

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392162 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.02(22) Дата подачи заявки
2022.01.25

(51) Int. Cl. C07D 498/04 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202110134377.6; 202210020761.8

(32) 2021.01.29; 2022.01.07

(33) CN

(86) PCT/CN2022/073734

(87) WO 2022/161347 2022.08.04

(71) Заявитель:

МЕДШАЙН ДИСКАВЕРИ ИНК. (CN)

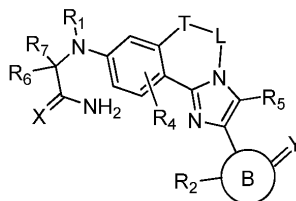
(72) Изобретатель:

Хуан Цзинцзе, Юй Тао, Тань Е, У
Чэндэ, Чэнь Шухуэй (CN)

(74) Представитель:

Кузнецова С.А. (RU)

(57) Ряд трициклических соединений и их применение. Конкретно раскрыты соединение, представленное формулой (II), и его фармацевтически приемлемая соль



202392162

A1

A1

202392162

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет следующих заявок:

CN202110134377.6, дата подачи: 29 января 2021 года;

CN202210020761.8, дата подачи: 07 января 2022 года.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к ряду трициклических соединений и их применению, и в нем конкретно раскрыто соединение формулы (II) и его фармацевтически приемлемая соль.

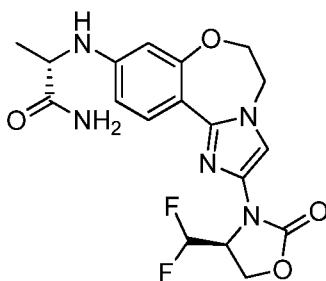
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K) представляет собой разновидность липидкиназы, состоящую из регуляторной субъединицы p85 или p101 и каталитической субъединицы p110 (которая дополнительно подразделяется на четыре подтипы – p110a, p110b, p110g, p110d). PI3K активирует последующую Akt, и т. д., путем катализирования фосфорилирования 3'-ОН-группы инозитольного кольца фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (PIP2) до фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3), таким образом играя ключевую роль в пролиферации, выживании и метаболизме клеток. В опухолевых клетках PI3K сверхэкспрессируется, что приводит к быстрой пролиферации и росту опухолевых клеток.

[0004] Существует четыре подтипы PI3K, при этом PI3Kα широко распространена в организме. Нарушенная активация PI3Kα также имеет место при различных солидных опухолях. Мутации в гене PIK3CA также присутствуют при разных солидных опухолях, что приводит к возникновению и развитию опухолей. PI3Kα в основном контролирует инсулиновый и другие взаимосвязанные пути регуляции содержания глюкозы в крови

при наличии нормальных физиологических функций. Следовательно, было клинически подтверждено, что ингибирование PI3Kα дикого типа обуславливает побочные эффекты, такие как гипергликемия. Следовательно, ингибиторы, оказывающие целенаправленное воздействие на мутантную PI3Kα, играют важную роль в обеспечении клинической безопасности.

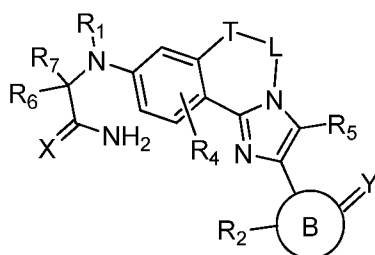
[0005] GDC-0077 представляет собой высокоселективный ингибитор PI3Kα, разработанный компанией Roche. В то же время, он обладает функцией разрушения мутантного белка PI3Kα, что дает новую надежду на клиническую разработку ингибиторов PI3K с более высоким уровнем безопасности.



GDC-0077

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] В настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль,



(II)

[0007] где

[0008] T выбран из O и S;

- [0009] L выбран из -C₁-алкил- и -C₁-алкилциклопропил-;
- [0010] R₁ выбран из H и C₁-алкила, и C₁-алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_a;
- [0011] R₂ выбран из H, F, Cl, Br, I, OH и C₁-алкила, и C₁-алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_b;
- [0012] каждый из X и Y независимо выбран из O и NR₃, и X и Y одновременно не являются выбранными из O;
- [0013] R₃ независимо выбран из H, OH, CN, C₁-алкила, C₁-алкокси и -O-C₃-5циклоалкила, и C₁-алкил, C₁-алкокси и -O-C₃-5циклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_c;
- [0014] R₄ и R₅ выбраны из H, F, Cl, Br, I, OH и C₁-алкила;
- [0015] R₆ выбран из H и C₁-алкила;
- [0016] R₇ выбран из C₁-алкила, C₁-алкокси и 3-5-членного гетероциклоалкила;
- [0017] или R₆, R₇ вместе с их общим атомом углерода образуют 3-5-членный гетероциклоалкил;
- [0018] или R₁, R₇ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-5-членный гетероциклоалкил;
- [0019] кольцо В выбрано из 4-8-членного гетероциклоалкила, и 4-8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_d;
- [0020] каждый из R_a, R_b, R_c и R_d независимо выбран из F, Cl, Br и I.
- [0021] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R₁ выбран из H и CH₃, и CH₃ необязательно замещен 1, 2 или 3 R_a, и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0022] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R_1 выбран из H, CH_3 , CH_2F , CHF_2 и CF_3 , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0023] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R_2 выбран из H, F, Cl, Br, I, OH и CH_3 , и CH_3 необязательно замещен 1, 2 или 3 R_b , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0024] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R_2 выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, CH_3 , CH_2F , CHF_2 и CF_3 , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0025] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R_3 независимо выбран из H, OH, CN, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , - $OCH(CH_3)_2$, -О-циклопропила и -О-циклобутила, и CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , - $OCH(CH_3)_2$, -О-циклопропил и -О-циклобутил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_c , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0026] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R_3 независимо выбран из H, OH, CN, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , - $OCH(CH_3)_2$, -О-циклопропила и -О-циклобутила, и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0027] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый из вышеуказанных X и Y независимо выбран из O, NH, NOH, NCN, N- CH_3 , N- OCH_3 , N- OCH_2CH_3 , N- $OCH(CH_3)_2$, N-О-циклопропила и N-О-циклобутила, и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0028] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанные R_4 и R_5 выбраны из H, F, Cl, Br, I, OH и CH_3 , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0029] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R_4 выбран из H, F, Cl, Br, I, OH и CH_3 , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0030] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R_5 выбран из H, F, Cl, Br, I, OH и CH_3 , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0031] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R_7 выбран из CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 и оксетанила, и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0032] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанные R_6 , R_7 вместе с их общим атомом углерода образуют оксетанил, и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

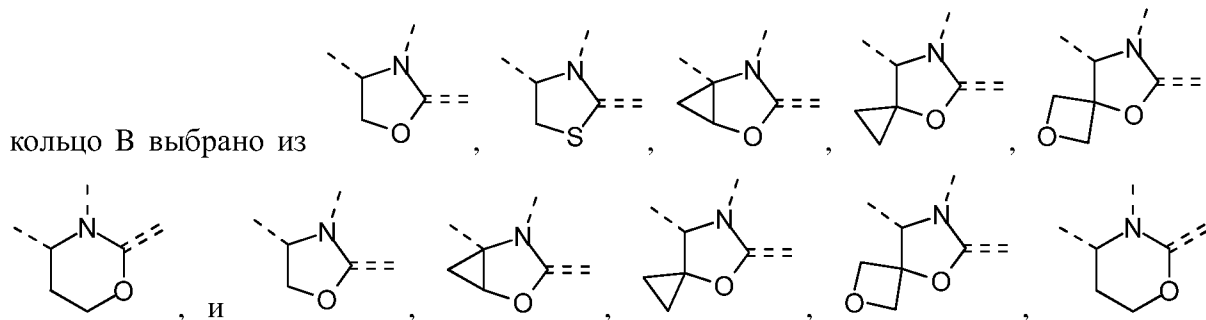
[0033] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанные R_1 , R_7 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют азетидинил и пирролидинил, и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0034] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения

вышеуказанный L выбран из $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$ и , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

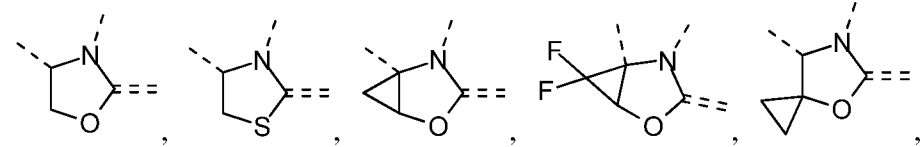
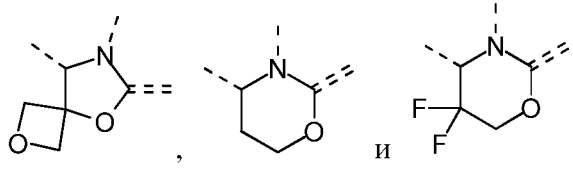
[0035] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанное

кольцо В выбрано из

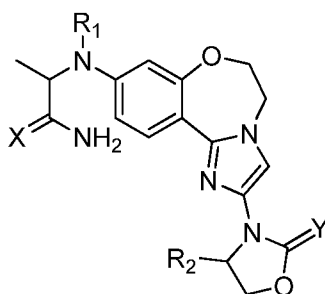


необязательно замещены 1, 2 или 3 R_d, и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0036] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанное

кольцо В выбрано из , , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0037] В настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,



(I)

[0038] где

[0039] R₁ выбран из H и C₁-алкила, и C₁-алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_a;

[0040] R₂ выбран из H, F, Cl, Br, I, OH и C₁-алкила, и C₁-алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_b;

[0041] каждый из X и Y независимо выбран из O и NR₃, и X и Y одновременно не являются выбранными из O;

[0042] R_3 независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси и -O- C_{3-5} -циклоалкила, и C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкокси и -O- C_{3-5} -циклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_c ;

[0043] каждый из R_a , R_b и R_c независимо выбран из F, Cl, Br и I.

[0044] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R_1 выбран из H и CH_3 , где CH_3 необязательно замещен 1, 2 или 3 R_a , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0045] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R_1 выбран из H, CH_3 , CH_2F , CHF_2 и CF_3 , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0046] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R_2 выбран из H, F, Cl, Br, I, OH и CH_3 , где CH_3 необязательно замещен 1, 2 или 3 R_b , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0047] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R_2 выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, CH_3 , CH_2F , CHF_2 и CF_3 , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

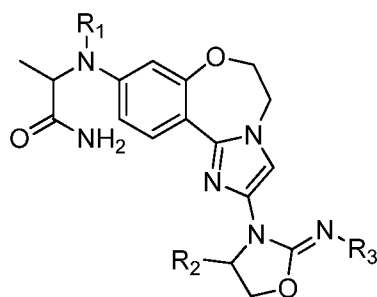
[0048] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R_3 независимо выбран из H, OH, CN, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , -OCH(CH_3)₂, -O-циклопропила и -O-циклобутила, и CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , -OCH(CH_3)₂, -O-циклопропил и -O-циклобутил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_c , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0049] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R_3 независимо выбран из H, OH, CN, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , -OCH(CH_3)₂, -O-циклопропила и -O-циклобутила, и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

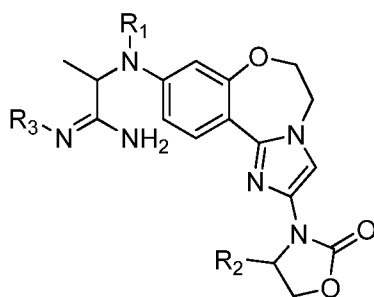
[0050] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый из вышеуказанных X и Y независимо выбран из O, NH, NOH, NCN, N-CH₃, N-OCH₃, N-OCH₂CH₃, N-OCH(CH₃)₂, N-O-циклопропила и N-O-циклобутила, и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0051] Существуют еще некоторые другие варианты осуществления настоящего изобретения, которые получают посредством любой комбинации вышеуказанных переменных.

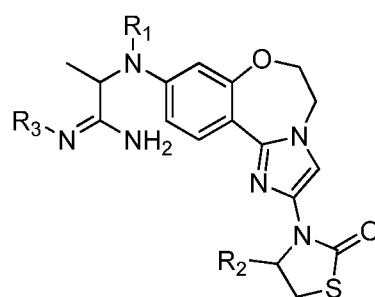
[0052] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из



(I-1)



(I-2)

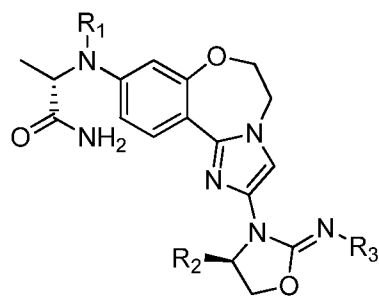


(II-1)

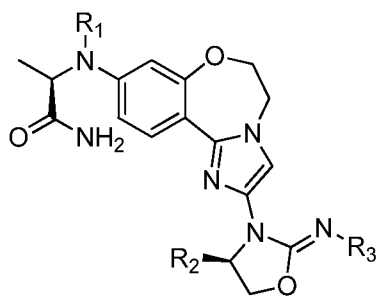
[0053] где

[0054] R₁, R₂ и R₃ являются такими, как определено в настоящем изобретении.

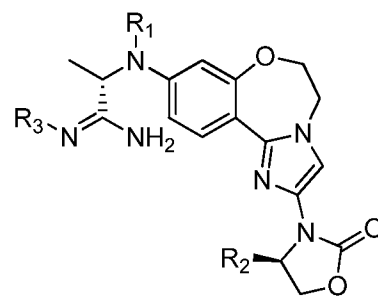
[0055] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из



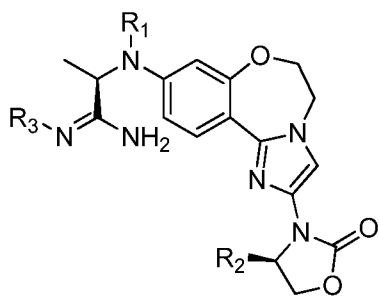
(I-1-1)



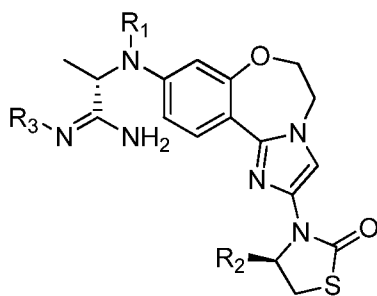
(I-1-2)



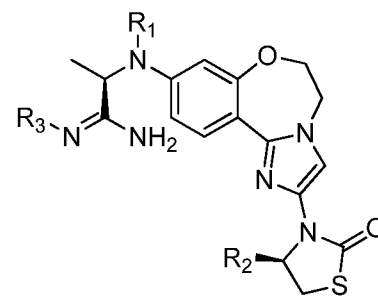
(I-2-1)



(I-2-2)



(II-1-1)

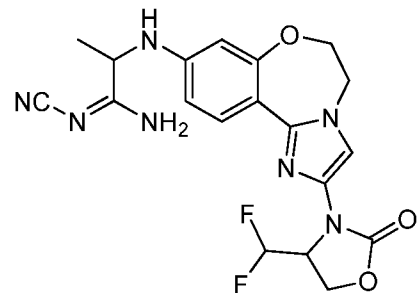
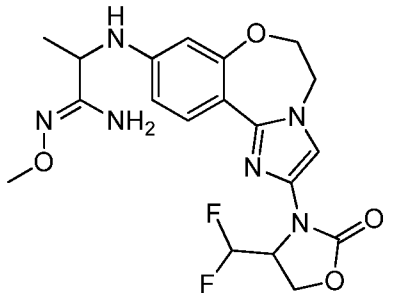
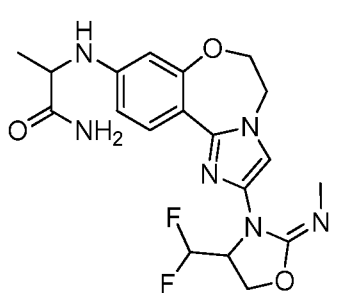
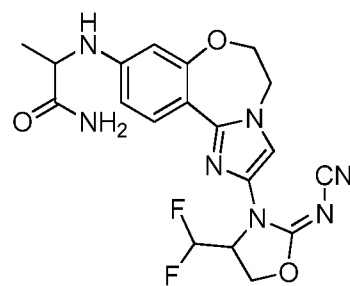
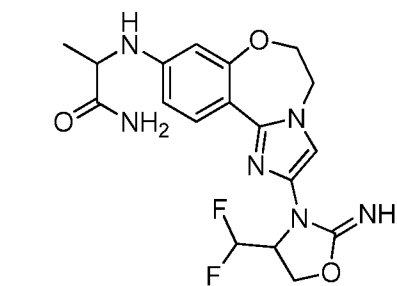
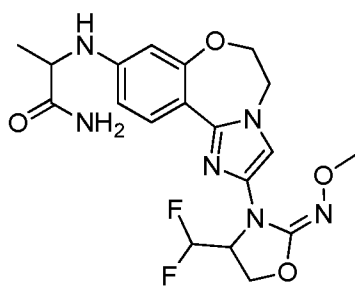


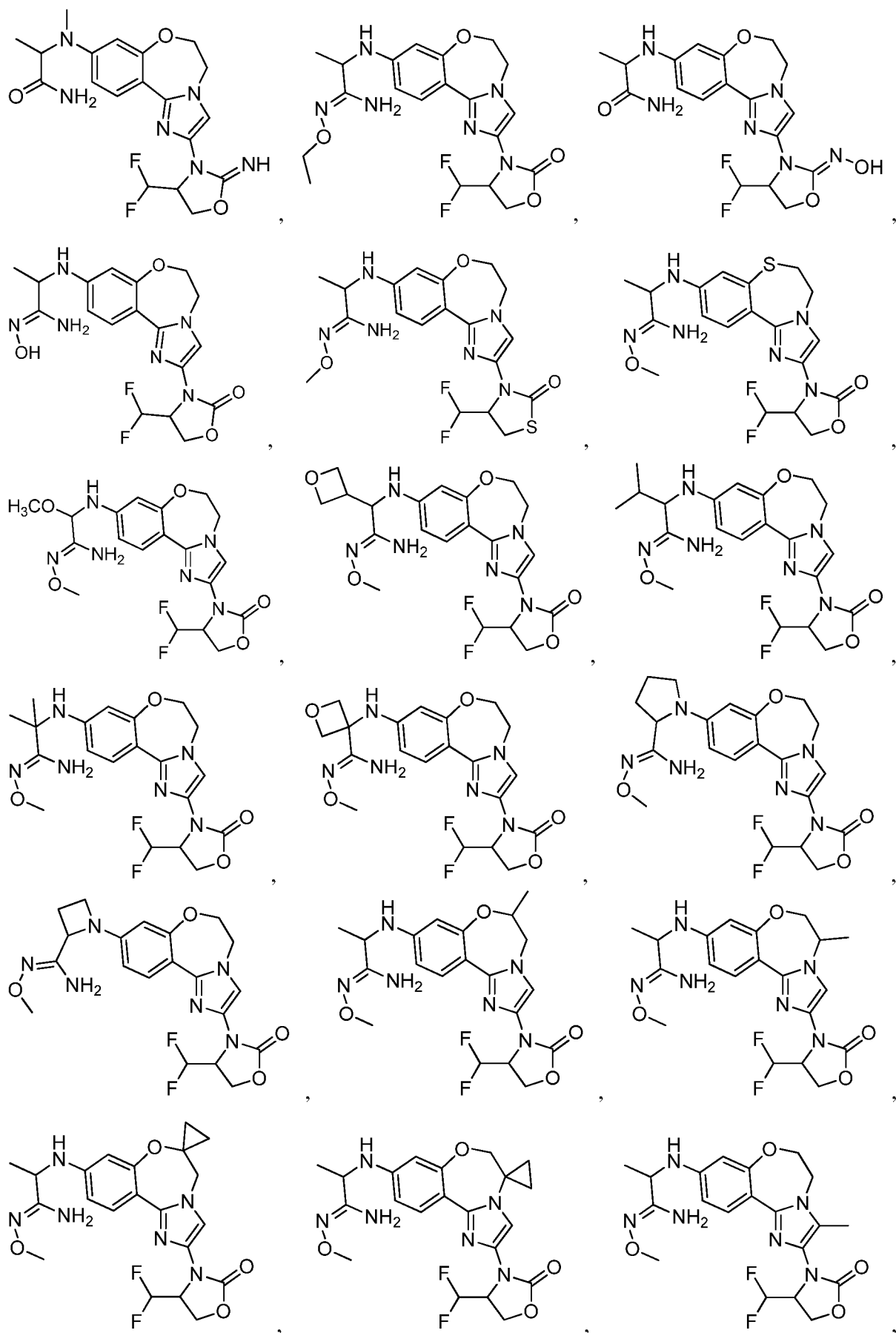
(II-1-2)

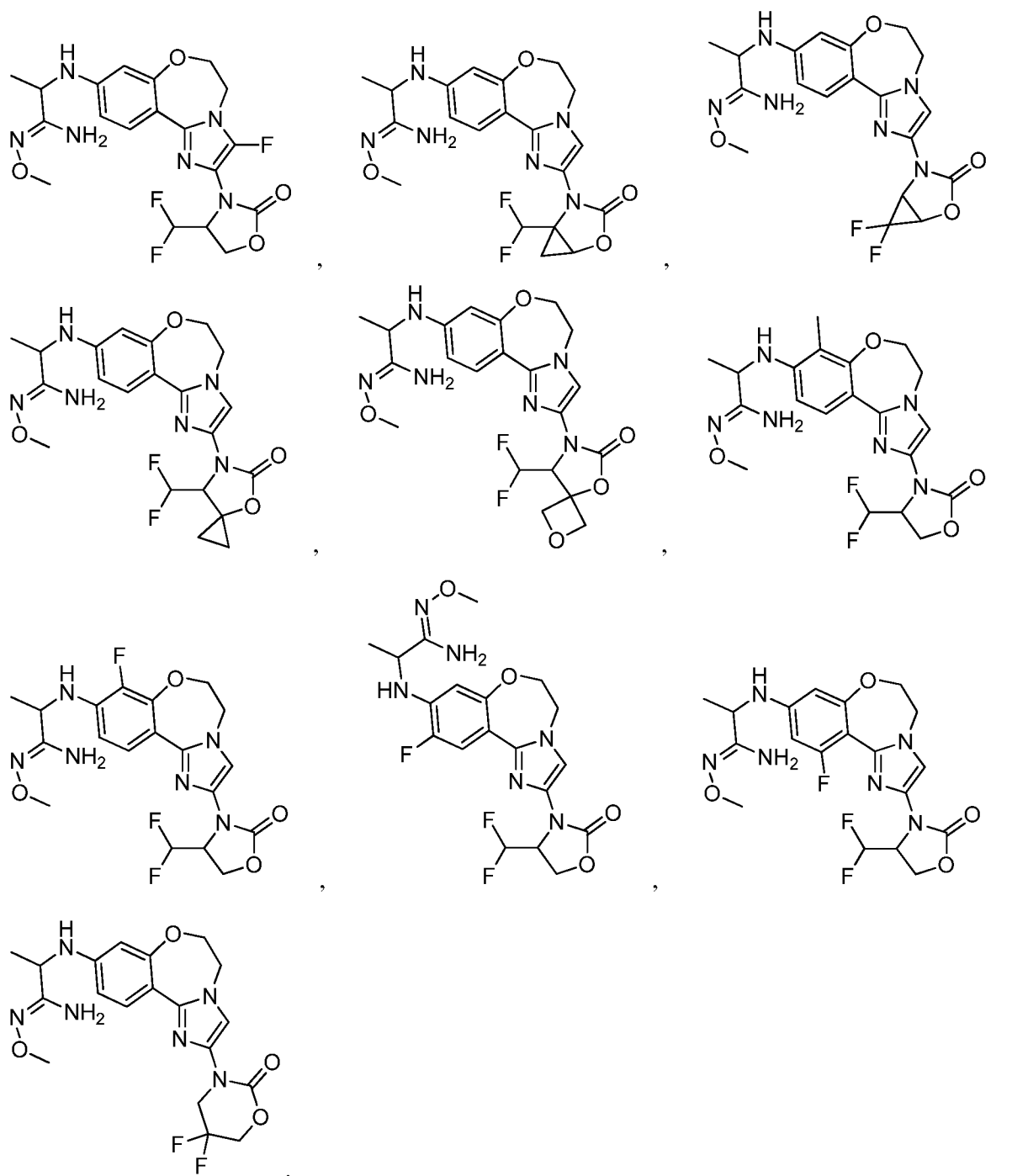
[0056] где

[0057] R_1 , R_2 и R_3 являются такими, как определено в настоящем изобретении.

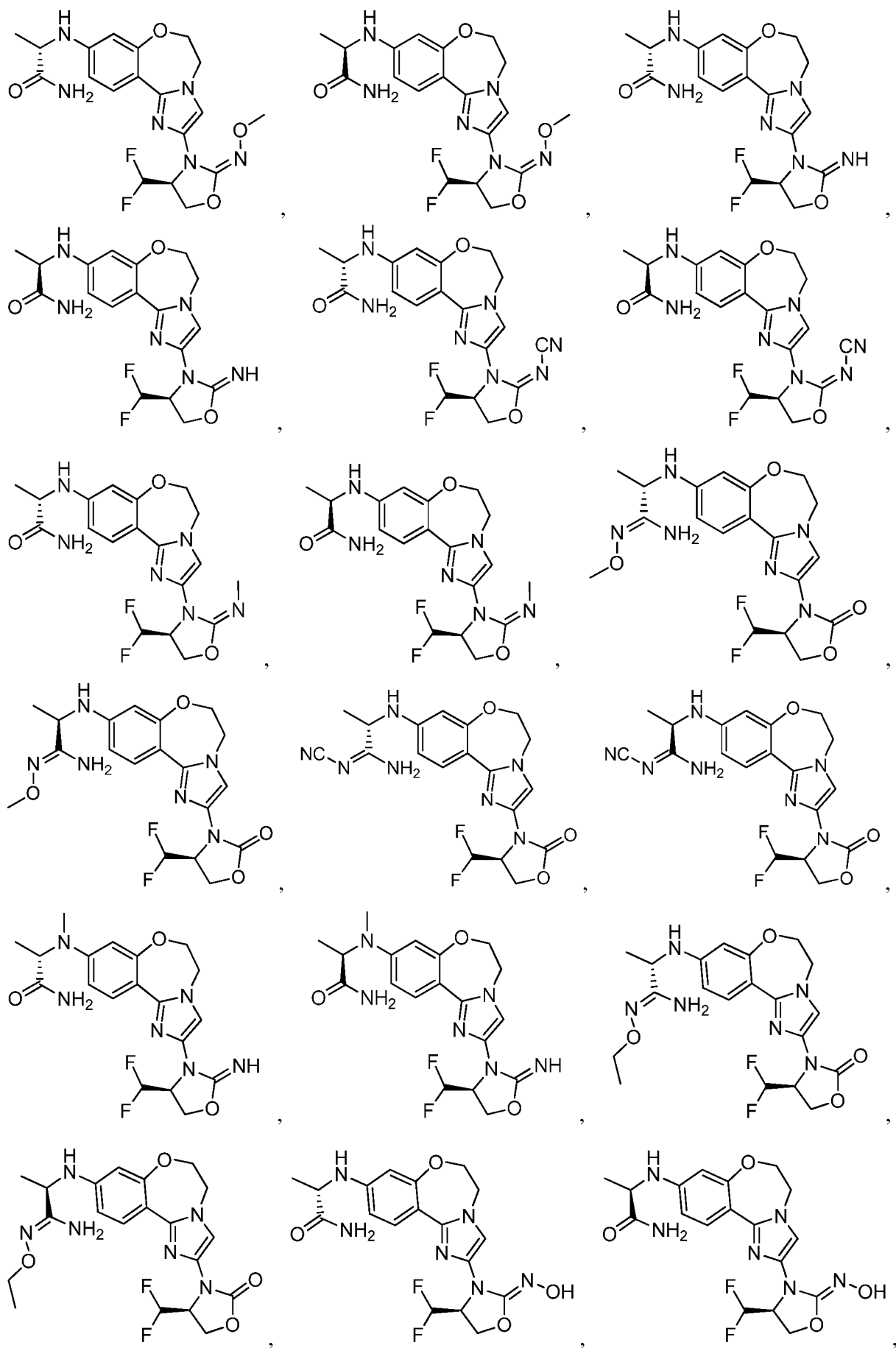
[0058] В настоящем изобретении предусмотрено соединение следующей формулы или его фармацевтически приемлемая соль,

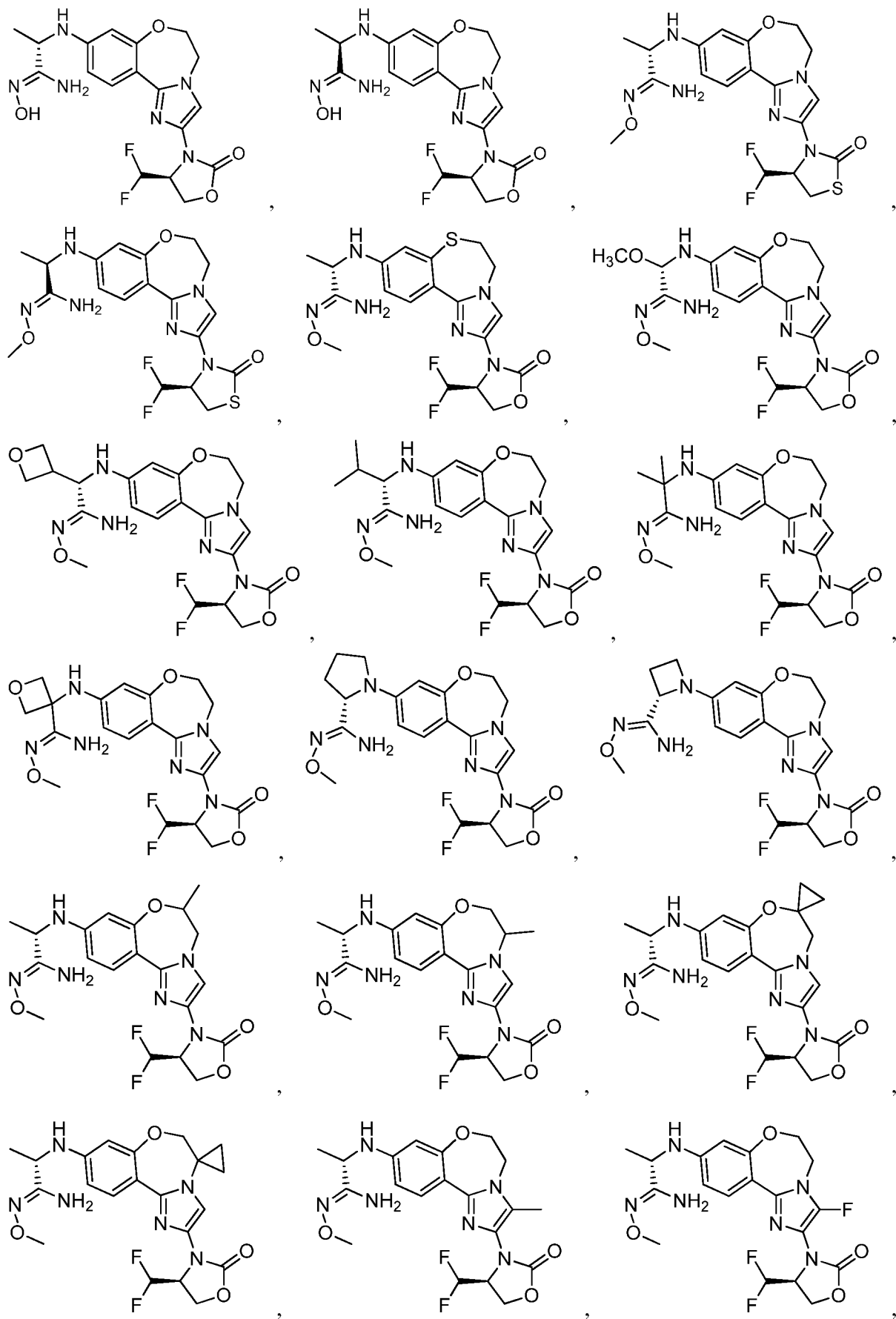


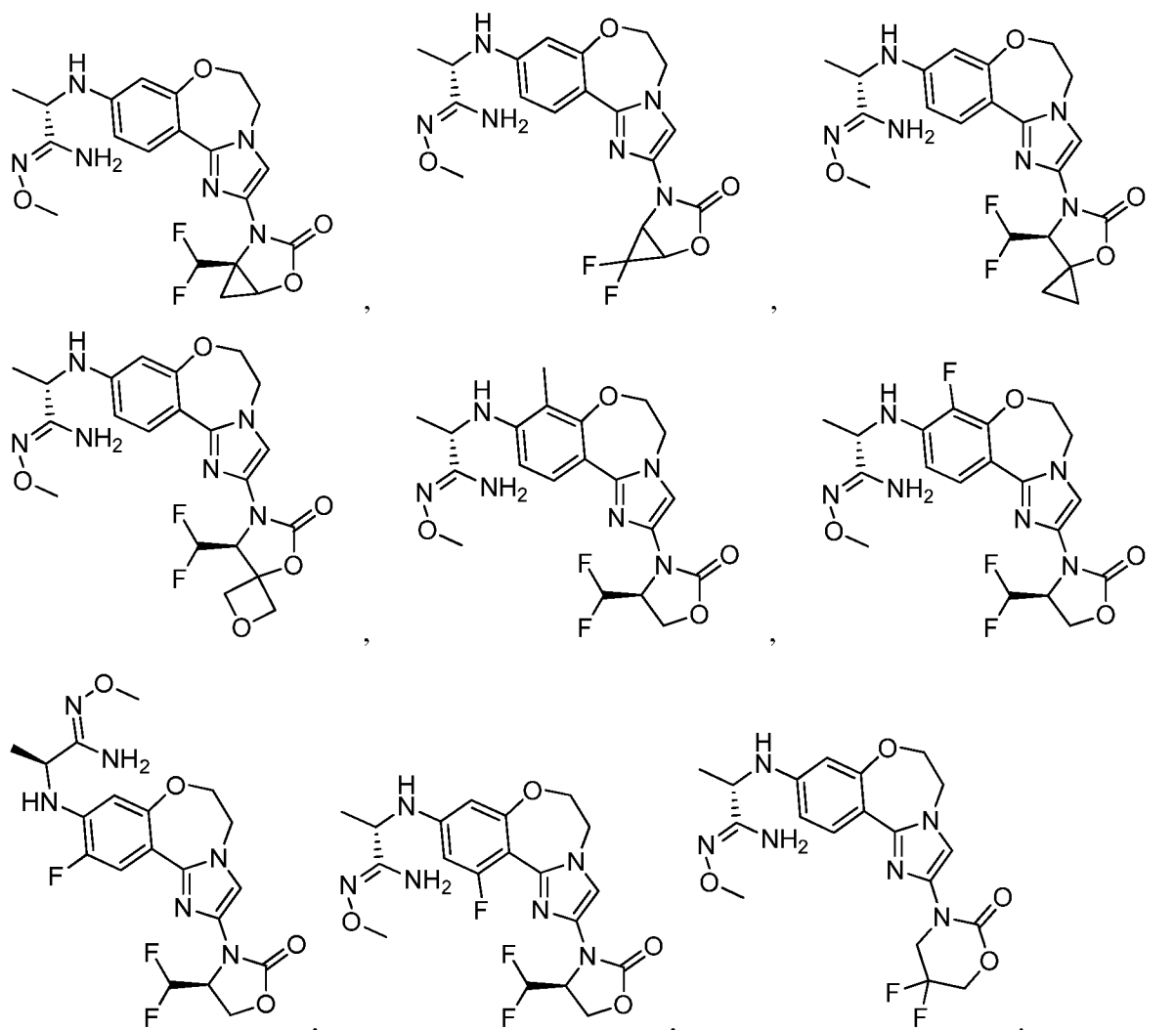




[0059] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из







[0060] Технический эффект

[0061] Соединения по настоящему изобретению могут эффективно ингибировать активность киназы PI3K α и характеризуются высокой подтиповой селективностью в отношении PI3K $\beta/\gamma/\delta$. Кроме того, активность пролиферации клеток также может эффективно подавляться в клетках HCC1954 с мутацией PIK3CA; соединения по настоящему изобретению обладают свойствами, представляющими собой высокую способность к проникновению и низкий уровень эффлюкса; и соединения по настоящему изобретению обладают превосходными фармакокинетическими свойствами.

[0062] Определение и описание

[0063] Если не указано иное, следующие термины и выражения, применяемые в данном документе, имеют следующие значения. Конкретный термин или выражение при отсутствии точного определения не следует считать неопределенными или неясными, а следует понимать в соответствии с общепринятым значением. Если в данном документе встречается торговое название, то предполагается, что оно относится к соответствующему продукту или его активному ингредиенту.

[0064] Термин «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе применительно к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках тщательной медицинской оценки являются подходящими для применения в контакте с тканями человека и животного без чрезмерной токсичности, раздражения, анафилактической реакции или других проблем или осложнений в соответствии с обоснованным соотношением польза/риск.

[0065] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения по настоящему изобретению, которую получают путем осуществления реакции соединения, содержащего конкретный заместитель по настоящему изобретению, с относительно нетоксичными кислотой или основанием. Если соединение по настоящему изобретению содержит относительно кислотную функциональную группу, то соль присоединения основания может быть получена посредством приведения в контакт соединения с достаточным количеством основания в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания включает соль натрия, калия, кальция, аммония, органического амина или магния или подобные соли. Если соединение по настоящему изобретению содержит относительно основную функциональную группу, то соль присоединения кислоты может быть получена посредством приведения соединения в контакт с достаточным количеством кислоты в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты включают соль неорганической кислоты, где неорганическая кислота включает, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, азотную кислоту, угольную кислоту, бикарбонат,

фосфорную кислоту, моногидрофосфат, дигидрофосфат, серную кислоту, гидросульфат, йодистоводородную кислоту, фосфористую кислоту и т. п.; и соль органической кислоты, где органическая кислота включает, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, изомасляную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, бензойную кислоту, янтарную кислоту, субериновую кислоту, фумаровую кислоту, молочную кислоту, миндальную кислоту, фталевую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, *p*-толуолсульфоновую кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту, метансульфоновую кислоту и т. п.; и соли аминокислоты (такой как аргинин и т. п.), и соль органической кислоты, такой как глюкуроновая кислота и т. п. Определенные конкретные соединения по настоящему изобретению содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, поэтому могут быть превращены в любую соль присоединения основания или соль присоединения кислоты.

[0066] Фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению может быть получена из исходного соединения, которое содержит кислотный или основной фрагмент, с помощью общепринятого химического способа. Как правило, такая соль может быть получена путем осуществления реакции свободной кислотной или основной формы соединения со стехиометрическим количеством соответствующих основания или кислоты в воде, или в органическом растворителе, или в их смеси.

[0067] Если не указано иное, то предполагается, что термин «изомер» включает геометрический изомер, цис-транс-изомер, стереоизомер, энантиомер, оптический изомер, диастереоизомер и таутомерный изомер.

[0068] Соединения по настоящему изобретению могут находиться в формах конкретного геометрического изомера или стереоизомера. В настоящем изобретении рассматриваются все такие соединения, в том числе цис- и транс-изомеры, (-)- и (+)-энантиомеры, (*R*)- и (*S*)-энантиомеры, диастереоизомеры, (*D*)-изомеры, (*L*)-изомеры, а также рацемические и другие их смеси, такие как энантиомерно или диастереомерно обогащенные смеси, все из которых находятся в пределах объема настоящего изобретения. В заместителях, таких как алкил, могут присутствовать дополнительные

асимметрические атомы углерода. Все такие изомеры и их смеси охватываются объемом настоящего изобретения.

[0069] Если не указано иное, термин «энантиомер» или «оптический изомер» относится к стереоизомерам, которые являются зеркальными отражениями друг друга.

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

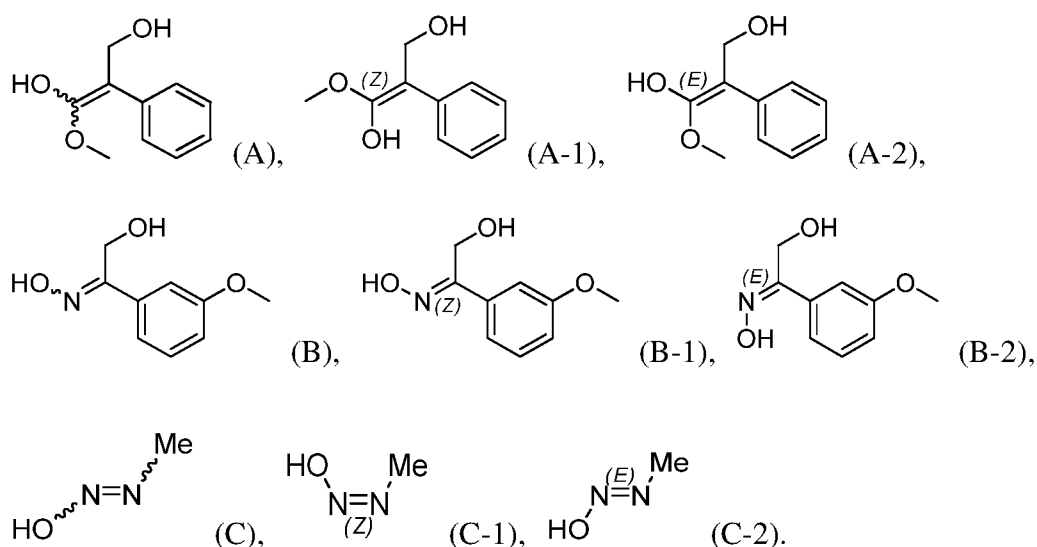
[0071] Если не указано иное, термин «диастереоизомер» относится к стереоизомеру, в молекуле которого имеется два или более хиральных центров, при этом при взаимном расположении молекул они не являются зеркальными отражениями.

[0072] Если не указано иное, «(+))» относится к правостороннему вращению, «(-))» относится к левостороннему вращению и «(±))» относится к рацемической смеси.

[0073] Если не указано иное, абсолютная конфигурация стереогенного центра представлена клиновидной сплошной связью () и клиновидной пунктирной связью (), а относительная конфигурация стереогенного центра представлена прямой сплошной связью () и прямой пунктирной связью (), волнистую линию () применяют для представления клиновидной сплошной связи () или клиновидной пунктирной связи () или волнистую линию () применяют для представления прямой сплошной связи () или прямой пунктирной связи ().

[0074] Если не указано иное, то в случае, если в соединении имеется структура двойной связи, такая как углерод-углеродная двойная связь, углерод-азотная двойная связь и азот-азотная двойная связь, и каждый из атомов при двойной связи присоединен к двум разным заместителям (включая условие, при котором в двойной связи содержится атом азота, и неподеленная пара электронов, присоединенная при атоме азота, рассматривается в качестве присоединенного заместителя), если атом при двойной связи в соединении присоединен к его заместителю посредством волнистой линии (), то

речь идет о (Z)-изомере, (E)-изомере или смеси двух изомеров соединения. Например, следующая формула (A) означает, что соединение существует в виде отдельного изомера формулы (A-1) или формулы (A-2) или в виде смеси двух изомеров формулы (A-1) и формулы (A-2); следующая формула (B) означает, что соединение существует в форме отдельного изомера формулы (B-1) или формулы (B-2) или в форме смеси двух изомеров формулы (B-1) и формулы (B-2). Следующая формула (C) означает, что соединение существует в виде отдельного изомера формулы (C-1) или формулы (C-2) или в виде смеси двух изомеров формулы (C-1) и формулы (C-2).



[0075] Если не указано иное, термин «таутомер» или «таутомерная форма» означает, что при комнатной температуре изомеры разных функциональных групп находятся в состоянии динамического равновесия и могут быстро превращаться друг в друга. Если возможно наличие таутомеров (как, например, в растворе), то может быть достигнуто химическое равновесие таутомеров. Например, протонный таутомер (также называемый прототропным таутомером) предусматривает взаимопревращение посредством протонного переноса, например, кето-енольная изомеризация и имин-енаминовая изомеризация. Валентный таутомер предусматривает некоторую перестройку связывающих электронов со взаимным преобразованием. Конкретным примером кето-енольной таутомеризации является таутомерия между двумя таутомерами — пентан-2,4-дионом и 4-гидроксипент-3-ен-2-оном.

[0076] Если не указано иное, термины «обогащенный одним изомером», «обогащенный изомерами», «обогащенный одним энантиомером» или «обогащенный энантиомерами» относятся к содержанию одного из изомеров или энантиомеров, составляющему менее 100%, и содержанию изомера или энантиомера, большему или равному 60%, или большему или равному 70%, или большему или равному 80%, или большему или равному 90%, или большему или равному 95%, или большему или равному 96%, или большему или равному 97%, или большему или равному 98%, или большему или равному 99%, или большему или равному 99,5%, или большему или равному 99,6%, или большему или равному 99,7%, или большему или равному 99,8%, или большему или равному 99,9%.

[0077] Если не указано иное, термин «избыток изомера» или «энантиомерный избыток» относится к разности значений относительного процентного содержания двух изомеров или двух энантиомеров. Например, если содержание одного изомера или энантиомера составляет 90%, а содержание другого изомера или энантиомера составляет 10%, то избыток изомера или энантиомера (значение ее) составляет 80%.

[0078] Оптически активный (*R*)- и (*S*)-изомер или *D*- и *L*-изомер может быть получен с применением хирального синтеза, или хиральных реагентов, или других общепринятых методик. Если необходимо получить один тип энантиомера конкретного соединения по настоящему изобретению, то чистый желаемый энантиомер может быть получен путем асимметрического синтеза или дериватизации с помощью хирального вспомогательного вещества с последующим разделением полученной в результате диастереомерной смеси и отщеплением вспомогательной группы. В качестве альтернативы, если молекула содержит основную функциональную группу (такую как амина) или кислотную функциональную группу (такую как карбоксильная), соединение вступает в реакцию с соответствующими оптически активными кислотой или основанием с образованием соли диастереомерного изомера, которую затем подвергают диастереомерному разделению посредством общепринятого способа, известного из уровня техники, с получением чистого энантиомера. Кроме того, энантиомер и диастереоизомер обычно

выделяют посредством хроматографии, в которой используется хиральная неподвижная фаза, и необязательно совместно со способом химической дериватизации (например, карбамат, полученный из амина).

[0079] Соединение по настоящему изобретению может содержать неприродное соотношение атомных изотопов при одном или более атомах, которые составляют соединение. Например, соединение может быть мечено радиоактивным изотопом, таким как тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или С-14 (^{14}C). В качестве другого примера дейтерированные лекарственные средства могут быть образованы путем замены водорода тяжелым водородом, при этом связь, образованная дейтерием и углеродом, сильнее, чем связь обычного водорода и углерода, при этом по сравнению с недейтерированными лекарственными средствами дейтерированные лекарственные средства обладают преимуществами, заключающимися в уменьшенных токсических и побочных эффектах, повышенной стабильности лекарственного средства, повышенной эффективности, продлении биологического периода полувыведения лекарственных средств и т. п. Все изотопные варианты соединения по настоящему изобретению, вне зависимости от того, радиоактивные они или нет, включены в объем настоящего изобретения.

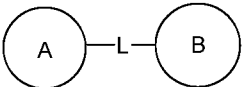
[0080] Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное далее событие или обстоятельство может происходить, но не обязательно происходит, и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда не происходит.

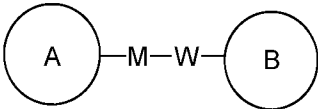
[0081] Термин «замещенный» означает, что один или более атомов водорода при конкретном атоме замещены заместителем, в том числе дейтерием и вариантами водорода, при условии, что валентность конкретного атома является нормальной, и замещенное соединение является стабильным. Если заместитель представляет собой атом кислорода (т. е. $=\text{O}$), то это означает, что два атома водорода являются замещенными. Положения в ароматическом кольце не могут быть замещены кетоном. Термин «необязательно замещенный» означает, что атом может быть замещен или не замещен

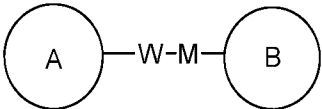
заместителем, если не указано иное, причем тип и число заместителей могут быть произвольными при условии, что это химически достижимо.

[0082] Если любая переменная (такая как R) встречается более одного раза в составе или структуре соединения, то определение переменной в каждом случае является независимым. Таким образом, например, если группа замещена 0-2 R-группами, и данная группа может быть необязательно замещена не более чем двумя R-группами, при этом определение R в каждом случае является независимым. Более того, комбинация заместителя и/или его варианта является допустимой, только если такая комбинация приводит к образованию стабильного соединения.

[0083] Если в перечисленной линкерной группе не указано направление связывания, то направление связывания является произвольным; например, если линкерная группа L,

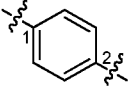
содержащаяся в , представляет собой -M-W-, то -M-W- может

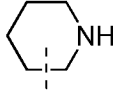
связывать кольцо A и кольцо B с образованием  в направлении, соответствующем порядку чтения слева направо, и с образованием

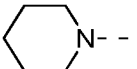
 в направлении, противоположном порядку чтения слева направо. Комбинация линкерных групп, заместителей и/или их переменных является допустимой, только если такая комбинация может приводить к образованию стабильного соединения.

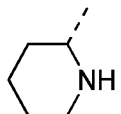
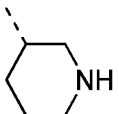
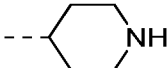
[0084] Если не указано иное, при содержании в группе одного или более соединяемых сайтов любой один или более сайтов группы могут быть соединены с другими группами посредством химических связей. Если сайт присоединения химической связи не установлен, и в присоединяемом сайте присутствует атом Н, то число атомов Н в указанном сайте будет соответственно уменьшаться на число присоединяемых к нему

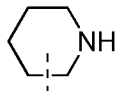
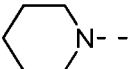
химических связей, чтобы соответствовать соответствующей валентности. Химическая связь между сайтом и другими группами может быть представлена прямой сплошной связью ($\diagup$), прямой пунктирной связью ($\cdots$) или волнистой линией ($\sim$). Например, прямая сплошная связь в $-\text{OCH}_3$ означает, что группа присоединяется к другим группам посредством атома кислорода в группе; прямая пунктирная связь в N означает, что группа присоединяется к другим группам с двух концов от атома азота в группе;

волнистые линии в  означают, что фенильная группа присоединяется к

другим группам посредством атомов углерода в положении 1 и положении 2;  означает, что группа может присоединяться к другим группам посредством любых доступных для присоединения сайтов в пиперидиниле с помощью одной химической

связи, включая по меньшей мере четыре типа соединения, в том числе ,

, , . Несмотря на то, что атом Н изображен при $-\text{N}-$,

 все равно включает связь , исключительно в случае образования одной химической связи, количество атомов Н данного сайта будет уменьшено на один до соответствующего одновалентного пиперидинила.

[0085] Если не указано иное, число атомов в кольце обычно определяется как число членов кольца, например, «5-7-членное кольцо» относится к «кольцу», в котором 5-7 атомов расположены по кругу.

[0086] Если не указано иное, термин « C_{1-3} алкил» относится к линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группе, состоящей из 1-3 атомов углерода. C_{1-3} алкил включает C_{1-2} - и C_2 -алкил, и т. п.; при этом он может быть одновалентным (таким как метил), двухвалентным (таким как метилен) или многовалентным (таким как

метин). Примеры C₁-залкила включают без ограничения метил (Me), этил (Et), пропил (включая *n*-пропил и изопропил) и т. д.

[0087] Если не указано иное, термин «C₁-залкокси» относится к алкильной группе, содержащей 1-3 атома углерода, присоединенные к остальной части молекулы посредством одного атома кислорода. C₁-залкокси включает C₁₋₂-, C₂₋₃-, C₃- и C₂алкокси и т. д. Примеры C₁-залкокси включают без ограничения метокси, этокси, пропокси (включая *n*-пропокси и изопропокси) и т. д.

[0088] Если не указано иное, «C₃₋₅циклоалкил» относится к насыщенной циклической углеводородной группе, состоящей из 3-5 атомов углерода, которая представляет собой моноциклическую систему, и C₃₋₅циклоалкил включает C₃₋₄- и C₄₋₅циклоалкил и т. д.; при этом он может быть одновалентным, двухвалентным или поливалентным. Примеры C₃₋₅циклоалкила включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил и т. д.

[0089] Если не указано иное, термин «3-5-членный гетероциклоалкил» сам по себе или в комбинации с другими терминами относится к насыщенной моноциклической группе, состоящей из 3-5 атомов кольца, где 1, 2, 3 или 4 атома кольца представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S и N, а остальные представляют собой атомы углерода, где атомы азота необязательно кватернизированы, и гетероатомы, представляющие собой азот и серу, могут быть необязательно окислены (т. е., NO и S(O)_p, *p* равняется 1 или 2). Кроме того, в случае «3-5-членного гетероциклоалкила», гетероатом может занимать положение соединения гетероциклоалкила с остальной частью молекулы. 3-5-членный гетероциклоалкил включает 4-5-членный, 4-членный и 5-членный гетероциклоалкил и т. д. Примеры 3-5-членного гетероциклоалкила включают без ограничения азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидротиофенил (включая тетрагидротиофен-2-ил и тетрагидротиофен-3-ил и т. д.) или тетрагидрофуранил (включая тетрагидрофуран-2-ил и т. д.) и т. п.

[0090] Если не указано иное, термин «4-8-членный гетероциклоалкил» сам по себе или в комбинации с другими терминами относится к насыщенному циклической группе, состоящей из 4-8 атомов кольца, где 1, 2, 3 или 4 атома кольца представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S и N, а остальные представляют собой атомы углерода, где атомы азота необязательно кватернизированы, и гетероатомы, представляющие собой азот и серу, могут быть необязательно окислены (т. е., NO и S(O)_p, p равняется 1 или 2). Он включает моноциклическую и бициклическую системы, где бициклические системы включают спирокольцо, конденсированное кольцо или кольцо с мостиковой связью. Кроме того, в случае «4-8-членного гетероциклоалкила», гетероатом может занимать положение соединения гетероциклоалкила с остальной частью молекулы. 4-8-членный гетероциклоалкил включает 4-6-членный, 4-5-членный, 5-6-членный, 4-членный, 5-членный и 6-членный гетероциклоалкил и т. д. Примеры 4-8-членного гетероциклоалкила включают без ограничения азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидротиенил (включая тетрагидротиофен-2-ил и тетрагидротиофен-3-ил и т. п.), тетрагидрофуранил (включая тетрагидрофуран-2-ил и т. п.), тетрагидропиранил, пиперидинил (включая 1-пиперидинил, 2-пиперидинил и 3-пиперидинил и т. п.), пиперазинил (включая 1-пиперазинил и 2-пиперазинил и т. п.), морфолинил (включая 3-морфолинил и 4-морфолинил и т. п.), диоксинил, дитианил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, 1,2-оксазинил, 1,2-тиазинил, гексагидропиридазинил, гомопиперазинил, гомопиперидинил или диоксациклопептил и т. д.

[0091] Структура соединений по настоящему изобретению может быть подтверждена общепринятыми способами, известными специалистам в данной области техники, и если настоящее изобретение включает абсолютную конфигурацию соединения, то абсолютная конфигурация может быть подтверждена с помощью средств общепринятых методик из данной области техники. Например, в случае рентгеновской дифракции монокристаллов (SXRD) абсолютная конфигурация может быть подтверждена путем сбора данных об интенсивности дифракции выращенного монокристалла с применением дифрактометра Bruker D8 Venture с источником излучения CuK α в

качестве источника света и следующим режимом сканирования: сканирование φ/ω , и после сбора соответствующих данных структура кристалла может быть дополнительно проанализирована прямым способом (Shelxs97).

[0092] Соединения по настоящему изобретению могут быть получены посредством различных способов синтеза, известных специалистам в данной области техники, в том числе посредством конкретных вариантов осуществления, перечисленных ниже, вариантов осуществления, образованных путем их объединения с другими способами химического синтеза, и эквивалентных альтернатив, известных специалистам в данной области техники. Предпочтительные варианты осуществления включают без ограничения примеры из настоящего изобретения.

[0093] Применяемые в настоящем изобретении растворители являются коммерчески доступными.

[0094] В настоящем изобретении используются следующие аббревиатуры: aq обозначает воду; экв. обозначает эквивалент; DCM обозначает дихлорметан; PE обозначает петролейный эфир; DMSO обозначает диметилсульфоксид; EtOAc обозначает этилацетат; EtOH обозначает этанол; MeOH обозначает метанол; DMF обозначает N,N-диметилформамид; Cbz обозначает бензилоксикарбонил, который представляет собой защитную группу для амина; Boc обозначает трет-бутоксикарбонил, который представляет собой защитную группу для амина; к. т. обозначает комнатную температуру; O/N обозначает в течение ночи; THF обозначает тетрагидрофуран; Boc₂O обозначает ди-трет-бутилдикарбонат; TFA обозначает трифторуксусную кислоту; HCl обозначает хлористоводородную кислоту; iPrOH обозначает 2-пропанол; mp обозначает точку плавления; Pd(PPh₃)₄ обозначает тетракис(трифенилфосфин)палладий; Pd(dppf)Cl₂ обозначает [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II); DIBAL-H обозначает гидрид диизобутилалюминия; NIS обозначает N-йодсукцинимид; Dess-Martin обозначает реактив для реакции по Дессу-Мартину; BAST обозначает трифторид бис(2-метокси)этил-серы; HATU обозначает гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия; HOSu обозначает N-

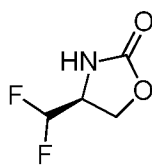
гидроксисукцинимид; EDCI обозначает гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида.

[0095] Соединения по настоящему изобретению названы в соответствии с традиционными принципами номенклатуры в данной области техники или с помощью программного обеспечения ChemDraw®, а для коммерчески доступных соединений используют названия согласно каталогу поставщика.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНОГО ВАРИАНТА ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

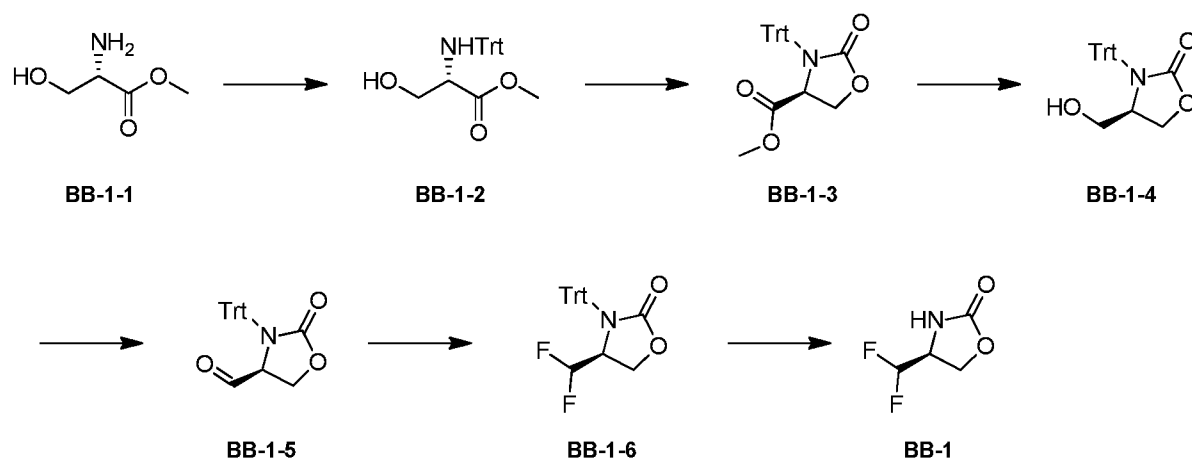
[0096] Настоящее изобретение описано более подробно с помощью примеров ниже, но это не означает, что существуют какие-либо противоречащие ограничения в отношении настоящего изобретения. В данном документе подробно описано настоящее изобретение, а также раскрыты его конкретные варианты осуществления; для специалистов в данной области техники очевидно, что осуществление модификаций и улучшений по отношению к вариантам осуществления настоящего изобретения происходит без отступления от сущности и объема настоящего изобретения.

[0097] Иллюстративный пример 1. Фрагмент ВВ-1



ВВ-1

[0098] Путь синтеза:



[0099] Стадия 1. Синтез соединения **BB-1-2**

[0100] **BB-1-1** (50 г, 321,38 ммоль, 1 экв., HCl) растворяли в дихлорметане (500 мл). К полученному добавляли триэтиламин (65,04 г, 642,76 ммоль, 89,46 мл, 2 экв.) В системе проводили замену атмосферы на азот, и затем смесь охлаждали до 0°C, и затем к полученному по каплям добавляли раствор трифенилхлорметана (89,59 г, 321,38 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (300 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до 20°C и перемешивали в течение 10 часов. После завершения реакции реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида натрия (200 мл) и медленно гасили при 0°C, затем экстрагировали с помощью дихлорметана (200 мл * 3). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного раствора хлорида натрия (100 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и, наконец, выпаривали до сухого состояния посредством ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением соединения **BB-1-2**, которое непосредственно применяли на следующей стадии реакции. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,41 (d, J = 7,5 Гц, 6H), 7,22-7,17 (m, 6H), 7,16-7,08 (m, 3H), 3,62 (br d, J = 3,9 Гц, 1H), 3,54-3,43 (m, 2H), 3,22 (s, 3H).

[0101] Стадия 2. Синтез соединения **BB-1-3**

[0102] Соединение **BB-1-2** (55 г, 152,17 ммоль, 1 экв.), толуол (390 мл), триэтиламин (39,57 г, 391,08 ммоль, 54,43 мл, 2,57 экв.) добавляли в сухую реакционную колбу. После

замены атмосферы в системе на азот смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли к ней раствор трифосгена (76,77 г, 258,69 ммоль, 1,7 экв.) в толуоле (165 мл). После замены атмосферы в системе на азот смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. После завершения реакции 600 мл насыщенного раствора карбоната натрия медленно добавляли к реакционной смеси при 0°C для обеспечения гашения. Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл * 3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали с помощью насыщенного солевого раствора (50 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Органические фазы фильтровали и выпаривали до сухого состояния посредством ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением неочищенного продукта и затем неочищенный продукт суспендировали с помощью 400 мл смешанного раствора (петролейный эфир : этилацетат = 3:1) в течение 0,5 часа, фильтровали и осадок на фильтре выпаривали до сухого состояния посредством ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением соединения **ВВ-1-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 7,26-7,40 (m, 15H), 4,51-4,63 (m, 1H), 4,41-4,50 (m, 1H), 4,21 (dd, J = 8,8, 3,2 Гц, 1H), 3,49 (s, 3H).

[0103] Стадия 3. Синтез соединения **ВВ-1-4**

[0104] **ВВ-1-3** (45 г, 116,15 ммоль, 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (450 мл). После замены атмосферы в системе на азот смесь охлаждали до -30°C и медленно добавляли к ней тетрагидридоалюминат лития (5,29 г, 139,38 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -30°C в течение 2 часов. В два сосуда параллельно добавляли одинаковое количество реагирующих веществ. После завершения реакции реакционную смесь нагревали до температуры от -10 до 0°C и медленно гасили с помощью этилацетата (5,3 мл). Затем к полученному последовательно добавляли воду (5,3 мл), 20% раствор гидроксида натрия (5,3 мл) и воду (21,2 мл). После перемешивания смеси в течение 0,5 часа к ней добавляли безводный сульфат магния (10,6 г). Смесь перемешивали в течение 0,5 часа и фильтровали, а осадок на фильтре промывали с помощью этилацетата (500 мл). Фильтраты объединяли и концентрировали с получением соединения **ВВ-1-4**, которое непосредственно применяли на следующей

стадии реакции без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,39-7,28 (m, 15H), 4,50-4,29 (m, 2H), 3,89-3,77 (m, 1H), 3,43-3,31 (m, 1H), 3,30-3,18 (m, 1H).

[0105] Стадия 4. Синтез соединения **ВВ-1-5**

[0106] Соединение **ВВ-1-4** (30 г, 83,47 ммоль, 1 экв.), Dess-Martin (42,48 г, 100,16 ммоль, 31,01 мл, 1,2 экв.) и дихлорметан (600 мл) добавляли в сухую реакционную колбу. После замены атмосферы в системе на азот реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли насыщенный раствор тиосульфата натрия (300 мл), перемешивали в течение 1 часа и затем экстрагировали с помощью дихлорметана (300 мл * 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали с помощью насыщенного раствора карбоната натрия (300 мл * 2) и насыщенного солевого раствора (300 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Неочищенный продукт суспендировали с помощью 500 мл петролейного эфира, фильтровали и осадок на фильтре выпаривали до сухого состояния посредством ротационного выпаривания с получением соединения **ВВ-1-5**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm) 9,24 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,32-7,36 (m, 15H), 4,49-4,55 (m, 1H), 4,38 (dt, $J = 9,6, 3,8$ Гц, 1H), 4,23 (dd, $J = 9,3, 4,5$ Гц, 1H).

[0107] Стадия 5. Синтез соединения **ВВ-1-6**

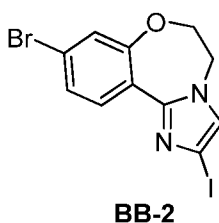
[0108] **ВВ-1-5** (17 г, 47,57 ммоль, 1 экв.) растворяли в дихлорметане (170 мл). После замены атмосферы в системе на азот смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли к ней BAST (26,31 г, 118,91 ммоль, 26,05 мл, 2,5 экв.). Реакционную смесь медленно нагревали до 20°C и перемешивали в течение 10 часов, затем нагревали до 35°C и перемешивали в течение 2 часов. В два сосуда параллельно добавляли одинаковое количество реагирующих веществ. После завершения реакции реакционные смеси объединяли и медленно гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (500 мл) при температуре от 0 до 10°C, затем экстрагировали с помощью дихлорметана (200 мл * 3). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного раствора хлорида натрия (100 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия.

Органическую фазу фильтровали и выпаривали до сухого состояния посредством ротационного выпаривания при пониженном давлении и неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (число меш силикагеля: 100-200 меш; петролейный эфир: этилацетат = 5:1-1:1) с получением соединения **ВВ-1-6**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,42-7,34 (m, 9H), 7,33-7,28 (m, 6H), 4,91-4,56 (m, 2H), 4,46 (t, $J = 9,2$ Гц, 1H), 4,21-4,06 (m, 1H).

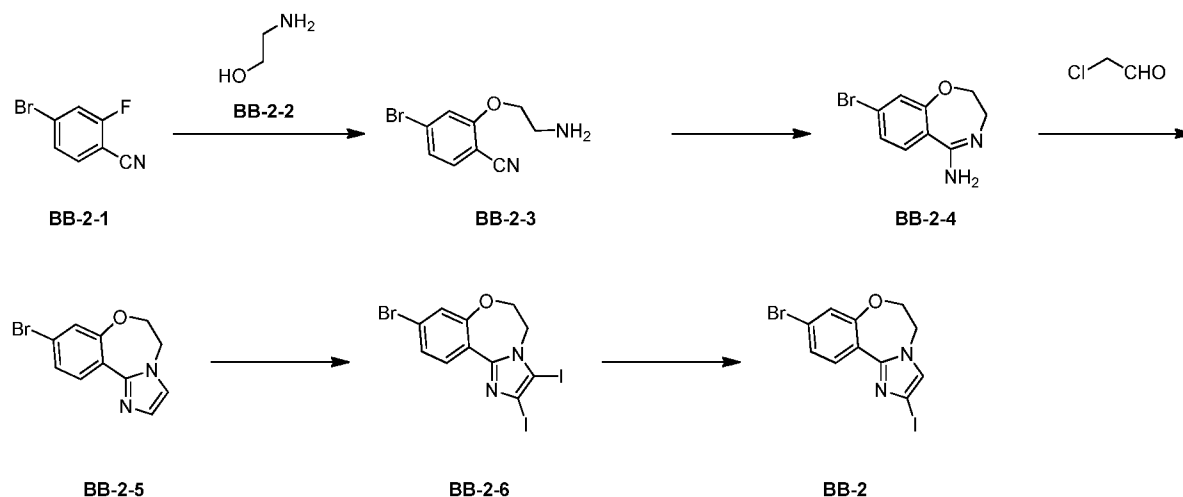
[0109] Стадия 6. Синтез соединения **ВВ-1**

[0110] **ВВ-1-6** (8 г, 21,09 ммоль, 1 экв.) растворяли в метанолгидрохлориде (4 М, 160,00 мл, 30,35 экв.) и метаноле (2 мл). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 10 часов после замены атмосферы в системе на азот. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 20°C и затем выпаривали до сухого состояния посредством ротационного выпаривания. Неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (число меш силикагеля: 100-200 меш; дихлорметан : метанол = 100:0,1-100:2) с получением соединения **ВВ-1**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,07 (br dd, $J = 5,3, 6,7$ Гц, 1H), 5,94-5,60 (m, 1H), 4,59-4,51 (m, 1H), 4,43 (dd, $J = 4,1, 9,5$ Гц, 1H), 4,12 (tt, $J = 4,4, 8,9$ Гц, 1H).

[0111] Иллюстративный пример 2. Фрагмент **ВВ-2**



[0112] Путь синтеза:



[0113] Стадия 1. Синтез соединения **BB-2-3**

[0114] Соединение **BB-2-2** (23,52 г, 384,99 ммоль, 23,28 мл, 1,1 экв.) добавляли в сухую реакционную колбу. После добавления к нему тетрагидрофурана (70 мл) и его полного растворения к полученному добавляли трет-бутоксид калия (47,13 г, 419,98 ммоль, 1,2 экв.) при 5°C. После замены атмосферы в системе на азот, и перемешивания реакционной смеси, и обеспечения прохождения реакции в ней в течение 40 минут к полученному добавляли раствор тетрагидрофурана (210 мл), содержащий соединение **BB-2-1** (70 г, 349,99 ммоль, 1 экв.). После замены атмосферы в системе на азот реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь гасили путем добавления 200 мл воды, экстрагировали с помощью этилацетата (250 мл * 2). Органические фазы объединяли, последовательно добавляли насыщенный солевой раствор (250 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали до сухого состояния посредством ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в 280 мл тетрагидрофурана, затем к полученному добавляли 3 моль/л гидрохлорида пропанола (180 мл) (собственного изготовления). Смесь перемешивали при 70°C в течение 3 часов, естественным образом охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и выпаривали до сухого состояния посредством ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением гидрохлорида соединения **BB-2-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8,41 (br s, 3H), 7,72 (d, *J*=8,3 Гц,

1H), 7,60 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,36 (dd, $J=8,3, 1,4$ Гц, 1H), 4,44 (t, $J=5,1$ Гц, 2H), 3,22 (br d, $J=4,5$ Гц, 2H).

[0115] Стадия 2. Синтез соединения **BB-2-4**

[0116] Соединение **BB-2-3** (80 г, 288,24 ммоль, 1 экв., HCl), метанол (280 мл), диэтоксимагний (79,16 г, 691,78 ммоль, 2,4 экв.) и 2-метилтетрагидрофуран (640 мл) добавляли в сухую реакционную колбу. В системе проводили замену атмосферы на азот и затем реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 60 часов. После завершения реакции, когда реакционная смесь охлаждалась до комнатной температуры, приблизительно 300 мл жидкости в реакционной смеси выпаривали посредством ротационного выпаривания при пониженном давлении при 40°C. Затем к остающейся реакционной смеси добавляли 2-метилтетрагидрофуран (700 мл) и 3 моль/л раствора гидрохлорида пропанола (560 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью (100 мл) 2-метилтетрагидрофурана и промытый осадок на фильтре выпаривали до сухого состояния посредством ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением гидрохлорида соединения **BB-2-4**. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (ppm) 10,49 (br s, 1H), 9,49-9,71 (m, 2H), 7,59-7,68 (m, 2H), 7,50 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 4,45 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,52 (q, $J=4,9$ Гц, 2H).

[0117] Стадия 3. Синтез соединения **BB-2-5**

[0118] Соединение **BB-2-4** (50 г, 180,15 ммоль, 1 экв., HCl), 2-метилтетрагидрофуран (400 мл), хлорацетальдегид (45,96 г, 234,20 ммоль, 37,67 мл, чистота 40%, 1,3 экв.) и воду (25 мл) добавляли в сухую реакционную колбу. После замены атмосферы в системе на азот смесь нагревали до 40°C и добавляли насыщенный раствор бикарбоната калия (3,37 М, 267,29 мл, 5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 45°C после замены атмосферы в системе на азот и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов. После завершения реакции, когда реакционная смесь охлаждалась до комнатной температуры, реакционную смесь промывали путем добавления насыщенного раствора

бисульфита натрия, затем добавляли насыщенный раствор карбоната натрия для регулирования pH до значения 9-10, экстрагировали с помощью этилацетата (400 мл * 3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали с помощью насыщенного солевого раствора (500 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали до сухого состояния посредством ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением соединения **BB-2-5**. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 8,32 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,06 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 4,42-4,46 (m, 4H).

[0119] Стадия 4. Синтез соединения **BB-2-6**

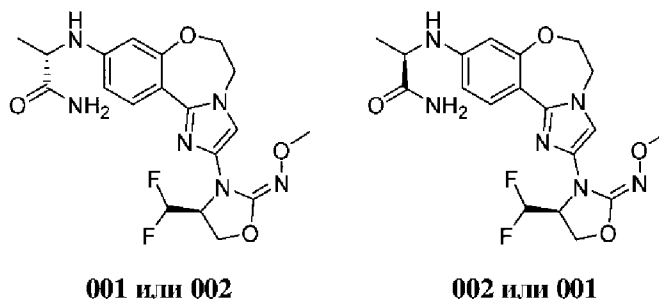
[0120] Соединение **BB-2-5** (50 г, 188,60 ммоль, 1 экв.), DMF (250 мл) и NIS (91,23 г, 405,50 ммоль, 2,15 экв.) добавляли в сухую реакционную колбу. После замены атмосферы в системе на азот реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь гасили путем медленного добавления (200 мл) 5% раствора ледяной уксусной кислоты. К погашенной реакционной смеси добавляли дихлорметан (250 мл * 3). Органические фазы объединяли и затем последовательно промывали с помощью насыщенного солевого раствора (250 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Органические фазы фильтровали и фильтрат выпаривали до сухого состояния посредством ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт суспендировали с помощью метил-трет-бутилового эфира (500 мл) в течение 0,5 часа и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью метил-трет-бутилового эфира (300 мл) и выпаривали до сухого состояния посредством ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением соединения **BB-2-6**. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 8,20 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,16-7,36 (m, 2H), 4,42-4,54 (m, 2H), 4,31-4,40 (m, 2H).

[0121] Стадия 5. Синтез соединения **BB-2**

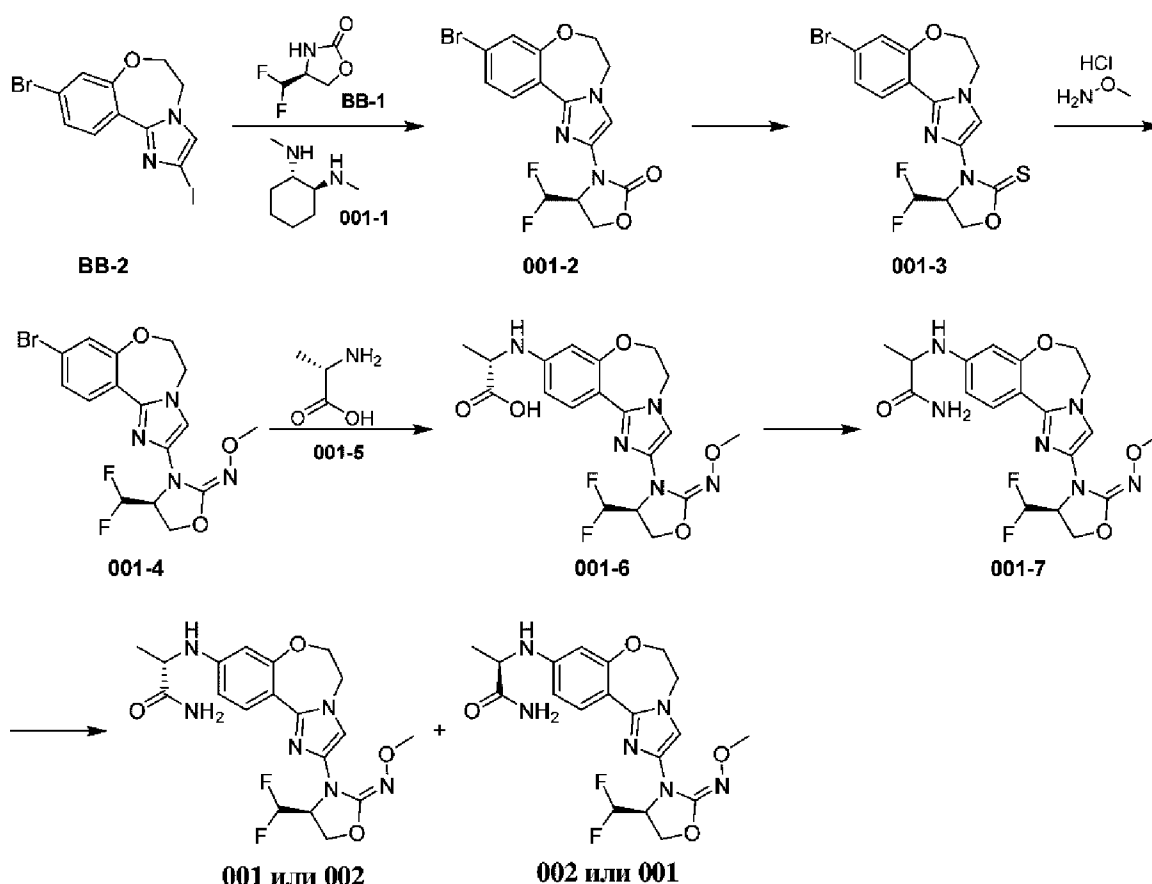
[0122] Соединение **BB-2-6** (52 г, 100,60 ммоль, 1 экв.) и тетрагидрофуран (25 мл) добавляли в сухую реакционную колбу. После замены атмосферы в системе на азот

смесь охлаждали до 10°C, медленно добавляли этилмагнийбромид (3 М, 40,24 мл, 1,2 экв.). После того как в системе снова осуществили замену атмосферы на азот реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь гасили путем медленного добавления 5% раствора ледяной уксусной кислоты (200 мл). Затем к погашенной реакционной смеси добавляли этилацетат (250 мл * 3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали с помощью насыщенного солевого раствора (250 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат выпаривали до сухого состояния посредством ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 1:0-3:1) посредством градиентного элюирования с получением соединения **ВВ-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8,21 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,23-7,30 (m, 2H), 4,40-4,46 (m, 4H).

[0123] Пример 1



[0124] Путь синтеза:



[0125] Стадия 1. Синтез соединения **001-2**

[0126] **ВВ-1** (1,6 г, 11,67 ммоль, 1 экв.), гидрат ацетата меди (2,10 г, 10,50 ммоль, 2,10 мл, 0,9 экв.), **ВВ-2** (4,56 г, 11,67 ммоль, 1 экв.), карбонат цезия (7,23 г, 22,18 ммоль, 1,9 экв.), **001-1** (664,08 мг, 4,67 ммоль, 0,4 экв.) и диоксан (40 мл) добавляли в сухую реакционную колбу. После замены атмосферы в системе на азот реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 5 часов. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 20°C и выпаривали до сухого состояния посредством ротационного выпаривания при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (число меш силикагеля: 100-200 меш; петролейный эфир : этилацетат = 10:1-5:1) с получением соединения **001-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,21 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,25-7,16 (m, 2H), 6,86-6,48 (m, 1H), 4,97-4,82 (m, 1H), 4,74 (dd, J = 4,0, 9,4 Гц, 1H), 4,61-4,51 (m, 1H), 4,49-4,42 (m, 2H), 4,39-4,31 (m, 2H).

[0127] Стадия 2. Синтез соединения 001-3

[0128] 001-2 (1 г, 2,50 ммоль, 1 экв.), реагент Лавессона (5,05 г, 12,49 ммоль, 5 кв.) и толуол (50 мл) добавляли в сухую реакционную колбу. После замены атмосферы в системе на азот реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 10 часов. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали и выпаривали посредством ротационного выпаривания при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (число меш силикагеля: 100-200 меш; подвижная фаза петролейный эфир: подвижная фаза этилацетат = 100:1-20:1) с получением соединения **001-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,33 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 6,61-6,26 (m, 3H), 5,94-5,57 (m, 1H), 4,44-4,30 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 3,9, 9,7 Гц, 1H), 3,84 (t, *J* = 9,6 Гц, 1H), 3,68-3,59 (m, 2H), 3,55 (br dd, *J* = 3,0, 4,9 Гц, 2H).

[0129] Стадия 3. Синтез соединения 001-4

[0130] 001-3 (2,8 г, 6,73 ммоль, 1 экв.), гидрохлорид О-метилгидроксиламина (1,80 г, 21,53 ммоль, 3,2 экв.), триэтиламин (4,08 г, 40,36 ммоль, 5,62 мл, 6 экв.) и оксид ртути (14,57 г, 67,27 ммоль, 10 экв.) добавляли в сухую реакционную колбу. Затем к полученному добавляли DMF (56 мл). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 10 часов после замены атмосферы в системе на азот. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли с помощью дихлорметана (100 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл * 3). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного раствора хлорида натрия (10 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и, наконец, выпаривали до сухого состояния посредством ротационного выпаривания при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (число меш силикагеля: 100-200 меш; петролейный эфир : этилацетат = 5:1-3:1) с получением соединения **001-4**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,41-7,96 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 2H), 6,80-6,38 (m, 1H), 5,03-4,87 (m, 1H), 4,82 (dd, *J* = 3,5, 9,2 Гц, 1H), 4,64-4,54 (m, 1H), 4,50-4,41 (m, 2H), 4,39-4,32 (m, 2H), 3,82 (s, 3H).

[0131] Стадия 4. Синтез соединения **001-6**

[0132] **001-4** (0,5 г, 1,16 ммоль, 1 экв.), **001-5** (415,14 мг, 4,66 ммоль, 4 экв.) и фосфат калия (1,24 г, 5,82 ммоль, 5 экв.) растворяли в DMSO (11 мл). После замены атмосферы в системе на азот к полученному добавляли йодид меди (66,56 мг, 349,47 мкмоль, 0,3 экв.). Реакционную смесь нагревали до 120°C под воздействием микроволнового излучения и перемешивали в течение 1,5 часа. После завершения реакции реакцию смесь охлаждали до 20°C и фильтровали и фильтрат разделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 * 40 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; ацетонитрил: от 8% до 38%, 8 мин.) с получением соединения **001-6**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,13 (br d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,15-6,95 (m, 1H), 6,82-6,04 (m, 3H), 5,08-4,84 (m, 1H), 4,80 (dd, J = 3,2, 9,4 Гц, 1H), 4,65-4,51 (m, 1H), 4,41 (br s, 3H), 4,31 (br s, 3H), 3,81 (s, 3H), 1,64-1,59 (m, 3H).

[0133] Стадия 5. Синтез соединения **001**

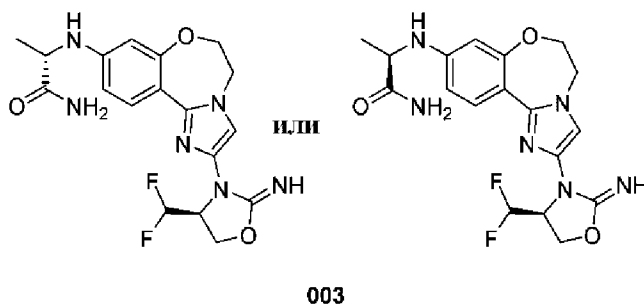
[0134] **001-6** (0,02 г, 45,73 мкмоль, 1 экв.) растворяли в DMSO (2 мл). Затем к полученному добавляли триэтиламин (69,40 мг, 685,88 мкмоль, 95,47 мкл, 15 экв.), НАТУ (156,47 мг, 411,53 мкмоль, 9 экв.) и хлорид аммония (36,69 мг, 685,88 мкмоль, 15 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов после замены атмосферы в системе на азот. Параллельно проводили три реакции. После завершения реакции реакционные смеси объединяли и медленно гасили с помощью насыщенного раствора карбоната натрия (50 мл), а затем экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл * 3). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного раствора хлорида натрия (30 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и, наконец, выпаривали до сухого состояния посредством ротационного выпаривания при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 80 * 40 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; ацетонитрил: от 15% до 45%, 8 мин.) с получением соединения **001-7**, которое

выявляли в виде рацемата. Соединение **001-7** разделяли с помощью препаративной сверхкритической флюидной хроматографии (хроматографическая колонка: REGIS (s,s) WHELK-O1 (250 мм * 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: А представляла собой CO₂, В представляла собой [0,1% NH₃H₂O EtOH]; В%: от 45% до 45%, 15 мин.) с получением соединений **001** (Rt = 1,663 мин.) и **002** (Rt = 1,861 мин.).

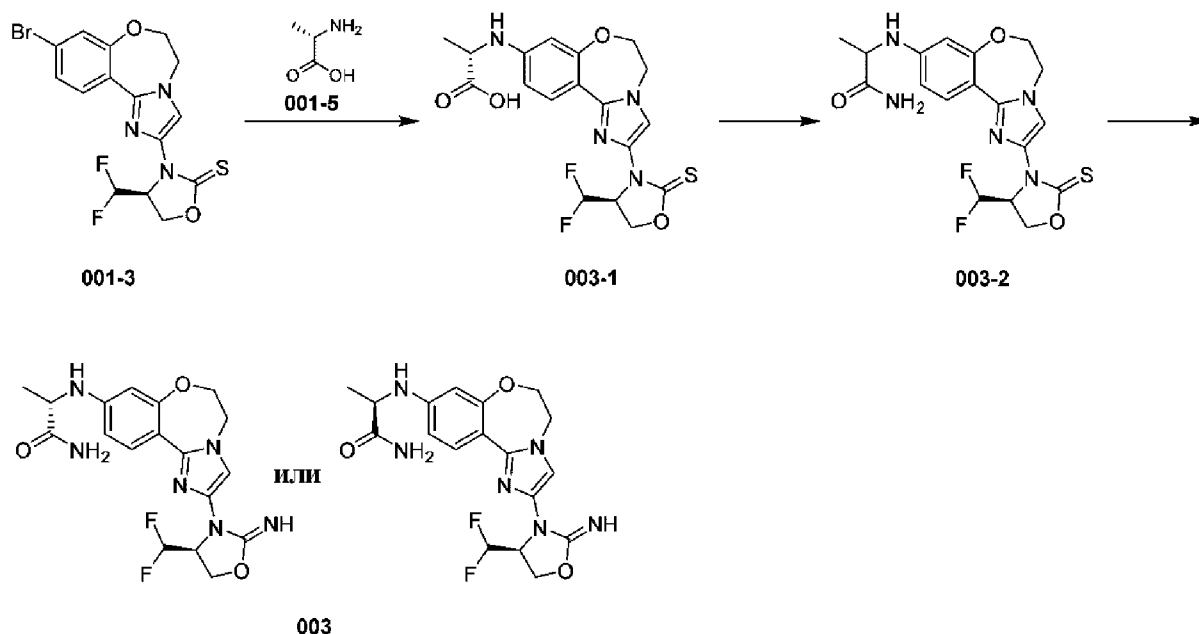
[0135] Соединение **001**: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,05 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,81-6,39 (m, 2H), 6,18 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 4,76-4,52 (m, 3H), 4,43-4,38 (m, 2H), 4,34 (br s, 2H), 3,82 (q, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,46 (d, *J* = 7,1 Гц, 3H); MS: масса/заряд = 437 [M+1]⁺; ee% = 98,8%.

[0136] Соединение **002**: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,04 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,62-6,34 (m, 2H), 6,17 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,01-4,91 (m, 1H), 4,71 (dd, *J* = 3,3, 9,3 Гц, 1H), 4,65-4,56 (m, 1H), 4,42-4,36 (m, 2H), 4,31 (dt, *J* = 1,8, 4,0 Гц, 2H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,46 (d, *J* = 7,1 Гц, 3H); MS: масса/заряд = 437 [M+1]⁺; ee% = 98,7%.

[0137] Пример 2



[0138] Путь синтеза:



[0139] Стадия 1. Синтез соединения 003-1

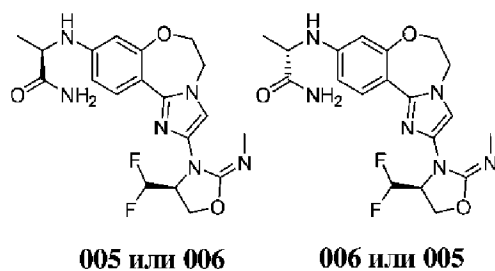
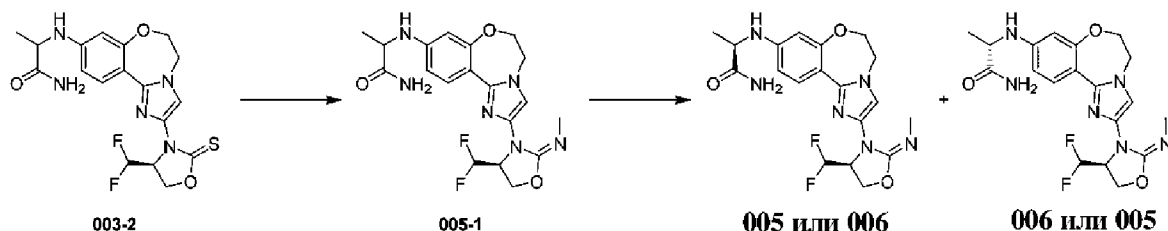
[0140] 001-3 (0,2 г, 480,49 мкмоль, 1 экв.), 001-5 (171,23 мг, 1,92 ммоль, 4 экв.) и фосфат калия (815,95 мг, 3,84 ммоль, 8 экв.) растворяли в DMSO (10 мл). После замены атмосферы в системе на азот к полученному добавляли йодид меди (118,96 мг, 624,64 мкмоль, 1,3 экв.) и реакцию смесь нагревали до 90°C под воздействием микроволнового излучения и перемешивали в течение 0,5 часа. Параллельно проводили десять реакций. После завершения реакции 10 реакционных смесей объединяли и затем выливали в 200 мл ледяной воды на бане с ледяной водой для разбавления, фильтровали и затем фильтрат экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл). После разделения фаз водную фазу собирали, и pH водной фазы регулировали до значения приблизительно 6 с помощью 10% раствора бисульфата натрия, и водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (200 мл * 3). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 003-1, которое непосредственно применяли на следующей стадии реакции.

[0141] Стадия 2. Синтез соединения 003-2

[0142] **003-1** (1,2 г, 2,83 ммоль, 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (120 мл), затем к полученному добавляли HOSu (1,95 г, 16,96 ммоль, 6 экв.) После перемешивания смеси при 25°C в течение 0,5 часа к ней последовательно добавляли EDCI (5,42 г, 28,27 ммоль, 10 экв.) и NH₃/MeOH (7 М, 6,06 мл, 15 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 9,5 часа после замены атмосферы в системе на азот. После завершения реакции к реакционной системе добавляли 100 мл воды/100 мл этилацетата для разбавления. Органическую фазу собирали после разделения фаз. Водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл * 3). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (число меш силикагеля: 100-200 меш; дихлорметан : метанол=100:0-100:3) с получением соединения **003-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,17-8,10 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,85-6,45 (m, 2H), 6,30-6,20 (m, 1H), 5,28-5,16 (m, 1H), 4,93 (dd, *J* = 3,9, 9,7 Гц, 1H), 4,74-4,66 (m, 1H), 4,48-4,43 (m, 2H), 4,38-4,34 (m, 2H), 3,94-3,84 (m, 1H), 1,57 (d, *J* = 7,0 Гц, 3H).

[0143] Стадия 3. Синтез соединения **003**

[0144] **003-2** (0,1 г, 236,16 мкмоль, 1 экв.), ацетат серебра (78,84 мг, 472,33 мкмоль, 2 экв.) и раствор (7 М, 4,00 мл, 118,56 экв.) аммиака в метаноле добавляли в сухую реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и, наконец, выпаривали посредством ротационного выпаривания при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Phenomenex luna C18 100 * 40 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1%TFA)-ACN]; ацетонитрил: от 1% до 20%, 8 мин.) с получением соединения **003**. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,08 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,67-6,24 (m, 2H), 6,20 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 5,14-4,95 (m, 3H), 4,51-4,34 (m, 4H), 3,84 (d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 1,47 (d, *J* = 7,0 Гц, 3H); MS: масса/заряд = 407 [M+1]⁺; ee%=95,5% (SFC Rt = 1,142 мин.).

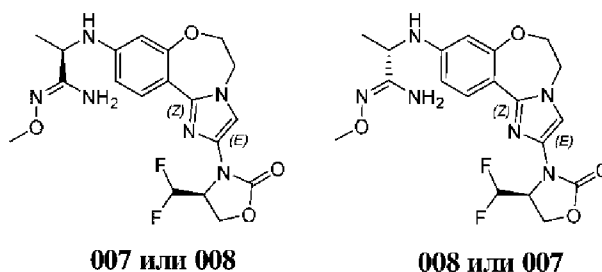
[0145] Пример 3**[0146] Путь синтеза:****[0147] Стадия 1. Синтез соединения 006**

[0148] 003-2 (0,2 г, 472,33 мкмоль, 1 экв.) и ацетат серебра (157,67 мг, 944,65 мкмоль, 48,37 мкл, 2 экв.) добавляли в сухую реакционную колбу. Затем к полученному добавляли DMF (5 мл). После замены атмосферы в системе на азот к полученному добавляли гидрохлорид метиламина (63,78 мг, 944,65 мкмоль, 2 экв.) и триэтиламин (191,18 мг, 1,89 ммоль, 262,97 мкл, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 10 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и, наконец, выпаривали до сухого состояния посредством ротационного выпаривания при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Phenomenex luna CN 5 мкм 100 * 30 мм; подвижная фаза: [н-гептан-EtOH]; этанол: от 40% до 95%, 10 мин.) с получением соединения **005-1** и затем разделяли с помощью препаративной сверхкритической флюидной хроматографии (хроматографическая колонка: REGIS (S, S) WHELK-O1 (250 мм * 25 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А

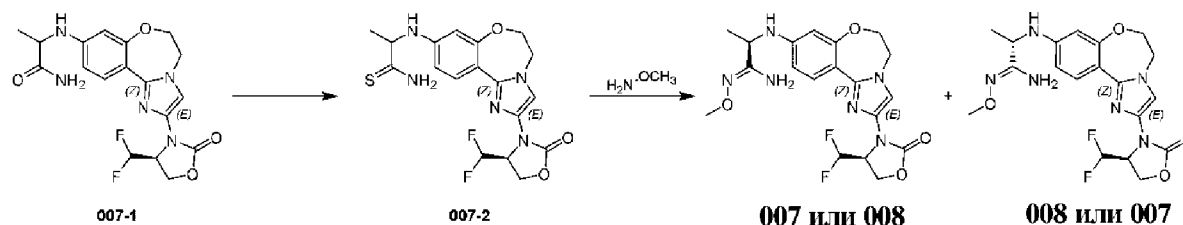
представляла собой CO₂, В представляла собой [нейтральный-IPA]; В%: от 50% до 50%, 15 мин.) с получением соединения **005** (Rt = 1,646 мин.) или **006** (Rt = 1,844 мин.).

[0149] Соединение **006**: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,01 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,57-6,22 (m, 2H), 6,18 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 4,74-4,55 (m, 3H), 4,43-4,37 (m, 2H), 4,33-4,28 (m, 2H), 3,82 (q, *J* = 7,0 Гц, 1H), 2,88 (s, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H); LCMS масса/заряд = 421 [M+1]⁺.

[0150] Пример 4



[0151] Путь синтеза:



[0152] Стадия 1. Синтез соединения **007-2**

[0153] **007-1** (250 мг, 613,69 мкмоль, 1 экв.) и реагент Лавессона (744,66 мг, 1,84 ммоль, 3 экв.) добавляли в предварительно высушенную реакционную колбу с последующим добавлением растворителя, представляющего собой тетрагидрофуран (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. После завершения реакции реакционную смесь непосредственно выпаривали до сухого состояния посредством ротационного выпаривания с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (число меш силикагеля: 100-200 меш; элюировали с помощью петролейного эфира:

этилацетата = 20:1 в течение 30 мин. и элюент заменяли на дихлорметан : метанол = 1:0-50:1) с получением соединения **007-2**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,18 (d, $J = 8,77$ Гц, 1H), 8,10 (br s, 1H), 7,43 (br s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,48-6,79 (m, 1H), 6,44 (dd, $J = 2,41, 8,77$ Гц, 1H), 6,23 (d, $J = 2,41$ Гц, 1H), 4,94 (br d, $J = 13,59$ Гц, 1H), 4,71 (dd, $J = 3,84, 9,32$ Гц, 1H), 4,51-4,59 (m, 1H), 4,42 (br d, $J = 7,02$ Гц, 2H), 4,23-4,33 (m, 4H), 1,68 (s, 3H).

[0154] Стадия 2. Синтез соединений **007** и **008**

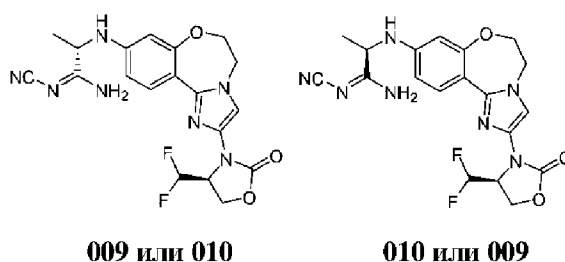
[0155] **007-2** (30,00 мг, 70,85 мкмоль, 1 экв.) и растворитель, представляющий собой дихлорметан (2 мл), добавляли в предварительно высушенную реакционную колбу. Смесь охлаждали до 0°C , добавляли метилтрифторметансульфонат (69,76 мг, 425,09 мкмоль, 46,51 мкл, 6 экв.), нагревали до 20°C и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную систему охлаждали до 0°C и к полученному добавляли гидрохлорид *O*-метилгидроксиламина (16,67 мг, 199,59 мкмоль, 3,97 мкл, 2,82 экв.) и DIEA (54,94 мг, 425,09 мкмоль, 74,04 мкл, 6 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 часов. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали до сухого состояния посредством ротационного выпаривания и неочищенный продукт разделяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 150 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; ацетонитрил: от 5% до 35%, 9 мин.), а затем разделяли с помощью препаративной сверхкритической флюидной хроматографии (хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А представляла собой CO_2 , В представляла собой [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MeOH]; В%: от 45% до 45%, 10 мин.) с получением соединения **007** ($R_t = 1,231$ мин.) и соединения **008** ($R_t = 1,428$ мин.).

[0156] Соединение **007**: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,14 (d, $J = 8,78$ Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,53-6,84 (m, 1H), 6,48 (dd, $J = 2,32, 8,85$ Гц, 1H), 6,34 (d, $J = 2,26$ Гц, 1H), 4,82-4,93 (m, 1H), 4,72 (dd, $J = 3,95, 9,35$ Гц, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,49-4,55 (m, 1H), 4,42 (br d, $J = 4,89$ Гц, 2H), 4,30 (br d, $J = 5,40$ Гц, 2H), 3,98 (br dd, $J = 3,14, 6,65$ Гц, 1H), 3,92 (br s, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,54 (d, $J = 6,78$ Гц, 3H); MS: масса/заряд = 437,2 [$\text{M}+1$] $^+$; ee% = 99,24%.

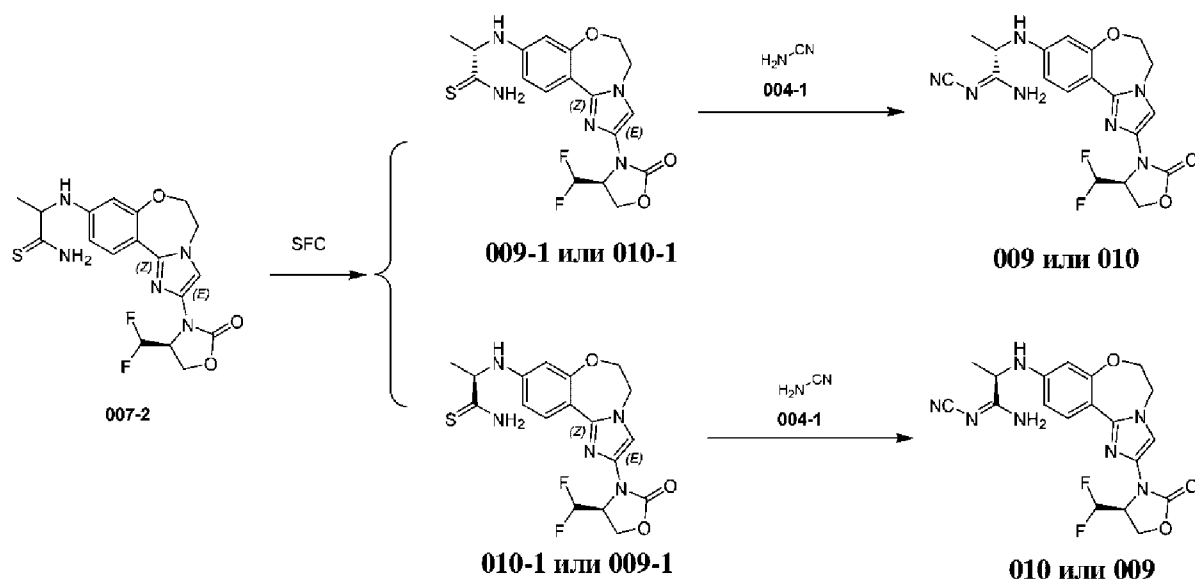
[0157] Соединение **008**: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,13 (d, $J = 8,78$ Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,53-6,87 (m, 1H), 6,48 (dd, $J = 2,20, 8,72$ Гц, 1H), 6,34 (d, $J = 2,26$ Гц, 1H), 4,79-4,95 (m, 1H), 4,72 (dd, $J = 4,02, 9,41$ Гц, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,48-4,56 (m, 1H), 4,38-4,45 (m, 2H), 4,26-4,32 (m, 2H), 3,95-4,04 (m, 1H), 3,93 (br d, $J = 3,64$ Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,53 (d, $J = 6,65$ Гц, 3H); MS: масса/заряд = 437,2 $[\text{M}+1]^+$; ee% = 100%.

[0158] Способ обнаружения и анализа при сверхкритической флюидной хроматографии для значения ee% вышеуказанных соединений **007** и **008** являлся следующим: (хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ (150 мм * 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: А представляла собой CO_2 , В представляла собой [0,05% DEA EtOH]; В%: от 5% до 40%, 10 мин.).

[0159] Пример 5



[0160] Путь синтеза:



[0161] Стадия 1. Синтез соединений **009-1** и **010-1**

[0162] **007-2** (100 мг, 236,16 мкмоль, 1 экв.) разделяли с помощью препаративной сверхкритической флюидной хроматографии (хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK AS (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А представляла собой CO₂, В представляла собой [0,1% NH₃H₂O EtOH]; В%: от 50% до 50%, 8 мин.) с получением соединений **009-1** (RT = 1,425 мин.) и **010-1** (RT = 1,584 мин.).

[0163] Стадия 2. Синтез соединения **009**

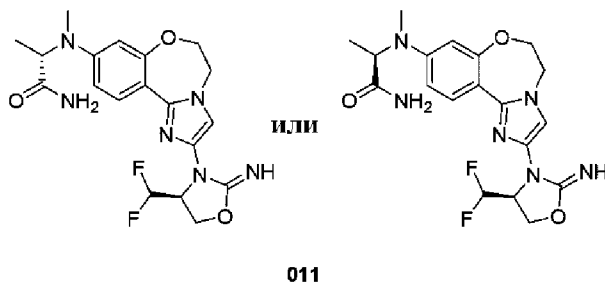
[0164] **009-1** (50 мг, 118,08 мкмоль, 1 экв.) и дихлорметан (2 мл) добавляли в предварительно высушенную реакционную колбу. Смесь охлаждали до 0°C, добавляли метилтрифторметансульфонат (38,75 мг, 236,16 мкмоль, 25,84 мкл, 2 экв.), нагревали до 20°C и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную систему охлаждали до 0°C. К полученному добавляли **004-1** (24,82 мг, 590,41 мкмоль, 24,82 мкл, 5 экв.) и DIEA (30,52 мг, 236,16 мкмоль, 41,13 мкл, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 часов. После завершения реакции реакционную смесь непосредственно выпаривали до сухого состояния посредством ротационного выпаривания и разделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 150 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; ацетонитрил: от 12% до 27%, 9 мин.) с получением трифторацетата соединения **009**. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,54 (d, J = 8,50 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,10-7,21 (m, 2H), 6,49-6,85 (m, 1H), 5,19 (q, J = 7,00 Гц, 1H), 4,94-5,05 (m, 1H), 4,68-4,75 (m, 1H), 4,61-4,67 (m, 1H), 4,53-4,58 (m, 2H), 4,46-4,52 (m, 2H), 1,48 (d, J = 7,00 Гц, 3H). MS (1,5 мин.); масса/заряд = 432,2 [M+1]⁺; SFC Rt = 1,254 мин.; ee% = 100%.

[0165] Стадия 3. Синтез соединения **010**

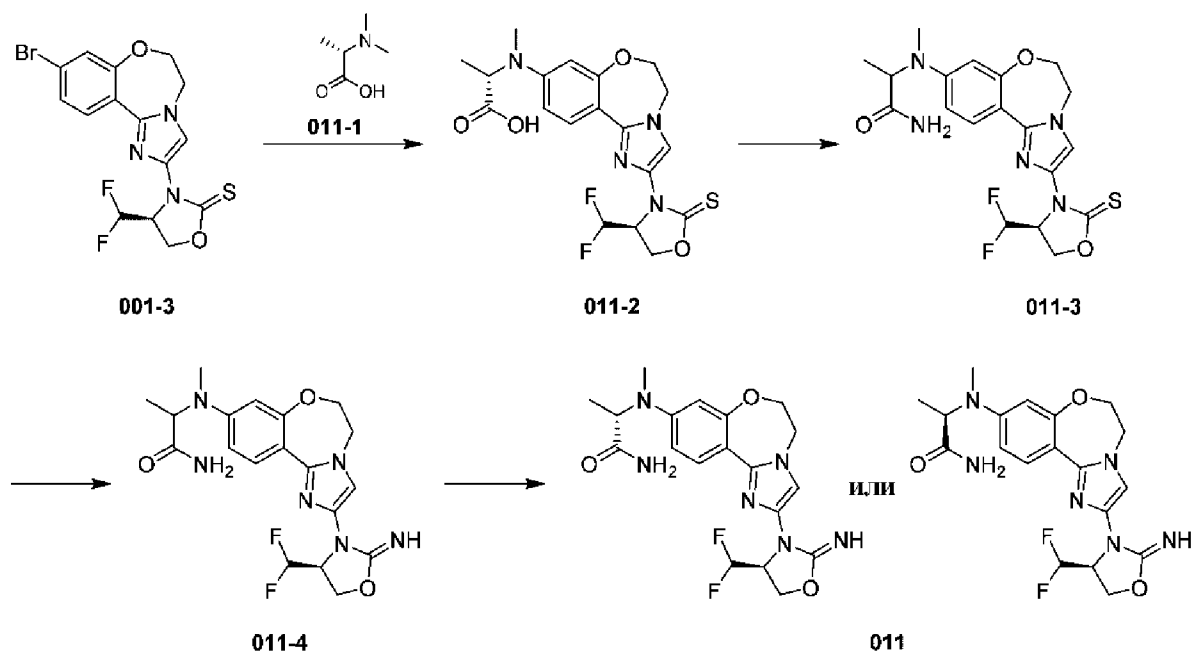
[0166] **010-1** (20,00 мг, 47,23 мкмоль, 1 экв.) и растворитель, представляющий собой дихлорметан (2 мл), добавляли в предварительно высушенную реакционную колбу. Смесь охлаждали до 0°C, добавляли метилтрифторметансульфонат (15,50 мг,

94,47 мкмоль, 10,33 мкл, 2 экв.), нагревали до 20°C и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную систему охлаждали до 0°C. К полученному добавляли **004-1** (9,93 мг, 236,16 мкмоль, 9,93 мкл, 5 экв.) и DIEA (12,21 мг, 94,47 мкмоль, 16,45 мкл, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 часов. После завершения реакции реакцию смесь непосредственно выпаривали до сухого состояния посредством ротационного выпаривания. Неочищенный продукт разделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 150 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; ацетонитрил: от 12% до 27%, 9 мин.) с получением трифторацетата соединения **010**. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,52 (d, *J* = 8,60 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,06-7,18 (m, 2H), 6,48-6,81 (m, 1H), 5,15 (q, *J* = 6,91 Гц, 1H), 4,99 (br d, *J* = 9,26 Гц, 1H), 4,66-4,70 (m, 1H), 4,59-4,64 (m, 1H), 4,51-4,57 (m, 2H), 4,45-4,49 (m, 2H), 1,45 (d, *J* = 7,06 Гц, 3H); масса/заряд = 432,0 [M+1]⁺; SFC Rt = 1,197 мин.

[0167] Пример 6



[0168] Путь синтеза:



[0169] Стадия 1. Синтез соединения **011-2**

[0170] Брали три пробирки для проведения реакции под воздействием микроволнового излучения объемом 20 мл и параллельно проводили три реакции следующим образом. **001-3** (0,2 г, 480,49 мкмоль, 1 экв.), **011-1** (198,19 мг, 1,92 ммоль, 4 экв.) и фосфат калия (815,95 мг, 3,84 ммоль, 8 экв.) растворяли в DMSO (10 мл). После замены атмосферы в системе на азот к полученному добавляли йодид меди (118,96 мг, 624,64 мкмоль, 1,3 экв.) и реакционную смесь нагревали до 90°C под воздействием микроволнового излучения и перемешивали в течение 80 минут. После завершения реакции три реакционные смеси объединяли для обработки. Реакционную смесь выливали в 20 мл ледяной воды на бане с ледяной водой для разбавления и фильтровали. Фильтрат экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл). После разделения фаз водную фазу собирали, и pH водной фазы регулировали до значения приблизительно 6 с помощью 10% раствора бисульфата натрия, и водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (200 мл * 3). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **011-2**, которое непосредственно применяли на следующей стадии реакции.

[0171] Стадия 2. Синтез соединения **011-3**

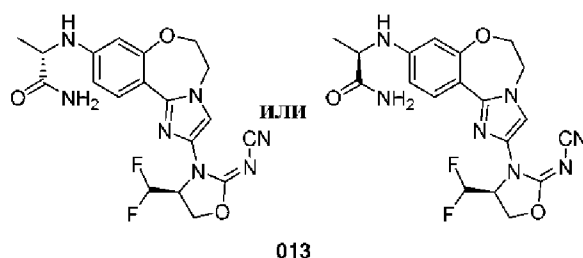
[0172] **011-2** (0,6 г, 1,37 ммоль, 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и затем к полученному добавляли HOSu (944,96 мг, 8,21 ммоль, 6 экв.). После перемешивания при 25°C в течение 0,5 часа к полученному последовательно добавляли EDCI (2,62 г, 13,68 ммоль, 10 экв.) и раствор (7 М, 2,93 мл, 15 экв.) аммиака в метаноле. После замены атмосферы в системе на азот смесь перемешивали при 25°C в течение 9,5 часа. После завершения реакции реакционную смесь гасили путем добавления воды (5 мл), затем экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл * 2). Органические фазы собирали, объединяли и выпаривали до сухого состояния посредством ротационного выпаривания при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 80 * 40 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O)-ACN]; ацетонитрил: от 32% до 62%, 8 мин.) с получением соединения **011-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 1,41 (d, J = 7,03 Гц, 3 H), 2,91 (s, 3 H), 4,35-4,40 (m, 2 H), 4,41-4,45 (m, 2 H), 4,49 (q, J = 7,03 Гц, 1 H), 4,69-4,79 (m, 1 H), 4,85 (d, J = 3,76 Гц, 1 H), 5,21-5,35 (m, 1 H), 6,42 (d, J = 2,51 Гц, 1 H), 6,45-6,78 (m, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 9,03 Гц, 1 H).

[0173] Стадия 3. Синтез соединения **011**

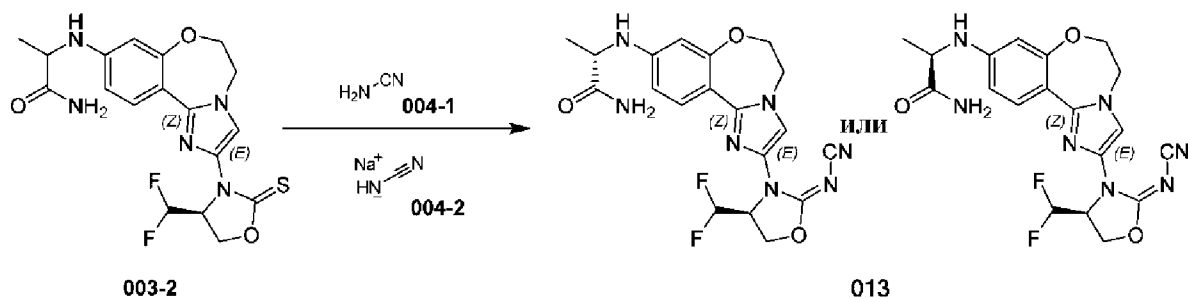
[0174] В сухую реакционную колбу добавляли **011-3** (0,2 г, 457,18 мкмоль, 1 экв.), ацетат серебра (152,62 мг, 914,36 мкмоль, 46,82 мкл, 2 экв.) и раствор (10 мл) аммиака в метаноле. Смесь нагревали до 60°C и обеспечивали прохождение реакции в ней в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и фильтрат собирали. Осадок на фильтре промывали с помощью метанола (10 мл). Органические фазы объединяли и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания. Неочищенный продукт разделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; ацетонитрил: от 5% до 35%, 7 мин.) с получением соединения **011-4** и затем разделяли с помощью

препаративной сверхкритической флюидной хроматографии (хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А представляла собой CO₂, В представляла собой [0,1% NH₃H₂O EtOH]; В%: от 35% до 35%, 8 мин.) с получением соединения **011** (Rt = 3,405 мин.). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 1,40 (d, J = 7,03 Гц, 3 H), 2,91 (s, 3 H), 4,32-4,39 (m, 2 H), 4,40-4,45 (m, 2 H), 4,48 (q, J = 7,03 Гц, 1 H), 4,52-4,62 (m, 2 H), 4,67-4,79 (m, 1 H), 6,19-6,52 (m, 2 H), 6,65 (dd, J = 9,03, 2,51 Гц, 1 H), 7,06-7,20 (m, 1 H), 8,11 (d, J = 9,03 Гц, 1 H); MS: масса/заряд = 421,0 [M+1]⁺; ee% = 100%.

[0175] Пример 7



[0176] Путь синтеза:

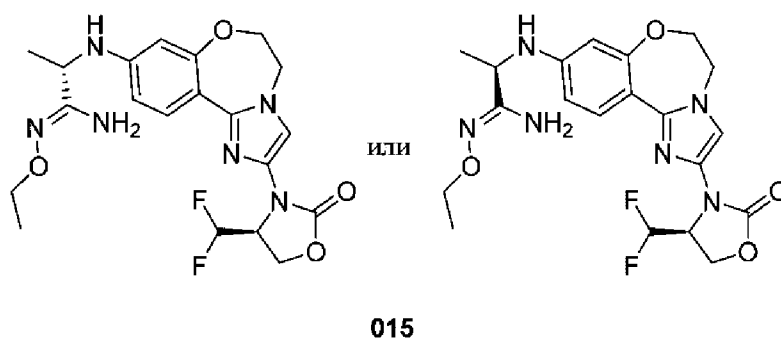


[0177] Стадия 1. Синтез соединения **013**

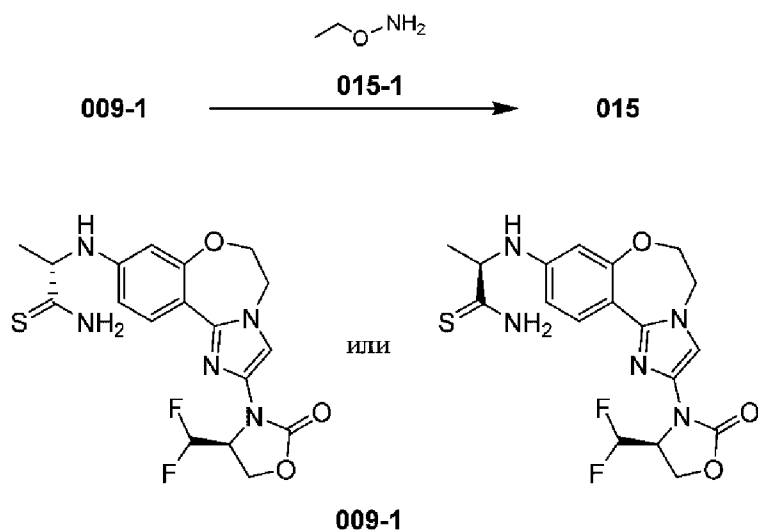
[0178] **003-2** (50 мг, 118,08 мкмоль, 1 экв.) и растворитель, представляющий собой DMF (3 мл), добавляли в предварительно высушенную реакционную колбу. Затем к полученному добавляли **004-2** (15,36 мг, 236,16 мкмоль, 9,93e-1 мкл, 2 экв.), **004-1** (9,93 мг, 236,16 мкмоль, 9,93 мкл, 2 экв.) и ацетат серебра (39,42 мг, 236,16 мкмоль, 12,09 мкл, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. После

завершения реакции реакцию смесь фильтровали и фильтрат разбавляли с помощью 10 мл воды/10 мл этилацетата. После разделения фаз органическую фазу собирали и водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (5 мл * 3). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; ацетонитрил: от 10% до 40%, 8 мин.) и затем разделяли с помощью препаративной сверхкритической флюидной хроматографии (хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALCEL OD (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А представляла собой CO₂, В представляла собой нейтральный MeOH]; В%: от 50% до 50%, 10 мин.) с получением соединения **013** (Rt = 1,598 мин.). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,94 (d, *J* = 8,82 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,51-6,84 (m, 1H), 6,35 (dd, *J* = 2,43, 8,82 Гц, 1H), 6,15 (d, *J* = 7,06 Гц, 1H), 6,03 (d, *J* = 2,43 Гц, 1H), 5,12-5,25 (m, 1H), 4,83-4,90 (m, 2H), 4,30 (s, 4H), 3,71 (квинт., *J* = 6,84 Гц, 1H), 1,25 (d, *J* = 6,84 Гц, 3H); MS: масса/заряд = 432,1 [M+1]⁺.

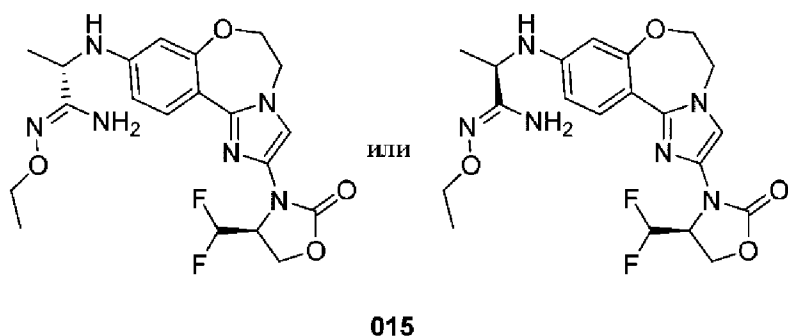
[0179] Пример 8



[0180] Путь синтеза:



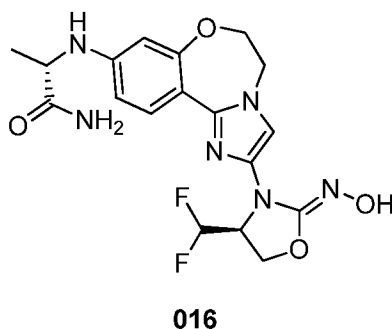
[0181] Стадия 1. Синтез соединения **015**



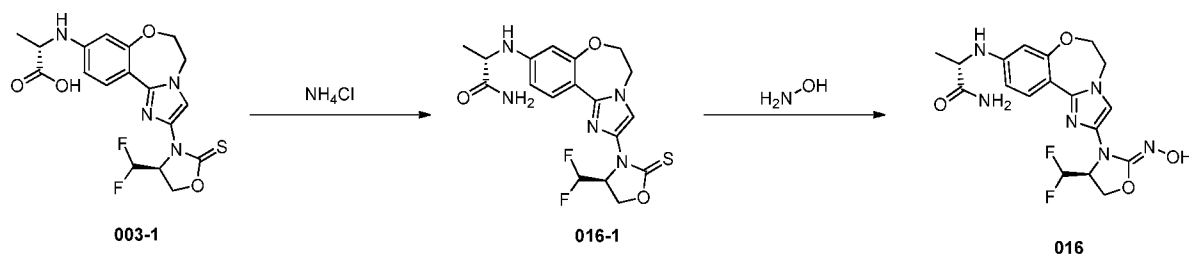
[0182] Соединение **009-1** (30,00 мг, 70,85 мкмоль, 1 экв.) добавляли в предварительно высушенную реакционную колбу. К полученному добавляли растворитель, представляющий собой дихлорметан (3,5 мл). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли метилтрифторметансульфонат (58,13 мг, 354,25 мкмоль, 38,75 мкл, 5 экв.). Смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную систему охлаждали до 0°C и добавляли к ней **015-1** (HCl, 14,89 мкл, 5 экв.) и DIEA (45,78 мг, 354,25 мкмоль, 61,70 мкл, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 часов. После завершения реакции реакционную смесь гасили с помощью метанола и выпаривали до сухого состояния посредством ротационного выпаривания с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка:

Phenomenex Luna C18 150 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; В (ацетонитрил)%: от 1% до 35%, 9 мин.), затем разделяли с помощью препаративной сверхкритической флюидной хроматографии (хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O MeOH]; В%: от 50% до 50%, 10 мин.) с получением соединения **015** (R_t = 1,375 мин.). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 1,22-1,30 (m, 3 H) 1,49 (d, *J* = 6,88 Гц, 3 H) 3,83-3,93 (m, 1 H) 3,94-4,04 (m, 2 H) 4,30-4,36 (m, 2 H) 4,38-4,46 (m, 2 H) 4,59-4,64 (m, 1 H) 4,66-4,73 (m, 1 H) 4,93-5,01 (m, 1 H) 5,47-5,48 (m, 1 H) 6,34 (d, *J* = 2,38 Гц, 1 H) 6,43-6,79 (m, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 8,04 (d, *J* = 8,75 Гц, 1 H); MS: масса/заряд = 451,1 [M+1]⁺.

[0183] Пример 9



[0184] Более ранний путь синтеза:



[0185] Стадия 1. Синтез соединения **016-1**

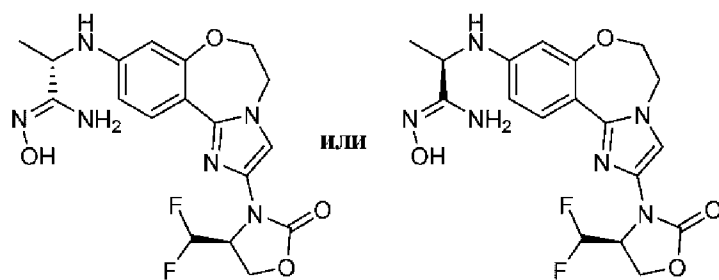
[0186] Соединение **003-1** (0,13 г, 306,30 мкмоль, 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл). НАТУ (1,75 г, 4,59 ммоль, 15 экв.), триэтиламин (619,88 мг, 6,13 ммоль, 852,66 мкл, 20 экв.) и хлорид аммония (245,77 мг, 4,59 ммоль, 15 экв.) добавляли при 0°C и смесь перемешивали при 15°C в течение 16 часов. После завершения реакции к

реакционной смеси добавляли воду (20 мл). Реакционную смесь экстрагировали три раза с помощью этилацетата (3×10 мл). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разделяли с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан : метанол = 20:1) с получением **016-1**. MS: масса/заряд = 424 $[M+1]^+$.

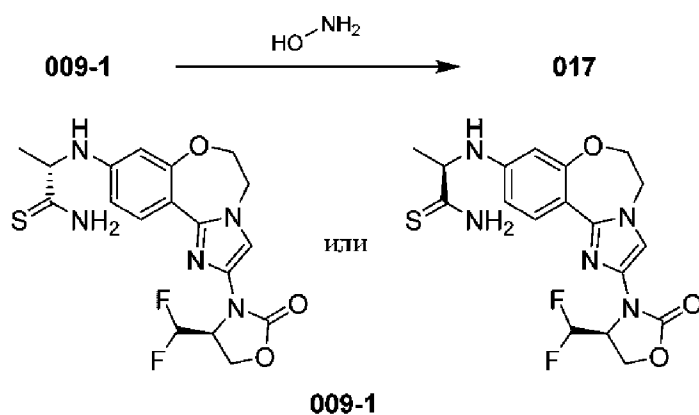
[0187] Стадия 2. Синтез соединения **016**

[0188] Соединение **016-1** (130,00 мг, 307,01 мкмоль, 1 экв.) растворяли в метаноле (10 мл). Триэтиламин (155,33 мг, 1,54 ммоль, 213,66 мкл, 5 экв.) и гидрохлорид гидроксилamina (50,70 мг, 1,54 ммоль, 5 экв.) добавляли при 20°C. Смесь нагревали до 80°C и обеспечивали прохождение реакции в течение 22 часов. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду (20 мл). Реакционную смесь экстрагировали три раза с помощью дихлорметана (3×10 мл). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Затем неочищенный продукт разделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Boston Prime C18 150 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода ($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O} + \text{NH}_4\text{HCO}_3$)-ACN]; от 15% до 45%, 7 мин.) с получением соединения **016**. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,06 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,65-6,31 (m, 2H), 6,19 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 4,73 (dd, J = 3,1, 9,2 Гц, 1H), 4,67-4,57 (m, 2H), 4,40 (br d, J = 2,8 Гц, 2H), 4,32 (br d, J = 3,3 Гц, 2H), 3,84 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 1,48 (d, J = 7,0 Гц, 3H); MS: масса/заряд = 423 $[M+1]^+$.

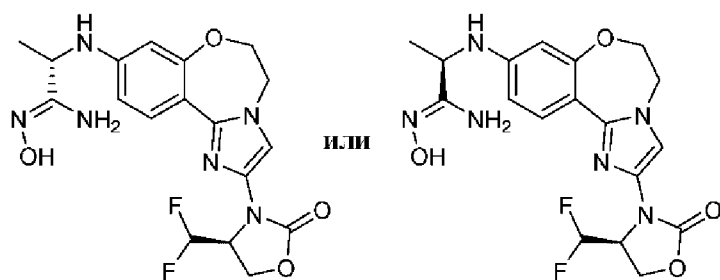
[0189] Пример 10

**017**

[0190] Путь синтеза:

**009-1**

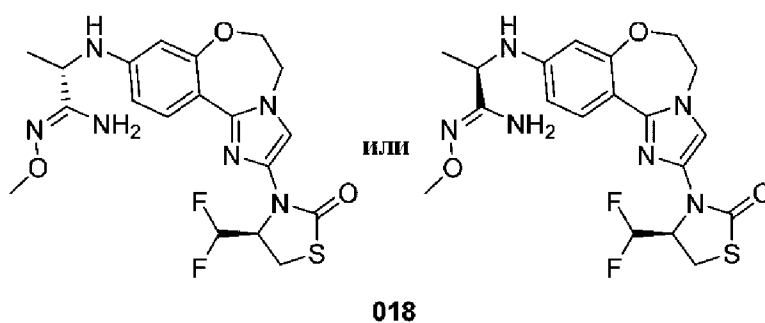
[0191] Стадия 1. Синтез соединения **017**

**017**

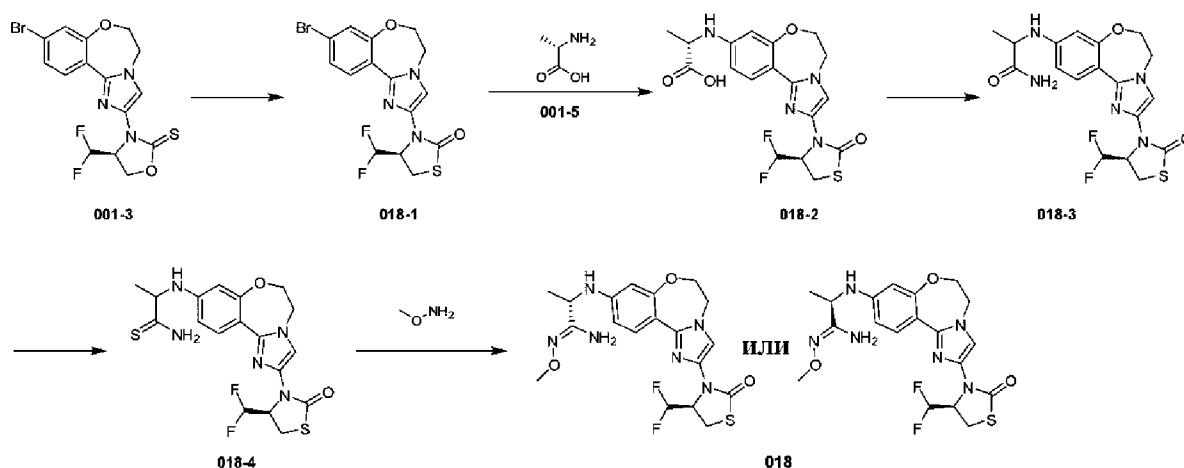
[0192] В атмосфере азота в реакционную колбу, содержащую соединение **009-1** (80 мг, 188,93 мкмоль, 1 экв.), ТЕА (98,15 мг, 969,92 мкмоль, 135 мкл, 5,13 экв.) и метанол (5 мл), добавляли гидрохлорид гидроксиламина (66 мг, 949,76 мкмоль, 5,03 экв.). Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 10 часов. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали до сухого состояния посредством ротационного

выпаривания при пониженном давлении, добавляли 20 мл воды, экстрагировали три раза с помощью дихлорметана (20 мл $\times$ 3). Органическую фазу собирали, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (20 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Реакционную смесь разделяли с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан: метанол = 20:1), затем разделяли с помощью препаративной сверхкритической флюидной хроматографии (хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм $\times$ 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ МЕОН]; В%: от 50% до 50%, 10 мин.) с получением соединения **017**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 1,53 (br d, $J = 6,53$ Гц, 3 H) 3,87-4,06 (m, 2 H) 4,29 (br d, $J = 4,52$ Гц, 2 H) 4,40 (br s, 2 H) 4,47-4,60 (m, 1 H) 4,68-4,77 (m, 3 H) 4,79-4,92 (m, 1 H) 6,33 (s, 1 H) 6,47 (br d, $J = 8,78$ Гц, 1 H) 6,52-6,87 (m, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 8,13 (d, $J = 8,78$ Гц, 1 H). MS: масса/заряд = 423 $[\text{M}+1]^+$.

[0193] Пример 11



[0194] Путь синтеза:



[0195] Стадия 1. Синтез соединения **018-1**

[0196] Соединение **001-3** (0,87 г, 1,88 ммоль, 1 экв.) растворяли в толуоле (10 мл). Добавляли димер дихлор(п-цимол)рутения(II) (345,94 мг, 564,90 мкмоль, 3,01 е-1 экв.) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (233,62 мг, 569,07 мкмоль, 3,03 е-1 экв.). Смесь нагревали до 110°C в атмосфере азота и перемешивали в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры (25°C), добавляли 10 мл этилацетата и 10 мл насыщенного солевого раствора. Органическую фазу собирали, высушивали над безводным сульфатом натрия, выпаривали до сухого состояния посредством ротационного выпаривания при пониженном давлении и затем разделяли с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат = 1:0-21:4) с получением соединения **018-1**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 3,59 (br d, *J* = 11,80 Гц, 1 H), 3,69-3,80 (m, 1 H) 4,33-4,54 (m, 6 H) 5,18-5,34 (m, 1 H) 6,26-6,63 (m, 1 H) 7,38-7,50 (m, 3 H) 8,06-8,15 (m, 1 H).

[0197] Стадия 2. Синтез соединения **018-2**

[0198] Соединение **018-1** (670 мг, 1,45 ммоль, 1 экв.), **001-5** (520 мг, 5,84 ммоль, 4,04 экв.) и фосфат калия (1,58 г, 7,46 ммоль, 5,16 экв.) растворяли в DMSO (20 мл). К полученному в атмосфере азота добавляли йодид меди (365,45 мг, 1,92 ммоль, 1,33 экв.). Смесь нагревали до 125°C и перемешивали в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью 10 мл DMSO. Фильтрат собирали с получением раствора неочищенного соединения **018-2** в DMSO. Реакционную смесь непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0199] Стадия 3. Синтез соединения **018-3**

[0200] Соединение **018-2** (600 мг, 1,41 ммоль, 1 экв.) добавляли в предварительно высушенную реакционную колбу. Затем к полученному добавляли растворитель, представляющий собой DMSO (30 мл), и тетрагидрофуран (15 мл). Смесь охлаждали до 0°C, добавляли HATU (3,25 г, 8,55 ммоль, 6,05 экв.) и затем добавляли раствор (7 M,

4,5 мл, 22,28 экв.) аммиака в метаноле. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную смесь перегоняли при пониженном давлении. В реакционную смесь добавляли 100 мл воды, экстрагировали три раза с помощью дихлорметана (50 мл * 3). Органическую фазу собирали, промывали четыре раза с помощью воды (100 мл * 4) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Органическую фазу затем разделяли с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол=1:0-9:1) с получением соединения **018-3**. Предполагается, что в ходе реакции происходит рацемизация. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 2,12 (d, J = 7,03 Гц, 3 H) 4,22 (dd, J = 12,05, 2,26 Гц, 1 H) 4,38-4,51 (m, 2 H) 4,92-5,08 (m, 4 H) 5,24 (s, 3 H) 5,73-5,86 (m, 1 H) 6,82 (d, J = 2,26 Гц, 1 H) 6,94-7,27 (m, 2 H) 7,92 (s, 1 H) 8,69 (d, J=9,03 Гц, 1 H).

[0201] Стадия 4. Синтез соединения **018-4**

[0202] Соединение **018-3** (100 мг, 236,16 мкмоль, 1 экв.) и реагент Лавессона (190 мг, 469,75 мкмоль, 1,99 экв.) добавляли в предварительно высушенную реакционную колбу с последующим добавлением растворителя, представляющего собой тетрагидрофуран (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали до сухого состояния посредством ротационного выпаривания при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан : метанол = 20:1) с получением соединения **018-4**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,67 (br d, J = 6,53 Гц, 3 H) 3,06 (q, J = 7,19 Гц, 1 H) 3,54-3,73 (m, 2 H) 4,26-4,31 (m, 3 H) 4,39-4,46 (m, 2 H) 5,06-5,23 (m, 1 H) 6,23 (d, J = 2,51 Гц, 1 H) 6,34-6,66 (m, 2 H) 7,32 (s, 1 H) 7,44 (br s, 1 H) 8,11 (br s, 1 H) 8,17 (d, J = 8,53 Гц, 1 H).

[0203] Стадия 5. Синтез соединения **018**

[0204] Соединение **018-4** (60 мг, 136,52 мкмоль, 1 экв.) добавляли в предварительно высушенную реакционную колбу. К полученному добавляли дихлорметан (3 мл) и смесь охлаждали до 0°C. К полученному добавляли метилтрифторметансульфонат (50,58 мг,

308,22 мкмоль, 33,72 мкл, 2,26 экв.) и смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную систему охлаждали до 0°C. К полученному добавляли гидрохлорид О-метилгидроксиламина (120,40 мг, 1,44 ммоль, 109,46 мкл, 10,56 экв.) и DIEA (221,61 мг, 1,71 ммоль, 298,66 мкл, 12,56 экв.). Перемешивание реакционной смеси продолжали при 20°C в течение 10 часов. После завершения реакции к реакционной системе добавляли 50 мл воды. Органическую фазу собирали и водную фазу экстрагировали с помощью дихлорметана (50 мл * 3). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, выливали, концентрировали при пониженном давлении, разделяли с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан : метанол = 20:1) и затем разделяли с помощью препаративной сверхкритической флюидной хроматографии (хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK AS (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O EtOH]; В%: CO₂, от 35% до 35%, 10 мин.) с получением соединения **018** (R_t = 2,041 мин.). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,53 (d, J = 6,78 Гц, 3 H) 3,58-3,71 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 3,90-4,01 (m, 2 H) 4,30 (br d, J = 4,27 Гц, 2 H) 4,38-4,45 (m, 2 H) 4,68 (s, 2 H) 5,10-5,21 (m, 1 H) 6,33 (d, J = 2,26 Гц, 1 H) 6,37-6,66 (m, 2 H) 7,31 (s, 1 H) 8,14 (d, J = 8,78 Гц, 1 H); MS: масса/заряд = 453,1 [M+1]⁺.

[0205] Экспериментальный пример 1. Оценка *in vitro*

[0206] 1. Испытание на ферментативную активность *in vitro*

[0207] Реакцию с липидкиназой проводили в условиях наличия подходящего субстрата и АТР. Затем киназную активность испытывали с использованием набора ADP-Glo™ в две стадии. Стадия 1. Киназная реакция завершалась, при этом остаточный АТР полностью удалялся и оставался только ADP; Стадия 2. Добавляли испытуемый реагент для определения киназной активности для превращения ADP в АТР, сопровождающегося реакцией люциферина/люциферазы. Наконец, числовое значение флуоресценции на выходе преобразовывали в киназную активность. Условия для испытания ферментативной активности PI3K показаны в таблице 1.

[0208] Таблица 1. Условия для испытания ферментативной активности PI3K

Подтип	Конечная концентрация фермента	АТФ (мкМ)	PIP2:3PS (мкМ)	Время реакции (мин.)
PI3K α	0,2 нМ	40	50	120
PI3K β	0,6 нМ	40	50	120
PI3K δ	0,25 нМ	40	50	120
PI3K γ	0,4 нМ	25	50	120

[0209] Материалы и оборудование для проведения эксперимента:**[0210]** а) фермент: PI3K α Millipore № 14-602-K;PI3K β Promega № V1751;PI3K δ Millipore № 14-604-K;PI3K γ Millipore № 14-558-K;**[0211]** б) набор: липидкиназа ADP-Glo™ и набор PIP2:3PS (Promega № V1792);**[0212]** набор содержит: 1 мМ PIP2:3PS, 10 × буфера для разбавления липидов, 1 М хлорида магния, 10 мМ АТФ, 10 мМ АДФ, реагент ADP-Glo, буфер для проведения анализа и субстрат для проведения анализа;**[0213]** в) луночный планшет для проведения реакции: OptiPlate-384, белый прозрачный (PerkinElmer № 6007299).**[0214]** Получение реагента:**[0215]** а) 10 × буфера для проведения реакции: 500 мМ HEPES, pH 7,5, 500 мМ NaCl, 9 мМ MgCl₂; BSA: 10% исходный раствор, полученный на месте;

[0216] б) конечные условия для тест-системы: 1 × реакционная система: 50 мМ HEPES, 50 мМ NaCl, 3 мМ MgCl₂, 0,01% BSA (свежеприготовленный в день проведения эксперимента), 1% DMSO (об./об.) + /-соединение;

[0217] с) реакционная система: 3 мкл смеси фермента и субстрата (1:1) + 2 мкл смеси ATP/MgCl₂ + 5 мкл реагента ADP-Glo + 10 мкл реагента для проведения анализа.

[0218] Конкретные операции в составе эксперимента являются следующими:

[0219] а) разбавление соединения: 50 нл 100× соединения/DMSO переносили в луночный планшет для проведения испытания с помощью Echo;

[0220] - в случае PI3K α соединения разбавляли трех-кратно от наивысшей концентрации, составляющей 0,111 мМ, с получением всего 10 концентраций;

[0221] - в случае PI3K β /PI3K δ /PI3K γ соединения разбавляли трех-кратно от наивысшей концентрации, составляющей 1,11 мМ, с получением всего 10 концентраций;

[0222] б) киназная реакция:

[0223] (1) получали соединение, подлежащее испытанию; 50 нл раствора соединения 100 плюс или DMSO добавляли в соответствующий луночный планшет;

[0224] (2) получали 3,33× буфер для проведения реакции;

[0225] (3) получали 3,33× PIP2:3PS; PIP2:3PS размораживали путем перемешивания на вортекс-мешалке в течение по меньшей мере 1 минуты перед применением;

[0226] (4) получали раствор ATP, содержащий 5,25 мМ MgCl₂;

[0227] (5) получали раствор 3,33× PI3K α /PI3K β /PI3K δ /PI3K γ ;

[0228] (6) смешивали раствор липидкиназы и раствор PIP2:3PS в объемном соотношении 1:1;

[0229] (7) 3,33× буфер для липидкиназы и раствор PIP2:3PS смешивали в объемном соотношении 1:1;

[0230] (8) 3 мкл смешанного раствора буфера и PIP2:3PS добавляли в столбец 1 и столбец 2 луночного планшета;

[0231] (9) 3 мкл смешанного раствора фермента и PIP2:3PS добавляли в лунки луночного планшета, за исключением столбца 1 и столбца 2, и планшет центрифугировали в течение 10 секунд (1000 об./мин.); планшет инкубировали при 23°C в течение 20 мин.;

[0232] (10) к полученному добавляли 2 мкл раствора АТР, равномерно встряхивали при 1000 об./мин.;

[0233] (11) луночный планшет накрывали и равномерно встряхивали в течение приблизительно 30 секунд; затем луночный планшет инкубировали при 23°C в течение 2 часов;

[0234] (12) к полученному добавляли 5 мкл реагента ADP-Glo, содержащего 10 мМ MgCl₂;

[0235] (13) луночный планшет центрифугировали при 1000 об./мин. в течение 10 секунд, накрывали, встряхивали в течение приблизительно 30 секунд и инкубировали при 23°C в течение 60 мин.;

[0236] (14) добавляли 10 мкл реагента для проведения анализа на киназу;

[0237] (15) луночный планшет центрифугировали при 1000 об./мин. в течение 10 секунд и инкубировали при 23°C в течение 60 мин.;

[0238] (16) значения флуоресценции измеряли на приборе Envision.

[0239] 2. Испытание на активность клеток *in vitro*

[0240] При осуществлении способа с использованием CTG эффект соединения, подлежащего испытанию, в отношении антипролиферативной активности клеток определяли в двух линиях клеток, – HCC1954 и HDQ-P1.

[0241] Среда для культивирования клеток: полная среда для культивирования клеток (RPMI 1640 + 10% сыворотка + 1% L-глутамин + 1% двойное антитело).

[0242] Конкретные стадии операции являются следующими:

[0243] (1) клетки HCC1954 и HDQ-P1 (ATCC® HTB-22™) инокулировали в 96-луночные планшеты, соответственно, с 100 мкл полной среды для клеток на лунку (4000 клеток/HDQ-P1 на лунку, 3500 клеток/HCC1954 на лунку); клетки культивировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 24 часов;

[0244] (2) полную среду для клеток заменяли с помощью 100 мкл бессывороточной среды; клетки оставляли без питания на ночь;

[0245] (3) получали соединения (исходная концентрация соединения составляла 10 мкМ) и разбавляли 3-кратно с получением 8 концентраций; затем каждую концентрацию соединения разбавляли 100-кратно с помощью бессывороточной среды и 25 мкл разбавленного соединения добавляли в планшет, содержащий клетки;

[0246] (4) луночный планшет инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 72 часов (HCC1954) или 120 часов (HDQ-P1);

[0247] (5) последующие операции проводили в соответствии с инструкцией к набору CTG от Promega.

[0248] Результаты показаны в таблице 2.

[0249] Таблица 2. Результаты скринингового испытания *in vitro* для соединений по настоящему изобретению

Соединение	PI3K α IC ₅₀ (нМ)	PI3K β IC ₅₀ (нМ)	PI3K δ IC ₅₀ (нМ)	PI3K γ IC ₅₀ (нМ)	IC ₅₀ для клеток HCC1954 (нМ)	IC ₅₀ для клеток HDQ- P1 (нМ)
GDC-0077	0,75	852	133	72	101	NA
003	5,52	>10000	>10000	>10000	244	NA
006	18,9	>10000	>10000	>10000	187	NA
008	1,22	705	16,9	35,9	207	NA

[0250] «NA» обозначает, что значение IC₅₀ не может быть рассчитано.

[0251] Вывод: соединение по настоящему изобретению может эффективно ингибировать активность киназы PI3K α и характеризуется высокой подтиповой селективностью в отношении PI3K $\beta/\gamma/\delta$. Кроме того, в клетках HCC1954 с мутацией PIK3CA также может эффективно ингибироваться пролиферация клеток.

[0252] Экспериментальный пример 2. Испытание на способность к проникновению

[0253] Способность соединений по настоящему изобретению к проникновению определяли с помощью мембраны из клеток MDCK с высоким уровнем экспрессии MDR1.

[0254] Конкретные стадии операции являются следующими.

[0255] Соединения в исходном растворе DMSO разбавляли до 2 мкМ (DMSO < 1%) с помощью буфера для переноса (HBSS с 10 мМ Hepes, pH 7,4) и наносили на апикальную сторону или базолатеральную сторону монослоя клеток. Проникновение соединений в направлении от А к В или в направлении от В к А определяли в двух повторностях. Планшет инкубировали в течение 2,5 часа в инкубаторе с CO₂ при температуре 37±1°C в условиях насыщенной влажности с содержанием 5% CO₂ без встряхивания. Кроме того, также определяли уровень эффлюкса каждого соединения. Количественное определение

соединений осуществляли с помощью анализа LC-MS/MS на основе соотношения площадей пиков аналита и внутреннего стандарта.

[0256] После анализа переноса определяли целостность монослоя клеток с применением испытания с исключением флуоресцеина. Буфер удаляли из апикальной и базолатеральной камер. Затем 75 мкл буфера для переноса с флуоресцеином с концентрацией, составляющей 100 мкМ, и 250 мкл буфера для переноса добавляли в апикальную и базолатеральную камеры соответственно. Планшет инкубировали при 37°C, 5% CO₂ и насыщенной влажности в течение 30 мин. без встряхивания. После 30 мин. инкубации с апикальной стороны отбирали 20 мкл образца с флуоресцеином и добавляли 60 мкл буфера для переноса. Затем собирали 80 мкл образца с флуоресцеином на базолатеральной стороне. Относительные единицы флуоресценции (RFU) для флуоресцеина измеряли при 425/528 нм (возбуждение/испускание) с помощью микропланшет-ридера Envision. Результаты испытания показаны в таблице 3.

[0257] Таблица 3. Результаты исследования соединений по настоящему изобретению в отношении способности к проникновению

Параметры оценки	GDC-0077	008
Способность к проникновению, MDCK-MDR1, 10 ⁻⁶ см/с (от А к В, от В к А, соотношение значений эффлюкса)	1,99, 16,0, 8,04	16,9, 32,8, 1,94

[0258] Вывод: соединение по настоящему изобретению демонстрирует такие свойства, как высокая способность к проникновению и низкий эффлюкс в испытании на способность к проникновению с использованием MDCK-MDR1.

[0259] Экспериментальный пример 3. Исследование *in vivo*

[0260] 1. Исследования метаболизма и фармакокинетики лекарственного средства *in vivo*

[0261] Цель эксперимента: самцов мышей CD-1 использовали в качестве подопытных животных для определения концентраций соединений в плазме крови после однократного введения и оценки фармакокинетических характеристик.

[0262] Ход эксперимента. Отбирали 8 здоровых взрослых самцов мышей CD-1 – 4 для группы внутривенной инъекции и 4 для группы перорального введения. Соединение, подлежащее испытанию, смешивали с подходящим количеством растворителя (DMSO/растворитель/вода (10:10:80 об./об./об.)) для группы внутривенной инъекции. Раствор смеси перемешивали на вортекс-мешалке и подвергали воздействию ультразвука для получения 1,0 мг/мл прозрачного раствора, который фильтровали через микропористую мембрану для последующего применения. Для группы перорального введения растворитель представлял собой смесь DMSO/растворитель/вода (10:10:80 об./об./об.). После смешивания соединения, подлежащего испытанию, с растворителем раствор смеси перемешивали на вортекс-мешалке и подвергали воздействию ультразвука для получения 1,0 мг/мл гомогенной суспензии для последующего применения. После внутривенного введения из расчета 1 мг/кг или перорального введения из расчета 3 мг/кг мышам в течение некоторого периода времени собирали цельную кровь для получения плазмы крови и проводили анализ для определения концентрации лекарственного средства с помощью способа LC-MS/MS, затем рассчитывали фармакокинетические параметры с применением программного обеспечения Phoenix WinNonlin (Pharsight, США). Результаты показаны в таблице 4.

[0263] Таблица 4. Результаты определения фармакокинетических свойств соединений по настоящему изобретению у мышей

Соединение	Пероральное			Внутривенная инъекция		
	C _{max} (нМ)	F, %	DNAUC (нМ*ч./мг/кг)	V _d (л/кг)	Cl (мл/мин./кг)	T _{1/2} (ч.)
GDC-0077	1765	50,0%	778	1,09	26,1	1,20
008	9345	89,1%	6441	0,372	5,30	1,13

[0264] Вывод: соединение по настоящему изобретению демонстрирует высокую концентрацию, низкую скорость выведения и хорошую биодоступность при пероральном введении у мышей.

[0265] 2. Исследование распределения в плазме крови/ткани головного мозга *in vivo*

[0266] Цель эксперимента: самцов крыс SD использовали в качестве подопытных животных для определения концентраций соединений в плазме крови и концентраций лекарственного средства в ткани головного мозга и спинномозговой жидкости после однократного введения, а также для оценки проникновения соединения по настоящему изобретению в головной мозг.

[0267] Ход эксперимента. Отбирали 12 здоровых взрослых самцов крыс SD. Соединение, подлежащее испытанию, смешивали с подходящим количеством растворителя (DMSO/растворитель/вода (10:10:80 об./об./об.)) для группы перорального введения. Смесь перемешивали на вортекс-мешалке и подвергали воздействию ультразвука для получения 1,0 мг/мл прозрачного раствора для последующего применения. После перорального введения крысам из расчета 10 мг/кг в течение некоторого периода времени собирали цельную кровь, ткань головного мозга и спинномозговую жидкость для получения плазмы крови, гомогената ткани головного мозга и спинномозговой жидкости. Концентрацию лекарственного средства анализировали с помощью LC-MS/MS-способа и фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью программного обеспечения Phoenix WinNonlin (Pharsight, США). Результаты показаны в таблице 5.

[0268] Таблица 5. Результаты исследования по распределению соединений по настоящему изобретению в плазме крови/ткани головного мозга крысы

Пероральное введение из расчета 10 мг/кг крысам		GDC-0077	008
C _{max} (нМ), T _{max} (ч.),	Ткань головного мозга	147, 1,00, ND, 342	1043, 0,25, 1,45, 2082

T_{1/2}(ч), AUC(нМ * ч.)	Спинномозговая жидкость	60,4, 1,00, ND, 128	552, 0,25, 1,38, 1077
	Плазма крови	1525, 0,25, 1,32, 3117	10295, 0,25, 1,72, 21717
Связывание с белками плазмы крови крысы, % несвязанного соединения		51,5%	23,9%
Соотношение свободного лекарственного средства в спинномозговой жидкости/плазме крови		0,080	0,21

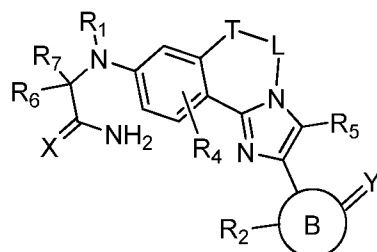
[0269] Примечание: ND означает, что значение не может быть рассчитано.

[0270] Вывод: соединение по настоящему изобретению демонстрирует более высокие уровни концентрации лекарственного средства в головном мозге у крыс.

Первоначально поданная
формула изобретения

Формула изобретения

1. Соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль,



(II)

где

T выбран из O и S;

L выбран из -C₁₋₃алкил- и -C₁₋₃алкилциклопропил-;

R₁ выбран из H и C₁₋₃алкила, и C₁₋₃алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_a;

R₂ выбран из H, F, Cl, Br, I, OH и C₁₋₃алкила, и C₁₋₃алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_b;

каждый из X и Y независимо выбран из O и NR₃, и X и Y одновременно не являются выбранными из O;

R₃ независимо выбран из H, OH, CN, C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкокси и -O-C₃₋₅циклоалкила, и C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси и -O-C₃₋₅циклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_c;

R₄ и R₅ выбраны из H, F, Cl, Br, I, OH и C₁₋₃алкила;

R₆ выбран из H и C₁₋₃алкила;

R₇ выбран из C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкокси и 3-5-членного гетероциклоалкила;

или R₆, R₇ вместе с их общим атомом углерода образуют 3-5-членный гетероциклоалкил;

или R_1 , R_7 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-5-членный гетероциклоалкил;

кольцо В выбрано из 4-8-членного гетероциклоалкила, и 4-8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_d ;

каждый из R_a , R_b , R_c и R_d независимо выбран из F, Cl, Br и I.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R_1 выбран из H и CH_3 , и CH_3 необязательно замещен 1, 2 или 3 R_a .

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где R_1 выбран из H, CH_3 , CH_2F , CHF_2 и CF_3 .

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R_2 выбран из H, F, Cl, Br, I, OH и CH_3 , и CH_3 необязательно замещен 1, 2 или 3 R_b .

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 4, где R_2 выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, CH_3 , CH_2F , CHF_2 и CF_3 .

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R_3 независимо выбран из H, OH, CN, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $-OCH(CH_3)_2$, -О-циклопропила и -О-циклобутила, и CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $-OCH(CH_3)_2$, -О-циклопропил и -О-циклобутил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_c .

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 6, где R_3 независимо выбран из H, OH, CN, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $-OCH(CH_3)_2$, -О-циклопропила и -О-циклобутила.

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 7, где каждый из X и Y независимо выбран из O, NH, NOH, NCN, N- CH_3 , N- OCH_3 , N- OCH_2CH_3 , N- $OCH(CH_3)_2$, N-О-циклопропила и N-О-циклобутила.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R_4 и R_5 выбраны

из H, F, Cl, Br, I, OH и CH₃.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R₇ выбран из CH₃, CH(CH₃)₂, OCH₃ и оксетанила.

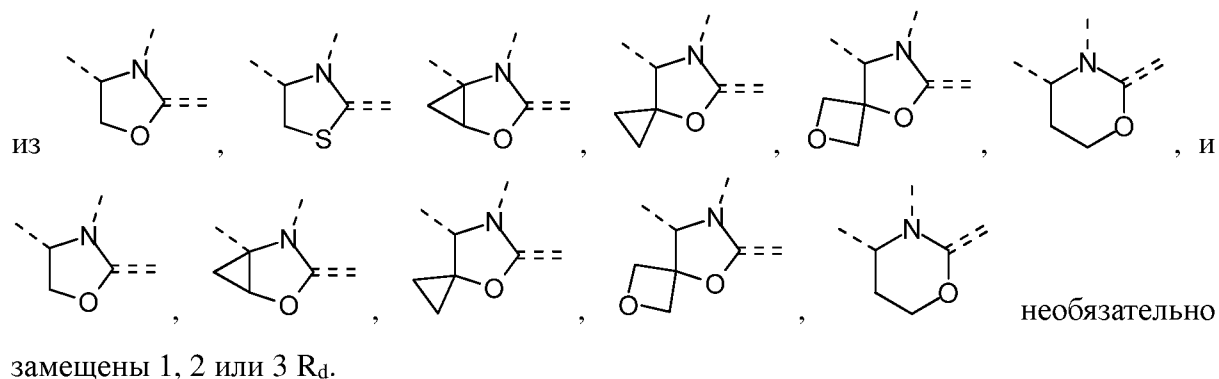
11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R₆, R₇ вместе с их общим атомом углерода образуют оксетанил.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R₁, R₇ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют азетидинил и пирролидинил.

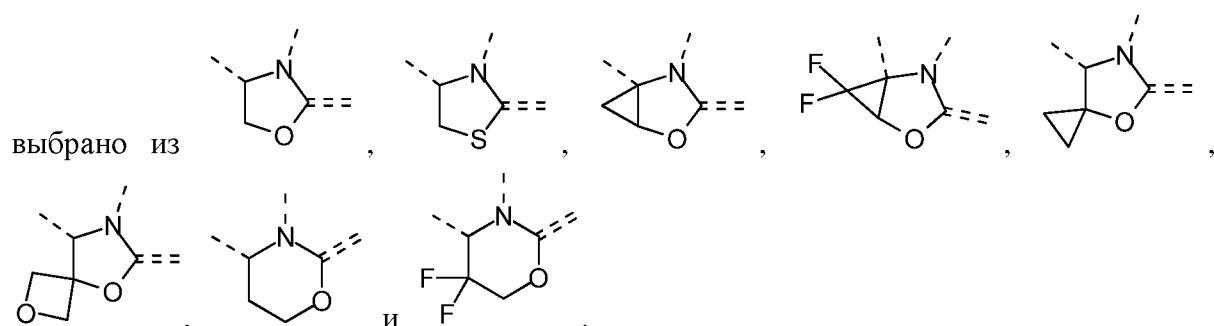
13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где L выбран из -



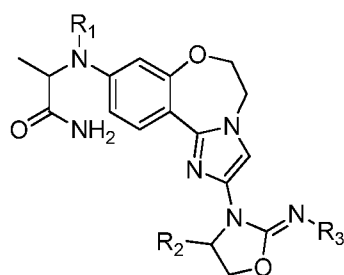
14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где кольцо В выбрано



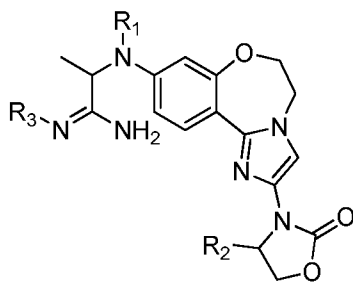
15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 14, где кольцо В



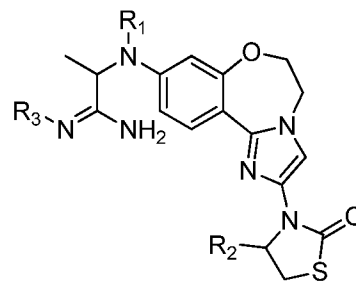
16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-7, выбранные из



(I-1)



(I-2)



(II-1)

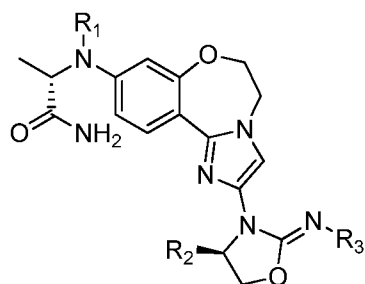
где

R₁ является таким, как определено в любом из пп. 1-3;

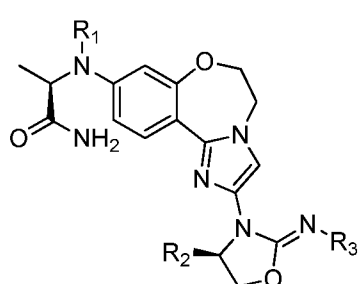
R₂ является таким, как определено в любом из п. 1, п. 4 или п. 5;

R₃ является таким, как определено в любом из п. 1, п. 6 или п. 7.

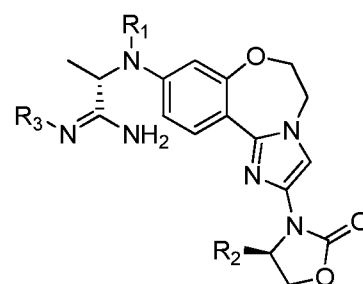
17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 16, выбранные из



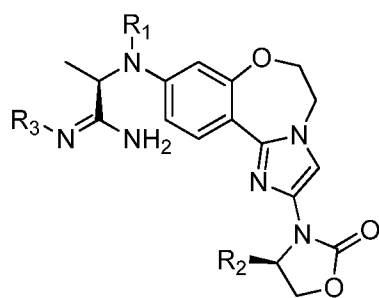
(I-1-1)



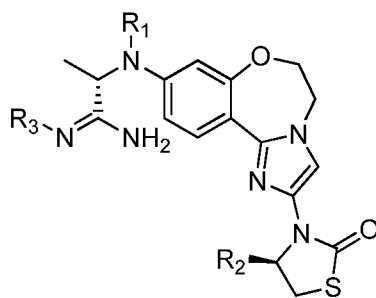
(I-1-2)



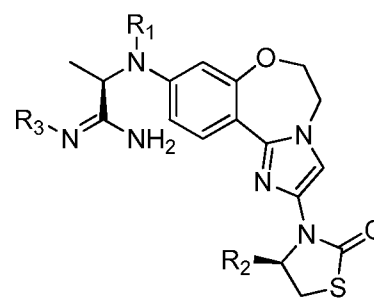
(I-2-1)



(I-2-2)



(II-1-1)

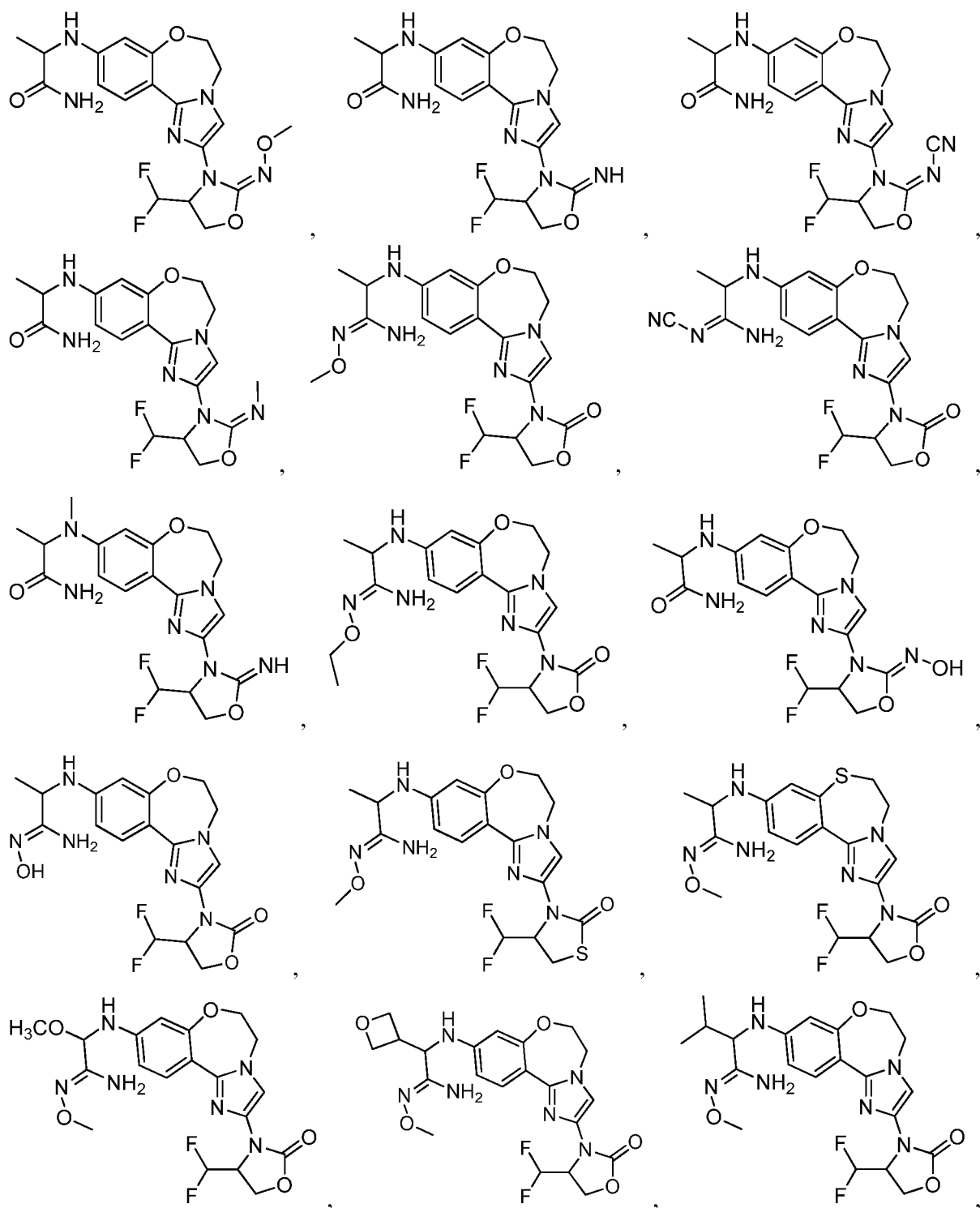


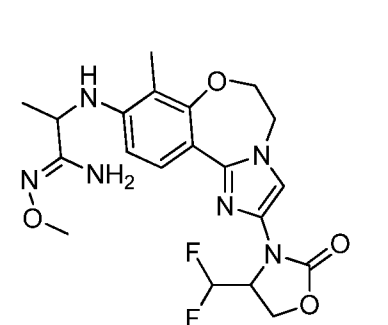
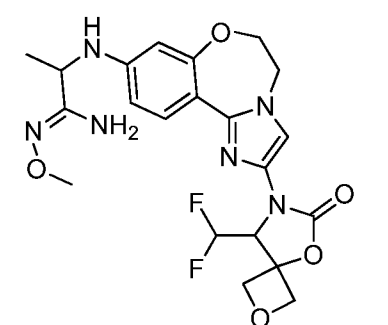
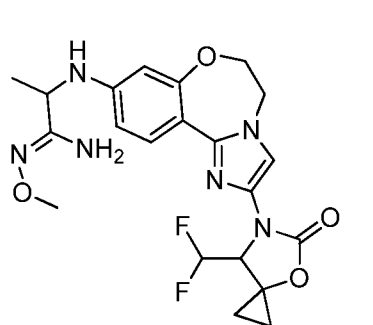
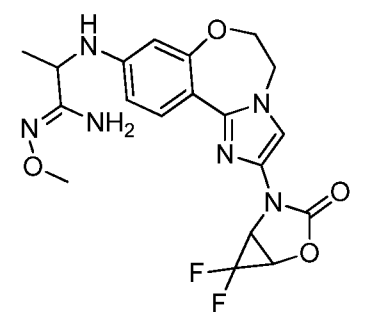
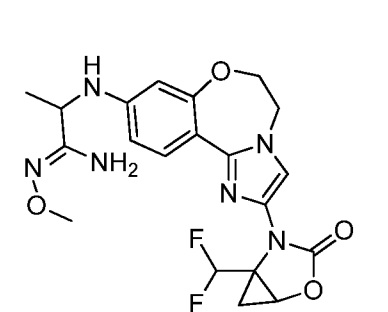
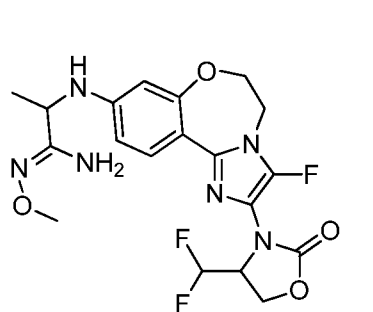
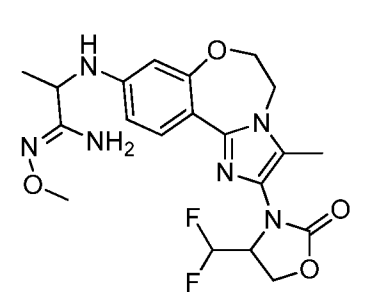
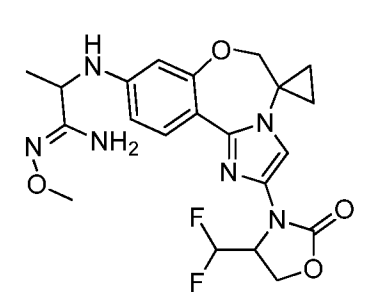
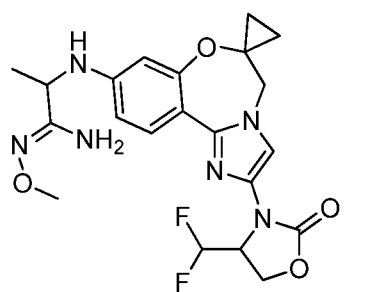
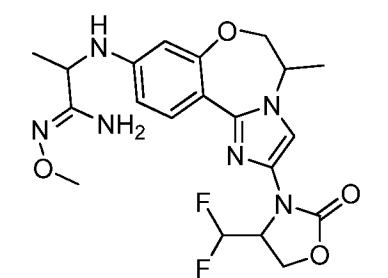
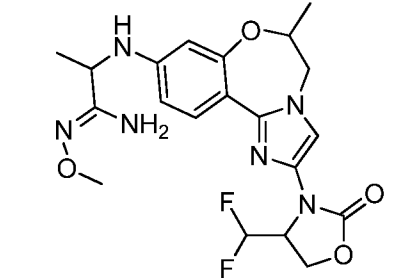
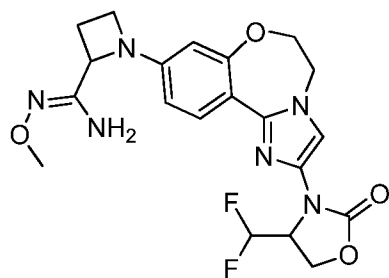
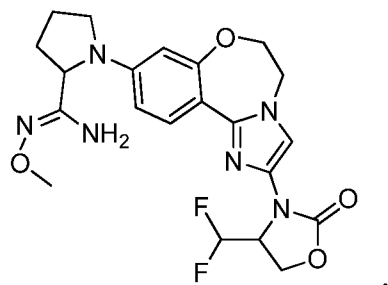
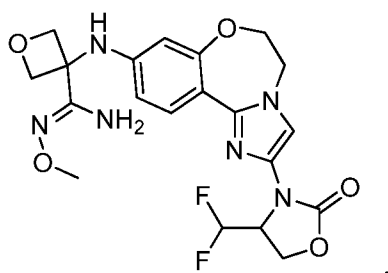
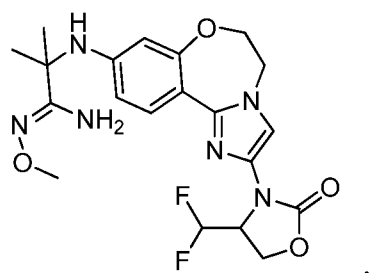
(II-1-2)

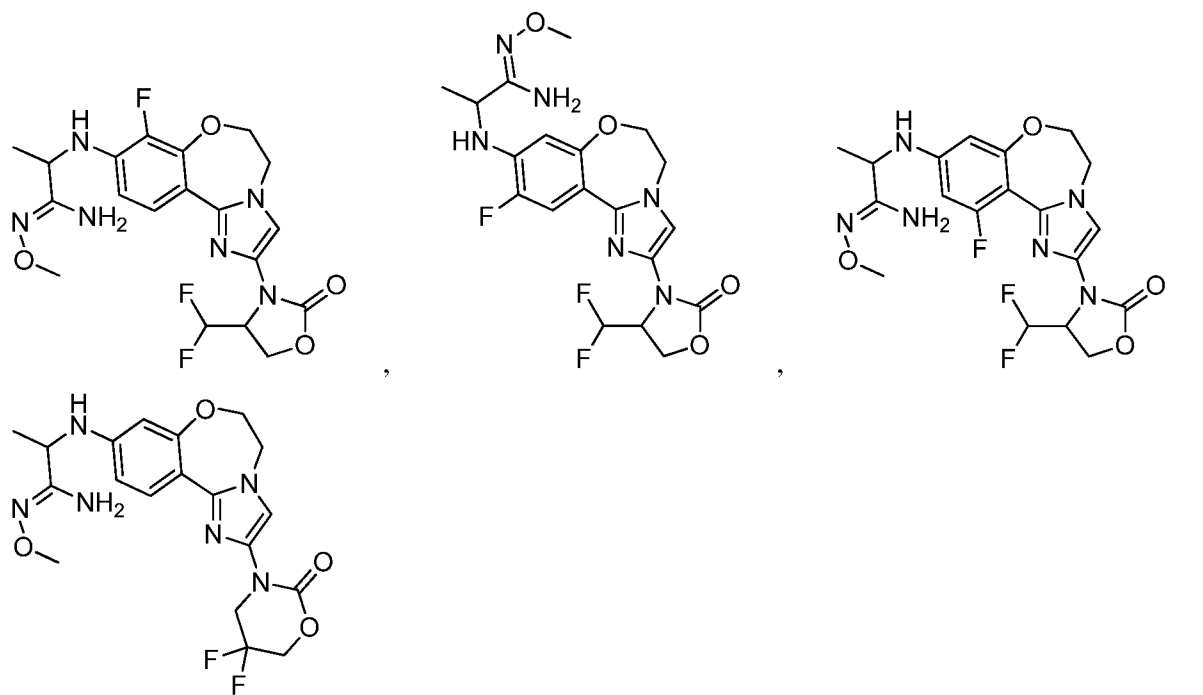
где

R₁, R₂ и R₃ являются такими, как определено в п. 16.

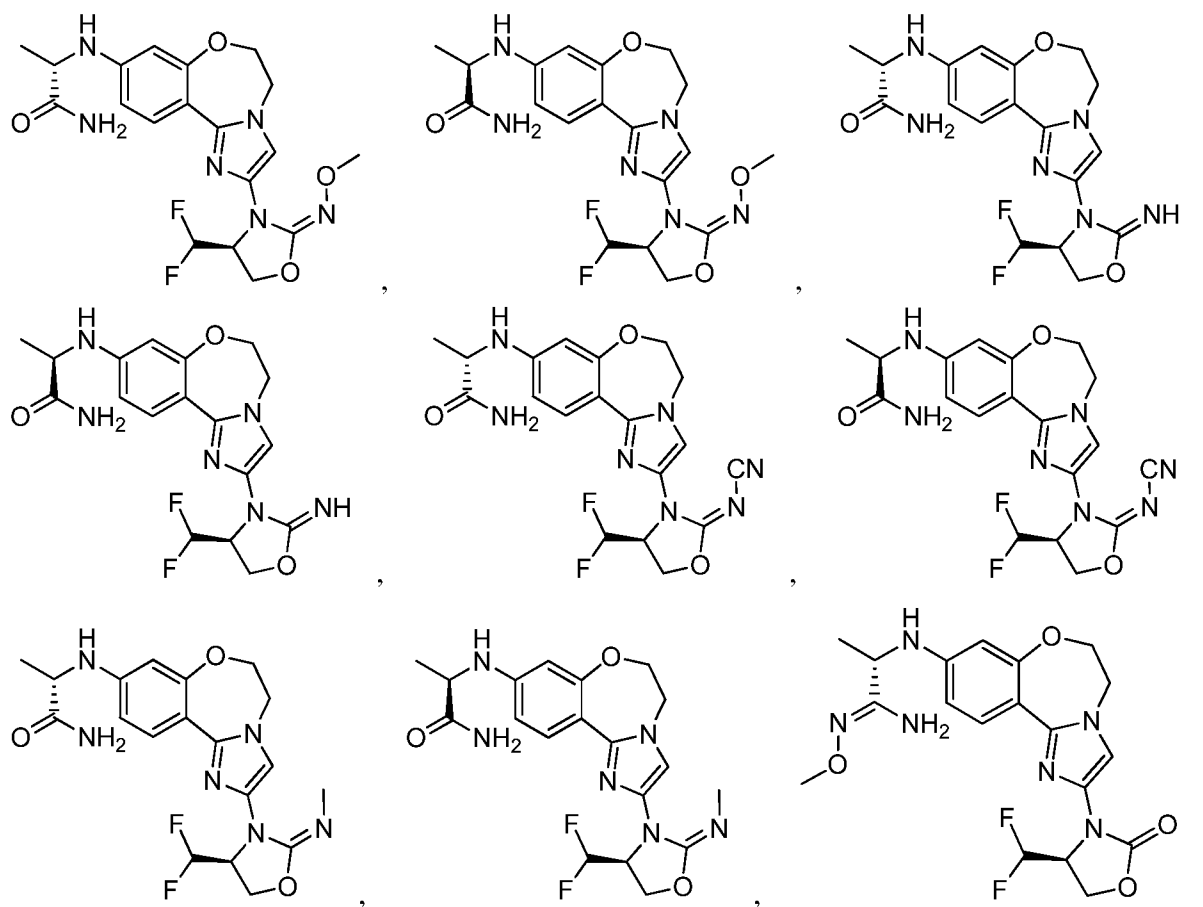
18. Соединение следующей формулы или его фармацевтически приемлемая соль,

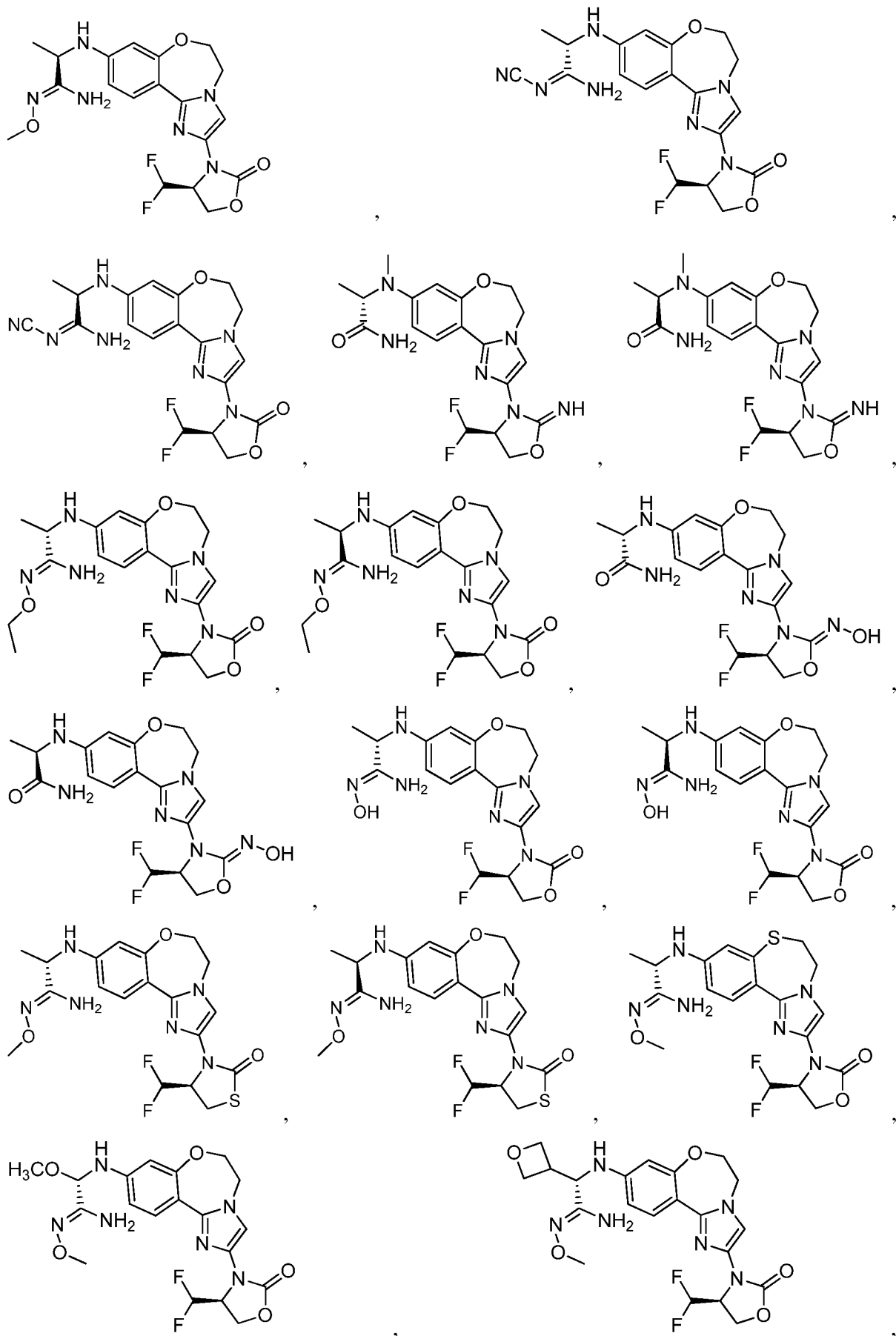


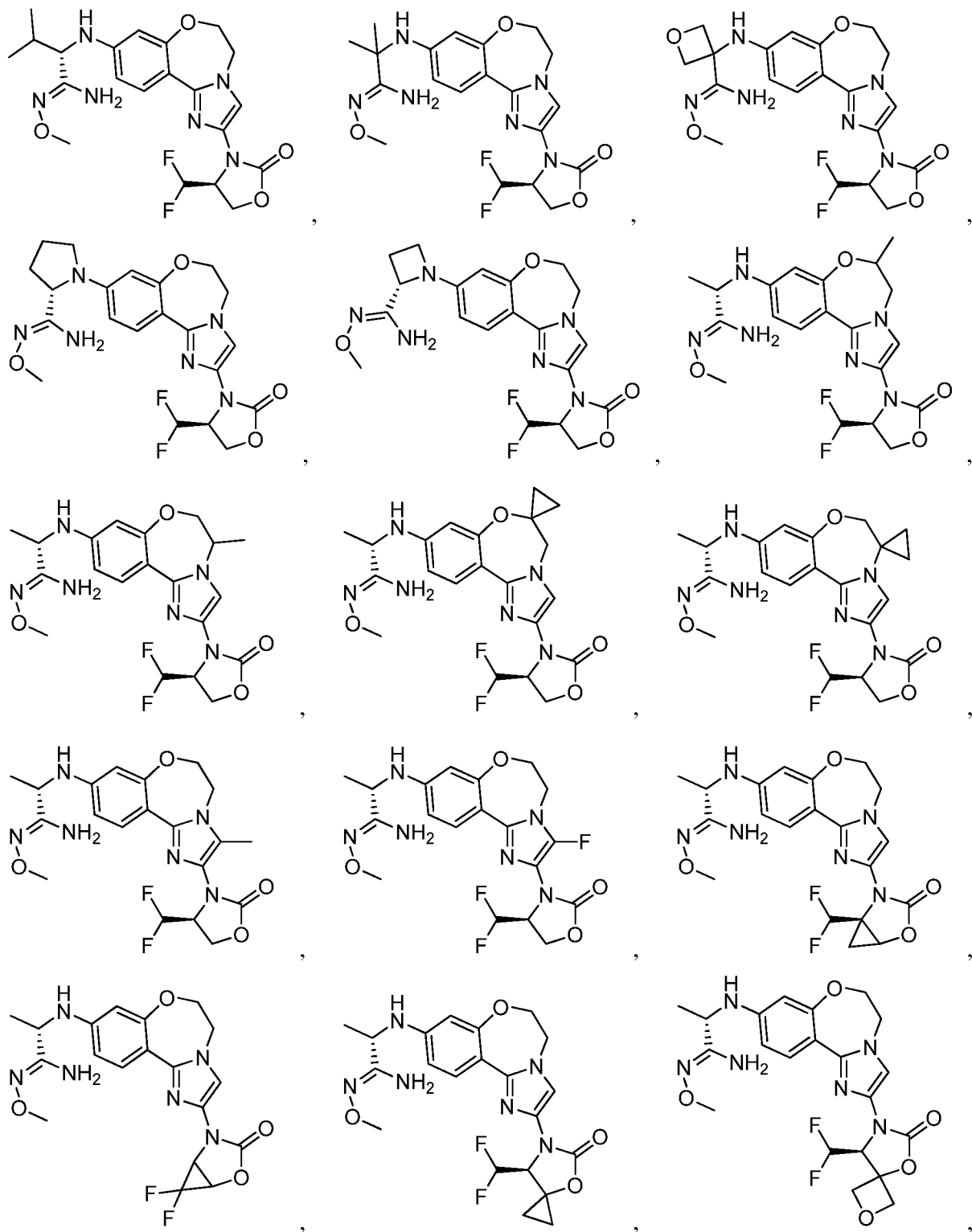


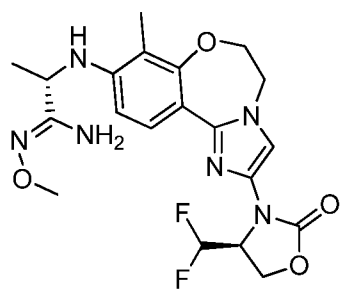


19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 18, выбранные из

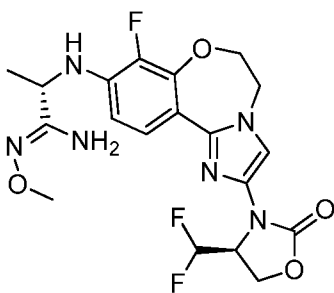




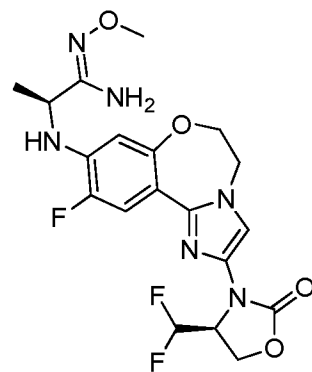




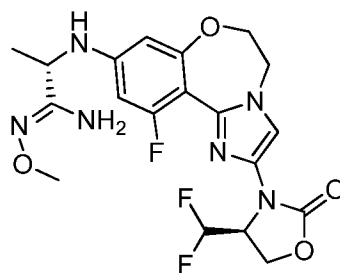
,



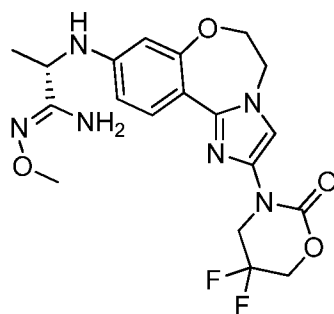
,



,



,



.