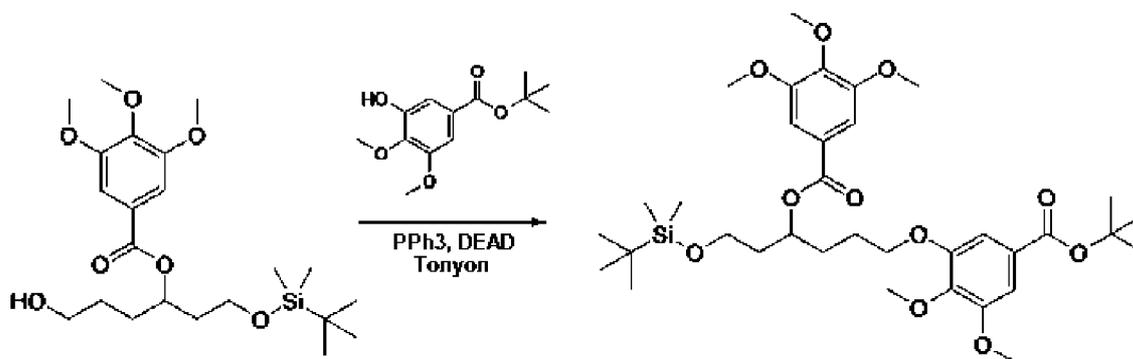
Промежуточное соединение 5.



[490] В раствор Pd/C (150 мг, чистота 10%) в метаноле (20 мл) добавляли промежуточное соединение 4 (1,4 г, 2,63 ммоль) при 20°C. Смесь продували и дегазировали с помощью H_2 3 раза и перемешивали при 20°C в течение 3 ч. в атмосфере H_2 (15 фунтов/кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 5 (800 мг, выход 61%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ м.д. 7,28-7,25 (м, 2H), 5,30-5,20 (м, 1H), 3,91-3,86 (м, 9H), 3,73-3,62 (м, 4H), 2,03-1,84 (м, 2H), 1,84-1,74 (м, 2H), 1,68-1,59 (м, 2H), 1,45-1,37 (м, 1H), 0,86-0,84 (м, 9H), 0,03-0,02 (м, 6H)

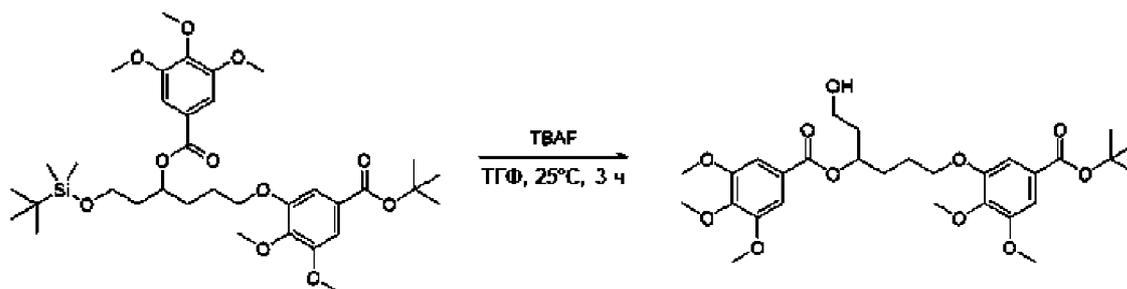
Промежуточное соединение 6.



[491] В раствор промежуточного соединения 5 (700 мг, 1,58 ммоль) и промежуточного соединения 2 (442,36 мг, 1,74 ммоль) в толуоле (8 мл) добавляли трифенилфосфин (705,18 мг, 2,69 ммоль, 1,7 экв.). Затем DEAD (479,7 мг, 2,37 ммоль) добавляли при 0°C. После добавления смесь перемешивали при 115°C в течение 6 ч. Растворитель удаляли и неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ТСХ (элюировали с помощью петролейного эфира/этилацетата=2/1) с получением промежуточного соединения 6 (603 мг, выход 56%) в виде бесцветного масла.

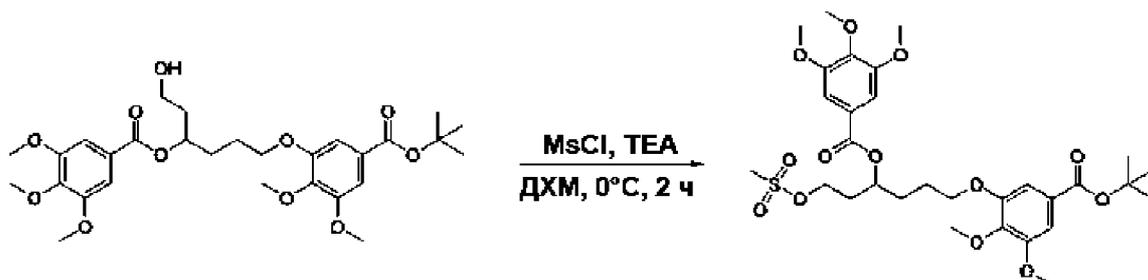
^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3\text{-d}$ 400МГц) δ м.д. 7,26-7,22 (м, 4H), 7,21-7,17 (м, 2H), 7,16-7,13 (м, 1H), 5,34-5,28 (м, 1H), 4,07-4,00 (м, 2H), 3,96-3,91 (м, 4H), 3,91-3,83 (м, 18H), 3,74-3,65 (м, 2H), 2,04-1,78 (м, 6H), 1,58-1,54 (м, 20H), 0,94-0,78 (м, 9H), 0,04-0,04 (м, 6H)

Промежуточное соединение 7.



[492] В раствор промежуточного соединения 6 (440 мг, 648,13 мкмоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли тетрабутиламмония фторид (972,19 мкл, 1 М, 1,5 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь медленно гасили водой (20 мл) при 0°C, экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки на силикагеле (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат= от 20/1 до 0/1) с получением промежуточного соединения 7 (250 мг, выход 68%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 587,2 (M+Na)⁺ (вычислено: 564,2)

Промежуточное соединение 8.

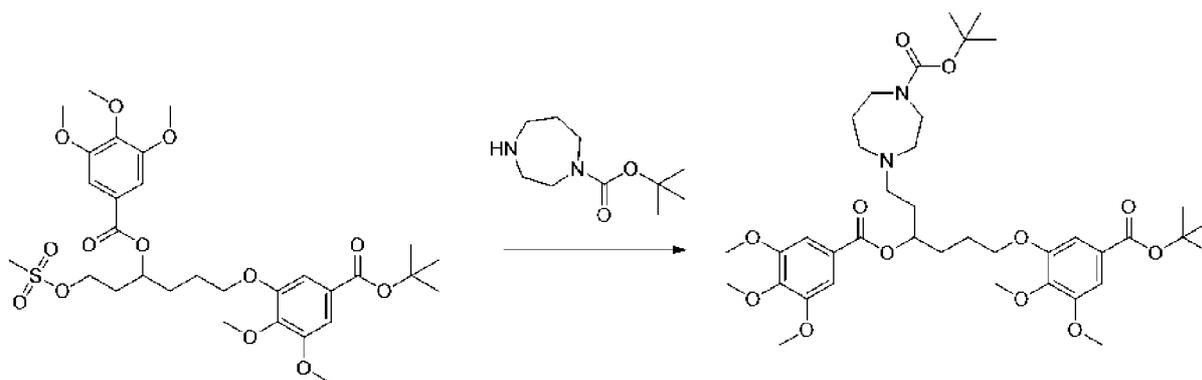


[493] В смесь промежуточного соединения 7 (250 мг, 442,78 мкмоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли триэтиламин (89,61 мг, 885,55 мкмоль) и метансульфонилхлорид (76,08 мг, 664,16 мкмоль) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 0°C и в течение 2 ч. Реакционную смесь медленно гасили водой (10 мл) при 0°C, экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат= 1/1) с получением промежуточного соединения 8 (210 мг, выход 74%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 665,2 (M+Na)⁺ (вычислено: 642,2).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d) δ м.д. 7,22 (с, 2H), 7,16 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,15-7,13 (м, 1H), 5,31 (уш. т, J=5,9 Гц, 1H), 4,32-4,20 (м, 2H), 4,01 (уш. д, J=6,5 Гц, 2H), 3,84 (с, 9H), 3,82 (с, 3H), 3,81-3,79 (с, 3H), 2,93-2,90 (с, 3H), 2,17-2,10 (м, 2H), 1,93-1,80 (м, 4H), 1,51 (с, 9H).

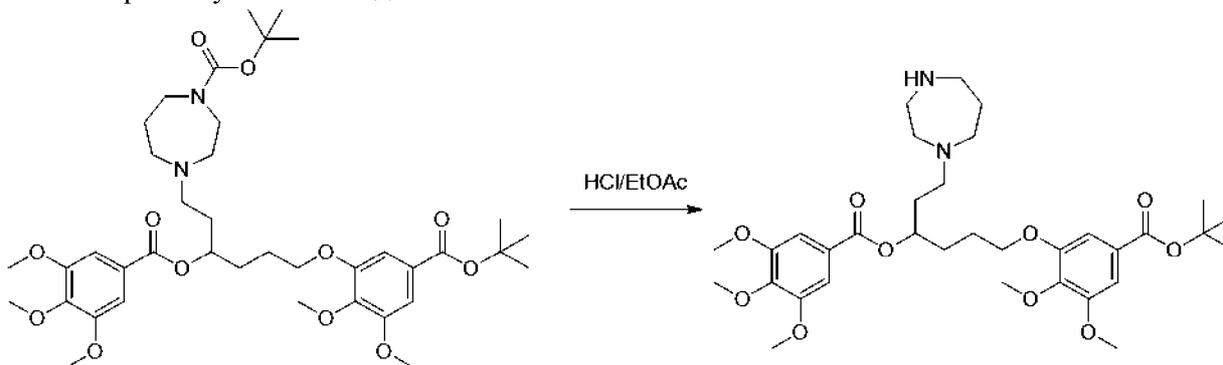
Промежуточное соединение 9.



[494] В раствор промежуточного соединения 8 (210 мг, 326,74 мкмоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли трет-бутил-1,4-дiazепан-1-карбоксилат (65,44 мг, 326,74 мкмоль), йодид калия (54,24 мг, 326,74 мкмоль) и K_2CO_3 (225,79 мг, 1,63 ммоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением промежуточного соединения 9 (220 мг, выход 90%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 747,4 ($M+H$)⁺ (вычислено: 746,4)

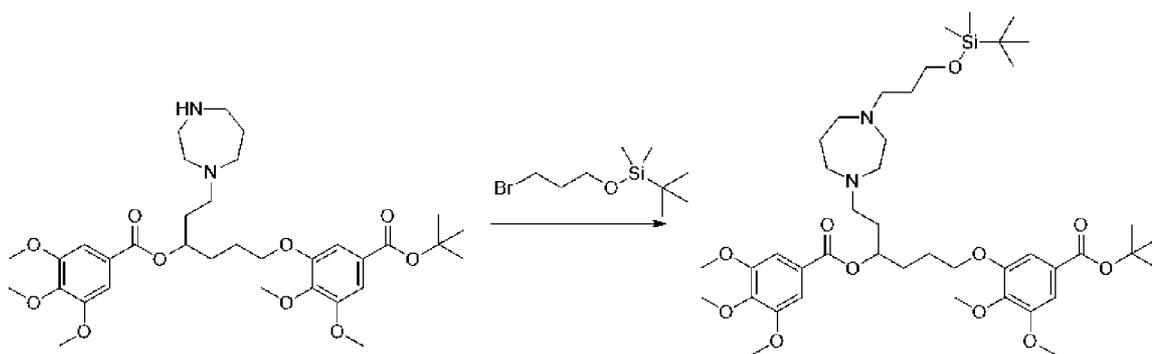
Промежуточное соединение 10.



[495] В смесь промежуточного соединения 9 (220 мг, 294,56 мкмоль) в этилацетате (3 мл) добавляли $HCl/EtOAc$ (5 мл, 4 М) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного соединения 10 (220 мг, неочищенное вещество, соль HCl) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно для следующей стадии, без любой дополнительной очистки.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 647,4 ($M+H$)⁺ (вычислено: 646,3)

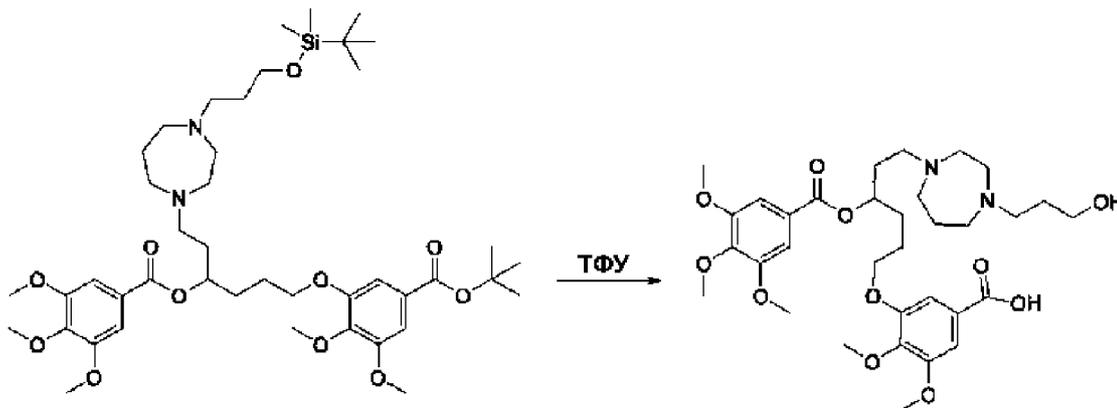
Промежуточное соединение 11.



[496] В смесь промежуточного соединения 10 (220 мг, 340,15 мкмоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли K_2CO_3 (141,03 мг, 1,02 ммоль) и (3-бромпропокси)(трет-бутил)диметилсилан (103,37 мг, 408,18 мкмоль) при $25^\circ C$. Реакционную смесь перемешивали при $25^\circ C$ в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного соединения 11 (200 мг, выход 72%) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки.

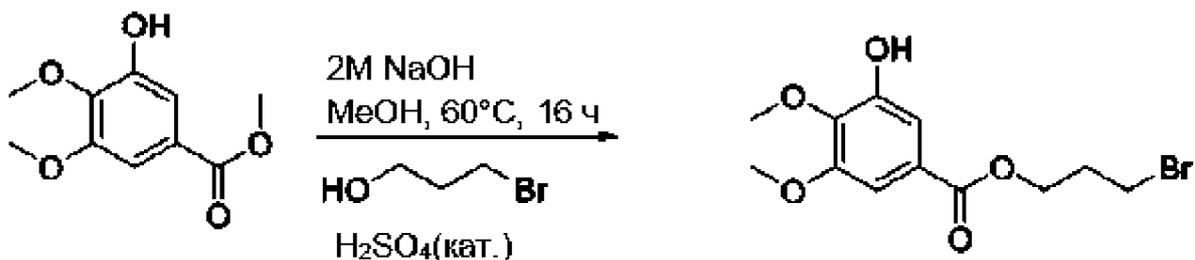
ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 819,5 ($M+H$)⁺ (вычислено: 818,4)

Промежуточное соединение 12.



[497] В раствор промежуточного соединения 11 (50 мг, 61,04 мкмоль) в дихлорметане (1,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл) при $20^\circ C$. Реакционную смесь перемешивали при $20^\circ C$ в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха и получали неочищенное промежуточное соединение 12 (50 мг, неочищенное вещество) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 649,4 ($M+H$)⁺ (вычислено: 648,3)

Промежуточное соединение 13.



[498] NaOH (2 M, 200 мл) добавляли в раствор метил-3-гидрокси-4,5-диметоксибензоата (25,0 г, 118 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (200 мл) и полученную смесь перемешивали в атмосфере N_2 в течение 16 ч. при 60°C . Смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Смесь подкисляли до $\text{pH}=2-3$ с помощью 6 M HCl. Осадок собирали фильтрацией и промывали с помощью вода (3×50 мл), получая 3-гидрокси-4,5-диметоксибензойную кислоту (20 г, 86%) в виде грязно-белого твердого вещества.

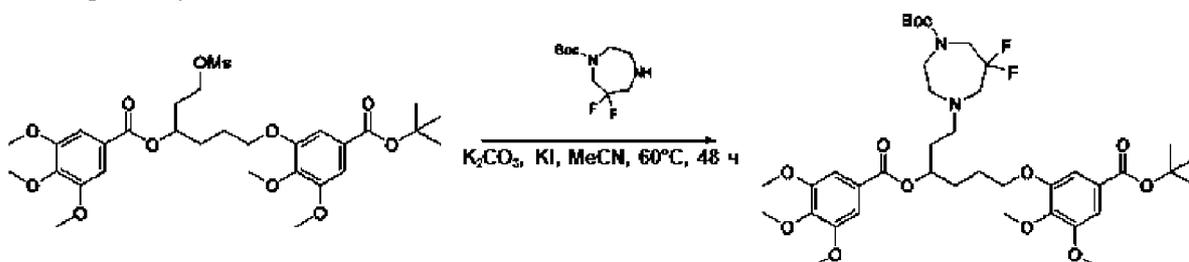
ЖХ-МС (ES+) m/z : 199 (M+H)⁺ (вычислено: 198,0).

[499] В перемешиваемую смесь 3-гидрокси-4,5-диметоксибензойной кислоты (20,0 г, 101 ммоль, 1,0 экв.) и 3-бромпропанола (56,1 г, 404 ммоль, 4,0 экв.) добавляли H_2SO_4 (0,99 г, 10,1 ммоль, 0,1 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 10-20 мин. при 120°C и затем при 100°C в течение 4 ч. Смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем разбавляли с помощью EtOAc (300 мл) и последовательно промывали с помощью H_2O (100 мл), насыщ. раствора NH_4CO_3 (2×100 мл) и солевого раствора (100 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка, силикагель C18; подвижная фаза, MeCN в воде (0,05% TFA), от 30% до 70% градиента за 10 мин.; детектор, УФ 254 нм) с получением промежуточного соединения 13 (21 г, выход 65%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) m/z : 319 (M+H)⁺ (вычислено: 318,0).

^1H ЯМР(300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,62 (уш., 1H), 7,16 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 4,36-4,31 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,68-3,63 (м, 2H), 2,28-2,22 (м, 2H).

Промежуточное соединение 14.



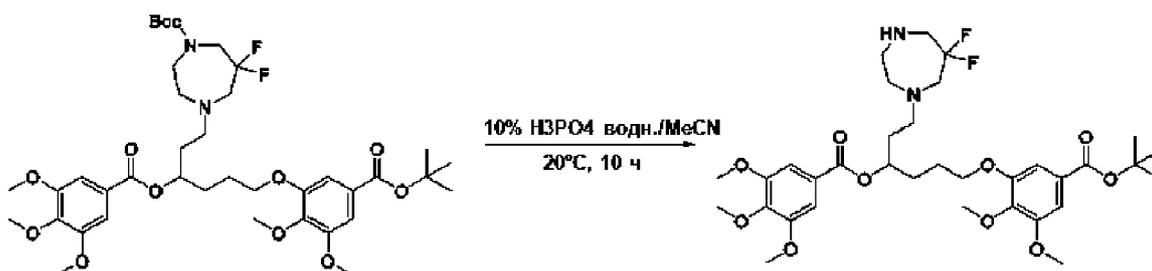
[500] В раствор промежуточного соединения 8 (3,4 г, 5,29 ммоль) в ACN (50 мл) добавляли трет-бутил-6,6-дифтор-1,4-дiazепан-1-карбоксилат (1,50 г, 6,35 ммоль, 1,2 экв.), K_2CO_3 (3,66 г, 26,45 ммоль, 5 экв.) и KI (878,17 мг, 5,29 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 60 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc

(100 мл) и перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Затем смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=от 6/1 до 3/1) с получением промежуточного соединения 14 (1,93 г, выход 47%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 783,4 (M+H)⁺ (вычислено: 782,4)

¹H ЯМР: (400МГц, CDCl₃) δ=7,29 (с, 2H), 7,24-7,21 (м, 2H), 5,35 (уш. с, 1H), 4,10-4,03 (м, 2H), 3,91 (с, 9H), 3,89 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,52-3,48 (м, 4H), 2,99-2,95 (м, 4H), 2,78-2,65 (м, 4H), 1,92 (уш. с, 4H), 1,59 (с, 9H), 1,45 (с, 9H)

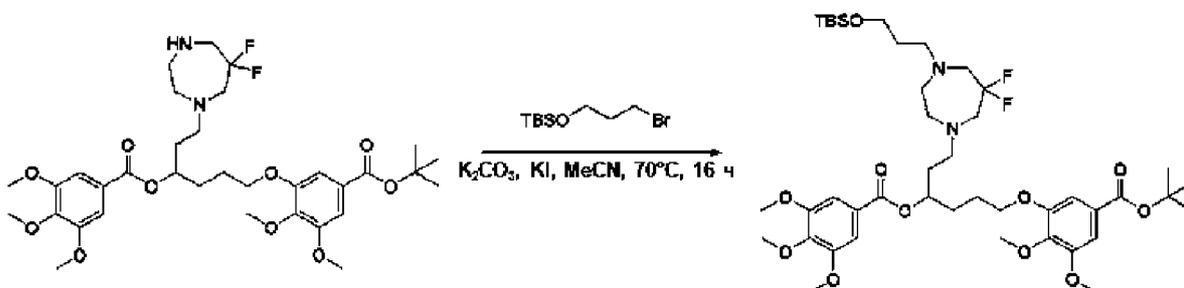
Промежуточное соединение 15.



[501] В раствор промежуточного соединения 14 (1100 мг, 1,41 ммоль, 1 экв.) в ACN (22 мл) добавляли воду (66 мл) и 40% H₃PO₄ в воде (64,67 г, 659,98 ммоль, 38,50 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью ДХМ (100 мл × 3). Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и солевым раствором, сушили с помощью Na₂SO₄. Раствор концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью петролейного эфира: этилацетата (от 5/1 до 0/1) с получением промежуточного соединения 15 (290 мг, выход 30%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 683,3 (M+H)⁺ (вычислено: 682,3)

Промежуточное соединение 16.



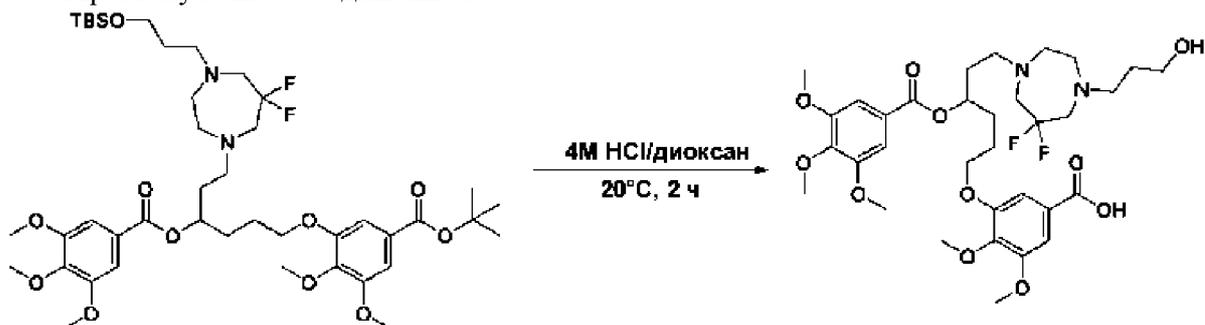
[502] В раствор промежуточного соединения 15 (330 мг, 483,34 мкмоль, 1 экв.) в ACN (6 мл) добавляли KI (80,23 мг, 483,34 мкмоль, 1 экв.), K₂CO₃ (200,41 мг, 1,45 ммоль, 3 экв.) и (3-бромпропокси)(трет-бутил)диметилсилан (979,25 мг, 3,87 ммоль, 8 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ (30 мл) и перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Затем смесь фильтровали.

Осадок на фильтре промывали с помощью ДХМ (10 мл×3). Фильтрат концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/EtOAc=3/1, R_f=0,29) с получением промежуточного соединения 16 (405 мг, выход 98%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 855,4 (M+H)⁺ (вычислено: 854,5)

¹H ЯМР: (400МГц, CDCl₃) δ=7,30 (с, 2H), 7,23 (к, J =1,8 Гц, 2H), 5,31 (уш. с, 1H), 4,08 (уш. с, 2H), 3,93-3,87 (м, 15H), 3,65 (т, J =6,2 Гц, 2H), 3,08-2,89 (м, 4H), 2,75-2,57 (м, 8H), 2,01-1,79 (м, 6H), 1,68-1,61 (м, 2H), 1,59 (с, 9H), 0,91-0,86 (м, 9H), 0,05 (с, 6H)

Промежуточное соединение 17.

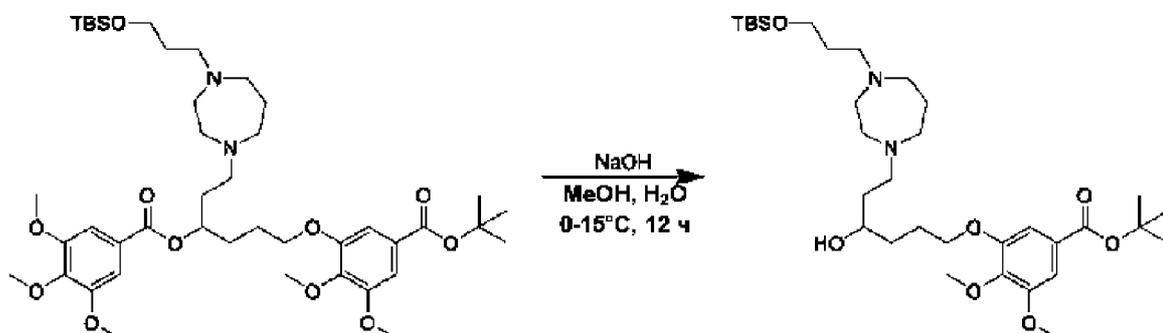


[503] Раствор промежуточного соединения 16 (400 мг, 467,79 мкмоль, 1 экв.) в HCl/диоксане (4 М, 40,00 мл, 342,03 экв.) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18, 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; В%: 38%-68%, 9 мин.) с получением промежуточного соединения 17 (285 мг, выход 89%) в виде грязно-белого твердого вещества.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 685,3 (M+H)⁺ (вычислено: 684,3)

¹H ЯМР: (400МГц, CDCl₃) δ=7,21 (д, J =6,9 Гц, 4H), 5,25 (уш. с, 1H), 4,05 (уш. с, 2H), 3,84 (с, 15H), 3,77 (т, J =5,4 Гц, 2H), 3,02-2,89 (м, 4H), 2,73-2,58 (м, 8H), 1,89-1,72 (м, 6H), 1,65 (квин, J =5,6 Гц, 2H)

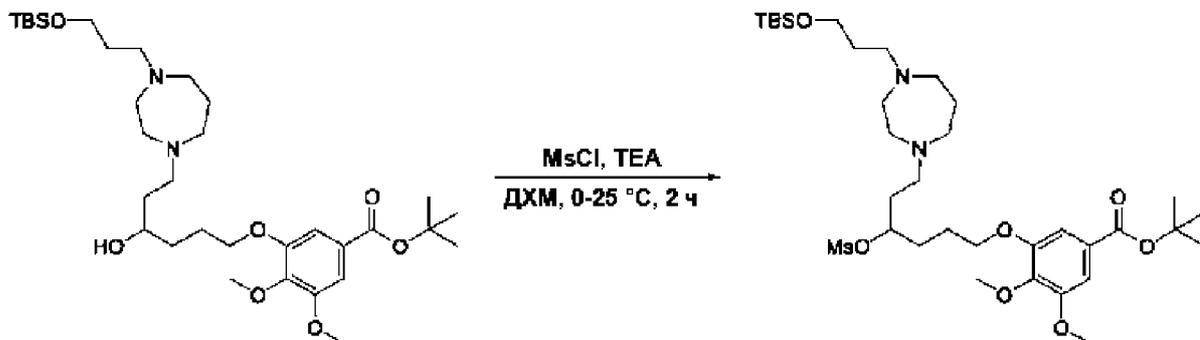
Промежуточное соединение 18.



[504] В раствор промежуточного соединения 6 (500 мг, 610,42 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (8 мл), MeOH (8 мл) и H₂O (8 мл) добавляли NaOH (244,15 мг, 6,10 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и раствор экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Органический слой объединяли и промывали с помощью воды (20 мл), сушили над

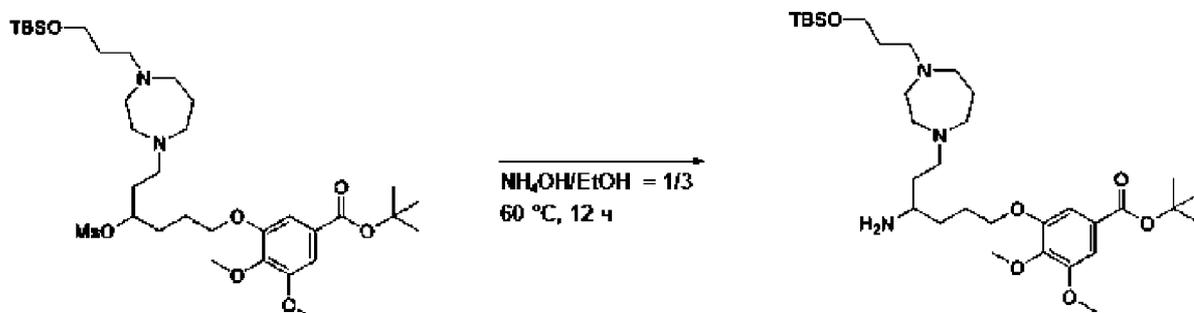
Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной кислотной ВЭЖХ с получением промежуточного соединения 18 (65 мг, выход 11,5%) в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 19.



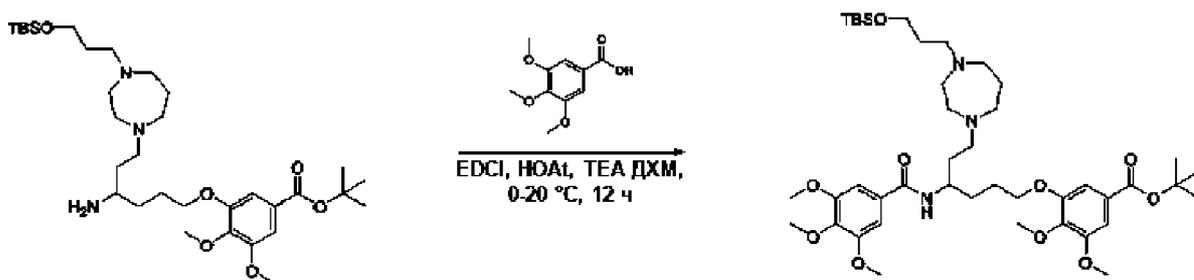
[505] В раствор промежуточного соединения 18 (96 мг, 153,63 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТЕА (46,62 мг, 406,86 мкмоль) и мезилхлорид (26,4 мг, 230,43 мкмоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью ледяной воды (10 мл) и экстрагировали с помощью дихлорметана (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного промежуточного соединения 19 (80 мг) в виде желтого масла и использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 20.



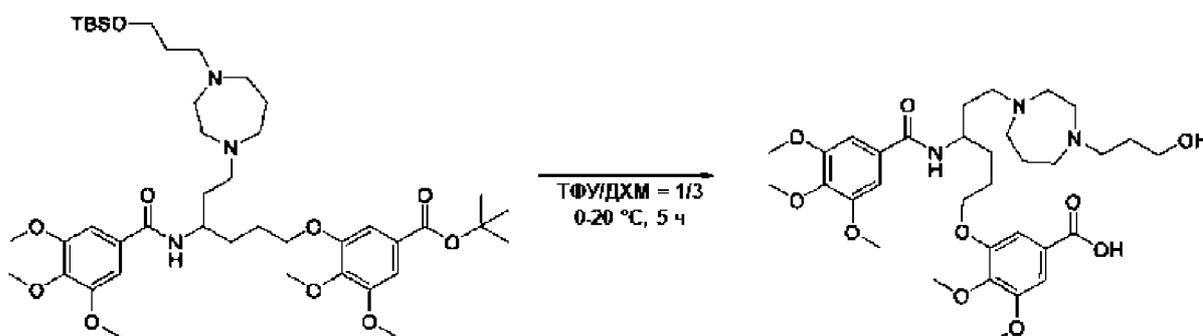
[506] В раствор промежуточного соединения 19 (80 мг, 113,76 мкмоль, 1 экв.) в этаноле (1 мл) добавляли NH_4OH (0,3 мл, чистота 30%) при 20°C , и смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного соединения 20 (70 мг) в виде желтого масла, используемого без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 21.



[507] В раствор промежуточного соединения 1 (28,56 мг, 113,76 мкмоль, 1,1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли TEA (68,11 мг, 673,12 мкмоль), EDCI (53,76 мг, 280,49 мкмоль) и HOAt (30,52 мг, 224,35 мкмоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. Затем промежуточное соединение 20 (70 мг, 112,21 мкмоль, 1 экв.) добавляли. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного промежуточного соединения 21 (160 мг, неочищенное вещество) в виде желтого масла, используемого без дополнительной очистки.

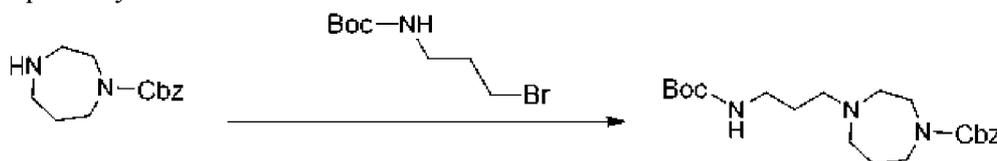
Промежуточное соединение 22.



В раствор промежуточного соединения 21 (100 мг, 122,2 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли TFA (1,5 мл, 20,3 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением промежуточного соединения 22 (41,0 мг, выход 48%) в виде желтого масла.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 648,3 ($M+H$)⁺ (вычислено: 647,3)

Промежуточное соединение 23.

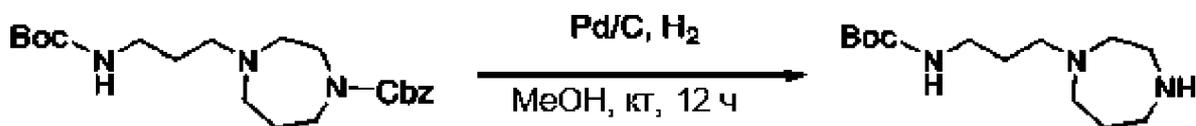


[508] В раствор бензил-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (2000 мг, 8,54 ммоль, 1,77 мл) в АСН (30 мл) добавляли трет-бутил-(3-бромпропил)карбамат (2,03 г, 8,54 ммоль), КІ (283,41 мг, 1,71 ммоль) и DIPEA (2,21 г, 17,07 ммоль, 2,97 мл), перемешивали при 100°C в течение 12 ч., который оставался все еще белой суспензией. Смесь непосредственно концентрировали и выливали в H₂O (30 мл). Затем ее экстрагировали с помощью ДХМ (40 мл x 2) и сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле

(EtOAc/EtOAc/MeOH=10/1) с получением промежуточного соединения 23 (2,7 г, выход 81%) в виде желтого масла.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 392,3 ($M+H$)⁺ (вычислено: 391,2)

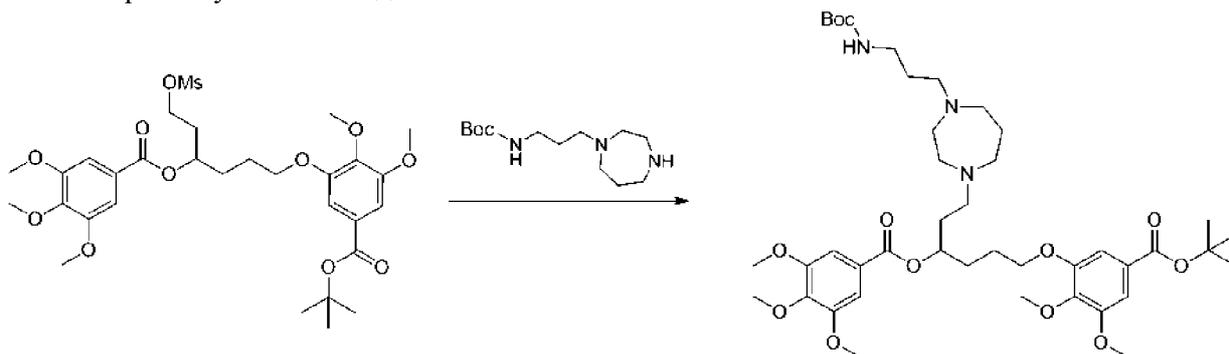
Промежуточное соединение 24.



В смесь промежуточного соединения 23 (1,5 г, 3,83 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (2 г, 3,83 ммоль, чистота 10%, 1 экв.) в атмосфере H₂ при атмосфере 20 фунтов/кв. дюйм, перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь непосредственно фильтровали целитом и фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного промежуточного соединения 24 (750 мг, выход 76%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-d₄) δ 3,08 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,97-2,90 (м, 4H), 2,75-2,69 (м, 4H), 2,58-2,52 (м, 2H), 1,86-1,79 (м, 2H), 1,70-1,61 (м, 2H), 1,43 (с, 9H)

Промежуточное соединение 25.

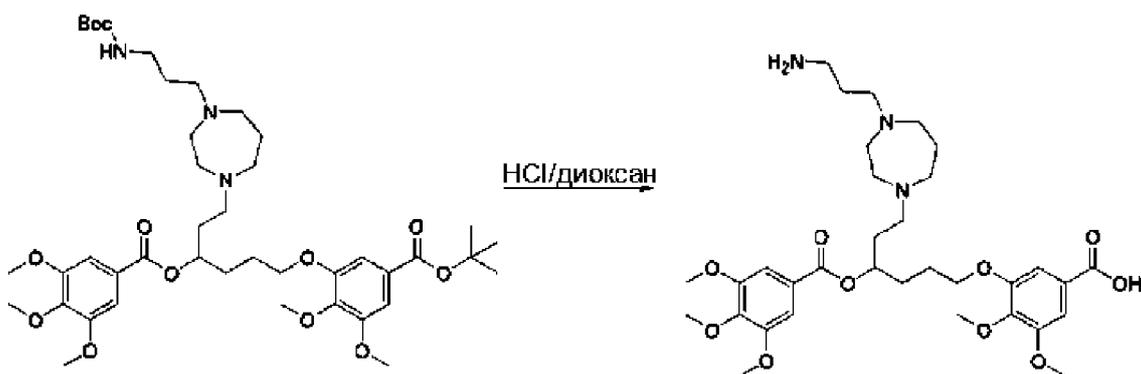


[509] В раствор промежуточного соединения 8 (1,7 г, 2,65 ммоль, 1 экв.) и промежуточного соединения 24 (748,84 мг, 2,91 ммоль, 1,1 экв.) в MeCN (20 мл) добавляли KI (439,08 мг, 2,65 ммоль, 1 экв.) и K₂CO₃ (1,83 г, 13,23 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (100 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, с элюированием (петролейный эфир/EtOAc=от 1/1 до ДХМ/MeOH=10/1) с получением промежуточного соединения 25 (2 г, выход 94%) в виде желтого масла.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 804,3 ($M+H$)⁺ (вычислено: 803,5)

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d) δ 7,31 (с, 2H), 7,22 (с, 2H), 5,38-5,27 (м, 1H), 4,12-4,09 (м, 2H), 3,89-3,85 (м, 9H), 3,84 (д, J=4,4 Гц, 6H), 3,09 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,91-2,76 (м, 8H), 2,73-2,61 (м, 4H), 2,02-1,82 (м, 8H), 1,70 (квин, J=7,1 Гц, 2H), 1,59 (с, 9H), 1,44 (с, 9H).

Промежуточное соединение 26.

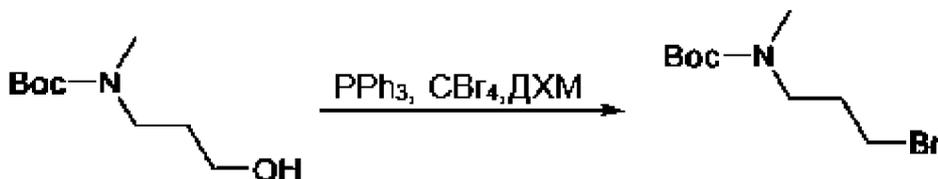


[510] В раствор промежуточного соединения 25 (500 мг, 621,91 мкмоль, 1 экв.) добавляли HCl/диоксан (4 М, 155,48 мкл, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного промежуточного соединения 26 (380 мг, выход 94%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 648,2 (M+H)⁺ (вычислено: 647,3)

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-d₄) δ 7,19 (с, 2H), 7,18-7,16 (м, 2H), 5,25-5,15 (м, 1H), 4,05-3,99 (м, 2H), 3,77-3,75 (м, 9H), 3,72 (д, J=2,9 Гц, 10H), 3,52-3,40 (м, 4H), 3,31-3,24 (м, 2H), 3,23 (уш. с, 1H), 3,19 (уш. с, 1H), 2,93 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,25 (уш. с, 2H), 2,20-2,12 (м, 2H), 2,08-1,98 (м, 2H), 1,96-1,91 (м, 2H), 1,89-1,81 (м, 2H).

Промежуточное соединение 27.

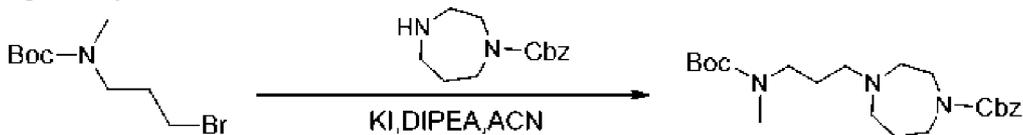


[511] В раствор трет-бутил-N-(3-гидроксипропил)-N-метил-карбамата (2 г, 10,57 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли трифенилфосфин (4,16 г, 15,85 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C, затем тетрабромметан (5,26 г, 15,85 ммоль, 1,5 экв.) добавляли и перемешивали в течение 30 мин. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=от 10/1 до 5/1) с получением промежуточного соединения 27 (2 г, выход 75%) в виде желтой жидкости.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 195,7 (M+H-56)⁺ (вычислено: 251,05)

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,41-3,37 (м, 2H), 3,36-3,31 (м, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,11-2,03 (м, 2H), 1,45 (с, 9H)

Промежуточное соединение 28.



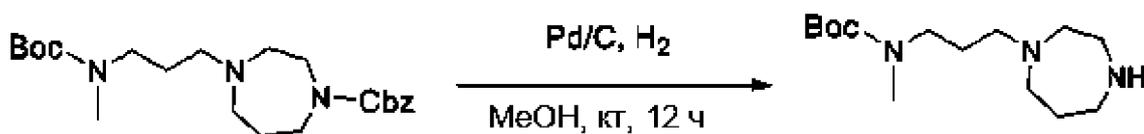
[512] В раствор промежуточного соединения 27 (753,34 мг, 2,99 ммоль, 1,4 экв.) и бензил-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (500 мг, 2,13 ммоль, 1 экв.) в MeCN (30 мл),

добавляли KI (70,85 мг, 426,82 мкмоль, 0,2 экв.) и DIPEA (551,63 мг, 4,27 ммоль, 2 экв.), реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали в вакууме и выливали в H₂O (30 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от EtOAc до ДХМ/MeOH=20/1) с получением промежуточного соединения 28 (800 мг, выход 92%) в виде коричневой жидкости.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 406,1 (M+H)⁺ (вычислено: 405,3)

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,41-7,27 (м, 5H), 5,16-5,09 (м, 2H), 3,60-3,51 (м, 4H), 3,27-3,21 (м, 2H), 2,84 (уш. с, 3H), 2,81-2,65 (м, 4H), 2,61-2,45 (м, 2H), 1,91-1,82 (м, 2H), 1,79-1,67 (м, 2H), 1,45 (д, J=1,8 Гц, 9H)

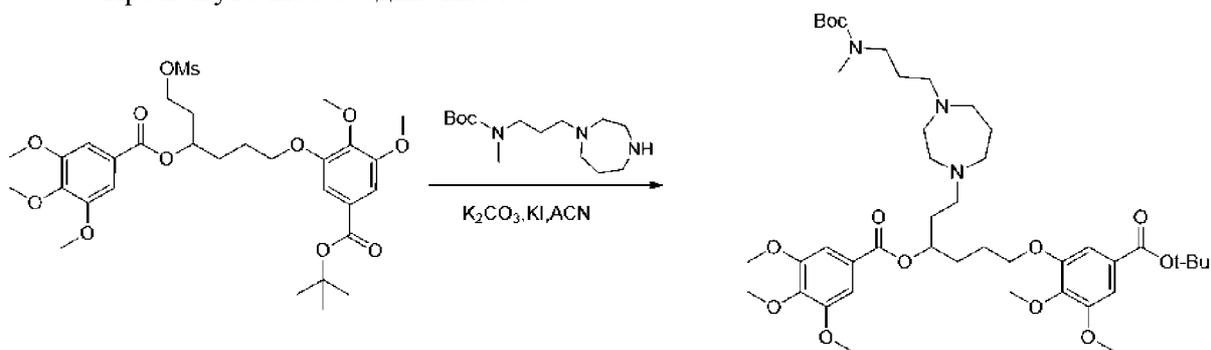
Промежуточное соединение 29.



[513] В смесь промежуточного соединения 28 (800 мг, 1,97 ммоль, 1 экв.) в MeOH (15 мл) добавляли Pd/C (800 мг, 1,97 ммоль, чистота 10%, 1,00 экв.) в атмосфере H₂ (25 фунтов/кв. дюйм) и перемешивали при 30°C в течение 12 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения 29 (500 мг, выход 93%) в виде коричневой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 3,31-3,26 (м, 2H), 2,97-2,92 (м, 4H), 2,98-2,91 (м, 3H), 2,96-2,91 (м, 4H), 2,56-2,49 (м, 2H), 1,89-1,72 (м, 4H), 1,49-1,45 (м, 9H)

Промежуточное соединение 30.

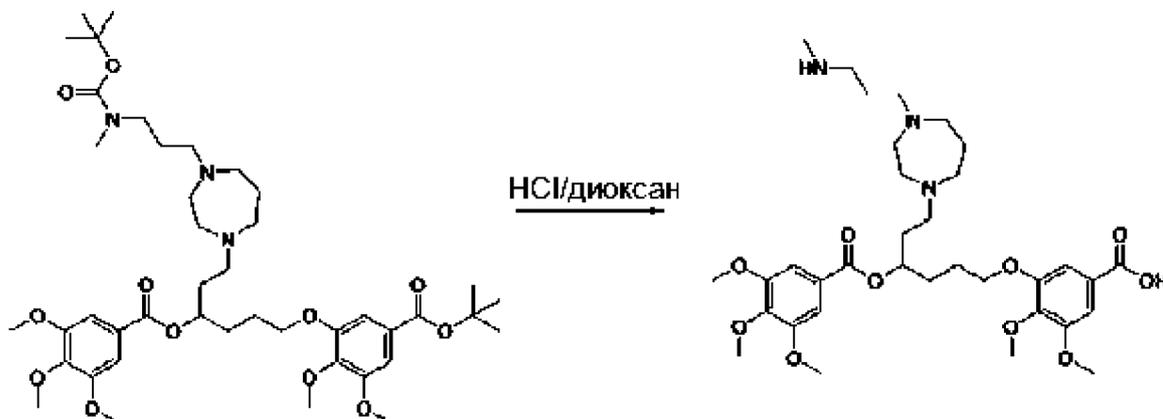


[514] В смесь промежуточного соединения 8 (900 мг, 1,40 ммоль, 1 экв.) и промежуточного соединения 29 (500 мг, 1,84 ммоль, 1,32 экв.) в MeCN (30 мл) добавляли KI (232,46 мг, 1,40 ммоль, 1 экв.) и K₂CO₃ (967,66 мг, 7,00 ммоль, 5 экв.), реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Смесь выливали в H₂O (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH=10/1) с получением промежуточного соединения 30 (1 г, выход 87%) в виде желтой жидкости.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 818,5 (M+H)⁺ (вычислено: 817,5)

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) $\delta=7,29$ (с, 2H), 7,20 (с, 2H), 5,31-5,25 (м, 1H), 4,12-4,06 (м, 2H), 3,87-3,84 (м, 9H), 3,82 (д, $J=4,0$ Гц, 6H), 3,23 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,87-2,81 (м, 3H), 2,74 (уш. с, 8H), 2,62 (уш. т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,54-2,43 (м, 2H), 2,05-1,86 (м, 6H), 1,85-1,77 (м, 2H), 1,75-1,66 (м, 2H), 1,57 (с, 9H), 1,45 (с, 9H)

Промежуточное соединение 31.

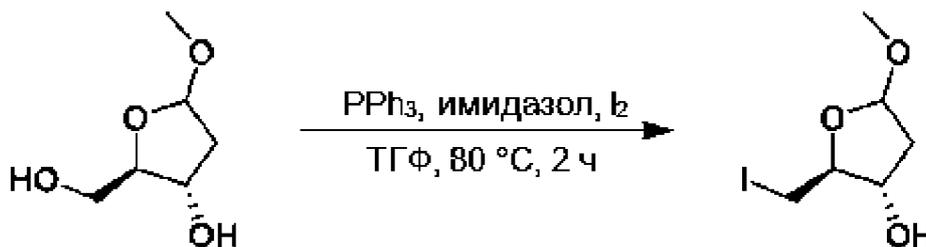


[515] Раствор промежуточного соединения 30 (950 мг, 1,16 ммоль, 1 экв.) в HCl/диоксане (4 М, 10 мл, 34,44 экв.) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения 31 (700 мг, выход 91%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 662,3 ($M+H$)⁺ (вычислено: 661,4)

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ 7,29 (с, 2H), 7,20 (с, 2H), 5,31-5,25 (м, 1H), 4,12-4,06 (м, 2H), 3,87-3,84 (м, 9H), 3,82 (д, $J=4,0$ Гц, 6H), 3,23 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,87-2,81 (м, 3H), 2,74 (уш. с, 8H), 2,62 (уш. т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,54-2,43 (м, 2H), 2,05-1,86 (м, 6H), 1,85-1,77 (м, 2H), 1,75-1,66 (м, 2H)

Промежуточное соединение 32.

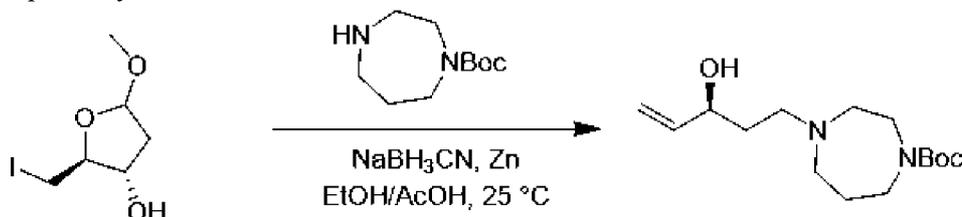


[516] В перемешиваемый раствор (2R,3S)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидрофуран-3-ола (19 г, 128,24 ммоль, 1 экв.) в сухом ТГФ (650 мл) добавляли трифенилфосфин (50,45 г, 192,36 ммоль, 1,5 экв.), затем имидазол (17,46 г, 256,49 ммоль, 2 экв.) при 25°C и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 0,5 ч. После охлаждения до 25°C раствор I₂ (48,82 г, 192,36 ммоль, 1,5 экв.) в сухом ТГФ (190 мл) медленно добавляли и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (500 мл) и объединенные фильтраты концентрировали в вакууме с удалением растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, с элюированием

(петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 3/1) с получением промежуточного соединения 32 (23,2 г, выход 56%) в виде светло-желтого масла.

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ 5,26-5,15 (м, 1H), 5,06-4,92 (м, 1H), 4,17-4,10 (м, 0,5H), 3,85-3,77 (м, 1H), 3,56 (дт, $J=3,8, 5,8$ Гц, 0,5H), 3,51-3,45 (м, 0,5H), 3,34-3,28 (м, 1H), 3,26 (д, $J=3,0$ Гц, 3H), 3,21 (дд, $J=7,3, 10,3$ Гц, 0,5H), 2,40 (ддд, $J=5,8, 8,3, 13,8$ Гц, 0,5H), 2,16-2,07 (м, 0,5H), 1,95 (тд, $J=5,6, 13,4$ Гц, 0,5H), 1,69 (ддд, $J=2,6, 5,3, 13,6$ Гц, 0,5H).

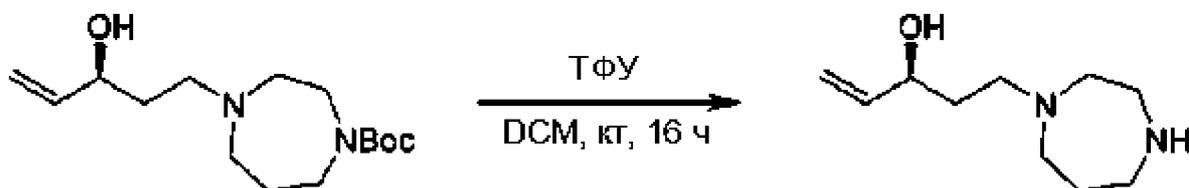
Промежуточное соединение 33.



[517] В перемешиваемый раствор промежуточного соединения 32 (23,19 г, 89,88 ммоль) в EtOH (350 мл) добавляли последовательно Zn (49,07 г, 750,42 ммоль), трет-бутил-1,4-дiazепан-1-карбоксилат (15 г, 74,90 ммоль, 14,71 мл, 1 экв.) в EtOH (90 мл), NaBH_3CN (11,77 г, 187,24 ммоль) и AcOH (5,40 г, 89,88 ммоль, 5,14 мл) при 25°C и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 (1000 мл) и перемешивали в течение 30 мин. После разбавления с помощью EtOAc (500 мл) смесь фильтровали через целит и осадок промывали с помощью EtOAc (200 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×300 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного промежуточного соединения 33 (27 г) в виде светло-желтого масла.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3-d) δ 5,89 (ддд, $J=5,0, 10,5, 17,1$ Гц, 1H), 5,36-5,27 (м, 1H), 5,13 (тд, $J=1,6, 10,5$ Гц, 1H), 4,38 (дтд, $J=1,7, 3,3, 8,0$ Гц, 1H), 3,57-3,43 (м, 4H), 2,86-2,61 (м, 6H), 1,97-1,83 (м, 2H), 1,80-1,59 (м, 2H), 1,48 (с, 9H)

Промежуточное соединение 34.



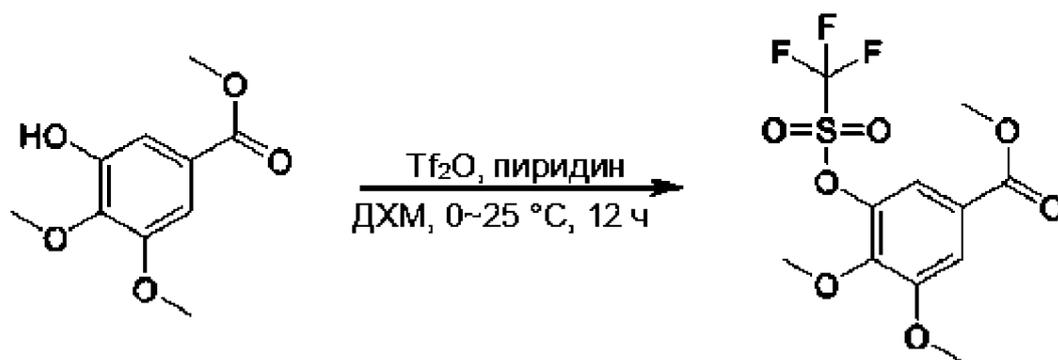
[518] Смесь промежуточного соединения 33 (5 г, 17,58 ммоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4 M, 4,40 мл, 1 экв.) с перемешиванием при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного промежуточного соединения 34 (4,50 г) в виде желтого масла.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 185,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (вычислено: 184,2)

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ 5,93 (ддд, $J=5,6, 10,6, 17,2$ Гц, 1H), 5,37-5,31 (м, 1H), 5,18 (тд, $J=1,3, 10,5$ Гц, 1H), 4,27 (кд, $J=4,2, 5,5$ Гц, 1H), 4,13-3,55 (м, 6H), 3,51-3,38 (м, 4H),

2,42-2,30 (м, 2H), 2,13-1,92 (м, 2H)

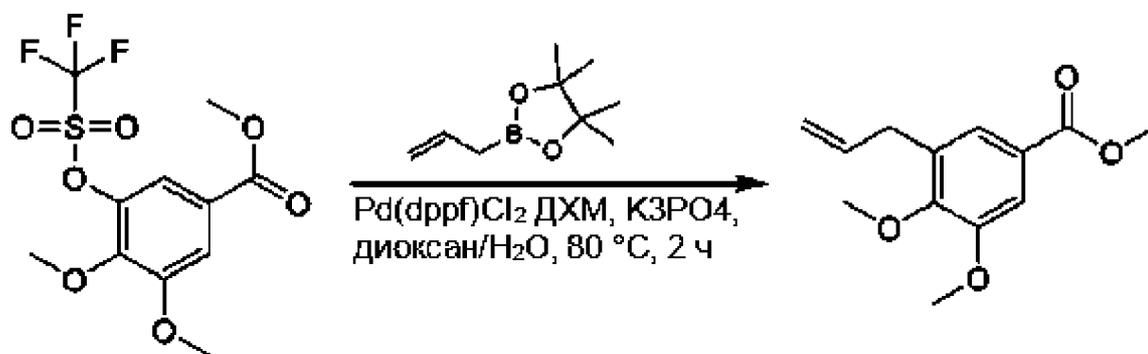
Промежуточное соединение 35.



[519] В раствор метил-3-гидрокси-4,5-диметоксибензоата (4 г, 18,85 ммоль, 1 экв.) и пиридина (2,98 г, 37,70 ммоль, 2 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (7,98 г, 28,28 ммоль, 1,5 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере N₂. Затем реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и затем экстрагировали с помощью ДХМ (2×40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=93/7) с получением промежуточного соединения 35 (6,36 г, выход 98%) в виде желтого масла.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 345,2 (M+H)⁺ (вычислено: 344,0)

Промежуточное соединение 36.



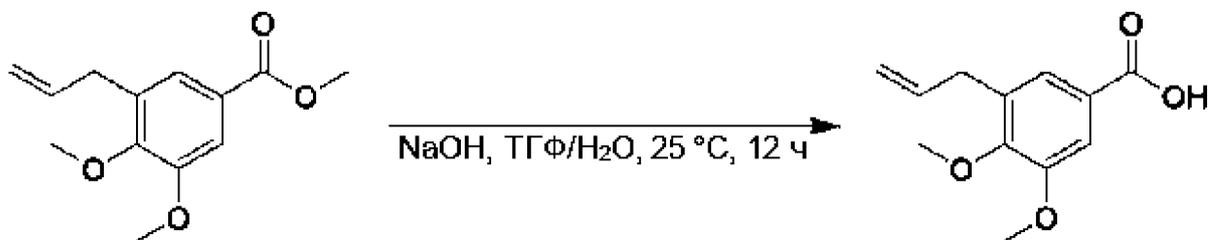
[520] В раствор промежуточного соединения 35 (100 мг, 290,48 мкмоль, 1 экв.) и 2-аллил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (244,06 мг, 1,45 ммоль, 5 экв.) в диоксане (4 мл) и H₂O (1,3 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (23,72 мг, 29,05 мкмоль, 0,1 экв.) и K₃PO₄ (308,29 мг, 1,45 ммоль, 5 экв.). Смесь дегазировали с помощью N₂ 3 раза и затем перемешивали при 80°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (50 мл). Фильтрат разбавляли водой (100 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (40 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на силикагеле с элюированием (петролейный эфир/EtOAc=95/5) с получением промежуточного соединения 36 (2,3 г) в

виде светло-желтого масла.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 237,2 ($M+H$)⁺ (вычислено: 236,1)

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d) δ 7,44 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,40 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,95-5,83 (м, 1H), 5,01 (м, 1H), 4,98 (кд, J=1,5, 7,4 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,35 (д, J=6,6 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 37.

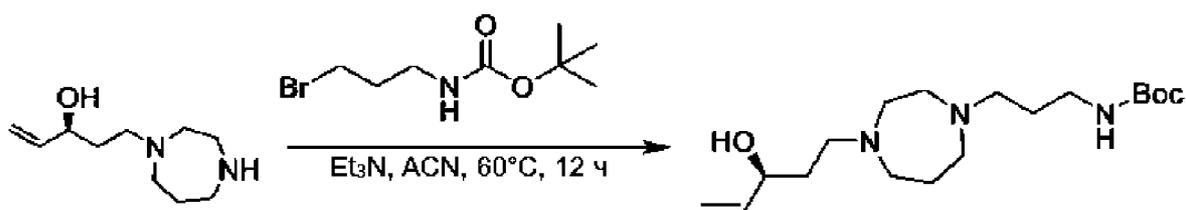


[521] В раствор промежуточного соединения 36 (1,1 г, 4,66 ммоль) в ТГФ (9 мл) и H₂O (3 мл) добавляли NaOH (372,44 мг, 18,62 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционный раствор разбавляли с помощью H₂O (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Органический слой отбрасывали. Водную фазу подкисляли до pH=2 с помощью водного раствора 1 М HCl и затем экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения 37 (440 мг, выход 42%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 223,0 ($M+H$)⁺ (вычислено: 222,1)

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-d₄) δ 7,54-7,50 (м, 2H), 6,03-5,92 (м, 1H), 5,08-5,02 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,42 (д, J=6,5 Гц, 2H).

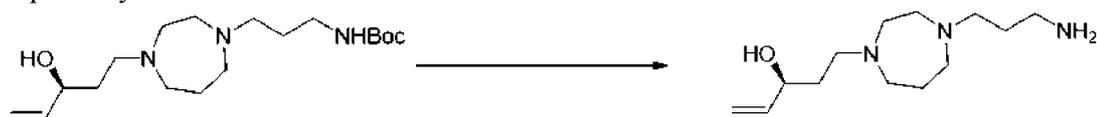
Промежуточное соединение 38.



[522] В раствор трет-бутил-N-(3-бромпропил)карбамата (4,17 г, 17,50 ммоль, 1 экв.) и промежуточного соединения 34 (4,5 г, 17,50 ммоль, 1 экв., 2HCl) в ACN (45 мл) добавляли TEA (17,70 г, 174,96 ммоль, 24,35 мл, 10 экв.) с перемешиванием при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на силикагеле (ДХМ/метанол=от 10/1 до 5/1, R_f=0,5) с получением промежуточного соединения 38 (3,2 г, выход 54%) в виде коричневого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ =5,89 (ддд, J=5,8, 10,5, 17,2 Гц, 1H), 5,26 (тд, J=1,6, 17,3 Гц, 1H), 5,11 (тд, J=1,5, 10,5 Гц, 1H), 4,22-4,16 (м, 1H), 3,09 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,87-2,72 (м, 10H), 2,60-2,55 (м, 2H), 1,88 (тд, J=5,9, 11,7 Гц, 2H), 1,76-1,64 (м, 4H), 1,45 (с, 9H)

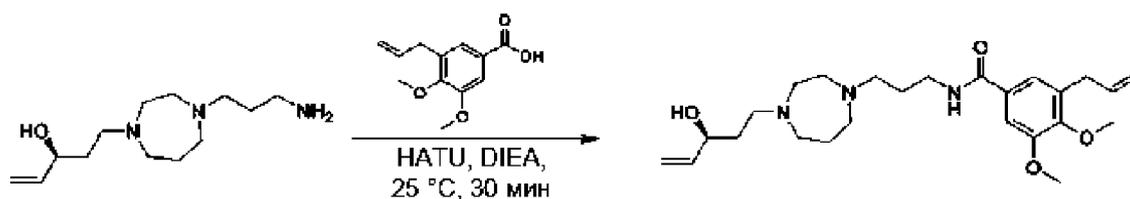
Промежуточное соединение 39.



[523] Смесь промежуточного соединения 38 (3,2 г, 9,37 ммоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4 М, 106,66 мл, 45,53 экв.) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения 39 (2,7 г, выход 82%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ=1,87-2,11 (м, 2 H) 2,17-2,29 (м, 2 H) 2,32-2,53 (м, 2 H) 3,05-3,16 (м, 2 H) 3,37-3,55 (м, 5 H) 3,61-4,06 (м, 6 H) 4,22-4,32 (м, 1 H) 5,19-5,25 (м, 1 H) 5,29-5,40 (м, 1 H) 5,87-5,99 (м, 1 H)

Промежуточное соединение 40.

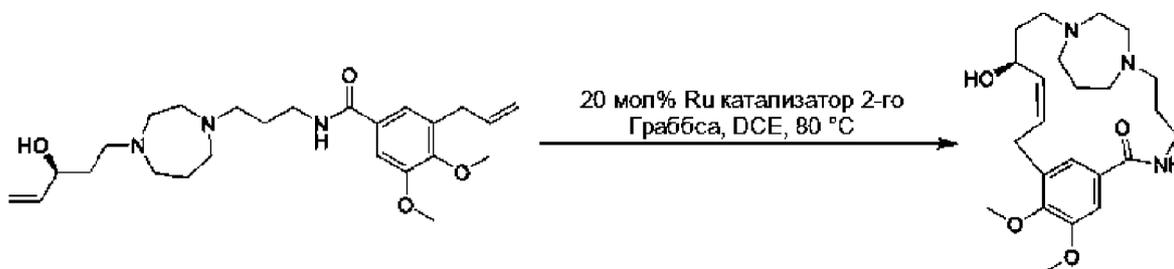


[524] В смесь промежуточного соединения 39 (473,49 мг, 1,35 ммоль, 1,2 экв., 3HCl), промежуточного соединения 37 (250 мг, 1,12 ммоль, 1 экв.) и DIPEA (581,56 мг, 4,50 ммоль, 4 экв.) в ДМФА (7,5 мл) добавляли HATU (641,60 мг, 1,69 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с получением промежуточного соединения 40 (580 мг, выход 93%) в виде грязно-белого твердого вещества.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 446,4 (M+H)⁺ (вычислено: 445,3)

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 7,44 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,37-7,35 (м, 1H), 6,08-5,84 (м, 2H), 5,40-5,29 (м, 1H), 5,24-5,15 (м, 1H), 5,12-5,01 (м, 2H), 4,31-4,24 (м, 1H), 4,08-3,71 (м, 15H), 3,59-3,37 (м, 9H), 2,89-2,80 (м, 5H), 2,48-2,34 (м, 2H), 2,19-1,90 (м, 5H)

Промежуточное соединение 41.



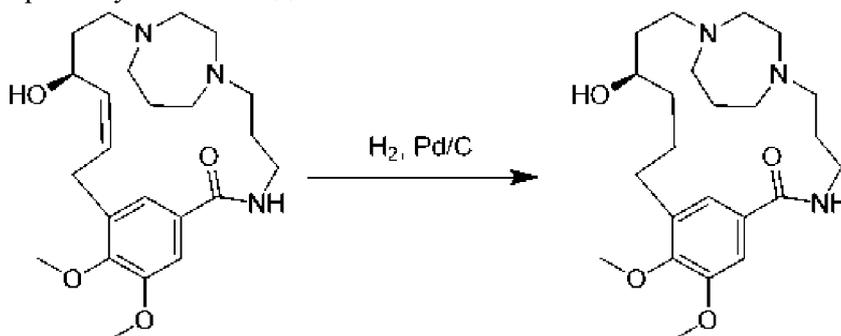
[525] В раствор промежуточного соединения 40 (480 мг, 1,08 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (270 мл) добавляли [1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазолидин-2-илиден]-дихлор-[(2-изопропоксифенил)метиле]н]рутений (135,00 мг, 215,44 мкмоль, 0,2 экв.). Реакционную смесь дегазировали с помощью N₂ 3 раза и затем перемешивали при 25°C в течение 48 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с

помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN] ; В%: 12%-42%, 9 мин.) с получением промежуточного соединения 41 (12 мг, выход 3%) в виде грязно-белого твердого вещества.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 418,2 (M+H)⁺ (вычислено: 417,3)

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 7,39-7,35 (м, 1H), 7,27-7,23 (м, 1H), 5,90-5,79 (м, 1H), 5,52-5,40 (м, 1H), 4,16-4,06 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,60-3,38 (м, 5H), 2,88-2,30 (м, 10H), 1,86-1,66 (м, 7H)

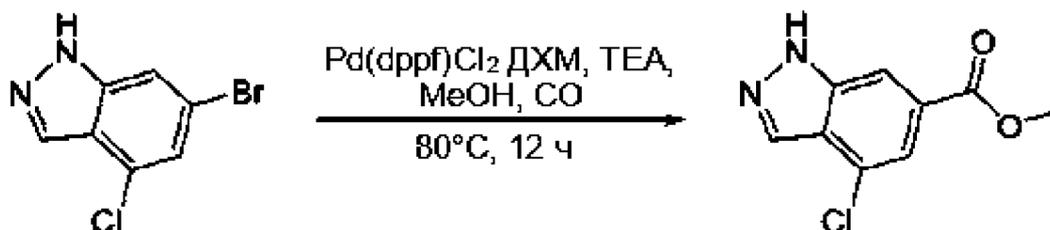
Промежуточное соединение 42.



[526] В раствор промежуточного соединения 41 (10 мг, 23,95 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (1 мл) добавляли влажный Pd/C (23,95 мкмоль, чистота 10%) в атмосфере H₂ из баллона (15 фунтов/кв. дюйм). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. в атмосфере H₂ из баллона (15 фунтов/кв. дюйм). Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного промежуточного соединения 42 (10 мг) в виде грязно-белого твердого вещества.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 420,2 (M+H)⁺ (вычислено: 419,3)

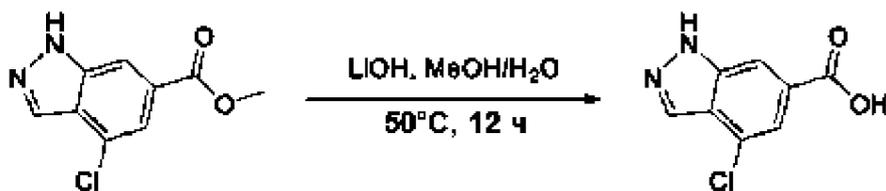
Промежуточное соединение 43.



[527] Смесь 6-бром-4-хлор-1H-индазола (4,5 г, 19,44 ммоль, 1 экв.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1,59 г, 1,94 ммоль, 0,1 экв.) и TEA (3,93 г, 38,88 ммоль, 5,41 мл, 2 экв.) в MeOH (100 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. в атмосфере CO (194,40 ммоль, 10 экв.) 50 фунтов/кв. дюйм. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=5/1) с получением промежуточного соединения 43 (3,3 г, выход 80%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,74-13,95 (м, 1 H) 8,28 (с, 1 H) 8,15 (с, 1 H) 7,67 (с, 1 H) 3,91 (с, 3 H)

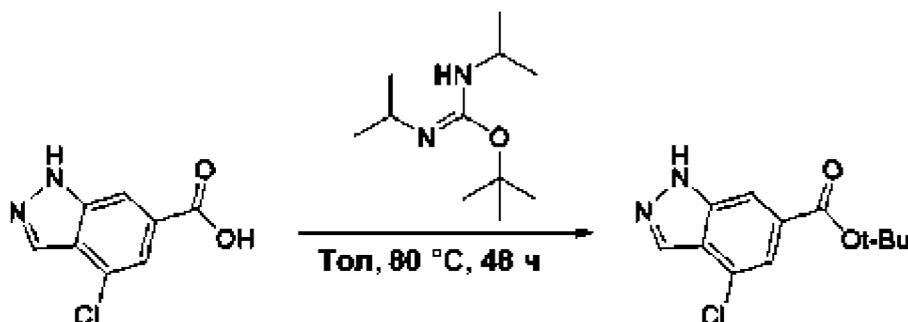
Промежуточное соединение 44.



[528] Смесь промежуточного соединения 43 (3,3 г, 15,67 ммоль, 1 экв.) и LiOH (1,13 г, 47,00 ммоль, 3 экв.) в MeOH (30 мл) и H₂O (6 мл) перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH 5, затем смесь концентрировали в вакууме с получением желтого твердого вещества. Желтое твердое вещество растирали с водой (100 мл) и фильтровали, осадок на фильтре сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 44 (3 г, выход 97%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 195,0 (M+H)⁺ (вычислено: 196,0)

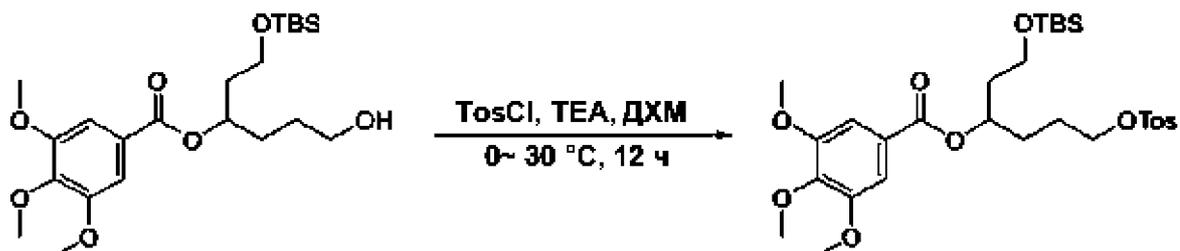
Промежуточное соединение 45.



[529] Смесь промежуточного соединения 44 (3 г, 15,26 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил-(E)-N,N'-диизопропилкарбамимидата (12,23 г, 61,04 ммоль, 4 экв.) в толуоле (50 мл) перемешивали при 80°C в течение 48 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), объединенную органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=5/1) с получением промежуточного соединения 45 (1,3 г, выход 34%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d) δ 10,35-10,49 (м, 1 H) 8,21 (с, 1 H) 8,11 (с, 1 H) 7,78 (с, 1 H) 1,64 (с, 9 H)

Промежуточное соединение 46.

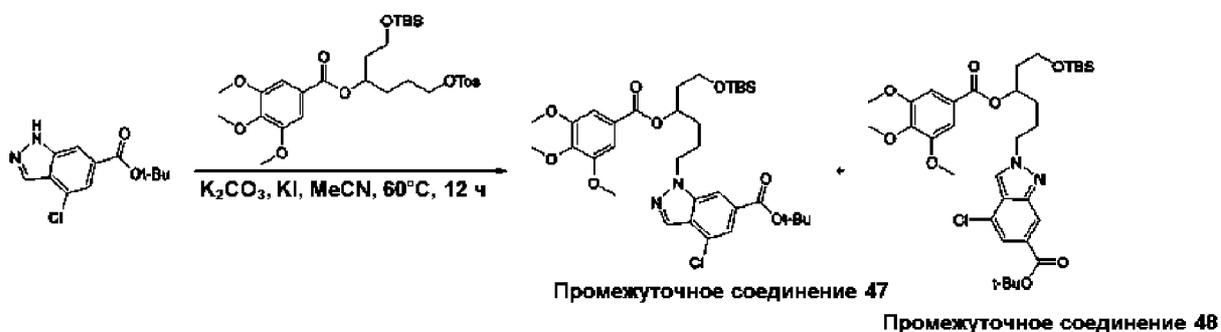


[530] В смесь промежуточного соединения 5 (4 г, 9,04 ммоль, 1 экв.), ТЕА (1,83 г, 18,07 ммоль, 2 экв.) и DMAP (220,81 мг, 1,81 ммоль, 0,2 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляли 4-толуолсульфонилхлорид (2,58 г, 13,56 ммоль, 1,5 экв.), затем реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), объединенную органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением промежуточного соединения 46 (3,7 г, выход 67%) в виде желтого масла.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 597,3 (M+H)⁺ (вычислено: 596,2)

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d) δ 7,77 (д, J=8,31 Гц, 2 H) 7,33 (д, J=7,95 Гц, 2 H) 7,26 (с, 2 H) 5,15-5,26 (м, 1 H) 4,03-4,07 (м, 2 H) 3,92 (с, 3 H) 3,64-3,72 (м, 2 H) 2,42-2,46 (м, 3 H) 1,81-1,99 (м, 2 H) 1,70-1,80 (м, 4 H) 0,87 (с, 9 H) 0,01 (с, 6 H)

Промежуточное соединение 47 и промежуточное соединение 48.



[531] Смесь промежуточного соединения 45 (1,3 г, 5,14 ммоль, 1 экв.), промежуточного соединения 46 (3,7 г, 6,20 ммоль, 1,21 экв.), KI (1,71 г, 10,29 ммоль, 2 экв.) и K₂CO₃ (2,13 г, 15,43 ммоль, 3 экв.) в MeCN (20 мл) перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=5/1) с получением промежуточного соединения 47 (2 г, 2,95 ммоль, выход 57%) в виде желтого масла и промежуточного соединения 48 (1,3 г, выход 37%) в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 47.

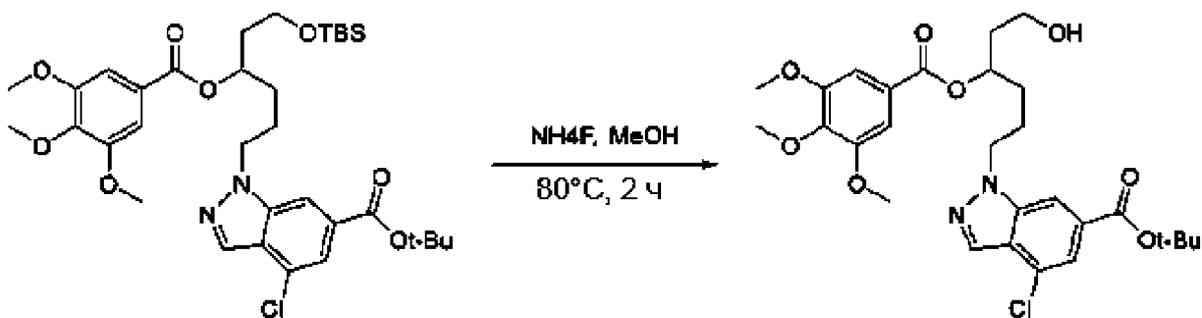
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d) δ 8,08 (с, 1 H) 8,03 (с, 1 H) 7,71 (с, 1 H) 5,24-5,34 (м, 1 H) 4,47 (т, J=6,94 Гц, 2 H) 3,87-3,93 (м, 9 H) 3,67 (т, J=6,19 Гц, 2 H) 2,02-2,10 (м, 2 H) 1,82-1,97 (м, 2 H) 1,71-1,79 (м, 2 H) 1,64 (с, 9 H) 0,85 (с, 9 H) 0,01 (с, 6 H)

Промежуточное соединение 48.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 677,6 (M+H)⁺ (вычислено: 596,2)

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d) δ 8,32 (с, 1 H) 8,00 (с, 1 H) 7,65 (д, J=0,75 Гц, 1 H) 5,28-5,36 (м, 1 H) 4,50 (т, J=6,94 Гц, 2 H) 3,86-3,94 (м, 9 H) 3,63-3,71 (м, 2 H) 2,06-2,24 (м, 2 H) 1,82-1,97 (м, 2 H) 1,76 (уш. д, J=6,88 Гц, 2 H) 1,61 (с, 9 H) 0,85 (с, 9 H) -0,01 (с, 6 H)

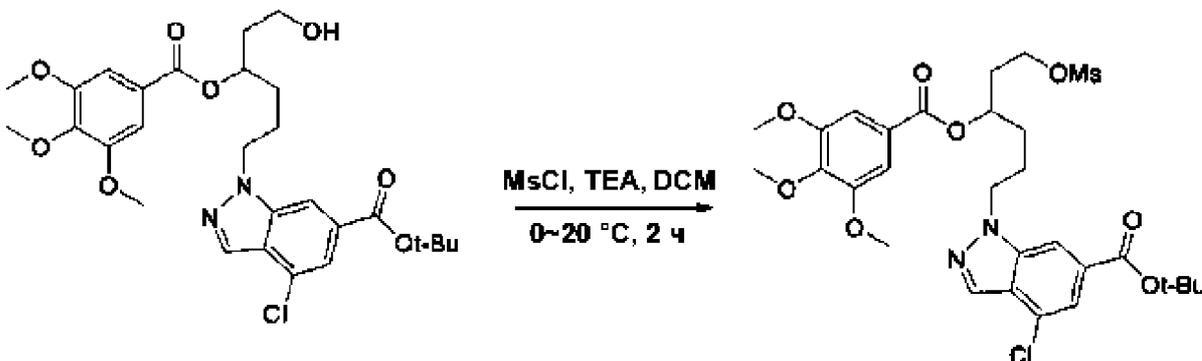
Промежуточное соединение 49.



[532] Промежуточное соединение 47 (1,9 г, 2,81 ммоль, 1 экв.) и NH_4F (1,04 г, 28,05 ммоль, 10 экв.) в MeOH (30 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате (50 мл) и фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного промежуточного соединения 49 (1,57 г, выход 99%) в виде желтого масла.

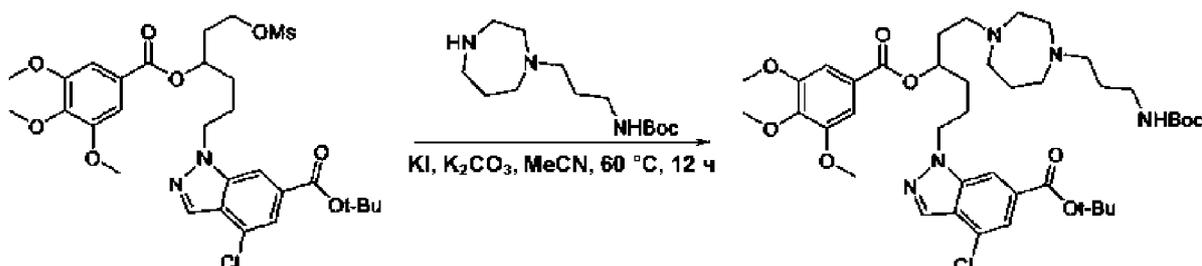
ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 563,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (вычислено: 562,2)

Промежуточное соединение 50.



[533] В раствор промежуточного соединения 49 (1,65 г, 2,93 ммоль, 1 экв.) и TEA (889,61 мг, 8,79 ммоль, 1,22 мл, 3 экв.) в DCM (30 мл) добавляли метансульфонилхлорид (671,39 мг, 5,86 ммоль, 453,64 мкл, 2 экв.) медленно в атмосфере 0°C , затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (20 мл) при 0°C и экстрагировали с помощью дихлорметана (3×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного промежуточного соединения 50 (1,4 г, выход 74%) в виде коричневого масла и использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 51.

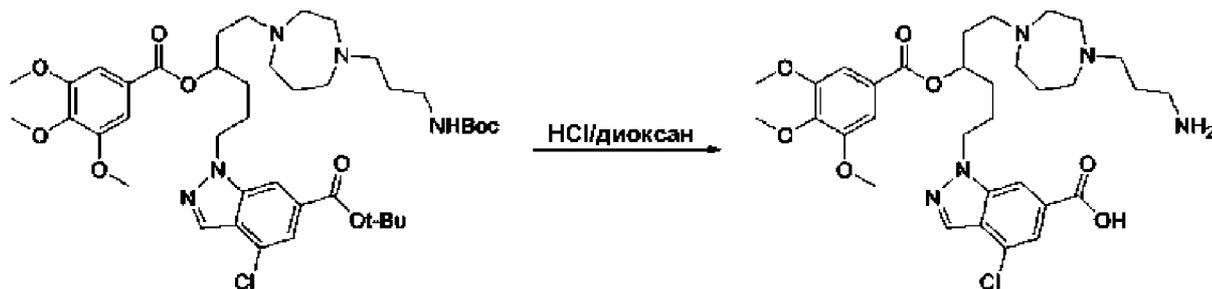


[534] Смесь промежуточного соединения 50 (500 мг, 779,88 мкмоль, 1 экв.),

промежуточного соединения 24 (301,08 мг, 1,17 ммоль, 1,5 экв.), K_2CO_3 (323,35 мг, 2,34 ммоль, 3 экв.) и KI (258,92 мг, 1,56 ммоль, 2 экв.) в MeCN (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; В%: 38%-68%, 9 мин.) , с получением промежуточного соединения 51 (200 мг, выход 32%) в виде коричневого масла.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 802,3 ($M+H$)⁺ (вычислено: 801,4)

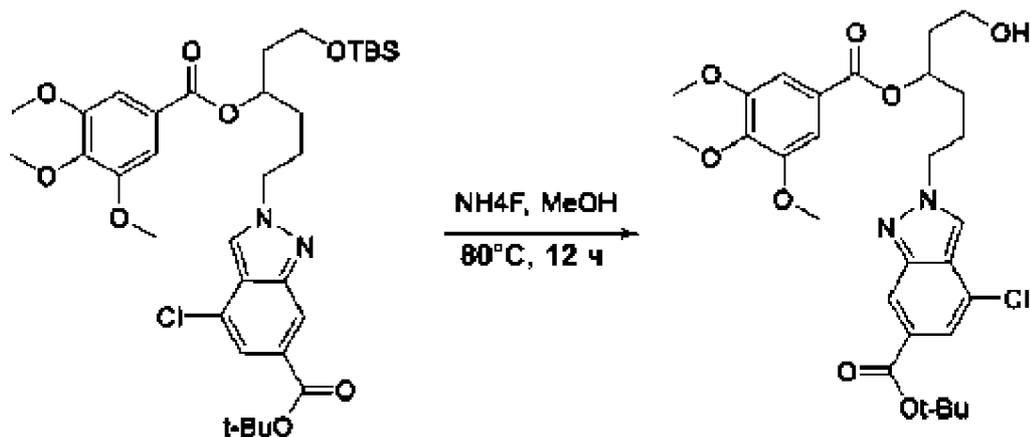
Промежуточное соединение 52.



[535] Смесь промежуточного соединения 51 (200 мг, 249,25 мкмоль, 1 экв.) в HCl/диоксане (4 М, 5 мл, 80,24 экв.) перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного промежуточного соединения 51 (130 мг, выход 76%, HCl) в виде коричневого твердого вещества, использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 646,5 ($M+H$)⁺ (вычислено: 645,3)

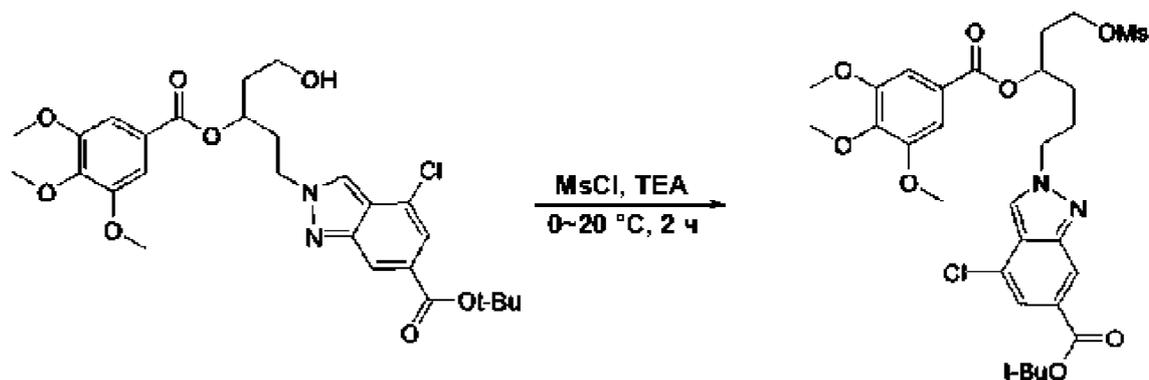
Промежуточное соединение 53.



[536] Промежуточное соединение 48 (1,2 г, 1,77 ммоль, 1 экв.) и NH_4F (656,20 мг, 17,72 ммоль, 10 экв.) в MeOH (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток растворяли в этилацетате (30 мл) и фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного промежуточного соединения 53 (970 мг, выход 99%) в виде желтого масла.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 563,2 ($M+H$)⁺ (вычислено: 662,2)

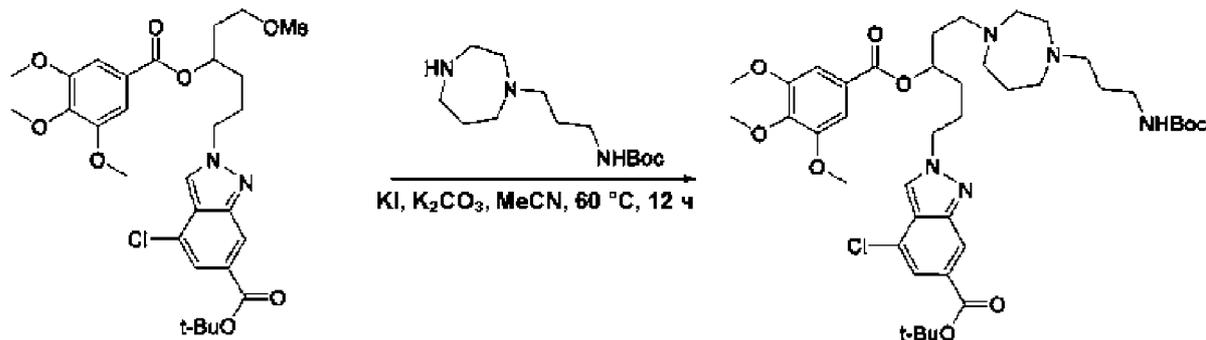
Промежуточное соединение 54.



[537] В раствор промежуточного соединения 53 (1,05 г, 1,91 ммоль, 1 экв.) и TEA (580,59 мг, 5,74 ммоль, 798,61 мкл, 3 экв.) в ДХМ (30 мл) добавляли метансульфонилхлорид (438,16 мг, 3,83 ммоль, 296,05 мкл, 2 экв.) медленно в атмосфере 0°C, затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (20 мл) при 0°C и экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения 54 (1,2 г, выход 98%) в виде коричневого масла и использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 541,5 (M+H-100)⁺ (вычислено: 640,2)

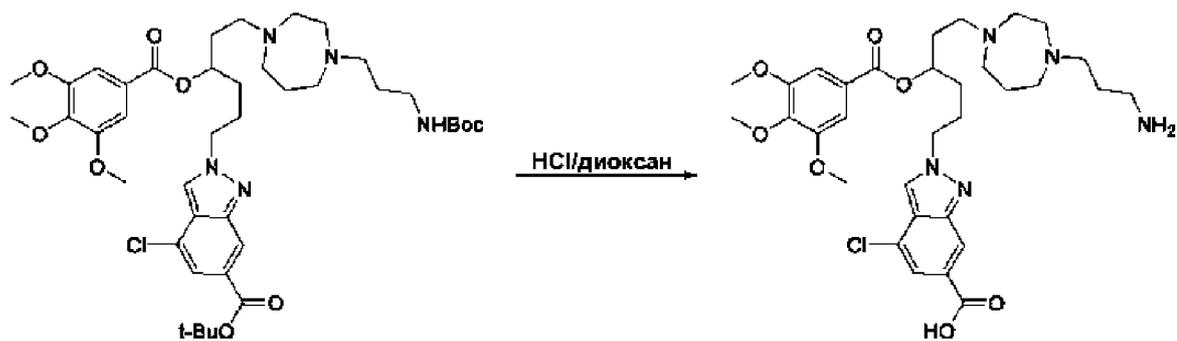
Промежуточное соединение 55.



Смесь промежуточного соединения 54 (500,00 мг, 779,88 мкмоль, 1 экв.), промежуточного соединения 24 (301,08 мг, 1,17 ммоль, 1,5 экв.), K₂CO₃ (323,35 мг, 2,34 ммоль, 3 экв.) и KI (258,92 мг, 1,56 ммоль, 2 экв.) в MeCN (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (вода (0,225% FA)-MeCN, 50%) с получением промежуточного соединения 55 (300 мг, выход 48%) в виде коричневого масла.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 802,3 (M+H)⁺ (вычислено: 801,4)

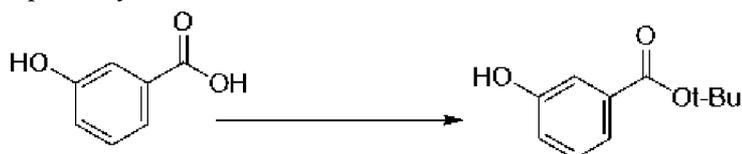
Промежуточное соединение 56.



[538] Смесь промежуточного соединения 55 (300,00 мг, 373,88 мкмоль, 1 экв.) в HCl/диоксане (4 М, 5,00 мл, 53,49 экв.) перемешивали при 30°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения 56 (250 мг, выход 98%, HCl) в виде коричневого твердого вещества и использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 646,2 ($M+H$)⁺ (вычислено: 645,3)

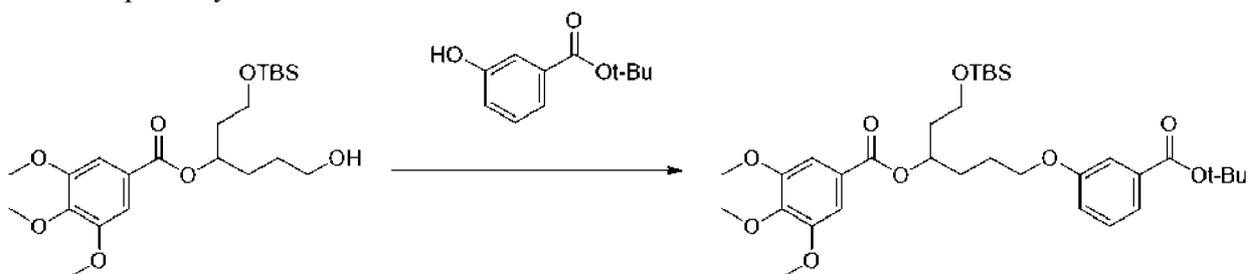
Промежуточное соединение 57.



[539] В раствор соединения 3-гидроксibenзойной кислоты (0,2 г, 1,45 ммоль, 1 экв.) в толуоле (2 мл) добавляли 1,1-дитрет-бутокси-N,N-диметил-метанамин (294,41 мг, 1,45 ммоль, 347,18 мкл, 1 экв.), и затем смесь перемешивали при 105°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/EtOAc=100/1-3/1) с получением промежуточного соединения 57 (0,1 г, выход 35%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d) δ =7,66-7,52 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,10-7,01 (м, 1H), 6,27-5,79 (м, 1H), 1,66-1,58 (м, 9H)

Промежуточное соединение 58.

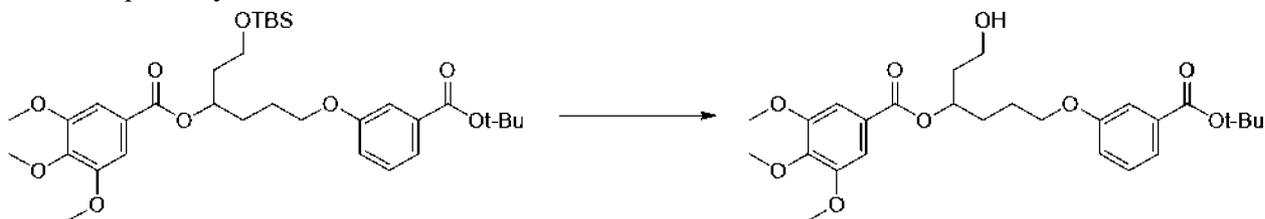


[540] В раствор промежуточного соединения 5 (0,7 г, 1,58 ммоль, 1 экв.), промежуточного соединения 57 (307,17 мг, 1,58 ммоль, 1 экв.) и трифенилфосфина (746,65 мг, 2,85 ммоль, 1,8 экв.) в толуоле (30 мл) добавляли DEAD (413,14 мг, 2,37 ммоль, 431,25 мкл, 1,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 115°C в течение 12 ч. Реакционную смесь

концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/ EtOAc =100/1-10/1) с получением промежуточного соединения 58 (0,4 г, выход 41%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 641,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$)⁺ (вычислено: 618,3)

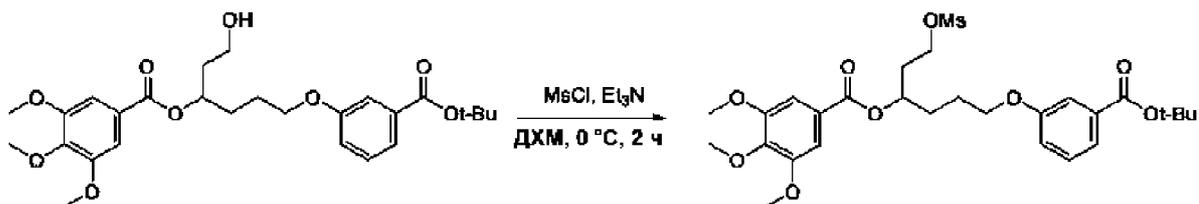
Промежуточное соединение 59.



[541] В раствор промежуточного соединения 58 (430 мг, 694,86 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (1 мл) добавляли NH_4F (514,71 мг, 13,90 ммоль, 20 экв.), затем смесь перемешивали при 75°C в течение 2 ч. Остаток фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/ EtOAc =10/1-3/1) с получением промежуточного соединения 59 (450 мг) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 627,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$)⁺ (вычислено: 504,2)

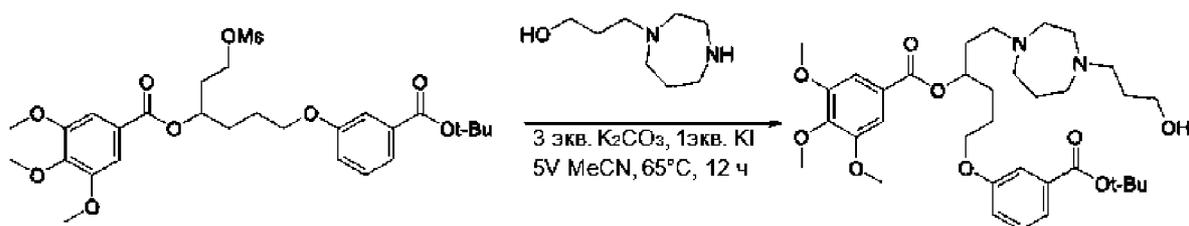
Промежуточное соединение 60.



[542] В раствор промежуточного соединения 59 (450 мг, 891,85 мкмоль, 1 экв.) и ТЕА (360,98 мг, 3,57 ммоль, 496,54 мкл, 4 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли метансульфонилхлорид (306,49 мг, 2,68 ммоль, 207,09 мкл, 3 экв.) по каплям при 0°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Смесь гасили ледяной водой (30 мл) медленно и затем экстрагировали с помощью ДХМ (40 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (60 мл x 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного промежуточного соединения 60 (500 мг) в виде желтого масла.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 605,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$)⁺ (вычислено: 582,2)

Промежуточное соединение 61.

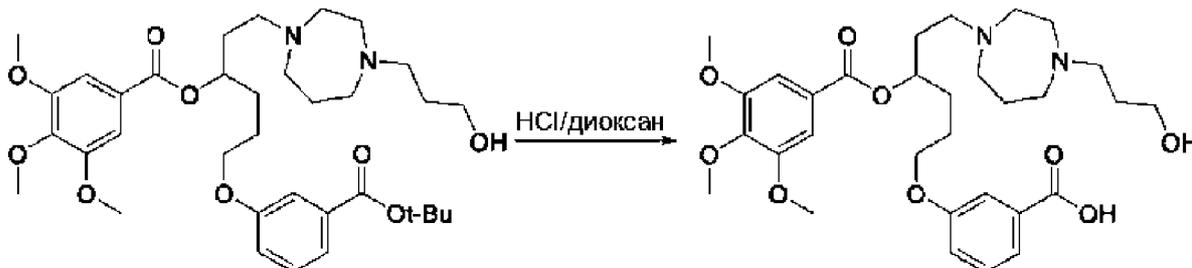


[543] В раствор соединения 60 (500 мг, 858,14 мкмоль, 1 экв.) и 3-(1,4-дiazепан-1-

ил)пропан-1-ола (167,08 мг, 858,14 мкмоль, 1 экв., HCl) в CH₃CN (15 мл) добавляли K₂CO₃ (355,80 мг, 2,57 ммоль, 3 экв.) и KI (142,45 мг, 858,14 мкмоль, 1 экв.), затем смесь перемешивали при 65°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного соединения 61 (500 мг, неочищенное вещество) в виде желтого масла.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 645,3 (M+Na⁺)⁺ (вычислено: 644,3)

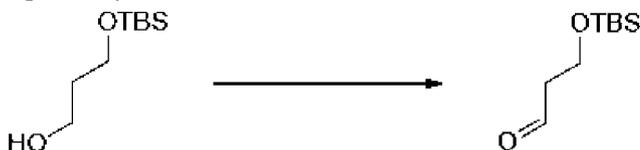
Промежуточное соединение 62.



[544] Раствор соединения 61 (400 мг, 620,35 мкмоль, 1 экв.) в HCl/диоксане (4 М, 40,00 мл, 257,92 экв.) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; В%: 38%-68%, 9 мин.) с получением промежуточного соединения 62 (350 мг) в виде красного твердого вещества.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 589,2 (M+H⁺)⁺ (вычислено: 588,3)

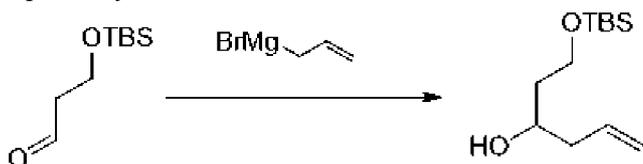
Промежуточное соединение 63.



[545] В раствор 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-1-ола (10 г, 52,53 ммоль, 1 экв.) в CH₃CN (200 мл) добавляли 2-йодоксибензойную кислоту (IBX) (14,71 г, 52,53 ммоль, 1 экв.), смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=100/1-20/1) с получением промежуточного соединения 63 (7 г, выход 71%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d) δ 7,90 (с, 1H), 3,98 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,60-2,56 (м, 2H), 0,87 (с, 9H), 0,05 (с, 6H)

Промежуточное соединение 64.

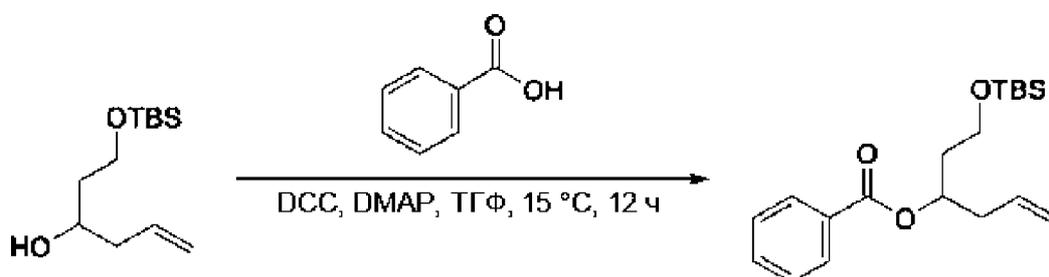


[546] Аллилмагния бромид (1 М, 63,72 мл, 1,2 экв.) добавляли в раствор

промежуточного соединения 63 (10 г, 53,10 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (60 мл) по каплям при 0°C. Смеси обеспечивали нагревание до 20°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью насыщенного водного раствора NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл x 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=100/1-20/1) с получением промежуточного соединения 64 (10 г, выход 82%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d) δ 5,88-5,67 (м, 1H), 5,09-4,96 (м, 2H), 3,86-3,68 (м, 3H), 3,27 (д, J=2,0 Гц, 1H), 2,23-2,11 (м, 2H), 1,64-1,55 (м, 2H), 0,84-0,81 (м, 9H), 0,04-0,02 (м, 6H)

Промежуточное соединение 65.

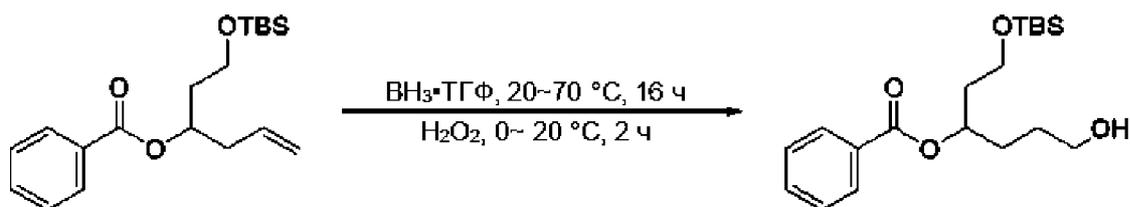


[547] В раствор промежуточного соединения 64 (1,20 г, 5,21 ммоль, 1 экв.) и бензойной кислоты (763,20 мг, 6,25 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (12 мл) добавляли DCC (1,61 г, 7,81 ммоль, 1,5 экв.) и DMAP (954,36 мг, 7,81 ммоль, 1,5 экв.), затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/EtOAc=5/1) с получением промежуточного соединения 65 (1,46 г) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 335,3 (M+H)⁺ (вычислено: 334,2)

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d) δ 8,04 (дд, J=1,0, 8,1 Гц, 2H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,47-7,41 (м, 2H), 5,89-5,78 (м, 1H), 5,34-5,27 (м, 1H), 5,15-5,05 (м, 2H), 3,76-3,70 (м, 2H), 2,55-2,46 (м, 2H), 1,99-1,89 (м, 2H), 0,89-0,87 (м, 12H), 0,03-0,01 (м, 6H).

Промежуточное соединение 66.

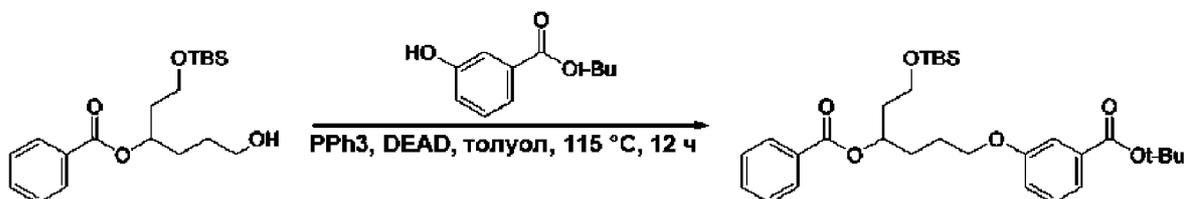


[548] В раствор промежуточного соединения 65 (3 г, 8,97 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (50 мл) добавляли NH₃·ТГФ (1 М, 35,87 мл, 4 экв.) медленно при 25°C в атмосфере N₂, затем реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили с

помощью 2 н. NaOH (20 мл, водный) при 10°C, затем H₂O₂ (5,08 г, 44,84 ммоль, 4,31 мл, чистота 30%, 5 экв.) добавляли в реакционную смесь медленно при 0°C, полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл), объединенную органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (SiO₂, петролейный эфир/EtOAc=2/1) с получением промежуточного соединения 66 (1,5 г, выход 47%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.д. 8,02 (д, J=7,34 Гц, 2 H) 7,55-7,65 (м, 1 H) 7,42-7,52 (м, 2 H) 5,22-5,40 (м, 1 H) 3,68-3,80 (м, 2 H) 3,54-3,60 (м, 2 H) 1,89-1,97 (м, 2 H) 1,76-1,84 (м, 2 H) 1,58-1,67 (м, 2 H) 0,87 (с, 9 H) 0,00 (д, J=4,77 Гц, 6 H)

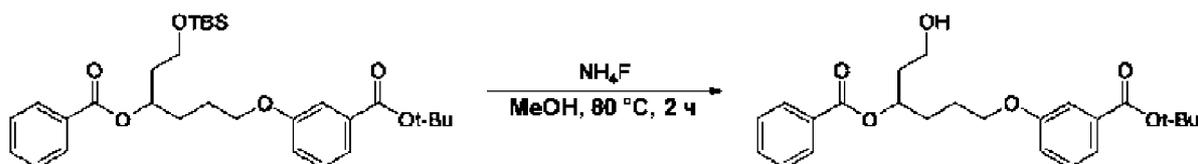
Промежуточное соединение 67.



[549] В раствор промежуточного соединения 66 (500 мг, 1,42 ммоль, 1 экв.), промежуточного соединения 57 (287,14 мг, 1,48 ммоль, 1,04 экв.) и трифенилфосфина (503,81 мг, 1,92 ммоль, 1,35 экв.) в толуоле (5 мл) добавляли DEAD (295,24 мг, 1,70 ммоль, 308,18 мкл, 1,20 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 115°C в течение 12 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл), объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (SiO₂, петролейный эфир/EtOAc=20/1) с получением промежуточного соединения 67 (259 мг) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,99 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,71-7,66 (м, 1H), 7,55 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,51-7,47 (м, 1H), 7,44-7,38 (м, 2H), 7,20-7,16 (м, 1H), 5,33-5,22 (м, 1H), 4,07 (уш. т, J=5,4 Гц, 2H), 3,74-3,69 (м, 2H), 1,96-1,85 (м, 6H), 1,57 (с, 9H), 0,85 (с, 9H), 0,01 (д, J=5,1 Гц, 6H)

Промежуточное соединение 68.

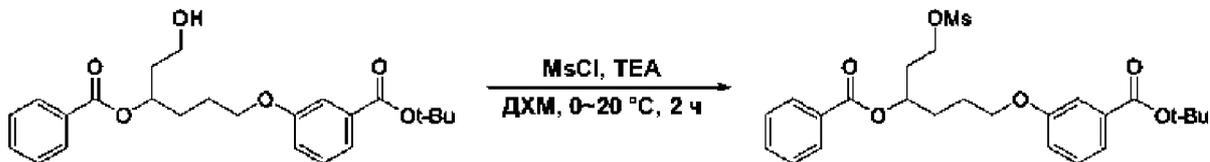


[550] Раствор промежуточного соединения 67 (212 мг, 400,95 мкмоль, 1 экв.) и NH₄F (148,50 мг, 4,01 ммоль, 10 экв.) в MeOH (4,2 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток

суспендировали в этилацетате (10 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного соединения 68 (227 мг) в виде бесцветного масла.

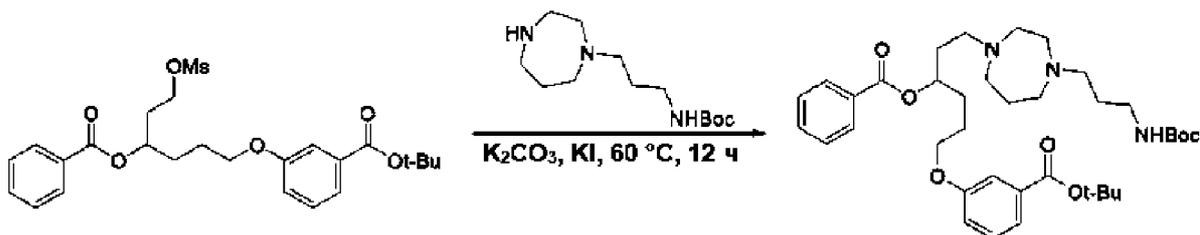
ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 437,1 ($M+Na^+$)⁺ (вычислено: 414,2)

Промежуточное соединение 69.



[551] В смесь промежуточного соединения 68 (1,9 г, 4,58 ммоль, 1 экв.) и ТЕА (1,39 г, 13,75 ммоль, 1,91 мл, 3 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли метансульфонилхлорид (1,05 г, 9,17 ммоль, 709,59 мкл, 2 экв.) медленно при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (30 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного промежуточного соединения 69 (2,2 г) в виде желтого масла и использовали без дополнительной очистки.

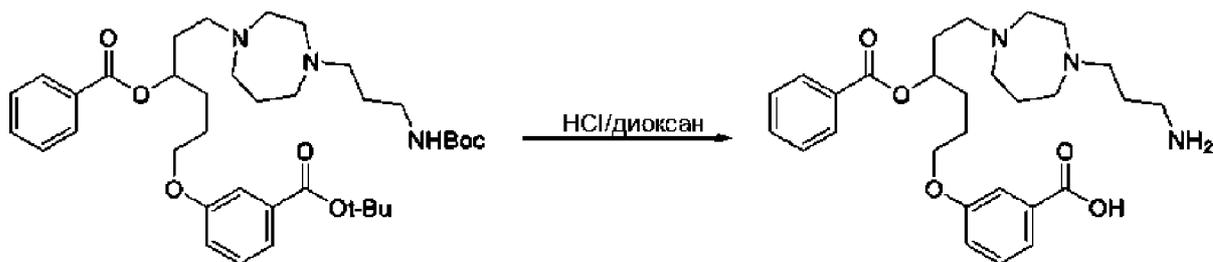
Промежуточное соединение 70.



[552] В раствор промежуточного соединения 69 (250 мг, 507,53 мкмоль, 1 экв.) и промежуточного соединения 24 (391,87 мг, 1,52 ммоль, 3 экв.) в CH_3CN (5 мл) добавляли K_2CO_3 (280,58 мг, 2,03 ммоль, 4 экв.) и KI (168,50 мг, 1,02 ммоль, 2 экв.), затем смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (вода (0,225% FA)/MeCN, 40% - 50%) с получением промежуточного соединения 70 (134 мг, выход 40%) в виде желтого масла.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 654,6 ($M+H^+$)⁺ (вычислено: 653,4)

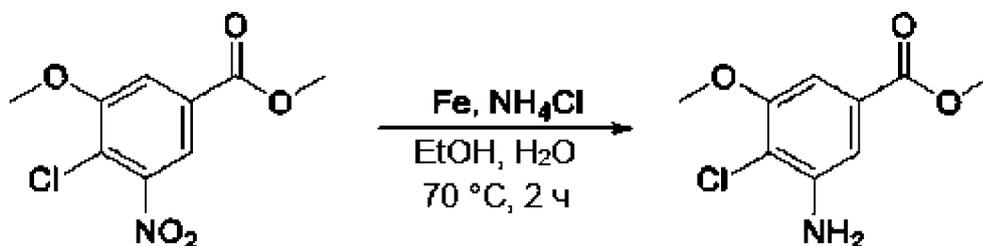
Промежуточное соединение 71.



[553] Смесь промежуточного соединения 70 (134 мг, 204,94 мкмоль, 1 экв.) в HCl/диоксане (4 М, 1,54 мл, 30 экв.) с перемешиванием при 20°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного промежуточного соединения 71 (82 мг, выход 75%, HCl) в виде желтого масла.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 498,4 ($M+H$)⁺ (вычислено: 497,3)

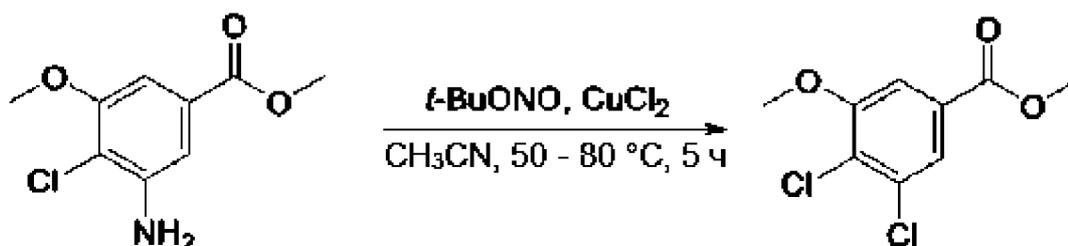
Промежуточное соединение 72.



[554] Раствор метил-4-хлор-3-метокси-5-нитробензоата (15 г, 61,07 ммоль, 1 экв.), железа (13,64 г, 244,28 ммоль, 4 экв.) и NH₄Cl (26,13 г, 488,57 ммоль, 8 экв.) в EtOH (225 мл) и H₂O (75 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакцию смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью H₂O (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного соединения 72 (14,38 г) в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,11 (с, 1 H), 6,86-6,71 (м, 1 H), 5,74-5,60 (м, 2 H), 3,82 (с, 6 H).

Промежуточное соединение 73.

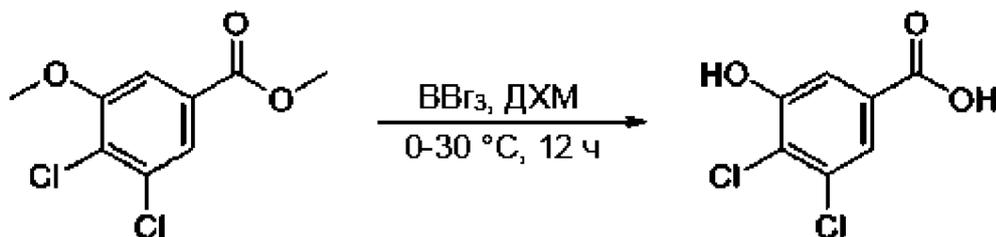


[555] Суспензию CuCl₂ (4,49 г, 33,39 ммоль, 1,2 экв.) и трет-бутил-нитрита (4,30 г, 41,74 ммоль, 4,96 мл, 1,5 экв.) в CH₃CN (60 мл) нагревали до 50°C. Раствор

промежуточного соединения 72 (6 г, 27,83 ммоль, 1 экв.) в CH_3CN (60 мл) добавляли по каплям при 50°C . Указанную выше реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в воде (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного соединения 73 (5,38 г) в виде светло-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,70 (д, $J=1,75$ Гц, 1 Н), 7,55 (д, $J=1,63$ Гц, 1 Н), 3,97 (с, 3 Н), 3,88 (с, 3 Н).

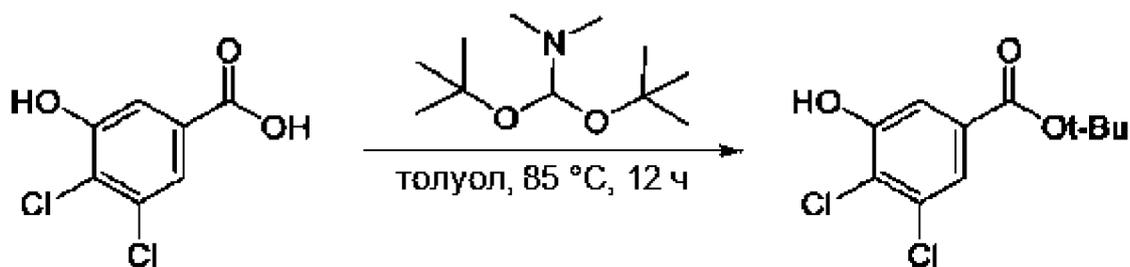
Промежуточное соединение 74.



[556] В раствор промежуточного соединения 73 (5,38 г, 22,89 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (200 мл) добавляли трибромид бора (11,47 г, 45,77 ммоль, 4,41 мл, 2 экв.) при 0°C . Указанную выше смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч. Реакционную смесь по каплям выливали в насыщенный водный раствор Na_2CO_3 (200 мл). Большое количество образованного белого осадка растворяли добавлением этилацетата (100 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (100 мл). Объединенный водный слой промывали с помощью этилацетата (200 мл). Органические слои отбрасывали. Водный слой подкисляли с помощью HCl (12 М) до $\text{pH}=4$ и экстрагировали этилацетатом (2×150 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли с помощью MeOH (40 мл) и H_2O (10 мл). В указанную выше смесь добавляли NaOH (2 г, 50 ммоль, 2,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (100 мл) и подкисляли с помощью HCl (12 М) до pH 2. Указанную выше смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл \times 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного соединения 74 (4,57 г, выход 96%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,12-12,37 (м, 1 Н), 11,76-10,96 (м, 1 Н), 7,51 (с, 2 Н).

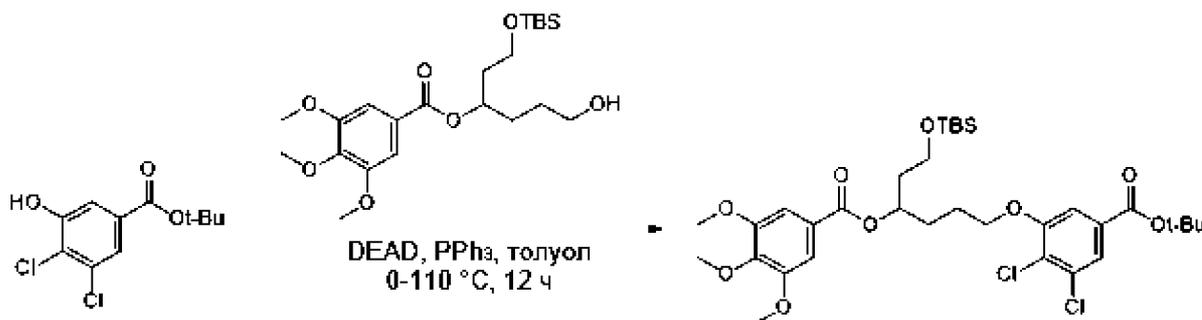
Промежуточное соединение 75.



[557] В раствор промежуточного соединения 74 (1 г, 4,83 ммоль, 1 экв.) в толуоле (20 мл) добавляли 1,1-ди-трет-бутокси-*N,N*-диметилметанамин (3,92 г, 19,32 ммоль, 4,64 мл, 4 экв.). Указанную выше смесь перемешивали при 85°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc 100/1-25/1) и с получением промежуточного соединения 75 (540 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,15 (с, 1 H), 7,47 (с, 2 H), 1,53 (с, 9 H).

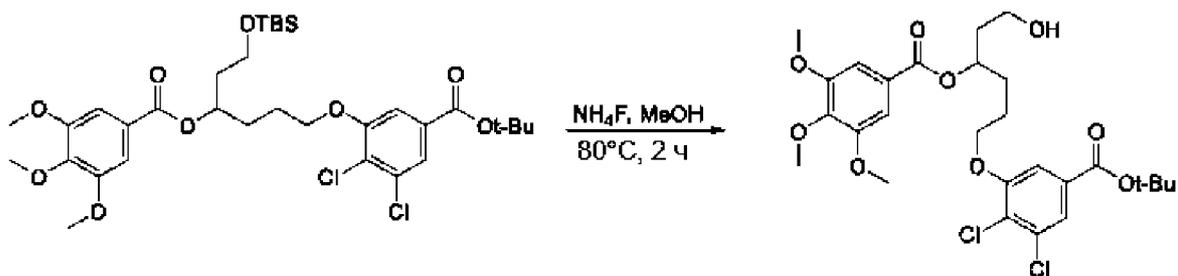
Промежуточное соединение 76.



[558] В раствор промежуточного соединения 75 (540 мг, 2,05 ммоль, 1 экв.), промежуточного соединения 5 (908,39 мг, 2,05 ммоль, 1 экв.) и PPh_3 (968,94 мг, 3,69 ммоль, 1,8 экв.) в толуоле (12 мл) добавляли DEAD (536,15 мг, 3,08 ммоль, 559,65 мкл, 1,5 экв.) при 0°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc 100/1-20/1) с получением промежуточного соединения 76 (1,2 г, выход 84%) в виде розового масла.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,54 (д, $J=1,59$ Гц, 1 H), 7,41-7,43 (м, 1 H), 7,15-7,18 (м, 2 H), 5,21-5,28 (м, 1 H), 4,19 (уш. с, 2 H), 3,79 (с, 6 H), 3,72 (с, 3 H), 3,65-3,70 (м, 2 H), 1,96 (уш. дд, $J=13,57$, 5,62 Гц, 2 H), 1,78-1,88 (м, 4 H), 1,54 (с, 9 H), -0,03 (д, $J=4,52$ Гц, 6 H).

Промежуточное соединение 77.

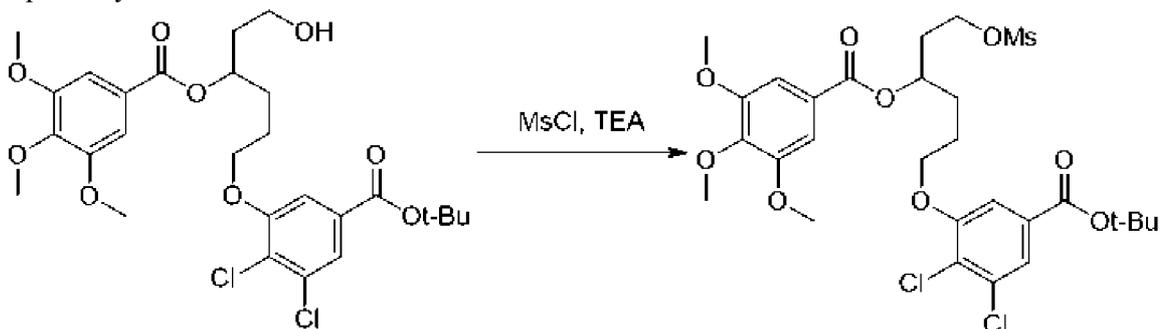


[559] В раствор промежуточного соединения 76 (500 мг, 727,04 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли NH_4F (269,27 мг, 7,27 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного соединения 77 (440 мг) в виде светло-розового масла.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 573,1 ($\text{M}+\text{H}^+$) (вычислено: 572,1)

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,54 (д, $J=1,63$ Гц, 1 H), 7,42 (д, $J=1,63$ Гц, 1 H), 7,17-7,16 (м, 2 H), 5,27-5,20 (м, 1 H), 4,22-4,16 (м, 2 H), 3,79 (с, 6 H), 3,72 (с, 3 H), 3,49 (с, 2 H), 1,99 (с, 1 H), 1,91-1,79 (м, 6 H), 1,54 (с, 9 H).

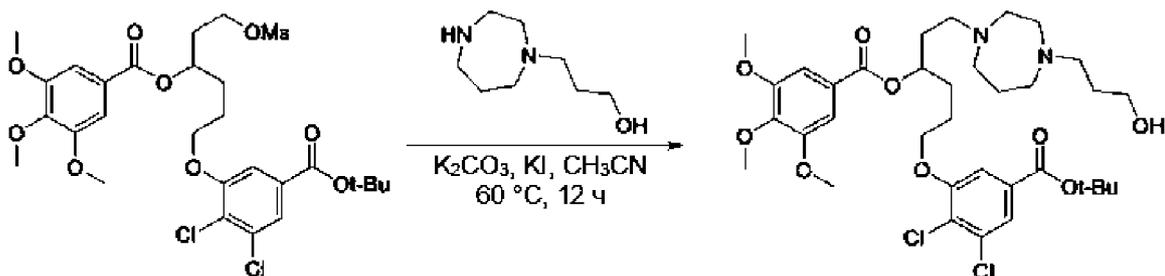
Промежуточное соединение 78.



[560] В раствор промежуточного соединения 77 (1 г, 1,74 ммоль, 1 экв.) и TEA (529,36 мг, 5,23 ммоль, 728,15 мкл, 3 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли метансульфонилхлорид (399,51 мг, 3,49 ммоль, 269,94 мкл, 2 экв.) медленно при 0°C , затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (10 мл) при 0°C и экстрагировали с помощью ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного промежуточного соединения 78 (1,1 г, выход 96%) в виде коричневого масла и использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ =7,65 (д, $J=1,63$ Гц, 1 H) 7,41 (д, $J=1,63$ Гц, 1 H) 7,28 (с, 2 H) 5,35-5,45 (м, 1 H) 4,27-4,41 (м, 2 H) 4,09-4,13 (м, 2 H) 3,92 (с, 9 H) 3,15 (с, 1 H) 2,99 (с, 3 H) 2,22 (к, $J=6,30$ Гц, 2 H) 1,92-2,03 (м, 4 H) 1,59 (с, 9 H)

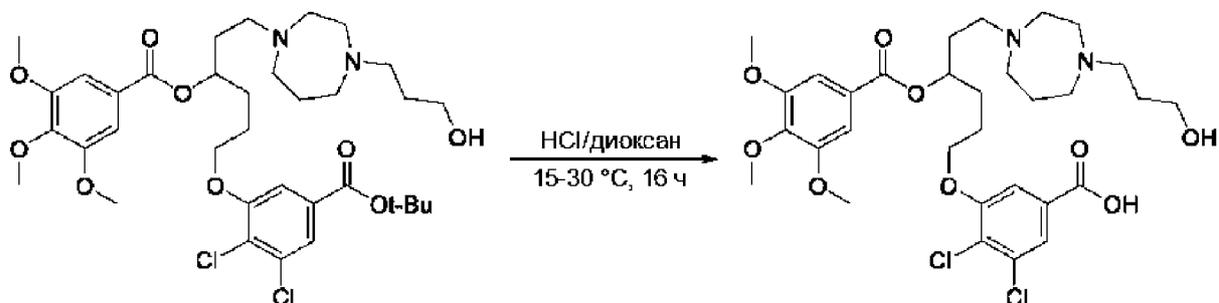
Промежуточное соединение 79.



[561] В суспензию промежуточного соединения 78 (500 мг, 767,40 мкмоль, 1 экв.) в CH_3CN (10 мл) добавляли 3-(1,4-дiazепан-1-ил)пропан-1-ол (182,15 мг, 1,15 ммоль, 1,5 экв.), K_2CO_3 (318,18 мг, 2,30 ммоль, 3 экв.) и KI (254,78 мг, 1,53 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при $60\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; В%: 38%-68%, 9 мин.) с получением промежуточного соединения 79 (470 мг, выход 84%) в виде коричневого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,56-7,54 (м, 1 H), 7,45-7,41 (м, 1 H), 7,27-7,21 (м, 2 H), 5,19 (уш. д, $J=5,00$ Гц, 1 H), 4,12-4,18 (м, 2 H), 3,80 (с, 6 H), 3,72 (с, 3 H), 2,84-2,78 (м, 4 H), 2,72-2,65 (м, 6 H), 2,57 (уш. т, $J=7,07$ Гц, 3 H), 2,30 (с, 2 H), 1,99-1,79 (м, 7 H), 1,78-1,71 (м, 2 H), 1,64-1,58 (м, 2 H), 1,54 (с, 9 H).

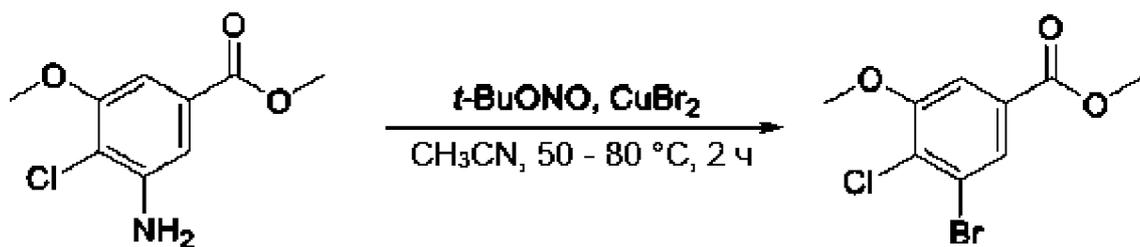
Промежуточное соединение 80.



[562] Раствор промежуточного соединения 79 (470 мг, 658,55 мкмоль, 1 экв.) в HCl/диоксане (10 мл) перемешивали при $30\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного соединения 80 (350 мг, выход 81%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 657,1 ($M+H$) $^+$ (вычислено: 656,2)

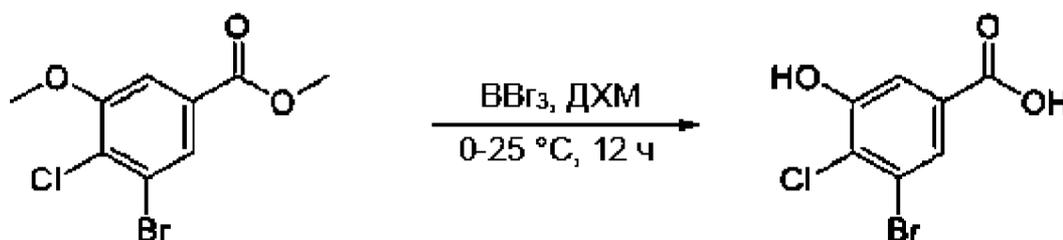
Промежуточное соединение 81.



[563] Суспензию CuBr_2 (4,41 г, 19,76 ммоль, 925,04 мкл, 1,2 экв.) и трет-бутилнитрита (2,55 г, 24,69 ммоль, 2,94 мл, 1,5 экв.) в CH_3CN (35 мл) нагревали до 50°C . Раствор промежуточного соединения 72 (3,55 г, 16,46 ммоль, 1 экв.) в CH_3CN (35 мл) добавляли по каплям при 50°C . Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли с помощью H_2O (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью H_2O (2×100 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc 100/1-50/1) с получением промежуточного соединения 81 (2,64 г, выход 57%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (д, $J=1,75$ Гц, 1 H), 7,58 (д, $J=1,88$ Гц, 1 H), 3,97 (с, 3 H), 3,89 (с, 3 H).

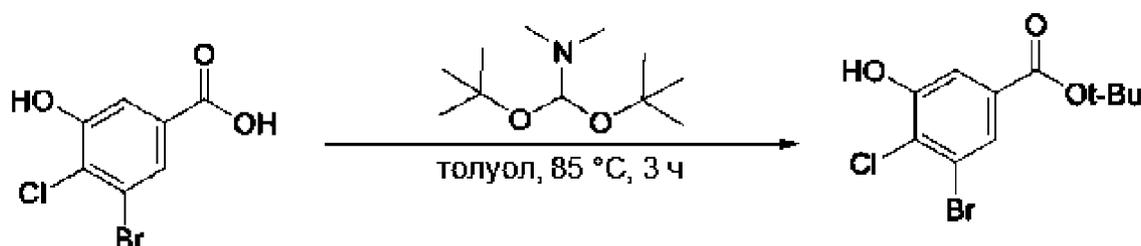
Промежуточное соединение 82.



[564] В раствор промежуточного соединения 81 (2,64 г, 9,44 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (100 мл) добавляли трибромид бора (4,73 г, 18,89 ммоль, 1,82 мл, 2 экв.) при 0°C . Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор Na_2CO_3 (200 мл). Большое количество образованного белого осадка растворяли добавлением EtOAc (100 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (100 мл). Объединенные водные слои экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл). Водный слой подкисляли с помощью гидрохлорида (12 М) до $\text{pH}=3$ и экстрагировали с помощью EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного соединения 82 (5,38 г) в виде светло-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,70 (д, $J=1,75$ Гц, 1 H), 7,55 (д, $J=1,63$ Гц, 1 H), 3,97 (с, 3 H), 3,88 (с, 3 H).

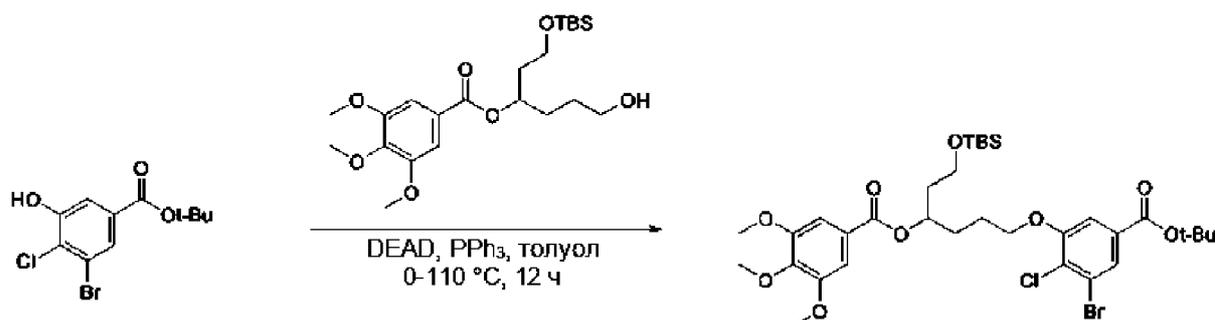
Промежуточное соединение 83.



[565] В раствор промежуточного соединения 82 (500 мг, 1,99 ммоль, 1 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли 1,1-ди-трет-бутокси-N,N-диметилметанамин (808,56 мг, 3,98 ммоль, 953,49 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 85°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc 100/1-20/1) с получением промежуточного соединения 83 (170 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,13 (с, 1 H), 7,60 (д, J=1,88 Гц, 1 H), 7,50 (д, J=1,88 Гц, 1 H), 1,53 (с, 9 H).

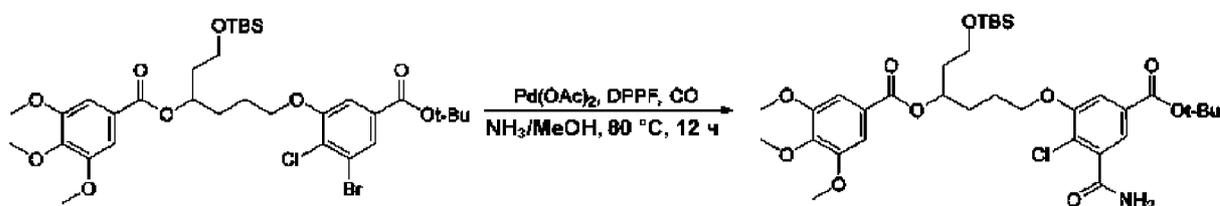
Промежуточное соединение 84.



[566] В раствор промежуточного соединения 83 (210 мг, 682,78 мкмоль, 1 экв.), промежуточного соединения 5 (302,21 мг, 682,78 мкмоль, 1 экв.) и трифенилфосфина (322,35 мг, 1,23 ммоль, 1,8 экв.) в толуоле (4 мл) добавляли DEAD (178,36 мг, 1,02 ммоль, 186,18 мкл, 1,5 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=5/1) с получением промежуточного соединения 84 (390 мг, выход 73%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,66 (д, J=1,63 Гц, 1 H), 7,44 (д, J=1,50 Гц, 1 H), 7,14-7,18 (м, 2 H), 5,24 (уш. д, J=3,38 Гц, 1 H), 4,15-4,21 (м, 2 H), 3,79 (с, 6 H), 3,72 (с, 3 H), 3,64-3,70 (м, 2 H), 1,90-2,02 (м, 2 H), 1,79-1,89 (м, 4 H), 1,54 (с, 9 H), 0,81 (с, 9 H), -0,03 (д, J=4,63 Гц, 6 H)

Промежуточное соединение 85.

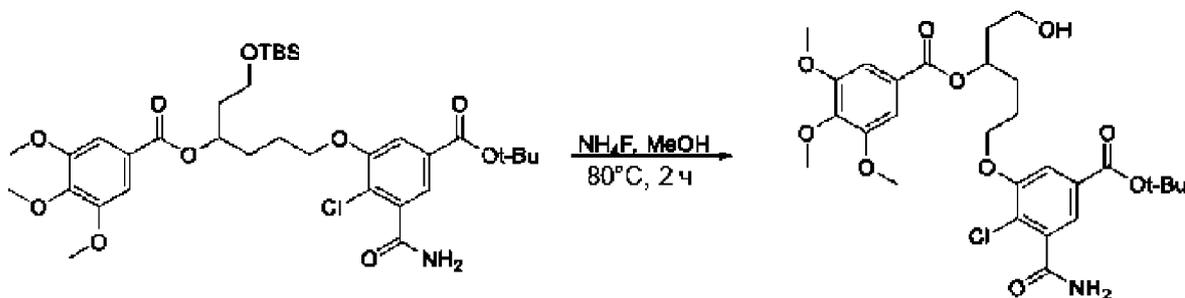


[567] Суспензию промежуточного соединения 84 (70 мг, 95,61 мкмоль, 1 экв.), Pd(OAc)₂ (2,15 мг, 9,56 мкмоль, 0,1 экв.), DPPF (10,60 мг, 19,12 мкмоль, 0,2 экв.) в NH₃/MeOH (7 M, 10 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. в атмосфере CO (50 фунтов/кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный

эфир/ EtOAc =1/1) с получением промежуточного соединения 85 (20 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 696,2 ($M+H$)⁺ (вычислено: 695,3)

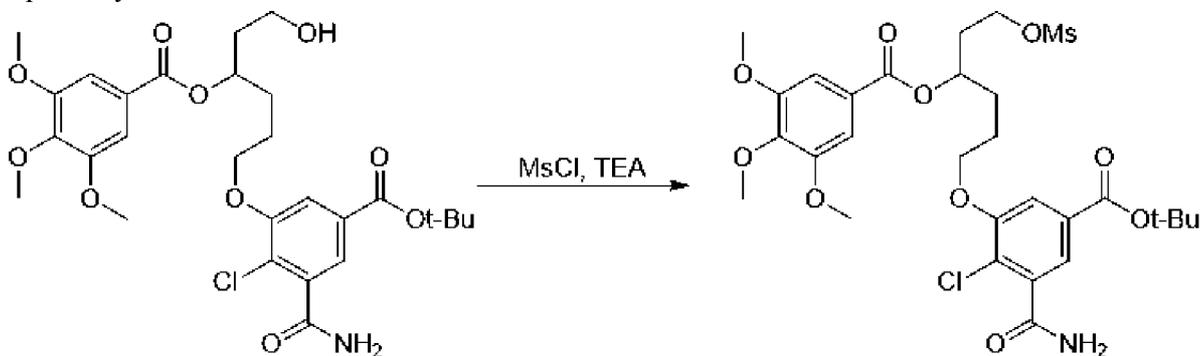
Промежуточное соединение 86.



[568] В раствор промежуточного соединения 85 (40 мг, 57,45 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли NH_4F (21,28 мг, 574,47 мкмоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в EtOAc (30 мл) и перемешивали при 15°C в течение 0,5 ч. Суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного соединения 86 (38 мг) в виде бесцветного масла.

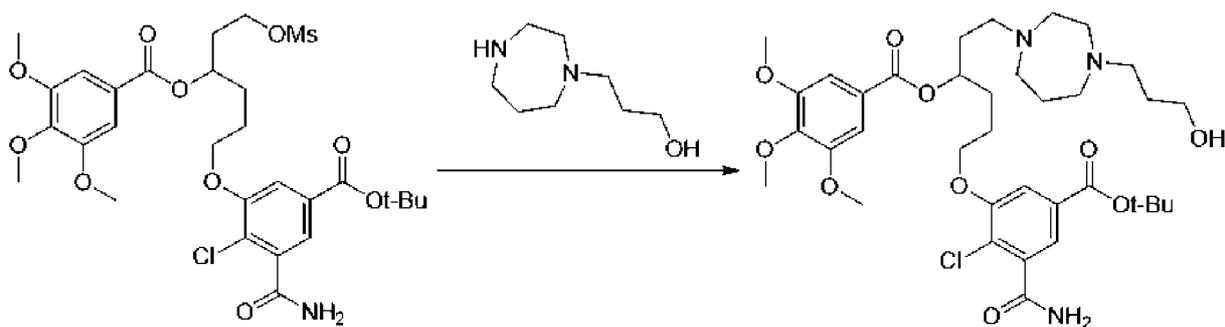
ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 582,1 ($M+H$)⁺ (вычислено: 581,2)

Промежуточное соединение 87.



[569] В смесь промежуточного соединения 86 (38 мг, 65,29 мкмоль, 1 экв.) и TEA (13,21 мг, 130,58 мкмоль, 18,17 мкл, 2 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли метансульфонилхлорид (15 мг, 130,95 мкмоль, 10,14 мкл, 2,01 экв.) при 0°C . Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного промежуточного соединения 87 (45 мг) в виде бесцветного масла.

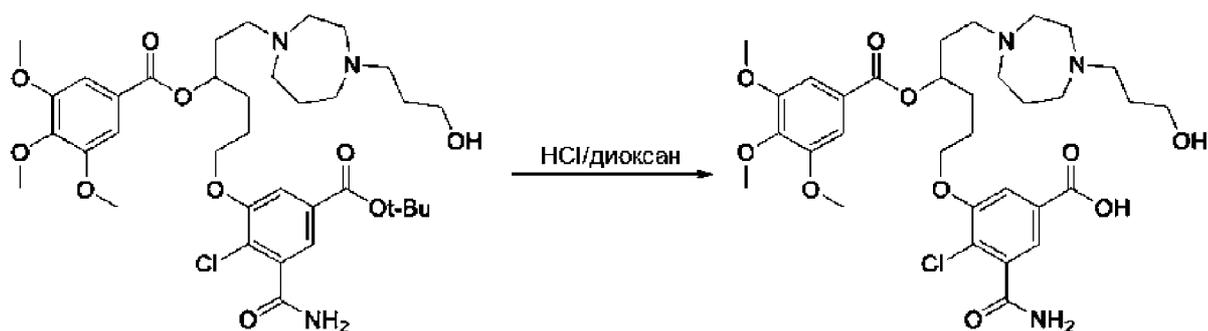
Промежуточное соединение 88.



[570] Смесь промежуточного соединения 87 (45 мг, 68,17 мкмоль, 1 экв.), 3-(1,4-дiazепан-1-ил)пропан-1-ола (16,18 мг, 102,25 мкмоль, 1,5 экв.), K_2CO_3 (28,26 мг, 204,51 мкмоль, 3 экв.) и KI (22,63 мг, 136,34 мкмоль, 2 экв.) в MeCN (4 мл) перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали и промывали с помощью MeCN (5×10 мл). Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (колонка: сферическая C18 20-35 мм 100A, 80 г; подвижная фаза: [вода (0,5%FA)-ACN]; B%: 25%-34%, 15 мин.) с получением промежуточного соединения 88 (31 мг, выход 62%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 722,2 (M+H)⁺ (вычислено: 721,3)

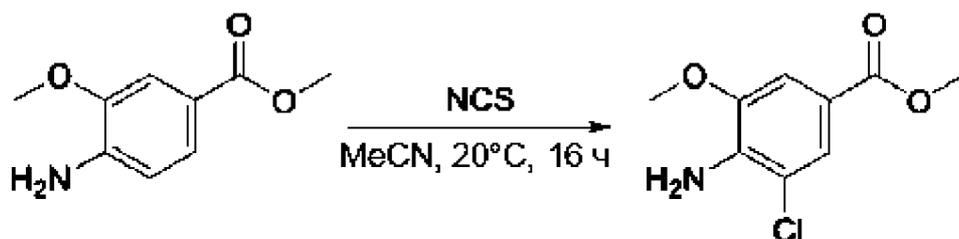
Промежуточное соединение 89.



[571] Смесь промежуточного соединения 88 (31 мг, 42,49 мкмоль, чистота 99%, 1 экв.) в HCl/диоксане (4 М, 531,14 мкл, 50 экв.) и ДХМ (0,5 мл) перемешивали при 30°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного промежуточного соединения 89 (33 мг) в виде желтого масла.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 666,1 (M+H)⁺ (вычислено: 665,3)

Промежуточное соединение 90.

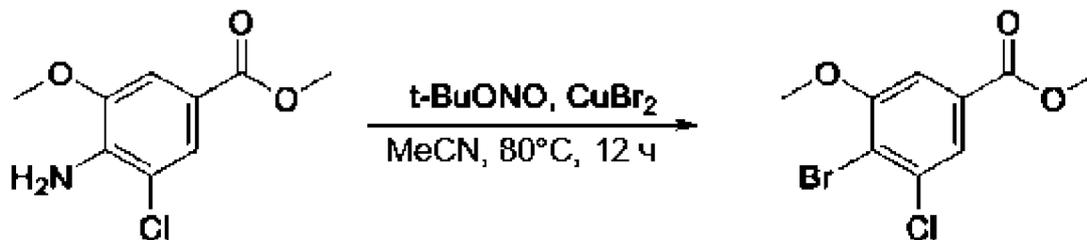


[572] В раствор метил-4-амино-3-метоксибензоата (20 г, 110,38 ммоль, 1 экв.) в CH₃CN (200 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (16,21 г, 121,42 ммоль, 1,1 экв.), затем смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (800

мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×400 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/EtOAc=от 100/1 до 5/1) с получением промежуточного соединения 90 (18 г, выход 76%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d) δ 7,67 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,37 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,73-4,32 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,88 (с, 3H)

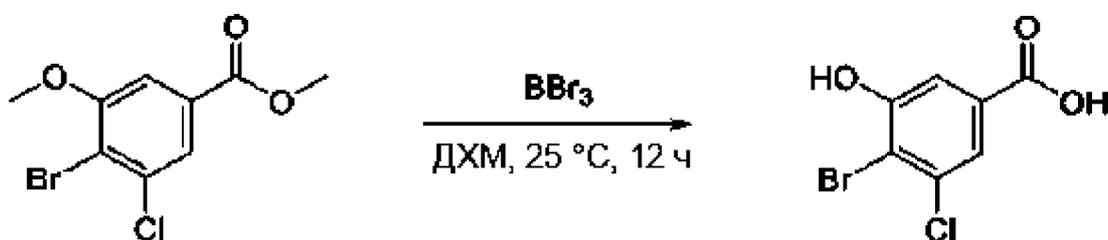
Промежуточное соединение 91.



[573] В раствор трет-бутил-нитрита (11,48 г, 111,30 ммоль, 13,24 мл, 1,5 экв.) и CuBr₂ (19,89 г, 89,04 ммоль, 4,17 мл, 1,2 экв.) в CH₃CN (160 мл) добавляли промежуточное соединение 90 (16 г, 74,20 ммоль, 1 экв.) в CH₃CN (50 мл) при 50°C медленно, затем смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью EtOAc (1000 мл) и промывали с помощью воды (3×600мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×500 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/EtOAc=от 100/1 до 5/1) с получением промежуточного соединения 91 (16 г, выход 77%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d) δ 7,76 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,44 (д, J=1,7 Гц, 1H), 3,96 (д, J=13,1 Гц, 6H)

Промежуточное соединение 92.

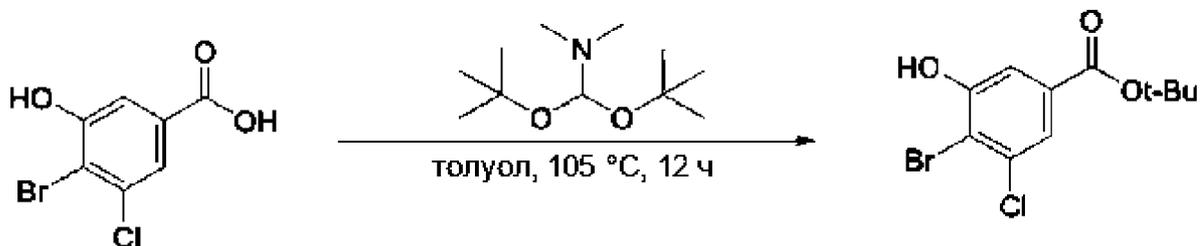


[574] В раствор промежуточного соединения 91 (6 г, 21,47 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (110 мл) добавляли трибромид бора (21,51 г, 85,86 ммоль, 8,27 мл, 4 экв.) при 0°C, затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (600 мл) и затем разбавляли с помощью ДХМ (500 мл) и экстрагировали водой (3×400 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×400 мл),

сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с водой (500 мл) при 25°C в течение 30 мин. с получением промежуточного соединения 92 (5 г) в виде грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,70-10,71 (м, 1H), 7,54-7,42 (м, 2H)

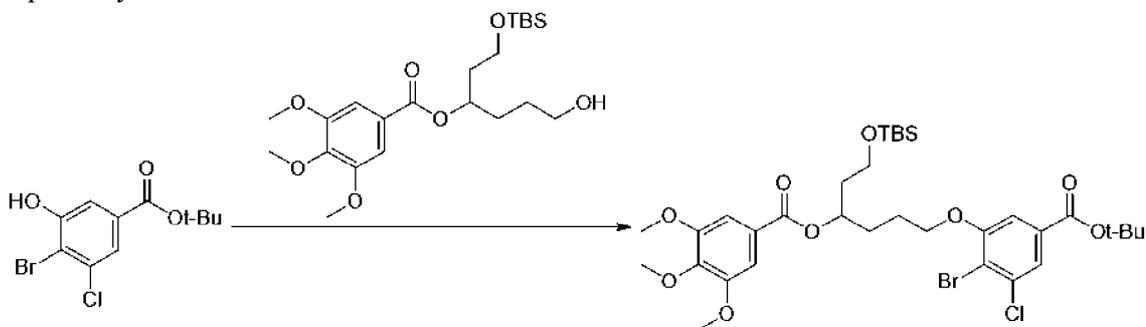
Промежуточное соединение 93.



[575] В раствор промежуточного соединения 92 (0,75 г, 2,98 ммоль, 1 экв.) в толуоле (20 мл) добавляли 1,1-ди-трет-бутоксид-N,N-диметилметанамина (2,43 г, 11,93 ммоль, 2,86 мл, 4 экв.), затем смесь перемешивали при 105°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/ EtOAc =от 100/1 до 5/1) с получением промежуточного соединения 93 (0,3 г, выход 33%) в виде белого твердого вещества.

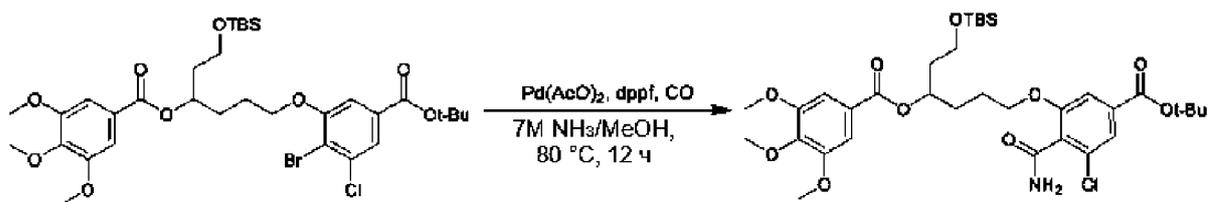
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 7,65 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,79 (с, 1H), 1,59 (с, 9H)

Промежуточное соединение 94.



[576] В раствор промежуточного соединения 5 (1,3 г, 2,94 ммоль, 1 экв.) и промежуточного соединения 93 (903,35 мг, 2,94 ммоль, 1 экв.) в толуоле (13 мл) добавляли трифенилфосфин (1,39 г, 5,29 ммоль, 1,8 экв.), затем DEAD (767,26 мг, 4,41 ммоль, 800,90 мкл, 1,5 экв.) добавляли при 0°C . Смесь перемешивали при $0-110^\circ\text{C}$ в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (800 мл) и экстрагировали водой (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×400 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/ EtOAc =от 100/1 до 10/1) с получением промежуточного соединения 94 (1,5 г, выход 70%) в виде бесцветного масла.

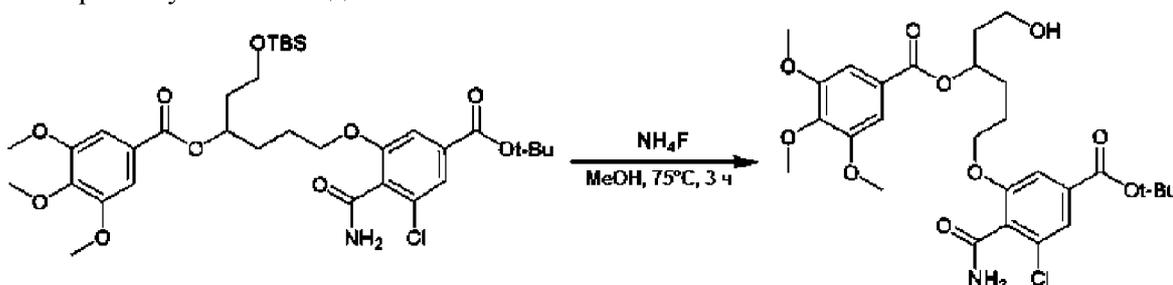
Промежуточное соединение 95.



[577] Суспензию промежуточного соединения 94 (1,5 г, 2,05 ммоль, 1 экв.), Pd(OAc)₂ (46,00 мг, 204,87 мкмоль, 0,1 экв.), DPPF (227,15 мг, 409,74 мкмоль, 0,2 экв.) в NH₃ (7 М, 80 мл, 273,34 экв.) (MeOH) перемешивали при 80°C в течение 72 ч. в атмосфере CO (50 фунтов/кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/EtOAc=от 10/1 до 3/1) с получением промежуточного соединения 95 (350 мг, выход 24%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 696,2 (M+H)⁺ (вычислено: 695,3)

Промежуточное соединение 96.

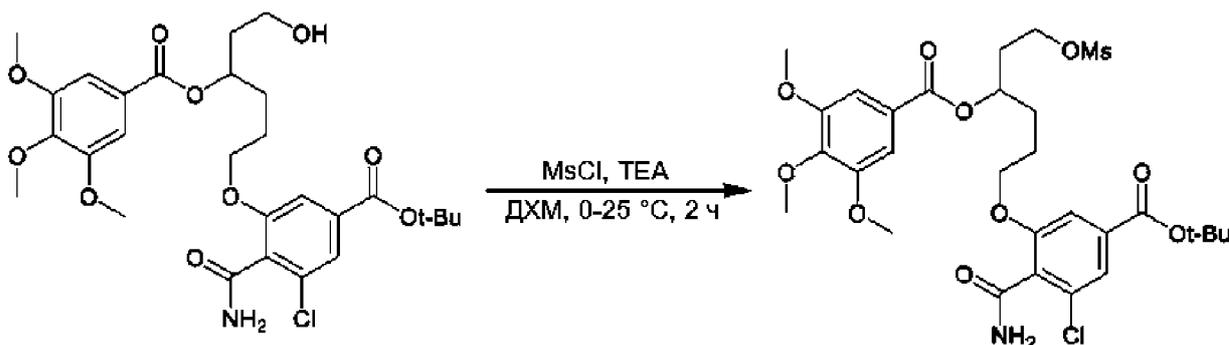


[578] В раствор промежуточного соединения 95 (300 мг, 430,85 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли NH₄F (319,15 мг, 8,62 ммоль, 20 экв.). Смесь перемешивали при 75°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75*30мм*3мкм; подвижная фаза: [вода (0,1%TFA)- ACN];B%: 52%-72%, 7 мин.) с получением промежуточного соединения 96 (250 мг) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 582,2 (M+H)⁺ (вычислено: 581,2)

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d) δ 7,52 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,37 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,24 (с, 2H), 6,50 (уш. с, 1H), 6,24 (уш. с, 1H), 5,36 (уш. д, J=3,4 Гц, 1H), 4,20-4,02 (м, 3H), 3,89 (с, 8H), 3,75-3,50 (м, 2H), 1,99-1,72 (м, 6H), 1,57 (с, 9H)

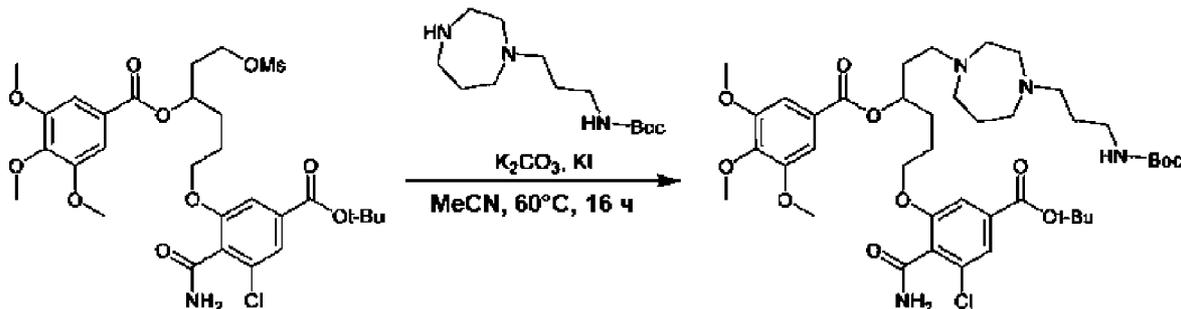
Промежуточное соединение 97.



[579] В раствор промежуточного соединения 96 (120 мг, 206,17 мкмоль, 1 экв.) и Et3N (52,16 мг, 515,43 мкмоль, 2,5 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли метансульфонилхлорид (0,25 г, 2,18 ммоль, 168,92 мкл, 10,59 экв.) по каплям при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Смесь гасили ледяной водой (30 мл) медленно и затем экстрагировали с помощью ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного промежуточного соединения 97 (120 мг) в виде желтого масла.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 660,1 (M+H)⁺ (вычислено: 659,2)

Промежуточное соединение 98.



[580] В раствор промежуточного соединения 97 (120 мг, 181,78 мкмоль, 1 экв.) в CH₃CN (3 мл) добавляли промежуточное соединение 24 (56,14 мг, 218,14 мкмоль, 1,2 экв.), K₂CO₃ (125,62 мг, 908,91 мкмоль, 5 экв.) и KI (30,18 мг, 181,78 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; В%: 18%-48%, 7 мин.) с получением промежуточного соединения 98 (50 мг) в виде грязно-белого твердого вещества.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 821,3 (M+H)⁺ (вычислено: 820,4)

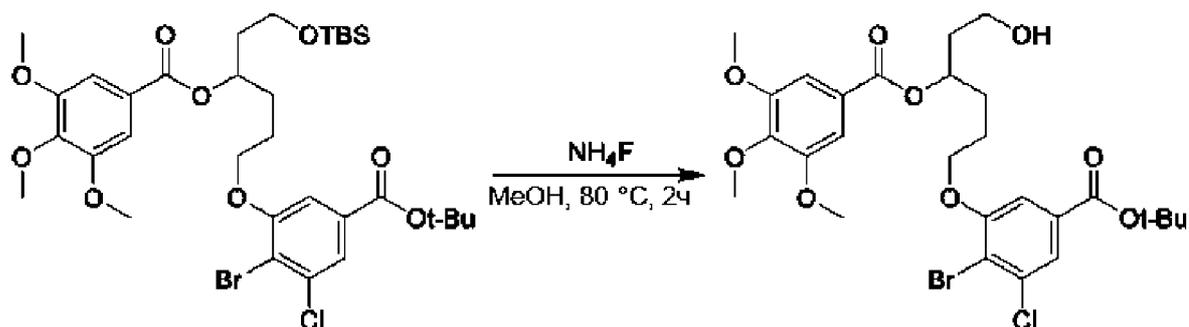
Промежуточное соединение 99.



[581] В раствор промежуточного соединения 98 (30 мг, 36,52 мкмоль, 1 экв.) в HCl/диоксане (4 М, 1 мл, 109,52 экв.), смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; В%: 1%-30%, 8 мин.) с получением промежуточного соединения 99 (30 мг) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 665,2 ($M+H$)⁺ (вычислено: 664,3)

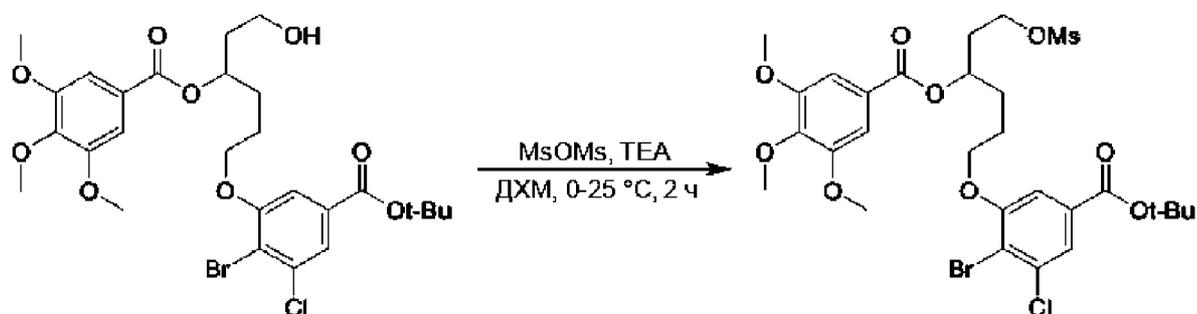
Промежуточное соединение 100.



[582] В раствор промежуточного соединения 94 (1,2 г, 1,64 ммоль, 1 экв.) в $MeOH$ (15 мл) добавляли NH_4F (1,21 г, 32,78 ммоль, 20 экв.). Смесь перемешивали при $75\text{ }^\circ C$ в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/ $EtOAc$ =от 10/1 до 1/1) с получением промежуточного соединения 100 (0,5 г) в виде бесцветного масла.

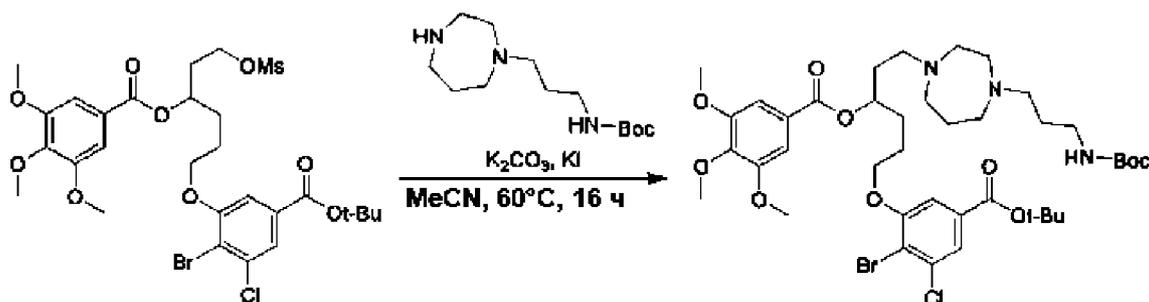
1H ЯМР: (400МГц, $CDCl_3$) δ 7,64 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,30-7,27 (м, 2H), 5,39 (уш. д, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,15-4,08 (м, 2H), 3,90 (с, 9H), 3,71 (уш. д, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,51 (уш. с, 1H), 2,03-1,82 (м, 6H), 1,58 (с, 9H)

Промежуточное соединение 101.



[583] В раствор промежуточного соединения 100 (360 мг, 582,61 мкмоль, 1 экв.) и TEA (235,82 мг, 2,33 ммоль, 324,37 мкл, 4 экв.) в DCM (10 мл) добавляли метансульфоново́й кислоты ангидрид (304,46 мг, 1,75 ммоль, 3 экв.) по каплям при $0\text{ }^\circ C$. Смесь перемешивали при $0\text{ }^\circ C$ в течение 2 ч. Смесь гасили ледяной водой (200 мл) медленно и затем экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×150 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного промежуточного соединения 101 (400 мг) в виде желтого масла и использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 102.



[584] В раствор промежуточного соединения 101 (360 мг, 517,24 мкмоль, 1 экв.) в CH_3CN (6 мл) добавляли промежуточное соединение 24 (159,75 мг, 620,69 мкмоль, 1,2 экв.), K_2CO_3 (357,44 мг, 2,59 ммоль, 5 экв.) и KI (85,86 мг, 517,24 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*40 мм* 15 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; В%: 25%-55%, 10 мин.) с получением промежуточного соединения 102 (400 мг, выход 80%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР: (400МГц, CDCl_3) δ 7,65 (уш. д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,29-7,27 (м, 2H), 5,31 (уш. с, 1H), 4,12 (уш. с, 2H), 3,92 (с, 9H), 3,19 (уш. с 2H), 3,01 (уш. с, 4H), 2,94-2,89 (м, 2H), 2,83 (уш. д, $J=7,1$ Гц, 4H), 2,79-2,64 (м, 4H), 2,07-1,77 (м, 10H), 1,59 (с, 9H), 1,43 (с, 9H)

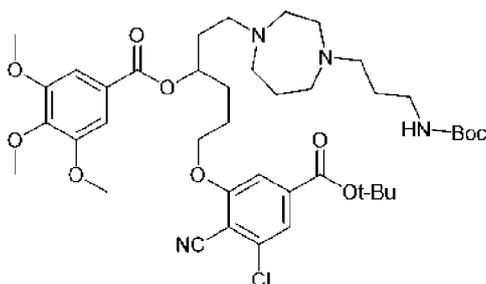
Промежуточное соединение 103.



[585] В раствор промежуточного соединения 102 (300 мг, 349,95 мкмоль, 1 экв.) в HCl /диоксане (4 М, 12,27 мл, 140,21 экв.) смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ACN]; В%: 21%-51%, 8 мин.) с получением промежуточного соединения 103 (52 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР: (400МГц, MeOD) δ 7,66 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,30 (с, 2H), 5,30 (уш. д, $J=3,7$ Гц, 1H), 4,21 (уш. с, 2H), 3,92-3,79 (м, 9H), 3,13 (уш. д, $J=1,3$ Гц, 4H), 3,07-2,70 (м, 10H), 2,17-1,81 (м, 10H)

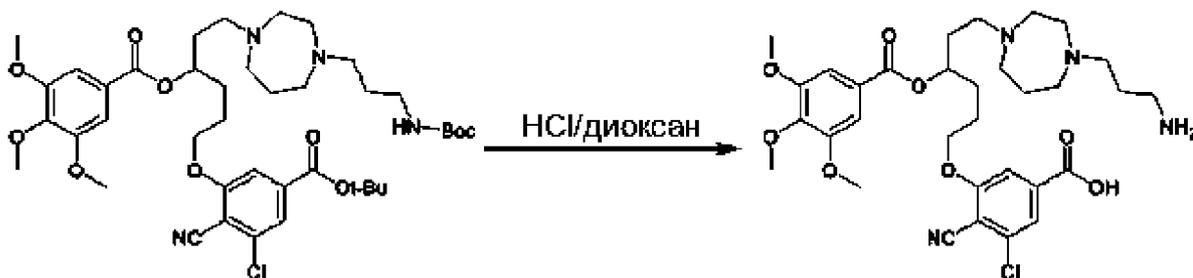
Промежуточное соединение 104.



[586] Промежуточное соединение 104 выделяли как побочное соединение при получении промежуточного соединения 98.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 803,5 ($M+H$)⁺ (вычислено: 802,4)

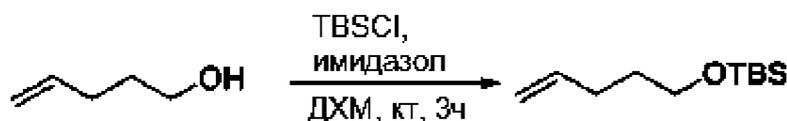
Промежуточное соединение 105.



[587] Смесь промежуточного соединения 104 (50 мг, 62,24 мкмоль, 1 экв.) в HCl/диоксане (4 М, 1,70 мл, 109,52 экв.) перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ACN]; В%: 16%-46%, 8 мин.) с получением промежуточного соединения 105 (18 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 647,3 ($M+H$)⁺ (вычислено: 646,3)

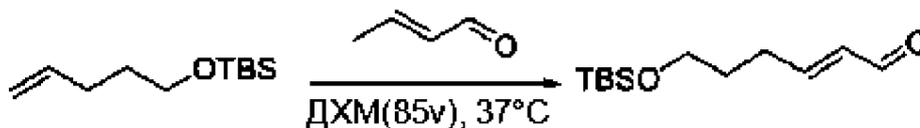
Промежуточное соединение 106.



[588] В перемешиваемый раствор 4-пентен-1-ола (100 г, 1161 ммоль, 1,0 экв.) и имидазола (118,6 г, 1741 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (800 мл) добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (192,5 г, 1277 ммоль, 1,1 экв.) по частям при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь промывали с помощью 0,5 М водн. раствора HCl (3×500 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 106 (190 г, выход 82%) в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС (ES⁺) m/z : 201 ($M+H$)⁺ (вычислено: 200,1)

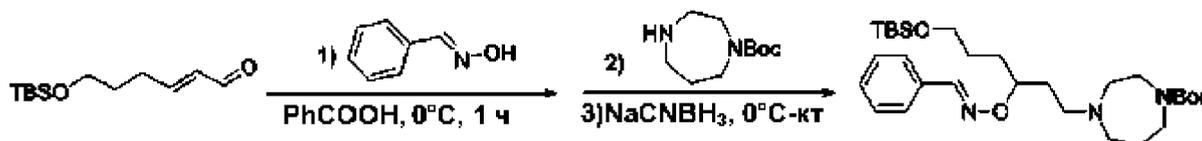
Промежуточное соединение 107.



[589] Раствор промежуточного соединения 106 (95 г, 474 ммоль, 1,0 экв.), катализатор 2-го поколения Граббса (20,1 г, 23,7 ммоль, 0,05 экв.), кротоальдегид (56,5 г, 806 ммоль, 1,7 экв.) в ДХМ (8075 мл) перемешивали при 37°C в течение ночи. Смеси затем обеспечивали охлаждение до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (SiO_2 , EtOAc/петролейный эфир=1/100-1/10) с получением промежуточного соединения 107 (70 г, выход 65%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 229 (M+H)⁺ (вычислено: 228,1)

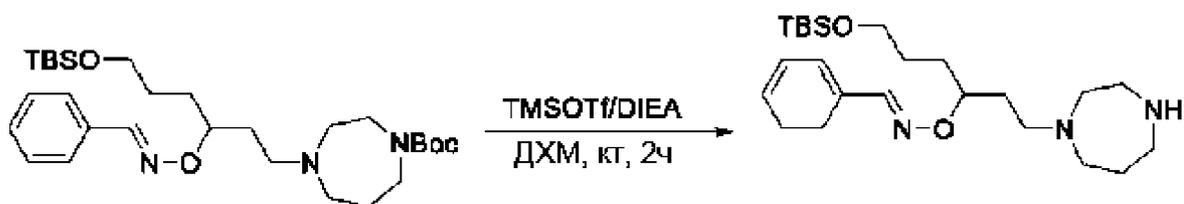
Промежуточное соединение 108.



[590] В перемешиваемый раствор (2S)-2-[бис[3,5-бис(трифторметил)фенил][(триметилсилил)окси]метил]пирролидина (261 мг, 0,43 ммоль, 0,1 экв.) и бензойной кислоты (54 мг, 0,43 ммоль, 0,1 экв.) в толуоле (2,2 мл) при 0°C добавляли промежуточное соединение 107 (1,0 г, 4,4 ммоль, 1,0 экв.), затем Е-бензалдоксим (1,6 г, 13,1 ммоль, 3,0 экв.) и раствор перемешивали в течение 4 ч. при 0°C. Реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ (15 мл), затем добавлением трет-бутил-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (1,4 г, 7,0 ммоль, 1,6 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 1 ч. Борогидрид натрия (324 мг, 8,8 ммоль, 2,0 экв.) добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl и экстрагировали с помощью ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное масло очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок (C18-I, 20-40 мкм); подвижная фаза (MeOH/ H_2O =40% - 100%: 6 мин.; 100%: 5 мин.); детектор (254 и 220 нм)) с получением промежуточного соединения 108 (650 мг, выход 28%) в виде бесцветного масла. Примечание: соединение было определено как рацемическое.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 534 (M+H)⁺ (вычислено: 533,4)

Промежуточное соединение 109.

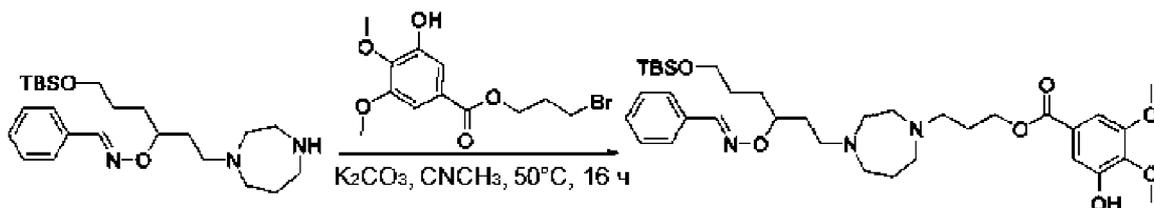


[591] В раствор промежуточного соединения 108 (5,6 г, 10,5 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (5,4 г, 42 ммоль, 4,0 экв.) в ДХМ (100 мл), добавляли триметилсилил трифторметансульфонат (7,0 г, 31,5 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и затем гасили добавлением 20 мл воды. Органическую фазу промывали с помощью 20 мл воды и солевого раствора (2×30 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка (С18-I, 20-40 мкМ); подвижная фаза (MeOH/H₂O=20% - 100%: 7 мин.; 100%: 3 мин.); детектор (254 и 220 нм)) с получением промежуточного соединения 9 (4 г, выход 75%) в виде светло-коричневого масла.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 434 (M+H)⁺ (вычислено: 433,3)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,21 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,30-4,26 (м, 2H), 3,84-3,74 (м, 6H), 2,80-2,71 (м, 4H), 2,65-2,57 (м, 6H), 1,84-1,60 (м, 4H), 0,99 (с, 9H), 0,16 (с, 6H).

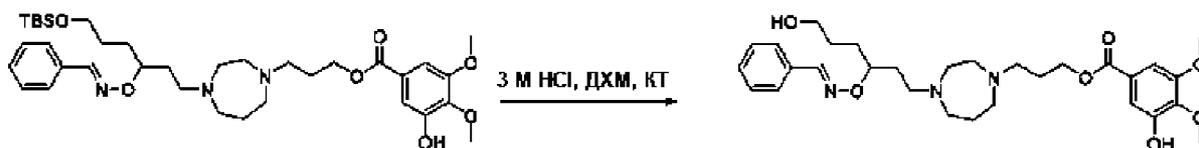
Промежуточное соединение 110.



[592] Раствор промежуточного соединения 109 (3,4 г, 7,8 ммоль, 1,0 экв.), промежуточного соединения 13 (2,6 г, 8,2 ммоль, 1,05 экв.), K₂CO₃ (1,2 г, 8,6 ммоль, 1,1 экв.) в CH₃CN (53 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 50°C. Реакционную смесь затем выливали в 150 мл воды/льда. Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x100 мл), объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка (С18-I, 20-40 мкМ); подвижная фаза (MeOH/H₂O=40% - 100%: 7 мин.; 100%: 5 мин.); детектор (254 и 220 нм)) с получением промежуточного соединения 110 (4,1 г, выход 78%) в виде светло-коричневого масла.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 672 (M+H)⁺ (вычислено: 671,4)

Промежуточное соединение 111.



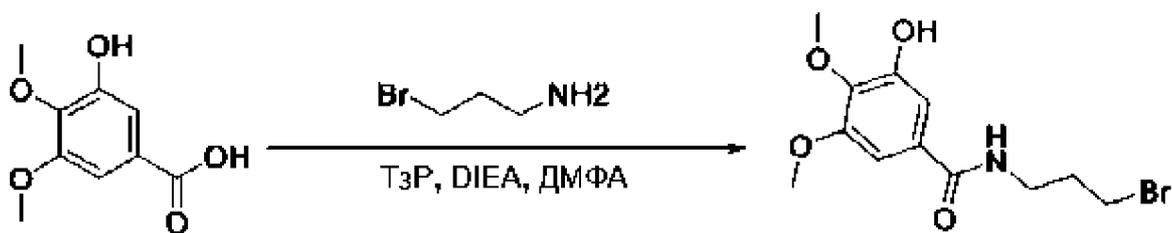
[593] В раствор промежуточного соединения 110 (4,1 г, 6,1 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляли 3 М HCl (120 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь

перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, после чего слой ДХМ отбрасывали. Значение pH водного слоя регулировали до 7-8 с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 . Полученный раствор экстрагировали с помощью ДХМ (3×100 мл), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка (C18-I, 20-40 мкм); подвижная фаза ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}=20\% - 95\%:8$ мин.); детектор (254 и 220 нм)) с получением промежуточного соединения 111 (2,7 г, выход 79%) в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 558 (M+H)⁺ (вычислено: 557,3)

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,07 (с, 1H), 7,58-7,56 (м, 2H), 7,38-7,28 (м, 5H), 7,19 (с, 1H), 4,49-4,31 (м, 3H), 3,96 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,78-3,69 (м, 2H), 2,80-2,66 (м, 12H), 1,93-1,88 (м, 6H), 1,74-1,71 (м, 4H).

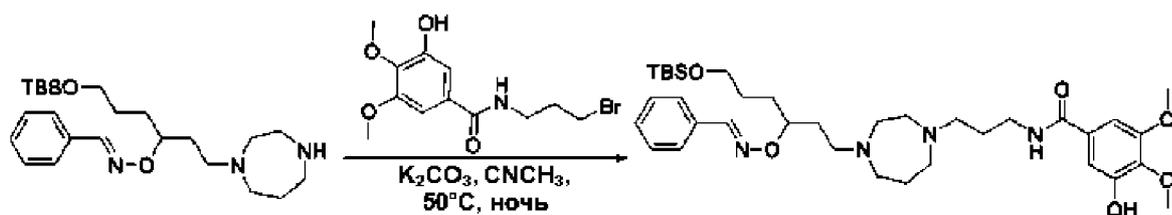
Промежуточное соединение 112.



[594] В смесь 3-гидрокси-4,5-диметоксибензойной кислоты (20,0 г, 101 ммоль, 1,0 экв.) и 3-бромпропан-1-амин (16,7 г, 121 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (400 мл) добавляли DIEA (39,1 г, 303 ммоль, 3,0 экв.) и раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (77,0 г, 121 ммоль, 1,2 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением воды (1,2 л) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×500 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=5/1-1/1) с получением промежуточного соединения 112 (15 г, выход 47%) в виде грязно-белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 318 (M+H)⁺ (вычислено: 317,0)

Промежуточное соединение 113.

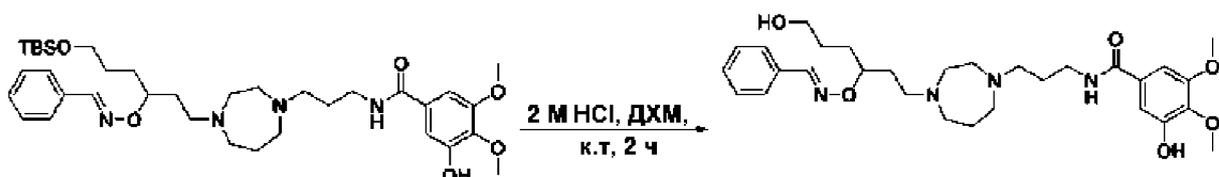


[595] В перемешиваемый раствор промежуточного соединения 109 (10,0 г, 23,1 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (7,97 г, 57,7 ммоль, 2,5 экв.) в CH_3CN (250 мл) добавляли промежуточное соединение 112 (11,0 г, 34,6 ммоль, 1,5 экв.) по частям при комнатной

температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C и обеспечивали охлаждение до комнатной температуры. Полученную суспензию фильтровали, осадок промывали с помощью ацетонитрила (1×100 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с обращенной фазой (колонка, силикагель С18; подвижная фаза, MeOH в вода, 80% - 95% градиент за 8 мин. и 95% - 100% градиент за 9 мин.; детектор, УФ 254 нм и 220 нм) с получением промежуточного соединения 113 (5 г, выход 32%) в виде светло-желтого масла.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 671 (M+H)⁺ (вычислено: 670,4)

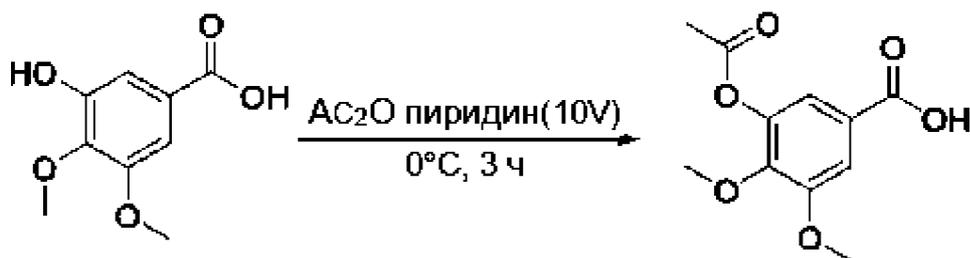
Промежуточное соединение 114.



[596] В перемешиваемый раствор промежуточного соединения 113 (5,0 г, 7,6 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляли HCl (2 М в воде, 50 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение еще 2 ч. при комнатной температуре. Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (1×50 мл). pH водного слоя регулировали до pH= 7 насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью ТГФ (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного соединения 114 (3,6 г, выход 87%) в виде светло-желтого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 557 (M+H)⁺ (вычислено: 556,3)

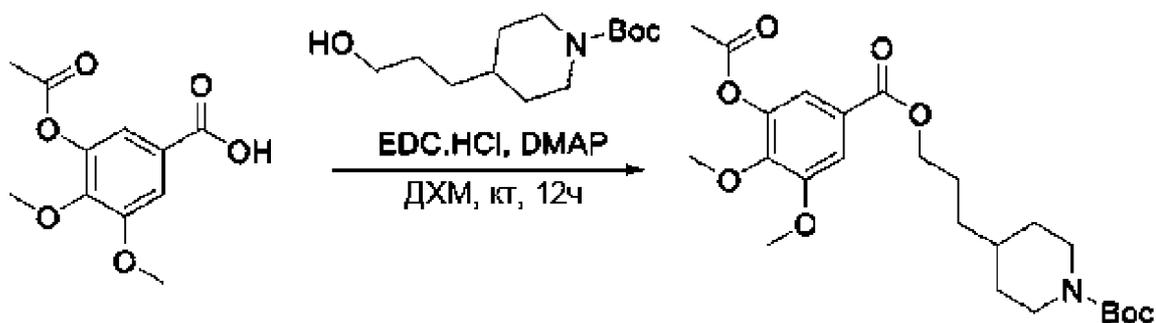
Промежуточное соединение 115.



[597] Ac₂O (7,65 г, 75 ммоль, 1,5 экв.) добавляли по каплям при 0°C в раствор 3-гидрокси-4,5-диметоксибензойной кислоты (9,90 г, 50 ммоль, 1,00 экв.) в пиридине (100 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при 0°C, и затем концентрировали. Неочищенное промежуточное соединение 115 (10 г) использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 241 (M+H)⁺ (вычислено: 240,1).

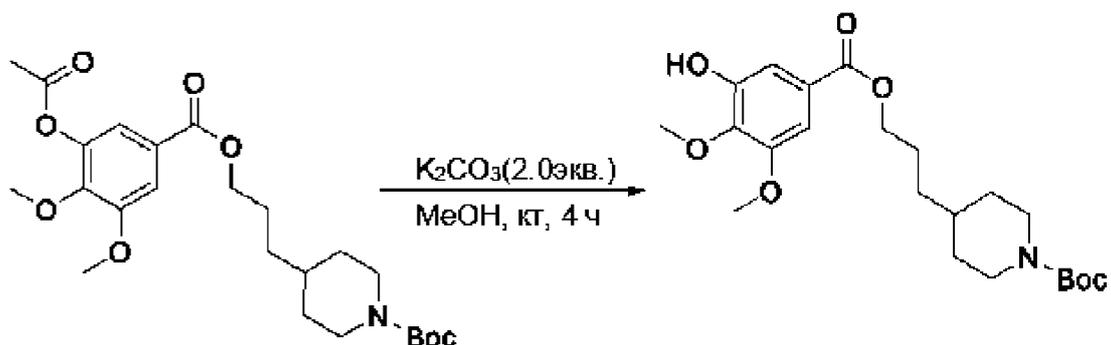
Промежуточное соединение 116.



[598] Раствор промежуточного соединения 115 (10 г, 41,7 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутил-4-(3-гидроксипропил)пиперидин-1-карбоксилата (12,15 г, 50 ммоль, 1,2 экв.), EDCI (11,98 г, 62,5 ммоль, 1,5 экв.) и DMAP (7,62 г, 62,5 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь затем гасили с помощью 100 мл H_2O и экстрагировали с помощью ДХМ (3×100 мл). Объединенные органические слои концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc =3/1) с получением промежуточного соединения 116 (7 г, выход 30%, с 2 стадий) в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС (ES+) m/z : 466 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (вычислено: 465,2).

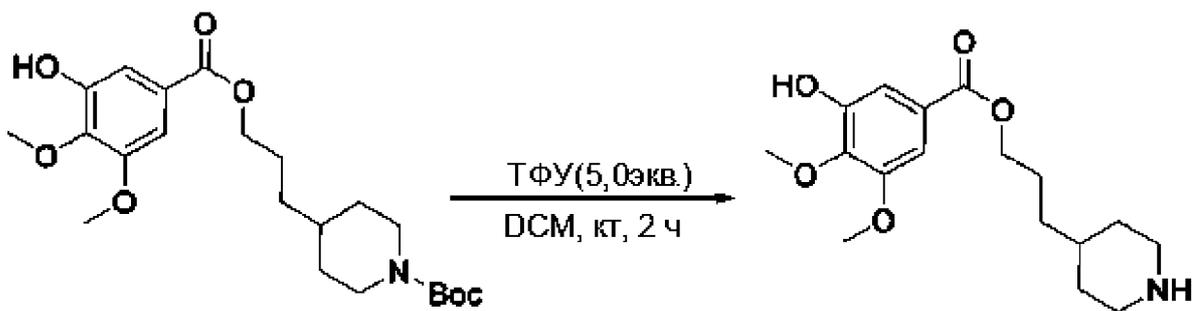
Промежуточное соединение 117.



[599] Раствор промежуточного соединения 116 (6,50 г, 14,0 ммоль, 1,0 экв.), карбоната калия (3,85 г, 28,0 ммоль, 2,0 экв.) в MeOH (65 мл) перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Смесь затем фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное промежуточное соединение 117 (5,8 г) использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (ES+) m/z : 424 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (вычислено: 423,2).

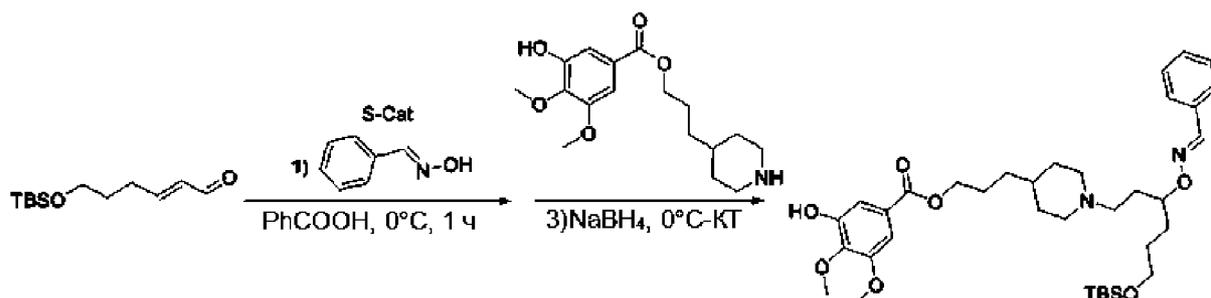
Промежуточное соединение 118.



[600] Раствор промежуточного соединения 117 (5,8 г), TFA (7,8 г) в ДХМ (110 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь затем подщелачивали до pH=7 насыщенным раствором NaHCO₃ и фильтровали. Осадок промывали с помощью ДХМ (2×20 мл), и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное промежуточное соединение 118 (4,02 г) использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки в виде желтого масла.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 324 (M+H)⁺ (вычислено: 323,2).

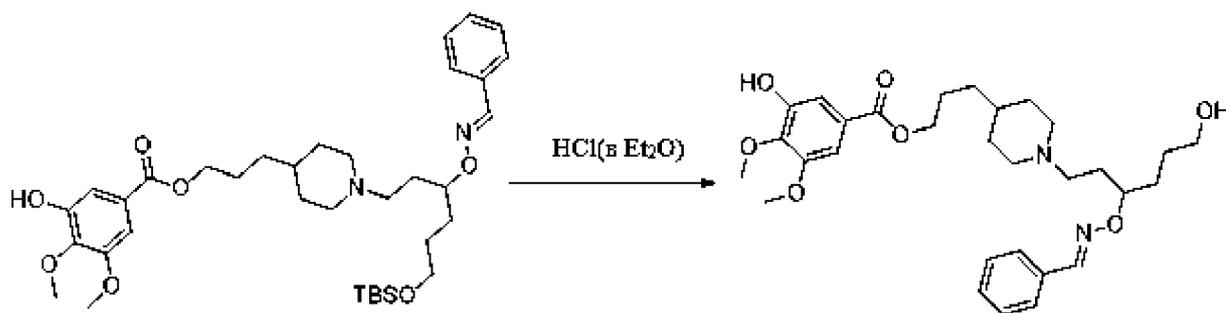
Промежуточное соединение 119.



[601] В перемешиваемый раствор (2S)-2-[бис[3,5-бис(трифторметил)фенил][(триметилсилил)окси]метил]пирролидина (261 мг, 0,43 ммоль, 0,1 экв.) и бензойной кислоты (54 мг, 0,43 ммоль, 0,1 экв.) в толуоле (2,2 мл) добавляли при 0°C промежуточное соединение 107 (1,0 г, 4,4 ммоль, 1,0 экв.), затем E-бензалдоксим (1,6 г, 13,1 ммоль, 3,0 экв.) и раствор перемешивали в течение 4 ч. при 0°C. Реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ (15 мл), затем добавляли промежуточное соединение 118 (2,25 г, 7,0 ммоль, 1,6 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 1 ч. Борогидрид натрия (324 мг, 8,8 ммоль, 2,0 экв.) затем добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. NH₄Cl и экстрагировали с помощью ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические компоненты сушили над MgSO₄ и выпаривали досуха. Полученное масло очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка (C18-I, 20-40 мкм); подвижная фаза (MeOH/H₂O=50% - 100%: 6 мин.; 100%: 5 мин.)); детектор (220 нм) с получением промежуточного соединения 119 (750 мг, выход 16%) в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 657 (M+H)⁺ (вычислено: 656,4).

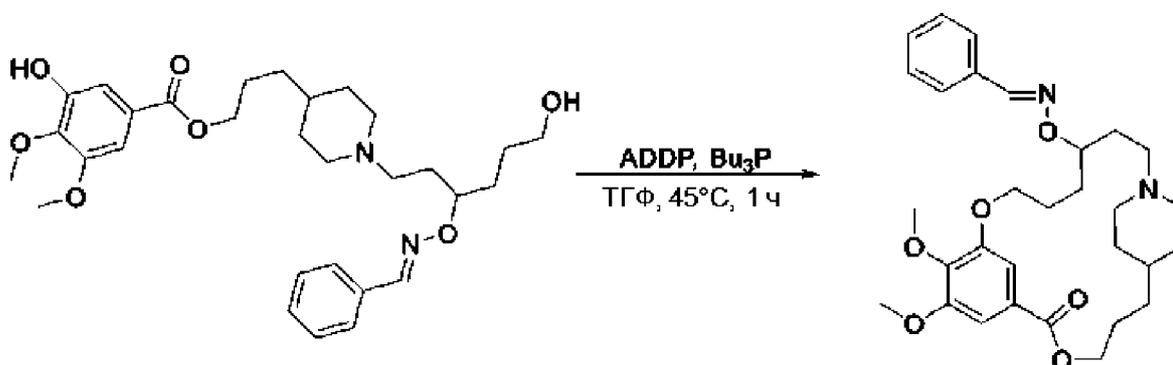
Промежуточное соединение 120.



[602] Раствор промежуточного соединения 119 (670 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в 2 М HCl в Et₂O (10 мл) перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Et₂O удаляли и значение pH остатка регулировали до pH= 7-8 насыщенным раствором NaHCO₃. Полученный раствор экстрагировали с помощью ДХМ (3×10 мл), объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка (C18-I, 20-40 мкм); подвижная фаза (MeOH/H₂O=30% - 80%: 8 мин.); детектор (254 и 220 нм) с получением промежуточного соединения 120 (300 мг, выход 54%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 543 (M+H)⁺ (вычислено: 542,3).

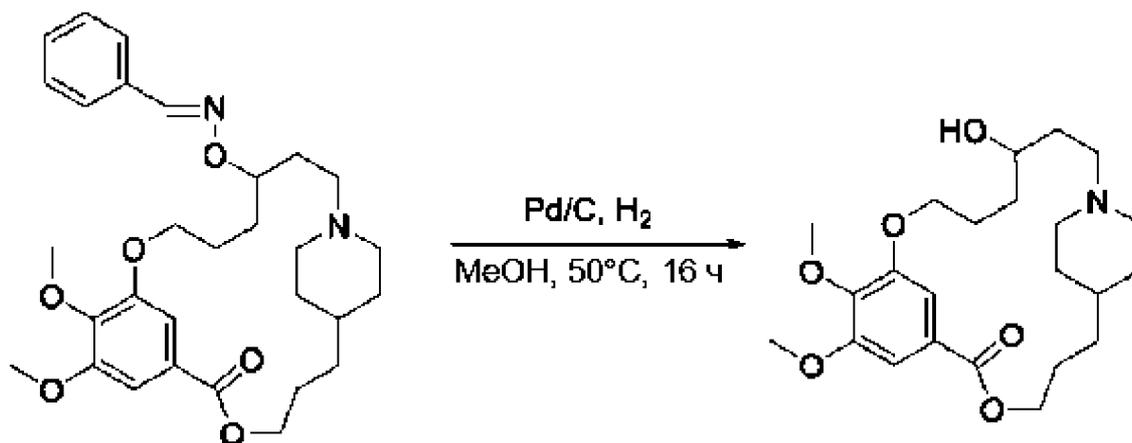
Промежуточное соединение 121.



[603] Раствор ADDP (0,19 г, 0,75 ммоль, 1,5 экв.) и n-Bu₃P (0,15 г, 0,75 ммоль, 1,5 экв.) в сухом ТГФ (2,0 мл) перемешивали в атмосфере N₂ в течение 15 мин., и затем раствор промежуточного соединения 120 (271 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли. Раствор смеси перемешивали в течение 1 ч. при 45°C. Реакционную смесь затем гасили добавлением H₂O (5 мл), и полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические слои сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка (C18-I, 20-40 мкм); подвижная фаза (MeOH/H₂O=30% - 100%: 7 мин.; 100%: 3 мин.); детектор (254 и 220 нм) с получением промежуточного соединения 121 (55 мг, выход 21%) в виде грязно-белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 525 (M+H)⁺ (вычислено: 524,3).

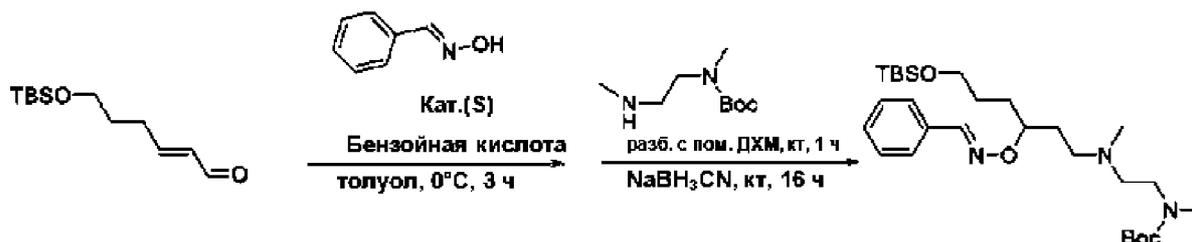
Промежуточное соединение 122.



[604] Смесь промежуточного соединения 121 (55 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (5 мг) в MeOH (5 мл) перемешивали в атмосфере H₂ (3 атм.) в течение 2 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь затем фильтровали; твердое вещество промывали с помощью MeOH (5 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное промежуточное соединение 122 (43 мг) использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (ES⁺) m/z: 422 (M+H)⁺ (вычислено: 421,4).

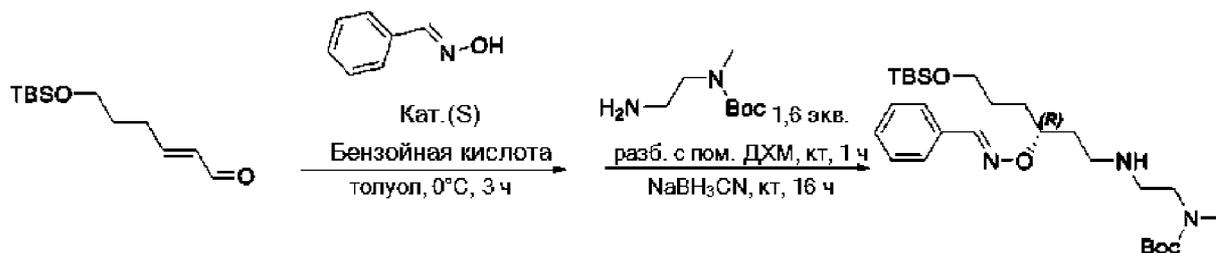
Промежуточное соединение 123.



[605] В перемешиваемый раствор (2S)-2-{бис[3,5-бис(трифторметил)фенил][(триметилсилил)окси]метил}пирролидина (0,26 г, 0,44 ммоль, 0,1 экв.), бензойной кислоты (0,05 г, 0,44 ммоль, 0,1 экв.) в толуоле (2,3 мл) при 0°C добавляли промежуточное соединение 107 (1,0 г, 4,4 ммоль, 1,0 экв.), затем бензалдоксим (1,6 г, 13,1 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. при 0°C и затем разбавляли с помощью ДХМ (15,3 мл). трет-Бутил-1,4-дiazепан-1-карбоксилат (1,23 г, 6,1 ммоль, 1,4 экв.) затем добавляли и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре перед добавлением NaBH₃CN (0,55 г, 8,8 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, и затем гасили с помощью насыщ раствора. NH₄Cl (10мл), и экстрагировали с помощью ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ТГФ : 8/2-0/10) с получением промежуточного соединения 123 (600 мг, выход 26%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС (ES⁺) m/z: 522 (M+H)⁺ (вычислено: 521,4).

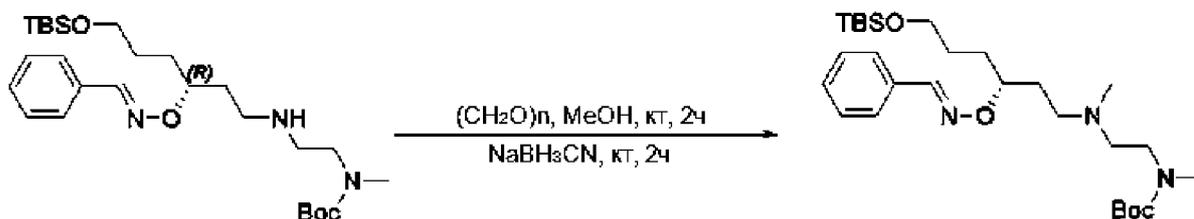
Промежуточное соединение 124.



[606] Промежуточное соединение 124 в виде светло-желтого масла (2,1 г, выход 47%) синтезировали из трет-бутил-N-(2-аминоэтил)-N-метилкарбамата (2,14 г, 12,3 ммоль, 1,4 экв.) с использованием протокола, описанного для промежуточного соединения 123.

ЖХ-МС (ES⁺) m/z: 508 (M+H)⁺ (вычислено: 507,3).

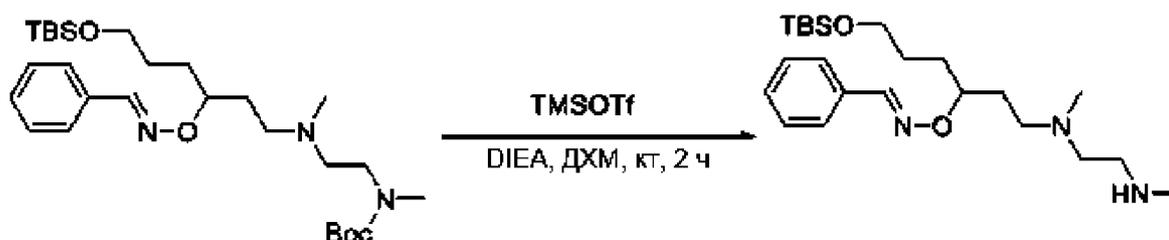
Промежуточное соединение 125.



[607] В перемешиваемую смесь промежуточного соединения 124 (2,1 г, 4,1 ммоль, 1,0 экв.) и в MeOH (40 мл) добавляли (CH₂O)_n (0,91 г) по частям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре в атмосфере N₂. NaBH₃CN (0,78 г, 12,4 ммоль, 3,0 экв.) затем добавляли по частям и полученную смесь перемешивали в течение еще 2 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью 50 мл насыщ. раствора NH₄Cl и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью воды (100 мл) и солевого раствора (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ТГФ : от 5/1 до 1/1) с получением промежуточного соединения 125 (2,1 г, выход 97%) в виде светло-желтого масла.

ЖХ-МС (ES⁺) m/z: 522 (M+H)⁺ (вычислено: 521,4).

Промежуточное соединение 126 и 127.



[608] TMSOTf (639 мг, 2,9 ммоль, 3,0 экв.) добавляли по каплям в перемешиваемый раствор промежуточного соединения 123 (500 мг, 0,96 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (619 мг, 4,8 ммоль, 5,0 экв.) в ДХМ (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь

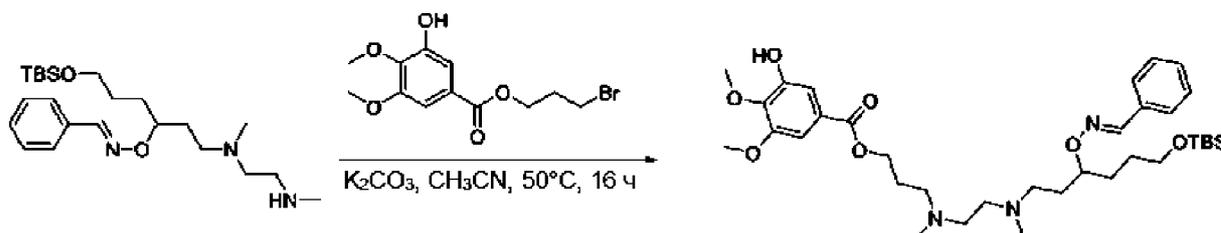
перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и затем гасили с помощью 10 мл NH_4Cl , и экстрагировали с помощью ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 126 (450 мг, выход 89%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 422 (M+H)⁺ (вычислено: 421,3).

Промежуточное соединение 127 в виде желтого масла (850 мг, выход 50%) синтезировали из промежуточного соединения 125 (2,1 г, 4,0 ммоль, 1,0 экв.) с использованием того же протокола.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 422 (M+H)⁺ (вычислено: 421,3).

Промежуточное соединение 128 и 129.



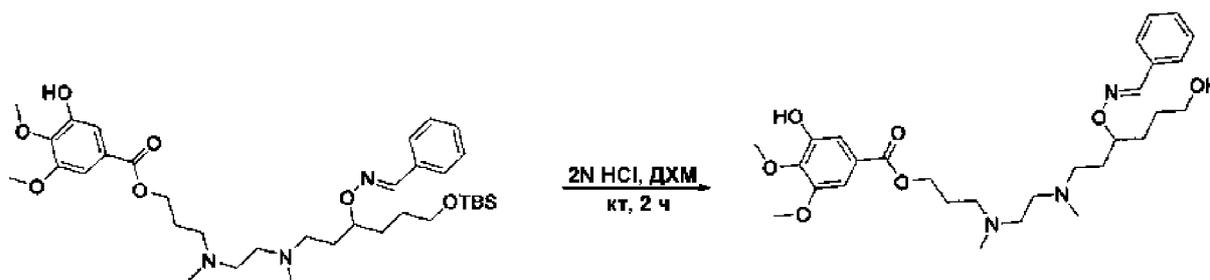
[609] K_2CO_3 (221 мг, 1,6 ммоль, 1,5 экв.) добавляли в перемешиваемый раствор промежуточного соединения 126 (450 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) и промежуточное соединение 13 (375 мг, 1,2 ммоль, 1,1 экв.) в MeCN (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 50°C и затем обеспечивали охлаждение до комнатной температуры и фильтровали. Твердое вещество промывали с помощью MeCN (3×10 мл), и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ТГФ 10/1-3/1) с получением промежуточного соединения 128 (500 мг, выход 71%) в виде коричневого масла.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 660 (M+H)⁺ (вычислено: 659,4).

Промежуточное соединение 129 в виде коричневого масла (1,4 г, выход 84%) синтезировали из промежуточного соединения 127 (850 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) с использованием того же протокола.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 660 (M+H)⁺ (вычислено: 659,4).

Промежуточное соединение 130 и 131.



[610] HCl (2M, 10 мл) добавляли в перемешиваемый раствор промежуточного

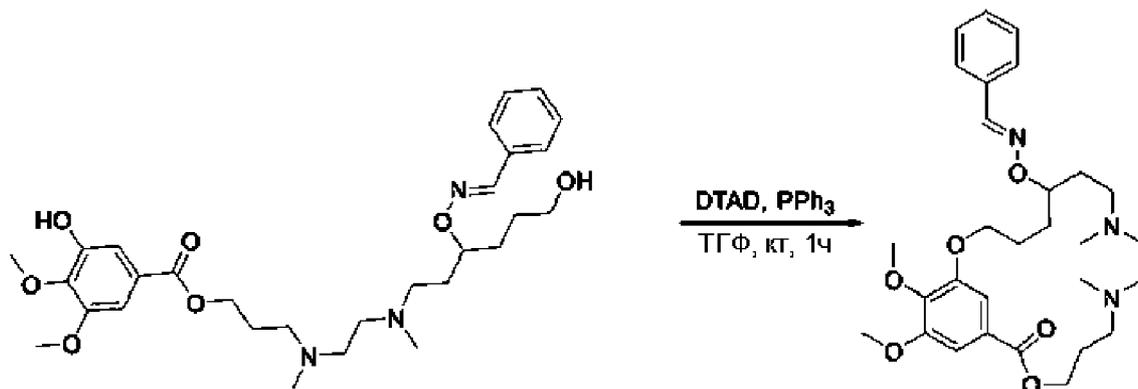
соединения 128 (600 мг, 0,9 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и затем органический слой отделяли. Водный слой подщелачивали до pH=8 насыщ. раствором NaHCO_3 и экстрагировали с помощью ДХМ (3×50мл). Объединенные органические слои промывали с помощью воды (10 мл) и солевого раствора (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка, силикагель C18; подвижная фаза, CH_3CN и 0,05% TFA, 20% - 60% градиент за 10 мин.; детектор, УФ 254 нм) с получением промежуточного соединения 130 (200 мг, выход 40%) в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 546 (M+H)⁺ (вычислено: 545,3).

Промежуточное соединение 131 в виде желтого масла (500 мг, выход 43%) синтезировали из промежуточного соединения 129 (1,4 г, 2,1 ммоль, 1,0 экв.) с использованием того же протокола.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 546 (M+H)⁺ (вычислено: 545,3).

Промежуточное соединение 132 и 133.



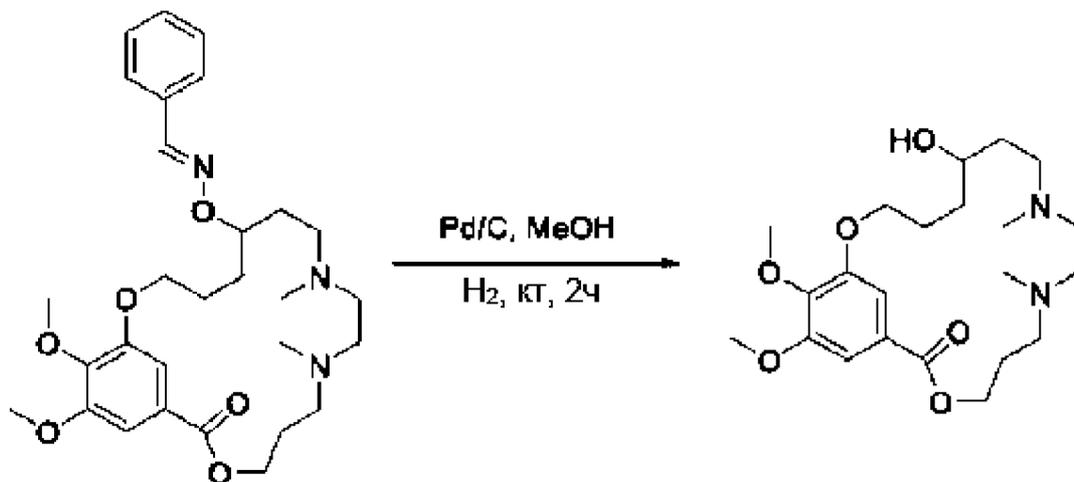
[611] ADDP (222 мг, 0,9 ммоль, 3,0 экв.) добавляли в перемешиваемый раствор промежуточного соединения 130 (160 мг, 0,3 ммоль, 1,0 экв.) и трифенилфосфина (231 мг, 0,9 ммоль, 3,0 экв.) в ТГФ (5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре в атмосфере N_2 и затем гасили с помощью насыщ. раствора NH_4Cl (10 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл), объединенные органические слои промывали с помощью воды (10 мл) и солевого раствора (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка, силикагель C18; подвижная фаза, CH_3CN и 0,05% TFA, от 30% до 70% градиента за 10 мин.; детектор, УФ 254 нм) с получением промежуточного соединения 132 (56 мг, выход 36%) в виде светло-желтого масла.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 528 (M+H)⁺ (вычислено: 527,3).

Промежуточное соединение 133 в виде светло-желтого масла (300 мг, выход 62%) синтезировали из промежуточного соединения 131 (500 мг, 0,9 ммоль, 1,0 экв.) с использованием того же протокола.

ЖХ-МС (ES+) m/z : 528 (M+H)⁺ (вычислено: 527,3).

Промежуточное соединение 134 и 135.



[612] Смесь промежуточного соединения 132 (46 мг, 0,09 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (20 мг) в MeOH (5 мл) перемешивали в атмосфере H₂ (3 атм.) в течение 2 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь затем фильтровали; твердое вещество промывали с помощью MeOH (5 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 134 (27 мг, выход 73%) в виде светло-желтого масла.

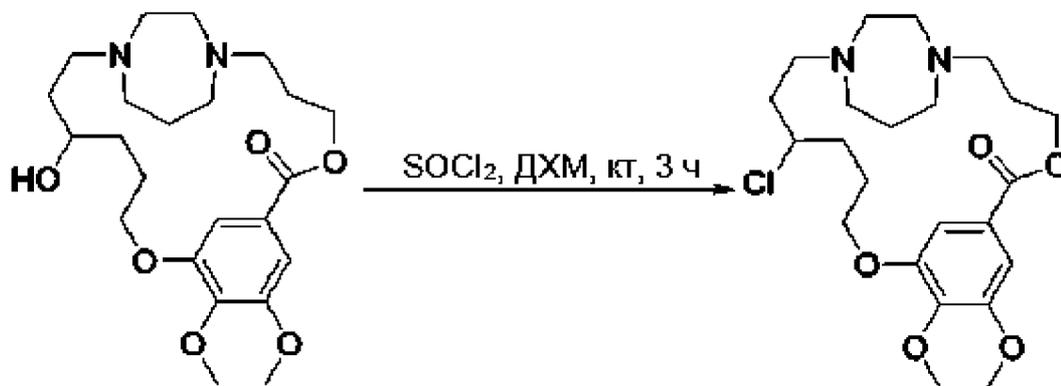
ЖХ-МС (ES+) m/z : 425 (M+H)⁺ (вычислено: 424,3).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,22 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 4,27-3,99 (м, 4H), 3,83 (с, 3H), 3,80-3,76 (м, 4H), 2,92-2,87 (м, 1H), 2,75-2,46 (м, 11H), 1,97-1,88 (м, 10H).

Промежуточное соединение 135 в виде светло-желтого масла (200 мг, выход 74%) синтезировали из промежуточного соединения 133 (300 мг, 0,57 ммоль, 1,0 экв.) с использованием того же протокола.

ЖХ-МС (ES+) m/z : 425 (M+H)⁺ (вычислено: 424,3).

Промежуточное соединение 136.



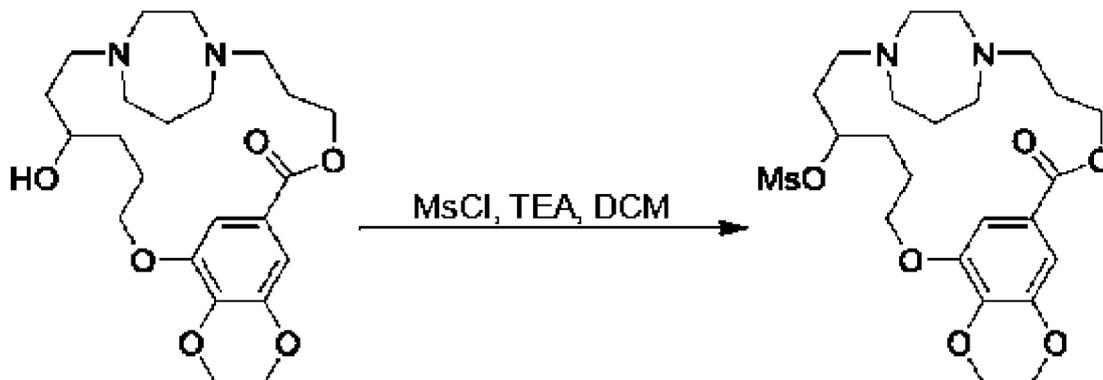
[613] Раствор соединения 38 (300 мг, 0,69 ммоль, 1,0 экв.) и SOCl₂ (409 мг, 3,4 ммоль, 5,0 экв.) в ДХМ (10 мл) перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре.

Полученную смесь затем концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ ((колонка: C18-I, 20-40 мкм; подвижная фаза А: вода: 0,05% TFA, подвижная фаза В: ACN; расход: 80 мл/мин.; градиент: 10% В - 60% В за 7 мин., 55% В; детектор 254 и 220 нм) с получением промежуточного соединения 136 (230 мг, выход 74%) в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС (ES+) m/z : 455 (M+H)⁺ (вычислено: 454,2).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,33 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 4,44-4,42 (м, 2H), 4,20-4,0,9 (м, 3H), 3,94-3,84 (м, 7H), 3,74-3,13 (м, 11H), 2,32-1,98 (м, 10H).

Промежуточное соединение 137.



[614] MsCl (32 мг, 0,28 ммоль, 1,2 экв.) добавляли по каплям в перемешиваемый раствор соединения 38 (100 мг, 0,23 ммоль, 1,0 экв.) и TEA (35 мг, 0,34 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (3 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, и затем разбавляли с помощью ДХМ (5 мл), и промывали с помощью воды (3×2 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество промежуточного соединения 137 (110 мг, выход 93%) использовали без очистки.

ЖХ-МС (ES+) m/z : 515 (M+H)⁺ (вычислено: 514,2).

ПРИМЕР 1.2. СИНТЕЗ КОНЕЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Соединение 1:



[615] Соединение 1 выделяли из соединения 5 посредством препаративной СЖХ следуя условиям способа А хиральной СЖХ.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 631,5 (M+H)⁺ (вычислено: 630,3)

СЖХ: время удерживания=1,392 мин., э. и.=97,46%

^1H ЯМР (400МГц, MeOD) δ 7,42 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,36-7,30 (м, 3H), 5,58 (уш. д, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,45-4,33 (м, 2H), 4,31-4,23 (м, 1H), 4,10-3,98 (м, 1H), 3,90-3,84 (м, 9H), 3,82 (д, $J=2,7$ Гц, 6H), 3,14-3,03 (м, 1H), 2,96-2,77 (м, 4H), 2,74-2,66 (м, 3H), 2,66-2,51 (м, 4H), 2,10-1,76 (м, 10H)

Соединение 2.

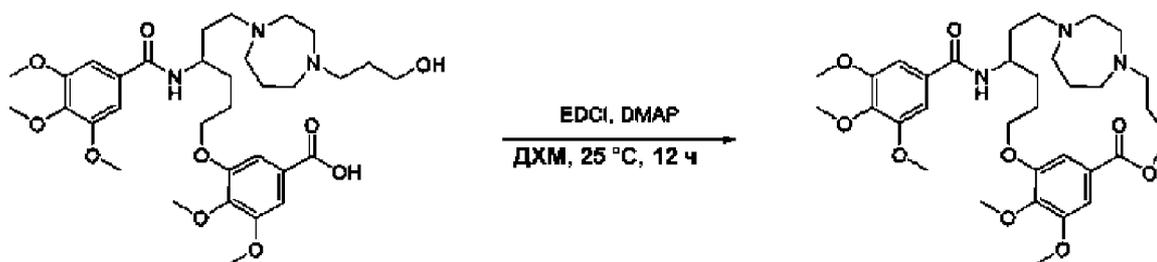
[616] Соединение 2 выделяли из соединения 5 посредством препаративной СЖХ, следуя условиям способа А хиральной СЖХ.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 631,4 ($M+H$) $^+$ (вычислено: 630,3)

СЖХ: время удерживания = 0,576 мин., э. и. = 100%

^1H ЯМР (400МГц, MeOD) δ 7,41 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,32 (с, 3H), 5,64-5,51 (м, 1H), 4,42-4,32 (м, 2H), 4,31-4,22 (м, 1H), 4,08-3,98 (м, 1H), 3,90-3,84 (м, 9H), 3,82 (д, $J=2,6$ Гц, 6H), 3,14-3,03 (м, 1H), 2,96-2,76 (м, 4H), 2,75-2,66 (м, 3H), 2,65-2,49 (м, 4H), 2,09-1,76 (м, 10H)

Соединение 3.

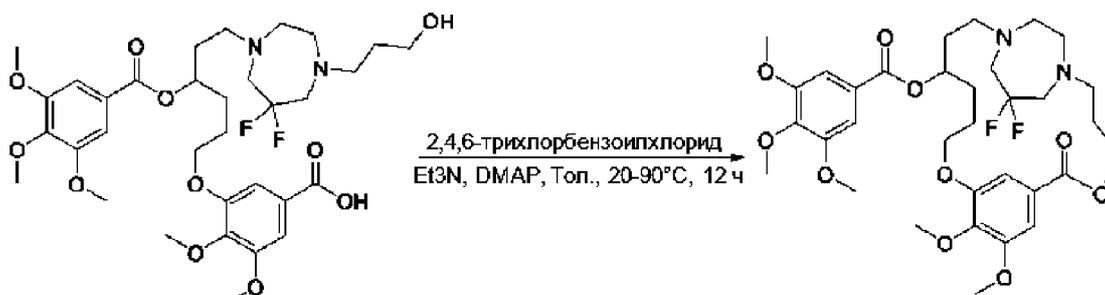


[617] В раствор промежуточного соединения 22 (40 мг, 61,76 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли EDCI (35,52 мг, 185,24 мкмоль) и DMAP (22,64 мг, 185,24 мкмоль) при 20°C. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения 3 (11,8 мг, выход 30%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 630,3 ($M+H$) $^+$ (вычислено: 629,3)

^1H ЯМР (400 МГц, CDOD₃) δ м.д. 7,29-7,43 (м, 2H), 7,22 (с, 2H), 4,59-4,76 (м, 1H), 4,04-4,56 (м, 5H), 3,36-4,03 (м, 23H), 1,60-2,64 (м, 10H).

Соединение 4.



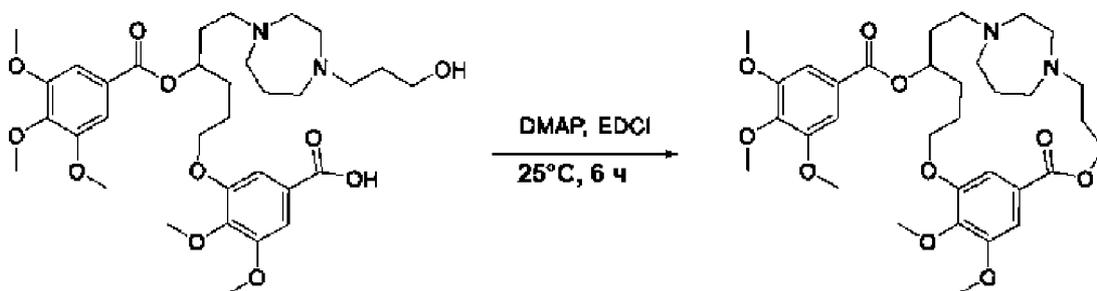
[618] В раствор промежуточного соединения 17 (50 мг, 73,02 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (12,5 мл) добавляли Et₃N (44,33 мг, 438,14 мкмоль, 60,98 мкл, 6 экв.) и 2,4,6-

трихлорбензоилхлорид (89,05 мг, 365,11 мкмоль, 57,08 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли с помощью толуола (25 мл) и добавляли раствор DMAP (103,48 мг, 847,06 мкмоль, 11,6 экв.) в толуоле (12,5 мл). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/EtOAc=1/5, R_f=0,55) с получением соединения 4 (25 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 667,3 (M+H)⁺ (вычислено: 666,3)

¹H ЯМР: (400 МГц, MeOD) δ 7,47 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,32 (с, 2H), 5,60 (уш. с, 1H), 4,52-4,31 (м, 3H), 4,13 (уш. с, 1H), 3,91-3,87 (м, 9H), 3,84 (д, J = 1,0 Гц, 6H), 3,14-2,58 (м, 11H), 2,17-1,71 (м, 9H)

Соединение 5.



[619] В раствор промежуточного соединения 12 (50 мг, 77,07 мкмоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (44,32 мг, 231,22 мкмоль) и диметиламинопиридин (28,25 мг, 231,22 мкмоль) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 6 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл), экстрагировали с помощью дихлорметана (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения 1 (6,2 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 631,3 (M+H)⁺ (вычислено: 631,3)

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-d₄) 1,76-2,13 (м, 11H), 2,53-2,67 (м, 4H), 2,67-3,02 (м, 7H), 3,82 (д, J=2,69 Гц, 6H), 3,84-3,90 (м, 9H), 4,02-4,10 (м, 1H), 4,25-4,33 (м, 1H), 4,34-4,44 (м, 2H), 5,59 (уш. с, 1H), 7,33 (с, 3H), 7,44 (с, 1H)

Соединение 6.

[620] Соединение 6 выделяли из соединения 4 посредством препаративной СЖХ, следуя условиям способа А хиральной СЖХ.

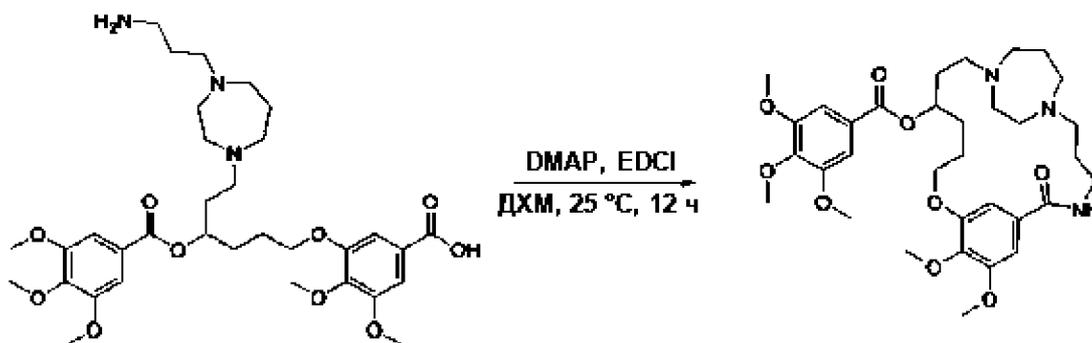
ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 667,3 (M+H)⁺ (вычислено: 666,3)

СЖХ: время удерживания = 1,727 мин., э. и. = 98,95%

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,45 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,30 (с, 2H), 5,56 (уш. д, J = 5,5 Гц, 1H), 4,45-4,29 (м, 3H), 4,16-4,06 (м, 1H), 3,96-3,84 (м, 9H), 3,82 (д, J = 1,2 Гц, 6H), 3,24 (уш. т, J = 13,9 Гц, 2H), 3,10-2,87 (м, 6H), 2,87-2,79 (м, 1H), 2,79-2,59

(м, 3H), 2,09-1,75 (м, 8H)

Соединение 8.

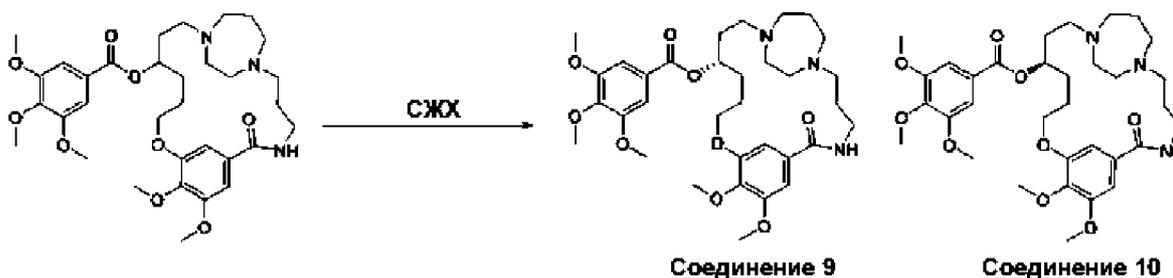


[621] В раствор промежуточного соединения 26 (380 мг, 586,64 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (120 мл) добавляли EDCI (337,38 мг, 1,76 ммоль, 3 экв.) и DMAP (286,68 мг, 2,35 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью H₂O (60 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растворяли в ДМФА (5 мл) и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA) -ACN]; V%: 8%-38%,10 мин.) с получением соединения 8 (150 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 630,3 (M+H)⁺ (вычислено: 629,3)

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-d₄) δ 7,34 (с, 2H), 7,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,52 (уш. д, J=6,2 Гц, 1H), 4,38-4,28 (м, 1H), 4,25-4,16 (м, 1H), 3,92-3,87 (м, 9H), 3,85 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,68-3,58 (м, 1H), 3,51-3,41 (м, 1H), 3,04-2,95 (м, 1H), 2,89-2,54 (м, 11H), 2,01-1,73 (м, 10H)

Соединение 9.



[622] Соединение 9 выделяли из соединения 8 посредством препаративной СЖХ, следуя условиям способа В хиральной СЖХ.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 630,6 (M+H)⁺ (вычислено: 629,3)

СЖХ: время удерживания =4,099 мин., э. и.=95,48%

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,36-7,30 (м, 3H), 7,21 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,43 (уш. д, J=3,9 Гц, 1H), 4,42-4,31 (м, 1H), 4,27-4,16 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,85 (с, 6H), 3,81 (д, J=6,1 Гц, 6H), 3,72-3,61 (м, 1H), 3,53-3,44 (м, 1H), 3,14-2,97 (м, 4H), 2,94 (уш. т, J=6,4 Гц, 2H),

2,90-2,78 (м, 4H), 2,74 (уш. т, J=6,7 Гц, 2H), 2,16-2,04 (м, 1H), 2,00-1,89 (м, 9H)

Соединение 10.

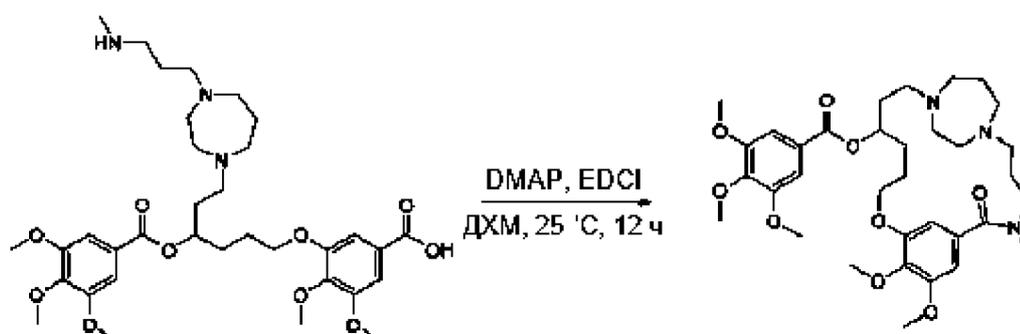
[623] Соединение 10 выделяли из соединения 8 посредством препаративной СЖХ, следуя условиям способа В хиральной СЖХ.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 630,6 (M+H)⁺ (вычислено: 629,3)

СЖХ: время удерживания =6,989 мин., э. и.=95,48%

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,32 (с, 2H), 7,20 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,16 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,48 (уш. д, J=5,7 Гц, 1H), 4,36-4,27 (м, 1H), 4,23-4,14 (м, 1H), 3,90-3,85 (м, 9H), 3,82 (д, J=7,2 Гц, 6H), 3,67-3,58 (м, 1H), 3,49-3,40 (м, 1H), 3,03-2,95 (м, 1H), 2,89 (уш. т, J=5,2 Гц, 2H), 2,86-2,77 (м, 3H), 2,76-2,63 (м, 4H), 2,59 (уш. т, J=6,5 Гц, 2H), 2,01-1,87 (м, 5H), 1,87-1,72 (м, 5H)

Соединение 11.



[624] В раствор промежуточного соединения 31 (700 мг, 1,06 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (200 мл) добавляли EDCI (608,31 мг, 3,17 ммоль, 3 экв.) и DMAP (516,90 мг, 4,23 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь непосредственно концентрировали в вакууме с получением масла. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18, 150*50 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; V%: 37%-67%, мин.) с получением соединения 11 (220 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 644,6 (M+H)⁺ (вычислено: 643,3)

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,32 (с, 2H), 6,79-6,69 (м, 2H), 5,54-5,46 (м, 1H), 4,33-4,24 (м, 1H), 4,19-4,10 (м, 1H), 3,87 (д, J=9,4 Гц, 9H), 3,84-3,79 (м, 6H), 3,55-3,44 (м, 1H), 3,40-3,32 (м, 1H), 3,12-3,02 (м, 3H), 2,74-2,39 (м, 12H), 2,06-1,49 (м, 10H)

Соединение 12.



[625] Соединение 12 выделяли из соединения 11 посредством препаративной СЖХ, следуя условиям способа А хиральной СЖХ.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 644,6 (M+H)⁺ (вычислено: 643,3)

СЖХ: время удерживания = 2,653 мин., э. и. = 100%

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 7,32 (с, 2H), 6,79-6,69 (м, 2H), 5,59-5,43 (м, 1H), 4,33-4,11 (м, 2H), 3,87 (д, J=9,3 Гц, 9H), 3,85-3,78 (м, 6H), 3,55-3,45 (м, 1H), 3,40-3,34 (м, 1H), 3,15-3,03 (м, 3H), 2,78-2,41 (м, 12H), 2,07-1,49 (м, 10H)

Соединение 13.

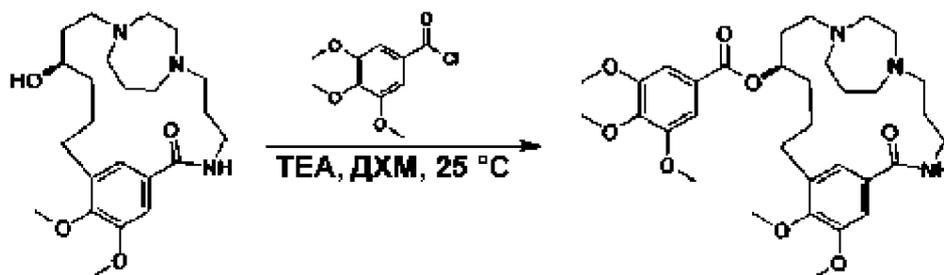
[626] Соединение 13 выделяли из соединения 11 посредством препаративной СЖХ, следуя условиям способа А хиральной СЖХ.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 644,6 (M+H)⁺ (вычислено: 643,3)

СЖХ: время удерживания = 3,358 мин., э. и. = 99,12%

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 7,32 (с, 2H), 6,79-6,69 (м, 2H), 5,59-5,43 (м, 1H), 4,33-4,11 (м, 2H), 3,87 (д, J=9,3 Гц, 9H), 3,85-3,78 (м, 6H), 3,55-3,45 (м, 1H), 3,40-3,34 (м, 1H), 3,15-3,03 (м, 3H), 2,78-2,41 (м, 12H), 2,07-1,49 (м, 10H)

Соединение 14.

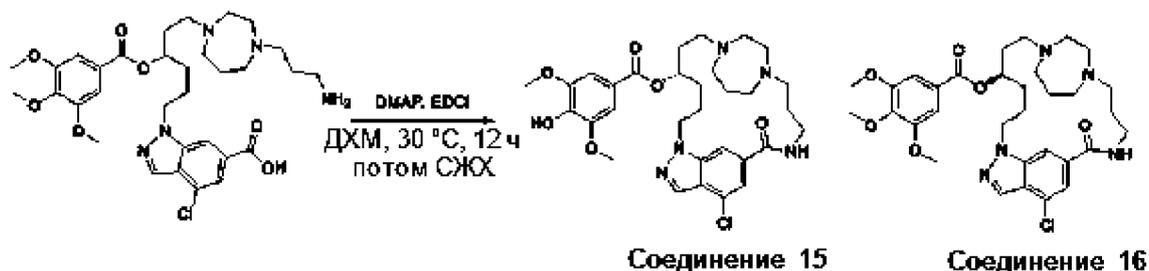


[627] В раствор промежуточного соединения 42 (6 мг, 14,30 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли 3,4,5-триметоксибензоилхлорид (16,49 мг, 71,50 мкмоль, 5 экв.) и Et₃N (10,13 мг, 100,11 мкмоль, 13,93 мкл, 7 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Atlantis T3 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; В%: 10%-40%, 10 мин.) с получением соединения 14 (2,2 мг, выход 25%) в виде грязно-белого твердого вещества.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 614,4 (M+H)⁺ (вычислено: 613,3)

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 7,50-7,44 (м, 1H), 7,41-7,37 (м, 1H), 7,33-7,28 (м, 2H), 5,34-5,20 (м, 2H), 3,91-3,86 (м, 3H), 3,86-3,82 (м, 6H), 3,74-3,63 (м, 1H), 3,54-3,38 (м, 2H), 3,29-3,17 (м, 5H), 3,12-2,99 (м, 1H), 2,86-2,76 (м, 6H), 2,59-2,41 (м, 2H), 2,08-1,82 (м, 7H), 1,78-1,54 (м, 4H)

Соединение 15 и соединение 16.



[628] Смесь промежуточного соединения 52 (120 мг, 175,79 мкмоль, 1 экв., HCl), EDCI (101,10 мг, 527,37 мкмоль, 3 экв.) и DMAP (85,90 мг, 703,16 мкмоль, 4 экв.) в ДХМ (10 мл) перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали с помощью дихлорметана (2×10 мл), объединенную органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50%-80%, 9 мин.), с последующим хиральным разделением с помощью СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O МЕОН]; В%: 45%-45%, 6,1 мин.; 45 мин.) с получением соединения 15 (21,7 мг, выход 19%) в виде бесцветного масла и соединения 16 (16 мг, выход 15%).

Соединение 15.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 628,2 (M+H)⁺ (вычислено: 627,3)

СЖХ: время удерживания = 1,106 мин., э. и. = 100%

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 8,17 (с, 1 H) 8,13 (с, 1 H) 7,63 (с, 1 H) 7,28 (с, 2 H) 5,33-5,44 (м, 1 H) 4,52-4,68 (м, 2 H) 4,30 (уш. с, 1 H) 4,10-4,26 (м, 1 H) 3,86 (с, 6 H) 3,82 (с, 3 H) 3,67-3,73 (м, 1 H) 3,49-3,58 (м, 1 H) 2,94 (уш. с, 2 H) 2,91 (уш. д, J=5,25 Гц, 5 H) 2,69 (уш. д, J=4,50 Гц, 1 H) 2,62 (уш. дд, J=10,76, 5,25 Гц, 1 H) 2,47 (уш. д, J=6,63 Гц, 2 H) 2,16 (дт, J=13,98, 6,96 Гц, 1 H) 1,92 (уш. с, 3 H) 1,78-1,86 (м, 3 H) 1,67-1,74 (м, 1 H) 1,53-1,63 (м, 1 H)

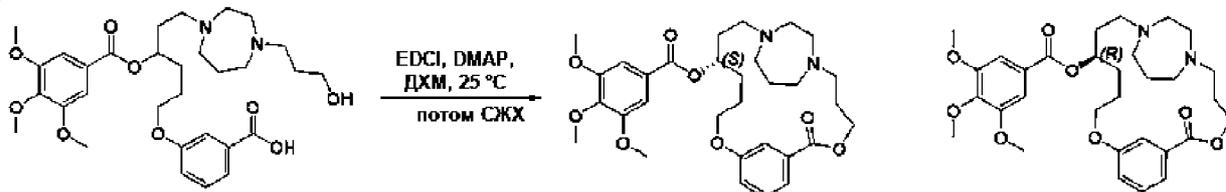
Соединение 16.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 628,2 (M+H)⁺ (вычислено: 627,3)

СЖХ: время удерживания = 1,796 мин., э. и. = 98,75%

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 8,12 (д, J=5,38 Гц, 2 H) 7,63 (с, 1 H) 7,27 (с, 2 H) 5,26-5,37 (м, 1 H) 4,52-4,68 (м, 2 H) 3,86 (с, 6 H) 3,82 (с, 3 H) 3,64-3,73 (м, 1 H) 3,40-3,49 (м, 1 H) 2,68-2,81 (м, 6 H) 2,59 (уш. т, J=5,19 Гц, 2 H) 2,48-2,55 (м, 2 H) 2,29-2,39 (м, 2 H) 2,09-2,23 (м, 1 H) 1,92-2,04 (м, 1 H) 1,75-1,89 (м, 4 H) 1,64-1,75 (м, 3 H) 1,53-1,62 (м, 1 H)

Соединение 17 и соединение 18.



[629] В раствор промежуточного соединения 62 (200 мг, 339,74 мкмоль, 1 экв.) в

ДХМ (20 мл) добавляли DMAP (207,53 мг, 1,70 ммоль, 5 экв.) и EDCI (195,39 мг, 1,02 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (60 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (60 мл x 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*40 мм* 15 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)- ACN]; V%: 13%-43%, 10 мин.) с получением рацемического соединения (100 мг, выход 52%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Соединение 17.

Соединение 17 отделяли от рацемического соединения с помощью препаративной СЖХ, следуя условиям: DAICEL CHIRALCEL OD (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O МЕОН]; V%: 40%-40%, 5,5 мин.; 40 мин.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 571,2 (M+H)⁺ (вычислено: 570,3)

СЖХ: время удерживания=1,914 мин., э. и.=100%

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 7,67 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,62 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,39 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (с, 2H), 7,18-7,13 (м, 1H), 5,58-5,48 (м, 1H), 4,46-4,28 (м, 3H), 4,07 (уш. с, 1H), 3,90-3,80 (м, 9H), 3,17-3,05 (м, 1H), 3,00-2,84 (м, 4H), 2,77 (уш. д, J=3,9 Гц, 3H), 2,69-2,52 (м, 4H), 2,06 (уш. д, J=2,8 Гц, 2H), 1,99-1,80 (м, 8H)

Соединение 18.

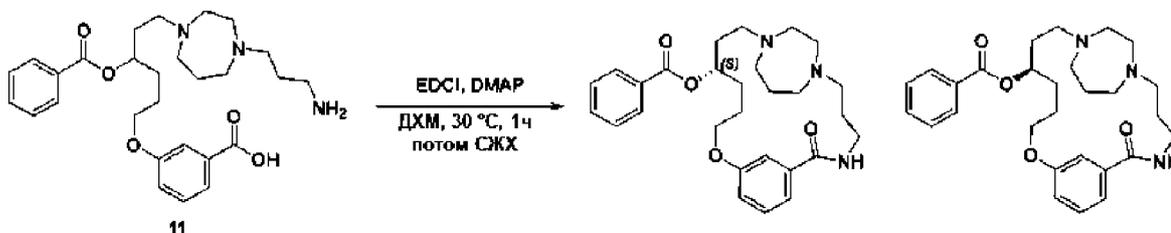
Соединение 18 отделяли от рацемического соединения посредством препаративной СЖХ, следуя условиям: DAICEL CHIRALCEL OD (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O МЕОН]; V%: 40%-40%, 5,5 мин.; 40 мин.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 571,2 (M+H)⁺ (вычислено: 570,3)

СЖХ: время удерживания=2,281 мин., э. и.=95,5%

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 7,66 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,39 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (с, 2H), 7,18-7,11 (м, 1H), 5,59-5,40 (м, 1H), 4,45-4,27 (м, 3H), 4,10-4,03 (м, 1H), 3,95-3,74 (м, 9H), 3,05 (уш. д, J=3,3 Гц, 1H), 2,95-2,79 (м, 4H), 2,74 (с, 3H), 2,66-2,53 (м, 4H), 2,10-2,00 (м, 2H), 1,98-1,75 (м, 8H)

Соединение 19 и соединение 20.



[630] Смесь промежуточного соединения 71 (70 мг, 131,07 мкмоль, 1 экв., HCl), DMAP (64,05 мг, 524,26 мкмоль, 4 экв.) и EDCI (75,38 мг, 393,20 мкмоль, 3 экв.) в ДХМ (50 мл) перемешивали при 30°C в течение 12 ч. Реакционную смесь промывали с помощью воды (20 мл), органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме.

Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 38%-68%, 8 мин.) с получением рацемического соединения в виде желтого твердого вещества. Рацемическое соединение разделяли посредством СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O MeOH]; В%: 50%-50%, 5,3; 15 мин.) с получением соединения 19 (4,3 мг, выход 7%) в виде бесцветного масла и соединения 20 (5,8 мг, выход 9%) в виде бесцветного масла.

Соединение 19.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 480,3 (M+H)⁺ (вычислено: 479,3)

СЖХ: время удерживания=1,221 мин., э. и.=100%

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 7,98-8,03 (м, 2 H) 7,58-7,64 (м, 1 H) 7,45-7,51 (м, 2 H) 7,37-7,44 (м, 2 H) 7,35 (д, J=1,63 Гц, 1 H) 7,11 (дт, J=7,75, 1,94 Гц, 1 H) 5,41 (квин, J=5,94 Гц, 1 H) 4,13-4,26 (м, 2 H) 3,54-3,62 (м, 1 H) 3,45-3,53 (м, 1 H) 2,88-2,97 (м, 1 H) 2,71-2,83 (м, 7 H) 2,57-2,68 (м, 4 H) 1,86-2,04 (м, 6 H) 1,80 (дт, J=11,69, 5,78 Гц, 2 H) 1,69-1,76 (м, 2 H)

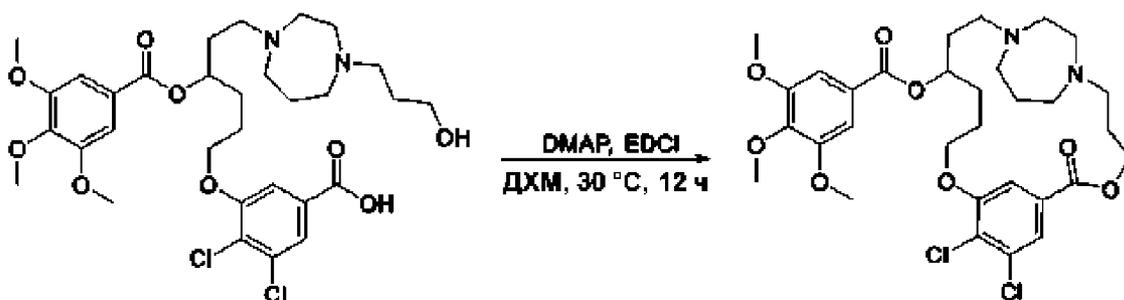
Соединение 20.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 480,3 (M+H)⁺ (вычислено: 479,3)

СЖХ: время удерживания=1,684 мин., э. и.=99%

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 8,01 (д, J=7,13 Гц, 2 H) 7,58-7,64 (м, 1 H) 7,45-7,51 (м, 2 H) 7,36-7,44 (м, 2 H) 7,35 (с, 1 H) 7,11 (дт, J=7,75, 1,88 Гц, 1 H) 5,41 (уш. т, J=5,88 Гц, 1 H) 4,12-4,26 (м, 2 H) 3,54-3,62 (м, 1 H) 3,45-3,53 (м, 1 H) 2,88-2,98 (м, 1 H) 2,72-2,83 (м, 7 H) 2,58-2,68 (м, 4 H) 1,87-2,04 (м, 6 H) 1,78-1,85 (м, 2 H) 1,69-1,76 (м, 2 H)

Соединение 21.

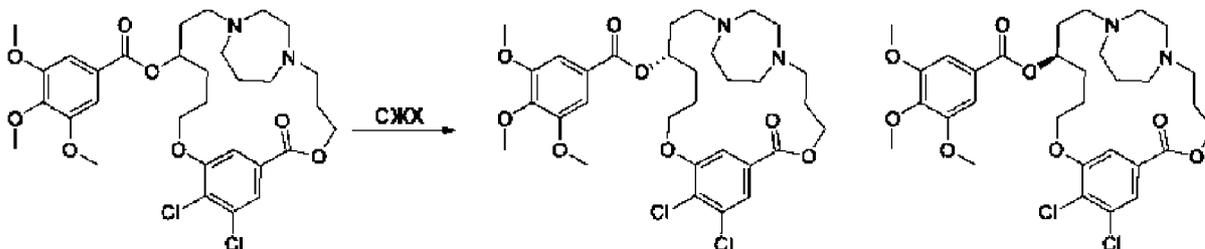


[631] Суспензию промежуточного соединения 80 (50 мг, 76,04 мкмоль, 1 экв.), DMAP (37,16 мг, 304,15 мкмоль, 4 экв.) и EDCI (43,73 мг, 228,11 мкмоль, 3 экв.) в ДХМ (50 мл) перемешивали при 30°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли с помощью ДХМ/MeOH (10/1, 20 мл) и промывали с помощью H₂O (30 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ/MeOH (10/1, 2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; В%: 26%-56%, 10 мин.) с получением соединения 21 (1,5 мг, выход 2%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 639,2 ($M+H$)⁺ (вычислено: 638,2)

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 8,60-8,49 (м, 1H), 7,74 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,71-7,67 (м, 1H), 7,33-7,31 (м, 2H), 5,61-5,52 (м, 1H), 4,59-4,51 (м, 1H), 4,48-4,32 (м, 2H), 4,22-4,13 (м, 1H), 3,87 (с, 6H), 3,83-3,82 (м, 3H), 3,23 (уш. с, 4H), 3,02-2,92 (м, 1H), 2,88-2,82 (м, 1H), 2,79-2,71 (м, 1H), 2,65-2,59 (м, 4H), 2,27-2,13 (м, 2H), 2,06-1,97 (м, 3H), 1,93-1,86 (м, 6H).

Соединение 22 и соединение 23.



[632] Энантимеры соединения 21 разделяли посредством хиральной СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O ЕТОН]; В%: 35%-35%, 3,6; 40 мин.) с получением соединения 22 (11,4 мг, выход 4%) в виде светло-желтого твердого вещества и соединения 23 (11,1 мг, выход 4%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Соединение 22.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 639,2 ($M+H$)⁺ (вычислено: 638,2)

СЖХ: время удерживания=1,507 мин., э. и.=86,7%

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 7,71-7,68 (м, 1H), 7,65-7,62 (м, 1H), 7,32 (с, 2H), 5,61-5,52 (м, 1H), 4,56-4,48 (м, 1H), 4,45-4,38 (м, 1H), 4,38-4,31 (м, 1H), 4,13 (дт, J=4,4, 9,0 Гц, 1H), 3,86 (с, 6H), 3,82 (с, 3H), 3,25-3,08 (м, 4H), 2,95 (уш. т, J=9,3 Гц, 1H), 2,89-2,81 (м, 1H), 2,80-2,71 (м, 1H), 2,65-2,57 (м, 4H), 2,25-2,12 (м, 2H), 2,02-1,81 (м, 9H).

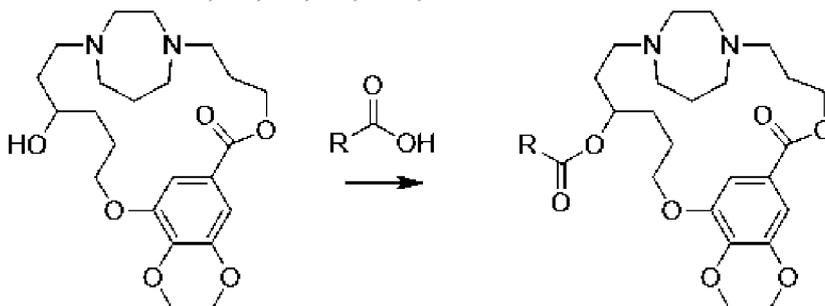
Соединение 23.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 639,2 ($M+H$)⁺ (вычислено: 638,2)

СЖХ: время удерживания=2,089 мин., э. и.=96,2%

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 7,71-7,67 (м, 1H), 7,62-7,59 (м, 1H), 7,31 (с, 2H), 5,61-5,52 (м, 1H), 4,53-4,43 (м, 1H), 4,43-4,34 (м, 1H), 4,33-4,24 (м, 1H), 4,12-4,03 (м, 1H), 3,86 (с, 6H), 3,82 (с, 3H), 3,11-3,01 (м, 1H), 2,95-2,76 (м, 4H), 2,71-2,66 (м, 1H), 2,72-2,66 (м, 2H), 2,58-2,48 (м, 3H), 2,06-1,85 (м, 8H), 1,84-1,76 (м, 3H).

Соединение 24, 27, 29, 30, 110, 111 и соединения 41-106.



[633] Соединения 24, 27, 29, 30, 110, 111, соединения 41-106, обобщенные в таблице ниже, синтезировали согласно общей процедуре.

В раствор соединения 38 (30 мг, 0,068 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли DMAP (12,4 мг, 0,10 ммоль, 1,5 экв.), EDC.HCl (19,5 мг, 0,10 ммоль, 1,5 экв.) и необходимую карбоновую кислоту (24,1 мг, 0,10 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при комнатной температуре и затем гасили водой и экстрагировали с помощью ДХМ. Органический слой концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением необходимого соединения. В случае соединения 41 и соединения 55 защищенное бензилом соединение, полученное из указанной выше процедуры, выделяли после снятия защиты с бензила согласно общей процедуре ниже. В раствор бензилового эфира (20 мг, 0,03 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (10 мл) добавляли Pd/C (2 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре в атмосфере 1 атм. H₂. После завершения реакции смесь фильтровали с удалением катализатора и полученный раствор концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением необходимого соединения.

Таблица обобщений.

Соединение	Карбоновая кислота	ЖХМС (ES+) m/z	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , м.д.): δ м.д.
Соединение 41	4-гидроксibenзойная кислота	557,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 556,3)	
Соединение 29	4-фторбензойная кислота	559,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 558,3)	8,31 (с, 1H), 8,05-8,00 (м, 2H), 7,37-7,31 (м, 3H), 7,23 (с, 1H), 5,42 (уш, 1H), 4,32-4,27 (м, 3H), 4,21 (уш, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,17-3,07(м, 1H), 2,71-2,45 (м, 11H), 1,96-1,85 (м, 10H).
Соединение 43	4-изопропоксибензойная кислота	599,4 (M+H) ⁺ , (вычислено 598,3)	8,19 (с, 0,4H), 7,89-7,80 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,01-6,92 (м, 2H), 5,38 (уш, 1H), 4,76-4,68 (м, 1H), 4,34-4,20-4,06 (м, 4H), 3,83 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,14-3,02 (м, 1H), 2,88-2,50 (м, 11H), 1,91-1,70 (м, 10H), 1,28 (д, J=6,0 Гц, 6H).
Соединение 44	3-(трифторметил)бен	609,3 (M+H) ⁺ , (вычислено	

	зойная кислота	608,3)	
Соединение 45	3- (метилсульфонил)б ензойная кислота	619,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 618,3)	
Соединение 46	3- феноксibenзойная кислота	633,4 (M+H) ⁺ , (вычислено 632,3)	8,15 (с, 0,3H), 7,72 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,56-7,40 (м, 3H), 7,33-7,17 (м, 4H), 7,08-7,05 (м, 2H), 5,37 (уш, 1H), 4,34-4,23 (м, 3H), 4,08 (уш, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,54-2,50 (м, 12H), 2,09-1,69 (м, 10H).
Соединение 47	2-фторбензойная кислота	559,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 558,3)	
Соединение 48	4-бром-3- цианобензойная кислота	644,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 643,2)	8,42 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,14-8,11 (м, 1H), 8,03 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,45 (уш, 1H), 4,32-4,21 (м, 3H), 4,08 (уш, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,05-2,92 (м, 1H), 2,75-2,57 (м, 11H), 1,86- 1,68 (м, 10H).
Соединение 49	3-метил-5- (трифторметил)бен зойная кислота	623,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 622,3)	
Соединение 50	2-фтор-4- метоксибензойная кислота	589,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 588,3)	8,32 (с, 0,2H), 7,86-7,80 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,95-6,85 (м, 2H), 5,40 (уш, 1H), 4,32-4,21 (м, 3H), 4,06 (уш, 1H), 3,83 (с, 6H), 3,73 (с, 3H), 2,98-2,94 (м, 1H), 2,71- 2,50 (м, 11H), 1,83-1,66 (м, 10H).
Соединение 51	4-метокси-2- (трифторметокси)б ензойная кислота	655,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 654,3)	
Соединение	пиколиновая	542,3 (M+H) ⁺ ,	8,71 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,06-7,95

52	кислота	(вычислено 541,3)	(м, 2H), 7,66-7,61 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,46 (уш, 1H), 4,30-4,21 (м, 3H), 4,06 (уш, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,06-3,00 (м, 1H), 2,77-2,55 (м, 11H), 1,87-1,68 (м, 10H).
Соединение 53	никотиновая кислота	542,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 541,3)	
Соединение 54	пиразин-2- карбоновая кислота	543,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 542,3)	
Соединение 55	6- гидроксиникотинов ая кислота	558,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 557,3)	
Соединение 56	хинолин-5- карбоновая кислота	592,4 (M+H) ⁺ , (вычислено 591,3)	
Соединение 57	оксазол-4- карбоновая кислота	532,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 531,3)	
Соединение 58	1H-1,2,3-триазол-4- карбоновая кислота	532,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 531,3)	8,47 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,44 (уш, 1H), 4,64-4,13 (м, 3H), 4,05 (уш, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,08-3,04 (м, 1H), 2,84-2,50 (м, 11H), 1,84-1,72 (м, 10H).
Соединение 59	уксусная кислота	479,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 478,3)	10,35 (уш, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 4,93 (уш, 1H), 4,57-4,09 (м, 5H), 3,84 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,64-2,67 (м, 11H), 2,13-1,77 (м, 13H).
Соединение 60	циклопропанкарбо новая кислота	505,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 504,3)	7,28 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,17 (уш, 1H), 4,29-4,13 (м, 3H), 3,98 (уш, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 2,92-

			2,89 (м, 1H), 2,68-2,41 (м, 11H), 1,84-1,66 (м, 10H), 0,88-0,71 (м, 4H).
Соединение 61	3-метилбутановая кислота	521,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 520,3)	8,19 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,19 (уш, 1H), 4,25-3,91 (м, 4H), 3,84 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 2,95 (уш, 1H), 2,74-2,43 (м, 11H), 2,17-2,15 (м, 2H), 1,98-1,63 (м, 11H), 0,88 (д, J=6,6 Гц, 6H).
Соединение 62	4,4,4-трифторбутановая кислота	561,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 560,3)	8,21 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,20 (уш, 1H), 4,30-3,89 (м, 4H), 3,84 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 2,98-2,76 (м, 1H), 2,70-2,50 (м, 15H), 1,90-1,58 (м, 10H).
Соединение 63	циклогексанкарбон овая кислота	547,4 (M+H) ⁺ , (вычислено 546,3)	8,17 (с, 0,4H), 7,29 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,16 (уш, 1H), 4,30-3,95 (м, 4H), 3,83 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,01 (уш, 1H), 2,72-2,22 (м, 12H), 1,92-1,52 (м, 15H), 1,34-1,13 (м, 5H).
Соединение 64	1-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	562,4 (M+H) ⁺ , (вычислено 561,3)	
Соединение 65	3,3-диметилциклобутан-1-карбоновая кислота	547,4 (M+H) ⁺ , (вычислено 546,3)	8,22 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,17 (уш, 1H), 4,30-3,98 (м, 4H), 3,84 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,11-3,03 (м, 2H), 2,79-2,38 (м, 11H), 1,97-1,61 (м, 14H), 1,11 (с, 3H), 1,03 (с, 3H).
Соединение 66	2-(оксетан-3-ил)уксусная кислота	535,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 534,3)	
Соединение 67	(1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-	547,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 546,3)	8,28 (с, 0,4H), 7,27 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 5,16 (уш, 1H), 4,29-3,94 (м, 4H), 3,84-3,74 (м, 8H), 3,61-3,50 (м,

	карбоновая кислота		3H), 2,94 (уш, 1H), 2,72-2,43 (м, 10H), 2,09 (с, 2H), 1,83-1,64 (м, 10H), 1,41-1,39 (м, 1H).
Соединение 68	5-оксопирролидин-3-карбоновая кислота	548,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 547,3)	10,59 (уш, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 4,96 (уш, 1H), 4,36-4,11 (м, 4H), 3,83 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,69-3,18 (м, 15H), 2,49-2,38 (м, 2H), 2,36-1,78 (м, 10H).
Соединение 69	1-бензил-5-оксопирролидин-3-карбоновая кислота	638,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 637,3)	
Соединение 70	4-метоксициклогексан-1-карбоновая кислота	577,4 (M+H) ⁺ , (вычислено 576,3)	
Соединение 71	2,6-дифторбензойная кислота	577,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 576,3)	
Соединение 30	4-(трифторметокси)бензойная кислота	625,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 624,3)	
Соединение 73	3-цианобензойная кислота	566,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 565,3)	
Соединение 74	2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбоновая кислота	610,4 (M+H) ⁺ , (вычислено 609,3)	
Соединение 75	3-(дифторметокси)бензойная кислота	607,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 606,3)	
Соединение 76	3,5-дихлорбензойная кислота	609,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 608,2)	

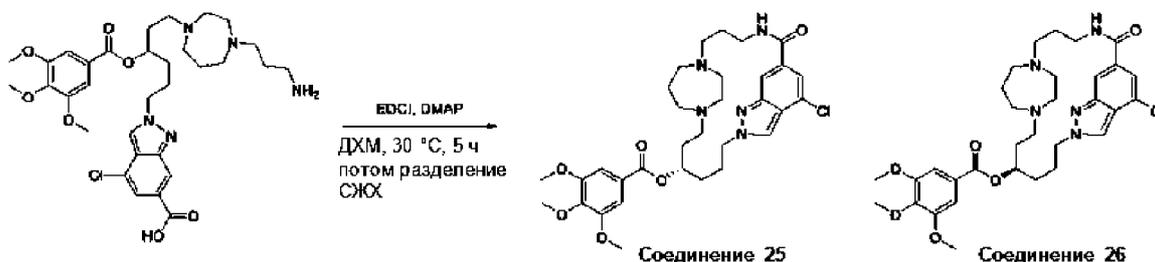
Соединение 24	3,4- дихлорбензойная кислота	609,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 608,2)	
Соединение 78	2,3- дихлорбензойная кислота	609,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 608,2)	
Соединение 79	2-хлор-6-фтор-3- метилбензойная кислота	607,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 606,3)	
Соединение 80	3-фтор-5- (трифторметил)бен зойная кислота	627,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 626,3)	
Соединение 81	4-фтор-3- (трифторметил)бен зойная кислота	627,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 626,3)	
Соединение 82	4-циано-3- фторбензойная кислота	584,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 583,3)	
Соединение 83	4- (трифторметил)бен зойная кислота	609,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 608,3)	
Соединение 84	3,5- дифторбензойная кислота	577,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 576,3)	
Соединение 85	3,4- дифторбензойная кислота	577,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 576,3)	
Соединение 86	3-циано-4- фторбензойная кислота	584,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 583,3)	
Соединение 87	4-цианобензойная кислота	566,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 565,3)	
Соединение	3-хлор-4-	593,3 (M+H) ⁺ ,	10,41 (уш, 1H), 8,14-7,99 (м, 2H),

27	фторбензойная кислота	(вычислено 592,2)	7,64-7,58 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 5,20 (уш, 1H), 4,59-4,52 (м, 4H), 3,84 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,66-2,97 (м, 12H), 2,34-1,76 (м, 10H).
Соединение 89	1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота	595,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 594,3)	
Соединение 90	4-(оксазол-5-ил)бензойная кислота	608,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 607,3)	
Соединение 91	4,5-дихлор-2-фторбензойная кислота	627,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 626,2)	
Соединение 92	3,4,5-триэтоксibenзойная кислота	673,4 (M+H) ⁺ , (вычислено 672,4)	
Соединение 93	3-метоксипропановая кислота	523,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 522,3)	
Соединение 94	3-(1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота	559,4 (M+H) ⁺ , (вычислено 558,3)	
Соединение 95	3-цианопропановая кислота	518,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 517,3)	
Соединение 96	4-цианобутановая кислота	532,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 531,3)	
Соединение 97	4-ацетамидобутановая кислота	564,4 (M+H) ⁺ , (вычислено 563,3)	10,54 (уш, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 4,94 (уш, 1H), 4,39-4,11 (м, 4H), 3,84 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,69-3,00 (м, 14H), 2,35-1,24 (м, 17H).

Соединение 98	3-(1H-тетразол-1-ил)пропановая кислота	561,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 560,3)	
Соединение 99	4-(диметиламино)-4-оксобутановая кислота	564,4 (M+H) ⁺ , (вычислено 563,3)	10,42 (уш, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 4,96 (уш, 1H), 4,35-4,12 (м, 4H), 3,84 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,60-3,28 (м, 11H), 2,95 (с, 3H), 2,79 (с, 3H), 2,56-2,34 (м, 5H), 2,14-1,77 (м, 10H).
Соединение 100	3-ацетидапропановая кислота	550,4 (M+H) ⁺ , (вычислено 549,3)	
Соединение 101	4-(метиламино)-4-оксобутановая кислота	550,4 (M+H) ⁺ , (вычислено 549,3)	
Соединение 102	3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропановая кислота	560,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 559,3)	10,51 (уш, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 4,95 (уш, 1H), 4,44-4,01 (м, 8H), 3,87 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,60-3,09 (м, 9H), 3,00-2,93 (м, 2H), 2,13-1,63 (м, 11H).
Соединение 103	4-морфолино-4-оксобутановая кислота	606,4 (M+H) ⁺ , (вычислено 605,3)	
Соединение 104	3-(4-фторфенокси)пропановая кислота	603,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 602,3)	
Соединение 105	4,4-дифторциклогексан-1-карбоновая кислота	583,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 582,3)	10,42 (уш, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 5,03 (уш, 1H), 4,67-3,97 (м, 11H), 3,84 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,61-3,51 (м, 3H), 2,55-2,51 (м, 2H), 2,15-2,60 (м, 19H).
Соединение 106	4-(трифторметил)цик	615,3 (M+H) ⁺ , (вычислено	

	логексан-1- карбоновая кислота	614,3)	
Соединение 110	3-(2,5- диоксопирролидин- 1-ил)пропановая кислота	590,4 (M+H) ⁺ , (вычислено 589,3)	
Соединение 111	3- метоксициклогекса н-1-карбоновая кислота	577,3 (M+H) ⁺ , (вычислено 576,3)	

Соединение 25 и соединение 26.



[634] Смесь промежуточного соединения 56 (220 мг, 322,28 мкмоль, 1 экв, HCl), EDCI (185,34 мг, 966,84 мкмоль, 3 экв.) и DMAP (157,49 мг, 1,29 ммоль, 4 экв.) в ДХМ (100 мл) перемешивали при 30°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (100 мл), объединенную органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 47%-77%, 9 мин.). Энантиомеры разделяли посредством СЖХ (колонка: REGIS (s, s) WHELK-O1 (250 мм*50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O MeOH]; B%: 50%-50%, 6 мин.; 75 мин. мин.) с получением соединения 25 (10,6 мг, выход 5%) в виде белого твердого вещества и соединение 26 (15,3 мг, выход 7%) в виде белого твердого вещества.

Соединение 25.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 628,3 (M+H)⁺ (вычислено: 627,3)

СЖХ: время удерживания=0,855 мин., э. и.=98,6%

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ=8,46 (с, 1 H) 8,00 (с, 1 H) 7,47 (с, 1 H) 7,28 (д, J=0,75 Гц, 2 H) 4,96 (квин, J=5,47 Гц, 1 H) 4,60 (уш. т, J=5,32 Гц, 2 H) 3,86 (д, J=0,88 Гц, 6 H) 3,82 (д, J=1,00 Гц, 3 H) 3,59 (уш. т, J=5,13 Гц, 2 H) 2,71-2,80 (м, 6 H) 2,64 (уш. д, J=4,13 Гц, 2 H) 2,46 (уш. д, J=5,50 Гц, 2 H) 2,24-2,36 (м, 1 H) 2,08-2,20 (м, 1 H) 2,00-2,07 (м, 1 H) 1,92-1,99 (м, 1 H) 1,72-1,85 (м, 6 H) 1,40 (уш. д, J=7,25 Гц, 2 H)

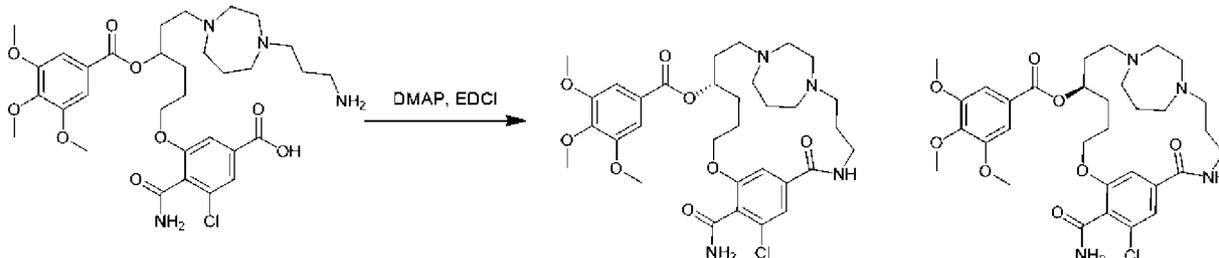
Соединение 26.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 628,3 (M+H)⁺ (вычислено: 627,3)

СЖХ: время удерживания=1,158 мин., э. и.=97,9%

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ =8,46 (с, 1 H) 8,00 (с, 1 H) 7,47 (д, J=0,88 Гц, 1 H) 7,28 (с, 2 H) 4,96 (т, J=5,88 Гц, 1 H) 4,60 (т, J=5,57 Гц, 2 H) 3,86 (с, 6 H) 3,82 (с, 3 H) 3,59 (т, J=5,38 Гц, 2 H) 2,71-2,79 (м, 6 H) 2,64 (уш. д, J=4,13 Гц, 2 H) 2,46 (уш. д, J=5,38 Гц, 2 H) 2,25-2,35 (м, 1 H) 2,10-2,19 (м, 1 H) 2,00-2,09 (м, 1 H) 1,90-1,98 (м, 1 H) 1,81-1,87 (м, 2 H) 1,76-1,80 (м, 4 H) 1,36-1,44 (м, 2 H)

Соединение 121 и соединение 28.



[635] В раствор промежуточного соединения 99 (10,28 мг, 15,45 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (8 мл) добавляли EDCI (8,89 мг, 46,36 мкмоль, 3 экв.) и DMAP (7,55 мг, 61,81 мкмоль, 4 экв.) при 25°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; В%: 2%-32%,10 мин.) с получением рацемического соединения (10 мг) в виде грязно-белого твердого вещества. Энантимеры рацемического соединения разделяли посредством СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм*30 мм,10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O IPA]; В%: 45%-45%, 7 мин.; 45 мин.) с получением соединения 121 (1,98 мг, выход 20%) в виде грязно-белого твердого вещества и соединения 28 (2,02 мг, выход 20%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Соединение 121.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 647,3 (M+H)⁺ (вычислено: 646,3)

СЖХ: время удерживания=0,629 мин., э. и.=100%

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 7,50 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,31 (с, 2H), 5,50 (уш. с, 1H), 4,45-4,15 (м, 2H), 4,00-3,71 (м, 9H), 3,58 (уш. с, 1H), 3,52-3,41 (м, 1H), 3,10-2,44 (м, 12H), 2,05-1,69 (м, 10H)

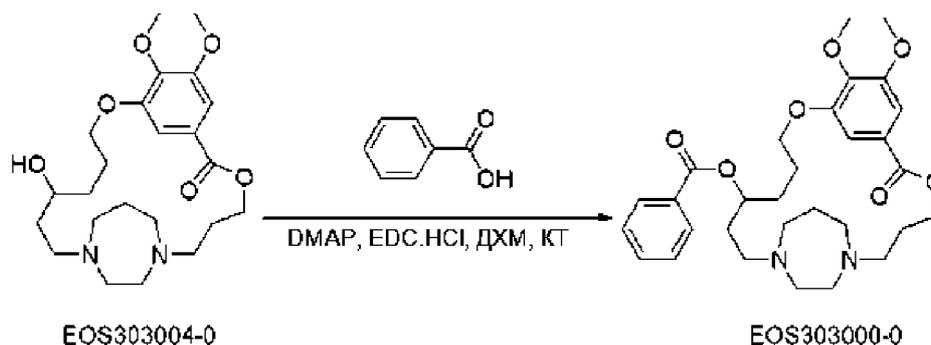
Соединение 28.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 647,3 (M+H)⁺ (вычислено: 646,3)

СЖХ: время удерживания=1,208 мин., э. и.=95%

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 7,50 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,31 (с, 2H), 5,49 (уш. д, J=5,1 Гц, 1H), 4,39 (уш. д, J=3,8Гц, 1H), 4,24 (уш. д, J=6,8 Гц, 1H), 3,91-3,79 (м, 9H), 3,64-3,57 (м, 1H), 3,49 (уш. д, J=2,8 Гц, 1H), 2,78 (уш. с, 6H), 2,71-2,51 (м, 6H), 1,99-1,74 (м, 10H)

Соединение 31.

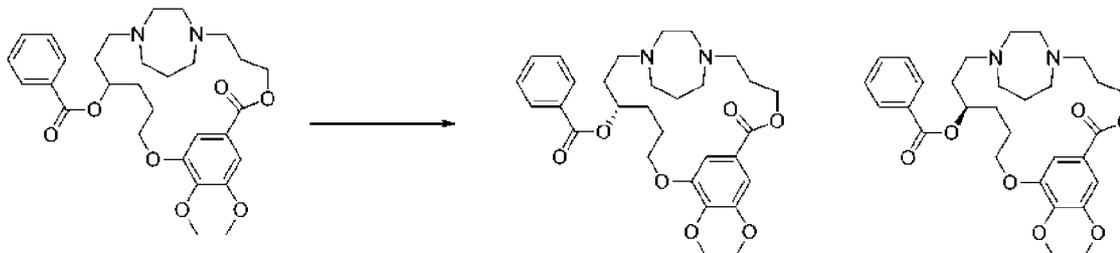


[636] Смесь соединения 38 (120 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.), DMAP (50,4 мг, 0,41 ммоль, 1,5 экв.), EDC.HCl (64,0 мг, 0,41 ммоль, 1,5 экв.) и бензойной кислоты (50,4 мг, 0,41 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (3 мл) перемешивали в течение 16 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью H₂O (2 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Atlantis Prep T3 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1%FA), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 20 мл/мин.; градиент: 15% В - 35% В за 7 мин., 35% В; длина волны: 220 нм)) с получением соединения 31 (соль HCOOH, 63 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 541 (M+H)⁺ (вычислено: 540,3)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,25 (с, 1H), 7,98-7,95 (м, 2H), 7,68-7,63 (м, 1H), 7,54-7,49 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,43 (уш., 1H), 4,32-4,25 (м, 3H), 4,19-4,30 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 2,96 (уш., 1H), 2,73-2,51 (м, 11H), 1,86-1,74 (м, 10H).

Соединение 32 и соединение 33.



[637] Энантимеры соединения 31 (50 мг) разделяли посредством хиральной ВЭЖХ со следующими условиями (колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 3*25 см, 5 мкм; подвижная фаза, А: Hex(0,1% 2M NH₃-MeOH)--ВЭЖХ; В: EtOH--ВЭЖХ; скорость потока: 5 мл/мин.; градиент: 50% В - 50% В за 18 мин.; обнаружение: 220/254 нм; RT1 (мин.): 10; RT2 (мин.): 13.). Хиральное разделение обеспечивало получение соединения 32 (20 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества и соединения 33 (17 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества.

Соединение 32.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 541 (M+H)⁺ (вычислено: 540,3)

Хиральная ВЭЖХ: время удерживания=2,67 мин., э. и.=99,8%

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7,98-7,95 (м, 2H), 7,68-7,63 (м, 1H), 7,54-7,49

(м, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,43 (уш., 1H), 4,32-4,25 (м, 3H), 4,19-4,30 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 2,96 (уш., 1H), 2,73-2,51 (м, 11H), 1,86-1,74 (м, 10H).

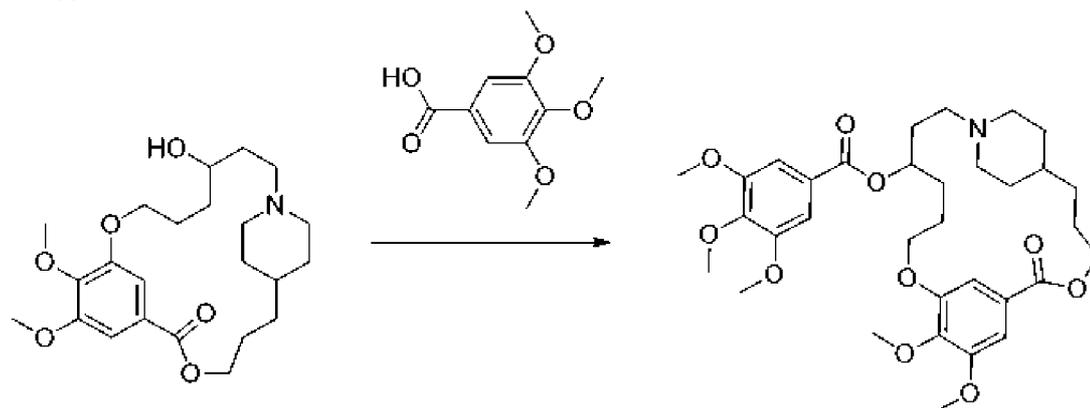
Соединение 33.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 541 (M+H)⁺ (вычислено: 540,3)

Хиральная ВЭЖХ: время удерживания=3,63 мин., э. и.=99,8%

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7,98-7,95 (м, 2H), 7,68-7,63 (м, 1H), 7,54-7,49 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,43 (уш., 1H), 4,32-4,25 (м, 3H), 4,19-4,30 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 2,96 (уш., 1H), 2,73-2,51 (м, 11H), 1,86-1,74 (м, 10H).

Соединение 34.

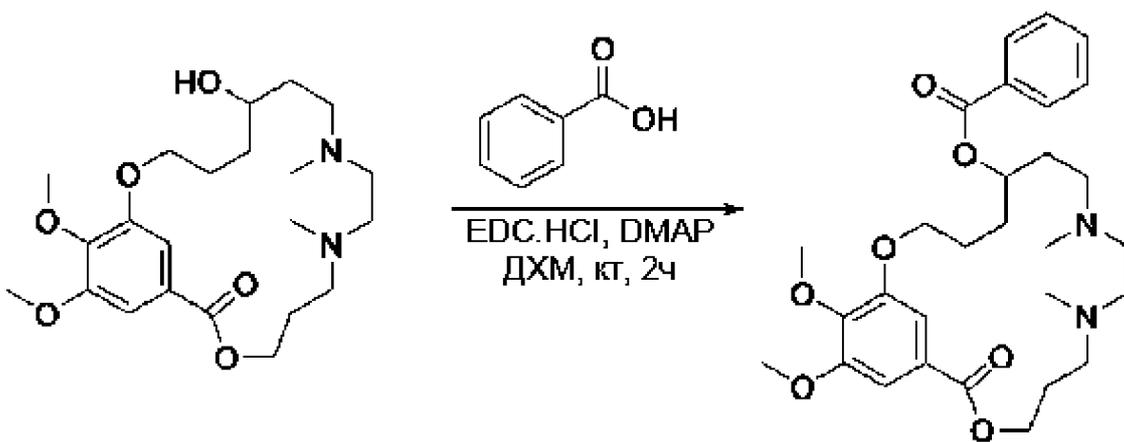


[638] Смесь промежуточного соединения 122 (40 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.), DMAP (17,4 мг, 0,14 ммоль, 1,5 экв.), EDC.HCl (27 мг, 0,14 ммоль, 1,5 экв.) и 3,4,5-триметоксибензойной кислоты (30 мг, 0,14 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (1 мл) перемешивали в течение 12 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь затем гасили с помощью H₂O (1 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью ДХМ (2×5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Atlantis Prep T3 OBD колонка, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 20 мл/мин.; градиент: 15% В - 35% В за 7 мин., 35% В; длина волны: 220 нм) с получением соединения 34 (соль HCOOH, 14 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 616 (M+H)⁺ (вычислено: 615,3)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,33 (уш., 1H), 7,34-7,24 (м, 4H), 5,32 (уш., 1H), 4,32-3,98 (м, 4H), 3,83 (с, 9H), 3,73 (с, 6H), 2,83-2,77 (м, 2H), 2,55-2,45 (м, 2H), 2,03-1,79 (м, 8H), 1,75-1,23 (м, 9H).

Соединение 35.

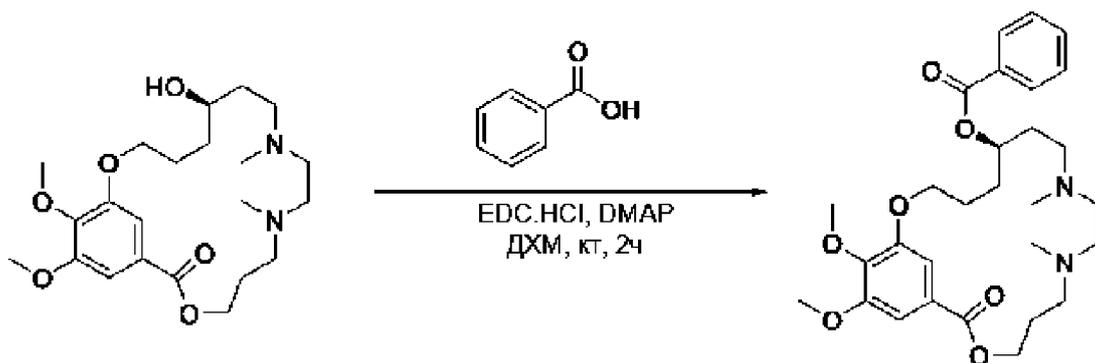


[639] Смесь промежуточного соединения 134 (27 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.), бензойной кислоты (11,7 мг, 0,1 ммоль, 1,5 экв.), EDC.HCl (24,4 мг, 0,13 ммоль, 2,0 экв.) и DMAP (19,42 мг, 0,16 ммоль, 2,50 экв.) в ДХМ (2 мл) перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь затем гасили с помощью насыщенного раствора NH_4Cl (2 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: SunFire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм, подвижная фаза: CH_3CN в 0,05% HCOOH , 5% - 25% за 7 мин.; детектор УФ 254 нм) с получением соединения 35 (7 мг, выход 18%) в виде грязно-белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) m/z : 529 (M+H)⁺ (вычислено: 528,3)

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,21 (с, 2H), 7,97-7,94 (м, 2H), 7,68-7,63 (м, 1H), 7,54-7,49 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 5,18 (уш., 1H), 4,32-4,30 (м, 2H), 4,18-4,16 (м, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 2,68-2,36 (м, 8H), 2,21 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,86-1,64 (м, 8H).

Соединение 36.



[640] Смесь промежуточного соединения 135 (100 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.), бензойной кислоты (585 мг, 0,47 ммоль, 2,0 экв.), EDC.HCl (68 мг, 0,35 ммоль, 1,5 экв.) и DMAP (58 мг, 0,47 ммоль, 2,0 экв.) в ДХМ (5 мл) перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь затем гасили с помощью насыщенного раствора NH_4Cl (5 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над

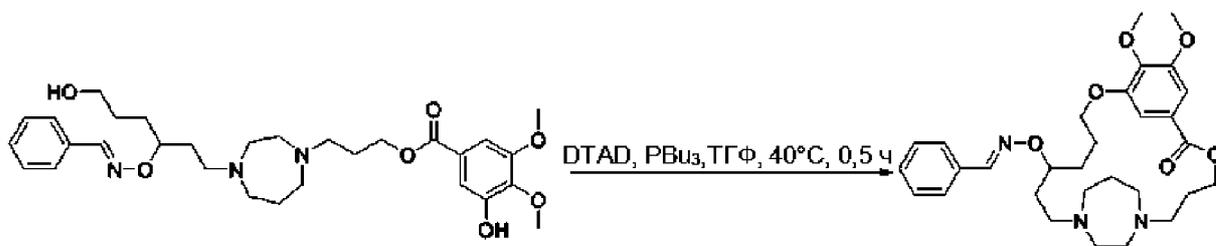
Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: SunFire Prep C18 OBD 5 мкм, 19×150 мм, подвижная фаза: MeCN в 0,1% NH₃, H₂O, 7% - 30% за 8 мин.; детектор УФ 254 нм) и затем с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (колонка: ХА-УМС Cellulose-SC, 4,6×100 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: н-гексан: ДХМ= (3: 1)/IPA(0,1%DEA)=90/10; расход: 1 мл/мин.; градиент: 0% В - 0% В; объем введения: 5 мкл) с получением соединения 36 (40 мг, выход 32%) в виде грязно-белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 529 (M+H)⁺ (вычислено: 528,3)

хиральная ВЭЖХ (колонка: УМС Cellulose-SC, 100×4,6 мм, 3 мкм 119IA70110, подвижная фаза, А: н-гексан/ДХМ=3/1; В: изопропанол (0,1% DEA); расход: 1 мл/мин.; конц. насоса В: 10%; обнаружение: 254 нм; RT (мин.): 3,27; э. и.: 99,8%.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7,96-7,93 (м, 2H), 7,67-7,65 (м, 1H), 7,53-7,51 (м, 2H), 7,29 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 5,17 (уш., 1H), 4,31-4,26 (м, 2H), 4,17-4,15 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 2,73-2,30 (м, 8H), 2,17 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,83-1,66 (м, 8H).

Соединение 37.

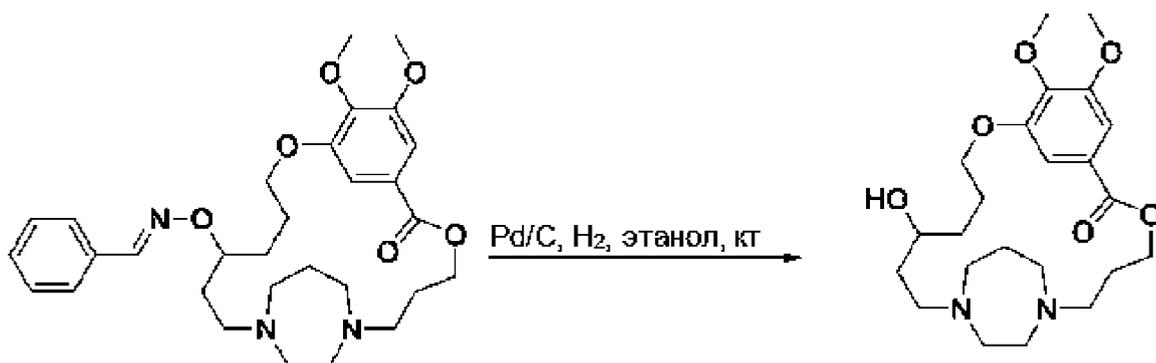


[641] Раствор DTAD (0,74 г, 3,0 ммоль, 1,5 экв.) и н-бутилфосфина (0,60 г, 3,0 ммоль, 1,5 экв.) в сухом ТГФ (20 мл) перемешивали в атмосфере азота в течение 15 мин., после чего добавляли промежуточное соединение 111 (1,1 г, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (13 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин. при 40°C и затем гасили добавлением H₂O (50 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка (C18-I, 20-40 мкм); подвижная фаза (MeOH/H₂O=30% - 100%: 7 мин.; 100%: 3 мин.); детектор (254 и 220 нм)) с получением соединения 37 (0,48 г, выход 45%) в виде грязно-белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 540 (M+H)⁺ (вычислено: 539,3).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,31 (с, 1H), 7,57-7,55 (м, 2H), 7,46-7,35 (м, 4H), 7,32 (с, 1H), 4,51-4,48 (м, 1H), 4,32-4,20 (м, 3H), 4,11-4,05 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 2,89-2,84 (м, 1H), 2,72-2,54 (м, 11H), 1,97-1,71 (м, 10H).

Соединение 38.

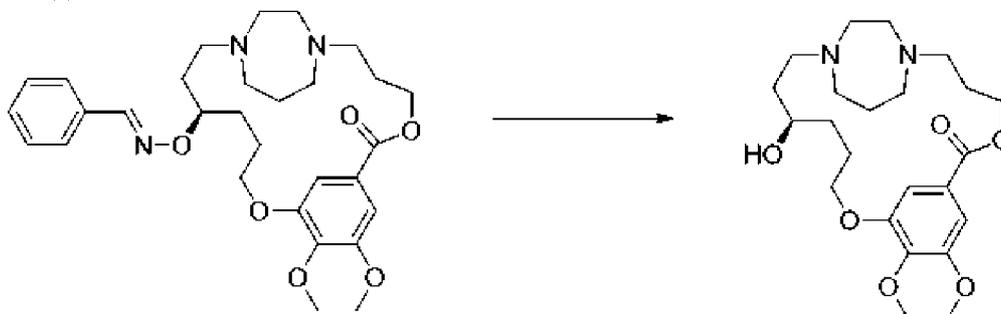


[642] Суспензию соединения 37 (300 мг, 0,56 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (30 мг) в MeOH (5 мл) перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре в атмосфере H₂ (1 атм.). Полученную смесь затем фильтровали; и твердый остаток промывали с помощью MeOH (15 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Atlantis Prep T3 OBD колонка, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 20 мл/мин.; градиент: 15% В - 35% В за 7 мин., 35% В; длина волны: 220 нм)) с получением соединения 38 (соль HCOOH, 166 мг, выход 62%) в виде грязно-белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 437 (M+H)⁺ (вычислено: 436,2)

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,22 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 4,27-3,99 (м, 4H), 3,83 (с, 3H), 3,80-3,76 (м, 4H), 2,92-2,87 (м, 1H), 2,75-2,46 (м, 11H), 1,97-1,88 (м, 10H).

Соединение 39.



[643] Раствор соединения 119 (100 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (10 мг) в MeOH (4 мл) перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре в атмосфере H₂ (1 атм.). Полученную смесь фильтровали; твердое вещество промывали с помощью MeOH (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Atlantis Prep T3 OBD колонка, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 20 мл/мин.; градиент: 15% В - 35% В за 7 мин., 35% В; длина волны: 220 нм) с получением соединения 39 (соль HCOOH, 55 мг, выход 62%) в виде грязно-белого твердого вещества.

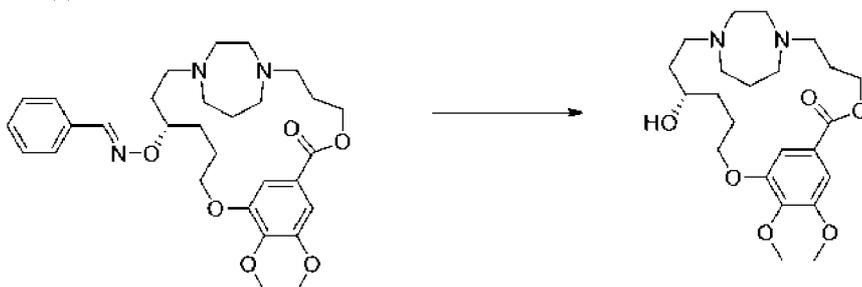
ЖХ-МС (ES+) m/z: 437 (M+H)⁺ (вычислено: 436,3).

Хиральная ВЭЖХ: время удерживания=3,29 мин., э. и.=100%

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,22 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 4,27-3,99 (м, 4H), 3,83 (с, 3H), 3,80-3,76 (м, 4H), 2,92-2,87 (м, 1H), 2,75-2,46 (м, 11H), 1,97-1,88 (м,

10H).

Соединение 40.



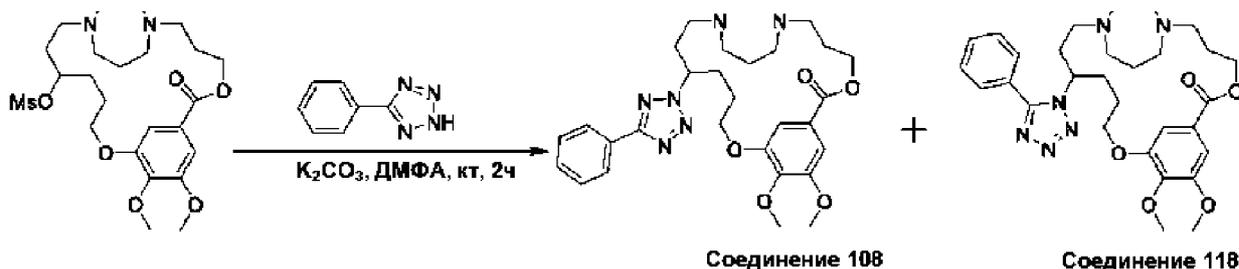
[644] Соединение 40 (соль HCOOH, 55 мг, выход 62%) в виде грязно-белого твердого вещества получали из соединения 120 согласно процедуре, описанной для соединения 39.

ЖХ-МС (ES+) m/z : 437 (M+H)⁺ (вычислено: 436,3).

Хиральная ВЭЖХ: время удерживания=3,89 мин., э. и.=99%

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,22 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 4,27-3,99 (м, 4H), 3,83 (с, 3H), 3,80-3,76 (м, 4H), 2,92-2,87 (м, 1H), 2,75-2,46 (м, 11H), 1,97-1,88 (м, 10H).

Соединение 107 и соединение 118.



[645] K₂CO₃ (35 мг, 0,25 ммоль, 2,0 экв.) добавляли в раствор 1H-тетразола, 5-фенил- (28 мг, 0,19 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФА (1,3 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и промежуточное соединение 137 (65 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) добавляли. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при комнатной температуре и затем фильтровали и фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: SunFire Prep C18 OBD колонка, 19×150 мм, 5 мкМ 10 нм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: АСN; расход: 18 мл/мин.; градиент: 15% В - 40% В за 7 мин., 40% В; длина волны: 220 нм) с получением соединения 108 (соль TFA, 8,1 мг, выход 11%) в виде грязно-белого твердого вещества и соединение 118 (соль TFA, 3,3 мг, выход 5%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Соединение 108.

ЖХ-МС (ES+) m/z : 565 (M+H)⁺ (вычислено: 564,3).

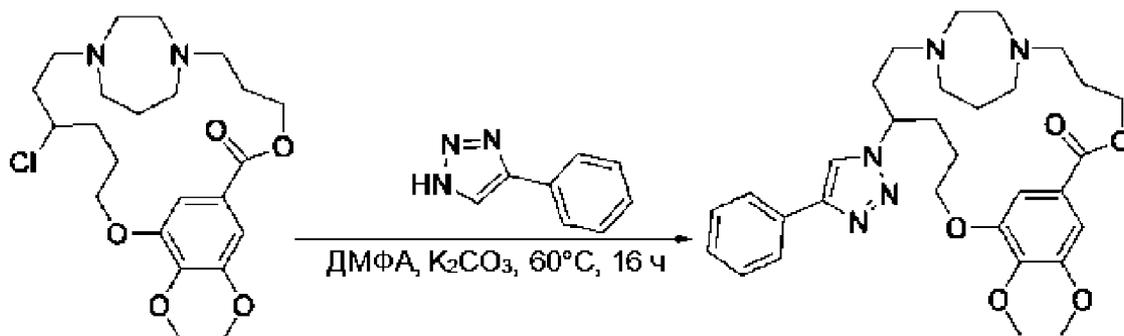
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 9,38 (уш., 1H), 8,07-8,05 (м, 2H), 7,57-7,55 (м, 3H), 7,44 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,37 (уш., 1H), 4,38-4,09 (м, 5H), 3,83 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,73-3,56 (м, 6H), 3,01 (уш., 2H), 2,77 (уш., 1H), 2,30-1,89 (м, 11H), 1,51 (уш., 1H).

Соединение 118.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 565 (M+H)⁺ (вычислено: 564,3).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 9,70 (уш., 1H), 8,07-8,05 (м, 2H), 7,57-7,55 (м, 3H), 7,30-7,27 (м, 1H), 7,20 (с, 1H), 4,84-4,75 (м, 2H), 4,27-4,11 (м, 5H), 3,83 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,55-3,07 (м, 6H), 2,91-2,67 (м, 3H), 2,40 (уш., 1H), 2,32 (уш., 1H), 2,12-2,03 (м, 3H), 1,84-1,56 (м, 6H).

Соединение 108.

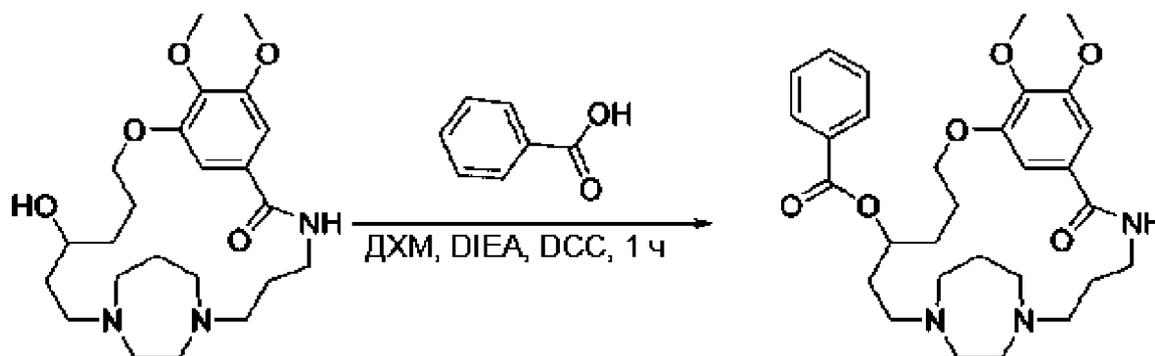


[646] Смесь промежуточного соединения 136 (70 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.), K₂CO₃ (42,5 мг, 0,31 ммоль, 2,0 экв.) и 1H-1,2,3-триазола, 4-фенил- (33,5 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФА (2 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 50 °С. Реакционную смесь затем гасили водой (8 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (8 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Sunfire Prep C18 OBD колонка, 50×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; расход: 65 мл/мин.; градиент: 10% В - 45% В за 12 мин., 45% В; длина волны: 220 нм) с получением соединения 108, 15 мг (соль TFA, 15 мг, выход 17%) в виде грязно-белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 564 (M+H)⁺ (вычислено: 563,3).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 9,81 (уш., 1H), 8,27 (с, 1H), 7,85-7,82 (м, 2H), 7,48-7,21 (м, 5H), 4,69-4,54 (м, 2H), 4,27-4,18 (м, 4H), 3,83 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,63-2,87 (м, 10H), 2,21-1,45 (м, 11H).

Соединение 110.

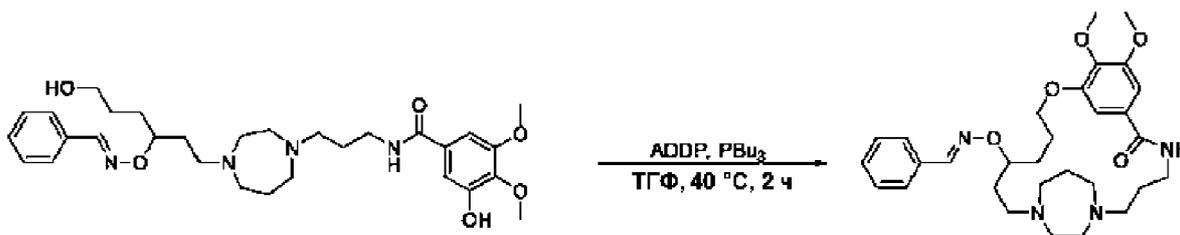


[647] Соединение 117 (21 мг, 0,048 ммоль, 1,0 экв.) солюбилизировали в ДХМ (0,4 мл), DIEA (12,45 мг, 0,096 ммоль, 2,0 экв.), DCC (19,91 мг, 0,096 ммоль, 2,0 экв.) и бензойную кислоту (7,06 мг, 0,058 ммоль, 1,2 экв.) добавляли при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавляли с помощью H₂O (1 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (2×5 мл), органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: SunFire Prep C18 OBD колонка, 19*150 мм, 5 мкМ, 10 нМ; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 20 мл/мин.; градиент: 15% В - 40% В за 7 мин., 40% В; длина волны: 220 нм; RT: 6,9 мин.) с получением соединения 110 (10 мг, выход 32%) в виде грязно-белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 540,4 (M+H)⁺, (вычислено 539,3).

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOH-d₄) δ м.д. 1,96-2,35 (м, 10H), 3,32-3,70 (м, 14H), 3,85 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 4,30-4,35(м, 2H), 5,30-5,36 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,49-7,53 (м, 2H), 7,63-7,68 (с, 1H), 8,05-8,08 (с, 2H).

Соединение 114.

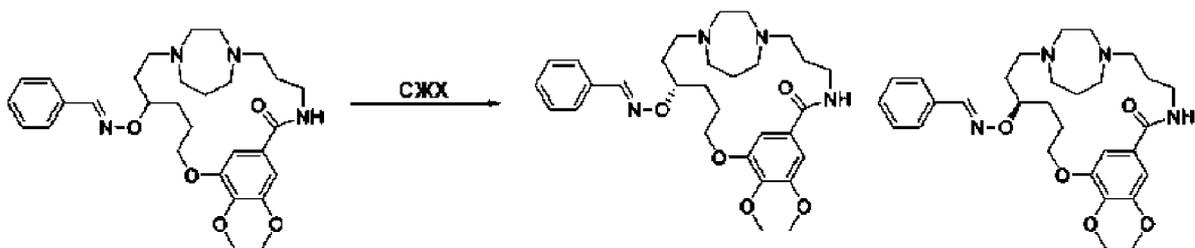


[648] В перемешиваемую смесь промежуточного соединения 114 (3,6 г, 6,5 ммоль, 1,0 экв.) и ADDP (3,24 г, 12,9 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли н-бутилфосфин (2,62 г, 12,9 ммоль, 2,0 экв.) по частям при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение еще 2 ч. при 40°C, и затем обеспечивали охлаждение до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора NH₄Cl (100 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: C18-I, 20-40 мкМ; подвижная фаза: MeOH/H₂O=30% - 100%, 7 мин.; 100%, 3 мин.; детектор 254 и 220 нм) с получением соединения 114 (1,5 г, выход 43%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 539 (M+H)⁺ (вычислено: 538,3).

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD-d₄) δ м.д. 8,09 (с, 1H), 7,57-7,54 (м, 2H), 7,37-7,33 (м, 3H), 7,18-7,14 (м, 2H), 4,50-4,49 (м, 1H), 4,28-4,24 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,54-3,48 (м, 2H), 2,84-2,54 (м, 12H), 1,96-1,73 (м, 10H).

Соединение 115 и соединение 116.



[649] Энантимеры соединения 114 (150 мг) разделяли посредством СЖХ со следующими условиями: колонка: CHIRAL ART Cellulose-SC, 5*25 см, 5 мкМ; подвижная фаза А: HEX: ДХМ=1: 1(0,1% DEA)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: IPA (0,2% DEA); скорость потока: 100 мл/мин.; градиент: 50% В - 50% В за 11 мин.; длина волны: 220 нм; RT 1 (мин.): 10,0; образцовый раствор: IPA: ДХМ= 1:1; объем введения: 5 мл; количество пробегов: 25) с получением соединения 115 (50 мг, выход 34%) и соединения 116 (43 мг, выход 28%).

Соединение 115.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 539 (M+H)⁺ (вычислено: 538,3)

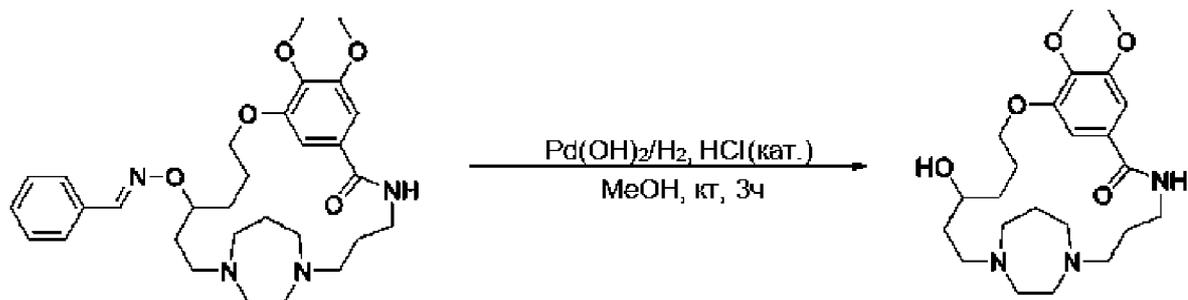
¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD-d₄) δ м.д. 8,09 (с, 1H), 7,57-7,54 (м, 2H), 7,37-7,33 (м, 3H), 7,18-7,14 (м, 2H), 4,50-4,49 (м, 1H), 4,28-4,24 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,54-3,48 (м, 2H), 2,84-2,54 (м, 12H), 1,96-1,73 (м, 10H).

Соединение 116.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 539 (M+H)⁺ (вычислено: 538,3)

¹H-ЯМР (300 МГц, MeO-d₄) δ м.д. 8,09 (с, 1H), 7,57-7,54 (м, 2H), 7,37-7,33 (м, 3H), 7,18-7,14 (м, 2H), 4,50-4,49 (м, 1H), 4,28-4,24 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,54-3,48 (м, 2H), 2,84-2,54 (м, 12H), 1,96-1,73 (м, 10H).

Соединение 117.



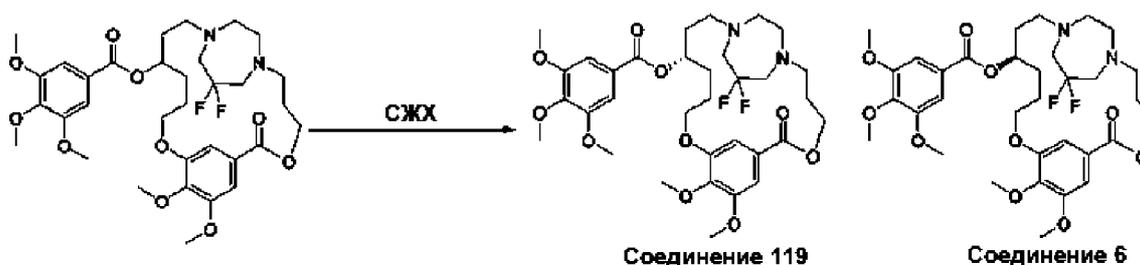
Смесь соединения 114 (100 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) и гидроксида палладия на угле (20 мг) в MeOH (5 мл) перемешивали в атмосфере H₂ в течение 2 ч. при комнатной температуре. Полученную суспензию фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт (100 мг) очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: SunFire Prep C18 OBD колонка, 19*150 мм, 5 мкМ, 10 нм; подвижная фаза А: вода (0,1%TFA), подвижная фаза В: ACN; расход: 20 мл/мин.;

градиент: 15% В - 38% В за 7,2 мин., 40% В; длина волны: 220 нм; RT: 5,3 мин.) с получением соединения 117 (соль TFA, 49 мг, выход 50%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 436 (M+H)⁺, (вычислено 435,3)

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD-d₄) δ м.д. 7,39 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 4,32-4,26 (м, 2H), 3,91 (с, 4H), 3,82 (с, 3H), 3,67-3,30 (м, 14H), 2,42-2,40 (м, 2H), 2,12-1,69 (м, 8H).

Соединение 119.



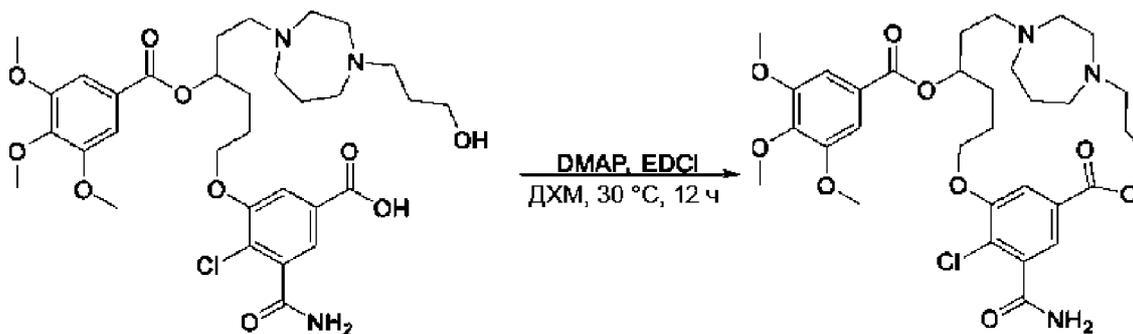
[650] Соединение 119 выделяли из соединения 4 посредством препаративной СЖХ следуя условиям способа А хиральной СЖХ.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z: 667,3 (M+H)⁺ (вычислено: 666,3)

СЖХ: время удерживания = 1,649 мин., э. и. = 100%

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,46 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,30 (с, 2H), 5,56 (уш. д, J = 4,4 Гц, 1H), 4,45-4,28 (м, 3H), 4,18-4,06 (м, 1H), 3,93-3,84 (м, 9H), 3,82 (д, J = 1,2 Гц, 6H), 3,24 (уш. т, J = 13,9 Гц, 2H), 3,09-2,87 (м, 6H), 2,87-2,79 (м, 1H), 2,78-2,60 (м, 3H), 2,09-1,74 (м, 8H)

Соединение 120.

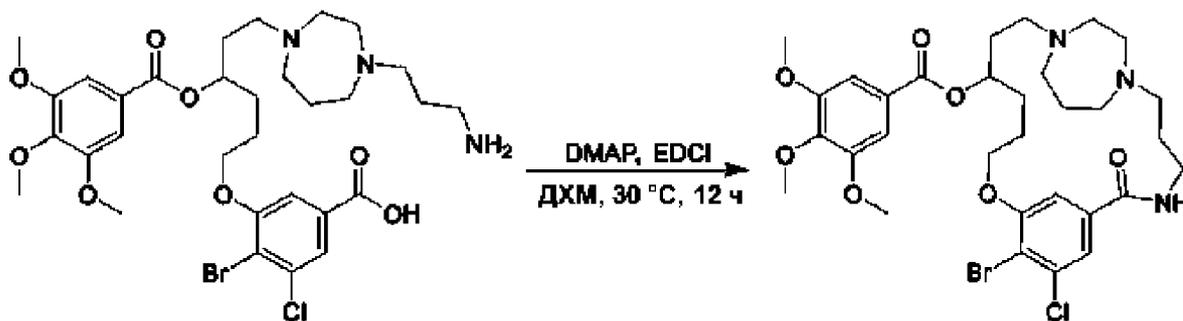


[651] В раствор промежуточного соединения 89 (30 мг, 45,03 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (30 мл) добавляли DMAP (22,00 мг, 180,12 мкмоль, 4 экв.) и EDCI (25,90 мг, 135,09 мкмоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 4 ч. В реакционную смесь добавляли MeOH (3 мл) и H₂O (50 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ/MeOH (10/1, 2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; В%: 12%-42%, 10 мин.) с получением соединения 120 (1,7 мг, выход 5%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 648,3 ($M+H$)⁺ (вычислено: 647,3)

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 8,60-8,48 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,70 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,33 (с, 2H), 5,61-5,53 (м, 1H), 4,60-4,54 (м, 1H), 4,48-4,37 (м, 2H), 4,20-4,14 (м, 1H), 3,87 (с, 6H), 3,83 (с, 3H), 3,47-3,40 (м, 1H), 3,28-3,17 (м, 3H), 3,12-3,04 (м, 1H), 2,94-2,88 (м, 1H), 2,84-2,77 (м, 1H), 2,68-2,58 (м, 4H), 2,30-2,17 (м, 2H), 2,01-1,84 (м, 9H).

Соединение 122.

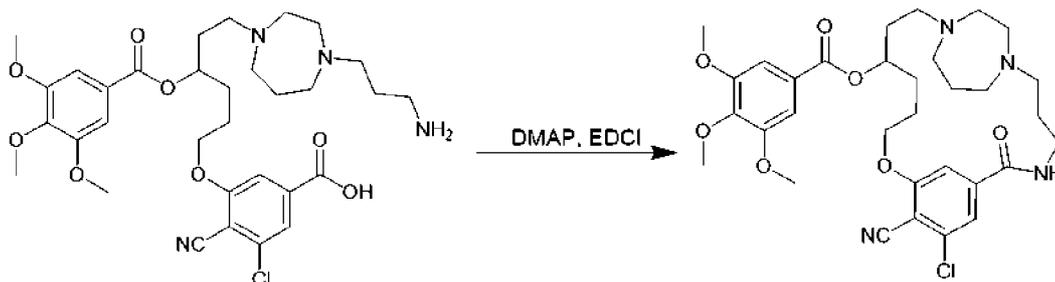


[652] В раствор промежуточного соединения 103 (25 мг, 35,66 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли EDCI (20,51 мг, 106,98 мкмоль, 3 экв.) и DMAP (17,43 мг, 142,64 мкмоль, 4 экв.) при 25°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; В%: 16%-46%, 10 мин.) с получением соединения 122 (22 мг, 90% выход) в виде грязно-белого твердого вещества.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 682,3 ($M+H$)⁺ (вычислено: 681,2)

¹H ЯМР: (400МГц, MeOD) δ 7,64-7,53 (м, 2H), 7,34 (с, 2H), 5,44 (уш. д, J=4,2 Гц, 1H), 4,51-4,28 (м, 2H), 3,88-3,79 (м, 9H), 3,71-3,45 (м, 2H), 3,10-2,74 (м, 12H), 2,18-1,88 (м, 10H)

Соединение 123.

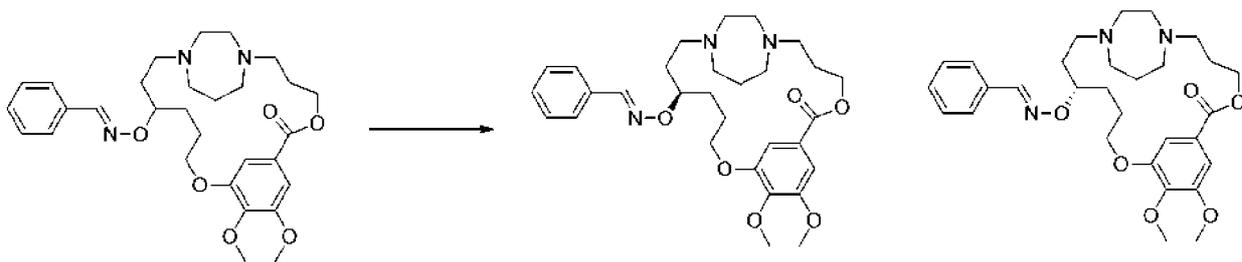


[653] В раствор промежуточного соединения 105 (10 мг, 15,45 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (8 мл) добавляли EDCI (8,89 мг, 46,36 мкмоль, 3 экв.) и DMAP (7,55 мг, 61,81 мкмоль, 4 экв.) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18, 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; В%: 15%-4%, 5 мин.) с получением соединения 123 (5,99 мг, выход 62%) в виде грязно-белого твердого вещества.

ЖХМС (положительный ион ИЭР) m/z : 629,2 ($M+H$)⁺ (вычислено: 628,3)

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ 8,53 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,33 (с, 2H), 5,45 (уш. с, 1H), 4,66-4,35 (м, 2H), 3,90-3,76 (м, 9H), 3,70-3,52 (м, 2H), 3,19-2,72 (м, 12H), 2,17-1,83 (м, 10H)

Соединение 124 и соединение 125.



[654] Энантимеры соединения 37 (480 мг) разделяли посредством хиральной ВЭЖХ со следующими условиями (колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 3*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: MeOH: ДХМ=1:1; расход: 80 мл/мин.; градиент: изократический 40% В; температура колонки (35°C); обратное давление (бар): 100; длина волны: 220 нм; RT1 (мин.): 2,62; RT2 (мин.): 4,38) с получением соединения 119 (130 мг) в виде белого твердого вещества и соединения 120 (120 мг) в виде белого твердого вещества.

Соединение 124.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 540 (M+H)⁺ (вычислено: 539,3).

Хиральная ВЭЖХ: время удерживания=1,78 мин., э. и.=99,5%

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,31 (с, 1H), 7,57-7,55 (м, 2H), 7,46-7,35 (м, 4H), 7,32 (с, 1H), 4,51-4,48 (м, 1H), 4,32-4,20 (м, 3H), 4,11-4,05 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 2,89-2,84 (м, 1H), 2,72-2,54 (м, 11H), 1,97-1,71 (м, 10H).

Соединение 125.

ЖХ-МС (ES+) m/z: 540 (M+H)⁺ (вычислено: 539,3).

Хиральная ВЭЖХ: время удерживания=2,19 мин., э. и.=99,5%

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,31 (с, 1H), 7,57-7,55 (м, 2H), 7,46-7,35 (м, 4H), 7,32 (с, 1H), 4,51-4,48 (м, 1H), 4,32-4,20 (м, 3H), 4,11-4,05 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 2,89-2,84 (м, 1H), 2,72-2,54 (м, 11H), 1,97-1,71 (м, 10H).

II. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР II.1. АНАЛИЗ АКТИВНОСТИ ENT1

ПРИМЕР II.1.a АНАЛИЗ СВЯЗЫВАНИЯ

Цель

[655] Настоящий анализ направлен на то, чтобы показать, что соединения по настоящему изобретению могут связываться с ENT1 человека. Принцип анализа заключается в конкуренции между соединениями по изобретению и Sahenta-DY647, ингибитором ENT1, испускающим флуоресценцию (E_x=630 нм, E_m=670 нм). Путем измерения флуоресценции в конце анализа мы могли оценить связывающую способность соединений по настоящему изобретению.

Способ

Клетки JAR, экспрессирующие ENT1, были приобретены у ATCC® (HTB-144TM). Клетки культивировали в среде RPMI 1640 (LONZA®, #BE12-702F/U1) с добавлением 10% FBS (GIBCO®, #10270-106), 10 mM Hepar (LONZA®, #BE17-737E), 1 mM пирувата натрия (LONZA®, #BE13-115E) и 2% пенициллин/стрептомицин (LONZA®, #DE17-603E) при 37°C и 5% CO₂.

Анализ проводили на следующем буфере: HBSS (LONZA®, #LO-527F) с добавлением 10 mM Hepar (LONZA®, #BE17-737E) и 0,1% BSA (Miltenyi®, #130-091-376) в день анализа.

Клетки JAR ресуспендировали в описанном буфере. Соединения по настоящему изобретению и Sahenta-DY647 разводили в 200 раз в описанном буфере.

[656] В общей сложности 50 000 клеток предварительно инкубировали в течение 30 минут при 4°C с соединениями по настоящему изобретению перед добавлением соответствующей IC90 Sahenta-DY647 (100 нМ) и инкубировали еще раз в течение 30 минут при 4°C. Общий объем реакции составлял 100 мкл (50 мкл клеток, 25 мкл соединений по настоящему изобретению и 25 мкл Sahenta-DY647) в 96-луночном планшете с U-образным дном (Greiner®, #650-180). Планшеты дважды промывали центрифугированием (4 мин., 400 gcf при 4°C) в том же буфере. Клетки ресуспендировали в 70 мкл буфера и 50 мкл переносили на планшет Black 384 Optiplate (PerkinElmer®, #6007279). Флуоресценцию (Ex=630 нм, Em=670 нм) получали на Spectramax i3x (Molecular Devices®).

Результаты

[657] Результаты, полученные по этому протоколу, приведены в таблице 5.

ПРИМЕР II.1.b ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ: анализ ингибирования переноса уридина

Цель

[658] Цель этого исследования состояла в том, чтобы определить эффективность ингибиторов равновесного нуклеозидного транспортера 1 подтипа (ENT1) путем измерения ENT1-опосредованного переноса в анализе клеточного поглощения. Транспортер ENT1 человека может стабильно экспрессироваться в клетках клетки Мадин-Дарби почек собак II (MDCKII) посредством трансдукции. Уридин эффективно транспортируется ENT1 и используется в качестве зонда в анализе как 3H-уридин. Взаимодействие обнаруживается как модуляция начальной скорости транспорта 3H-уридина ENT1 человека в клетки MDCKII-ENT1-LV, стабильно экспрессирующие транспортер захвата ENT1.

Результаты

Результаты, полученные по этому протоколу, приведены в таблице 6.

Таблица 3. Параметры анализа

Транспортер	Время (мин.) и температура	Маркерный субстрат	Эталонный ингибитор	Соотношение сигнал/шум
-------------	----------------------------	--------------------	---------------------	------------------------

	инкубации	(концентрация)	(концентрация)	
ENT1	1 мин. при 25°C	Уридин (1 мкМ)	Дилазеп (2 мкМ)	>3

ПРИМЕР II.1.с ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ: анализ пролиферации Т-клеток

Цель

[659] Цель этого исследования состояла в том, чтобы определить эффективность ингибиторов равновесного нуклеозидного транспортера типа 1 (ENT1) для восстановления пролиферации стимулированными первичными Т-клетками человека, инкубированными в присутствии 100 мкМ аденозинтрифосфата (АТФ), в исходных условиях (условие А) или в присутствии различных белков, которые, как известно, связывают небольшие молекулы (условие В).

Условие А: X-VIVO15

Условие В: X-VIVO15, 2% сывороточного альбумина человека (HSA) и 0,1% α -1-кислого гликопротеина (AAG)

Таблица 4. Материалы для функционального анализа

Продукт	Источник	Номер по каталогу
RPMI 1640	LONZA	BE12-702F/U1
FBS	GIBCO	10270-106
X-VIVO15	Lonza	BE02-060Q
Сывороточный альбумин человека (HSA)	Sigma-Aldrich	A1653
α 1-кислый гликопротеин (AAG)	Sigma-Aldrich	G9885
Гранулы активации CD3/28 Dynabeads	Thermo Fisher Scientific	11132D
CFDA, SE	Life Technologies	C1157
EOS502085_1 (дипиридамо́л)	Tocris	0691
АТФ	Sigma Aldrich	A6419-1G

Способ

[660] Криоконсервированные очищенные CD3+ Т-клетки человека размораживали и дважды промывали средой RPMI1640, UltraGlutamine, содержащей 10% hiFBS.

[661] Клетки суспендировали в PBS, содержащем 10% hiFBS. Клетки окрашивали CFSE, добавляя 2 мкМ раствор в PBS, чтобы получить конечный 1 мкМ раствор CFSE. Клетки инкубировали при вращении в течение 5 минут. Реакцию останавливали добавлением PBS с 10% FBS и клетки центрифугировали в течение 5 минут при 1500 об./мин.

[662] Клетки ресуспендировали в концентрации $1,6 \times 10^6$ клеток/мл либо в среде X-VIVO15, либо в 4% сывороточного альбумина человека и 0,2% α -1-кислого гликопротеина. 50 мкл клеточной суспензии (8×10^4 Т-клеток) добавляли в лунки

стерильных круглодонных 96-луночных планшетов. Клетки активировали путем добавления 50 мкл покрытых антителом к CD3 и антителом к CD28 микрогранул, суспендированных либо в среде XVIVO-15, либо в 4% HSA и 0,2% α -1-кислого гликопротеина, в соотношении один микрогранула на две клетки.

Серийные разведения ингибиторов ENT1 готовили в X-VIVO15 из 10 мМ исходных растворов в ДМСО и добавляли в лунки по 50 мкл.

Порошок АТР разводили в X-VIVO15 и добавляли 50 мкл этого соединения в лунки для достижения конечной концентрации анализа 100 мкМ. Конечный объем 200 мкл.

Эксперименты также проводились в 384-луночных планшетах - все объемы были уменьшены в 4 раза (12,5 мкл) с конечным объемом 50 мкл.

Эксперименты проводились в двух повторностях. Клетки помещали во влажный инкубатор для тканевых культур при 37°C с 5% CO₂ на 72 часа для 96-луночных планшетов, на 96 часов для 384-луночных планшетов. Через 72 или 96 часов измеряли пролиферацию, определяя разведение CFSE с помощью проточной цитометрии.

Результаты.

Результаты подробно представлены ниже в таблице 6. Соединения по изобретению обладают хорошими свойствами ингибирования ENT1.

ПРИМЕР II.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИНГИБИРОВАНИЯ ENT1

Результаты

[663] Эффективность, определенная в анализе связывания, представлена в таблице 5. Соединение по настоящему изобретению обладает такой же эффективностью по сравнению с дилазепом в отношении ENT1.

IC₅₀ был разделен на следующие диапазоны: IC₅₀ ниже 0,0001 мкМ: ++++; IC₅₀ ниже 0,001 мкМ: +++; IC₅₀ от 0,001 до 0,02 мкМ: ++; IC₅₀ от 0,02 до 0,5 мкМ: +, выше 0,5 мкМ: -

ТАБЛИЦА 5

Соединения	Анализ связывания IC ₅₀
Дилазеп	++
Соединение 1	++
Соединение 2	++
Соединение 3	-
Соединение 4	++
Соединение 5	++
Соединение 6	++
Соединение 8	++
Соединение 9	-
Соединение 10	++

Соединение 11	++
Соединение 12	-
Соединение 13	++
Соединение 14	++
Соединение 15	-
Соединение 16	+
Соединение 17	-
Соединение 18	++
Соединение 19	-
Соединение 20	-
Соединение 21	++
Соединение 22	+
Соединение 23	+
Соединение 24	+
Соединение 25	-
Соединение 26	-
Соединение 28	++
Соединение 29	++
Соединение 30	+
Соединение 31	++
Соединение 32	++
Соединение 33	-
Соединение 34	++
Соединение 35	++
Соединение 36	++
Соединение 37	+
Соединение 38	-
Соединение 39	-
Соединение 40	-
Соединение 41	++
Соединение 43	+
Соединение 44	++
Соединение 45	++
Соединение 46	+

Соединение 47	++
Соединение 48	++
Соединение 49	+
Соединение 50	++
Соединение 51	+
Соединение 52	++
Соединение 53	++
Соединение 54	++
Соединение 55	++
Соединение 56	++
Соединение 57	++
Соединение 58	++
Соединение 59	++
Соединение 60	++
Соединение 61	+
Соединение 62	++
Соединение 63	++
Соединение 64	-
Соединение 65	+
Соединение 66	++
Соединение 67	+
Соединение 68	++
Соединение 69	++
Соединение 70	++
Соединение 71	++
Соединение 73	++
Соединение 74	++
Соединение 75	+
Соединение 76	+
Соединение 78	++
Соединение 79	++
Соединение 81	++
Соединение 82	++
Соединение 83	++

Соединение 84	++
Соединение 85	++
Соединение 86	++
Соединение 87	++
Соединение 27	++
Соединение 89	++
Соединение 90	++
Соединение 91	++
Соединение 92	++
Соединение 93	++
Соединение 94	++
Соединение 95	++
Соединение 96	++
Соединение 97	++
Соединение 98	++
Соединение 99	++
Соединение 100	++
Соединение 101	++
Соединение 102	++
Соединение 103	++
Соединение 104	++
Соединение 105	++
Соединение 106	++
Соединение 107	++
Соединение 108	-
Соединение 110	+
Соединение 111	++
Соединение 114	-
Соединение 115	-
Соединение 116	-
Соединение 117	-
Соединение 119	++
Соединение 120	++
Соединение 121	+

Соединение 122	++
Соединение 123	++

Обсуждение результатов в таблице 6

[664] Эффективность была определена в двух независимых функциональных анализах: (1) анализ переноса с использованием клеточных линий и (2) анализ пролиферации, включая наши первичные иммунные клетки-мишени, Т-клетки. Анализ (2) также включает условие В, представляющее сложные условия в микроокружении опухоли (ТМЕ), содержащем повышенные уровни белков, которые, как известно, связывают малые молекулы (что оказывает негативное влияние на активность). Сводная информация об активности, идентифицированной в этих анализах, представлена в таблице 6. Соединение по изобретению демонстрирует сохраненную или значительно улучшенную эффективность по сравнению с дилазепом во всех функциональных анализах. В частности, соединения по изобретению проявляют значительно улучшенную эффективность в анализе пролиферации Т-клеток в исходных условиях (условие А) и в условиях, имитирующих ТМЕ (условие В), по сравнению с дилазепом. Поскольку соединение по настоящему изобретению обладает значительно улучшенной активностью по сравнению с дилазепом в биологически релевантном функциональном анализе, это подразумевает значительно лучшее окно безопасности в отношении побочных мишеней, в частности, ингибирования hERG.

Таблица 6

СОЕДИНЕНИЯ	Анализ ингибирования транспорта уридина IC ₅₀	Пролиферация Т-клеток (условие А) IC ₅₀	(2) Пролиферация Т-клеток (условие В) IC ₅₀
Дилазеп	++	++	+
Соединение 1		+++	+++
Соединение 2		+	+
Соединение 4	++	+++	++
Соединение 5	++	++++	+++
Соединение 6		+++	+
Соединение 10	++	++	+
Соединение 13	++	++	-
Соединение 14		++	-
Соединение 18		++	-
Соединение 32		+++	+
Соединение 33		-	-
Соединение 37		++	-

Соединение 39		+	-
Соединение 43		+++	++
Соединение 46		++	+
Соединение 54		+	-
Соединение 58		++	-
Соединение 59		++	-
Соединение 60		++	-
Соединение 93		++	-
Соединение 94		++	-
Соединение 96		++	-
Соединение 97		+++	-
Соединение 99		+++	+
Соединение 100		++	-

ПРИМЕР II.3. Ингибирование ионных каналов hERG

[665] Эти данные были получены компанией ArconiX Ltd., BIOHUB в Alderley Park, Mereside, Alderley Edge, Cheshire, SK10 4TG, Великобритания.

Цель

[666] Соединения тестировали в отношении ингибирования ионного канала hERG. 6-точечные кривые «концентрация-ответ» были построены на автоматическом пэтч-клемпа Patchliner с использованием серийных разведений от максимальной тестируемой концентрации 100 мкМ.

Способы

[667] Соединения солюбилизировали до 33 мМ в ДМСО перед разбавлением в HBPS до 100 мкМ. 6-точечные кривые концентрация-ответ были построены с использованием серийных разведений от максимальной тестируемой концентрации.

Электрофизиологические записи были сделаны из клеточных линий яичника китайского хомячка, стабильно экспрессирующих полноразмерный ионный канал. Ионные токи одиночной клетки измеряли в конфигурации целой клетки при комнатной температуре (21-23°C) с использованием Patchliner (Nanion Technologies). Внутренний раствор для hERG содержал (мМ): 120 KF, 20 KCl, 10 EGTA, 10 HEPES и был забуферен до pH 7,3. Внешний раствор (HEPES-забуференный солевой раствор, HBPS) содержал (мМ): 138 NaCl, 4,5 KCl, 1,8 CaCl₂, 1,0 MgCl₂, 10 HEPES, 10 глюкозу, забуференный до pH 7,4. Клетки зажимали при удерживающем потенциале -80 мВ перед стадией деполяризации, подходящей для канала hERG. Токи измерялись от ступени и относились к току удержания. Соединения инкубировали в течение 90 секунд. Кривые концентрация-ответ были получены путем кумулятивного добавления соединения с концентрациями от низких до высоких. Во всех случаях стационарное ингибирование достигалось до добавления следующей концентрации соединения.

[668] Были применены следующие условия контроля качества:

(1) отдельные клетки с любым из следующих свойств были исключены из последующего анализа (1) сопротивление запечатывания <500 МОм (2) ионные токи <150 пА (3) сопротивление запечатывания, которое изменилось более чем на 50% во время эксперимента

(2) эксперименты, в которых IC₅₀ эталонного соединения выходило за пределы ожидаемого диапазона, были неудачными.

Результаты

[669] Значения IC₅₀ были получены из 4-параметрической логистической подгонки данных концентрация-ответ:

Таблица 7

Соединение	hERG IC ₅₀
Дилазеп	0,9 мкМ
Соединение 2	2,5 мкМ
Соединение 5	0,8 мкМ
Соединение 4	73,0 мкМ
Соединение 10	3,4 мкМ
Соединение 52	2,7 мкМ

[670] Значения эталонных соединений соответствовали значениям, представленным в литературе (Elkins et al., 2013 J.Pharm.Tox.Meth. 68:11-122).

ПРИМЕР III

Анализ стимуляции Т-клеток

[671] Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) сначала выделяли путем центрифугирования свежей цельной крови над Lymphoprep с использованием пробирок SepMate-50 (обе от STEMCELL Technologies) в соответствии с инструкциями производителя. Затем Т-клетки человека выделяли из PBMC с использованием набора для выделения Т-клеток человека EasySep (STEMCELL Technologies) в соответствии с инструкциями производителя, и клетки подвергали криоконсервации в FBS с 10% ДМСО до тех пор, пока это не потребуется.

[672] Криоконсервированные Т-клетки человека размораживали в день эксперимента и ресуспендировали в PBS с 10% FBS при концентрации приблизительно 1×10^7 клеток/мл. Эту клеточную суспензию разбавляли 1:1 2 мкМ раствором CFSE (ThermoFisher Scientific) в PBS и инкубировали в течение 5 минут при комнатной температуре. Меченную реакционную смесь гасили дополнительным добавлением PBS с 10% FBS, а затем клетки промывали в среде X-VIVO15 (Lonza) для использования в анализе Т-клеток.

[673] Меченые CFSE Т-клетки высевали по 2×10^4 клеток на лунку в 384-луночные планшеты в присутствии АТР (100 мкМ, Sigma-Aldrich) в качестве источника аденозина. Активация проводилась добавлением активатора Т-клеток человека CD3/CD28 от

Dynabeads (ThermoFisher Scientific) в соотношении 0,5 гранул на Т-клетку. Добавляли молекулы ингибитора ENT1, включая эталонную молекулу дилазепана (Tocris Bioscience), объем лунок доводили до 50 мкл средой X-VIVO15 и планшеты культивировали во влажном инкубаторе в течение 96 часов при 37°C с 5% CO₂. В некоторых экспериментах в культуру добавляли сывороточный альбумин человека (HSA) и альфа-1-кислый гликопротеин (AAG, оба Sigma-Aldrich) в конечных концентрациях 2 и 0,1% соответственно.

[674] Анализ пролиферации посредством разбавления CFSE выполняли с помощью проточной цитометрии с использованием BD LSR Fortessa с анализом данных на FlowJo (BD Biosciences).

Анализ смешанной лейкоцитарной реакции

[675] PBMC выделяли из лейкоцитарных пленок путем центрифугирования свежей цельной крови над Lymphoprep с использованием пробирок SepMate-50 (обе от STEMCELL Technologies) в соответствии с инструкциями производителя. Интактные CD4⁺ Т-клетки выделяли из PBMC с использованием набора II для выделения интактных CD4⁺ Т-клеток человека (Miltenyi Biotec) в соответствии с инструкциями производителя и криоконсервировали в FBS с 10% ДМСО до тех пор, пока это не потребуется. Моноциты CD14⁺ также выделяли из образцов PBMC с помощью CD14 MicroBeads человека (MiltenyiBiotec) в соответствии с инструкциями производителя и использовали в день выделения.

[676] Моноциты ресуспендировали в RPMI (Lonza) с 10% FBS и культивировали во влажном инкубаторе при 37°C с 5% CO₂ в течение 6 дней в присутствии GM-CSF и IL-4 (R&D Systems), каждого в количестве 50 нг/мл в 24-луночных планшетах. На 3-й день культивирования половину среды осторожно удаляли и заменяли свежей средой, содержащей 100 нг/мл GM-CSF и IL-4.

[677] На 6-й день культивирования дендритные клетки, происходящие из моноцитов (MoDC), собирали и промывали в среде X-VIVO15, содержащей 5% сыворотки АВ мужчин (Biowest) и 1 мМ пирувата натрия (Lonza). Интактные CD4⁺ Т-клетки от другого донора размораживали и метили CFSE, как описано выше, и промывали в той же среде, что и MoDC. Наконец, 1×10⁴ MoDC культивировали с 1×10⁵ интактных CD4⁺ Т-клеток в присутствии ATP (Sigma-Aldrich), уридина или урацила в 96-луночных планшетах с круглым дном в течение 72 часов во влажном инкубаторе при 37°C с 5% CO₂.

[678] Анализ пролиферации Т-клеток CD4 посредством разбавления CFSE выполняли с помощью проточной цитометрии с использованием BD LSR Fortessa с анализом данных на FlowJo (BD Biosciences). Цитокины анализировали с помощью alphaLISA (Perkin Elmer) в соответствии с инструкциями производителя.

Анализ отзыва антигена CMV

[679] Флаконы с замороженными PBMC от здорового донора-добровольца с инфекцией CMV в анамнезе и известным подтипом HLA-A*02 были приобретены у ImmuneXperts. Клетки размораживали и промывали в среде X-VIVO15, содержащей 5%

сыворотки человека и 1 мМ пирувата натрия, и высевали в 96-луночные планшеты с U-образным дном (1×10^6 клеток на лунку). Культуры на момент посева содержали комбинации пептида CMV (NLVPMVATV, 10 мкг/мл, IBA Lifesciences), IL-7 (5 нг/мл, подарок от ImmuneXperts), антитело к PD1 (10 мкг/мл, ниволумаб, Bristol Meyers Squibb), АТР (300 мкМ) и различные ингибиторы ENT1, как показано на фиг. 3. После одного дня культивирования во влажном инкубаторе при 37°C с 5% CO₂ из каждой лунки удаляли половину среды и добавляли все реагенты, кроме пептида, в исходных концентрациях, а планшет возвращали в инкубатор. Это повторяли на 4-й день культивирования с добавлением IL-2 (20 ед./мл, Proleukin, Novartis) во все лунки. На 7-й день культивирования клетки собирали и определяли частоту встречаемости CMV-пептид-специфических CD8⁺ Т-клеток с помощью проточной цитометрии с использованием тетрамеров NLVPMVATV-МНС-I (Tetramer Shop) путем количественного определения частоты тетрамерных⁺ клеток в жизнеспособных CD8⁺ Т-клеточных воротах.

Описание данных

[680] Пролиферация Т-клеток человека значительно ингибировалась в присутствии 100 мкМ АТР в качестве источника аденозина. Это подавление, однако, может быть восстановлено в зависимости от дозы с помощью различных макроциклических ингибиторов ENT1, а также исходной молекулы этого ряда, дилазеп (фиг. 1А). Порядок активности был следующим: соединение 2, соединение 8, соединение 11 и затем дилазеп со значениями IC₅₀ 0,3, 2, 7 и 71 нМ соответственно. К культурам добавляли сывороточный альбумин человека (HSA) и альфа-1-кислотный гликопротеин (AAG) в конечных концентрациях 2 и 0,1% соответственно, чтобы определить активность молекул ингибитора ENT1 в условиях высокого связывания с белком (фиг. 1В). Хотя эта обработка не изменила порядок активности молекул, значения IC₅₀ для каждой были увеличены (2, 16, 125 и 337 нМ соответственно).

[681] Пролиферация интактных CD4 Т-клеток во время экспериментов с MLR значительно ингибировалась с помощью 300 мкМ АТР в качестве источника аденозина во время культивирования (фиг. 2). Почти полное восстановление этой пролиферации наблюдалось в присутствии соединения 2 с более слабым восстановлением, индуцированным соединением 11 (фиг. 2). Продукция TNF следовала той же тенденции, что и данные о пролиферации, при этом продукция ингибировалась АТР и явно восстанавливалась с помощью соединения 2, даже выше контрольного уровня (фиг. 2В). Интересно, что продукция IFN γ следовала другому паттерну с низкой продукцией, наблюдаемой в присутствии или в отсутствие АТР. Однако имело место значительное и последовательное увеличение продукции IFN γ , индуцированное соединением 2, с меньшим эффектом для соединения 11 (фиг. 2В). Это предполагает неожиданный синергизм между АТР или аденозином и высокоэффективным ингибированием ENT1 макроциклическими ингибиторами ENT1.

[682] Наконец, пролиферация CD8⁺ Т-клеток с TCR-специфичностью к пептиду NLVPMVATV, полученному из иммунодоминантного антигена CMV pp65, значительно

ингибировалась в присутствии АТР (300 мкМ, добавленных на разных стадиях культивирования) в качестве источника аденозина в анализ отзыва антигена CMV (фиг. 3). Значительное восстановление пролиферации этих клеток наблюдали, когда в культуру включали соединение 2 или соединение 11. Эти данные согласуются с тем, что аденозин подавляет пролиферацию этих специфических к пептиду CMV CD8⁺ Т-клеток, а высокоэффективные макроциклические ингибиторы ENT1 действуют, ограничивая поглощение аденозина и, таким образом, восстанавливая пролиферацию.

ПРИМЕР IV

[683] Для оценки противоопухолевой эффективности соединения 8 в модели сингенной фибросаркомы C57BL/6 (n=8) подкожно инокулировали 200×10^5 клеток MCA205 в правый бок. На 8-й день после инокуляции мышей рандомизировали в соответствии с размером опухоли и они получали пероральное лечение соединением 8 в дозе 10 мг/кг или его носителем. Мышей контролировали 3 раза в неделю на предмет измерения опухоли, и данные представлены на графике ниже. (ФИГ. 4А). Медиана кинетики роста опухоли показывает небольшое изменение размера опухоли между мышами, получавшими соединение 8, и мышами, получавшими носитель. (ФИГ. 4В и ФИГ. 4С). На 21-й день после инокуляции 57% мышей, получавших 10 мг/кг соединения 8, реагировали на лечение, а на 31-й день у 15% мышей наблюдалась значительная задержка роста опухоли с опухолями ниже 1000 мм^3 . Статистический анализ был выполнен в программном обеспечении JMP с использованием линейной фиксированной модели.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[684] Полное раскрытие всех патентных и непатентных публикаций, цитируемых в данном документе, включено посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

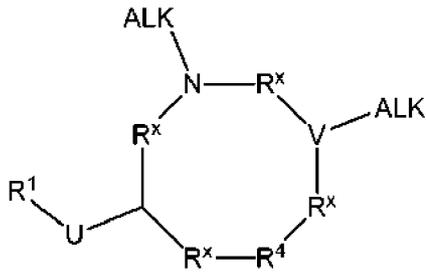
ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[685] Изложенное выше раскрытие может охватывать несколько отдельных изобретений с независимой полезностью. Хотя каждое из этих изобретений было раскрыто в его предпочтительной(-ых) форме(-ах), конкретные варианты его осуществления, раскрытые и проиллюстрированные в данном документе, не следует рассматривать в ограничительном смысле, поскольку возможны многочисленные варианты. Объект изобретения включает все новые и неочевидные комбинации и подкомбинации различных элементов, признаков, функций и/или свойств, раскрытых в данном документе. В нижеследующей формуле изобретения, в частности, указываются определенные комбинации и подкомбинации, рассматриваемые как новые и неочевидные. Изобретения, воплощенные в других комбинациях и подкомбинациях признаков, функций, элементов и/или свойств, могут быть заявлены в этой заявке, в заявках, заявляющих приоритет этой заявки, или в родственных заявках. Такие пункты формулы изобретения, независимо от того, направлены ли они на другое изобретение или на одно и то же изобретение, а также являются ли они более широкими, узкими, равными или отличными по объему по сравнению с первоначальными пунктами формулы изобретения,

также считаются включенными в объект настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:

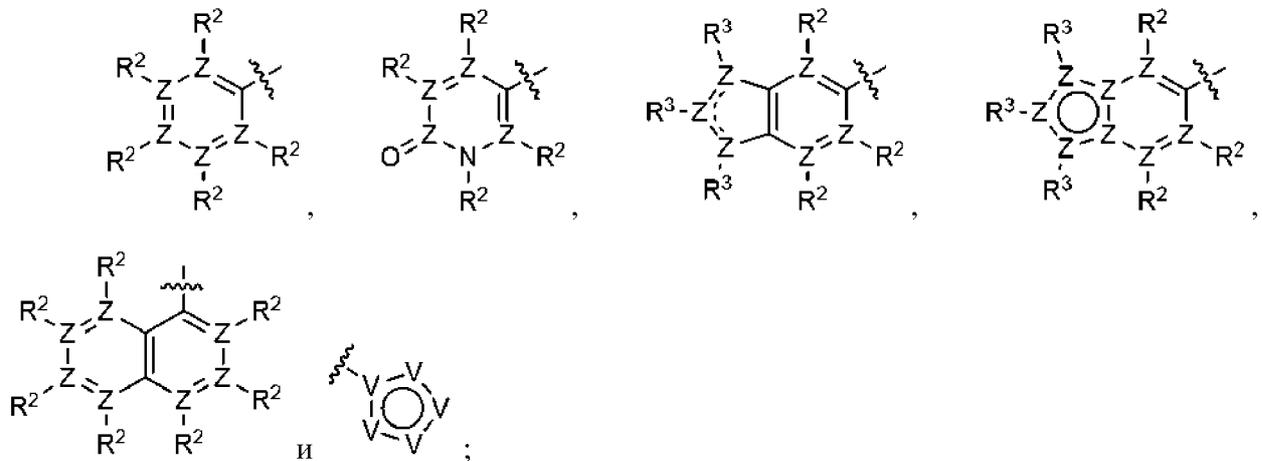


(I)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,

где

R^1 выбран из группы, состоящей из



каждый R^2 отсутствует или независимо выбран из группы, состоящей из галогена, - NHR^3 , - OR^3 , - R^3 , - $C(O)R^3$, - CO_2R^3 , $C(O)N(R^3)_2$, - $CH_2C(O)N(R^3)_2$, - $S(O)_2R^3$ и - CN ;

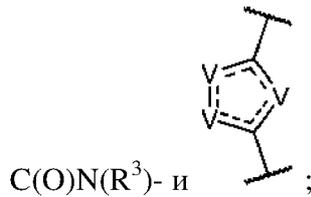
или два фрагмента R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклическое или гетероарильное кольцо;

каждый R^3 отсутствует или независимо выбран из - H , оксо, ALK , фенила, гетероциклила и гетероарила;

R^4 выбран из группы, состоящей из



U выбран из группы, состоящей из - $C(O)$ -, алкилена, - O -, - $N(R^3)$ -, - $C(O)O$ -, -



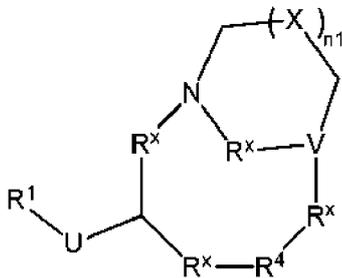
каждый R^x независимо выбран из алкилена,

каждый V независимо выбран из $-C(R^3)$ -, $-N(R^3)$ -, $-N$ - и $-O$ -; и

Z представляет собой C или N ,

где ALK представляет собой незамещенный алкил или замещенный алкил, или два фрагмента ALK могут быть соединены вместе с их промежуточными атомами с образованием циклоалкильного или гетероциклического кольца.

2. Соединение формулы II:

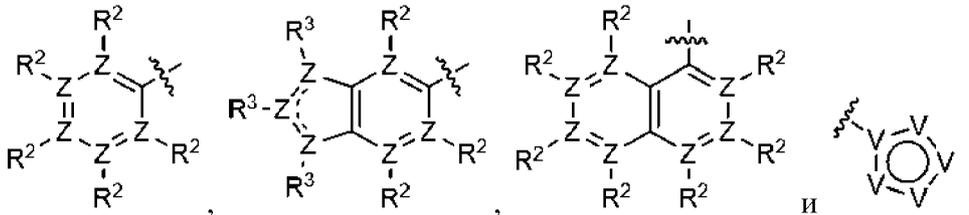


(II)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,

где

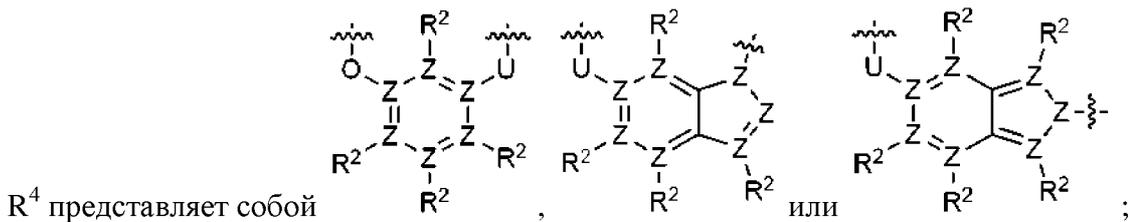
R^1 выбран из группы, состоящей из ALK , циклоалкила, гетероциклила,



каждый из R^2 отсутствует или независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-OR^3$, $-R^3$, $-CO_2R^3$, $C(O)N(R^3)_2$, $-CH_2C(O)N(R^3)_2$, $-S(O)_2R^3$ и $-CN$;

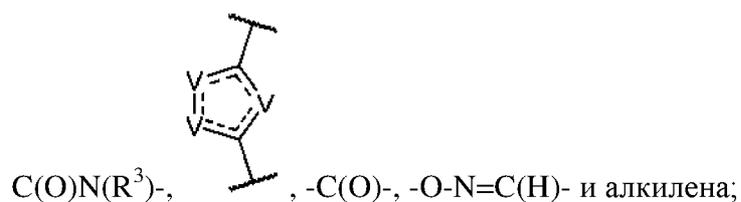
или два фрагмента R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклическое или гетероарильное кольцо;

каждый R^3 отсутствует или независимо выбран из $-H$, ALK , фенила и гетероарила;



X выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$, $-CHF-$, $-CF_2-$;

каждый U независимо выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-N(R^3)$ -, $-C(O)O-$, -



каждый R^x независимо выбран из алкилена;

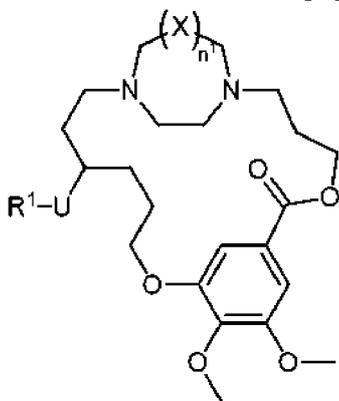
каждый V независимо выбран из $-C(R^3)-$, $-N(R^3)-$, $-N=$ и $-O-$;

каждый Z независимо представляет собой C или N ; и

n^1 представляет собой число, равное 0 или 1,

где ALK представляет собой незамещенный алкил или замещенный алкил, или два фрагмента ALK могут быть соединены вместе с их промежуточными атомами с образованием циклоалкильного или гетероциклического кольца.

3. Соединение по п.2 формулы IIIa:



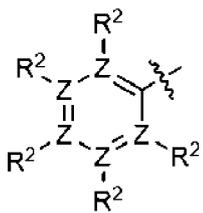
(IIIa)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,

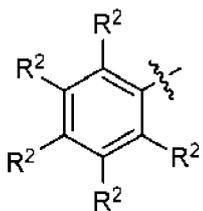
где

$X=CH_2, CHF, CF_2$.

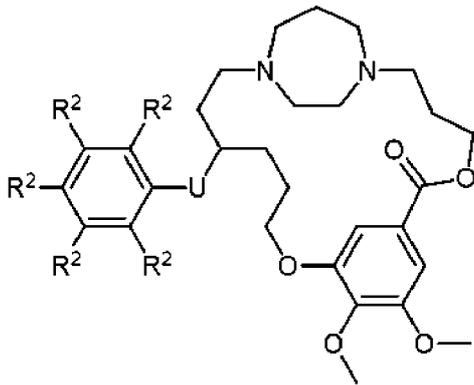
4. Соединение по любому из пп.1-3, где R^1 представляет собой



5. Соединение по п.4, где R^1 представляет собой



6. Соединение по любому из пп.1-5, причем соединение представляет собой соединение формулы (IIIb):

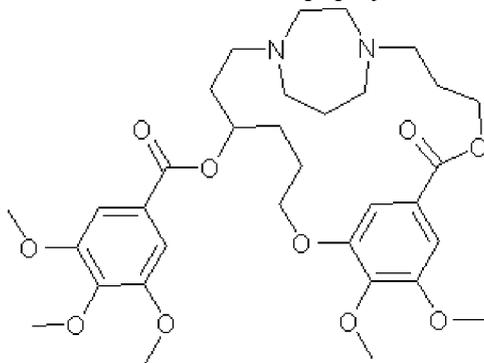


(IIb)

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где U представляет собой -C(O)O-.

8. Соединение по п.2 формулы IIIa1:



(IIIa1)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

9. Соединение по любому из пп.2-8, выбранное из группы, состоящей из:

- (12S)-74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоата
- (12R)-74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоата
- 16,16-дифтор-74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоата
- (12S)-16,16-дифтор-74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоата
- (12R)-16,16-дифтор-74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоата
- N-(74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил)-3,4,5-триметоксибензамида
- 74,75-диметокси-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоата
- (12S)-74,75-диметокси-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоата

- (12R)-74,75-диметокси-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоата
- 74,75-диметокси-5-метил-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоата
- (12S)-74,75-диметокси-5-метил-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоата
- (12R)-74,75-диметокси-5-метил-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоата
- (11R)-74,75-диметокси-6-оксо-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотридекафан-11-ил-3,4,5-триметоксибензоата
- (10S)-14-хлор-2-оксо-11Н-3-аза-1(6,1)-индазола-7(1,4)-дiazепанациклотридекафан-10-ил-3,4,5-триметоксибензоата
- (10R)-14-хлор-2-оксо-11Н-3-аза-1(6,1)-индазола-7(1,4)-дiazепанациклотридекафан-10-ил-3,4,5-триметоксибензоата
- (12S)-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоата
- (12R)-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоата
- (12S)-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-бензоата
- (12R)-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-бензоата
- 74,75-дихлор-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоата
- (12S)-74,75-дихлор-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоата
- (12R)-74,75-дихлор-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоата
- 75-карбамоил-74-хлор-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоата
- (11Z,16E,10S)-14-хлор-2-оксо-12Н-3-аза-1(6,2)-индазола-7(1,4)-дiazепанациклотридекафан-10-ил-3,4,5-триметоксибензоата
- (11Z,16E,10R)-14-хлор-2-оксо-12Н-3-аза-1(6,2)-индазола-7(1,4)-дiazепанациклотридекафан-10-ил-3,4,5-триметоксибензоата
- (12S)-74-карбамоил-75-хлор-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоата
- (12R)-74-карбамоил-75-хлор-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоата
- 74-бром-75-хлор-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоата

75-хлор-74-циано-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триметоксибензоата
(12R)-74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-бензоата
(12R)-74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-бензоата
(12S)-74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-бензоата
(Z)-бензальдегид-О-(74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил)оксима
12-гидрокси-74,75-диметокси-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-6-она
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-гидроксибензоата
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-фторбензоата
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-изопропоксибензоата
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-(трифторметил)бензоата
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-(метилсульфонил)бензоата
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-феноксибензоата
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-2-фторбензоата
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-бром-3-цианобензоата
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-метил-5-(трифторметил)бензоата
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-2-фтор-4-метоксибензоата
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-метокси-2-(трифторметокси)бензоата
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-пиколината
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-никотината
74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-
бензенациклотетрадекафан-12-ил-пиразин-2-карбоксилата

- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-6-гидроксииникотината
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-хинолин-5-карбоксилата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-оксазол-4-карбоксилата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-ацетата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-циклопропанкарбоксилата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-метилбутаноата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4,4,4-трифторбутаноата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-циклогексанкарбоксилата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-1-метилпиперидин-4-карбоксилата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,3-диметилциклобутан-1-карбоксилата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-2-(оксетан-3-ил)ацетата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-(1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-5-оксопирролидин-3-карбоксилата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-1-бензил-5-оксопирролидин-3-карбоксилата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-метоксициклогексан-1-карбоксилата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-2,6-дифторбензоата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-(трифторметокси)бензоата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-цианобензоата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбоксилата

- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-(дифторметокси)бензоата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,5-дихлорбензоата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4-дихлорбензоата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-2,3-дихлорбензоата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-2-хлор-6-фтор-3-метилбензоата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-фтор-5-(трифторметил)бензоата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-фтор-3-(трифторметил)бензоата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-циано-3-фторбензоата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-(трифторметил)бензоата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,5-дифторбензоата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4-дифторбензоата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-циано-4-фторбензоата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-цианобензоата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-хлор-4-фторбензоата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-(оксазол-5-ил)бензоата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4,5-дихлор-2-фторбензоата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3,4,5-триэтоксibenзоата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-метоксипропаноата
- 74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-диазепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноата

74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-цианопропаноата

74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-цианобутаноата

74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-ацетамидобутаноата

74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-(1H-тетразол-1-ил)пропаноата

74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-(диметиламино)-4-оксобутаноата

74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-ацетамидопропаноата

74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-(метиламино)-4-оксобутаноата

74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата

74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-морфолино-4-оксобутаноата

74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-(4-фторфеноксид)пропаноата

74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксилата

74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбоксилата

74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)пропаноата

74,75-диметокси-6-оксо-5,8-диокса-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-3-метоксициклогексан-1-карбоксилата

74,75-диметокси-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил-бензоата

(E)-бензальдегид-O-(74,75-диметокси-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил)оксима

(E)-бензальдегид-O-((12R)-74,75-диметокси-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил)оксима

(E)-бензальдегид-O-((12S)-74,75-диметокси-6-оксо-8-окса-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-12-ил)оксима

12-гидрокси-74,75-диметокси-8-окса-5-аза-1(1,4)-дiazепана-7(1,3)-бензенациклотетрадекафан-6-она

и его фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, причем соединение содержит

только один хиральный центр.

11. Соединение по п.10, причем соединение представляет собой рацемическую смесь, содержащую 'R'-изомер и 'S'-изомер.

12. Соединение по п. 10, где соединение представляет собой 'R'-изомер.

13. Соединение по п. 10, причем соединение представляет собой 'S'-изомер.

14. Соединение по любому из пп.1-9, причем соединение содержит более одного хирального центра.

15. Соединение по п.14, где хиральные центры независимо содержат 'R'- или 'S'-конфигурации.

16. Соединение по п.14, где хиральные центры имеют одинаковую конфигурацию.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предыдущих пунктов и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

18. Фармацевтическая композиция по п.17, дополнительно содержащая антагонист аденозинового рецептора.

19. Фармацевтическая композиция по п.18, где антагонист аденозинового рецептора представляет собой антагонист рецептора A2A или A2B.

20. Фармацевтическая композиция по п.18, где антагонист аденозинового рецептора выбран из:

5-бром-2,6-ди-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-амин;

(S)-7-(5-метилфуран-2-ил)-3-((6-([тетрагидрофуран-3-ил]окси)метил)пиридин-2-ил)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амин;

6-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-5-(4-фторфенил)-1,2,4-триазин-3-амин;

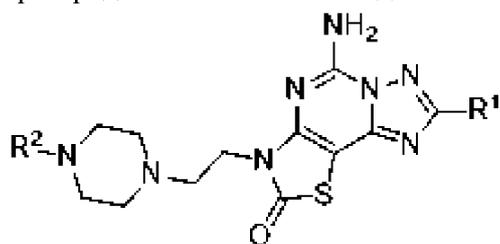
3-(2-амино-6-(1-((6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилбензонитрил;

2-(2-фуранил)-7-(2-(4-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)-1-пиперазинил)этил)-7H-пиразоло(4,3-е)(1,2,4)триазоло(1,5-с)пиримидин-5-амин;

3-(4-амино-3-метилбензил)-7-(2-фурил)-3H-(1,2,3)триазоло(4,5-d)пиримидин-5-амин и

4-гидрокси-N-(4-метокси-7-морфолинобензо[d]тиазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксамид.

21. Фармацевтическая композиция по п.18, где антагонист аденозинового рецептора представляет собой соединение формулы (III):



(III)

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где:

$R^1=5$ - или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный арил, где гетероарильные или арильные группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из C1-C6 алкила и галогена;

$R^2=6$ -членный арил или 6-членный гетероарил,

где гетероарильные или арильные группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, гетероциклила, алкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, карбонила, алкилкарбонила, аминокарбонила, гидроксикарбонила, гетероциклилкарбонила, алкилсульфоксида, алкилсульфонила, аминосульфонила, гетероциклилсульфонила, алкилсульфонимидоила, карбониламино, сульфониламино и алкилсульфоналкила;

указанные заместители необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из оксо, галогена, гидрокси, циано, алкила, алкенила, альдегида, гетероциклилалкила, гидроксилалкила, дигидроксилалкила, гидроксилалкиламиноалкила, аминоалкила, алкиламиноалкила, диалкиламиноалкила, (гетероциклил)(алкил)аминоалкила, гетероциклила, гетероарила, алкилгетероарила, алкина, алкокси, амина, диалкиламино, аминоалкилкарбониламино, аминокарбонилалкиламино, (аминокарбонилалкил)(алкил)амино, алкенилкарбониламино, гидроксикарбонила, алкилоксикарбонила, аминокарбонила, аминоалкиламинокарбонила, алкиламиноалкиламинокарбонила, диалкиламиноалкиламинокарбонила, гетероциклилалкиламинокарбонила, (алкиламиноалкил)(алкил)аминокарбонила, алкиламиноалкилкарбонила, диалкиламиноалкилкарбонила, гетероциклилкарбонила, алкенилкарбонила, алкинилкарбонила, алкилсульфоксида, алкилсульфоксидалкила, алкилсульфонила и алкилсульфоналкила;

или гетероарильная или арильная группы необязательно замещены двумя заместителями, которые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное арильное кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо или 5- или 6-членное гетероциклильное кольцо; необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из оксо, галогена, гидрокси, циано, алкила, алкенила, альдегида, гетероциклилалкила, гидроксилалкила, дигидроксилалкила, гидроксилалкиламиноалкила, аминоалкила, алкиламиноалкила, диалкиламиноалкила, (гетероциклил)(алкил)аминоалкила, гетероциклила, гетероарила, алкилгетероарила, алкина, алкокси, амина, диалкиламино, аминоалкилкарбониламино, аминокарбонилалкиламино, (аминокарбонилалкил)(алкил)амино, алкенилкарбониламино, гидроксикарбонила, алкилоксикарбонила, аминокарбонила, аминоалкиламинокарбонила, алкиламиноалкиламинокарбонила, диалкиламиноалкиламинокарбонила, гетероциклилалкиламинокарбонила, (алкиламиноалкил)(алкил)аминокарбонила, алкиламиноалкилкарбонила, диалкиламиноалкилкарбонила, гетероциклилкарбонила, алкенилкарбонила, алкинилкарбонила, алкилсульфоксида, алкилсульфоксидалкила, алкилсульфонила и алкилсульфоналкила.

22. Способ ингибирования ENT1 у пациента, нуждающегося в этом, включающий:

введение указанному пациенту эффективного количества соединения по любому из пп.1-16.

23. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий: введение указанному пациенту эффективного количества соединения по любому из пп.1-16.

24. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий: введение указанному пациенту комбинации соединения по любому из пп.1-16 и антагониста аденозинового рецептора.

25. Способ по п. 24, в котором соединение по любому из пп.1-16 вводят до, одновременно или после введения антагониста аденозинового рецептора.

26. Способ по любому из пп.24-25, в котором антагонист аденозинового рецептора представляет собой антагонист рецептора A2A или A2B.

27. Способ по п. 24, в котором антагонист аденозинового рецептора выбран из:

5-бром-2,6-ди-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-амин;

(S)-7-(5-метилфуран-2-ил)-3-((6-([тетрагидрофуран-3-ил]окси)метил)пиридин-2-ил)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амин;

6-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-5-(4-фторфенил)-1,2,4-триазин-3-амин;

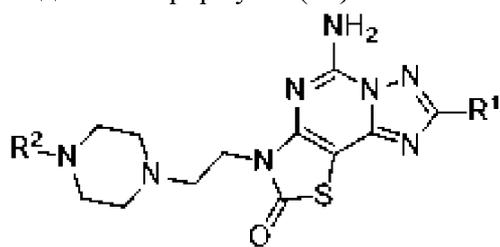
3-(2-амино-6-(1-((6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилбензонитрила;

2-(2-фуранил)-7-(2-(4-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)-1-пиперазинил)этил)-7H-пиразоло(4,3-e)(1,2,4)триазоло(1,5-c)пиримидин-5-амин;

3-(4-амино-3-метилбензил)-7-(2-фурил)-3H-(1,2,3)триазоло(4,5-d)пиримидин-5-амин и

4-гидрокси-N-(4-метокси-7-морфолинобензо[d]тиазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксамид.

28. Способ по п.24, в котором антагонист аденозинового рецептора представляет собой соединение формулы (III):



(III)

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где:

R¹=5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный арил, причем гетероарильные или арильные группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из C1-C6 алкила и галогена;

R²=6-членный арил или 6-членный гетероарил,

где гетероарильные или арильные группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, гетероциклила, алкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, карбонила, алкилкарбонила, аминокарбонила,

гидроксикарбонила, гетероциклилкарбонила, алкилсульфоксида, алкилсульфонила, аминсульфонила, гетероциклилсульфонила, алкилсульфонимидоила, карбониламино, сульфониламино и алкилсульфоналкила;

указанные заместители необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из оксо, галогена, гидроксид, циано, алкила, алкенила, альдегида, гетероциклилалкила, гидроксилалкила, дигидроксилалкила, гидроксилалкиламиноалкила, аминоалкила, алкиламиноалкила, диалкиламиноалкила, (гетероциклил)(алкил)аминоалкила, гетероциклила, гетероарила, алкилгетероарила, алкина, алкокси, амина, диалкиламина, аминоалкилкарбониламино, аминокарбонилалкиламино, (аминокарбонилалкил)(алкил)амино, алкенилкарбониламино, гидроксикарбонила, алкилоксикарбонила, аминокарбонила, аминоалкиламинокарбонила, алкиламиноалкиламинокарбонила, диалкиламиноалкиламинокарбонила, гетероциклилалкиламинокарбонила, (алкиламиноалкил)(алкил)аминокарбонила, алкиламиноалкилкарбонила, диалкиламиноалкилкарбонила, гетероциклилкарбонила, алкенилкарбонила, алкинилкарбонила, алкилсульфоксида, алкилсульфоксидалкила, алкилсульфонила и алкилсульфоналкила;

или гетероарильная или арильная группы необязательно замещены двумя заместителями, которые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное арильное кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо; необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из оксо, галогена, гидроксид, циано, алкила, алкенила, альдегида, гетероциклилалкила, гидроксилалкила, дигидроксилалкила, гидроксилалкиламиноалкила, аминоалкила, алкиламиноалкила, диалкиламиноалкила, (гетероциклил)(алкил)аминоалкила, гетероциклила, гетероарила, алкилгетероарила, алкина, алкокси, амина, диалкиламина, аминоалкилкарбониламино, аминокарбонилалкиламино, (аминокарбонилалкил)(алкил)амино, алкенилкарбониламино, гидроксикарбонила, алкилоксикарбонила, аминокарбонила, аминоалкиламинокарбонила, алкиламиноалкиламинокарбонила, диалкиламиноалкиламинокарбонила, гетероциклилалкиламинокарбонила, (алкиламиноалкил)(алкил)аминокарбонила, алкиламиноалкилкарбонила, диалкиламиноалкилкарбонила, гетероциклилкарбонила, алкенилкарбонила, алкинилкарбонила, алкилсульфоксида, алкилсульфоксидалкила, алкилсульфонила и алкилсульфоналкила.

29. Набор частей, содержащий:

(а) первую часть, содержащую эффективное количество соединения по любому из пп.1-16; и

(б) вторую часть, содержащую эффективное количество антагониста аденозинового рецептора.

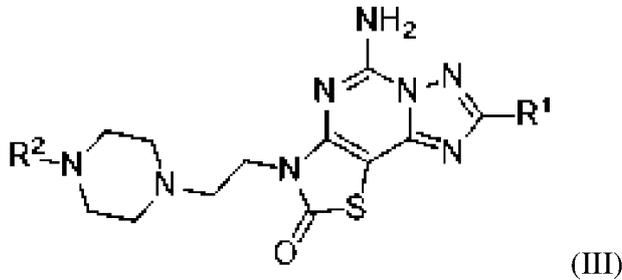
30. Набор частей по п.29, в котором антагонист аденозинового рецептора представляет собой антагонист рецептора A2A или A2B.

31. Набор частей по п.29, в котором антагонист аденозинового рецептора выбран

из:

5-бром-2,6-ди-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-амин;
 (S)-7-(5-метилфуран-2-ил)-3-((6-([тетрагидрофуран-3-ил]окси)метил)пиридин-2-ил)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амин;
 6-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-5-(4-фторфенил)-1,2,4-триазин-3-амин;
 3-(2-амино-6-(1-((6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилбензонитрил;
 2-(2-фуранил)-7-(2-(4-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)-1-пиперазинил)этил)-7H-пиразоло(4,3-е)(1,2,4)триазоло(1,5-с)пиримидин-5-амин;
 3-(4-амино-3-метилбензил)-7-(2-фурил)-3H-(1,2,3)триазоло(4,5-d)пиримидин-5-амин и
 4-гидрокси-N-(4-метокси-7-морфолинобензо[d]тиазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксамид.

32. Набор частей по п.29, в котором антагонист аденозинового рецептора представляет собой соединение формулы (III):



или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где:

R^1 =5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный арил, причем гетероарильные или арильные группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из C1-C6 алкила и галогена;

R^2 =6-членный арил или 6-членный гетероарил,

где гетероарильные или арильные группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, гетероциклила, алкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, карбонила, алкилкарбонила, аминокарбонила, гидроксикарбонила, гетероциклилкарбонила, алкилсульфоксида, алкилсульфонила, аминсульфонила, гетероциклилсульфонила, алкилсульфонимидоила, карбониламино, сульфониламино и алкилсульфоналкила;

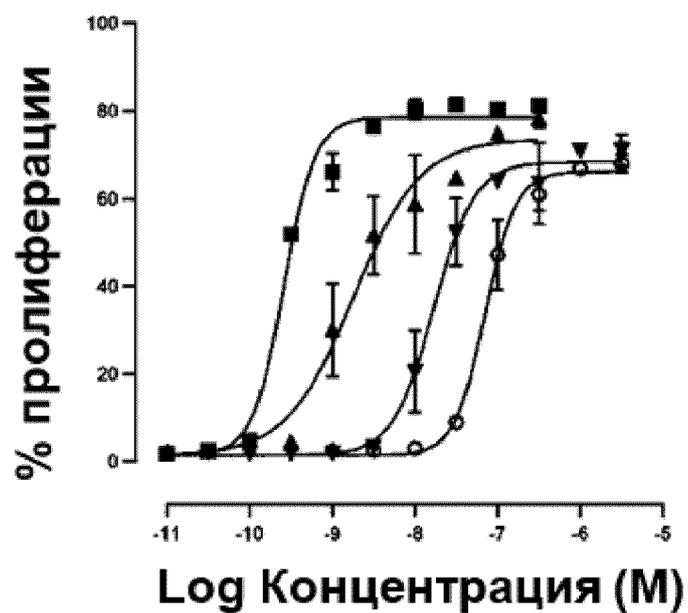
указанные заместители необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из оксо, галогена, гидрокси, циано, алкила, алкенила, альдегида, гетероциклилалкила, гидроксиалкила, дигидроксиалкила, гидроксиалкиламиноалкила, аминоалкила, алкиламиноалкила, диалкиламиноалкила, (гетероциклил)(алкил)аминоалкила, гетероциклила, гетероарила, алкилгетероарила, алкина, алкокси, амина, диалкиламино, аминоалкилкарбониламино, аминокарбонилалкиламино, (аминокарбонилалкил)(алкил)амино, алкенилкарбониламино, гидроксикарбонила, алкилоксикарбонила, аминокарбонила, аминоалкиламинокарбонила,

алкиламиноалкиламинокарбонила, диалкиламиноалкиламинокарбонила,
 гетероциклилалкиламинокарбонила, (алкиламиноалкил)(алкил)аминокарбонила,
 алкиламиноалкилкарбонила, диалкиламиноалкилкарбонила, гетероциклилкарбонила,
 алкенилкарбонила, алкинилкарбонила, алкилсульфоксида, алкилсульфоксидалкила,
 алкилсульфонила и алкилсульфоналкила;

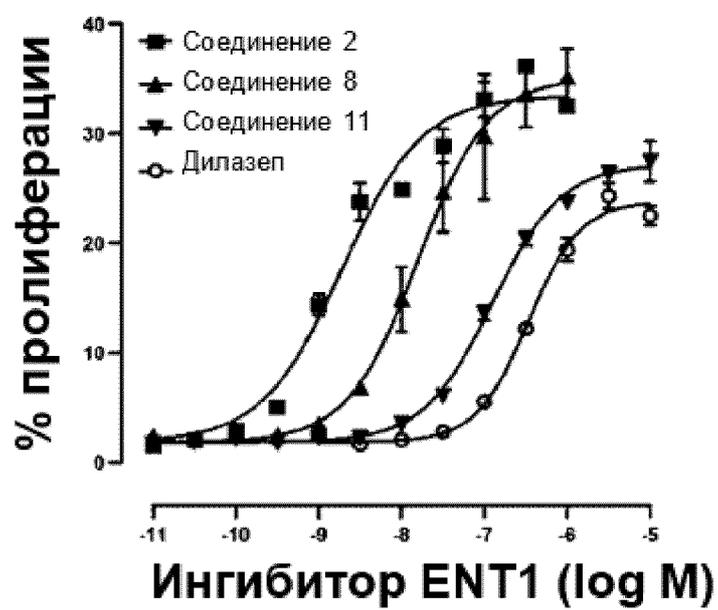
или гетероарильная или арильная группы необязательно замещены двумя заместителями, которые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное арильное кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо или 5- или 6-членное гетероциклильное кольцо; необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из оксо, галогена, гидроксид, циано, алкила, алкенила, альдегида, гетероциклилалкила, гидроксилалкила, дигидроксилалкила, гидроксилалкиламиноалкила, аминоалкила, алкиламиноалкила, диалкиламиноалкила, (гетероциклил)(алкил)аминоалкила, гетероциклила, гетероарила, алкилгетероарила, алкина, алкокси, амино, диалкиламино, аминоалкилкарбониламино, аминокарбонилалкиламино, (аминокарбонилалкил)(алкил)амино, алкенилкарбониламино, гидроксикарбонила, алкилоксикарбонила, аминокарбонила, аминоалкиламинокарбонила, алкиламиноалкиламинокарбонила, диалкиламиноалкиламинокарбонила, гетероциклилалкиламинокарбонила, (алкиламиноалкил)(алкил)аминокарбонила, алкиламиноалкилкарбонила, диалкиламиноалкилкарбонила, гетероциклилкарбонила, алкенилкарбонила, алкинилкарбонила, алкилсульфоксида, алкилсульфоксидалкила, алкилсульфонила и алкилсульфоналкила.

По доверенности

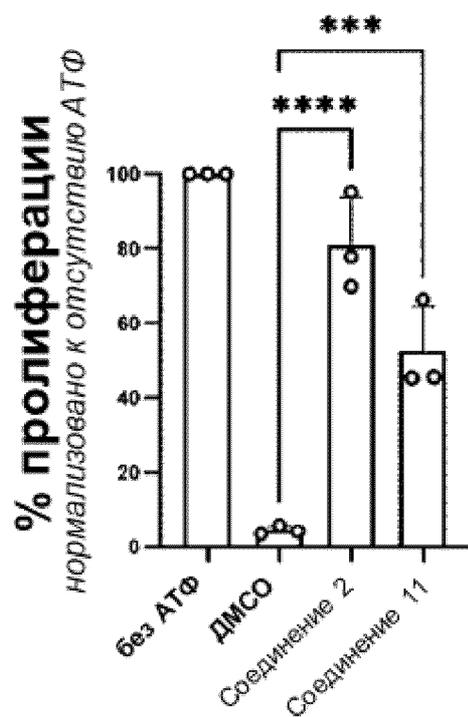
1/4



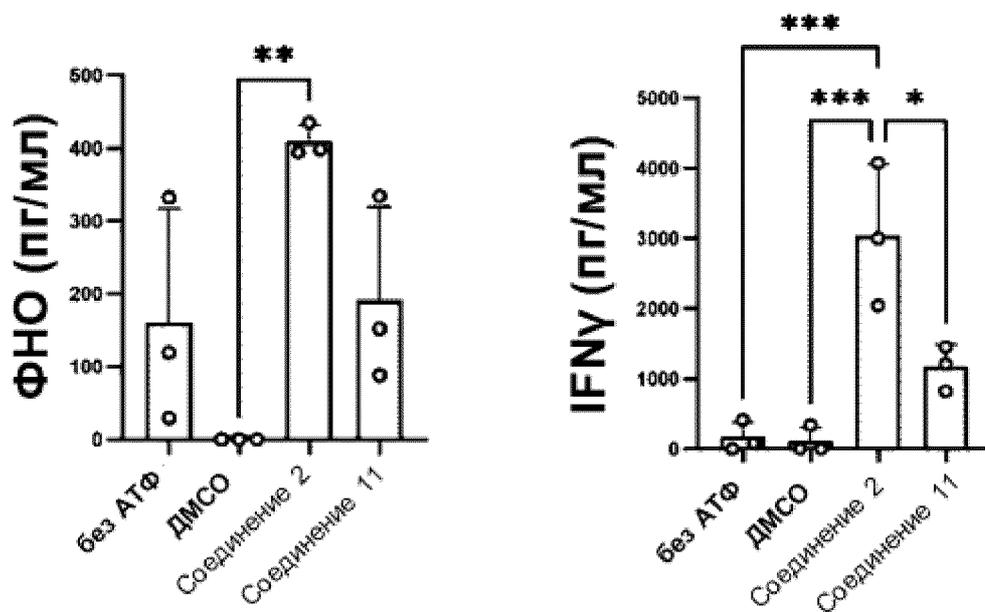
ФИГ. 1А



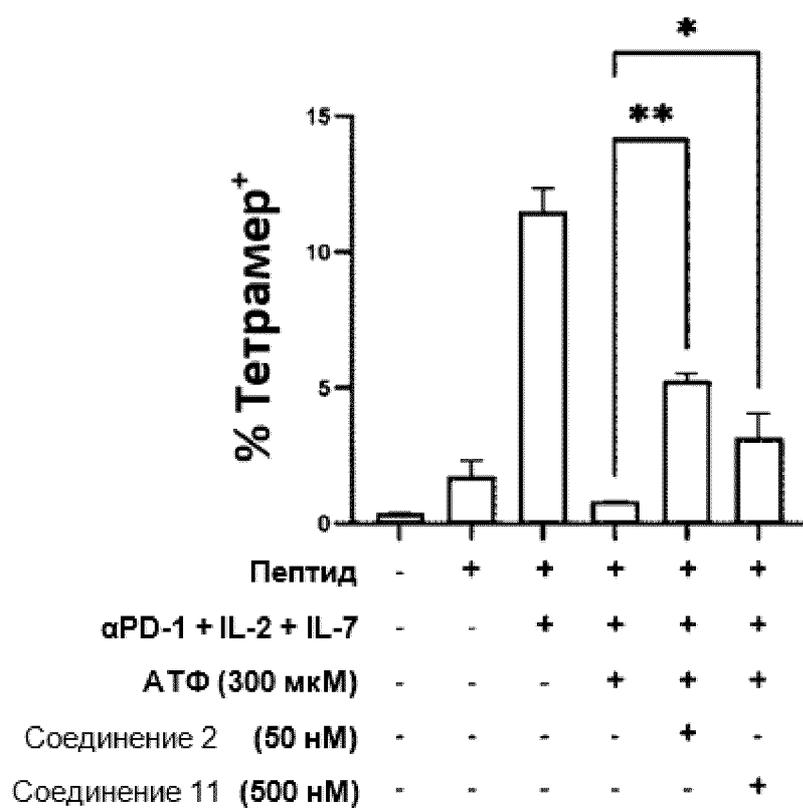
ФИГ. 1В



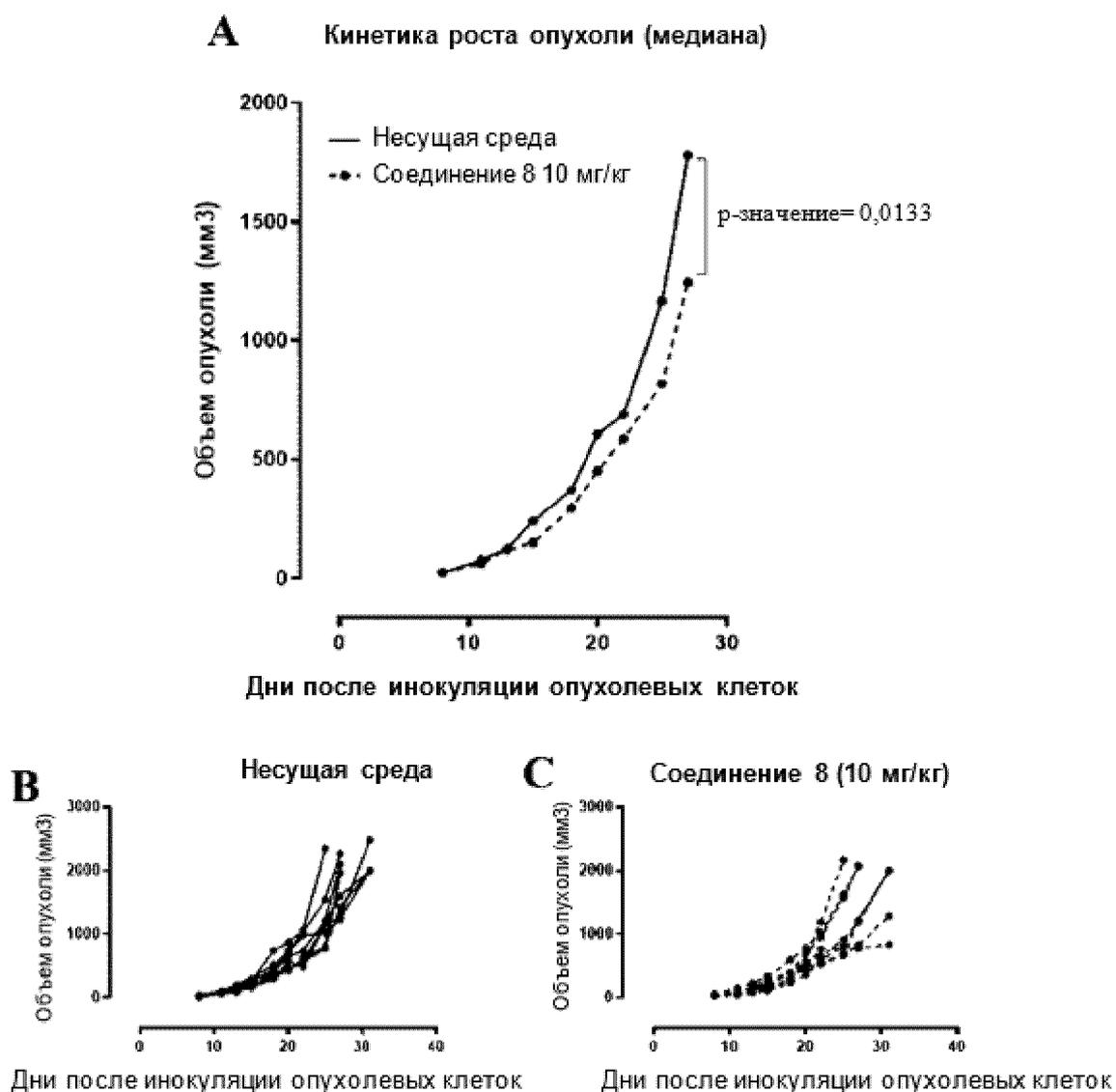
ФИГ. 2А



ФИГ. 2В



ФИГ. 3



ФИГ. 4