(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202393498 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.15

(22) Дата подачи заявки
2022.05.30

(51) Int. Cl. ***C07D 471/04*** (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛ-1Н-ПИРРОЛО[2,3-c]ПИРИДИНА

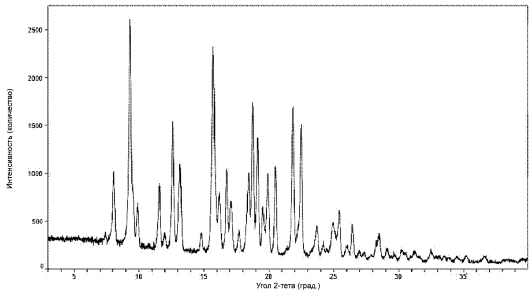
(31) **PCT/CN2021/097679; PCT/CN2022/085680**
(32) **2021.06.01; 2022.04.08**
(33) **CN**
(86) **PCT/CN2022/095901**
(87) **WO 2022/253167 2022.12.08**

(71) Заявитель:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:
Цай Вэй (CN), Тюринг Йоханнес Вилхелмус Й., Хюлпия Фабиан (BE), Дай Сюэдун, Ли Мин, Дэн Сянцзюнь, Лян Чао, Ын Алиша Ти Фуай, Сунь Чжэнь, Чжан Чжигао (CN), Деман Самюэль Доминик, Дюбанкова Наталья Николаевна, Жуффруа Маттьё Доминик, Лепри Сюзан, Дарвилл Николас Фредди Жак Бруно, Панде Винит, Сепенс Вим Берт Грит (BE), Эдвардс Джеймс Патрик (US), Керолль Оливье Алексис Жорж (FR)

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

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтическим агентам, используемым для терапии и/или профилактики у млекопитающего, фармацевтической композиции, содержащей указанные соединения, и их применению в качестве ингибиторов белок-белковых взаимодействий менин/MLL, используемых для лечения заболеваний, таких как рак, включая, без ограничений, лейкоз, миелодиспластический синдром (МДС) и миелопролиферативные новообразования (МПН); и диабет.



202393498 A1

202393498 A1

ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛ-1Н-ПИРРОЛО[2,3-*c*]ПИРИДИНА

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим агентам, используемым для терапии и/или профилактики у млекопитающего, фармацевтической композиции, содержащей указанные соединения, и их применению в качестве ингибиторов белок-белковых взаимодействий менин/MLL, используемых для лечения заболеваний, таких как рак, включая, без ограничений, лейкоз, миелодиспластический синдром (МДС) и миелопролиферативные новообразования (МПН); и диабет.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Хромосомные перегруппировки, влияющие на ген лейкоза смешанного происхождения (*MLL; MLL1*; *KMT2A*), приводят к агрессивным видам острого лейкоза во всех возрастных группах и все еще представляют собой практически преимущественно заболевания, что подчеркивает острую потребность в новых терапевтических подходах. Виды острого лейкоза, несущие такие хромосомные транслокации *MLL*, представляют собой лимфоидное, миелоидное или бифенотипическое заболевание и составляют от 5 до 10% острых лейкозов у взрослых и приблизительно 70% у младенцев (Marschalek, Br J Haematol 2011. 152(2), 141–54; Tomizawa et al., Pediatr Blood Cancer 2007. 49(2), 127–32).

MLL представляет собой гистон-метилтрансферазу, которая метилирует гистон H3 по лизину 4 (H3K4) и функционирует в мультибелковых комплексах. Применение индуцибельных аллелей с потерей функции *Mll1* продемонстрировало, что Mll1 играет важную роль в поддержании гематопоэтических стволовых клеток (HSC) и развитии B-клеток, хотя его гистон-метилтрансферазная активность является несущественной для кроветворения (Mishra et al., Cell Rep 2014. 7(4), 1239–47).

На сегодняшний день было зарегистрировано слияние MLL с более чем 60 разными партнерами, и оно связывается с появлением/прогрессированием лейкоза (Meyer et al., Leukemia 2013. 27, 2165–2176). Интересно, что домен SET (Su(var)3–9, энхансер белков zeste и trithorax) MLL не сохраняется в химерных белках, а заменяется партнером по слиянию (Thiel et al., Bioessays 2012. 34, 771–80). Рекрутирование хроматин-модифицирующих ферментов, таких как Dot1L и/или комплекс pTEFb, партнером по слиянию приводит к усилению транскрипции и транскрипционному удлинению генов-мишеней MLL, включая гены *HOXA* (например, *HOXA9*) и кофактора *HOX MEIS1*, как

наиболее значимые. Аберрантная экспрессия этих генов, в свою очередь, блокирует дифференциацию гемопоэтических клеток и усиливает пролиферацию.

Менин, кодируемый геном множественных эндокринных неоплазий типа 1 (*MEN1*), экспрессируется повсеместно и преимущественно локализуется в ядре. Было показано, что он взаимодействует с множеством белков и, следовательно, вовлекается в разнообразные клеточные процессы. Наиболее изученная функция менина заключается в его роли в качестве онкогенного кофактора белков слияния MLL. Менин взаимодействует с двумя мотивами в N-концевом фрагменте MLL, который сохраняется во всех слитных белках, MBM1 (менин-связывающим мотивом 1) и MBM2 (Thiel et al., Bioessays 2012. 34, 771–80). Взаимодействие менин/MLL приводит к образованию новой поверхности взаимодействия для фактора роста эпителия хрусталика глаза (LEDGF). Хотя MLL непосредственно связывается с LEDGF, менин является обязательным для стабильного взаимодействия между MLL и LEDGF и ген-специфичного рекрутирования на хроматин комплекса MLL посредством домена PWWP LEDGF (Cermakova et al., Cancer Res 2014. 15, 5139–51; Yokoyama & Cleary, Cancer Cell 2008. 8, 36–46). Более того, многочисленные генетические исследования показали, что менин строго необходим для онкогенной трансформации с помощью белков слияния на основе MLL, что указывает на взаимодействие менин/MLL как на привлекательную терапевтическую мишень. Например, условная делеция *Men1* предупреждает лейкомогенез в клетках-предшественниках костного мозга, эктопически экспрессирующих продукты слияния MLL (Chen et al., Proc Natl Acad Sci 2006. 103, 1018–23). Аналогичным образом, генетическое нарушение взаимодействия менин / продукт слияния MLL посредством мутаций с потерей функции подавляет онкогенные свойства белков слияния на основе MLL, блокирует развитие лейкоза *in vivo* и снимает блок дифференциации MLL-трансформированных лейкозных бластных клеток. Эти исследования также показали, что менин необходим для поддержания экспрессии гена *HOX* с помощью белков слияния на основе MLL (Yokoyama et al., Cell 2005. 123, 207–18). Кроме того, были разработаны низкомолекулярные ингибиторы взаимодействия менин/MLL, демонстрирующие, что данное белок-белковое взаимодействие применимо в качестве мишени лекарственного средства, а также была продемонстрирована эффективность в доклинических моделях AML (Borkin et al., Cancer Cell 2015. 27, 589–602; Cierpicki and Grembecka, Future Med Chem 2014. 6, 447–462). Вместе с наблюдением, что менин не является необходимым кофактором MLL1 во время нормального гемопоэза (Li et al., Blood 2013. 122, 2039–2046), эти данные обосновывают нарушение взаимодействия менин/MLL как перспективный новый терапевтический подход для лечения лейкоза с перестройкой MLL и других видов рака с активным профилем экспрессии гена *HOX/MEIS1*. Например, внутренняя частичная тандемная дупликация (PTD) в 5'-области гена *MLL* является еще одной основной

аберрацией, которую обнаруживают преимущественно de novo и при вторичном AML, а также миелодиспластических синдромах. Хотя молекулярный механизм и биологическая функция MLL-PTD недостаточно хорошо понятны, новые терапевтические стратегии целенаправленного воздействия, влияющие на взаимодействие менин/MLL, также могут оказаться эффективными в лечении связанных с MLL-PTD видов лейкоза. Более того, было показано, что кастрационно-резистентный рак предстательной железы зависит от взаимодействия менин/MLL (Malik et al., Nat Med 2015. 21, 344–52).

В научном сообществе белок MLL также известен как белок гистон-лизин N-метилтрансфераза 2A (KMT2A) (код в базе данных UniProt № Q03164).

В нескольких литературных источниках описаны ингибиторы, целенаправленно воздействующие на взаимодействие менин/MLL: в WO2011029054, J Med Chem 2016, 59, 892–913 описано получение производных тиенопиримидина и бензодиазепина; в WO2014164543 описаны производные тиенопиримидина и тиенопиридина; в *Nature Chemical Biology* March 2012, *8*, 277–284 и Ren, J.; *et al. Bioorg Med Chem Lett* (2016), *26(18)*, 4472–4476 описаны производные тиенопиримидина; в *J Med Chem* 2014, *57*, 1543–1556 описаны производные гидрокси- и аминометилпиперидина; в *Future Med Chem* 2014, *6*, 447–462 рассмотрены низкомолекулярные и пептидомиметические соединения; в WO2016195776 описаны производные фуро[2,3-d]пиримидина, 9H-пурина, [1,3]оксазоло[5,4-d]пиримидина, [1,3]оксазоло[4,5-d]пиримидина, [1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидина, тиено[2,3-b]пиридина и тиено[2,3-d]пиримидина; в WO2016197027 описаны производные 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидина, пиридо[2,3-d]пиримидина и хинолина; а в WO2016040330 описаны соединения тиенопиримидина и тиенопиридина. В WO2017192543 описаны пиперидины в качестве ингибиторов менина. В WO2017112768, WO2017207387, WO2017214367, WO2018053267 и WO2018024602 описаны ингибиторы взаимодействия менин/MLL. В WO2017161002 и WO2017161028 описаны ингибиторы взаимодействия менин/MLL. В WO2018050686, WO2018050684 и WO2018109088 описаны ингибиторы взаимодействия менин/MLL. В WO2018226976 описаны способы и композиции для ингибирования взаимодействия менина с белками MLL. В WO2018175746 описаны способы лечения гематологических злокачественных опухолей и саркомы Юинга. В WO2018106818 и WO2018106820 предложены способы стимулирования пролиферации клетки поджелудочной железы. В WO2018153312 описаны соединения азаспиро, относящиеся к области медицинской химии. В WO2017132398 описаны способы, включающие приведение в контакт клетки лейкоза, проявляющей мутацию NPM1, с фармакологическим ингибитором взаимодействия

между MLL и менином. В WO2019060365 описаны замещенные ингибиторы взаимодействия менин/MLL. В WO2020069027 описано лечение гематологических злокачественных опухолей ингибиторами менина. В Krivtsov et al., Cancer Cell 2019. No.6 Vol.36, 660–673 описан ингибитор взаимодействия менин/MLL.

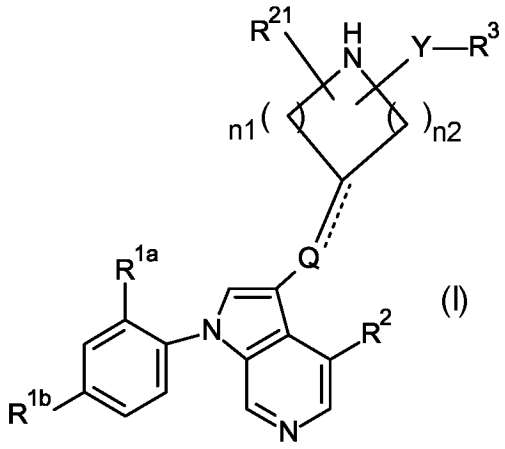
В WO2014199171 описаны соединения в качестве ингибиторов VAP1. В WO2011113798 и WO2013037411 описаны соединения в качестве ингибиторов SSAO. В WO2011056440 описаны соединения в качестве ингибиторов CCR1.

В WO2021060453 описана оптически активная производная вторичного амина перекрестно-сшитого типа.

В WO2021121327 описаны замещенные спиропроизводные с неразветвленной цепью и их применение в качестве ингибиторов белок-белкового взаимодействия менин/MLL.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I),

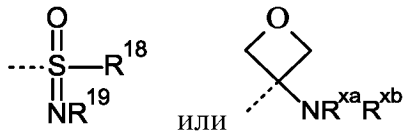


,

и их таутомерам и стереоизомерным формам, причем

Q представляет собой $–CHR^y–$, –O–, –C(=O)–, $–NR^q–$ или $–CR^y=$; пунктирная линия представляет собой необязательную дополнительную связь с образованием двойной связи в случае, если Q представляет собой $–CR^y=$;

R^{1a} представляет собой водород; циано; галоген; Het; $–C(=O)–NR^{xa}R^{xb}$; $–S(=O)_2–R^{18}$; $–C(=O)–O–C_{1–4}$ алкил$–NR^{22a}R^{22b}$; $–C(=O)–O–C_{1–4}$ алкил;



;

R^{18} представляет собой $C_{1–6}$ алкил или $C_{3–6}$ циклоалкил;

R^{19} представляет собой водород или $C_{1–6}$ алкил;

или R^{18} и R^{19} взяты вместе с образованием $–(CH_2)_3–$, $–(CH_2)_4–$ или $–(CH_2)_5–$;

Het представляет собой моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома O, S или N и необязательно карбонильный фрагмент; причем упомянутое моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $C_{1–4}$ алкила, $C_{3–6}$ циклоалкила или циано;

каждый из R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

Het^3; $C_{3–6}$ циклоалкила и $C_{1–6}$ алкила; причем необязательно упомянутые $C_{3–6}$ циклоалкил и $C_{1–6}$ алкил замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, $–OC_{1–4}$ алкила, $–C_{1–4}$ алкил–OH, галогена, CF_3, $C_{3–6}$ циклоалкила, Het^3 и $NR^{11c}R^{11d}$;

или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $C_{1–4}$ алкила, галогена, –OH, $–O–C_{1–4}$ алкила, циано и $C_{1–4}$ алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и OR^{23};

или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $C_{1–4}$ алкила, галогена, –OH, $–O–C_{1–4}$ алкила, циано и $C_{1–4}$ алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и OR^{23};

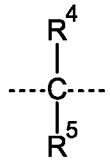
R^{23} представляет собой водород или $C_{1–4}$ алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя галогенами;

R^{1b} представляет собой водород, F, Cl или $–O–C_{1–4}$ алкил;

R^2 представляет собой галоген, $C_{3–6}$ циклоалкил, $C_{1–4}$ алкил, $–O–C_{1–4}$ алкил, циано или $C_{1–4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя галогенными заместителями;

R^{21} представляет собой водород или $–Y^a–R^{3a}$; при условии, что когда R^{21} представляет собой $–Y^a–R^{3a}$, один из $–Y^a–R^{3a}$ и $–Y–R^3$ присоединен к атому азота кольца;

каждый из Y и Y^a независимо представляет собой ковалентную связь или



;

n1 выбран из 1 и 2;

n2 выбран из 1, 2, 3 и 4;

R^y представляет собой водород, –OH, C_{1-4} алкил, $–C_{1-4}$ алкил–OH или $–C_{1-4}$ алкил–O–C_{1-4} алкил;

R^q представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

каждый из R^3, R^{3a} и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из Het^1; Het^2; Cy^2; C_{1-8} алкила; и C_{1-8} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $–C(=O)–NR^{10a}R^{10b}$, $–C(=O)–Het^{6a}$,

$–C(=O)–Het^{6b}$, $–NR^{10c}–C(=O)–C_{1-4}$ алкила, $–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила, $–NR^{xc}R^{xd}$, $–NR^{8a}R^{8b}$, $–CF_3$, циано, галогена, –OH, $–O–C_{1-4}$ алкила, Het^1, Het^2, Ar^1 и Cy^2;

R^{xc} представляет собой Cy^1; Het^5; $–C_{1-6}$ алкил–Cy^1; $–C_{1-6}$ алкил–Het^3; $–C_{1-6}$ алкил–Het^4 или $–C_{1-6}$ алкил-фенил;

R^{xd} представляет собой водород; C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, $–O–C_{1-4}$ алкила и циано;

или R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, $–O–C_{1-4}$ алкила, $–(C=O)–C_{1-4}$ алкила, $–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила и циано;

или R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил

необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –(C=O)–C_{1-4} алкил –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила и циано;

каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

C_{1-6} алкила; –(C=O)–C_{1-4} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, циано, галогена, –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила,

–O–C_{1-4} алкила, –C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$ и –NR^{10c}–C(=O)–C_{1-4} алкила;

Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, галогена, –O–C_{1-4} алкила, –CF_3, –OH,

–S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила и –C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$;

Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или S(=O)$_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или S(=O)$_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из R^6, –C(=O)–Cy^1 и

–C(=O)–R^8; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, Het^{6a}, Het^{6b}, C_{1-4} алкила, оксо, –$NR^{9a}R^{9b}$ и –OH;

Het^2 представляет собой C-связанный пиразолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридазинил или триазолил; который может быть необязательно замещен на одном атоме азота R^{6a};

каждый из R^6 и R^{6a} независимо выбран из группы, состоящей из Het^3; Het^4; –C(=O)–NH–Cy^1; –C(=O)–NH–R^8; –C(=O)–Het^{6a}; –C(=O)–$NR^{10d}R^{10e}$;
–C(=O)–O–C_{1-4} алкил; –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила;
C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Het^3, Het^4, Het^{6a}, Het^{6b}, Cy^1, –CN, –OH, –O–C_{1-4} алкила,
–C(=O)–NH–C_{1-4} алкила, –C(=O)–N(C_{1-4} алкил)$_2$, –C(=O)–NH–C_{1-4} алкил–C_{3-6} циклоалкила,

–C(=O)–OH, –$NR^{11a}R^{11b}$ и –NH–$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила; и
C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –CN, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –C(=O)–NH–C_{1-4} алкила,
–C(=O)–N(C_{1-4} алкил)$_2$, –NH–$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из группы OH, –O–C_{1-4} алкила, –C(=O)–NH–C_{1-4} алкила и –NH–$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила;

R^8 представляет собой водород, –O–C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил; или C_{1-6} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –OH, –O–C_{1-4} алкила, галогена, циано, –$NR^{11a}R^{11b}$,
–$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила, Het^{3a} и Het^{6a};

каждый из Het^3, Het^{3a}, Het^5 и Het^{5a} независимо представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$;
при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме углерода C_{1-4} алкилом, галогеном,
–OH, –$NR^{11a}R^{11b}$ или оксо; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота C_{1-4} алкилом или –(C=O)–C_{1-4} алкилом;

каждый из Het^4 и Het^7 независимо представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, или конденсированного бициклического C-связанного 9- или 10-членного ароматического кольца, содержащего один, два, три или четыре гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном атоме азота C_{1-4} алкилом или –(C=O)–O–C_{1-4} алкилом; и при этом упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, галогена, C_{1-4} алкила, –O–C_{1-4} алкила, –$NR^{11a}R^{11b}$, C_{1-4} алкил–$NR^{11a}R^{11b}$, –NH–C(=O)–C_{1-4} алкила, циано,
–COOH, –NH–C(=O)–O–C_{1-4} алкила, –NH–C(=O)–Cy^3, –NH–C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$,

–(C=O)–O–C_{1-4} алкила, –NH–S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила, Het^{8a}, –C_{1-4} алкил–Het^{8a}, Het^{8b}, Het^{9} и –C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$;

каждый из Het^{6a}, Het^{8} и Het^{8a} независимо представляет собой моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или S(=O)$_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, –OH, оксо;

–NH–C(=O)–C_{1-4} алкила, –NH–C(=O)–Cy^3, –(C=O)–$NR^{10a}R^{10b}$, –O–C_{3-6} циклоалкила,

–S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила, циано, C_{1-4} алкила, –C_{1-4} алкил–OH, –O–C_{1-4} алкила, –O–(C=O)–$NR^{10a}R^{10b}$ и

–O–(C=O)–C_{1-4} алкила; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из –C(=O)–C_{1-4} алкила, –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила и –(C=O)–$NR^{10a}R^{10b}$;

каждый из Het^{6b} и Het^{8b} независимо представляет собой бициклический N-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или S(=O)$_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, –OH, оксо, –(C=O)–$NR^{10a}R^{10b}$, –NH–C(=O)–C_{1-4} алкила, –NH–C(=O)–Cy^3 и –O–C_{1-4} алкила; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из –C(=O)–C_{1-4} алкила, –C(=O)–Cy^3, –(C=O)–C_{1-4} алкил–OH, –C(=O)–C_{1-4} алкил–O–C_{1-4} алкила, –C(=O)–C_{1-4} алкил–$NR^{11a}R^{11b}$ и C_{1-4} алкила;

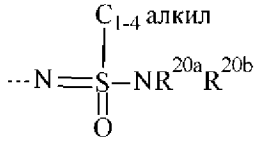
Het^{9} представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, или конденсированного бициклического C-связанного 9- или 10-членного ароматического кольца, содержащего один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо

необязательно замещено на одном атоме азота C_{1-4} алкилом; и при этом упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, галогена и C_{1-4} алкила;

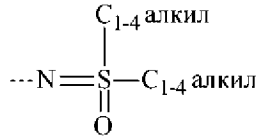
Cy^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –OH, –NH–C(=O)–C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила,
–NH–S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила, –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила и –O–C_{1-4} алкила;

Cy^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил или 5–12-членную насыщенную карбобициклическую систему;

причем упомянутый C_{3-7} циклоалкил или упомянутая карбобициклическая система необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, –C(=O)–Het^{6a}, Het^{6a}, Het^{6b}, –$NR^{9a}R^{9b}$, –OH, C_{1-4} алкила, –O–C_{1-4} алкила, циано,



,



и

C_{1-4} алкила, замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Het^{3a}, Het^{6a}, Het^{6b} и –$NR^{9a}R^{9b}$;

Cy^3 представляет собой C_{3-7} циклоалкил; при этом упомянутый C_{3-7} циклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя галогенными заместителями;

каждый R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

C_{1-4} алкила C_{3-6} циклоалкила –C(=O)–C_{1-4} алкила; –C(=O)–C_{3-6} циклоалкила; –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила; Het^5; Het^7; –C_{1-4} алкил–R^{16}; –C(=O)–C_{1-4} алкил-Het^{3a}; –C(=O)–R^{14};

C_{3-6} циклоалкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –$NR^{11a}R^{11b}$ и циано; и

C_{1-4} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –$NR^{11a}R^{11b}$ и циано;

каждый из R^{11a}, R^{11b}, R^{13a}, R^{13b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{17a}, R^{17b}, R^{20a}, R^{20b}, R^{22a} и R^{22b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

каждый из R^{11c} и R^{11d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и –C(=O)–C_{1-4} алкила;

каждый из R^{10a}, R^{10b} и R^{10c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

каждый из R^{10d} и R^{10e} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, –O–C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

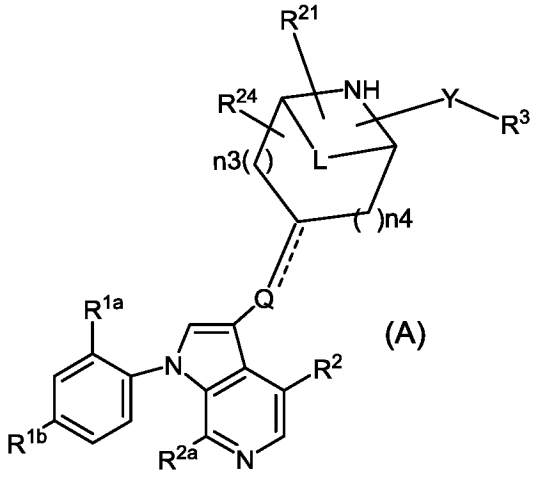
R^{14} представляет собой Het^{5a}; Het^{7}; Het^{8a}; –O–C_{1-4} алкил; –C(=O)$NR^{15a}R^{15b}$; C_{3-6} циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –O–C_{1-4} алкила и галогена; или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –O–C_{1-4} алкила, $–NR^{13a}R^{13b}$, галогена, циано, –OH, Het^{8a} и Cy^{1};

R^{16} представляет собой –C(=O)–$NR^{17a}R^{17b}$, –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкил, Het^{5}, Het^{7} или Het^{8};

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Следует понимать, что заместители R^{21} и –Y–R^{3} в формуле (I) могут быть присоединены к любому атому углерода или азота кольца, к которому они присоединены, тем самым заменяя атомы водорода на одном и том же атоме, или они могут заменять атомы водорода на разных атомах в функциональной группе (включая атом N). Линии, проведенные от заместителей к кольцевым системам, указывают на то, что связь может быть присоединена к любому из приемлемых атомов кольца.

Настоящее изобретение также относится к новым соединениям формулы (A),



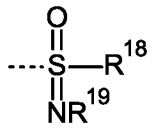
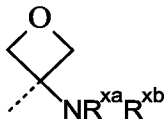
,

и их таутомерам и стереоизомерным формам, причем

L отсутствует или представляет собой $–CH_2–$ или $–CH_2–CH_2–$;

Q представляет собой $–CHR^{y}–$, –O–, –C(=O)–, $–NR^{q}–$ или $–CR^{y}=$; пунктирная линия представляет собой необязательную дополнительную связь с образованием двойной связи в случае, если Q представляет собой $–CR^{y}=$;

R^{1a} представляет собой водород; циано; галоген; Het; $–C(=O)–NR^{xa}R^{xb}$; $–S(=O)_2–R^{18}$; $–C(=O)–O–C_{1–4}$ алкил$–NR^{22a}R^{22b}$; $–C(=O)–O–C_{1–4}$ алкил;


или

;

R^{18} представляет собой $C_{1–6}$ алкил или $C_{3–6}$ циклоалкил;

R^{19} представляет собой водород или $C_{1–6}$ алкил;

или R^{18} и R^{19} взяты вместе с образованием $–(CH_2)_3–$, $–(CH_2)_4–$ или $–(CH_2)_5–$;

Het представляет собой моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома O, S или N и необязательно карбонильный фрагмент; причем упомянутое моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $C_{1–4}$ алкила, $C_{3–6}$ циклоалкила, галогена или циано;

каждый из R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; Het^3; $C_{3–6}$ циклоалкила и $C_{1–6}$ алкила; причем необязательно упомянутые $C_{3–6}$ циклоалкил и $C_{1–6}$ алкил замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $–OH$, $–OC_{1–4}$ алкила, $–C_{1–4}$ алкил$–OH$, галогена, CF_3, $C_{3–6}$ циклоалкила, Het^3 и $NR^{11c}R^{11d}$;

или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $C_{1–4}$ алкила, галогена, $–OH$, $–O–C_{1–4}$ алкила, циано и $C_{1–4}$ алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и OR^{23};

или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $C_{1–4}$ алкила, галогена, $–OH$, $–O–C_{1–4}$ алкила, циано и $C_{1–4}$ алкила,

замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и OR^{23};

R^{23} представляет собой водород или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя галогенами;

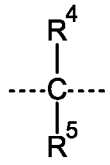
R^{1b} представляет собой водород, F, Cl или $–O–C_{1-4}$ алкил;

R^2 представляет собой галоген, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-4} алкил, $–O–C_{1-4}$ алкил, циано или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя галогенными заместителями;

R^{2a} представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^{21} представляет собой водород или $–Y^a–R^{3a}$; при условии, что когда R^{21} представляет собой $–Y^a–R^{3a}$, один из $–Y^a–R^{3a}$ и $–Y–R^3$ присоединен к атому азота кольца;

каждый из Y и Y^a независимо представляет собой ковалентную связь или



;

n3 выбран из 0 и 1;

n4 выбран из 0, 1, 2 и 3;

R^y представляет собой водород, –OH, C_{1-4} алкил, $–C_{1-4}$ алкил–OH или $–C_{1-4}$ алкил–$O–C_{1-4}$ алкил;

R^q представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

каждый из R^3, R^{3a} и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из Het^1; Het^2; Cy^2; C_{1-8} алкила; и C_{1-8} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $–C(=O)–NR^{10a}R^{10b}$, $–C(=O)–Het^{6a}$,

$–C(=O)–Het^{6b}$, $–NR^{10c}–C(=O)–C_{1-4}$ алкила, $–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила, $–NR^{xc}R^{xd}$, $–NR^{8a}R^{8b}$, $–CF_3$, циано, галогена, –OH, $–O–C_{1-4}$ алкила, Het^1, Het^2, Ar^1 и Cy^2;

R^{xc} представляет собой Cy^1; Het^5; $–C_{1-6}$ алкил–Cy^1; $–C_{1-6}$ алкил–Het^3; $–C_{1-6}$ алкил–Het^4 или $–C_{1-6}$ алкил-фенил;

R^{xd} представляет собой водород; C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, $–O–C_{1-4}$ алкила и циано;

или R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –(C=O)–C_{1-4} алкила, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и циано;
или R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –(C=O)–C_{1-4} алкил –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и циано;

каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

C_{1-6} алкила; –(C=O)–C_{1-4} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, циано, галогена, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и –O–C_{1-4} алкила,

–C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$ и –NR^{10c}–C(=O)–C_{1-4} алкила;

Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, галогена, –O–C_{1-4} алкила, –CF_3, –OH,

–$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и –C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$;

Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из R^6, –C(=O)–Cy^1 и –C(=O)–R^8; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из

которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, Het^{6a}, Het^{6b}, C_{1-4} алкила, оксо, $–NR^{9a}R^{9b}$ и –OH;

Het^2 представляет собой C-связанный пиразолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридазинил или триазолил; который может быть необязательно замещен на одном атоме азота R^{6a};

каждый из R^6 и R^{6a} независимо выбран из группы, состоящей из Het^3; Het^4; $–C(=O)–NH–Cy^1$; $–C(=O)–NH–R^8$; $–C(=O)–Het^{6a}$; $–C(=O)–NR^{10d}R^{10e}$; $–C(=O)–O–C_{1-4}$ алкил; $–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Het^3, Het^4, Het^{6a}, Het^{6b}, Cy^1, –CN, –OH, $–O–C_{1-4}$ алкила,
$–C(=O)–NH–C_{1-4}$ алкила, $–C(=O)–N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, $–C(=O)–NH–C_{1-4}$ алкил–C_{3-6} циклоалкила, –C(=O)–OH, $–NR^{11a}R^{11b}$ и
$–NH–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила; и

C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –CN, –OH, $–O–C_{1-4}$ алкила, $–C(=O)–NH–C_{1-4}$ алкила,
$–C(=O)–N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, $–NH–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из группы OH, $–O–C_{1-4}$ алкила, $–C(=O)–NH–C_{1-4}$ алкила и $–NH–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила;

R^8 представляет собой водород, $–O–C_{1-6}$ алкил, C_{1-6} алкил; или C_{1-6} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –OH, $–O–C_{1-4}$ алкила, галогена, циано, $–NR^{11a}R^{11b}$,
$–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила, Het^{3a} и Het^{6a};

каждый из Het^3, Het^{3a}, Het^5 и Het^{5a} независимо представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$;
причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме углерода C_{1-4} алкилом, галогеном, –OH, $–NR^{11a}R^{11b}$ или оксо; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота C_{1-4} алкилом или $–(C=O)–C_{1-4}$ алкилом;

каждый из Het^4 и Het^7 независимо представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, или конденсированного бициклического C-связанного 9- или 10-членного ароматического кольца, содержащего один, два, три или четыре гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном атоме азота C_{1-4} алкилом или –(C=O)–O–C_{1-4} алкилом; и при этом упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, галогена, C_{1-4} алкила, –O–C_{1-4} алкила, –$NR^{11a}R^{11b}$, C_{1-4} алкил–$NR^{11a}R^{11b}$, –NH–C(=O)–C_{1-4} алкила, циано, –COOH, –NH–C(=O)–O–C_{1-4} алкила, –NH–C(=O)–Cy^3, –NH–C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$, –(C=O)–O–C_{1-4} алкила, –NH–$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила, Het^{8a}, –C_{1-4} алкил–Het^{8a}, Het^{8b}, Het^9 и –C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$;

каждый из Het^{6a}, Het^8 и Het^{8a} независимо представляет собой моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, –OH, оксо;

–NH–C(=O)–C_{1-4} алкила, –NH–C(=O)–Cy^3, –(C=O)–$NR^{10a}R^{10b}$, –O–C_{3-6} циклоалкила,

–$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила, циано, C_{1-4} алкила, –C_{1-4} алкил–OH, –O–C_{1-4} алкила, –O–(C=O)–$NR^{10a}R^{10b}$ и –O–(C=O)–C_{1-4} алкила; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из –C(=O)–C_{1-4} алкила, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и –(C=O)–$NR^{10a}R^{10b}$;

каждый из Het^{6b} и Het^{8b} независимо представляет собой бициклический N-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, –OH, оксо, –(C=O)–$NR^{10a}R^{10b}$, –NH–C(=O)–C_{1-4} алкила, –NH–C(=O)–Cy^3 и –O–C_{1-4} алкила; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном

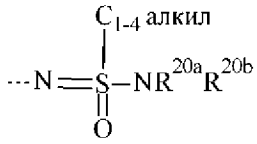
атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из –C(=O)–C_{1-4} алкила, –C(=O)–Cy^3, –(C=O)–C_{1-4} алкил–OH, –C(=O)–C_{1-4} алкил–O–C_{1-4} алкила, –C(=O)–C_{1-4} алкил–$NR^{11a}R^{11b}$ и C_{1-4} алкила;

Het^9 представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, или конденсированного бициклического C-связанного 9- или 10-членного ароматического кольца, содержащего один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном атоме азота C_{1-4} алкилом; и при этом упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, галогена и C_{1-4} алкила;

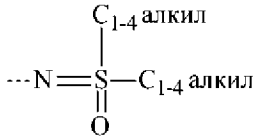
Cy^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –OH, –NH–C(=O)–C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, –NH–S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила, –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила и –O–C_{1-4} алкила;

Cy^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил или 5–12-членную насыщенную карбобициклическую систему;

причем упомянутый C_{3-7} циклоалкил или упомянутая карбобициклическая система необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, –C(=O)–Het^{6a}, Het^{6a}, Het^{6b}, $–NR^{9a}R^{9b}$, –OH, C_{1-4} алкила, –O–C_{1-4} алкила, циано,



,



и

C_{1-4} алкила, замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Het^{3a}, Het^{6a}, Het^{6b} и $–NR^{9a}R^{9b}$;

Cy^3 представляет собой C_{3-7} циклоалкил; при этом упомянутый C_{3-7} циклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя галогенными заместителями;

каждый R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

C_{1-4} алкила C_{3-6} циклоалкила –C(=O)–C_{1-4} алкила; –C(=O)–C_{3-6} циклоалкила; –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила; Het^5; Het^7; –C_{1-4} алкил–R^{16}; –C(=O)–C_{1-4} алкил-Het^{3a}; –C(=O)–R^{14};

C_{3-6} циклоалкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –$NR^{11a}R^{11b}$ и циано; и

C_{1-4} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –$NR^{11a}R^{11b}$ и циано;

каждый из R^{11a}, R^{11b}, R^{13a}, R^{13b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{17a}, R^{17b}, R^{20a}, R^{20b}, R^{22a} и R^{22b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

каждый из R^{11c} и R^{11d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и –C(=O)–C_{1-4} алкила;

каждый из R^{10a}, R^{10b} и R^{10c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

каждый из R^{10d} и R^{10e} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, –O–C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

R^{14} представляет собой Het^{5a}; Het^{7}; Het^{8a}; –O–C_{1-4} алкил; –C(=O)$NR^{15a}R^{15b}$; C_{3-6} циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –O–C_{1-4} алкила и галогена; или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –O–C_{1-4} алкила, –$NR^{13a}R^{13b}$, галогена, циано, –OH, Het^{8a} и Cy^{1};

R^{16} представляет собой –C(=O)–$NR^{17a}R^{17b}$, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкил, Het^{5}, Het^{7} или Het^{8};

R^{24} представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Следует понимать, что заместители R^{21}, R^{24} и –Y–R^{3} в формуле (A) могут быть присоединены к любому атому углерода или азота кольца, к которому они присоединены, тем самым заменяя атомы водорода на одном и том же атоме, или они могут заменять атомы водорода на разных атомах (включая атом N) во фрагменте. Линии, проведенные от заместителей к кольцевым системам, указывают на то, что связь может быть присоединена к любому из приемлемых атомов кольца.

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

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), его

фармацевтически приемлемой соли или сольвата и фармацевтически приемлемого носителя или вспомогательного вещества.

Кроме того, изобретение относится к соединению формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения в качестве лекарственного средства и к соединению формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения при лечении или профилактике рака, включая, без ограничений, лейкоз, миелодиспластический синдром (МДС) и миелопролиферативные новообразования (МПН); и диабет.

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

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

В частности, соединения в соответствии с настоящим изобретением и их фармацевтические композиции могут использоваться при лечении или профилактике видов лейкоза, в частности видов лейкоза с мутацией нуклеофосмина (NPM1), например, NPM1c.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты могут иметь улучшенные свойства метаболической стабильности.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты могут иметь увеличенный период полужизни (T1/2) in vivo.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты могут иметь улучшенную пероральную биодоступность.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты могут уменьшать рост опухоли, например, опухолей, содержащих перегруппировки/изменения гена MLL (KMT2A) и/или мутации NPM1.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты могут обладать улучшенными свойствами ФД *in vivo* в течение пролонгированного периода времени, например, свойствами ингибирования экспрессии гена-мишени, такого как MEIS1, и повышения регуляции маркера дифференцировки в течение по меньшей мере 16 часов.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты могут иметь улучшенный профиль безопасности (например, сниженное ингибирование hERG; улучшенная кардиоваскулярная безопасность).

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты могут быть приемлемыми для дозирования 1 р/сут (один раз в сутки).

Изобретение также относится к применению соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в комбинации с дополнительным фармацевтическим агентом для применения при лечении или профилактике рака, включая, без ограничений, лейкоз, миелодиспластический синдром (МДС) и миелопролиферативные новообразования (МПН); и диабет.

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

Изобретение также относится к продукту, содержащему соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль или сольват и дополнительный фармацевтический агент в качестве комбинированного препарата, для одновременного, раздельного или последовательного применения при лечении или профилактике рака, включая, без ограничений, лейкоз, миелодиспластический синдром (МДС) и миелопролиферативные новообразования (МПН); и диабет.

Кроме того, изобретение относится к способу лечения или профилактики пролиферативного заболевания клеток у теплокровного животного, который включает введение упомянутому животному эффективного количества соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, как определено в настоящем документе, или фармацевтической композиции или комбинации, как определено в настоящем документе.

Любые аспекты изобретения и вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для соединений формулы (I), перечисленных в настоящем документе, также содержат соединения формулы (A).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Изложение сущности изобретения, а также последующее подробное описание будут более понятными при рассмотрении вместе с прилагаемыми рисунками. С целью иллюстрации изобретения в графических материалах представлены примеры осуществления изобретения; однако изобретение не ограничено конкретным описанием графических материалов. На графических материалах:

На **Фиг. 1** представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) соединения 51 в виде кристаллической формы свободного основания.

На **Фиг. 2** представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) соединения 51a в виде кристаллической формы соли HCl.

На **Фиг. 3** представлен изотермический график, полученный методом динамической сорбции паров (DVS), для соединения 51a в виде кристаллической формы соли HCl.

На **Фиг. 4** представлен график изменения массы, полученный методом динамической сорбции паров (DVS), для соединения 51a в виде кристаллической формы соли HCl.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе термин «гало» или «галоген» представляет собой фтор, хлор, бром и йод.

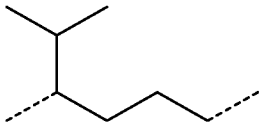
Префикс «C_{x-y}» (где x и y представляют собой целые числа) в настоящем документе относится к количеству атомов углерода в данной группе. Таким образом, C_{1-6} алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода и т. д.

В настоящем документе термин «C_{1-4} алкил» в качестве группы или части группы представляет собой насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 4 атомов углерода, например метил, этил, *н*-пропил, изопропил, *н*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил и т. п.

Аналогично, в настоящем документе термин «C_{1-6} алкил» в качестве группы или части группы представляет собой насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 6 атомов углерода, например метил, этил, *н*-пропил, изопропил, *н*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *н*-пентил, *н*-гексил и т. п.

Аналогичным образом, в настоящем документе термин «C_{1-8} алкил» в качестве группы или части группы представляет собой насыщенный углеводородный радикал с прямой

или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 8 атомов углерода, например метил, этил, *н*-пропил, изопропил, *н*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *н*-пентил, *н*-гексил,



и т. п.

В настоящем документе термин «C_{3-6} циклоалкил» в качестве группы или части группы образует насыщенный циклический углеводородный радикал, имеющий от 3 до 6 атомов углерода, например циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

В настоящем документе термин «C_{3-7} циклоалкил» в качестве группы или части группы образует насыщенный циклический углеводородный радикал, имеющий от 3 до 7 атомов углерода, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

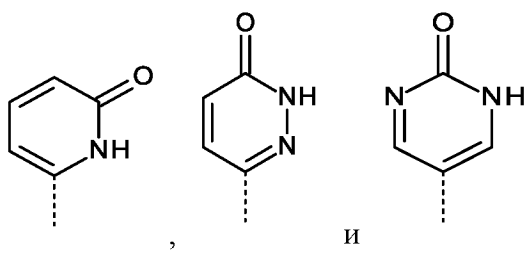
Специалисту в данной области будет понятно, что $S(=O)_2$ или SO_2 представляет собой сульфонильную группу.

Специалисту в данной области будет понятно, что CO или C(=O) представляет собой карбонильную группу.

Специалисту в данной области будет понятно, что группа, такая как -NR-, представляет собой . Примером указанной группы является $–NR^q–$.

Не имеющие ограничительного характера примеры «моноциклических 5- или 6-членных ароматических колец, содержащих один, два или три атома азота и необязательно карбонильный фрагмент», включают в себя, без ограничений, пиразолил, имидазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил или 1,2-дигидро-2-оксо-4-пиридинил.

Специалисту в данной области будет понятно, что моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома азота и карбонильный фрагмент, включает в себя, без ограничений,



, и .

Термин «моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N» определяет полностью или частично насыщенный циклический углеводородный радикал, имеющий от 4 до 7 членов кольца и содержащий по меньшей мере 1 атом азота и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, которые присоединены к остальной части молекулы формулы (I) через атом азота. Примерами являются N-связанный азетидинил, N-связанный пирролидинил, N-связанный морфолинил, N-связанный тиоморфолинил, N-связанный пиперазинил, N-связанный 1,4-диазепанил, N-связанный пиперидинил и N-связанный 1,2,3,6-тетрагидропиридинил. Две группы R, взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, определяются аналогичным образом.

Термин «моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N» определяет полностью или частично насыщенный циклический углеводородный радикал, имеющий от 4 до 7 кольцевых членов и содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, такой как, например, C-связанный азетидинил, C-связанный пирролидинил, C-связанный морфолинил, C-связанный тетрагидрофуранил, C-связанный тиоланил, C- связанный оксетанил, C-связанный тиетанил, C-связанный тетрагидропиранил, C-связанный тетрагидротиопиранил, C-связанный пиперидинил, C-связанный азепанил, C-связанный 1,3-диоксоланил и C-связанный 1,2,3,6-тетрагидропиридинил.

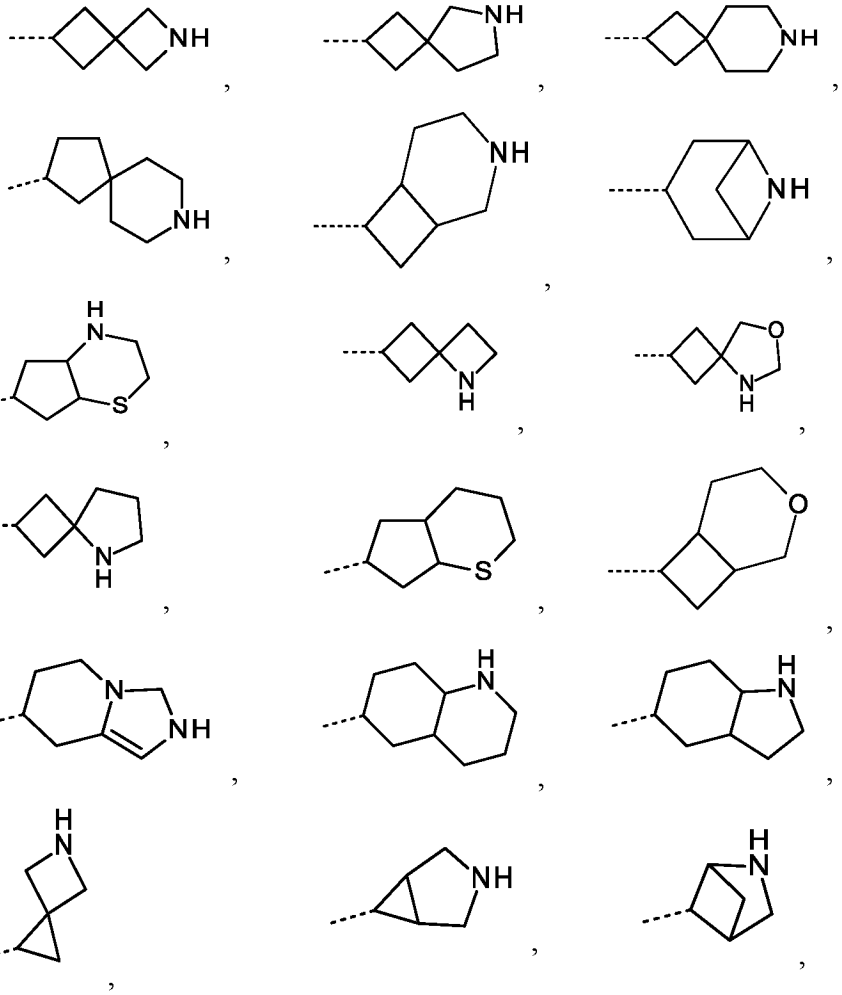
Для ясности, 4–7-членные полностью или частично насыщенные гетероциклилы имеют от 4 до 7 членов кольца, включая гетероатомы.

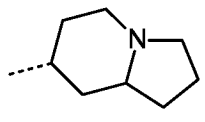
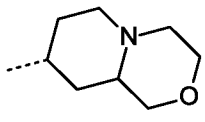
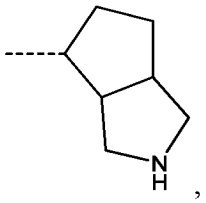
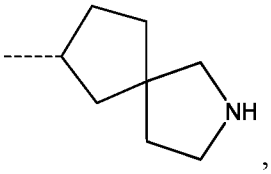
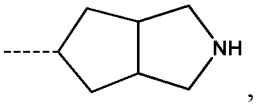
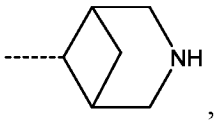
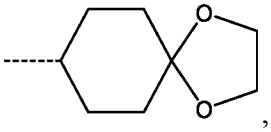
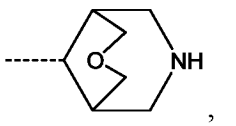
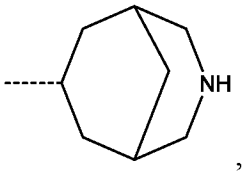
Не имеющие ограничительного характера примеры «моноциклических C-связанных 5- или 6-членных ароматических колец, содержащих один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N» включают в себя, без ограничений, C-связанный пиразолил, C -связанный имидазолил, C-связанный пиридинил, C-связанный триазолил, C-связанный пиридазинил, C-связанный пиримидинил, C-связанный оксазолил, C-связанный фуранил, C-связанный изотиазолил, C-связанный тиазолил, C-связанный тиадиазолил, C -связанный оксадиазолил или C-связанный пиразинил.

В контексте настоящего изобретения бициклические 6–11-членные полностью или частично насыщенные гетероциклильные группы включают в себя конденсированные, спиро- и мостиковые бициклические группы.

Конденсированные бициклические группы представляют собой два цикла, которые делят между собой два атома и связь между этими атомами.
Спиро-бициклические группы представляют собой два цикла, которые соединены с одним атомом.
Мостиковые бициклические группы представляют собой два цикла, которые делят между собой более двух атомов.

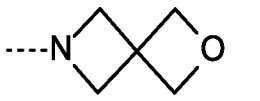
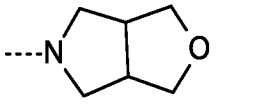
Примеры бициклического C-связанного 6–11-членного полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, включают в себя, без ограничений,

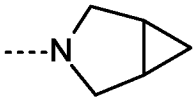
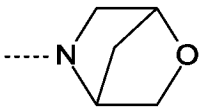
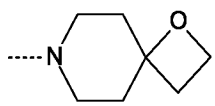
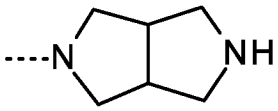
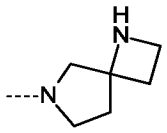
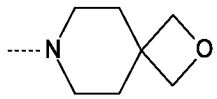
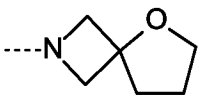


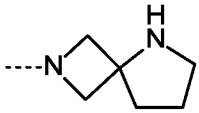
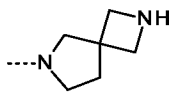
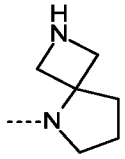
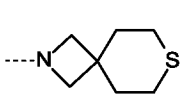
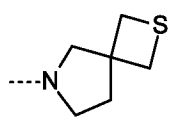
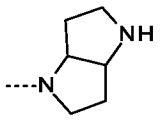










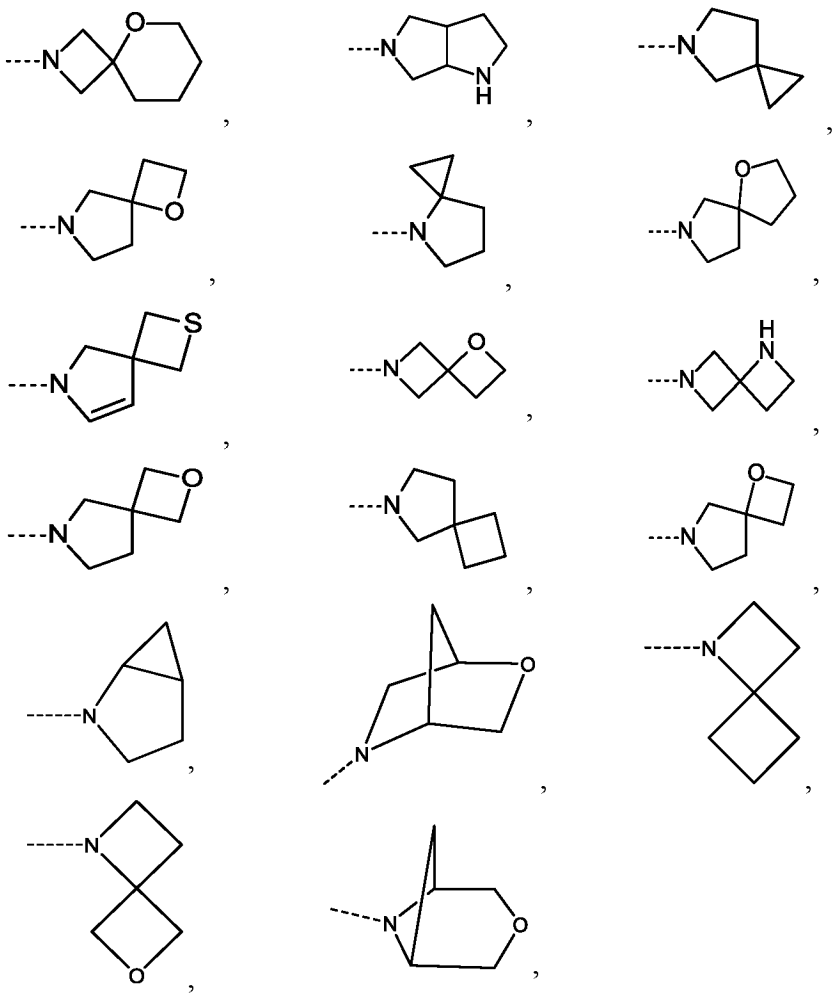
и т. п.

Примеры бициклического N-связанного 6–11-членного полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, включают в себя, без ограничений,

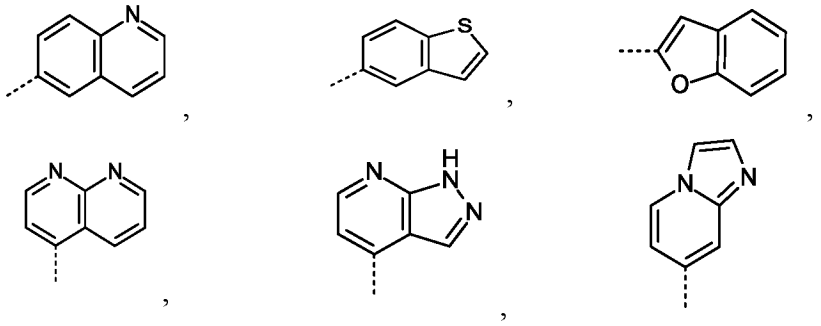







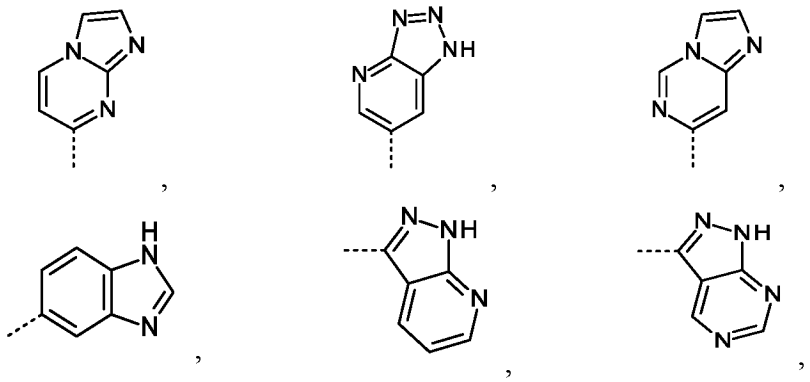


и т. п.

Две группы R, взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного бициклического гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, определяются аналогичным образом.

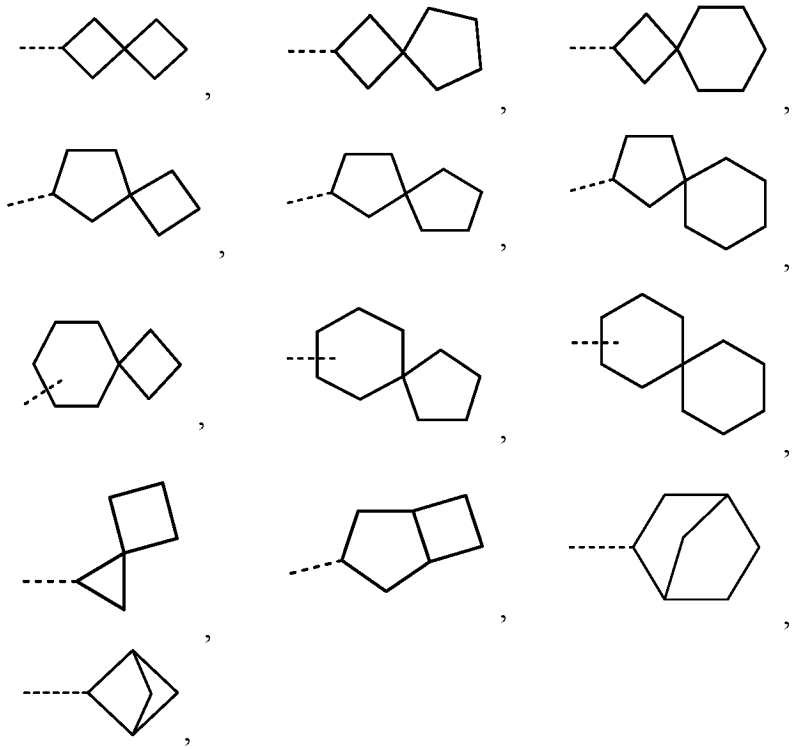
Примеры конденсированного бициклического C-связанного 9- или 10-членного ароматического кольца, содержащего один, два, три или четыре гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, включают в себя, без ограничений,





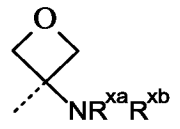
и т. п.

В настоящем документе термин «5–12-членные насыщенные карбобициклические» системы определяет насыщенные конденсированные, спиро- и мостиковые бициклические углеводородные системы, имеющие от 5 до 12 атомов углерода. Примеры 5–12-членных насыщенных карбобициклических систем включают в себя, без ограничений,



и т. п.

Если заместители представлены химической структурой, такой как, например,



«----» представляет связь соединения с остальной частью молекулы формулы (I).

Если какая-либо переменная встречается более одного раза в любой составляющей, каждое определение является независимым.

Если какая-либо переменная встречается более одного раза в любой формуле (например, в формуле (I)), каждое определение является независимым.

Специалисту в данной области будет понятно, что, если фрагмент (например, гетероциклил или моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое кольцо) замещен двумя или более заместителями (например, одним, двумя или тремя заместителями), выбранными из группы, то каждый заместитель может быть независимо выбран из упомянутой группы, даже если это явным образом не упомянуто.

В целом, каждый раз, когда термин «замещенный» используется в настоящем изобретении, то это означает, если иное не указано или не ясно из контекста, что он указывает, что один или более атомов водорода, в частности от 1 до 4 атомов водорода, более конкретно от 1 до 3 атомов водорода, предпочтительно 1 или 2 атома водорода, более предпочтительно 1 атом водорода, на атоме или радикале, указанном в выражении с использованием «замещенный», заменены на выбор из указанной группы, при условии, что нормальная валентность не превышена и что замещение приводит к химически стабильному соединению, т. е. к соединению, достаточно прочному, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси до используемой степени чистоты (выделение после реакции, например, очистка хроматографией на силикагеле). В конкретном варианте осуществления, когда число заместителей явно не указано, число заместителей равно единице.

Комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к химически стабильным соединениям. «Стабильное соединение» в данном контексте означает соединение, достаточно стойкое, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси до используемой степени чистоты (выделение после реакции, например, очистка хроматографией на силикагеле).

Специалисту в данной области будет понятно, что термин «необязательно замещенный» означает, что атом или радикал, указанные в выражении с использованием «необязательно замещенный», может быть замещенным или незамещенным (это означает замещенный или незамещенный, соответственно).

Если в фрагменте присутствуют два или более заместителей, если это возможно и если не указано иное или не ясно из контекста, они могут замещать атомы водорода у одного и того же атома или они могут замещать атомы водорода у разных атомов в фрагменте.

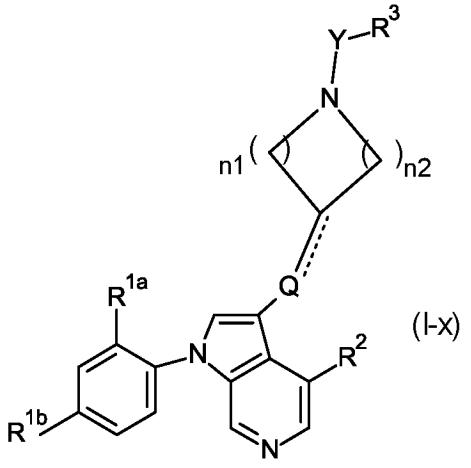
В контексте настоящего изобретения «насыщенный» означает «полностью насыщенный», если не указано иное.

Если не указано иное или не ясно из контекста, ароматические кольца и гетероциклильные группы можно присоединить к остальной части молекулы формулы (I) через любой доступный атом углерода кольца (C-связанный) или атом азота (N-связанный).

Если не указано иное или не ясно из контекста, ароматические кольца и гетероциклильные группы могут необязательно быть замещенными, если возможно, на атомах углерода и/или азота в соответствии с вариантами осуществления. Специалисту в данной области будет понятно, что в таком случае атомы водорода на атомах углерода и/или азота замещены упомянутыми заместителями.

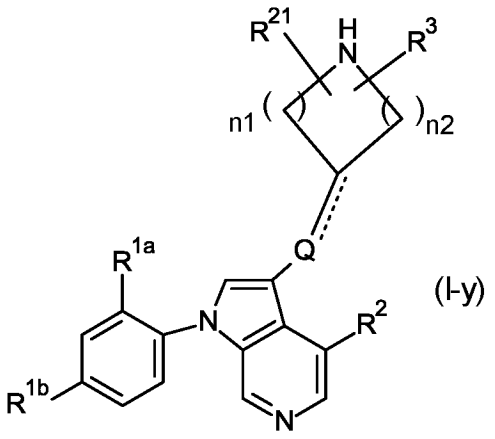
Если не указано иное или не ясно из контекста, переменные R^{21} и $–Y–R^3$ могут быть присоединены к любому атому углерода или азота кольца, к которому они присоединены, при условии, что, если R^{21} представляет собой $–Y^a–R^{3\,a}$, один из $–Y^a–R^{3a}$ и $–Y–R^3$ присоединен к атому азота кольца.

Например, если R^{21} представляет собой водород и $–Y–R^3$ присоединен к атому азота кольца в формуле (I), получается соединение подформулы (I-x):



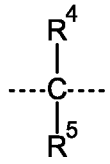
(I-x)

Если Y представляет собой ковалентную связь в формуле (I), получается соединение подформулы (I-y):

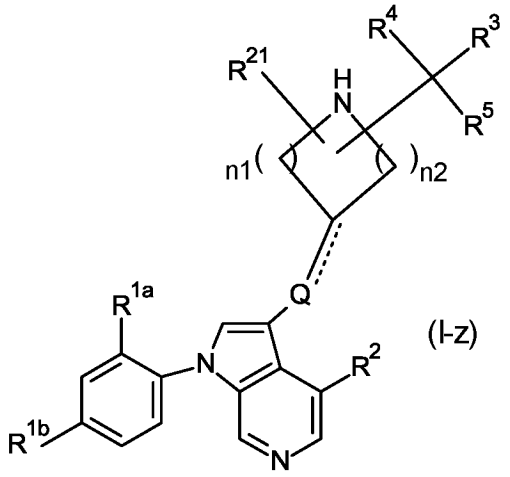


(I-y)

Если Y представляет собой



в формуле (I), получается соединение подформулы (I-z):



(I-z)

В настоящем документе термин «субъект» относится к животному, предпочтительно млекопитающему (например, кошке, собаке, примату или человеку), более предпочтительно человеку, которое является или было объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

В настоящем документе термин «терапевтически эффективное количество» означает количество активного соединения или фармацевтического агента, вызывающее биологический или медицинский ответ со стороны системы тканей животного или человека, который ожидается исследователем, ветеринаром, врачом или иным медицинским работником и который включает в себя ослабление или отмену симптомов заболевания или расстройства, подлежащего лечению.

Подразумевается, что термин «композиция» охватывает продукт, содержащий установленные ингредиенты в установленных количествах, а также любой продукт, который можно получать прямо или косвенно из комбинаций установленных ингредиентов в установленных количествах.

В настоящем документе термин «лечение» относится ко всем процессам, при которых может происходить замедление, прерывание, остановка или прекращение прогрессирования заболевания, но не обязательно указывает на полное устранение всех симптомов.

Термин «соединение (-я) по (настоящему) изобретению» или «соединение (-я) в соответствии с (настоящим) изобретением», используемый в настоящем документе, включает в себя соединения формулы (I) и фармацевтически приемлемые соли и их сольваты.

В настоящем документе любая химическая формула, в которой связи показаны только сплошными линиями, а не сплошными клинообразными или заштрихованными клиновидными связями, или иным образом обозначена как имеющая определенную конфигурацию (например, *R*, *S*) вокруг одного или более атомов, предполагает каждый возможный стереоизомер или смесь двух или более стереоизомеров.

В настоящем документе выше и далее термин «соединение(я) формулы (I)» включает в себя их таутомеры и их стереоизомерные формы.

В настоящем документе выше или ниже термины «стереоизомеры», «стереоизомерные формы» или «стереохимически изомерные формы» используются взаимозаменяемо.

Настоящее изобретение включает в себя все стереоизомеры соединений изобретения либо в виде чистого стереоизомера, либо в виде смеси двух или более стереоизомеров.

Энантиомеры представляют собой стереоизомеры, которые являются несовместимыми между собой зеркальными отображениями. Смесь 1 : 1 пары энантиомеров представляет собой рацемат или рацемическую смесь.

Атропизомеры (или атропоизомеры) представляют собой стереоизомеры, которые имеют особую пространственную конфигурацию, возникающую в результате ограниченного вращения вокруг одинарной связи вследствие больших стерических затруднений. Предполагается, что все атропоизомерные формы соединений формулы (I) включены в объем настоящего изобретения.

Диастереомеры (или диастереоизомеры) представляют собой стереоизомеры, которые не являются энантиомерами, т. е. не связаны как зеркальные отражения. Если соединение содержит двойную связь, заместители могут быть в конфигурации *E* или *Z*.

Заместители у двухвалентных циклических насыщенных или частично насыщенных радикалов могут иметь как цис-, так и транс-конфигурацию; например, если соединение содержит дизамещенную циклоалкильную группу, заместители могут находиться в цис- или транс-конфигурации.

Следовательно, изобретение включает в себя энантиомеры, атропоизомеры, диастереомеры, рацематы, *E*-изомеры, *Z*-изомеры, цис-изомеры, транс-изомеры и их смеси, если это химически возможно.

Значение всех указанных терминов, т.е. энантиомеры, атропоизомеры, диастереомеры, рацематы, *E*-изомеры, *Z*-изомеры, цис-изомеры, транс-изомеры и их смеси, известны специалистам в данной области.

Абсолютная конфигурация задается в соответствии с системой Кана — Ингольда — Прелога. Конфигурация асимметричного атома определяется либо как *R*, либо как *S*. Разрешенные стереоизомеры, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены (+) или

(-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскополяризованный свет. Например, разделенные энантиомеры, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскополяризованный свет.

Если определен конкретный стереоизомер, это означает, что упомянутый стереоизомер является практически свободным, т.е. связан менее чем с 50%, предпочтительно с менее чем 20%, более предпочтительно с менее чем 10%, еще более предпочтительно с менее чем 5%, в частности с менее чем 2% и наиболее предпочтительно менее 1% других стереоизомеров. Таким образом, если соединение формулы (I), например, обозначено как (*R*), это означает, что соединение практически не содержит (*S*)-изомера; если соединение формулы (I), например, обозначено буквой *E*, это означает, что соединение по существу не содержит изомера *Z*; если соединение формулы (I), например, указано как цис-изомер, это означает, что соединение практически не содержит транс-изомера.

Некоторые соединения в соответствии с формулой (I) могут также существовать в их таутомерной форме. Подразумевается, что такие формы в той мере, в какой они могут существовать, хотя и явно не указаны в приведенной выше формуле (I), включены в объем настоящего изобретения. Из этого следует, что одно соединение может существовать как в стереоизомерной, так и в таутомерной форме.

Фармацевтически приемлемые соли включают в себя соли присоединения кислоты и соли присоединения основания. Такие соли могут быть образованы с использованием обычных средств, например, путем реакции формы свободной кислоты или формы

свободного основания с одним или более эквивалентами соответствующей кислоты или основания, необязательно в растворителе, или в среде, в которой соль является нерастворимой, с последующим удалением упомянутого растворителя, или упомянутой среды, посредством стандартных способов (например, в вакууме, посредством сублимационной сушки или фильтрования). Соли также можно получить путем обмена противоионов соединения по настоящему изобретению в форме соли с другим противоионом, например с использованием приемлемой ионообменной смолы.

Предполагается, что фармацевтически приемлемые соли, упомянутые выше или далее, включают в себя терапевтически активные нетоксичные формы солей кислот и оснований, которые способны образовывать соединения формулы (I) и их сольваты.

Подходящие кислоты включают в себя, например, неорганические кислоты, такие как галогенводородные кислоты, например хлористоводородную или бромистоводородную кислоту, серную, азотную, фосфорную и т. п. кислоты; или органические кислоты, такие как, например, уксусная, пропановая, гидроксиуксусная, молочная, пировиноградная, щавелевая (т. е. этандионовая), малоновая, янтарная (т. е. бутандионовая), малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, цикламовая, салициловая, п-аминосалициловая, памовая и т. п. кислоты. И наоборот, упомянутые солевые формы можно преобразовать в форму свободного основания посредством обработки приемлемым основанием.

Соединения формулы (I) и их сольваты, содержащие кислотный протон, также могут быть превращены в их нетоксичные формы солей металлов или аминов посредством обработки соответствующими органическими и неорганическими основаниями.

Подходящие формы солей с основаниями включают в себя, например, соли аммония, соли щелочных и щелочноземельных металлов, например соли лития, натрия, калия, цезия, магния, кальция и т. п., соли с органическими основаниями, например первичными, вторичными и третичными алифатическими и ароматическими аминами, такими как метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, четыре изомера бутиламина, диметиламин, диэтиламин, диэтаноламин, дипропиламин, диизопропиламин, ди-н-бутиламин, пирролидин, пиперидин, морфолин, триметиламин, триэтиламин, трипропиламин, хинуклидин, пиридин, хинолин и изохинолин; бензатин, N-метил-D-глюкамин, соли гидрабамина и соли аминокислот, таких как, например, аргинин, лизин и т. п. И наоборот, солевые формы посредством обработки кислотой можно превратить в форму свободной кислоты.

Термин «пролекарство» включает в себя любое соединение, которое после перорального или парентерального введения, в частности перорального введения, метаболизируется *in vivo* до (более) активной формы в экспериментально

обнаруживаемом количестве и в течение предварительно заданного времени (например, в пределах интервала дозирования от 0,5 до 24 часов или, например, в пределах интервала дозирования от 6 до 24 часов (т. е. от одного до четырех раз в сутки)). Во избежание сомнений, термин «парентеральное» введение включает в себя все формы введения, отличные от перорального введения, в частности внутривенную (в/в), внутримышечную (в/м) и подкожную (п/к) инъекцию.

Пролекарства могут быть получены посредством изменения функциональных групп, присутствующих в соединении, таким образом, что модификации расщепляются *in vivo*, когда такое пролекарство вводят субъекту-млекопитающему. Модификации обычно достигаются путем синтеза исходного соединения с помощью заместителя пролекарства. В общем, пролекарства включают в себя соединения, в которых гидроксильная, амино, сульфгидрильная, карбоксильная или карбонильная группа связана с любой группой, которая может быть отщеплена *in vivo* с получением свободной гидроксильной, амино, сульфгидрильной, карбоксильной или карбонильной группы соответственно.

Примеры пролекарств включают в себя, без ограничений, сложные эфиры и карбаматы гидроксильных функциональных групп, сложноэфирные группы карбоксильных функциональных групп, N-ацильные производные и N-основания Манниха. Общую информацию о пролекарствах можно найти, например, в публикации Bundegaard, H. “Design of Prodrugs” p. l-92, Elesevier, New York-Oxford (1985).

Термин «сольват» включает в себя формы присоединения растворителя, а также их соли, которые способны образовывать соединения формулы (I). Примерами таких форм присоединения растворителя являются, например, гидраты, алкоголяты и тому подобное.

Соединения по настоящему изобретению, полученные посредством описанных ниже процессов, могут быть синтезированы в виде смесей энантиомеров, в частности рацемических смесей энантиомеров, которые можно отделить друг от друга с использованием известных в данной области процедур разделения. Способ разделения энантиомерных форм соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов включает жидкостную хроматографию с использованием хиральной неподвижной фазы. Упомянутые чистые стереохимически изомерные формы также могут быть получены из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм соответствующих исходных материалов при условии, что реакция протекает стереоспецифично. Предпочтительно, если необходим конкретный стереоизомер, упомянутое соединение следует синтезировать посредством стереоспецифических способов получения. В данных способах преимущественно используются энантиомерно чистые исходные вещества.

В настоящем документе термин «энантиомерно чистый» означает, что продукт содержит по меньшей мере 80% по весу одного энантиомера и 20% по весу или менее другого энантиомера. Предпочтительно продукт содержит по меньшей мере 90% по весу одного энантиомера и 10% по весу или меньше другого энантиомера. В наиболее предпочтительном варианте осуществления термин «энантиомерно чистый» означает, что композиция содержит по меньшей мере 99% по массе одного энантиомера и 1% или менее другого энантиомера.

Настоящее изобретение также охватывает изотопно-меченые соединения по настоящему изобретению, которые идентичны соединениям, перечисленным в настоящем документе, за исключением того факта, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе (или наиболее распространенных в природе).

Все изотопы и изотопные смеси любого конкретного атома или элемента, указанные в настоящем документе, рассматриваются в рамках соединений по настоящему изобретению, встречающихся в природе или полученных синтетическим путем, либо в естественном количестве, либо в обогащенной изотопами форме. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения изобретения, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{122}I, ^{123}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br и ^{82}Br. Изотоп предпочтительно выбран из группы, включающей в себя ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C и ^{18}F. Изотоп предпочтительно выбран из группы, включающей в себя ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C и ^{18}F. Более предпочтительно изотоп представляет собой ^{2}H, ^{3}H или ^{13}C. Более предпочтительно изотоп представляет собой ^{2}H или ^{13}C. Более предпочтительно изотоп представляет собой ^{2}H. В частности, предполагается, что дейтерированные соединения и соединения, обогащенные ^{13}C, включены в объем настоящего изобретения. В частности, предполагается, что дейтерированные соединения включены в объем настоящего изобретения.

Некоторые изотопно-меченые соединения по настоящему изобретению (например, соединения, меченные ^{3}H и ^{14}C) можно использовать, например, в анализах распределения субстрата в тканях. Изотопы трития (^{3}H) и углерода-14 (^{14}C) полезны вследствие простоты их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ^{2}H), может обеспечить определенные терапевтические преимущества в результате большей метаболической стабильности (например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозировке) и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. Позитрон-излучающие изотопы, такие как ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C и ^{18}F используют для исследований с использованием позитронно-эмиссионной томографии

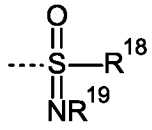
(ПЭТ). ПЭТ-визуализация при раке находит применение, помогая локализовать и идентифицировать опухоли, определить стадию заболевания и определить подходящее лечение. Раковые клетки человека сверхэкспрессируют многие рецепторы или белки, которые являются потенциальными молекулярными мишенями, специфичными для заболевания. Меченые радиоактивным изотопом трассеры, которые с высокой аффинностью и специфичностью связываются с такими рецепторами или белками на опухолевых клетках, обладают большим потенциалом для диагностической визуализации и целенаправленной радионуклидной терапии (Charron, Carlie L. et al. Tetrahedron Lett. 2016, 57(37), 4119-4127). Кроме того, целевые радиотрассеры ПЭТ могут использоваться в качестве биомаркеров для исследования и оценки патологии, например, посредством измерения экспрессии мишени и ответа на лечение (Austin R. et al. Cancer Letters (2016), doi: 10.1016/j.canlet.2016.05.008).

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), как определено в настоящем документе, и их таутомерам и стереоизомерным формам, причем

Q представляет собой $–CHR^{y}–$ или $–CR^{y}=$; пунктирная линия представляет собой необязательную дополнительную связь с образованием двойной связи в случае, если Q представляет собой $–CR^{y}=$;

R^{1a} представляет собой водород; галоген; $–C(=O)–NR^{xa}R^{xb}$; $–S(=O)_2–R^{18}$;

$–C(=O)–O–C_{1-4}$ алкил; или



;

R^{18} представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{19} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

или R^{18} и R^{19} взяты вместе с образованием $–(CH_2)_3–$, $–(CH_2)_4–$ или $–(CH_2)_5–$;

каждый из R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

Het^3; C_{3-6} циклоалкила и C_{1-6} алкила; причем необязательно упомянутые C_{3-6} циклоалкил и C_{1-6} алкил замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, $–OC_{1-4}$ алкила и $–C_{1-4}$ алкил-OH;

или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила,

содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, –OH, –O–C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенных одним, двумя или тремя OR^{23};

или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями –OH;

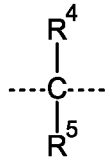
R^{23} представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^{1b} представляет собой F или –O–C_{1-4} алкил;

R^2 представляет собой галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя галогенными заместителями;

R^{21} представляет собой водород или $–Y^a–R^{3a}$; при условии, что когда R^{21} представляет собой $–Y^a–R^{3a}$, один из $–Y^a–R^{3a}$ и $–Y–R^3$ присоединен к атому азота кольца;

каждый из Y и Y^a независимо представляет собой ковалентную связь или



;

R^5 представляет собой водород;

n1 выбран из 1 и 2;
n2 выбран из 1, 2 и 3;

R^y представляет собой водород;
каждый из R^3, R^{3a} и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из Het^1; C_{1-8} алкила; и C_{1-8} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $–C(=O)–Het^{6a}$, $–C(=O)–Het^{6b}$, $–NR^{10c}–C(=O)–C_{1-4}$ алкила, $–NR^{xc}R^{xd}$, $–NR^{8a}R^{8b}$, $–CF_3$, галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, Het^1, Het^2, Ar^1 и Cy^2;

R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $–(C=O)–C_{1–4}$ алкила и $–S(=O)_2–C_{1–4}$ алкила;

или R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $–(C=O)–C_{1–4}$ алкила и $–S(=O)_2–C_{1–4}$ алкила;

каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

$C_{1–6}$ алкила; $–(C=O)–C_{1–4}$ алкила; и $C_{1–6}$ алкила, замещенного одним, двумя или тремя $–O–C_{1–4}$ алкилами;

Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $C_{1–4}$ алкила и $–C(=O)–NR^{10a}R^{10b}$;

Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из R^6, $–C(=O)–Cy^1$ и $–C(=O)–R^8$; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, $C_{1–4}$ алкила, оксо и –OH;

Het^2 представляет собой C-связанный пиразолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридазинил или триазолил;

R^6 выбран из группы, состоящей из Het^3; Het^4; –C(=O)–NH–Cy^1; –C(=O)–NH–R^8; –C(=O)–Het^{6a}; –C(=O)–$NR^{10d}R^{10e}$; –C(=O)–O–C_{1-4} алкил; –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Het^{6a}, Het^{6b} и –OH;

R^8 представляет собой водород, –O–C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил; или C_{1-6} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –OH, –O–C_{1-4} алкила, циано, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и Het^{3a};

каждый из Het^3 и Het^{3a} независимо представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота –(C=O)–C_{1-4} алкилом;

Het^4 представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и –C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$;

Het^{6a} представляет собой моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним или двумя атомами углерода, при этом каждый из в общей сложности одного, двух, трех или четырех заместителей независимо выбран из группы, состоящей из галогена и –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из –C(=O)–C_{1-4} алкила и –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила;

Het^{6b} представляет собой бициклический N-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$;

при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота –C(=O)–C_{1-4} алкилом;

Cy^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя –OH;

Cy^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил или 5–12-членную насыщенную карбобициклическую систему;

причем упомянутый C_{3-7} циклоалкил или упомянутая карбобициклическая система необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, –C(=O)–Het^{6a}, Het^{6a}, Het^{6b}, –$NR^{9a}R^{9b}$, –OH и C_{1-4} алкила;

каждый R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

C_{1-4} алкила –C(=O)–C_{1-4} алкила; –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила; и –C(=O)–R^{14};

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

каждый из R^{10d} и R^{10e} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и –O–C_{1-4} алкила;

R^{14} представляет собой –O–C_{1-4} алкил;

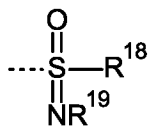
и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), как определено в настоящем документе, и их таутомерам и стереоизомерным формам, причем

Q представляет собой –CHR^y–;

R^{1a} представляет собой –C(=O)–$NR^{xa}R^{xb}$; –$S(=O)_2$–R^{18};

–C(=O)–O–C_{1-4} алкил; или



;

R^{18} представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{19} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

или R^{18} и R^{19} взяты вместе с образованием –$(CH_2)_3$–, –$(CH_2)_4$– или –$(CH_2)_5$–;

каждый из R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

Het^3; C_{3-6} циклоалкила и C_{1-6} алкила; причем необязательно упомянутые C_{3-6} циклоалкил и C_{1-6} алкил замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, $–OC_{1-4}$ алкила и $–C_{1-4}$ алкил-OH;

или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, –OH, $–O–C_{1-4}$ алкила и C_{1-4} алкила, замещенных одним, двумя или тремя OR^{23};

или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями –OH;

R^{23} представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^{1b} представляет собой F или $–O–C_{1-4}$ алкил;

R^2 представляет собой галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя галогенными заместителями;

R^{21} представляет собой водород или $–Y^a–R^{3a}$; при условии, что когда R^{21} представляет собой $–Y^a–R^{3a}$, один из $–Y^a–R^{3a}$ и $–Y–R^3$ присоединен к атому азота кольца;

Y и Y^a представляют собой ковалентную связь;

n1 выбран из 1 и 2;
n2 выбран из 1, 2 и 3;

R^y представляет собой водород;
каждый из R^3 и R^{3a} независимо выбран из группы, состоящей из Het^1; C_{1-8} алкила; и C_{1-8} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $–C(=O)–Het^{6a}$, $–C(=O)–Het^{6b}$, –

NR^{10c}–C(=O)–C_{1-4} алкила, –$NR^{xc}R^{xd}$, –$NR^{8a}R^{8b}$, –CF_3, галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, Het^1, Het^2, Ar^1 и Cy^2;

R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –(C=O)–C_{1-4} алкила и –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила;

или R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –(C=O)–C_{1-4} алкила и –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила;

каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

C_{1-6} алкила; –(C=O)–C_{1-4} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя –O–C_{1-4} алкилами;

Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и –C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$;

Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из R^6, –C(=O)–Cy^1 и –C(=O)–R^8; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, C_{1-4} алкила, оксо и –OH;

Het^2 представляет собой C-связанный пиразолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридазинил или триазолил;

R^6 выбран из группы, состоящей из Het^3; Het^4; –C(=O)–NH–Cy^1; –C(=O)–NH–R^8; –C(=O)–Het^{6a}; –C(=O)–$NR^{10d}R^{10e}$; –C(=O)–O–C_{1-4} алкил; –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Het^{6a}, Het^{6b} и –OH;

R^8 представляет собой водород, –O–C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил; или C_{1-6} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –OH, –O–C_{1-4} алкила, циано, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и Het^{3a};

каждый из Het^3 и Het^{3a} независимо представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота –(C=O)–C_{1-4} алкилом;

Het^4 представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и –C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$;

Het^{6a} представляет собой моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним или двумя атомами углерода, при этом каждый из в общей сложности одного, двух, трех или четырех заместителей независимо выбран из группы, состоящей из галогена и –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из –C(=O)–C_{1-4} алкила и –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила;

Het^{6b} представляет собой бициклический N-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота –C(=O)–C_{1-4} алкила;

Cy^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя –OH;

Cy^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил или 5–12-членную насыщенную карбобициклическую систему;

причем упомянутый C_{3-7} циклоалкил или упомянутая карбобициклическая система необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, –C(=O)–Het^{6a}, Het^{6a}, Het^{6b}, $–NR^{9a}R^{9b}$, –OH и C_{1-4} алкила;

каждый R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

C_{1-4} алкила; –C(=O)–C_{1-4} алкила; $–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила; и –C(=O)–R^{14};

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

каждый из R^{10d} и R^{10e} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и –O–C_{1-4} алкила;

R^{14} представляет собой –O–C_{1-4} алкил;

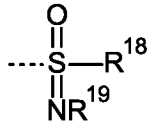
и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), как определено в настоящем документе, и их таутомерам и стереоизомерным формам, причем

Q представляет собой $–CHR^y–$;

R^{1a} представляет собой $–C(=O)–NR^{xa}R^{xb}$; $–S(=O)_2–R^{18}$;

–C(=O)–O–C_{1-4} алкил; или



;

R^{18} представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{19} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

или R^{18} и R^{19} взяты вместе с образованием $–(CH_2)_3–$;

каждый из R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

Het^3; C_{3-6} циклоалкила и C_{1-6} алкила; причем необязательно упомянутые C_{3-6} циклоалкил и C_{1-6} алкил замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, $–OC_{1-4}$ алкила и $–C_{1-4}$ алкил-OH;

или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, –OH, $–O–C_{1-4}$ алкила и C_{1-4} алкила, замещенных одним, двумя или тремя OR^{23};

или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями –OH;

R^{23} представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^{1b} представляет собой F или $–O–C_{1-4}$ алкил;

R^2 представляет собой галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя галогенными заместителями;

R^{21} представляет собой водород или $–Y^a–R^{3a}$; при условии, что когда R^{21} представляет собой $–Y^a–R^{3a}$, один из $–Y^a–R^{3a}$ и $–Y–R^3$ присоединен к атому азота кольца;

каждый из Y и Y^a независимо представляет собой ковалентную связь;

n1 выбран из 1 и 2;
n2 выбран из 1, 2 и 3;

R^y представляет собой водород;

каждый из R^3 и R^{3a} независимо выбран из группы, состоящей из Het^1; C_{1-8} алкила; и C_{1-8} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –C(=O)–Het^{6a}, –C(=O)–Het^{6b}, –NR^{10c}–C(=O)–C_{1-4} алкила, –$NR^{xc}R^{xd}$, –$NR^{8a}R^{8b}$, –CF_3, галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, Het^1, Het^2, Ar^1 и Cy^2;

R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –(C=O)–C_{1-4} алкила и –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила;
или R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя –(C=O)–C_{1-4} алкилами;

каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

C_{1-6} алкила; –(C=O)–C_{1-4} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя –O–C_{1-4} алкилами;

Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя –C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$;

Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из R^6, –C(=O)–Cy^1 и –C(=O)–R^8; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, оксо и –OH;

Het^2 представляет собой C-связанный пиразолил, 1,2,4-оксадиазолил или пиридазинил;

R^6 выбран из группы, состоящей из Het^3; Het^4; –C(=O)–NH–Cy^1; –C(=O)–NH–R^8; –C(=O)–Het^{6a}; –C(=O)–$NR^{10d}R^{10e}$; –C(=O)–O–C_{1-4} алкил; –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Het^{6a}, Het^{6b} и –OH;

R^8 представляет собой водород, –O–C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил; или C_{1-6} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –OH, –O–C_{1-4} алкила, циано и Het^{3a};

каждый из Het^3 и Het^{3a} независимо представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота –(C=O)–C_{1-4} алкилом;

Het^4 представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя –C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$;

Het^{6a} представляет собой моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним, двумя, тремя или четырьмя галогенами; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из –C(=O)–C_{1-4} алкила и –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила;

Het^{6b} представляет собой бициклический N-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота

–C(=O)–C_{1-4} алкила;

Cy^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя –OH;

Cy^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил или 5–12-членную насыщенную карбобициклическую систему;

причем упомянутый C_{3-7} циклоалкил или упомянутая карбобициклическая система необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, –C(=O)–Het^{6a}, Het^{6a}, Het^{6b}, –$NR^{9a}R^{9b}$, –OH и C_{1-4} алкила;

каждый R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

C_{1-4} алкила; –C(=O)–C_{1-4} алкила; –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила; и –C(=O)–R^{14};

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

каждый из R^{10d} и R^{10e} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и –O–C_{1-4} алкила;

R^{14} представляет собой –O–C_{1-4} алкил;

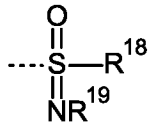
и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

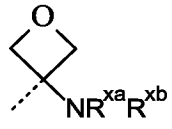
В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), как определено в настоящем документе, и их таутомерам и стереоизомерным формам, причем

Q представляет собой –CHR^y– или –CR^y=; пунктирная линия представляет собой необязательную дополнительную связь с образованием двойной связи в случае, если Q представляет собой –CR^y=;

R^{1a} представляет собой водород; галоген; –C(=O)–$NR^{xa}R^{xb}$; –$S(=O)_2$–R^{18};

–C(=O)–O–C_{1-4} алкил;



или


;

R^{18} представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{19} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

или R^{18} и R^{19} взяты вместе с образованием $–(CH_2)_3–$;

каждый из R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

Het^3; $C_{3–6}$ циклоалкила и $C_{1–6}$ алкила; причем необязательно упомянутые $C_{3–6}$ циклоалкил и $C_{1–6}$ алкил замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, $–OC_{1–4}$ алкила и $–C_{1–4}$ алкил-OH;

или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $C_{1–4}$ алкила, галогена, –OH, $–O–C_{1–4}$ алкила и $C_{1–4}$ алкила, замещенных одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из OR^{23};

или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями –OH;

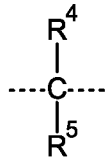
R^{23} представляет собой водород или $C_{1–4}$ алкил;

R^{1b} представляет собой F;

R^2 представляет собой галоген, $C_{1–4}$ алкил или $C_{1–4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя галогенными заместителями;

R^{21} представляет собой водород или $–Y^a–R^{3a}$; при условии, что когда R^{21} представляет собой $–Y^a–R^{3a}$, один из $–Y^a–R^{3a}$ и $–Y–R^3$ присоединен к атому азота кольца;

каждый из Y и Y^a независимо представляет собой ковалентную связь или



;

n1 выбран из 1 и 2;

n2 выбран из 1, 2 и 3;

R^y представляет собой водород;

R^5 представляет собой водород;

каждый из R^3, R^{3a} и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из Het^1; Het^2; Cy^2; C_{1-8} алкила; и C_{1-8} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $–C(=O)–Het^{6a}$, $–C(=O)–Het^{6b}$, $–NR^{10c}–C(=O)–C_{1-4}$ алкила,

$–NR^{xc}R^{xd}$, $–NR^{8a}R^{8b}$, $–CF_3$, галогена, –OH, $–O–C_{1-4}$ алкила, Het^1, Het^2, Ar^1 и Cy^2;

R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $–(C=O)–C_{1-4}$ алкила и $–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила;

или R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $–(C=O)–C_{1-4}$ алкила и $–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила;

каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним $–O–C_{1-4}$ алкилом;

Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и $–C(=O)–NR^{10a}R^{10b}$;

Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из R^6, $–C(=O)–Cy^1$ и $–C(=O)–R^8$; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода

в общей сложности одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, C_{1-4} алкила, оксо и –OH;

Het^2 представляет собой C-связанный пиразолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридазинил или триазолил;

R^6 выбран из группы, состоящей из Het^3; Het^4; $–C(=O)–NH–Cy^1$; $–C(=O)–NH–R^8$; $–C(=O)–Het^{6a}$; $–C(=O)–NR^{10d}R^{10e}$; $–C(=O)–O–C_{1-4}$ алкил; $–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями –OH; и C_{3-6} циклоалкила;

R^8 представляет собой $–O–C_{1-6}$ алкил, C_{1-6} алкил; или C_{1-6} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –OH, $–O–C_{1-4}$ алкила, циано, $–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила и Het^{3a};

каждый из Het^3 и Het^{3a} независимо представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием $S(=O)$ или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме углерода оксо; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота $–(C=O)–C_{1-4}$ алкилом;

Het^4 представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, или конденсированного бициклического C-связанного 9- или 10-членного ароматического кольца, содержащего один, два, три или четыре гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и $–C(=O)–NR^{10a}R^{10b}$;

Het^{6a} представляет собой моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием $S(=O)$ или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним или двумя атомами углерода, при этом каждый из в общей сложности одного, двух, трех или четырех

заместителей независимо выбран из группы, состоящей из галогена и $–S(=O)_2–C_{1–4}$ алкила; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из $–C(=O)–C_{1–4}$ алкила и $–S(=O)_2–C_{1–4}$ алкила;

Het^{6b} представляет собой бициклический N-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота $–C(=O)–C_{1–4}$ алкила;

Cy^1 представляет собой $C_{3–6}$ циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя –OH;

Cy^2 представляет собой $C_{3–7}$ циклоалкил или 5–12-членную насыщенную карбобициклическую систему;

причем упомянутый $C_{3–7}$ циклоалкил или упомянутая карбобициклическая система необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из R^6,

$–C(=O)–Het^{6a}$, Het^{6a}, Het^{6b}, $–NR^{9a}R^{9b}$, –OH и $C_{1–4}$ алкила;

каждый R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

$C_{1–4}$ алкила; $–C(=O)–C_{1–4}$ алкила; $–S(=O)_2–C_{1–4}$ алкила; и $–C(=O)–R^{14}$;

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

каждый из R^{10d} и R^{10e} независимо выбран из группы, состоящей из $C_{1–4}$ алкила и $–O–C_{1–4}$ алкила;

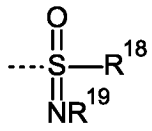
R^{14} представляет собой $–O–C_{1–4}$ алкил;

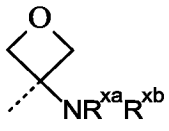
и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), как определено в настоящем документе, и их таутомерам и стереоизомерным формам, причем

Q представляет собой $–CHR^y–$, –O–, –C(=O)–, $–NR^q–$ или $–CR^y=$; пунктирная линия представляет собой необязательную дополнительную связь с образованием двойной связи в случае, если Q представляет собой $–CR^y=$;

R^{1a} представляет собой водород; циано; галоген; Het; $–C(=O)–NR^{xa}R^{xb}$; $–S(=O)_2–R^{18}$;



или


;

R^{18} представляет собой $C_{1–6}$ алкил или $C_{3–6}$ циклоалкил;

R^{19} представляет собой водород или $C_{1–6}$ алкил;

Het представляет собой моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома азота и необязательно карбонильный фрагмент; причем упомянутое моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $C_{1–4}$ алкила, $C_{3–6}$ циклоалкила или циано;

каждый из R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

Het^3; $C_{3–6}$ циклоалкила; и $C_{1–6}$ алкила; при этом необязательно упомянутые $C_{3–6}$ циклоалкил и $C_{1–6}$ алкил замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, $–OC_{1–4}$ алкила и $NR^{11c}R^{11d}$;

или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $C_{1–4}$ алкила, галогена, –OH, $–O–C_{1–4}$ алкила, $–C_{1–4}$ алкил$–O–C_{1–4}$ алкила и циано;

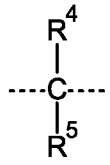
или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $C_{1–4}$ алкила, галогена, –OH, $–O–C_{1–4}$ алкила, $–C_{1–4}$ алкил$–O–C_{1–4}$ алкила и циано;

R^{1b} представляет собой водород, F или Cl;

R^2 представляет собой галоген, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-4} алкил, –O–C_{1-4} алкил, циано или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя галогенными заместителями;

R^{21} представляет собой водород или $–Y^a–R^{3a}$; при условии, что когда R^{21} представляет собой $–Y^a–R^{3a}$, один из $–Y^a–R^{3a}$ и $–Y–R^3$ присоединен к атому азота кольца;

каждый из Y и Y^a независимо представляет собой ковалентную связь или



;

каждый из n1 и n2 независимо выбран из 1 и 2;

R^y представляет собой водород, –OH, C_{1-4} алкил, $–C_{1-4}$ алкил–OH или $–C_{1-4}$ алкил–O–C_{1-4} алкил;

R^q представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

каждый из R^3, R^{3a} и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из Het^1; Het^2; Cy^2;

C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $–C(=O)–NR^{10a}R^{10b}$,

$–NR^{10c}–C(=O)–C_{1-4}$ алкила, $–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила, $–NR^{xc}R^{xd}$, $–NR^{8a}R^{8b}$, $–CF_3$, циано, галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, Het^1, Het^2 и Cy^2;

R^{xc} представляет собой Cy^1; Het^5; $–C_{1-6}$ алкил–Cy^1; $–C_{1-6}$ алкил–Het^3; $–C_{1-6}$ алкил–Het^4 или $–C_{1-6}$ алкил-фенил;

R^{xd} представляет собой водород; C_{1-4} алкила; или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила и циано;

или R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, $–(C=O)–C_{1-4}$ алкила, $–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила и циано;

или R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила,

содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –(C=O)–C_{1-4} алкил –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и циано;

каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, циано, галогена, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и –O–C_{1-4} алкила,

–C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$ и –NR^{10c}–C(=O)–C_{1-4} алкила;

Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из R^6, –C(=O)–Cy^1 и –C(=O)–R^8; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, Het^{6a}, Het^{6b}, C_{1-4} алкила, оксо, $–NR^{9a}R^{9b}$ и –OH;

Het^2 представляет собой C-связанный пиразолил или триазолил; который может быть необязательно замещен на одном атоме азота R^{6a};

каждый из R^6 и R^{6a} независимо выбран из группы, состоящей из Het^3; Het^4; –C(=O)–NH–Cy^1; –C(=O)–NH–R^8; –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Het^3, Het^4, Het^{6a}, Het^{6b}, Cy^1, –CN, –OH, –O–C_{1-4} алкила,

–C(=O)–NH–C_{1-4} алкила, –C(=O)–NH–C_{1-4} алкил–C_{3-6} циклоалкила, –C(=O)–OH, –$NR^{11a}R^{11b}$ и

–NH–$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила; и

C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –CN, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –C(=O)–NH–C_{1-4} алкила, –NH–S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из OH, –O–C_{1-4} алкила, –C(=O)–NH–C_{1-4} алкила и –NH–S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила;

R^8 представляет собой –O–C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил; или C_{1-6} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –OH, –O–C_{1-4} алкила, галогена, циано, –$NR_{11a}R^{11b}$, Het^{3a} и Het^{6a};

каждый из Het^3, Het^{3a}, Het^5 и Het^{5a} независимо представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или S(=O)$_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или S(=O)$_2$;
причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме углерода C_{1-4} алкилом, галогеном, –OH, –$NR^{11a}R^{11b}$ или оксо; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота C_{1-4} алкилом;

каждый из Het^4 и Het^7 независимо представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, или конденсированного бициклического C-связанного 9- или 10-членного ароматического кольца, содержащего один, два, три или четыре гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном атоме азота C_{1-4} алкилом или –(C=O)–O–C_{1-4} алкилом; и при этом упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, галогена, C_{1-4} алкила, –O–C_{1-4} алкила, –$NR^{11a}R^{11b}$, C_{1-4} алкил–$NR^{11a}R^{11b}$, –NH–C(=O)–C_{1-4} алкила, циано, –COOH, –NH–C(=O)–O–C_{1-4} алкила, –NH–C(=O)–Cy^3, –NH–C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$, –(C=O)–O–C_{1-4} алкила, –NH–S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила, Het^{8a}, –C_{1-4} алкил–Het^{8a}, Het^{8b}, Het^9 и –C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$;

каждый из Het^{6a}, Het^{8} и Het^{8a} независимо представляет собой моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, –OH, оксо;

$–NH–C(=O)–C_{1-4}$ алкила, $–NH–C(=O)–Cy^3$, $–(C=O)–NR^{10a}R^{10b}$, $–O–C_{3-6}$ циклоалкила, $–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила, циано, C_{1-4} алкила, $–C_{1-4}$ алкил–OH, $–O–C_{1-4}$ алкила, $–O–(C=O)–NR^{10a}R^{10b}$ и $–O–(C=O)–C_{1-4}$ алкила; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из $–C(=O)–C_{1-4}$ алкила, $–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила и $–(C=O)–NR^{10a}R^{10b}$;

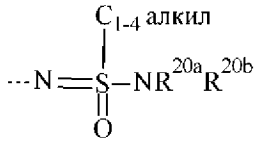
каждый из Het^{6b} и Het^{8b} независимо представляет собой бициклический N-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, –OH, оксо, $–(C=O)–NR^{10a}R^{10b}$, $–NH–C(=O)–C_{1-4}$ алкила, $–NH–C(=O)–Cy^3$ и $–O–C_{1-4}$ алкила; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из $–C(=O)–C_{1-4}$ алкила, $–C(=O)–Cy^3$, $–(C=O)–C_{1-4}$ алкил–OH, $–C(=O)–C_{1-4}$ алкил–$O–C_{1-4}$ алкила, $–C(=O)–C_{1-4}$ алкил–$NR^{11a}R^{11b}$ и C_{1-4} алкила;

Het^{9} представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, или конденсированного бициклического C-связанного 9- или 10-членного ароматического кольца, содержащего один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном атоме азота C_{1-4} алкилом; и при этом упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, галогена и C_{1-4} алкила;

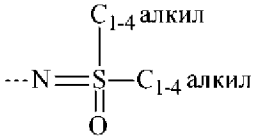
Cy^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –OH, –NH–C(=O)–C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила,
–NH–$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и –O–C_{1-4} алкила;

Cy^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил или 5–12-членную насыщенную карбобициклическую систему;

причем упомянутый C_{3-7} циклоалкил или упомянутая карбобициклическая система необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, –C(=O)–Het^{6a}, Het^{6a}, Het^{6b}, $–NR^{9a}R^{9b}$, –OH, C_{1-4} алкила,



,



и

C_{1-4} алкила, замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Het^{3a}, Het^{6a}, Het^{6b} и $–NR^{9a}R^{9b}$;

Cy^3 представляет собой C_{3-7} циклоалкил; при этом упомянутый C_{3-7} циклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя галогенными заместителями;

каждый R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

C_{1-4} алкила; C_{3-6} циклоалкила; –C(=O)–C_{1-4} алкила; –C(=O)–C_{3-6} циклоалкила; –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила; Het^5; Het^7; –C_{1-4} алкил–R^{16}; –C(=O)–C_{1-4} алкил-Het^{3a}; –C(=O)–R^{14};

C_{3-6} циклоалкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, $–NR^{11a}R^{11b}$ и циано; и

C_{1-4} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, $–NR^{11a}R^{11b}$ и циано;

каждый из R^{11a}, R^{11b}, R^{13a}, R^{13b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{17a}, R^{17b}, R^{20a} и R^{20b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

каждый из R^{11c} и R^{11d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и –C(=O)–C_{1-4} алкила;

каждый из R^{10a} и R^{10b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

R^{14} представляет собой Het^{5a}; Het^7; Het^{8a}; –O–C_{1-4} алкила; $–C(=O)NR^{15a}R^{15b}$; C_{3-6} циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –O–C_{1-4} алкила и галогена; или C_{1-4} алкил, замещенный одним,

двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –O–C_{1-4} алкила, –$NR^{13a}R^{13b}$, галогена, циано, –OH, Het^{8a} и Cy^1;

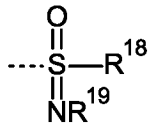
R^{16} представляет собой –C(=O)–$NR^{17a}R^{17b}$, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкил, Het^5, Het^7 или Het^8;

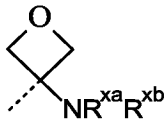
и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), как определено в настоящем документе, и их таутомерам и стереоизомерным формам, причем

Q представляет собой –CHR^y–, –O–, –C(=O)–, –NR^q– или –CR^y=; пунктирная линия представляет собой необязательную дополнительную связь с образованием двойной связи в случае, если Q представляет собой –CR^y=;

R^{1a} представляет собой водород; циано; галоген; Het; –C(=O)–$NR^{xa}R^{xb}$; –$S(=O)_2$–R^{18};



или


;

R^{18} представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^{19} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

Het представляет собой моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома азота и необязательно карбонильный фрагмент; причем упомянутое моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или циано;

каждый из R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; Het^3; C_{3-6} циклоалкила; и C_{1-6} алкила; при этом необязательно упомянутые C_{3-6} циклоалкил и C_{1-6} алкил замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, –OC_{1-4} алкила и $NR^{11c}R^{11d}$;

или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –C_{1-4} алкил–O–C_{1-4} алкила и циано;

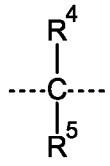
или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –C_{1-4} алкил–O–C_{1-4} алкила и циано;

R^{1b} представляет собой водород, F или Cl;

R^2 представляет собой галоген, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-4} алкил, –O–C_{1-4} алкил, циано или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя галогенными заместителями;

R^{21} представляет собой водород или $–Y^a–R^{3a}$; при условии, что когда R^{21} представляет собой $–Y^a–R^{3a}$, один из $–Y^a–R^{3a}$ и $–Y–R^3$ присоединен к атому азота кольца;

каждый из Y и Y^a независимо представляет собой ковалентную связь или



;

каждый из n1 и n2 независимо выбран из 1 и 2;

R^y представляет собой водород, –OH, C_{1-4} алкил, –C_{1-4} алкил–OH или –C_{1-4} алкил–O–C_{1-4} алкил;

R^q представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

каждый из R^3, R^{3a} и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из Het^1; Het^2; Cy^2; C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –$C(=O)–NR^{10a}R^{10b}$,

$–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила, $–NR^{xc}R^{xd}$, $–NR^{8a}R^{8b}$, $–CF_3$, циано, галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, Het^1, Het^2 и Cy^2;

R^{xc} представляет собой Cy^1; Het^5; –C_{1-6} алкил–Cy^1; –C_{1-6} алкил–Het^3; –C_{1-6} алкил–Het^4 или –C_{1-6} алкил-фенил;

R^{xd} представляет собой водород; C_{1-4} алкила; или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила и циано;

или R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –(C=O)–C_{1-4} алкила, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и циано;

или R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –(C=O)–C_{1-4} алкил –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и циано;

каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, циано, галогена, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила, –O–C_{1-4} алкила и

–C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$;

Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из R^6, –C(=O)–Cy^1 и –C(=O)–R^8; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, Het^{6a}, Het^{6b}, C_{1-4} алкила, оксо, –$NR^{9a}R^{9b}$ и –OH;

Het^2 представляет собой C-связанный пиразолил или триазолил; который может быть необязательно замещен на одном атоме азота R^{6a};

каждый из R^6 и R^{6a} независимо выбран из группы, состоящей из
Het^3; Het^4; –C(=O)–NH–Cy^1; –C(=O)–NH–R^8; –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила;
C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Het^3, Het^4, Het^{6a}, Het^{6b}, Cy^1, –CN, –OH, –O–C_{1-4} алкила,
–C(=O)–NH–C_{1-4} алкила, –C(=O)–NH–C_{1-4} алкил–C_{3-6} циклоалкила, –C(=O)–OH, –$NR^{11a}R^{11b}$ и
–NH–S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила; и
C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –CN, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –C(=O)–NH–C_{1-4} алкила,
–NH–S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из OH, –O–C_{1-4} алкила, –C(=O)–NH–C_{1-4} алкила и –NH–S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила;

R^8 представляет собой –O–C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил; или C_{1-6} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –OH, –O–C_{1-4} алкила, галогена, циано, –$NR_{11a}R^{11b}$, Het^{3a} и Het^{6a};

каждый из Het^3, Het^{3a}, Het^5 и Het^{5a} независимо представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или S(=O)$_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или S(=O)$_2$;
причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме углерода C_{1-4} алкилом, галогеном, –OH, –$NR^{11a}R^{11b}$ или оксо; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота C_{1-4} алкилом;

каждый из Het^4 и Het^7 независимо представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, или конденсированного бициклического C-связанного 9- или 10-членного ароматического кольца, содержащего

один, два, три или четыре гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном атоме азота C_{1-4} алкилом или –(C=O)–O–C_{1-4} алкилом; и при этом упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, галогена, C_{1-4} алкила, –O–C_{1-4} алкила, –$NR^{11a}R^{11b}$, C_{1-4} алкил–$NR^{11a}R^{11b}$, –NH–C(=O)–C_{1-4} алкила, циано, –COOH, –NH–C(=O)–O–C_{1-4} алкила, –NH–C(=O)–Cy^3, –NH–C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$, –(C=O)–O–C_{1-4} алкила, –NH–$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила, Het^{8a}, –C_{1-4} алкил–Het^{8a}, Het^{8b}, Het^9 и –C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$;

каждый из Het^{6a}, Het^8 и Het^{8a} независимо представляет собой моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, –OH, оксо;

–NH–C(=O)–C_{1-4} алкила, –NH–C(=O)–Cy^3, –(C=O)–$NR^{10a}R^{10b}$, –O–C_{3-6} циклоалкила, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила, циано, C_{1-4} алкила, –C_{1-4} алкил–OH, –O–C_{1-4} алкила, –O–(C=O)–$NR^{10a}R^{10b}$ и –O–(C=O)–C_{1-4} алкила; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из –C(=O)–C_{1-4} алкила, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и –(C=O)–$NR^{10a}R^{10b}$;

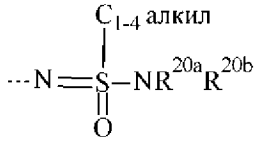
каждый из Het^{6b} и Het^{8b} независимо представляет собой бициклический N-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, –OH, оксо, –(C=O)–$NR^{10a}R^{10b}$, –NH–C(=O)–C_{1-4} алкила, –NH–C(=O)–Cy^3 и –O–C_{1-4} алкила; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из –C(=O)–C_{1-4} алкила, –C(=O)–Cy^3, –(C=O)–C_{1-4} алкил–OH, –C(=O)–C_{1-4} алкил–O–C_{1-4} алкила, –C(=O)–C_{1-4} алкил–$NR^{11a}R^{11b}$ и C_{1-4} алкила;

Het^9 представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, или конденсированного бициклического C-связанного 9- или 10-членного ароматического кольца, содержащего один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном атоме азота C_{1-4} алкилом; и при этом упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, галогена и C_{1-4} алкила;

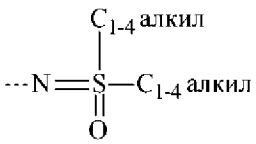
Cy^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –OH, –NH–C(=O)–C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила,
–NH–S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила, –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила и –O–C_{1-4} алкила;

Cy^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил или 5–12-членную насыщенную карбобициклическую систему;

причем упомянутый C_{3-7} циклоалкил или упомянутая карбобициклическая система необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, –C(=O)–Het^{6a}, Het^{6a}, Het^{6b}, –$NR^{9a}R^{9b}$, –OH, C_{1-4} алкила,



,



и

C_{1-4} алкила, замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Het^{3a}, Het^{6a}, Het^{6b} и –$NR^{9a}R^{9b}$;

Cy^3 представляет собой C_{3-7} циклоалкил; при этом упомянутый C_{3-7} циклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя галогенными заместителями;

каждый R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

C_{1-4} алкила; C_{3-6} циклоалкила; –C(=O)–C_{1-4} алкила; –C(=O)–C_{3-6} циклоалкила; –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила; Het^5; Het^7; –C_{1-4} алкил–R^{16}; –C(=O)–C_{1-4} алкил-Het^{3a}; –C(=O)–R^{14};

C_{3-6} циклоалкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –$NR^{11a}R^{11b}$ и циано; и

C_{1-4} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –$NR^{11a}R^{11b}$ и циано;

каждый из R^{11a}, R^{11b}, R^{13a}, R^{13b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{17a}, R^{17b}, R^{20a} и R^{20b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

каждый из R^{11c} и R^{11d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и $–C(=O)–C_{1-4}$ алкила;

каждый из R^{10a} и R^{10b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

R^{14} представляет собой Het^{5a}; Het^{7}; Het^{8a}; $–O–C_{1-4}$ алкила; $–C(=O)NR^{15a}R^{15b}$; C_{3-6} циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $–O–C_{1-4}$ алкила и галогена; или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $–O–C_{1-4}$ алкила, $–NR^{13a}R^{13b}$, галогена, циано, –OH, Het^{8a} и Cy^{1};

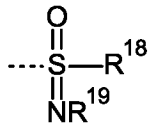
R^{16} представляет собой $–C(=O)–NR^{17a}R^{17b}$, $–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкил, Het^{5}, Het^{7} или Het^{8};

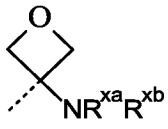
и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), как определено в настоящем документе, и их таутомерам и стереоизомерным формам, причем

Q представляет собой $–CHR^{y}–$, –O–, –C(=O)–, $–NR^{q}–$ или $–CR^{y}=$; пунктирная линия представляет собой необязательную дополнительную связь с образованием двойной связи в случае, если Q представляет собой $–CR^{y}=$;

R^{1a} представляет собой водород; циано; галоген; Het; $–C(=O)–NR^{xa}R^{xb}$; $–S(=O)_2–R^{18}$;



или


;

R^{18} представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^{19} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

Het представляет собой моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома азота и необязательно карбонильный фрагмент; причем упомянутое моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или циано;

каждый из R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

Het^3; C_{3-6} циклоалкила; и C_{1-6} алкила; при этом необязательно упомянутые C_{3-6} циклоалкил и C_{1-6} алкил замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, $–OC_{1-4}$ алкила и $NR^{11c}R^{11d}$;

или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, галогена, –OH, $–O–C_{1-4}$ алкила, $–C_{1-4}$ алкил–$O–C_{1-4}$ алкила и циано;

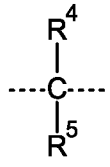
или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, галогена, –OH, $–O–C_{1-4}$ алкила, $–C_{1-4}$ алкил–$O–C_{1-4}$ алкила и циано;

R^{1b} представляет собой водород, F или Cl;

R^2 представляет собой галоген, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-4} алкил, $–O–C_{1-4}$ алкил, циано или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя галогенными заместителями;

R^{21} представляет собой водород или $–Y^a–R^{3a}$; при условии, что когда R^{21} представляет собой $–Y^a–R^{3a}$, один из $–Y^a–R^{3a}$ и $–Y–R^3$ присоединен к атому азота кольца;

каждый из Y и Y^a независимо представляет собой ковалентную связь или



;

каждый из n1 и n2 независимо выбран из 1 и 2;

R^y представляет собой водород, –OH, C_{1-4} алкил, $–C_{1-4}$ алкил–OH или $–C_{1-4}$ алкил–$O–C_{1-4}$ алкил;

R^q представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

каждый из R^3, R^{3a} и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из Het^1; Het^2; Cy^2;

C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$,

–NR^{10c}–C(=O)–C_{1-4} алкила, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила, –$NR^{xc}R^{xd}$, –$NR^{8a}R^{8b}$, –CF_3, циано, галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, Het^1, Het^2 и Cy^2;

R^{xc} представляет собой Cy^1; Het^5; –C_{1-6} алкил–Cy^1; –C_{1-6} алкил–Het^3; –C_{1-6} алкил–Het^4 или –C_{1-6} алкил-фенил;

R^{xd} представляет собой водород; C_{1-4} алкила; или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила и циано;

или R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –(C=O)–C_{1-4} алкила, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и циано;

или R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –(C=O)–C_{1-4} алкил –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и циано;

каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, циано, галогена, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и –O–C_{1-4} алкила,

–C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$ и –NR^{10c}–C(=O)–C_{1-4} алкила;

Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы,

состоящей из R^6, –C(=O)–Cy^1 и –C(=O)–R^8; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, Het^{6a}, Het^{6b}, C_{1-4} алкила, оксо, –$NR^{9a}R^{9b}$ и –OH;

Het^2 представляет собой C-связанный пиразолил или триазолил; который может быть необязательно замещен на одном атоме азота R^{6a};

каждый из R^6 и R^{6a} независимо выбран из группы, состоящей из Het^3; Het^4; –C(=O)–NH–Cy^1; –C(=O)–NH–R^8; –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила;
C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Het^3, Het^4, Het^{6a}, Het^{6b}, Cy^1, –CN, –OH, –O–C_{1-4} алкила,
–C(=O)–NH–C_{1-4} алкила, –C(=O)–NH–C_{1-4} алкил–C_{3-6} циклоалкила, –C(=O)–OH, –$NR^{11a}R^{11b}$ и
–NH–$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила; и
C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –CN, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –C(=O)–NH–C_{1-4} алкила,
–NH–$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из OH, –O–C_{1-4} алкила, –C(=O)–NH–C_{1-4} алкила и –NH–$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила;

R^8 представляет собой –O–C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил; или C_{1-6} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –OH, –O–C_{1-4} алкила, галогена, циано, –$NR_{11a}R^{11b}$, Het^{3a} и Het^{6a};

каждый из Het^3, Het^{3a}, Het^5 и Het^{5a} независимо представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$;
причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме углерода C_{1-4} алкилом, галогеном, –OH, –$NR^{11a}R^{11b}$ или оксо; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота C_{1-4} алкилом;

каждый из Het^4 и Het^7 независимо представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, или конденсированного бициклического C-связанного 9- или 10-членного ароматического кольца, содержащего один, два, три или четыре гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном атоме азота C_{1-4} алкилом или –(C=O)–O–C_{1-4} алкилом; и при этом упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, галогена, C_{1-4} алкила, –O–C_{1-4} алкила, –$NR^{11a}R^{11b}$, C_{1-4} алкил–$NR^{11a}R^{11b}$, –NH–C(=O)–C_{1-4} алкила, циано, –COOH, –NH–C(=O)–O–C_{1-4} алкила, –NH–C(=O)–Cy^3, –NH–C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$, –(C=O)–O–C_{1-4} алкила, –NH–$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила, Het^{8a}, –C_{1-4} алкил–Het^{8a}, Het^{8b}, Het^9 и –C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$;

каждый из Het^{6a}, Het^8 и Het^{8a} независимо представляет собой моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, –OH, оксо;

–NH–C(=O)–C_{1-4} алкила, –NH–C(=O)–Cy^3, –(C=O)–$NR^{10a}R^{10b}$, –O–C_{3-6} циклоалкила,

–$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила, циано, C_{1-4} алкила, –C_{1-4} алкил–OH, –O–C_{1-4} алкила, –O–(C=O)–$NR^{10a}R^{10b}$ и –O–(C=O)–C_{1-4} алкила; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из –C(=O)–C_{1-4} алкила, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и –(C=O)–$NR^{10a}R^{10b}$;

каждый из Het^{6b} и Het^{8b} независимо представляет собой бициклический N-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, –OH, оксо, –(C=O)–$NR^{10a}R^{10b}$, –NH–C(=O)–C_{1-4} алкила, –NH–C(=O)–Cy^3 и –O–C_{1-4} алкила; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном

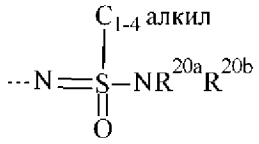
атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из –C(=O)–C_{1-4} алкила, –C(=O)–Cy^3, –(C=O)–C_{1-4} алкил–OH, –C(=O)–C_{1-4} алкил–O–C_{1-4} алкила, –C(=O)–C_{1-4} алкил–$NR^{11a}R^{11b}$ и C_{1-4} алкила;

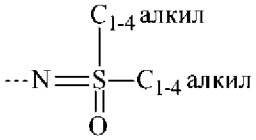
Het^9 представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, или конденсированного бициклического C-связанного 9- или 10-членного ароматического кольца, содержащего один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном атоме азота C_{1-4} алкилом; и при этом упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, галогена и C_{1-4} алкила;

Cy^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –OH, –NH–C(=O)–C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, –NH–S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила, –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила и –O–C_{1-4} алкила;

Cy^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил или 5–12-членную насыщенную карбобициклическую систему;

причем упомянутый C_{3-7} циклоалкил или упомянутая карбобициклическая система необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, –C(=O)–Het^{6a}, Het^{6a}, Het^{6b}, $–NR^{9a}R^{9b}$, –OH, C_{1-4} алкила,



,


и

C_{1-4} алкила, замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Het^{3a}, Het^{6a}, Het^{6b} и $–NR^{9a}R^{9b}$;

Cy^3 представляет собой C_{3-7} циклоалкил; при этом упомянутый C_{3-7} циклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя галогенными заместителями;

каждый R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

C_{1-4} алкила; C_{3-6} циклоалкила; –C(=O)–C_{1-4} алкила; –C(=O)–C_{3-6} циклоалкила; –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила; Het^5; Het^7; –C_{1-4} алкил–R^{16}; –C(=O)–C_{1-4} алкил-Het^{3a}; –C(=O)–R^{14};

C_{3-6} циклоалкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –$NR^{11a}R^{11b}$ и циано; и

C_{1-4} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –$NR^{11a}R^{11b}$ и циано;

каждый из R^{11a}, R^{11b}, R^{13a}, R^{13b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{17a}, R^{17b}, R^{20a} и R^{20b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

каждый из R^{11c} и R^{11d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и –C(=O)–C_{1-4} алкила;

каждый из R^{10a} и R^{10b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

R^{14} представляет собой Het^{5a}; Het^{7}; Het^{8a}; –O–C_{1-4} алкила; –C(=O)$NR^{15a}R^{15b}$; C_{3-6} циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –O–C_{1-4} алкила и галогена; или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –O–C_{1-4} алкила, –$NR^{13a}R^{13b}$, галогена, циано, –OH, Het^{8a} и Cy^{1};

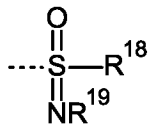
R^{16} представляет собой –C(=O)–$NR^{17a}R^{17b}$, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкил, Het^{5}, Het^{7} или Het^{8};

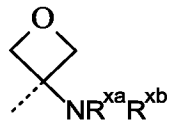
и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), как определено в настоящем документе, и их таутомерам и стереоизомерным формам, причем

Q представляет собой –CHR^{y}–, –O–, –C(=O)–, –NR^{q}– или –CR^{y}=; пунктирная линия представляет собой необязательную дополнительную связь с образованием двойной связи в случае, если Q представляет собой –CR^{y}=;

R^{1a} представляет собой водород; циано; галоген; Het; –C(=O)–$NR^{xa}R^{xb}$; –$S(=O)_2$–R^{18};



или


;

R^{18} представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^{19} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

Het представляет собой моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома азота и необязательно карбонильный фрагмент;

причем упомянутое моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или циано;

каждый из R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; Het^3; C_{3-6} циклоалкила; и C_{1-6} алкила; при этом необязательно упомянутые C_{3-6} циклоалкил и C_{1-6} алкил замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, $–OC_{1-4}$ алкила и $NR^{11c}R^{11d}$;

или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, галогена, –OH, $–O–C_{1-4}$ алкила, $–C_{1-4}$ алкил–O–C_{1-4} алкила и циано;

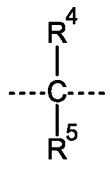
или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, галогена, –OH, $–O–C_{1-4}$ алкила, $–C_{1-4}$ алкил–O–C_{1-4} алкила и циано;

R^{1b} представляет собой водород, F или Cl;

R^2 представляет собой C_{1-4} алкил; в частности R^2 представляет собой метил;

R^{21} представляет собой водород или $–Y^a–R^{3a}$; при условии, что когда R^{21} представляет собой $–Y^a–R^{3a}$, один из $–Y^a–R^{3a}$ и $–Y–R^3$ присоединен к атому азота кольца;

каждый из Y и Y^a независимо представляет собой ковалентную связь или



;

каждый из n1 и n2 независимо выбран из 1 и 2;

R^y представляет собой водород, –OH, C_{1-4} алкил, –C_{1-4} алкил–OH или –C_{1-4} алкил–O–C_{1-4} алкил;

R^q представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

каждый из R^3, R^{3a} и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из Het^1; Het^2; Cy^2;

C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$,

–NR^{10c}–C(=O)–C_{1-4} алкила, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила, –$NR^{xc}R^{xd}$, –$NR^{8a}R^{8b}$, –CF_3, циано, галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, Het^1, Het^2 и Cy^2;

R^{xc} представляет собой Cy^1; Het^5; –C_{1-6} алкил–Cy^1; –C_{1-6} алкил–Het^3; –C_{1-6} алкил–Het^4 или –C_{1-6} алкил-фенил;

R^{xd} представляет собой водород; C_{1-4} алкила; или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила и циано;

или R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –(C=O)–C_{1-4} алкила, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и циано;

или R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –(C=O)–C_{1-4} алкил –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и циано;

каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, циано, галогена, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и –O–C_{1-4} алкила,

–C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$ и –NR^{10c}–C(=O)–C_{1-4} алкила;

Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из R^6, –C(=O)–Cy^1 и –C(=O)–R^8; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, Het^{6a}, Het^{6b}, C_{1-4} алкила, оксо, –$NR^{9a}R^{9b}$ и –OH;

Het^2 представляет собой C-связанный пиразолил или триазолил; который может быть необязательно замещен на одном атоме азота R^{6a};

каждый из R^6 и R^{6a} независимо выбран из группы, состоящей из
Het^3; Het^4; –C(=O)–NH–Cy^1; –C(=O)–NH–R^8; –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила;
C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Het^3, Het^4, Het^{6a}, Het^{6b}, Cy^1, –CN, –OH, –O–C_{1-4} алкила,
–C(=O)–NH–C_{1-4} алкила, –C(=O)–NH–C_{1-4} алкил–C_{3-6} циклоалкила, –C(=O)–OH, –$NR^{11a}R^{11b}$ и
–NH–$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила; и
C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –CN, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –C(=O)–NH–C_{1-4} алкила,
–NH–$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из OH, –O–C_{1-4} алкила, –C(=O)–NH–C_{1-4} алкила и –NH–$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила;

R^8 представляет собой –O–C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил; или C_{1-6} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –OH, –O–C_{1-4} алкила, галогена, циано, –$NR_{11a}R^{11b}$, Het^{3a} и Het^{6a};

каждый из Het^3, Het^{3a}, Het^5 и Het^{5a} независимо представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из

O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$;
причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме углерода C_{1-4} алкилом, галогеном, –OH, $–NR^{11a}R^{11b}$ или оксо; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота C_{1-4} алкилом;

каждый из Het^4 и Het^7 независимо представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, или конденсированного бициклического C-связанного 9- или 10-членного ароматического кольца, содержащего один, два, три или четыре гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном атоме азота C_{1-4} алкилом или $–(C=O)–O–C_{1-4}$ алкилом; и при этом упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, галогена, C_{1-4} алкила, $–O–C_{1-4}$ алкила, $–NR^{11a}R^{11b}$, C_{1-4} алкил–$NR^{11a}R^{11b}$, $–NH–C(=O)–C_{1-4}$ алкила, циано, –COOH, $–NH–C(=O)–O–C_{1-4}$ алкила, $–NH–C(=O)–Cy^3$, $–NH–C(=O)–NR^{10a}R^{10b}$, $–(C=O)–O–C_{1-4}$ алкила, $–NH–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила, Het^{8a}, $–C_{1-4}$ алкил–Het^{8a}, Het^{8b}, Het^9 и $–C(=O)–NR^{10a}R^{10b}$;

каждый из Het^{6a}, Het^8 и Het^{8a} независимо представляет собой моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, –OH, оксо;

$–NH–C(=O)–C_{1-4}$ алкила, $–NH–C(=O)–Cy^3$, $–(C=O)–NR^{10a}R^{10b}$, $–O–C_{3-6}$ циклоалкила,

$–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила, циано, C_{1-4} алкила, $–C_{1-4}$ алкил–OH, $–O–C_{1-4}$ алкила, $–O–(C=O)–NR^{10a}R^{10b}$ и $–O–(C=O)–C_{1-4}$ алкила; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из $–C(=O)–C_{1-4}$ алкила, $–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила и $–(C=O)–NR^{10a}R^{10b}$;

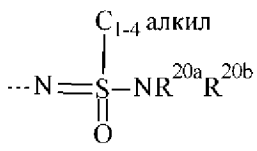
каждый из Het^{6b} и Het^{8b} независимо представляет собой бициклический N-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, –OH, оксо, $–(C=O)–NR^{10a}R^{10b}$, $–NH–C(=O)–C_{1-4}$ алкила, $–NH–C(=O)–Cy^3$ и $–O–C_{1-4}$ алкила; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из $–C(=O)–C_{1-4}$ алкила, $–C(=O)–Cy^3$, $–(C=O)–C_{1-4}$ алкил–OH, $–C(=O)–C_{1-4}$ алкил–$O–C_{1-4}$ алкила, $–C(=O)–C_{1-4}$ алкил–$NR^{11a}R^{11b}$ и C_{1-4} алкила;

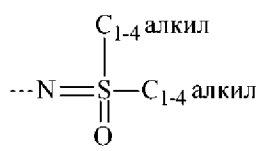
Het^9 представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, или конденсированного бициклического C-связанного 9- или 10-членного ароматического кольца, содержащего один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном атоме азота C_{1-4} алкилом; и при этом упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, галогена и C_{1-4} алкила;

Cy^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –OH, $–NH–C(=O)–C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} алкила, $–NH–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила, $–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила и $–O–C_{1-4}$ алкила;

Cy^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил или 5–12-членную насыщенную карбобициклическую систему;

причем упомянутый C_{3-7} циклоалкил или упомянутая карбобициклическая система необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, $–C(=O)–Het^{6a}$, Het^{6a}, Het^{6b}, $–NR^{9a}R^{9b}$, –OH, C_{1-4} алкила,



,


и

C_{1-4} алкила, замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Het^{3a}, Het^{6a}, Het^{6b} и $–NR^{9a}R^{9b}$;

Cy^3 представляет собой C_{3-7} циклоалкил; при этом упомянутый C_{3-7} циклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя галогенными заместителями;

каждый R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

C_{1-4} алкила; C_{3-6} циклоалкила; $–C(=O)–C_{1-4}$ алкила; $–C(=O)–C_{3-6}$ циклоалкила; $–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила; Het^5; Het^7; $–C_{1-4}$ алкил$–R^{16}$; $–C(=O)–C_{1-4}$ алкил-Het^{3a}; $–C(=O)–R^{14}$;

C_{3-6} циклоалкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, $–O–C_{1-4}$ алкила, $–NR^{11a}R^{11b}$ и циано; и

C_{1-4} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, $–O–C_{1-4}$ алкила, $–NR^{11a}R^{11b}$ и циано;

каждый из R^{11a}, R^{11b}, R^{13a}, R^{13b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{17a}, R^{17b}, R^{20a} и R^{20b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

каждый из R^{11c} и R^{11d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и $–C(=O)–C_{1-4}$ алкила;

каждый из R^{10a} и R^{10b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

R^{14} представляет собой Het^{5a}; Het^7; Het^{8a}; $–O–C_{1-4}$ алкила; $–C(=O)NR^{15a}R^{15b}$; C_{3-6} циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $–O–C_{1-4}$ алкила и галогена; или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $–O–C_{1-4}$ алкила, $–NR^{13a}R^{13b}$, галогена, циано, –OH, Het^{8a} и Cy^1;

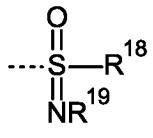
R^{16} представляет собой $–C(=O)–NR^{17a}R^{17b}$, $–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкил, Het^5, Het^7 или Het^8;

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), как определено в настоящем документе, и их таутомерам и стереоизомерным формам, причем

Q представляет собой $–CHR^y–$ или $–CR^y=$; пунктирная линия представляет собой необязательную дополнительную связь с образованием двойной связи в случае, если Q представляет собой $–CR^y=$;

R^{1a} представляет собой водород; галоген; $–C(=O)–NR^{xa}R^{xb}$; или



;

R^{18} представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^{19} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

каждый из R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

Het^3; и C_{1-6} алкила; причем необязательно упомянутый C_{1-6} алкил замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH и $–OC_{1-4}$ алкила;

или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, –OH и $–O–C_{1-4}$ алкила;

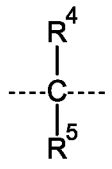
или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, –OH и $–O–C_{1-4}$ алкила;

R^{1b} представляет собой F;

R^2 представляет собой галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя галогенными заместителями;

R^{21} представляет собой водород;

Y представляет собой ковалентную связь или



;

каждый из n1 и n2 независимо выбран из 1 и 2;

R^y представляет собой водород;

R^5 представляет собой водород;

каждый из R^3 и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из Het^1; Cy^2;

C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-NR^{xc}R^{xd}$, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-CF_3$, –OH, Het^1 и Cy^2;

R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-(C=O)-C_{1-4}$ алкила и $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила;
или R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-(C=O)-C_{1-4}$ алкила и $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила;

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила; и

C_{1-6} алкила, замещенного одним $-O-C_{1-4}$ алкилом;

Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из R^6 и $-C(=O)-R^8$; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из оксо и

$–NR^{9a}R^{9b}$;

R^6 представляет собой Het^4; $–C(=O)–NH–R^8$; $–S(=O)_2–C_{1–4}$ алкил; или $C_{1–6}$ алкил;

R^8 представляет собой $–O–C_{1–6}$ алкил, $C_{1–6}$ алкил; или $C_{1–6}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из $–O–C_{1–4}$ алкила и циано;

Het^3 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N;

Het^4 представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, или конденсированного бициклического C-связанного 9- или 10-членного ароматического кольца, содержащего один, два, три или четыре гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя $–C(=O)–NR^{10a}R^{10b}$;

Het^{6a} представляет собой моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя $–S(=O)_2–C_{1–4}$ алкилами; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из

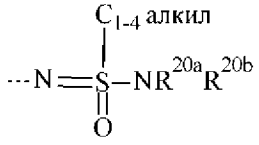
$–C(=O)–C_{1–4}$ алкила и $–S(=O)_2–C_{1–4}$ алкила;

Het^{6b} представляет собой бициклический N-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота – $C(=O)–C_{1–4}$ алкилом;

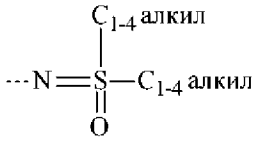
Cy^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил или 5–12-членную насыщенную карбобициклическую систему;

причем упомянутый C_{3-7} циклоалкил или упомянутая карбобициклическая система необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из R^6,

$–C(=O)–Het^{6a}$, Het^{6a}, Het^{6b}, $–NR^{9a}R^{9b}$,



и



;

каждый R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

C_{1-4} алкила; $–C(=O)–C_{1-4}$ алкила; и $–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила;

каждый из R^{10a} и R^{10b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), как определено в настоящем документе, и их таутомерам и стереоизомерным формам, причем

Q представляет собой $–CHR^y–$ или $–CR^y=$; пунктирная линия представляет собой необязательную дополнительную связь с образованием двойной связи в случае, если Q представляет собой $–CR^y=$;

R^{1a} представляет собой водород; галоген; или $–C(=O)–NR^{xa}R^{xb}$;

каждый из R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и

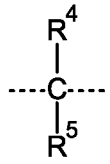
C_{1-6} алкила;

R^{1b} представляет собой F;

R^2 представляет собой галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя галогенными заместителями;

R^{21} представляет собой водород;

Y представляет собой ковалентную связь или



;

каждый из n1 и n2 независимо выбран из 1 и 2;

R^y представляет собой водород;

R^5 представляет собой водород;

каждый из R^3 и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из Het^1; Cy^2;

C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –$NR^{xc}R^{xd}$, –$NR^{8a}R^{8b}$, Het^1 и Cy^2;

R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –(C=O)–C_{1-4} алкила и –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила;
или R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –(C=O)–C_{1-4} алкила и –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила;

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила; и

C_{1-6} алкила, замещенного одним –O–C_{1-4} алкилом;

Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из R^6 и –C(=O)–R^8;

R^6 представляет собой Het^4; –C(=O)–NH–R^8; или –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкил;

R^8 представляет собой –O–C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил; или C_{1-6} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –O–C_{1-4} алкила и циано;

Het^4 представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, или конденсированного бициклического C-связанного 9- или 10-членного ароматического кольца, содержащего один, два, три или четыре гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя –C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$;

Het^{6a} представляет собой моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкилами; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из

–C(=O)–C_{1-4} алкила и –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила;

Het^{6b} представляет собой бициклический N-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота –C(=O)–C_{1-4} алкила;

Cy^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из R^6, Het^{6a}, Het^{6b} и –$NR^{9a}R^{9b}$;

каждый R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

C_{1-4} алкила; –C(=O)–C_{1-4} алкила; и –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила;

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

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), как определено в настоящем документе, и их таутомерам и стереоизомерным формам, причем

Q представляет собой $–CHR^{y}–$;
R^{1a} представляет собой $–C(=O)–NR^{xa}R^{xb}$;

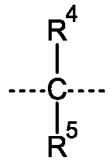
R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-6} алкил;

R^{1b} представляет собой F;

R^{2} представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^{21} представляет собой водород;

Y представляет собой ковалентную связь или



;

каждый из n1 и n2 независимо выбран из 1 и 2;
R^{y} представляет собой водород;
R^{5} представляет собой водород;

R^{3} выбран из группы, состоящей из Het^{1}; Cy^{2}; C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $–NR^{xc}R^{xd}$, Het^{1} и Cy^{2};

R^{4} представляет собой C_{1-6} алкил; в частности изопропил;

R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя $–(C=O)–C_{1-4}$ алкилами;
Het^{1} представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из R^{6} и $–C(=O)–R^{8}$;

R^6 представляет собой Het^4 или –C(=O)–NH–R^8;

R^8 представляет собой $C_{1–6}$ алкил; или $C_{1–6}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –O–$C_{1–4}$ алкила и циано;

Het^4 представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, или конденсированного бициклического C-связанного 9- или 10-членного ароматического кольца, содержащего один, два, три или четыре гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя –C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$;

Het^{6a} представляет собой моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота –C(=O)–$C_{1–4}$ алкила;

Het^{6b} представляет собой бициклический N-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота –C(=O)–$C_{1–4}$ алкилом;

Cy^2 представляет собой $C_{3–7}$ циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из R^6, Het^{6a}, Het^{6b} и –$NR^{9a}R^{9b}$;

каждый R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; и

–$S(=O)_2$–$C_{1–4}$ алкил;

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

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), как определено в настоящем документе, и их таутомерам и стереоизомерным формам, причем

Q представляет собой $–CHR^{y}–$;

R^{1a} представляет собой $–C(=O)–NR^{xa}R^{xb}$;

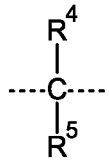
R^{xa} и R^{xb} представляют собой $C_{1–6}$ алкил;

R^{1b} представляет собой F;

R^{2} представляет собой $C_{1–4}$ алкил;

R^{21} представляет собой водород;

Y представляет собой ковалентную связь или



;

каждый из n1 и n2 независимо выбран из 1 и 2;

R^{y} представляет собой водород;

R^{5} представляет собой водород;

R^{3} выбран из группы, состоящей из Cy^{2}; и $C_{1–6}$ алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $–NR^{xc}R^{xd}$, Het^{1} и Cy^{2};

R^{4} представляет собой $C_{1–6}$ алкил; в частности изопропил;

R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя $–(C=O)–C_{1–4}$ алкилами;

Het^{1} представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота $–C(=O)–R^{8}$;

R^{6} представляет собой $–C(=O)–NH–R^{8}$;

R^{8} представляет собой $C_{1–6}$ алкил;

Het^{6a} представляет собой моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота $–C(=O)–C_{1-4}$ алкила;

Cy^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из R^6 и Het^{6a};

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем

Q представляет собой $–CHR^y–$;
R^{1a} представляет собой $–C(=O)–NR^{xa}R^{xb}$;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 –OH;

R^{1b} представляет собой F;

R^2 представляет собой метил;

R^{21} представляет собой водород или метил;

Y представляет собой ковалентную связь;

n1 представляет собой 1;
n2 выбран из 1 и 2;

R^y представляет собой водород;
R^3 выбран из C_{1-8} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $–NR^{xc}R^{xd}$, Het^1 и Cy^2;

R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с

образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя –(C=O)–C_{1-4} алкилами;

Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота –C(=O)–R^8; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме углерода оксо;

R^8 представляет собой C_{1-6} алкил; или C_{1-6} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –OH, –O–C_{1-4} алкила и циано;

Het^{6a} представляет собой моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота –C(=O)–C_{1-4} алкила;

Cy^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный одним Het^{6a};

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

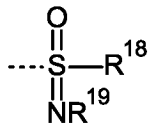
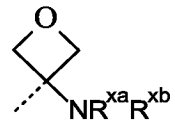
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем Q представляет собой –CHR^y– или –CR^y=; пунктирная линия представляет собой необязательную дополнительную связь с образованием двойной связи в случае, если Q представляет собой –CR^y=.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их

подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем Q представляет собой –CHR^y–.

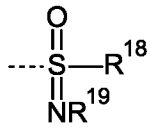
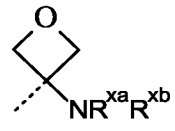
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем

R^{1a} представляет собой водород; Het; –C(=O)–$NR^{xa}R^{xb}$; –$S(=O)_2$–R^{18};

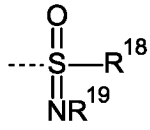
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем

R^{1a} представляет собой Het; –C(=O)–$NR^{xa}R^{xb}$; –$S(=O)_2$–R^{18};

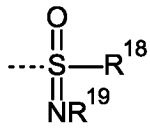
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем

R^{1a} представляет собой –C(=O)–$NR^{xa}R^{xb}$; –$S(=O)_2$–R^{18}; или



В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем

R^{1a} представляет собой –C(=O)–$NR^{xa}R^{xb}$; или



В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем

R^{1a} представляет собой –C(=O)–$NR^{xa}R^{xb}$.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и их сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем R^{18} представляет собой C_{1-6} алкил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем R^{xa} и R^{xb} представляют собой водород или

C_{1-6} алкил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем каждый из R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; Het^3; и C_{1-6} алкила; причем необязательно упомянутый C_{1-6} алкил замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH и –OC_{1-4} алкила;

или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, –OH и –O–C_{1-4} алкила;

или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, –OH и –O–C_{1-4} алкила.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем каждый из R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; Het^3; и C_{1-6} алкила; причем необязательно упомянутый C_{1-6} алкил замещен 1, 2 или 3

заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH и $–OC_{1–4}$ алкила.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем R^{xa} и R^{xb} представляют собой $C_{1–6}$ алкил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем R^{xa} и R^{xb} взяты вместе.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем R^{xa} и R^{xb} не взяты вместе.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем R^{1b} представляет собой F или Cl.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем R^{1b} представляет собой F.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и их сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем R^2 представляет собой галоген, $C_{1–4}$ алкил или $C_{1–4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя галогенными заместителями.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и их сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем R^2 представляет собой галоген или $C_{1–4}$ алкил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и их сольватам или любой их

подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем R^2 представляет собой C_{1-4} алкил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и их сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, где R^2 представляет собой метил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем R^2 представляет собой метил; а R^{1a} представляет собой $–C(=O)–NR^{xa}R^{xb}$.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и их сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, где Y и Y^a представляют собой ковалентную связь.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, где R^{21} представляет собой водород.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, где R^{21} представляет собой водород или метил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем

R^{21} представляет собой водород; и

Y представляет собой ковалентную связь.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем

R^{21} представляет собой водород или метил; и

Y представляет собой ковалентную связь.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их

подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, где R^{21} представляет собой $–Y^a–R^{3a}$.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и их сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, где R^{21} представляет собой водород, C_{1-6} алкил,

C_{3-6} циклоалкил или C_{1-6} алкил, замещенный 1 заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, –OH, $–O–C_{1-4}$ алкила, $–C(=O)–NR^{10a}R^{10b}$, $–NR^{10c}–C(=O)–C_{1-4}$ алкила и

$–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, где R^{21} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или C_{1-6} алкил, замещенный 1 заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, –OH,

$–O–C_{1-4}$ алкила, $–C(=O)–NR^{10a}R^{10b}$, $–NR^{10c}–C(=O)–C_{1-4}$ алкила и $–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, где R^{10c} выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем

каждый из R^3, R^{3a} и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из Het^1; Het^2; Cy^2;

C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $–C(=O)–NR^{10a}R^{10b}$,

$–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила, $–NR^{xc}R^{xd}$, $–NR^{8a}R^{8b}$, $–CF_3$, циано, галогена, –OH, $–O–C_{1-4}$ алкила, Het^1, Het^2 и Cy^2;

каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, циано, галогена, $–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила, $–O–C_{1-4}$ алкила и

$–C(=O)–NR^{10a}R^{10b}$.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем

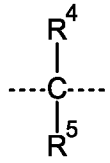
R^3, R^{3a} и R^4 не представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный $–NR^{10c}–C(=O)–C_{1-4}$ алкилом;

R^{8a} и R^{8b} не представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный $–NR^{10c}–C(=O)–C_{1-4}$ алкилом.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, где Y представляет собой ковалентную связь.

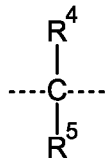
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, где Y^a представляет собой ковалентную связь.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и их сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, где Y представляет собой



.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и их сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, где Y^a представляет собой

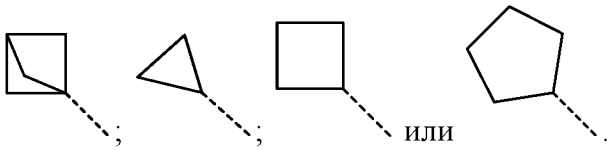


.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и их сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, где n1 представляет собой 1, а n2 представляет собой 2.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем

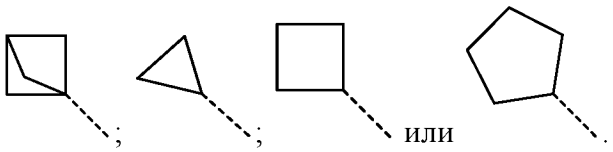
R^4 представляет собой C_{1-6} алкил; оксетанила; тетрагидропиранила;



В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, где R^y представляет собой водород.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил; оксетанила; тетрагидропиранила;



В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и их сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, где R^4 представляет собой C_{1-6} алкил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, где R^4 представляет собой изопропил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и их сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, где R^4 представляет собой C_{1-8} алкил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и их сольватам или любой их

подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, где R^4 представляет собой C_{1-4} алкил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, где R^5 представляет собой водород.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем каждый из R^3 и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из Het^1; Cy^2; C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-NR^{xc}R^{xd}$, $-NR^{8a}R^{8b}$, Het^1 и Cy^2.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем R^3 выбран из группы, состоящей из Het^1; Cy^2; C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-NR^{xc}R^{xd}$, Het^1 и Cy^2; и R^4 представляет собой C_{1-6} алкил; в частности изопропил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем R^3 выбран из группы, состоящей из Cy^2; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-NR^{xc}R^{xd}$, Het^1 и Cy^2; и R^4 представляет собой C_{1-6} алкил; в частности изопропил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем

R^3 выбран из группы, состоящей из Het^1; Cy^2; C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из

$–NR^{xc}R^{xd}$, Het^1 и Cy^2.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем

R^3 выбран из группы, состоящей из Cy^2; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $–NR^{xc}R^{xd}$, Het^1 и Cy^2.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и их сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, где Cy^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил или 5–12-членную насыщенную карбобициклическую систему; причем упомянутый C_{3-7} циклоалкил или упомянутая карбобициклическая система необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, $–NR^{9a}R^{9b}$ и –OH.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $–(C=O)–C_{1-4}$ алкила и $–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила;
или R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил

необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –(C=O)–C_{1-4} алкила и –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –(C=O)–C_{1-4} алкила и –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, где R^{xc} и R^{xd} взяты вместе.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, где R^{xc} и R^{xd} не взяты вместе.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, в которых полностью или частично насыщенные гетероциклильные группы ограничены полностью насыщенными гетероциклильными группами.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем

Q представляет собой –CHR^y–;

R^{1a} представляет собой –C(=O)–$NR^{xa}R^{xb}$;

R^{1b} представляет собой F;

R^2 представляет собой метил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним –O–C_{1-4} алкилом.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из R^6 и –C(=O)–R^8; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из оксо и –$NR^{9a}R^{9b}$.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и их сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем R^6 представляет собой Het^4 или –C(=O)–NH–R^8.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и их сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем R^8 представляет собой C_{1-6} алкил; или C_{1-6} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –O–C_{1-4} алкила и циано.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и их сольватам или любой их

подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем R^8 представляет собой C_{1-6} алкил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и их сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем R^8 представляет собой метил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем Het^4 представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, или конденсированного бициклического C-связанного 9- или 10-членного ароматического кольца, содержащего один, два, три или четыре гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя $–C(=O)–NR^{10a}R^{10b}$.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем Het^{6a} представляет собой моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота – $C(=O)–C_{1-4}$ алкилом.

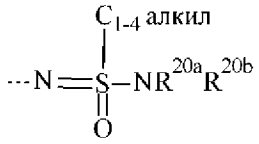
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем Het^{6b} представляет собой бициклический N-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота – $C(=O)–C_{1-4}$ алкилом.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем

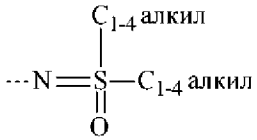
Cy^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил или 5–12-членную насыщенную карбобициклическую систему;

причем упомянутый C_{3-7} циклоалкил или упомянутая карбобициклическая система необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из R^6,

$–C(=O)–Het^{6a}$, Het^{6a}, Het^{6b}, $–NR^{9a}R^{9b}$,



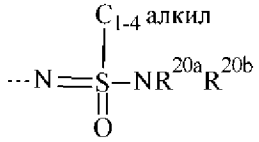
и



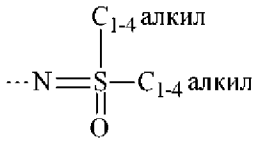
.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем

Cy^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из R^6, Het^{6a}, Het^{6b}, $–NR^{9a}R^{9b}$,



и



.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем

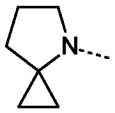
Cy^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из R^6, Het^{6a}, Het^{6b} и $–NR^{9a}R^{9b}$.

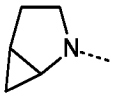
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и их сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем каждый из R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и $–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем каждый из R^{10a} и R^{10b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем когда R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с образованием моноциклического гетероциклила, они представляют собой 1-пирролидинил или 1-пиперидинил, каждый из которых необязательно замещен, как определено в любом из других вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем когда R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с образованием бициклического гетероциклила, они представляют собой

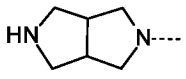


или


, каждый из которых необязательно замещен, как определено в любом из других вариантов осуществления.

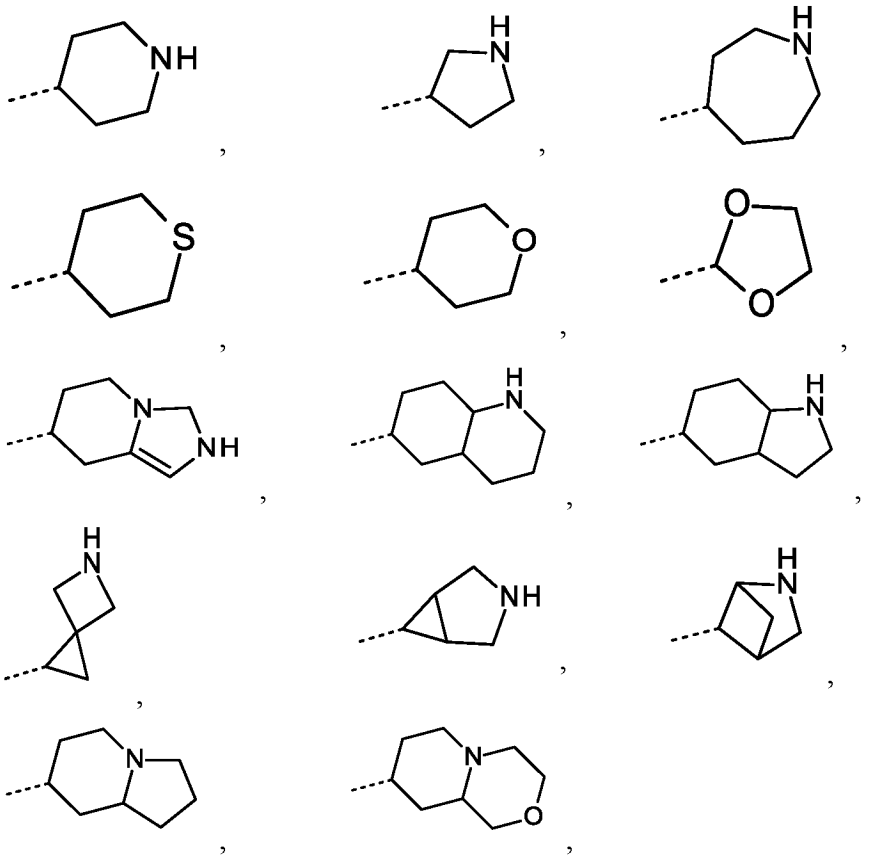
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем когда R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с образованием моноциклического гетероциклила, они представляют собой 1-пирролидинил, 1-пиперидинил или 1-пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен, как определено в любом из других вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем когда R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с образованием бициклического гетероциклила, они представляют собой



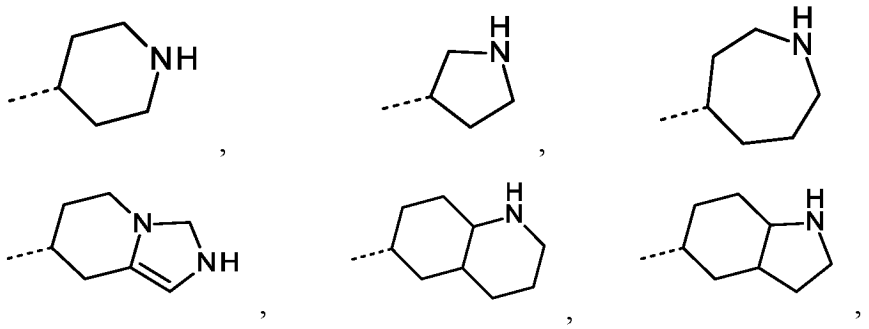
, необязательно замещенный, как определено в любом из других вариантов осуществления.

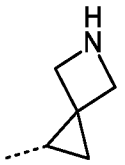
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем Het^1 представляет собой

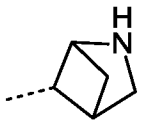


необязательно замещенный, как определено в любом из других вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем Het^1 представляет собой

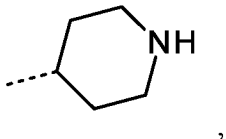
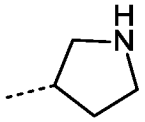
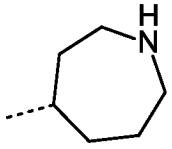
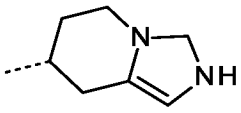
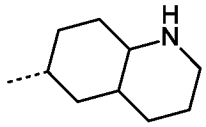
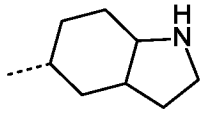
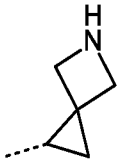


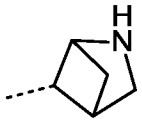




необязательно замещенный на атоме азота –C(=O)–C_{1-4} алкилом.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем Het^1 представляет собой



замещенный на атоме азота –C(=O)–C_{1-4} алкилом.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; или конденсированный или спиробициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из R^6, –C(=O)–Cy^1 и –C(=O)–R^8; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, Het^{6a}, Het^{6b}, C_{1-4} алкила, оксо, –$NR^{9a}R^{9b}$ и –OH.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; или конденсированный или спиробициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из R^6 и

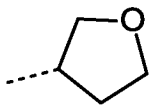
–C(=O)–R^8; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода, причем каждый из в общей сложности одного или двух заместителей независимо выбран из группы, состоящей из оксо и $–NR^{9a}R^{9b}$.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из R^6, –C(=O)–Cy^1 и –C(=O)–R^8; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, Het^{6a}, Het^{6b}, $C_{1–4}$ алкила, оксо, $–NR^{9a}R^{9b}$ и –OH.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из R^6 и –C(=O)–R^8; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно

замещен на одном или двух атомах углерода, причем каждый из в общей сложности одного или двух заместителей независимо выбран из группы, состоящей из оксо и –$NR^{9a}R^{9b}$.

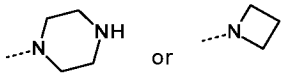
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем Het^3 представляет собой



необязательно замещенный, как определено в любом из других вариантов осуществления.

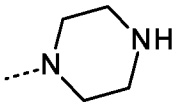
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и их сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем Het^4 представляет собой С-связанный пиразинил, необязательно замещенный, как определено в любом из других вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем Het^{6a} представляет собой



необязательно замещенный, как определено в любом из других вариантов осуществления.

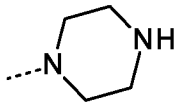
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем Het^{6a} представляет собой



необязательно замещенный, как определено в любом из других вариантов осуществления.

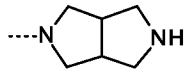
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их

подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем Het^{6a} представляет собой



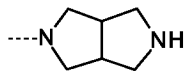
замещенный на атоме азота –C(=O)–C_{1-4} алкилом.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем Het^{6b} представляет собой



необязательно замещенный, как определено в любом из других вариантов осуществления.

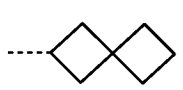
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем Het^{6b} представляет собой



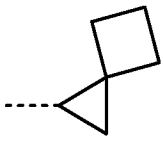
замещенный на атоме азота –C(=O)–C_{1-4} алкилом.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и их сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем Cy^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил,

или



,



,

необязательно замещенный, как определено в любом из других вариантов осуществления.

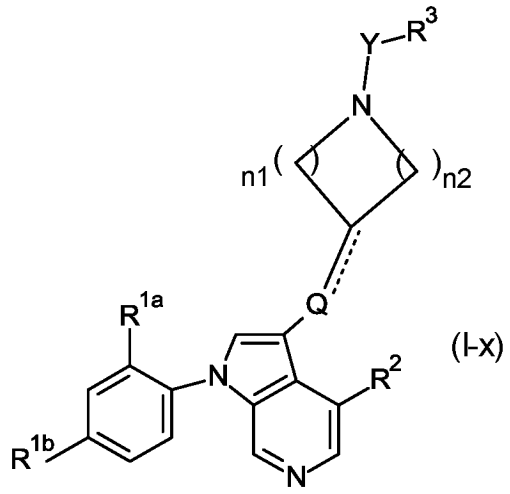
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и их сольватам или любой их

подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем C_{1-8} алкил ограничен C_{1-6} алкилом, в частности при этом C_{1-8} алкил ограничен C_{1-4} алкилом.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем $-Y-R^3$ присоединен к атому азота кольца.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, причем R^{21} представляет собой водород и причем $-Y-R^3$ присоединен к атому азота кольца.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, в которых соединения формулы (I) ограничены соединениями формулы (I-x):

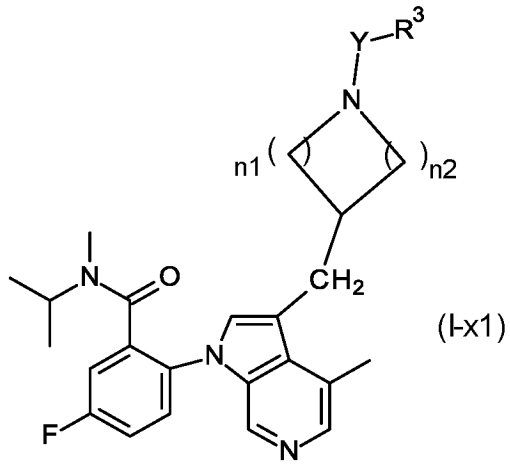


(I-x)

,

причем переменные являются такими, как определено для соединений формулы (I) или любой их подгруппы, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, в которых соединения формулы (I) ограничены соединениями формулы (I-x1):

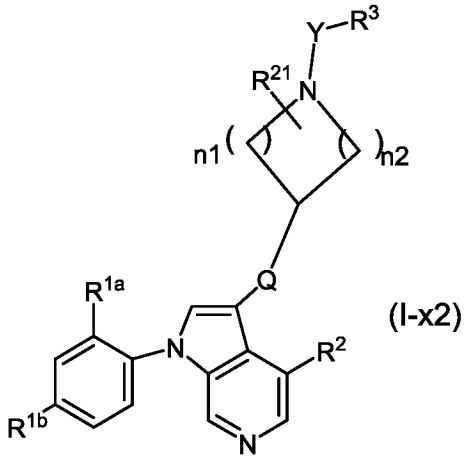


(I-x1)

,

причем переменные являются такими, как определено для соединений формулы (I) или любой их подгруппы, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, в которых соединения формулы (I) ограничены соединениями формулы (I-x2):



(I-x2)

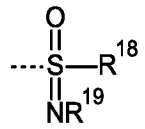
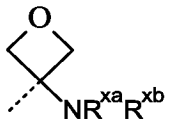
,

причем Q представляет собой $–CHR^y–$, –O–, –C(=O)– или $–NR^q–$; и причем другие переменные являются такими, как определено для соединений формулы (I) или любой их подгруппы, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I-x2), как определено в настоящем документе, и их таутомерам и стереоизомерным формам, причем

Q представляет собой $–CHR^y–$, –O–, –C(=O)– или $–NR^q–$;

R^{1a} представляет собой водород; циано; галоген; Het; $–C(=O)–NR^{xa}R^{xb}$; $–S(=O)_2–R^{18}$; $–C(=O)–O–C_{1–4}$ алкил$–NR^{22a}R^{22b}$; $–C(=O)–O–C_{1–4}$ алкил;


или

;

R^{18} представляет собой $C_{1–6}$ алкил или $C_{3–6}$ циклоалкил;

R^{19} представляет собой водород или $C_{1–6}$ алкил;

или R^{18} и R^{19} взяты вместе с образованием $–(CH_2)_3–$, $–(CH_2)_4–$ или $–(CH_2)_5–$;

Het представляет собой моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома O, S или N и необязательно карбонильный фрагмент; причем упомянутое моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $C_{1–4}$ алкила, $C_{3–6}$ циклоалкила или циано;

каждый из R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

Het^3; $C_{3–6}$ циклоалкила; и $C_{1–6}$ алкила; причем необязательно упомянутые $C_{3–6}$ циклоалкил и $C_{1–6}$ алкил замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, $–OC_{1–4}$ алкила, $–C_{1–4}$ алкил–OH, галогена, CF_3, $C_{3–6}$ циклоалкила, Het^3 и $NR^{11c}R^{11d}$;

или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $C_{1–4}$ алкила, галогена, –OH, $–O–C_{1–4}$ алкила, циано и $C_{1–4}$ алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и OR^{23};

или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $C_{1–4}$ алкила, галогена, –OH, $–O–C_{1–4}$ алкила, циано и $C_{1–4}$ алкила,

замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и OR^{23};

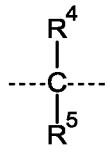
R^{23} представляет собой водород или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя галогенами;

R^{1b} представляет собой водород, F, Cl или –O–C_{1-4} алкил;

R^2 представляет собой галоген, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-4} алкил, –O–C_{1-4} алкил, циано или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя галогенными заместителями;

R^{21} представляет собой водород или $–Y^a–R^{3a}$;

каждый из Y и Y^a независимо представляет собой ковалентную связь или



;

n1 выбран из 1 и 2;

n2 выбран из 1, 2, 3 и 4;

R^y представляет собой водород, –OH, C_{1-4} алкил, –C_{1-4} алкил–OH или –C_{1-4} алкил–O–C_{1-4} алкил;

R^q представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

каждый из R^3, R^{3a} и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из Het^1; Het^2; Cy^2; C_{1-8} алкила; и C_{1-8} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $–C(=O)–NR^{10a}R^{10b}$, –$C(=O)–Het^{6a}$,

$–C(=O)–Het^{6b}$, $–NR^{10c}–C(=O)–C_{1-4}$ алкила, $–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила, $–NR^{xc}R^{xd}$, $–NR^{8a}R^{8b}$, –CF_3, циано, галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, Het^1, Het^2, Ar^1 и Cy^2;

R^{xc} представляет собой Cy^1; Het^5; –C_{1-6} алкил–Cy^1; –C_{1-6} алкил–Het^3; –C_{1-6} алкил–Het^4 или –C_{1-6} алкил-фенил;

R^{xd} представляет собой водород; C_{1-4} алкила; или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила и циано;

или R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом,

выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –(C=O)–C_{1-4} алкила, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и циано;

или R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –(C=O)–C_{1-4} алкил –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и циано;

каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

C_{1-6} алкила; –(C=O)–C_{1-4} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, циано, галогена, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и –O–C_{1-4} алкила,

–C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$ и –NR^{10c}–C(=O)–C_{1-4} алкила;

Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, галогена, –O–C_{1-4} алкила, –CF_3, –OH,

–$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и –C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$;

Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из R^6, –C(=O)–Cy^1 и –C(=O)–R^8; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, Het^{6a}, Het^{6b}, C_{1-4} алкила, оксо, –$NR^{9a}R^{9b}$ и –OH;

Het^2 представляет собой C-связанный пиразолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридазинил или триазолил; который может быть необязательно замещен на одном атоме азота R^{6a};

каждый из R^6 и R^{6a} независимо выбран из группы, состоящей из Het^3; Het^4; –C(=O)–NH–Cy^1; –C(=O)–NH–R^8; –C(=O)–Het^{6a}; –C(=O)–$NR^{10d}R^{10e}$; –C(=O)–O–C_{1-4} алкила; –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкил;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Het^3, Het^4, Het^{6a}, Het^{6b}, Cy^1, –CN, –OH, –O–C_{1-4} алкила,
–C(=O)–NH–C_{1-4} алкила, –C(=O)–N(C_{1-4} алкил)$_2$, –C(=O)–NH–C_{1-4} алкил–C_{3-6} циклоалкила, –C(=O)–OH, –$NR^{11a}R^{11b}$ и
–NH–$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила; и
C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –CN, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –C(=O)–NH–C_{1-4} алкила,
–C(=O)–N(C_{1-4} алкил)$_2$, –NH–$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из группы OH, –O–C_{1-4} алкила, –C(=O)–NH–C_{1-4} алкила и –NH–$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила;

R^8 представляет собой водород, –O–C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил; или C_{1-6} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –OH, –O–C_{1-4} алкила, галогена, циано, –$NR^{11a}R^{11b}$,
–$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила, Het^{3a} и Het^{6a};

каждый из Het^3, Het^{3a}, Het^5 и Het^{5a} независимо представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$;
причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме углерода C_{1-4} алкилом, галогеном, –OH, –$NR^{11a}R^{11b}$ или оксо; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота C_{1-4} алкилом или –(C=O)–C_{1-4} алкилом;

каждый из Het^4 и Het^7 независимо представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, или конденсированного бициклического C-связанного 9- или 10-членного ароматического кольца, содержащего

один, два, три или четыре гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном атоме азота C_{1-4} алкилом или –(C=O)–O–C_{1-4} алкилом; и при этом упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, галогена, C_{1-4} алкила, –O–C_{1-4} алкила, –$NR^{11a}R^{11b}$, C_{1-4} алкил–$NR^{11a}R^{11b}$, –NH–C(=O)–C_{1-4} алкила, циано, –COOH, –NH–C(=O)–O–C_{1-4} алкила, –NH–C(=O)–Cy^3, –NH–C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$, –(C=O)–O–C_{1-4} алкила, –NH–$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила, Het^{8a}, –C_{1-4} алкил–Het^{8a}, Het^{8b}, Het^9 и –C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$;

каждый из Het^{6a}, Het^8 и Het^{8a} независимо представляет собой моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, –OH, оксо;

–NH–C(=O)–C_{1-4} алкила, –NH–C(=O)–Cy^3, –(C=O)–$NR^{10a}R^{10b}$, –O–C_{3-6} циклоалкила, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила, циано, C_{1-4} алкила, –C_{1-4} алкил–OH, –O–C_{1-4} алкила, –O–(C=O)–$NR^{10a}R^{10b}$ и –O–(C=O)–C_{1-4} алкила; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из –C(=O)–C_{1-4} алкила, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и –(C=O)–$NR^{10a}R^{10b}$;

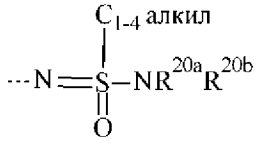
каждый из Het^{6b} и Het^{8b} независимо представляет собой бициклический N-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, –OH, оксо, –(C=O)–$NR^{10a}R^{10b}$, –NH–C(=O)–C_{1-4} алкила, –NH–C(=O)–Cy^3 и –O–C_{1-4} алкила; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из –C(=O)–C_{1-4} алкила, –C(=O)–Cy^3, –(C=O)–C_{1-4} алкил–OH, –C(=O)–C_{1-4} алкил–O–C_{1-4} алкила, –C(=O)–C_{1-4} алкил–$NR^{11a}R^{11b}$ и C_{1-4} алкила;

Het^9 представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, или конденсированного бициклического C-связанного 9- или 10-членного ароматического кольца, содержащего один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном атоме азота C_{1-4} алкилом; и при этом упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, галогена и C_{1-4} алкила;

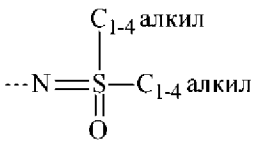
Cy^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –OH, –NH–C(=O)–C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, –NH–S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила, –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила и –O–C_{1-4} алкила;

Cy^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил или 5–12-членную насыщенную карбобициклическую систему;

причем упомянутый C_{3-7} циклоалкил или упомянутая карбобициклическая система необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, –C(=O)–Het^{6a}, Het^{6a}, Het^{6b}, –$NR^{9a}R^{9b}$, –OH, C_{1-4} алкила, –O–C_{1-4} алкила, циано,



,



и

C_{1-4} алкила, замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Het^{3a}, Het^{6a}, Het^{6b} и –$NR^{9a}R^{9b}$;

Cy^3 представляет собой C_{3-7} циклоалкил; при этом упомянутый C_{3-7} циклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя галогенными заместителями;

каждый R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

C_{1-4} алкила; C_{3-6} циклоалкила; –C(=O)–C_{1-4} алкила; –C(=O)–C_{3-6} циклоалкила; –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкил; Het^5; Het^7; –C_{1-4} алкил–R^{16}; –C(=O)–C_{1-4} алкил-Het^{3a}; –C(=O)–R^{14};

C_{3-6} циклоалкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –$NR^{11a}R^{11b}$ и циано; и

C_{1-4} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –$NR^{11a}R^{11b}$ и циано;

каждый из R^{11a}, R^{11b}, R^{13a}, R^{13b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{17a}, R^{17b}, R^{20a}, R^{20b}, R^{22a} и R^{22b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

каждый из R^{11c} и R^{11d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и $–C(=O)–C_{1-4}$ алкила;

каждый из R^{10a}, R^{10b} и R^{10c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

каждый из R^{10d} и R^{10e} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, $–O–C_{1-4}$ алкила и C_{3-6} циклоалкила;

R^{14} представляет собой Het^{5a}; Het^{7}; Het^{8a}; $–O–C_{1-4}$ алкила; $–C(=O)NR^{15a}R^{15b}$; C_{3-6} циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $–O–C_{1-4}$ алкила и галогена; или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $–O–C_{1-4}$ алкила, $–NR^{13a}R^{13b}$, галогена, циано, –OH, Het^{8a} и Cy^{1};

R^{16} представляет собой $–C(=O)–NR^{17a}R^{17b}$, $–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкил, Het^{5}, Het^{7} или Het^{8};

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I-x2), как определено в настоящем документе, и их таутомерам и стереоизомерным формам, причем

Q представляет собой $–CHR^{y}–$;

R^{1a} представляет собой $–C(=O)–NR^{xa}R^{xb}$;

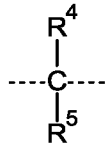
R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 –OH;

R^{1b} представляет собой F;

R^{2} представляет собой метил;

R^{21} представляет собой водород или метил;

Y представляет собой ковалентную связь или



;

R^5 представляет собой водород;

n1 представляет собой 1;
n2 выбран из 1 и 2;

R^y представляет собой водород;
каждый из R^3 и R^4 независимо выбран из Het^1, Cy^2 и C_{1-8} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из

$–NR^{xc}R^{xd}$, Het^1 и Cy^2;

R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя $–(C=O)–C_{1-4}$ алкилами;

Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота $–C(=O)–R^8$; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме углерода оксо;

R^8 представляет собой C_{1-6} алкил; или C_{1-6} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –OH, $–O–C_{1-4}$ алкила и циано;

Het^{6a} представляет собой моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота

$–C(=O)–C_{1-4}$ алкила;

Cy^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный одним Het^{6a};

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I-x2), как определено в настоящем документе, и их таутомерам и стереоизомерным формам, причем

Q представляет собой $–CHR^y–$;

R^{1a} представляет собой $–C(=O)–NR^{xa}R^{xb}$;

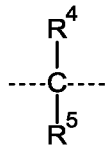
R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 –OH;

R^{1b} представляет собой F;

R^2 представляет собой метил;

R^{21} представляет собой водород или метил;

Y представляет собой ковалентную связь или



;

R^5 представляет собой водород;

n1 представляет собой 1;

n2 выбран из 1 и 2;

R^y представляет собой водород;

каждый из R^3 и R^4 независимо выбран из Het^1, Cy^2 и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из

$–NR^{xc}R^{xd}$, Het^1 и Cy^2;

R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с

образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя –(C=O)–C_{1-4} алкилами;

Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота –C(=O)–R^8; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме углерода оксо;

R^8 представляет собой C_{1-6} алкил; или C_{1-6} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –OH, –O–C_{1-4} алкила и циано;

Het^{6a} представляет собой моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота –C(=O)–C_{1-4} алкила;

Cy^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный одним Het^{6a};

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I-x2), как определено в настоящем документе, и их таутомерам и стереоизомерным формам, причем

Q представляет собой –CHR^y–;

R^{1a} представляет собой –C(=O)–$NR^{xa}R^{xb}$;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 –OH;

R^{1b} представляет собой F;

R^2 представляет собой метил;

R^{21} представляет собой водород или метил;

Y представляет собой ковалентную связь;

n1 представляет собой 1;
n2 выбран из 1 и 2;

R^y представляет собой водород;

R^3 выбран из C_{1-8} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –$NR^{xc}R^{xd}$, Het^1 и Cy^2;

R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя –(C=O)–C_{1-4} алкилами;

Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота –C(=O)–R^8; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме углерода оксо;

R^8 представляет собой C_{1-6} алкил; или C_{1-6} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –OH, –O–C_{1-4} алкила и циано;

Het^{6a} представляет собой моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один

или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота

$–C(=O)–C_{1–4}$ алкила;

Cy^2 представляет собой $C_{3–7}$ циклоалкил, необязательно замещенный одним Het^{6a};

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I-x2), как определено в настоящем документе, и их таутомерам и стереоизомерным формам, причем

Q представляет собой $–CHR^y–$;

R^{1a} представляет собой $–C(=O)–NR^{xa}R^{xb}$;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой $C_{1–6}$ алкил;

R^{1b} представляет собой F;

R^2 представляет собой метил;

R^{21} представляет собой водород;

Y представляет собой ковалентную связь;

n1 представляет собой 1;

n2 выбран из 1 и 2;

R^y представляет собой водород;

R^3 выбран из $C_{1–8}$ алкила, замещенного одним заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из $–NR^{xc}R^{xd}$, Het^1 и Cy^2;

R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя $–(C=O)–C_{1–4}$ алкилами;

Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота $–C(=O)–R^8$;

R^8 представляет собой $C_{1–6}$ алкил; или $C_{1–6}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –OH, $–O–C_{1–4}$ алкила и циано;

Het^{6a} представляет собой моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота $–C(=O)–C_{1–4}$ алкила;

Cy^2 представляет собой $C_{3–7}$ циклоалкил, необязательно замещенный одним Het^{6a};
и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I-x2), как определено в настоящем документе, и их таутомерам и стереоизомерным формам, причем
Q представляет собой $–CHR^y–$;

R^{1a} представляет собой $–C(=O)–NR^{xa}R^{xb}$;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой $C_{1–6}$ алкил;
R^{1b} представляет собой F;
R^2 представляет собой метил;
R^{21} представляет собой водород;
Y представляет собой ковалентную связь;
n1 представляет собой 1;
n2 выбран из 1 и 2;

R^y представляет собой водород;

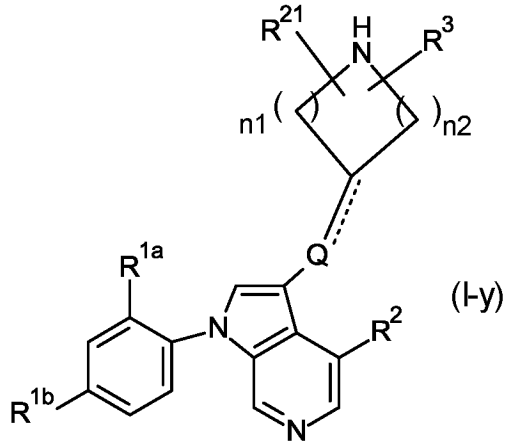
R^3 выбран из C_{1-4} алкила, замещенного одним Het^1;

Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота $–C(=O)–R^8$;

R^8 представляет собой C_{1-6} алкил; или C_{1-6} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –OH, $–O–C_{1-4}$ алкила и циано;

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, в которых соединения формулы (I) ограничены соединениями формулы (I-y):

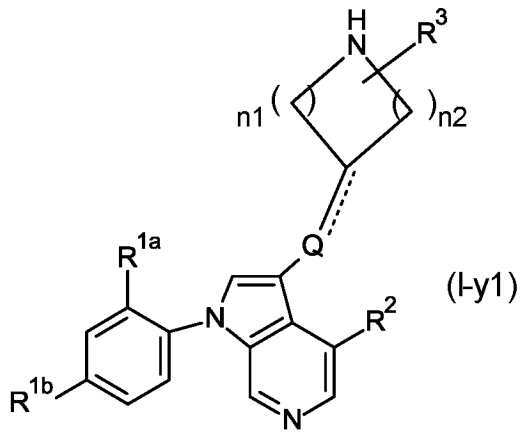


(I-y)

,

причем переменные являются такими, как определено для соединений формулы (I) или любой их подгруппы, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, в которых соединения формулы (I) ограничены соединениями формулы (I-y1):

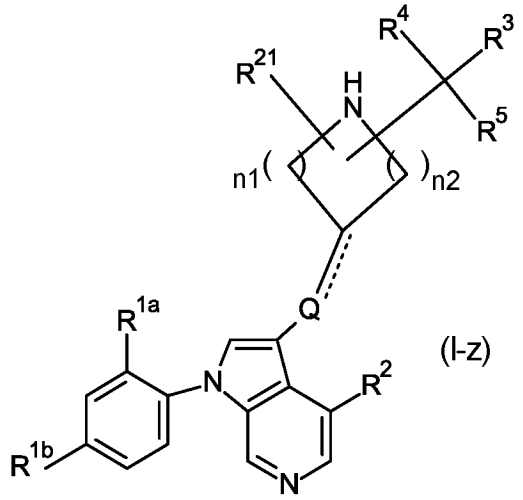


(I-y1)

,

причем переменные являются такими, как определено для соединений формулы (I) или любой их подгруппы, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, в которых соединения формулы (I) ограничены соединениями формулы (I-z):

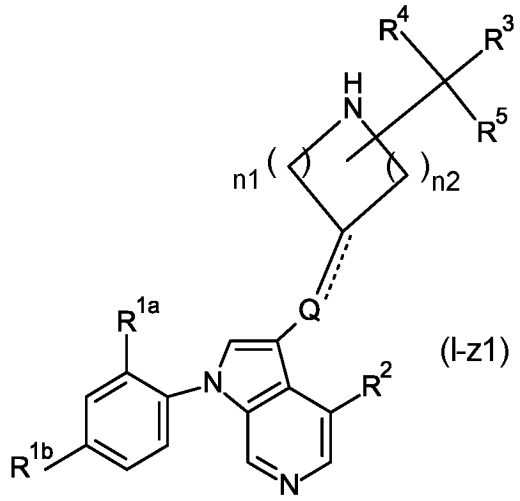


(I-z)

,

причем переменные являются такими, как определено для соединений формулы (I) или любой их подгруппы, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, в которых соединения формулы (I) ограничены соединениями формулы (I-z1):

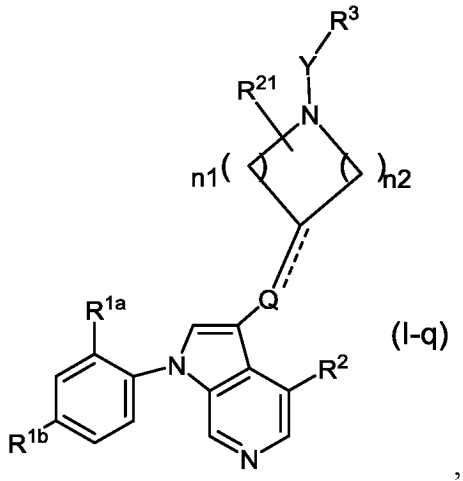


(I-z1)

,

причем переменные являются такими, как определено для соединений формулы (I) или любой их подгруппы, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, в которых соединения формулы (I) ограничены соединениями формулы (I-q):



(I-q)

,

причем переменные являются такими, как определено для соединений формулы (I) или любой их подгруппы, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к подгруппе формулы (I), как определено в общих схемах реакций.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из любого из приведенных в качестве примеров соединений, их таутомеров и стереоизомерных форм, и их свободных оснований, любых фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений 4, 8, 8a, 9a, 10, 12, 18a, 18b, 20, 27a, 27d, 32a, 34a, 38b, 43, 51, 51a, 59, 60, 115, 117a, 125, 140, 157, 159, 169a, 207, 228, 258, 262 и 365b.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений 4, 8, 8a, 9a, 10, 12, 18a, 18b, 20, 27a, 27d, 32a, 34a, 38b, 43, 51, 51a, 59, 60, 115, 117a, 125, 140, 157, 159, 169a, 207, 228, 258, 262 и 365b;
их таутомеров и стереоизомерных форм,
и их свободных оснований, любых фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) и фармацевтически приемлемого носителя или эксципиента, причем соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из любых примеров соединений.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) и фармацевтически приемлемого носителя или эксципиента, причем соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из любых примеров соединений,
их таутомеров и стереоизомерных форм,
и их свободных оснований, любых фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

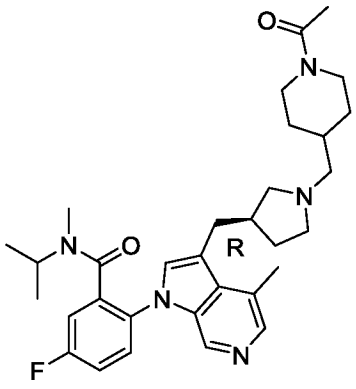
Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) и фармацевтически приемлемого носителя или эксципиента, причем соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений 4, 8, 8a, 9a, 10, 12, 18a, 18b, 20, 27a, 27d, 32a, 34a, 38b, 43, 51, 51a, 59, 60, 115, 117a, 125, 140, 157, 159, 169a, 207, 228, 258, 262 и 365b.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) и фармацевтически приемлемого носителя или эксципиента, причем соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений 4, 8, 8a, 9a, 10, 12, 18a, 18b, 20, 27a, 27d, 32a, 34a, 38b, 43, 51, 51a, 59, 60, 115, 117a, 125, 140, 157, 159, 169a, 207, 228, 258, 262 и 365b;
их таутомеров и стереоизомерных форм,
и их свободных оснований, любых фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

В конкретном варианте осуществления сольват представляет собой гидрат. В конкретном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет

собой соль HCl. В конкретном варианте осуществления соединение представляет собой гидрат соли HCl.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль или сольват; в частности соль HCl, сольват; более конкретно соль HCl, гидрат; более конкретно моносоль HCl, гидрат; еще более конкретно моносоль HCl, тригидрат.

Считается, что все возможные комбинации указанных выше вариантов осуществления входят в объем настоящего изобретения.

Любые аспекты изобретения и вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для соединений формулы (I), перечисленных в настоящем документе, также содержат соединения формулы (A).

В одном варианте осуществления изобретение относится к любому из промежуточных соединений, описанных в настоящем документе,
их таутомеров и стереоизомерных форм,
и их свободных оснований, любых фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

Способы получения соединений формулы (I)

В данном разделе, как и во всех других разделах, если в контексте не указано иное, ссылки на формулу (I) также включают в себя все остальные подгруппы и их примеры, как определено в настоящем документе.

Общее получение некоторых типичных примеров соединений формулы (I) описано ниже и в конкретных примерах, и обычно их получают из исходных материалов, которые либо коммерчески доступны, либо получают посредством стандартных процессов синтеза, обычно используемых специалистами в области органической химии. Подразумевается, что следующие схемы представляют собой только иллюстративные примеры настоящего изобретения и ни в коей мере не ограничивают настоящее изобретение.

В качестве альтернативы, соединения по настоящему изобретению также могут быть получены с использованием аналогичных протоколов реакций, как описано на общих схемах ниже, в сочетании со стандартными процессами синтеза, обычно используемыми специалистами в данной области.

Специалисту в данной области будет понятно, что в реакциях, описанных в схемах, несмотря на то что это не всегда явно показано, может быть необходимо защитить реакционноспособные функциональные группы (например, гидроксильные, амино- или карбоксильные группы), если они необходимы в конечном продукте во избежание их нежелательного участия в реакциях. Как правило, стандартные защитные группы (PG) можно использовать в соответствии со стандартной практикой. Защитные группы можно впоследствии удалять на удобной для этого стадии с помощью способов, известных в данной области.

Специалисту в данной области будет понятно, что в реакциях, описанных в схемах, может быть целесообразно или необходимо проводить реакцию в инертной атмосфере, например, в атмосфере газообразного N_2.

Специалисту в данной области будет очевидно, что может быть необходимо охладить реакционную смесь перед проведением реакции (относится к серии манипуляций, необходимых для выделения и очистки продукта (-ов) химической реакции, такой как, например, гашение, колоночная хроматография, экстракция).

Квалифицированному специалисту будет понятно, что нагревание реакционной смеси при перемешивании может улучшить результат реакции. В некоторых реакциях можно использовать микроволновый нагрев вместо обычного нагрева для сокращения общего времени реакции.

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

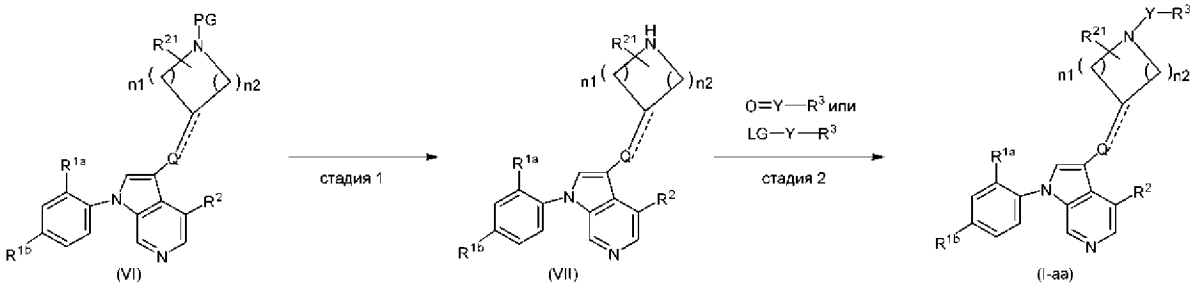
Специалисту в данной области будет понятно, что промежуточные и конечные соединения, показанные в схемах ниже, могут быть дополнительно функционализированы в соответствии со способами, хорошо известными специалисту в данной области. Промежуточные соединения и соединения, описанные в настоящем документе, могут быть выделены в свободной форме или в виде их соли или сольвата. Промежуточные продукты и соединения, описанные в настоящем документе, могут быть синтезированы в виде смесей таутомеров и стереоизомерных форм, которые можно отделить друг от друга посредством известных в данной области процедур разделения.

Общие схемы синтеза

Все сокращения, используемые в общих схемах, определены ниже или в таблице в разделе «Примеры». Переменные величины определены в объеме изобретения или конкретно определены в общих схемах. Если соединения / промежуточные соединения в схемах ниже содержат двойную связь, заместители могут находиться в *E*- или *Z*-конфигурации или их смесях.

СХЕМА 1

В целом, соединения формулы (I-aa) можно получить в соответствии со следующей схемой реакции 1. В схеме 1 PG представляет собой приемлемую защитную группу, такую как, например, трет-бутилоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил или бензил, а LG представляет собой уходящую группу, такую как, например, хлор, бром, йод, или тозилат, или мезилат, или трифлат; все остальные переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.



В схеме 1 применяются следующие условия реакции:

стадия 1: если PG = Boc, при приемлемой температуре в диапазоне от 0 ^{0}C до 40 ^{0}C, например, при комнатной температуре, в присутствии приемлемой кислоты, например, протонсодержащей кислоты, такой как трифторуксусная кислота (TFA) или соляная кислота, в приемлемом растворителе, таком как дихлорметан (DCM) или 1,4-диоксан;

альтернативно если PG = 9-флуоренилметоксикарбонил, при приемлемой температуре в диапазоне от 0 ^{0}C до 40 ^{0}C, например, при комнатной температуре, в присутствии приемлемого основания, например, пиперидина, в приемлемом растворителе, таком как дихлорметан (DCM);

альтернативно если PG = бензил, при приемлемой температуре, такой как комнатная температура, в присутствии приемлемого гетерогенного катализатора, такого как палладий на угле (Pd/C), в обычном растворителе, таком как метанол, этанол, THF и т. п., в атмосфере водорода, такой как, например, от 1 до 3 бар, необязательно в присутствии основания, такого как триэтиламин;

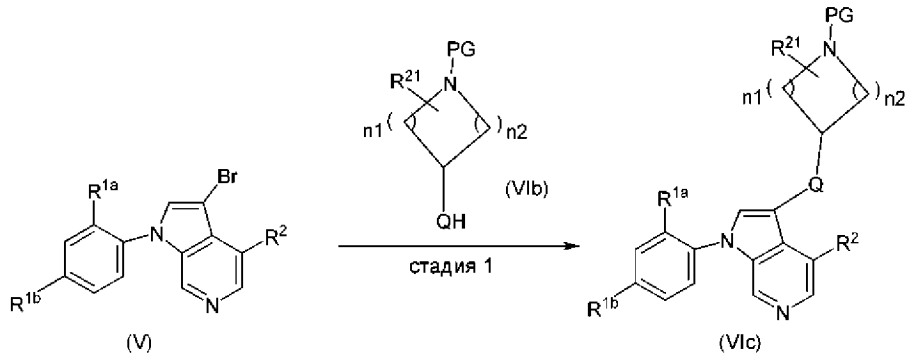
стадия 2:

в случае реакции восстановительного аминирования с использованием альдегида или кетона: при приемлемой температуре в диапазоне от комнатной температуры до 70 °C в присутствии приемлемого восстановителя, такого как, например, триацетоксиборгидрид натрия или цианоборгидрид натрия, в приемлемом растворителе, таком как, например, метанол, дихлорметан или 1,2-дихлорэтан, необязательно в присутствии хлорида цинка, или ацетата натрия, или уксусной кислоты;

в случае реакции алкилирования с использованием LG-Y-R^3: при приемлемой температуре, такой как, например, комнатная температура, в присутствии приемлемого депротонирующего агента, такого как, например, гидрид натрия или карбонат калия, или аминного основания, такого как триэтиламин, в приемлемом апротонном растворителе, таком как, например, диметилформамид, или диметилсульфоксид, или ацетонитрил.

СХЕМА 2

В целом, соединения формулы (I), в которых Q ограничен –O–, –NR^q–, можно получить через промежуточные соединения формулы (VIc). Промежуточные соединения формулы (VIc) можно получить в соответствии со следующей схемой реакции 2. В схеме 2 PG представляет собой приемлемую защитную группу, такую как, например, трет-бутилоксикарбонил; все остальные переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.



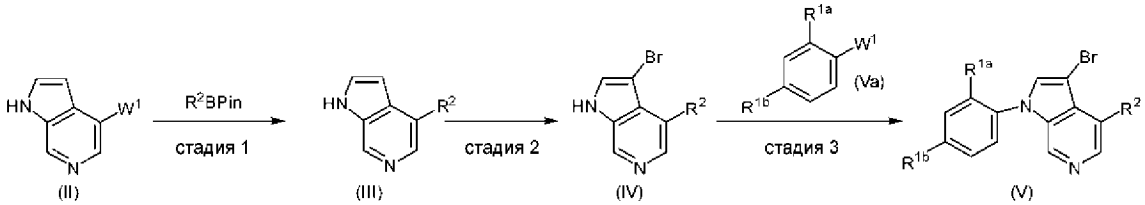
В схеме 2 применяют следующие условия реакции:

стадия 1: при приемлемой температуре в диапазоне от 100 °C до 140 °C в присутствии приемлемого основания, такого как, например, *трет*-бутоксид калия или фосфат калия, в присутствии приемлемого катализатора, такого как ацетат палладия ($Pd(OAc)_2$), или трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (Pd_2dba_3), или [1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен]дихлорпалладия (II) ($Pd(dppf)Cl_2$), в присутствии приемлемого лиганда, такого как 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантена

(Xantphos), в приемлемом растворителе, таком как, например, диоксан или диметилформамид.

СХЕМА 2B

В целом, промежуточные соединения формулы (V) можно получить в соответствии со следующей схемой реакции 2B. В схеме 2B W^1 представляет собой фтор, хлор, бром или йод, BPin представляет собой 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, а все остальные переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.



В схеме 2B применяются следующие условия реакции:

стадия 1: при приемлемой температуре в диапазоне от комнатной температуры до 100 °C в присутствии приемлемого основания, такого как, например, карбонат калия, в присутствии приемлемого катализатора, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) ($Pd(dppf)Cl_2$), в приемлемом растворителе, таком как, например, диоксан или диметилформамид и вода; альтернативно если R^2 = Me, борсодержащий реагент, такой как, например, триметилбороксин, может использоваться в присутствии приемлемого катализатора, такого как ($Pd(dppf)Cl_2$), в приемлемом растворителе, таком как, например, диоксан или диметилформамид и вода, в присутствии неорганического основания, такого как карбонат калия, при температуре реакции от 80 °C до 120 °C;

дополнительная стадия для достижения уменьшения двойной связи с получением R^2, представляющего собой C_{3-6} циклоалкил, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями галогена: при приемлемой температуре, такой как комнатная температура, в присутствии приемлемого катализатора, такого как палладий на угле (Pd/C), в приемлемом растворителе, таком как метанол, в атмосфере H_2, такой как, например, от 1 до 3 бар, необязательно в присутствии основания, такого как триэтиламин;

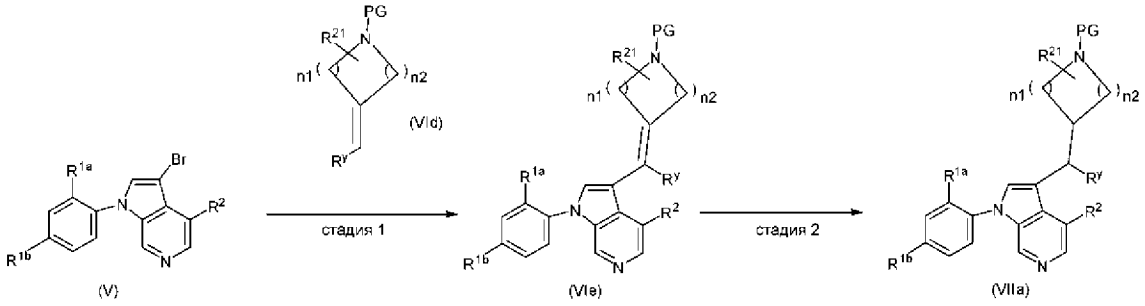
стадия 2: при приемлемой температуре, такой как, например, от 0 °C до комнатной температуры, в присутствии приемлемого реагента бромирования, такого как, например, N-бромсукцинимид или $CuBr_2$, в приемлемом растворителе, таком как, например, диметилформамид или ацетонитрил;

стадия 3: при приемлемой температуре, такой как, например, от 80 °C до 130 °C, в присутствии приемлемого катализатора, такого как медь (Cu), в присутствии основания, такого как карбонат калия, в приемлемом растворителе, таком как диметилформамид; альтернативно можно использовать источник меди (I), такой как CuI, в присутствии приемлемого диаминового лиганда, такого как транс-N, N'-диметилциклогексан -1,2-диамин, в присутствии неорганического основания, такого как карбонат калия, в апротонном растворителе, таком как диметилформамид, при температуре от 80 °C до 150 °C. В определенных случаях упомянутое превращение также может быть осуществлено с помощью нуклеофильного ароматического замещения с использованием неорганического основания, такого как *трет*-бутоксид калия или гидрид натрия и т. п., в апротонном растворителе, таком как диметилформамид, при температуре от 0 °C до 80 °C;

специалистам в данной области будет понятно, что стадии 2 и 3 в схеме 2B также могут осуществляться в обратном порядке, т. е. сначала реакция кросс-сочетания промежуточного соединения (III) с реагентом (Va), а затем — бромирование азаиндольной функциональной группы с получением промежуточного соединения (V).

СХЕМА 3

Как правило, промежуточные соединения формулы (VIIa) можно получать через промежуточные соединения формулы (VIe). Промежуточные соединения формулы (VIe) также можно получать в соответствии со следующей схемой реакции 3. В схеме 3 PG представляет собой приемлемую защитную группу, такую как, например, трет-бутилоксикарбонил; все остальные переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.



В схеме 3 применяют следующие условия реакции:

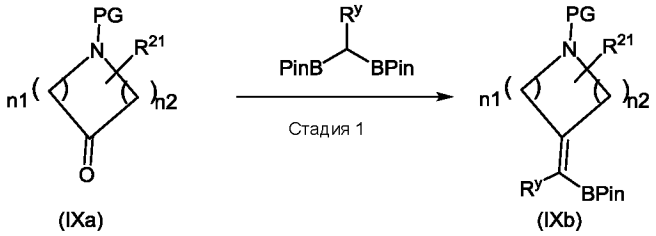
стадия 1: при приемлемой температуре в диапазоне от 70 °C до 100 °C в присутствии приемлемого основания, такого как, например, фосфат калия, в присутствии приемлемого катализатора, такого как ацетат палладия ($Pd(OAc)_2$), необязательно в

присутствии приемлемого лиганда, такого как 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил (Davephos), в приемлемом растворителе, таком как, например, диоксан или диметилформамид;

стадия 2: при приемлемой температуре, такой как комнатная температура, в присутствии приемлемого гетерогенного катализатора, такого как палладий на угле (Pd/C), в обычном растворителе, таком как метанол, этанол, THF и т. п., в атмосфере водорода, такой как, например, от 1 до 3 бар, необязательно в присутствии основания, такого как триэтиламин;

СХЕМА 4

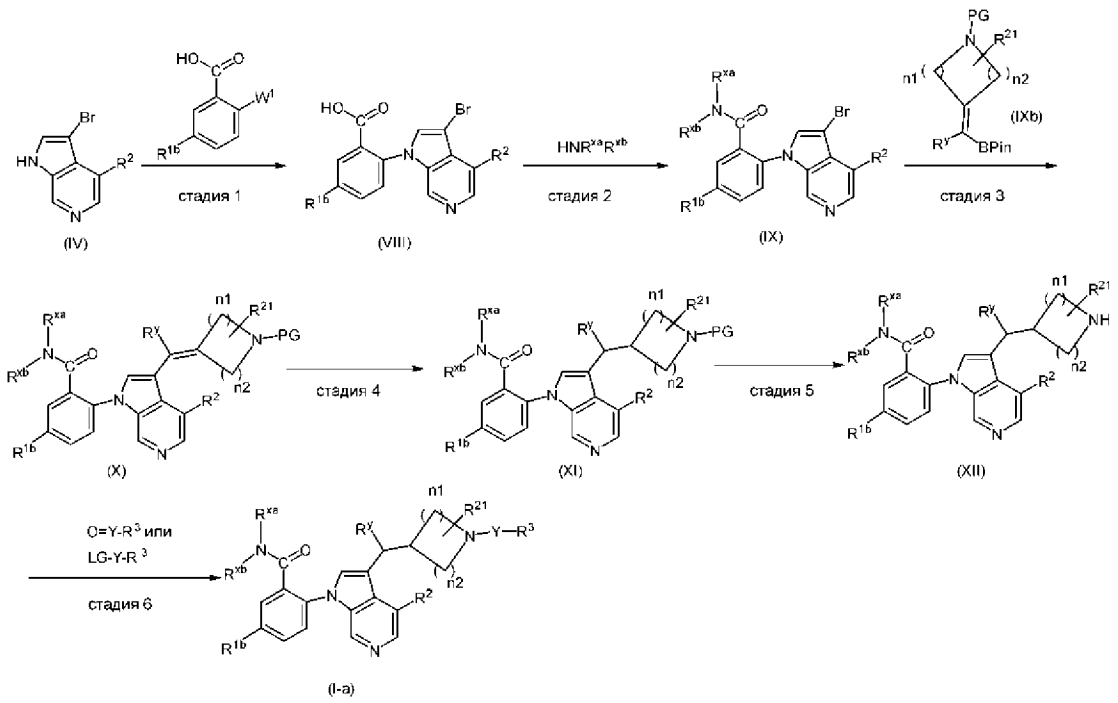
В целом, промежуточные соединения формулы (IXb) можно получать в соответствии со следующей схемой реакции 4. В схеме 4 PG представляет собой приемлемую защитную группу, такую как, например, трет-бутилоксикарбонил; все остальные переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.



Стадия 1: при приемлемой температуре, такой как, например, -78 °C, в присутствии приемлемого депротонирующего реагента, такого как, например, н-бутиллитий, в присутствии приемлемого реагента, такого как 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (HTMP), в приемлемом растворителе, таком как тетрагидрофуран;

СХЕМА 5

В целом, соединения формулы (I-a) можно получать в соответствии со следующей схемой реакции 5. В схеме 5 PG представляет собой приемлемую защитную группу, такую как, например, трет-бутилоксикарбонил, а LG представляет собой уходящую группу, такую как, например, хлор, бром, йод, или тозилат, или мезилат, или трифлат; все остальные переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.



В схеме 5 применяют следующие условия реакции:

стадия 1: при приемлемой температуре, такой как, например, 100 °C, в присутствии приемлемого катализатора, такого как медь (Cu), в присутствии основания, такого как карбонат калия, в приемлемом растворителе, таком как диметилформамид; альтернативно можно использовать источник меди (I), такой как CuI, в присутствии приемлемого диаминового лиганда, такого как транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамин, в присутствии неорганического основания, такого как карбонат калия, в апротонном растворителе, таком как диметилформамид, при температуре от 80 °C до 150 °C;

стадия 2: при приемлемой температуре, такой как, например, комнатная температура, в присутствии приемлемого реагента конденсирования, такого как 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU), в присутствии основания, такого как N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA), в приемлемом растворителе, таком как диметилформамид; альтернативно хлорангидрид может быть получен посредством взаимодействия промежуточного соединения VIII с тионилхлоридом, необязательно в галогенированном растворителе, таком как дихлорметан, при температуре в диапазоне от 0 ^{0}C до комнатной температуры. Затем хлорангидрид промежуточного соединения можно вводить в реакцию с амином HNR ^{xa}R^{xb} необязательно в апротонном растворителе, таком как диметилформамид, и необязательно в присутствии третичного амина, такого как N,N-диизопропилэтиламин;

стадия 3: при приемлемой температуре в диапазоне от 60 °C до 120 °C такой как, например, 100 °C, в присутствии приемлемого основания, такого как, например, карбонат калия, в присутствии приемлемого катализатора, такого как [1,1'-

бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) ($Pd(dppf)Cl_2$), в приемлемом растворителе, таком как, например, диоксан или диметилформамид и вода;

стадия 4: при приемлемой температуре, такой как комнатная температура, в присутствии приемлемого гетерогенного катализатора, такого как палладий на угле (Pd/C), в обычном растворителе, таком как метанол, этанол, THF и т. п., в атмосфере водорода, такой как, например, от 1 до 3 бар, необязательно в присутствии основания, такого как триэтиламин;

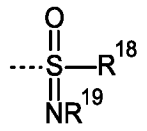
стадия 5: при приемлемой температуре в диапазоне от 0 °C до 40 °C, например, при комнатной температуре, в присутствии приемлемой кислоты, например, протонсодержащей кислоты, такой как трифторуксусная кислота (TFA) или соляная кислота, в приемлемом растворителе, таком как дихлорметан (DCM) или 1,4-диоксан;

стадия 6:

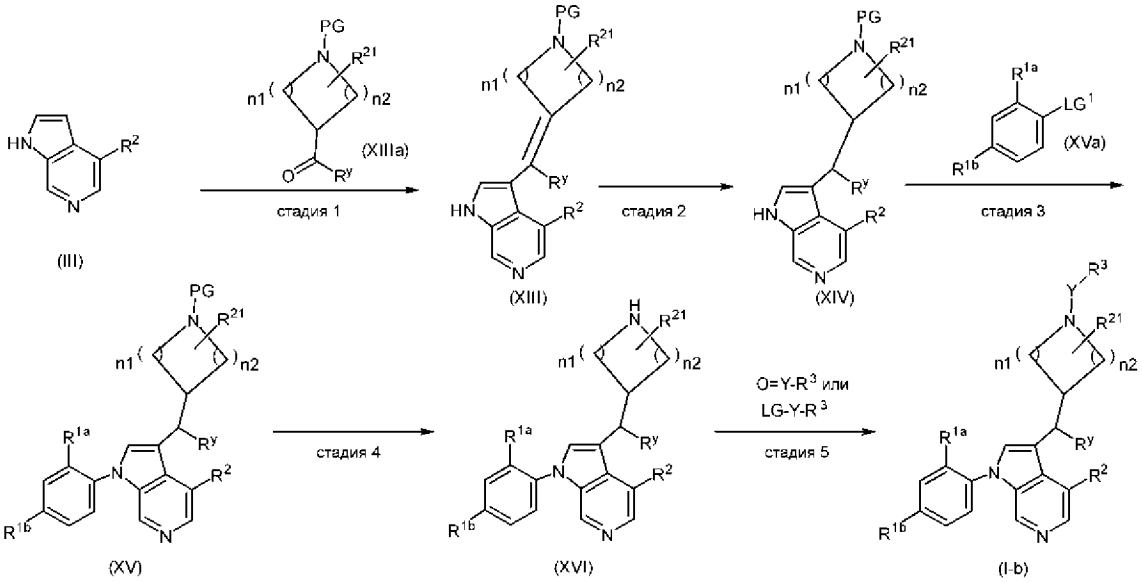
в случае реакции восстановительного аминирования с использованием альдегида или кетона: при приемлемой температуре в диапазоне от комнатной температуры до 70 °C в присутствии приемлемого восстанавливающего агента, такого как, например, триацетоксиборгидрид натрия или цианоборгидрид натрия, в приемлемом растворителе, таком как, например, метанол, дихлорметан или 1,2-дихлорэтан, необязательно в присутствии хлорида цинка, или ацетата натрия, или уксусной кислоты;

в случае реакции алкилирования с использованием $LG\text{-}Y\text{-}R^3$: при приемлемой температуре, такой как, например, комнатная температура, в присутствии приемлемого депротонирующего агента, такого как, например, гидрид натрия или карбонат калия, или аминного основания, такого как триэтиламин, в приемлемом апротонном растворителе, таком как, например, диметилформамид, или диметилсульфоксид, или ацетонитрил.

СХЕМА 6

В целом, соединения формулы (I-b), в которых R^{1a} ограничен $-S(=O)_2-R^{18}$,  , а Q представляет собой $–CHR^y–$, можно получать в соответствии со следующей схемой реакции 6. В схеме 6 PG представляет собой приемлемую защитную группу, такую как, например, трет-бутилоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил или бензил; LG представляет собой уходящую группу, такую как, например, хлор, бром, йод, или тозилат, или мезилат; LG1 представляет собой уходящую группу, такую как, например,

фтор, хлор, бром, йод, или тозилат, или мезилат; все остальные переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.



В схеме 6 применяют следующие условия реакции:

стадия 1: при приемлемой температуре в диапазоне от 50 °C до 90 °C в присутствии приемлемого основания, такого как, например, гидроксид калия или гидроксид натрия, в приемлемом растворителе, предпочтительно протонном растворителе, таком как метанол, этанол или изопропанол.

стадия 2: при приемлемой температуре, такой как комнатная температура, в присутствии приемлемого гетерогенного катализатора, такого как палладий на угле (Pd/C), в обычном растворителе, таком как метанол, этанол, THF и т. п., в атмосфере водорода, такой как, например, от 1 до 3 бар, необязательно в присутствии основания, такого как триэтиламин;

стадия 3: при приемлемой температуре в диапазоне от 50 °C до 100 °C в присутствии приемлемого неорганического основания, такого как, например, карбонат калия или *трет*-бутоксид калия, в приемлемом апротонном растворителе, таком как, например, диоксан, диметилформамид, или ацетонитрил, или диметилсульфоксид;

стадия 4: если PG = Boc, при приемлемой температуре в диапазоне от 0 °C до 40 °C, например, при комнатной температуре, в присутствии приемлемой кислоты, например, протонсодержащей кислоты, такой как трифторуксусная кислота или соляная кислота, в приемлемом растворителе, таком как дихлорметан или 1,4-диоксан;

альтернативно если PG = 9-флуоренилметоксикарбонил, при приемлемой температуре в диапазоне от 0 ^{0}C до 40 ^{0}C, например, при комнатной температуре, в присутствии приемлемого основания, например, пиперидина, в приемлемом растворителе, таком как дихлорметан (DCM);

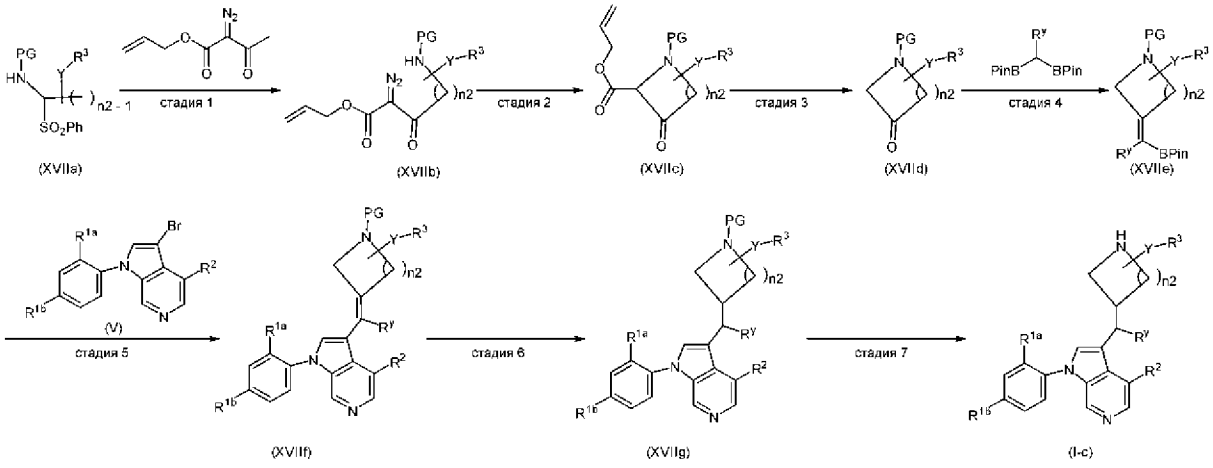
альтернативно если PG = бензил, при приемлемой температуре, такой как комнатная температура, в присутствии приемлемого гетерогенного катализатора, такого как палладий на угле (Pd/C), в обычном растворителе, таком как метанол, этанол, THF и т. п., в атмосфере водорода, такой как, например, от 1 до 3 бар, необязательно в присутствии основания, такого как триэтиламин;

стадия 5: в случае реакции восстановительного аминирования с использованием альдегида или кетона: при приемлемой температуре в диапазоне от комнатной температуры до 70 °C в присутствии приемлемого восстановителя, такого как, например, триацетоксиборгидрид натрия или цианоборгидрид натрия, в приемлемом растворителе, таком как, например, метанол, дихлорметан или 1,2-дихлорэтан, необязательно в присутствии хлорида цинка, или ацетата натрия, или уксусной кислоты;

в случае реакции алкилирования с использованием $LG–Y–R^3$: при приемлемой температуре, такой как, например, комнатная температура, в присутствии приемлемого депротонирующего агента, такого как, например, гидрид натрия или карбонат калия, или аминного основания, такого как триэтиламин, в приемлемом апротонном растворителе, таком как, например, диметилформамид, или диметилсульфоксид, или ацетонитрил;

Схема 7

В целом, соединения формулы (I-c) можно получать в соответствии со следующей схемой реакции 7. В схеме 7 PG представляет собой приемлемую защитную группу, такую как, например, трет-бутилоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил или бензил, все остальные переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.



В схеме 7 применяют следующие условия реакции:

стадия 1: при приемлемой температуре, такой как, например, -78 °C, в присутствии приемлемого депротонирующего агента, такого как, например, бис(триметилсилил)амид лития (LiHMDS) и гидрид натрия, в приемлемом растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран;

стадия 2: при приемлемой температуре в диапазоне от комнатной температуры до 100 °C, в присутствии приемлемого катализатора, такого как, например, димер ацетата родия ($Rh_2(OAc)_4$), в приемлемом растворителе, таком как, например, дихлорметан;

стадия 3: при приемлемой температуре, такой как, например, в диапазоне от комнатной температуры до 100 °C, в присутствии приемлемого катализатора, такого как, например, тетракис(трифенилфосфин)палладий ($Pd(PPh_3)_4$), в присутствии приемлемого основания, такого как, например, морфолин, в приемлемом растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран;

стадия 4: при приемлемой температуре, такой как, например, -78 °C, в присутствии приемлемого депротонирующего реагента, такого как, например, н-бутиллитий, в присутствии приемлемого реагента, такого как 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (HTMP), в приемлемом растворителе, таком как тетрагидрофуран;

стадия 5: при приемлемой температуре, такой как, например, 100 °C, в присутствии приемлемого основания, такого как, например, карбонат калия, в присутствии приемлемого катализатора, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) ($Pd(dppf)Cl_2$), в приемлемом растворителе, таком как, например, диоксан или диметилформамид и вода;

стадия 6: при приемлемой температуре, такой как комнатная температура, в присутствии приемлемого гетерогенного катализатора, такого как палладий на угле (Pd/C), в обычном растворителе, таком как метанол, этанол, THF и т. п., в атмосфере водорода, такой как, например, от 1 до 3 бар, необязательно в присутствии основания, такого как триэтиламин;

стадия 7: если PG = Boc, при приемлемой температуре в диапазоне от 0 ^{0}C до 40 ^{0}C, например, при комнатной температуре, в присутствии приемлемой кислоты, например, протонсодержащей кислоты, такой как трифторуксусная кислота или соляная кислота, в приемлемом растворителе, таком как дихлорметан или 1,4-диоксан;

альтернативно если PG = 9-флуоренилметоксикарбонил, при приемлемой температуре в диапазоне от 0 ^{0}C до 40 ^{0}C, например, при комнатной температуре, в присутствии приемлемого основания, например, пиперидина, в приемлемом растворителе, таком как дихлорметан (DCM);

альтернативно если PG = бензил, при приемлемой температуре, такой как комнатная температура, в присутствии приемлемого гетерогенного катализатора, такого как

палладий на угле (Pd/C), в обычном растворителе, таком как метанол, этанол, THF и т. п., в атмосфере водорода, такой как, например, от 1 до 3 бар, необязательно в присутствии основания, такого как триэтиламин.

Пример стадий 1 и 2 в схеме 7 представляет собой получение 5-членного промежуточного соединения (XVIIcc), как показано в схеме 7a, которое может быть получено в соответствии с общими процедурами, описанными на стадиях 1 и 2 в схеме 7.

СХЕМА 7a

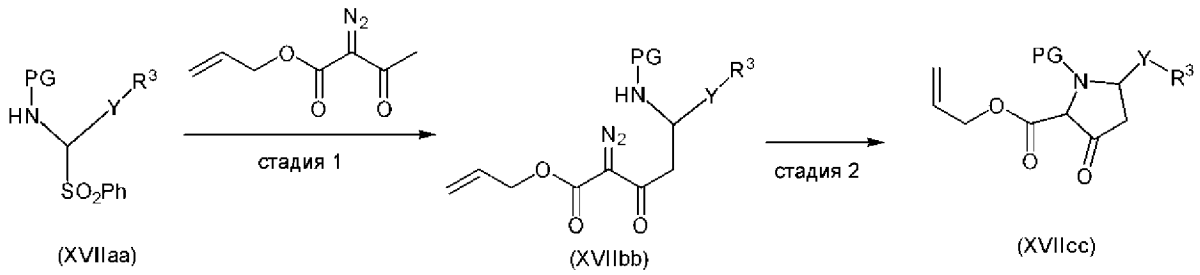
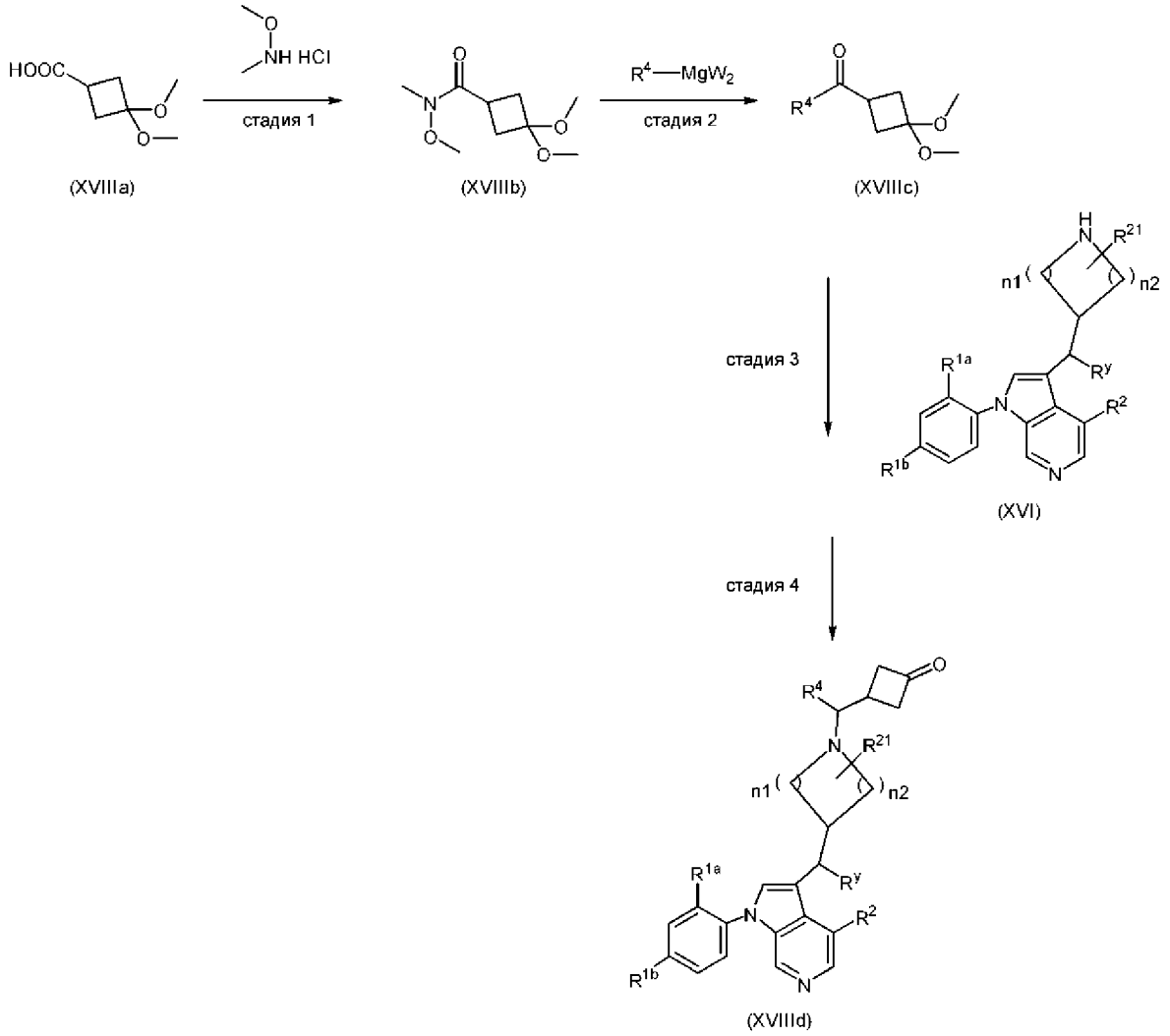


СХЕМА 8

В целом, промежуточные соединения формулы (XVIIId) можно получать в соответствии со следующей схемой реакции 8. В схеме 8 W_2 представляет собой хлор, бром или йод, все остальные переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения. Специалисту в данной области будет понятно, что циклобутил в схеме 8 может представлять собой C_{3-6} циклоалкил в целом и что промежуточное соединение формулы (XVIIId) может быть дополнительно функционализировано в соединение формулы (I) с помощью аналогичных протоколов реакции, как описано в общих схемах в настоящем документе, в комбинации со стандартными способами синтеза, обычно используемыми специалистами в области органической химии.



В схеме 8 применяют следующие условия реакции:

стадия 1: при приемлемой температуре, такой как, например, 0 °C, в присутствии приемлемого конденсационного реагента, такого как пропилфосфоновый ангидрид (T_3P), в присутствии основания, такого как N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA), в приемлемом растворителе, таком как диметилформамид или дихлорметан;

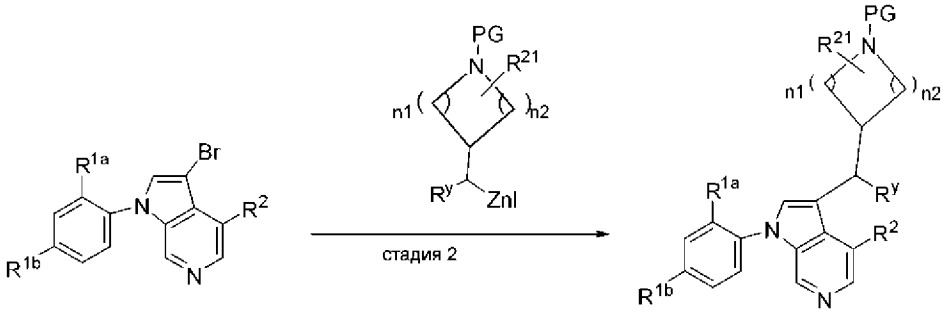
стадия 2: при приемлемой температуре, такой как, например, 0 °C, в приемлемом растворителе, таком как тетрагидрофуран;

стадия 3: при приемлемой температуре в диапазоне от комнатной температуры до 70 °C в присутствии приемлемого восстанавливающего агента, такого как, например, триацетоксиборгидрид натрия или цианоборгидрид натрия, в приемлемом растворителе, таком как, например, метанол, дихлорметан или 1,2-дихлорэтан, необязательно в присутствии хлорида цинка, или ацетата натрия, или уксусной кислоты;

стадия 4: при приемлемой температуре в диапазоне от 0 ^{0}C до 40 ^{0}C, например, при комнатной температуре, в присутствии приемлемой кислоты, например, соляной кислоты (HCl, 1 н.), в приемлемом растворителе, таком как ацетонитрил.

СХЕМА 9

В целом, промежуточные соединения, как описано в схеме 9, в которых Q представляет собой –CHR^y–, можно получать в соответствии со следующей схемой реакции. В схеме 9 PG представляет собой приемлемую защитную группу, такую как, например, трет-бутилоксикарбонил, все остальные переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.



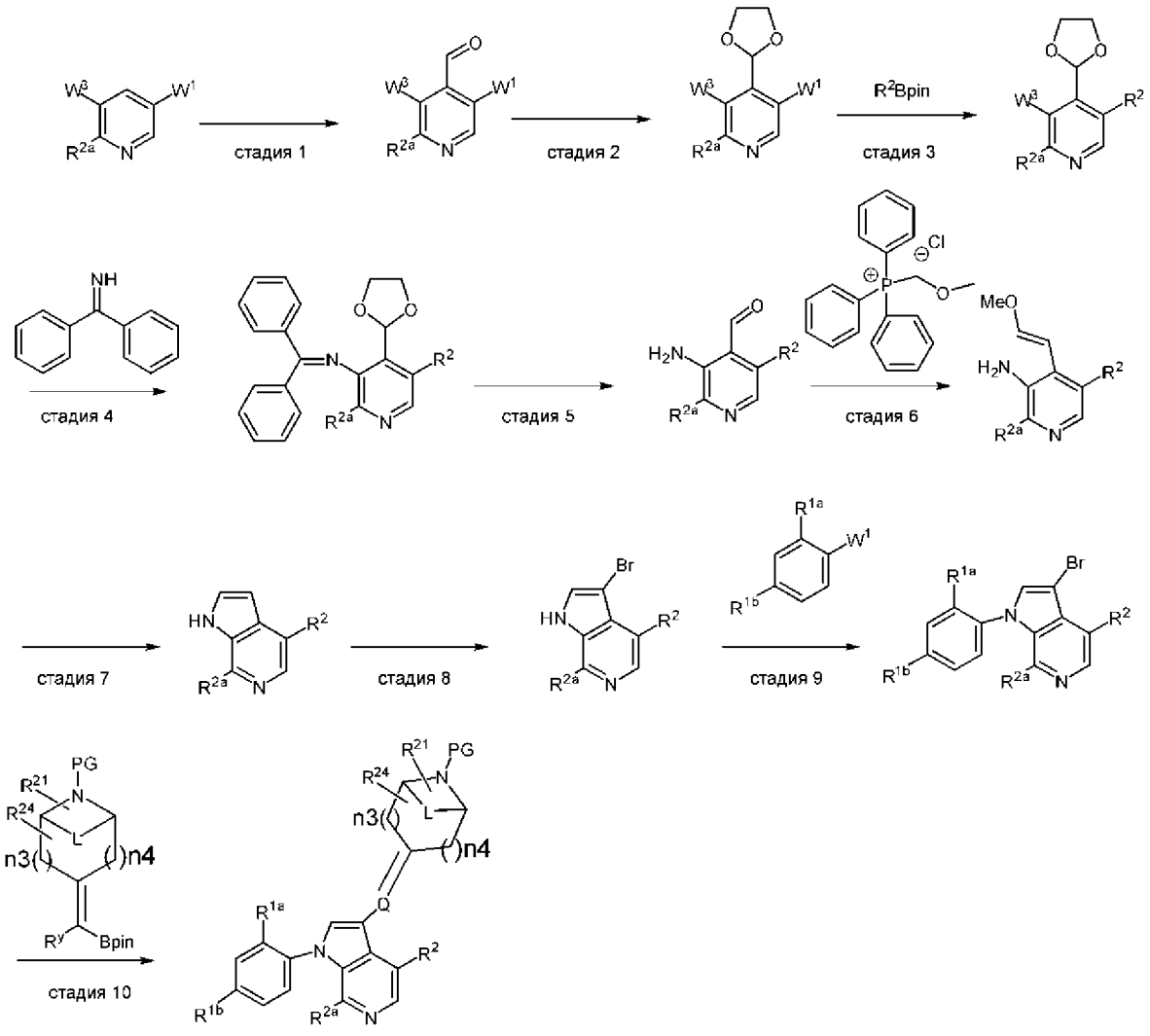
В схеме 9 применяют следующие условия реакции:

стадия 1: при приемлемой температуре в диапазоне от комнатной температуры до 70 °C, например, 60 °C, в присутствии цинка, в присутствии приемлемых активирующих агентов, таких как триметилсилилхлорид или 1-бром, 2-хлорэтан, в приемлемом растворителе, таком как тетрагидрофуран. Необязательно процедура также может быть выполнена с использованием проточного устройства;

стадия 2: при приемлемой температуре в диапазоне от комнатной температуры до 70 °C, например, 50 °C, в присутствии цинка, в присутствии приемлемого катализатора, такого как предкатализатор 4-го поколения RuPhos Pd (RuPhos Pd G4), в приемлемом растворителе, таком как тетрагидрофуран.

Схема 10

В целом, промежуточные соединения, как описано в схеме 10, в которых Q представляет собой –CHR^{y}–, можно получать в соответствии со следующей схемой реакции. В схеме 10 PG представляет собой приемлемую защитную группу, такую как, например, трет-бутилоксикарбонил, все остальные переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения. BPin представляет собой 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. W^1 и W^3 представляют собой фтор, хлор, бром или йод.



стадия 1: при приемлемой температуре, такой как, например, -78 °C, в присутствии приемлемого депротонирующего реагента, такого как, например, н-бутиллитий, в приемлемом растворителе, таком как тетрагидрофуран, в присутствии приемлемого электрофила, такого как DMF;

стадия 2: при приемлемой температуре в диапазоне между 80 °C и 120 °C, в присутствии приемлемого реагента для защиты диолов, такого как, например, гликоль, в присутствии кислоты Бренстеда, такой как, например, пара-толуолсульфоновая кислота, в приемлемом растворителе, таком как, например, толуол;

стадия 3: при приемлемой температуре в диапазоне от комнатной температуры до 100 °C в присутствии приемлемого основания, такого как, например, карбонат калия, в присутствии приемлемого катализатора, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) ($Pd(dppf)Cl_2$), в приемлемом растворителе, таком как, например, диоксан или диметилформамид и вода; альтернативно если R2 = Me, борсодержащий реагент, такой как, например, триметилбороксин, может использоваться в присутствии приемлемого катализатора, такого как (Pd(dppf)Cl2), в приемлемом растворителе, таком как, например, диоксан или диметилформамид и вода, в присутствии неорганического основания, такого как карбонат калия, при температуре реакции от 80 °C до 120 °C;

стадия 4: в присутствии приемлемого основания, такого как, например, трет-бутоксид натрия, в присутствии приемлемого источника палладия, такого как ацетат палладия (II) ($Pd(OAc)_2$), в присутствии приемлемого лиганда, такого как 1,1′-(9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис[1,1-дифенилфосфин], Xantphos, в присутствии приемлемого растворителя, такого как 1,4-диоксан, в приемлемом диапазоне температур от 50 °C до 120 °C;

стадия 5: в присутствии приемлемой кислоты Бренстеда, такой как соляная кислота, в присутствии приемлемого растворителя, такого как 1,4-диоксан или тетрагидрофуран и вода, в приемлемом диапазоне температур, таком как от комнатной температуры до 60 °C;

стадия 6: в присутствии приемлемого депротонирующего агента, такого как н-бутиллитий, в приемлемом растворителе, таком как тетрагидрофуран, в приемлемом диапазоне температур, таком как от -78 °C до комнатной температуры;

стадия 7: в присутствии приемлемой кислоты Бренстеда, такой как соляная кислота, в присутствии приемлемого растворителя, такого как 1,4-диоксан или тетрагидрофуран и вода, в приемлемом диапазоне температур, таком как от комнатной температуры до 100 °C;

стадия 8: при приемлемой температуре, такой как, например, от 0 °C до комнатной температуры, в присутствии приемлемого реагента бромирования, такого как, например, N-бромсукцинимид или $CuBr_2$, в приемлемом растворителе, таком как, например, диметилформамид или ацетонитрил;

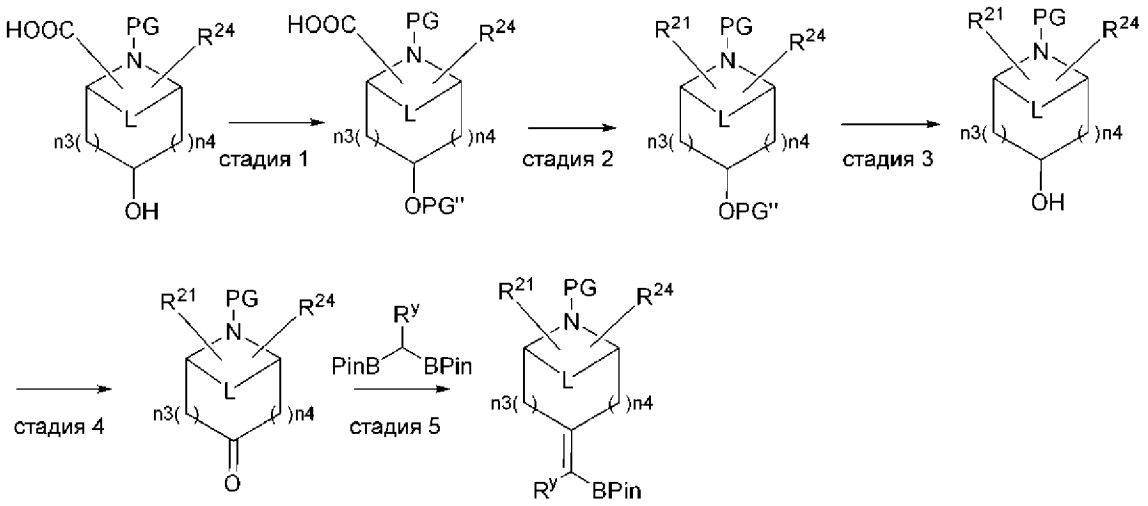
стадия 9: при приемлемой температуре, такой как, например, 80 °C и 130 °C, в присутствии приемлемого катализатора, такого как медь (Cu), в присутствии основания, такого как карбонат калия, в приемлемом растворителе, таком как диметилформамид. Альтернативно можно использовать источник меди (I), такой как CuI, в присутствии приемлемого диаминового лиганда, такого как транс-N, N'-диметилциклогексан -1,2-диамин, в присутствии неорганического основания, такого как карбонат калия, в апротонном растворителе, таком как диметилформамид, при температуре от 80 °C до 150 °C. В определенных случаях упомянутое превращение также может быть осуществлено с помощью нуклеофильного ароматического замещения с использованием неорганического основания, такого как трет-бутоксид калия или гидрид натрия и т. п., в апротонном растворителе, таком как диметилформамид, при температуре от 0 °C до 80 °C;

стадия 10: при приемлемой температуре, такой как, например, 100 °C, в присутствии приемлемого основания, такого как, например, карбонат калия, в присутствии приемлемого катализатора, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) ($Pd(dppf)Cl_2$), в приемлемом растворителе, таком как, например, диоксан или диметилформамид и вода.

Специалистам в данной области может быть понятно, что промежуточное соединение, полученное в схеме 10, может быть дополнительно переработано для получения соединений формулы (A) с использованием процедур, описанных в общих схемах, упомянутых выше, в частности в схеме 1 и схеме 3.

Схема 11

В целом, промежуточные соединения, как описано в схеме 11, можно получать в соответствии со следующей схемой реакции. В схеме 11 PG представляет собой приемлемую защитную группу, такую как, например, трет-бутилоксикарбонил, все остальные переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения. BPin представляет собой 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.



Стадия 1: если PG'' = силилсодержащая защитная группа, такая как трет-бутилдиметилсилил, при приемлемой температуре в диапазоне от комнатной температуры до 80 °C, например, при комнатной температуре, в присутствии основания, такого как имидазол, в присутствии приемлемого реагента, такого как трет-бутилдиметилсилилхлорид, в приемлемом растворителе, таком как DMF. Если PG'' представляет собой другую защитную группу, как определено в настоящем документе, можно использовать общие условия защиты, известные специалистам в данной области.

Стадия 2: при приемлемой температуре от комнатной температуры до 60 °C, например, при комнатной температуре, например, в присутствии приемлемого галоидного алкила, в присутствии приемлемого основания, такого как K_2CO_3, в присутствии приемлемого фотокатализатора, такого как [4,4′-бис(1,1-диметилэтил)-2,2′-бипиридин-N^1,$N^{1'}$]бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридинил-N]фенил-C]иридия (III) гексафторфосфат, $[Ir\{dF(CF_3)ppy\}_2(dtbpy)]PF_6$, в присутствии приемлемой соли никеля, такой как $NiCl_2$·диметоксиэтан, в присутствии приемлемого лиганда, такого как 4-4′-диметокси-2-2′-бипиридин, в приемлемом растворителе, таком как ацетонитрил, и в присутствии воды в качестве добавки, с использованием синего светодиодного излучения (Johnston, C., Smith, R., Allmendinger, S. *et al.* Metallaphotoredox-catalysed sp^3–sp^3 cross-coupling of carboxylic acids with alkyl halides. *Nature* **536,** 322–325 (2016)).

Стадия 3: при приемлемой температуре, такой как комнатная температура, в присутствии приемлемого источника фторида, такого как фторид тетрабутиламмония, в приемлемом растворителе, таком как тетрагидрофуран. Когда PG представляет собой другую защитную группу, как определено в настоящем документе, можно использовать общие условия защиты, известные специалистам в данной области.

Стадия 4: при приемлемой температуре, такой как от -78 °C до 40 °C, в присутствии периодинана Десса — Мартина, в приемлемом растворителе, таком как дихлорметан.

Также могут быть использованы другие способы окисления, известные специалистам в данной области.

Стадия 5: при приемлемой температуре, такой как, например, -78 °C, в присутствии приемлемого депротонирующего реагента, такого как, например, н-бутиллитий, в присутствии приемлемого реагента, такого как 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (HTMP), в приемлемом растворителе, таком как тетрагидрофуран.

Следует понимать, что при наличии подходящих функциональных групп соединения различных формул или любые промежуточные соединения, используемые при их получении, могут быть дополнительно дериватизированы посредством одного или более стандартных способов синтеза, включающих реакции конденсации, замещения, окисления, восстановления или расщепления. Конкретные подходы к замещению включают в себя обычные процедуры алкилирования, арилирования, гетероарилирования, ацилирования, сульфонилирования, галогенирования, нитрирования, формилирования и связывания.

Соединения формулы (I) могут быть синтезированы в виде рацемических смесей энантиомеров, которые могут быть отделены друг от друга в соответствии с известными в данной области процедурами разделения. Рацемические соединения формулы (I), содержащие основной атом азота, могут быть превращены в соответствующие диастереомерных солевые формы посредством приведения в реакцию с приемлемой хиральной кислотой. Упомянутые формы диастереомерных солей затем разделяют, например, посредством селективной или фракционной кристаллизации, и энантиомеры высвобождают из них с использованием щелочи. Альтернативный способ разделения энантиомерных форм соединений формулы (I) включает жидкостную хроматографию с использованием хиральной неподвижной фазы. Упомянутые чистые стереохимически изомерные формы также могут быть получены из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм соответствующих исходных материалов при условии, что реакция протекает стереоспецифично.

При получении соединений по настоящему изобретению может потребоваться защита удаленной функциональности (например, первичного или вторичного амина) промежуточных соединений. Необходимость такой защиты будет варьировать в зависимости от характера удаленной функциональности и условий способов получения. Подходящие аминозащитные группы (NH-Pg) включают в себя ацетил, трифторацетил, трет-бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (CBz) и 9-флуоренилметиленоксикарбонил (Fmoc). Необходимость такой защиты легко определяется специалистом в данной области. Общее описание защитных групп и их

использования см. в T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed., Wiley, Hoboken, New Jersey, 2007.

ФАРМАКОЛОГИЯ

Было обнаружено, что соединения настоящего изобретения блокируют взаимодействие менина с белками MLL и онкогенными белками слияния на основе MLL сами по себе или могут подвергаться метаболизму с переходом в (более) активную форму in vivo (пролекарства). Следовательно, соединения в соответствии с настоящим изобретением и фармацевтические композиции, содержащие упомянутые соединения, могут использоваться для лечения или профилактики, в частности лечения заболеваний, таких как рак, включая, без ограничений, лейкоз, миелодиспластический синдром (МДС) и миелопролиферативные новообразования (МПН); и диабет.

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

В частности, соединения в соответствии с настоящим изобретением и их фармацевтические композиции могут использоваться при лечении или профилактике миелодиспластического синдрома (МДС) или миелопролиферативных новообразований (МПН).

В частности, соединения в соответствии с настоящим изобретением и их фармацевтические композиции могут использоваться при лечении или профилактике

видов лейкоза, в частности видов лейкоза с мутацией нуклеофосмина (NPM1), например, NPM1c.

В частности, соединения в соответствии с настоящим изобретением и их фармацевтические композиции могут использоваться при лечении или профилактике AML, в частности видов лейкоза с мутацией нуклеофосмина (NPM1), (т. е. $NPM1^{mut}$ AML), более конкретно абстрактных AML с мутацией NPM1.

В частности, соединения в соответствии с настоящим изобретением и их фармацевтические композиции могут использоваться при лечении или профилактике видов лейкоза с перестройкой MLL, в частности AML или ALL с перестройкой MLL.

В частности, соединения в соответствии с настоящим изобретением и их фармацевтические композиции могут использоваться при лечении или профилактике видов лейкоза с изменениями гена MLL, в частности AML или ALL с изменениями гена MLL.

В частности, соединения в соответствии с настоящим изобретением и их фармацевтические композиции могут быть приемлемы для дозирования 1 р/сут (один раз в сутки).

В частности, соединения в соответствии с настоящим изобретением и их фармацевтические композиции могут быть приемлемы для лечения или профилактики гемобластоза у субъекта, демонстрирующего мутации гена NPM1 и/или изменения гена лейкоза смешанного происхождения (*MLL*; *MLL1*; *KMT2A*), лейкоза смешанного происхождения (MLL), лейкоза, связанного с MLL, лейкоза, ассоциированного с MLL, MLL-положительного лейкоза, MLL-индуцированного лейкоза, перестроенного смешанного лейкоза, лейкоза, ассоциированного с MLL, перестройки/изменения или перестройки/изменения гена MLL, острого лейкоза, хронического лейкоза, миелодиспластического синдрома (МДС), миелопролиферативных новообразований (МПН), инсулинорезистентности, предиабета, диабета или риска развития диабета, гипергликемии, хромосомной перестройки на хромосоме 11q23, диабета 1 типа, диабета 2 типа; стимулирования пролиферации клеток поджелудочной железы, где клетка поджелудочной железы представляет собой островковую клетку, бета-клетку, причем о пролиферации бета-клеток свидетельствует увеличение продукции бета-клеток или продукции инсулина; и для ингибирования взаимодействия менин-MLL, где целевой ген белка слияния с MLL представляет собой HOX или MEIS1 у человека.

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

Изобретение также относится к применению соединения формулы (I), его таутомера или стереоизомерной формы, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции в соответствии с изобретением для получения лекарственного средства.

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

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

Изобретение также относится к соединению формулы (I), его таутомеру, или стереоизомерной форме, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвату для применения при лечении или профилактике любого из заболеваний, упомянутых выше в настоящем документе.

Изобретение также относится к соединению формулы (I), его таутомеру, или стереоизомерной форме, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвату для применения при лечении или профилактике любого из заболеваний, упомянутых выше в настоящем документе.

Изобретение также относится к применению соединения формулы (I), его таутомера или стереоизомерной формы, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для получения лекарственного средства для лечения или профилактики любого из болезненных состояний, упомянутых выше в настоящем документе.

Соединения настоящего изобретения можно вводить млекопитающим, предпочтительно людям, для лечения или профилактики любого из заболеваний, упомянутых выше в настоящем документе.

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

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

Таким образом, изобретение также относится к способу лечения или профилактики любого из заболеваний, упомянутых выше в настоящем документе, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с изобретением нуждающемуся в этом пациенту.

Специалист в данной области поймет, что терапевтически эффективным количеством соединений по настоящему изобретению является количество, достаточное для проявления терапевтической активности, и что это количество варьируется, *inter alias*, в зависимости от типа заболевания, концентрации соединения в терапевтическом составе и состояния больного. Терапевтически эффективное суточное количество может составлять от около 0,005 мг/кг до 100 мг/кг. Количество соединения в соответствии с настоящим изобретением, также называемого в настоящем документе активным ингредиентом, которое требуется для достижения терапевтического эффекта, может варьировать в каждом конкретном случае, например, в зависимости от конкретного соединения, способа введения, возраста и состояния реципиента, а также конкретного расстройства или заболевания, которое подлежит лечению. Способ лечения также может включать введение активного ингредиента по схеме от одного до четырех раз в сутки. В этих способах лечения соединения в соответствии с изобретением предпочтительно получают перед введением.

В настоящем изобретении также предложены композиции для профилактики или лечения расстройств, упомянутых в настоящем документе. Упомянутые композиции содержат терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), его таутомера или стереоизомерной формы, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Несмотря на то что активный ингредиент можно вводить отдельно, предпочтительно, чтобы он был представлен в виде фармацевтической композиции. Соответственно, в настоящем изобретении дополнительно представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Носитель или разбавитель должны быть «приемлемыми» в том смысле, что они совместимы с другими ингредиентами композиции и не вредны для их реципиентов.

Фармацевтические композиции могут быть получены посредством любых способов, хорошо известных в области фармации, например, с использованием таких способов, которые описаны в Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18^{th} ed., Mack Publishing Company, 1990, см., в частности, Part 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture).

Соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. Комбинированная терапия включает в себя введение одной фармацевтической лекарственной формы, которая содержит соединение по настоящему изобретению и одного или более дополнительных терапевтических агентов, а также введение соединения по настоящему изобретению и каждого дополнительного терапевтического агента в своем отдельном фармацевтическом дозированном составе.

Таким образом, вариант осуществления настоящего изобретения относится к продукту, содержащему в качестве первого активного ингредиента соединение в соответствии с изобретением и в качестве дополнительного активного ингредиента один или более противораковых агентов в виде комбинации препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения при лечении пациентов, страдающих онкологическим заболеванием.

Один или более других медицинских препаратов и соединение в соответствии с настоящим изобретением можно вводить одновременно (например, в виде отдельных или составных композиций) или последовательно в любом порядке. В последнем случае два или более соединений будут вводить в течение периода времени и в количестве и способом, которые достаточны для обеспечения достижения благоприятного или синергетического эффекта. Следует понимать, что предпочтительный способ и порядок введения, а также соответствующие дозировки и схемы дозирования для каждого компонента комбинации будут зависеть от конкретного другого вводимого медицинского препарата и соединения настоящего изобретения, способа их введения, конкретного состояния, в частности опухоли, которая подлежит лечению, и конкретного хозяина, который подлежит лечению.

Представленные ниже примеры дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение.

ПРИМЕРЫ

Несколько способов получения соединений настоящего изобретения проиллюстрированы в следующих примерах. Если не указано иное, все исходные материалы были получены от коммерческих поставщиков и использованы без дополнительной очистки или, в качестве альтернативы, могут быть синтезированы специалистом в данной области с использованием хорошо известных способов.

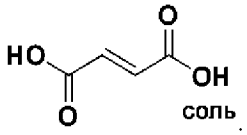
Сокращение	**Значение**
CH_3COONH_4	ацетат аммония
1,2-DCE	1,2-дихлорэтан
насыщ.	насыщенный
°C	градус Цельсия
AcOH или CH_3COOH	уксусная кислота
Ac_2O	уксусный ангидрид
водн.	водный
атм	атмосфера
BH3·THF	Комплекс боран-тетрагидрофуран
Boc или boc	трет-бутилоксикарбонил
BOC-ангидрид	ди-*трет*-бутилдикарбонат
BPin или PinB	4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан
Celite	диатомовая земля
CO_2	диоксид углерода
Cs_2CO_3	карбонат цезия
CPME	циклопентилметиловый эфир
DCM или CH2Cl2	дихлорметан
DEA	диэтаноламин
DEE	диэтиловый эфир
DIEA или DIPEA	*N*-этил-*N*-(пропан-2-ил)пропан-2-амин
DMA	*N*,*N*-диметилацетамид
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	*N*,*N*-диметилформамид
DMSO	(метансульфинил)метан
ДСК	дифференциальная сканирующая калориметрия
EDCI или EDCI·HCl	3-{[(этилимино)метилиден]амино}-*N*,*N*-диметилпропан-1-амин
ee	энантиомерный избыток

Сокращение	Значение
ИЭР	Ионизация электрораспылением
EtOAc или EA	этилацетат
EtOH	этанол
FA	муравьиная кислота
КФХ	колоночная флэш-хроматография
ч	час (-ы)
HATU	1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат
HCl	соляная кислота
Hex	гексан
HOBt	1-гидроксибензотриазол
IBX	2-йодоксибензойная кислота
Insolute® SCX-3	катионообменная смола этилбензолсульфоновой кислоты
Ir[*d*F(CF_3)ppy]$_2$(dtbpy))PF6	[4,4′-бис(1,1-диметилэтил)-2,2′-бипиридин-N1,N1′]бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридинил-N]фенил-C]иридия (III) гексафторфосфат
изо-$PrNH_2$ или изо-PrNH	изопропиламин
изо-PrOH, изо-PrOH или IPA	изопропиловый спирт
IPAC	изопропилацетат
K_2CO_3	карбонат калия
KOAc	ацетат калия
ЖХМС	жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
$LiAlH_4$	лития алюмогидрид
Li-HMDS или LiHMDS	бис(триметилсилил)амид лития
М или н.	моль/л
MeCN или CH_3CN	ацетонитрил
MeI	йодметан
MeOH	метанол
мг	миллиграмм
мин	минута (-ы)
мл	миллилитр
ммоль	миллимоль
m-CPBA	мета-хлорпероксибензойная кислота

Сокращение	Значение
MC:	масс-спектрометрия
N_2	азот
Na_2CO_3	карбонат натрия
Na_2SO_4	сульфат натрия
$NaBH(OAc)_3$	триацетоксиборгидрид натрия
$NaBH_3CN$	цианоборгидрид натрия
Na_4EDTA	тетранатриевая соль этилендиаминетрауксусной кислоты
$NaHCO_3$	гидрокарбонат натрия
NaOAc	ацетат натрия
NaOH	гидроксид натрия
NH_3	аммоний
$NH_3.H_2O$ или NH_4OH	гидроксид аммония
NH_4HCO_3	гидрокарбонат аммония
н-BuLi	н-бутиллитий
NBS	N-бромсукцинимид
NH_4Cl	хлорид аммония
NMP	1-метил-2-пирролидинон
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
$Pd(PPh_3)_4$	тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
Pd/C	палладий на угле
PE	петролейный эфир
PIDA	диацетоксийодбензол или диацетат йодбензола
Преп. ВЭЖХ	препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография
Преп. СФХ	препаративная сверхкритическая флюидная хроматография
Преп. ТСХ	препаративная тонкослойная хроматография
Rf	коэффициент удерживания
$Rh_2(OAc)_4$	ацетат родия
ОФ	Обращенная фаза (обращенно-фазовая)
комн. темп.	комнатная температура
RuPhos Pd G4 /	Палладий, [2′,6′-бис(1-метилэтокси)[1,1′-бифенил]-

Сокращение	Значение
предкатализатор 4-го поколения RuPhos Pd	2-ил]дициклогексилфосфин-кР](метансульфонат-кО)[2′-(метиламино-кN)[1,1′-бифенил]-2-ил-кС]-, (SP-4-3)-(ACI) CAS № 1599466-85-9
насыщ.	насыщенный
СФХ	сверхкритическая флюидная хроматография
смола пропилсульфоновой кислоты SiliaBon®	пропилсульфоновая кислота, связанная с подложкой неподвижной фазы диоксида кремния
Diamine SiliaMetS®	N1-пропилэтан-1,2-диамин, связанный с подложкой неподвижной фазы диоксида кремния
трет-бутил	*трет*-бутил
трет-BuOK	калия *трет*-бутоксид
T_3P	пропилфосфоновый ангидрид
TEA или Et_3N	триэтиламин
темп.	температура
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
$T_{начало}$	температура, при которой происходит начало плавления (измерение ДСК)
Ts	тозил
УФ	ультрафиолетовое излучение
об./об.	объем/объем
масс./об.	масса/объем
масс./масс.	масса/масса
$ZnCl_2$	хлорид цинка
XantPhos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

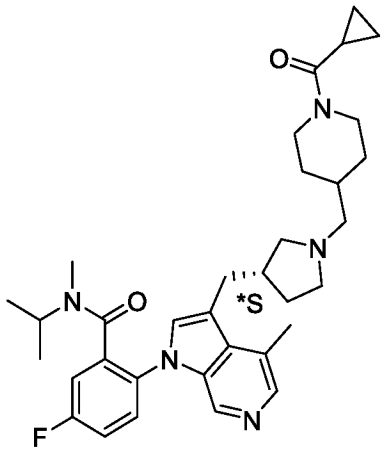
Как понятно специалисту в данной области, соединения, синтезированные с использованием указанных протоколов, могут существовать в виде сольвата, например гидрата, и/или содержать остаточный растворитель или незначительные примеси. Соединения или промежуточные соединения, выделенные в солевой форме, могут представлять собой целочисленные стехиометрические, т. е. моно- или дисоли, или промежуточную стехиометрическую форму. Если промежуточное соединение или соединение в экспериментальной части ниже обозначено как «соль HCl» без указания количества эквивалентов HCl, это означает, что количество эквивалентов HCl не

определено. Этот же принцип будет также применяться и ко всем остальным солевым формам, указанным в экспериментальной части, например к «оксалатной соли», «соли HCOOH» («формиатной соли») или 

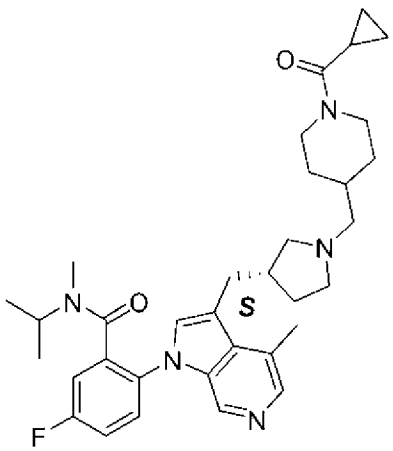
.

Стереохимическую конфигурацию для центров в некоторых соединениях можно обозначать «*R*» или «*S*», когда смесь (смеси) разделяли и абсолютная стереохимия была известна или когда был получен только один энантиомер, а абсолютная стереохимия была известна; для некоторых соединений стереохимическая конфигурация при указанных центрах была обозначена как «**R*» или «**S*», когда абсолютная стереохимия не определена (даже если связи нарисованы стереоспецифично), хотя соединение само по себе было выделено в виде одного стереоизомера и является энантиомерно чистым. В случае если соединение, обозначенное «*R», превращается в другое соединение, указание «*R» в полученном соединении получено от его исходного материала.

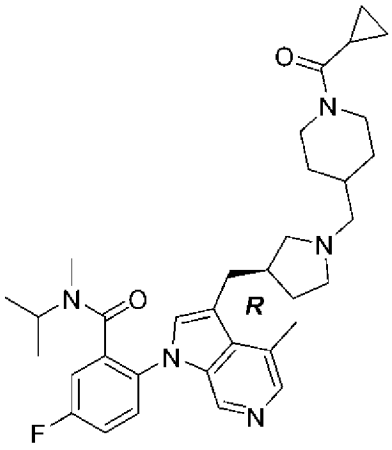
Например, будет понятно, что соединение 135



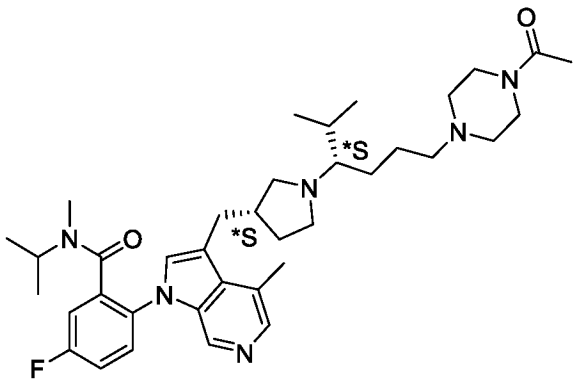
представляет собой



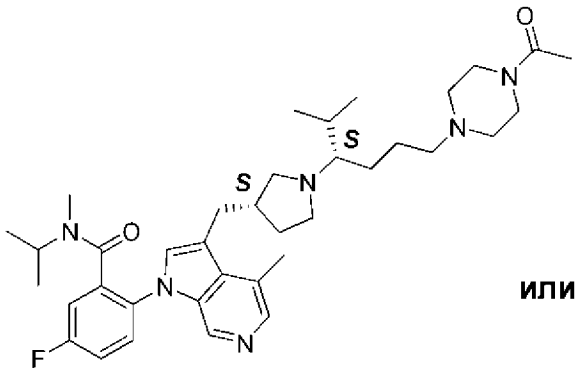
ИЛИ



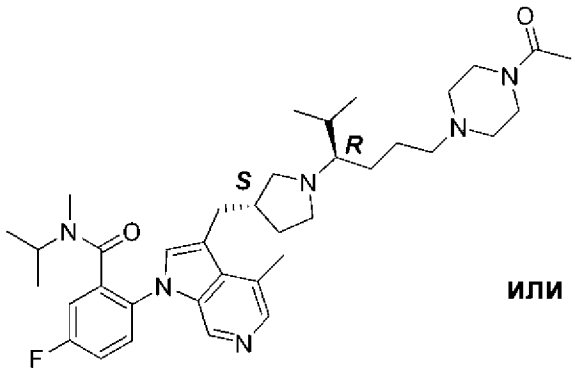
Для соединений, в которых стереохимическая конфигурация двух стереоцентров указана с помощью «*» (например, *R или *S), абсолютная стереохимия стереоцентров не определена (даже если связи нарисованы стереоспецифично), хотя соединение само по себе было выделено в виде одного стереоизомера и является энантиомерно чистым. В данном случае конфигурация первого стереоцентра, обозначенного «*», не зависит от конфигурации второго стереоцентра, обозначенного «*», в том же соединении. «*R» или «*S» для указанных молекул присваивается случайным образом. Аналогичным образом, для соединений, в которых стереохимическая конфигурация трех стереоцентров указана с помощью «*» (например, *R или *S), абсолютная стереохимия стереоцентров не определена (даже если связи нарисованы стереоспецифично), хотя соединение само по себе было выделено в виде одного стереоизомера и является энантиомерно чистым. В данном случае конфигурация стереоцентров, обозначенных «*», не зависит от конфигурации других стереоцентров, обозначенных «*», в том же соединении. «*R» или «*S» для указанных молекул присваивается случайным образом. Например, для соединения 9b



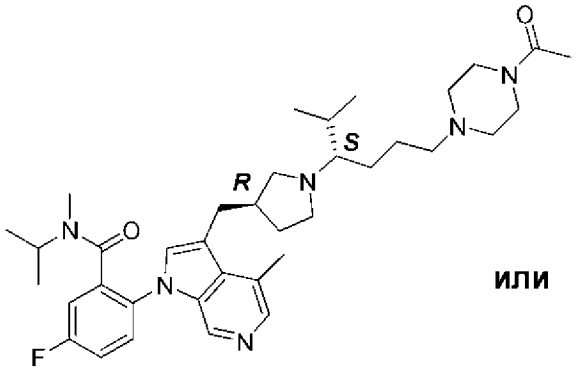
это означает, что соединение представляет собой



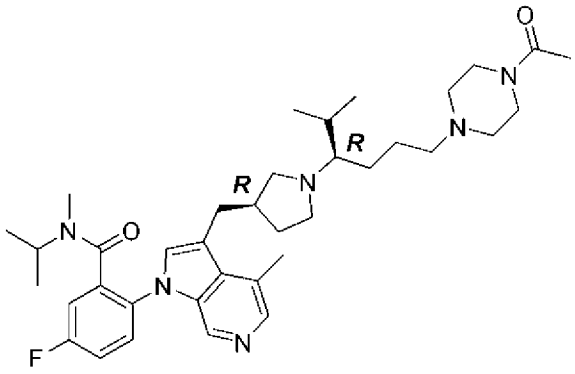
ИЛИ



ИЛИ



ИЛИ



Специалисту в данной области будет понятно, что приведенные выше абзацы в отношении стереохимических конфигураций также применимы к промежуточным соединениям.

Квалифицированному специалисту будет понятно, что, даже если это не указано явно в экспериментальных протоколах ниже, как правило, после очистки колоночной хроматографией собирали необходимые фракции и выпаривали растворитель.

Если стереохимия не указана, это означает, что это смесь стереоизомеров или стереохимия не определена, если не указано иное или не ясно из контекста.

Если стереоцентр обозначен «RS», это означает, что в указанном центре была получена рацемическая смесь, если не указано иное.

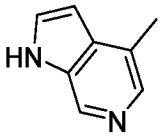
Двойная связь, обозначенная «EZ», означает, что соединение / промежуточное соединение получали в виде смеси E- и Z-изомеров.

Получение промежуточных соединений и соединений

Для промежуточных продуктов, которые использовались на следующей стадии реакции в виде неочищенного или частично очищенного промежуточного продукта, в некоторых случаях для такого промежуточного соединения на следующей стадии реакции молярные количества не упоминаются, или в протоколах реакций, описанных ниже, указаны альтернативные расчетные молярные количества или теоретические

молярные количества такого промежуточного соединения на следующей стадии реакции.

Получение промежуточного соединения 1:



К раствору 4-бром-1*H*-пирроло[2,3-*c*] пиридина (2 г, чистота 95%, 9,64 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (4 мл) добавляли 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (7,26 г, 50% в THF, 28,9 ммоль) и карбонат калия (4,0 г, 28,9 ммоль). Суспензию дегазировали и дважды заменяли N_2. В реакционную смесь добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (706 мг, 0,964 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100 °C и перемешивали при этой температуре в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в петролейном эфире от 0% до 80%, с получением промежуточного соединения 1 (1,01 г, чистота 95%, выход 75,3%).

Альтернативно промежуточное соединение 1 также может быть получено с помощью следующей процедуры:

В 4-горлую круглодонную колбу объемом 20 л добавляли 4-бром-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин (1330 г, 6750 ммоль, 1,00 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (493,9 г, 675 ммоль, 0,10 экв.), K_2CO_3 (2798,69 г, 20250,21 ммоль, 3,00 экв.), 1,4-диоксан (13 л), H_2O (2 л) и **2,4,6**-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (2542,01 г, 20250,21 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °C. Смеси позволяли охладиться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали под пониженным давлением. Полученную смесь разбавляли водой (15 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3 x 10 л) и органический слой промывали водой (2 x 5 л). Полученную жидкость сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием 10% метанолом в дихлорметане с получением промежуточного соединения 1 (640 г, выход: 72%) в виде серого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения 2:

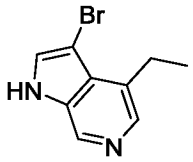
При 0 °C к раствору промежуточного соединения 1 (918 мг, чистота 95%, 6,6 ммоль) в DMF (60 мл) добавляли раствор *N*-бромсукцинимида (1,17 г, 6,6 ммоль) в DMF (10 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили водой и дважды экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в петролейном эфире от 0% до 60%, с получением промежуточного соединения 2 (1,14 г, чистота 97,1%, выход 79,5%) в виде белого твердого вещества.

Альтернативно промежуточное соединение 2 также может быть получено с помощью следующей процедуры:

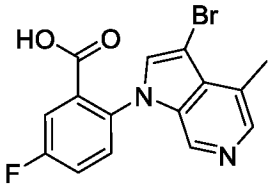
В 4-горлую круглодонную колбу объемом 10 л добавляли промежуточное соединение 1 (640 г, 4842,39 ммоль, 1,00 экв.) и DMF (5,00 л) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси порциями в течение 1 ч при комнатной температуре добавляли NBS (861,87 г, 4842,40 ммоль, 1,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 минут при комнатной температуре. Реакцию гасили посредством добавления водного раствора $Na_2S_2O_3$ (10 л, 10% (масс./об.)) при комнатной температуре. Водный слой экстрагировали EtOAc (3 x 5 л) и органический слой промывали солевым раствором (1 x 5 л). Полученную жидкость сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием 20% этилацетатом в петролейном эфире с получением промежуточного соединения 2 (800 г, выход: 78%) в виде серого твердого вещества.

Следующие промежуточные соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 2

Промеж. соед. №	**Структура**	**Исходные материалы**
Промежуточное соединение 3		4-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин

Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Промежуточное соединение 350		4-этил-1*H*-пирроло[2,3-c]пиридин

Получение промежуточного соединения 4:

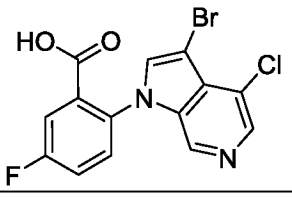
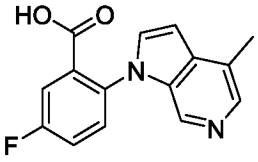
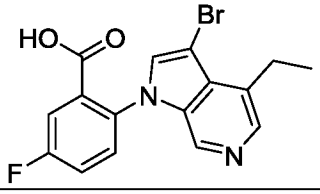


К раствору промежуточного соединения 2 (1,14 г, чистота 97,1%, 5,24 ммоль) в DMF (80 мл) добавляли 5-фтор-2-йодбензойную кислоту (1,40 мг, 5,24 ммоль), порошок меди (333 мг, 5,24 ммоль) и карбонат калия (2,18 г, 15,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100 °C и перемешивали при этой температуре в течение ночи. После охлаждения смеси до комн. темп. реакционную смесь концентрировали и полученный остаток подкисляли HCl (1 н.) до pH = ~3. Полученную смесь фильтровали, и осадок на фильтре дважды промывали водой. Осадок на фильтре сушили в условиях вакуума с получением неочищенного промежуточного соединения 4 (1,8 г, чистота 91%, выход 89,4%) в виде желтого твердого вещества.

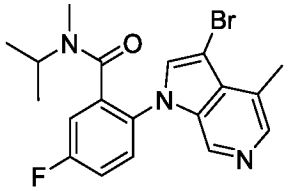
Альтернативно промежуточное соединение 4 также может быть получено с помощью следующей процедуры:

В 4-горлую круглодонную колбу объемом 10 л добавляли промежуточное соединение 2 (560 г, 2653,24 ммоль, 1,00 экв.), Cu (252,91 г, 3979,87 ммоль, 1,50 экв.), K_2CO_3 (1100,08 г, 7959,74 ммоль, 3,00 экв.) и 5-фтор-2-йодбензойную кислоту (705,79 г, 2653,24 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (6,00 л) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч при 100 °C в атмосфере азота. Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали DMF (1 x 5 л) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляли водой (8 л). Смесь подкисляли до pH 3 водным раствором HCl (конц.). Выпавшие в осадок твердые вещества собирали фильтрованием и промывали водой (3 x 3 л). Полученное твердое вещество сушили в условиях вакуума с получением промежуточного соединения 4 (1300 г, неочищенного) в виде серого твердого вещества.

Следующие промежуточные соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 4

Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Промежуточное соединение 5		Промежуточное соединение 3
Промежуточное соединение 110		Промежуточное соединение 1
Промежуточное соединение 351		Промежуточное соединение 350

Получение промежуточного соединения 6:



При 0 °C к раствору промежуточного соединения 4 (1,8 г, чистота 91%, 4,69 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли HATU (4,46 г, 11,7 ммоль), *N*,*N*-диизопропилэтиламин (3,03 г, 23,5 ммоль) и *N*-метилпропан-2-амин (858 мг, 11,7 ммоль). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя метанолом в дихлорметане от 0% до 5%, с получением промежуточного соединения 6 (2,0 г, чистота 93%, выход 98,1%) в виде желтого масла.

Альтернативно промежуточное соединение 6 также может быть получено с помощью следующей процедуры:

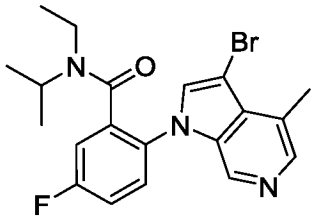
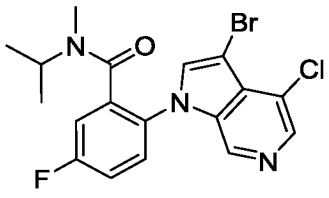
В 4-горлую круглодонную колбу объемом 20 л добавляли промежуточное соединение 4 (920 г, 2634,90 ммоль, 1,00 экв., то же, что и 1300 г неочищенного), DMF (7,5 л), HATU (1102,06 г, 2898,39 ммоль, 1,10 экв.) и DIEA (1021,63 г, 7904,70 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 минут при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляли **N-**

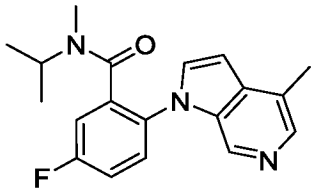
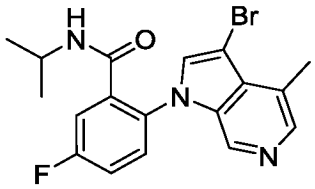
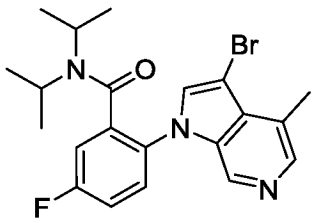
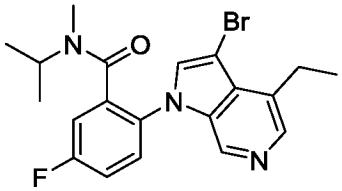
метилпропан-2-амин (211,99 г, 2898,39 ммоль, 1,10 экв.) по каплям в течение 10 мин при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакцию гасили посредством добавления воды (20 л) при комнатной температуре. Водный слой экстрагировали EtOAc (3 x 7 л), и органический слой промывали водой (3 x 5 л). Полученную жидкость сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием 50% этилацетатом в петролейном эфире (1 : 1) с получением промежуточного соединения 6 (700 г, выход: 66%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Альтернативный подход к получению промежуточного соединения 6

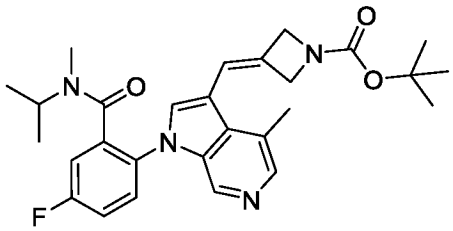
Промежуточное соединение 111 (1,3 г, 4,0 ммоль) растворяли в MeCN (40 мл). Затем добавляли $CuBr_2$ (2,7 г, 12 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После этого добавляли 7 н. NH_3/MeOH (20 мл). Реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение ~30 мин. Затем добавляли воду (40 мл) и изопропилацетат. Слои разделяли, и водный слой дважды экстрагировали изопропилацетатом. Органические слои комбинировали, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя метанолом в дихлорметане от 0% до 3%, с получением промежуточного соединения 6 (1,2 г, выход 72%) в виде оранжевого масла.

Следующие промежуточные соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 6

Промеж. соед. №	**Структура**	**Исходные материалы**
Промежуточное соединение 7		Промежуточное соединение 4 и *N*-этилпропан-2-амин
Промежуточное соединение 8		Промежуточное соединение 5 и *N*-метилпропан-2-амин

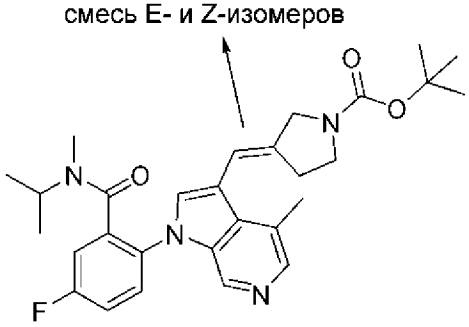
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Промежуточное соединение 111		Промежуточное соединение 110 и *N*-метилпропан-2-амин
Промежуточное соединение 317		Промежуточное соединение 4 и пропан-2-амин
Промежуточное соединение 345		Промежуточное соединение 4 и диизопропиламин
Промежуточное соединение 352		Промежуточное соединение 351 и *N*-метилпропан-2-амин

Получение промежуточного соединения 9:



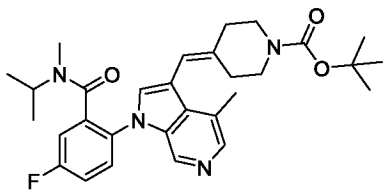
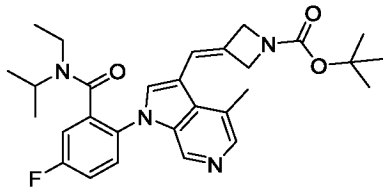
К смеси промежуточного соединения 6 (4 г, 4,312 ммоль), *трет*-бутил 3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метилен)азетидин-1-карбоксилата (2,92 г, 9,9 ммоль) и карбоната калия (2,7 г, 19,7 ммоль) в 1,4-диоксане (70 мл) и воде (23 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (724 мг, 0,99 ммоль). Смесь три раза дегазировали в атмосфере азота, и реакционную смесь перемешивали при 100 °C в атмосфере азота в течение 16 ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли H_2O и экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием 90% этилацетатом в петролейном эфире с получением промежуточного соединения 9 (1,8 г, чистота 45,7%, выход 38,7%) в виде желтого твердого вещества.

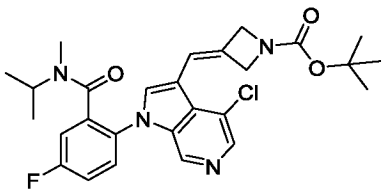
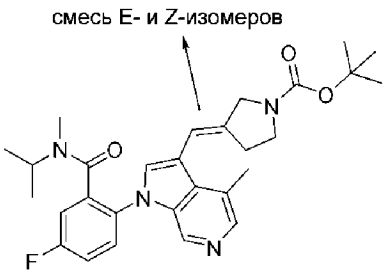
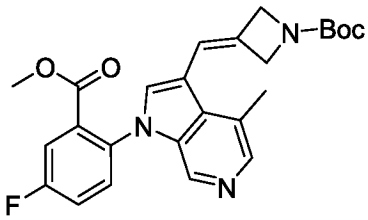
Получение промежуточного соединения 10:



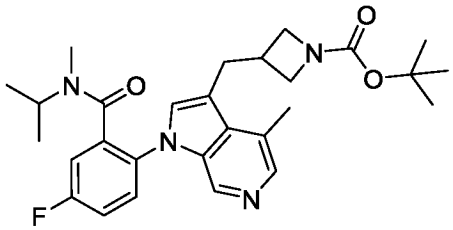
Смесь промежуточного соединения 6 (12,0 г, 29,8 ммоль), *трет*-бутил 3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метилен)пирролидин-1-карбоксилата (9,2 г, 29,8 ммоль) и карбоната калия (12,3 г, 89,1 ммоль) в 1,4-диоксане (120 мл) и воде (20 мл) дегазировали и дважды заменяли N_2. Добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (2,16 г, 2,95 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 100 °C и перемешивали при этой температуре в течение ночи. После охлаждения реакционной смеси до комн. темп. реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в петролейном эфире от 0% до 80% с получением промежуточного соединения 10 (12,0 г, выход 79,4%) в виде желтого масла.

Следующие промежуточные соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 10

Промеж. соед. №	**Структура**	**Исходные материалы**
Промежуточное соединение 11		Промежуточное соединение 6 и *трет*-бутил 4-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метилен)пиперидин-1-карбоксилат
Промежуточное соединение 12		Промежуточное соединение 7 и *трет*-бутил 3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метилен)азетидин-1-карбоксилат

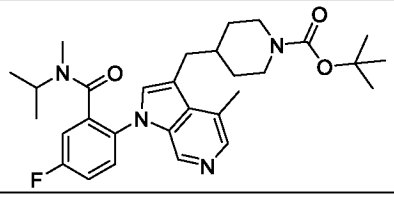
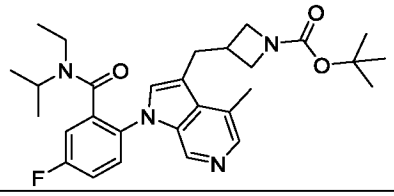
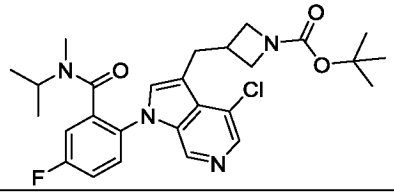
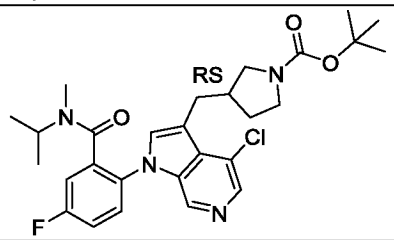
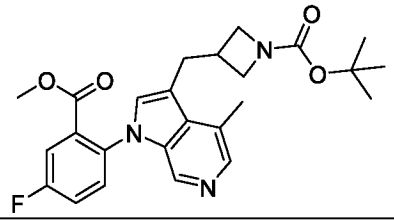
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Промежуточное соединение 13		Промежуточное соединение 8 и *трет*-бутил 3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метилен)пиперидин-1-карбоксилат
Промежуточное соединение 14		Промежуточное соединение 8 и *трет*-бутил-3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метилен)пирролидин-1-карбоксилат (смесь E- и Z-изомеров)
Промежуточное соединение 362		Промежуточное соединение 361 и *трет*-бутил 3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метилен)азетидин-1-карбоксилат

Получение промежуточного соединения 15:

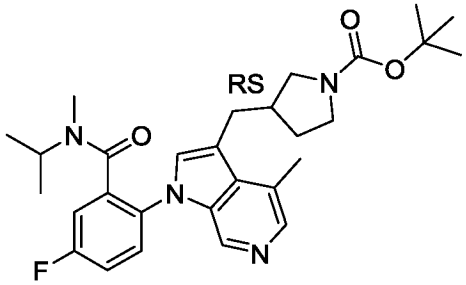


Смесь промежуточного соединения 9 (6,0 г, 12,2 ммоль) в метаноле (100 мл) дегазировали в атмосфере азота три раза. Добавляли 10% масс./масс. палладия на угле (3 г), и смесь дегазировали в атмосфере азота три раза. Смесь перемешивали при комн. темп. в атмосфере водорода (баллон) в течение 16 ч. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением промежуточного соединения 15 (5,2 г, чистота 97%, выход 83,7%) в виде желтого твердого вещества.

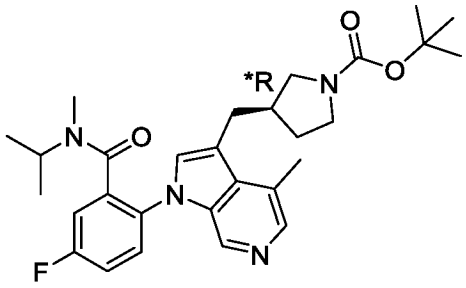
Следующие промежуточные соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 15

Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Промежуточное соединение 19		Промежуточное соединение 11
Промежуточное соединение 20		Промежуточное соединение 12
Промежуточное соединение 21		Промежуточное соединение 13
Промежуточное соединение 22		Промежуточное соединение 14
Промежуточное соединение 363		Промежуточное соединение 362

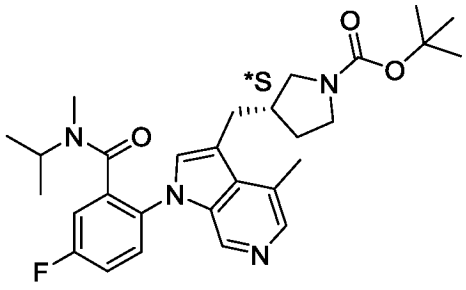
Получение промежуточных соединений 16, 17 и 18:



промежуточное соединение 16



промежуточное соединение 17



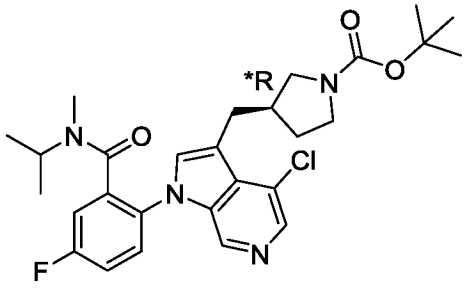
промежуточное соединение 18

К раствору промежуточного соединения 10 (2,5 г, чистота 93%, 4,59 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли 10% масс./масс. палладия на угле (1 г) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували H_2. Реакционную смесь нагревали до 30 °C и перемешивали при этой температуре в течение ночи. После охлаждения реакционной смеси до комн. темп. реакционную смесь фильтровали, и фильтрат очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя метанолом в дихлорметане от 0% до 5%, с получением промежуточного соединения 16 (2,5 г, чистота 93%, выход 99,6%) в виде желтого масла.

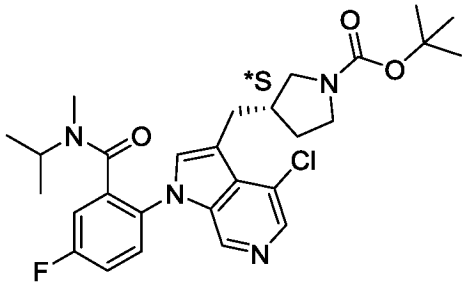
Промежуточное соединение 16 (8 г, чистота 95%, 14,9 ммоль) разделяли посредством хиральной IG-СФХ (условия разделения: колонка: IG; подвижная фаза: CO_2-IPA: 65 : 35, при 60 мл/мин; темп.: 40 °C; длина волны: 214 нм) с получением промежуточного соединения 17 (первая фракция, 3,29 г, чистота 98%, выход 42,4%) в виде желтого масла и промежуточного соединения 18 (вторая фракция, 3,36 г, чистота 98%, выход 43,3%) в виде желтого твердого вещества.

Способ 2 с помощью хиральной СФХ использовали для соответствия стереохимии промежуточного соединения 18 и промежуточного соединения 201, время удерживания = 5,97–6,10 мин.

Получение промежуточных соединений 23 и 24:



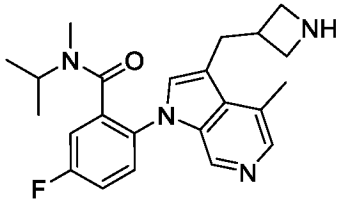
промежуточное соединение 23



промежуточное соединение 24

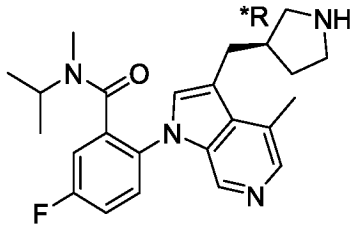
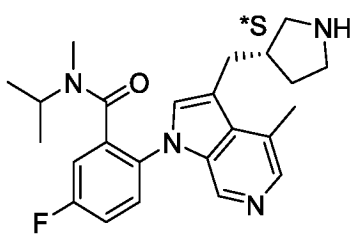
Промежуточное соединение 22 (1,40 г, 2,65 ммоль) разделяли посредством СФХ (DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм * 50 мм,10 мкм)); подвижная фаза: A: сверхкритический CO_2, B: 0,1% NH_3H_2O IPA; изократический: A : B = 55 : 45; расход: 200 мл/мин) с получением двух фракций. Первую фракцию собирали в виде промежуточного соединения 23 (620 мг, чистота 98,6%, выход 44%) в виде желтого твердого вещества. Вторую фракцию собирали в виде промежуточного соединения 24 (650 мг, чистота 99,9%, выход 46%) в виде желтого твердого вещества.

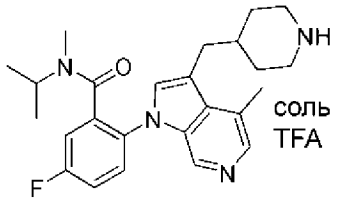
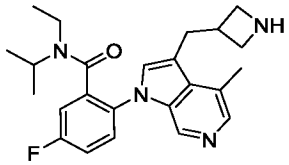
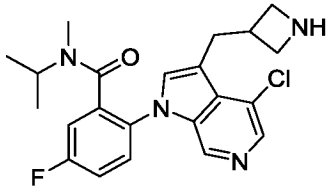
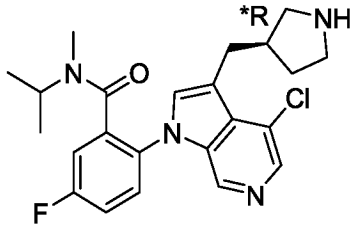
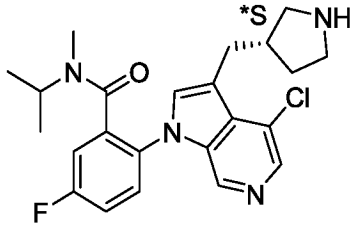
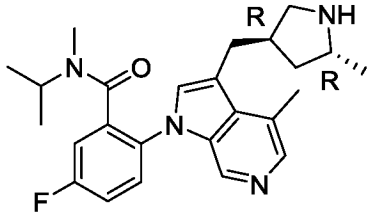
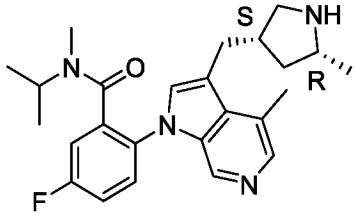
Получение промежуточного соединения 25:

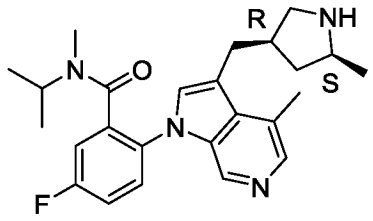
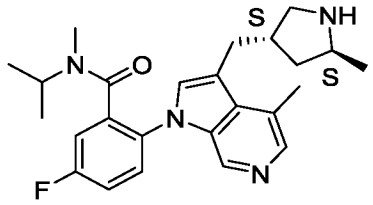
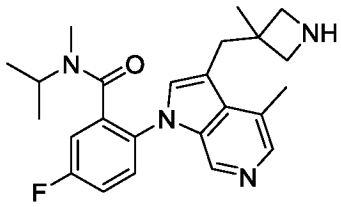
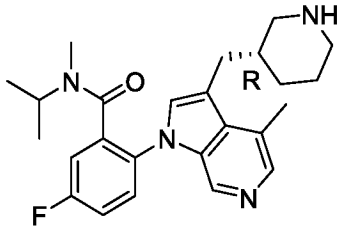
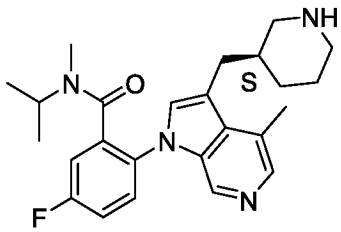
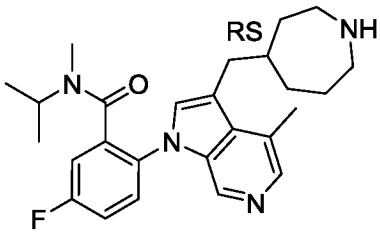
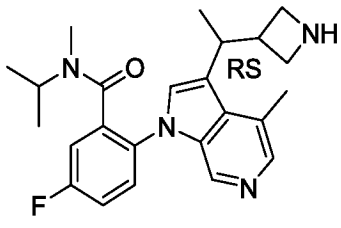


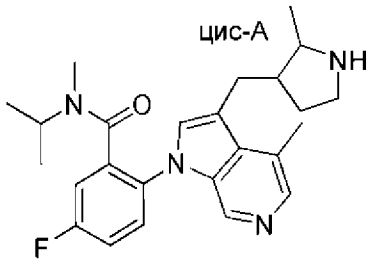
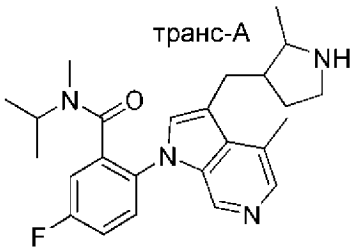
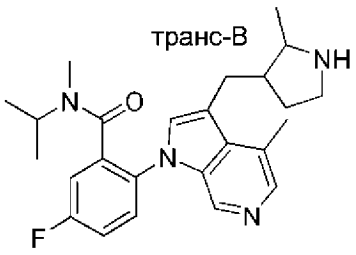
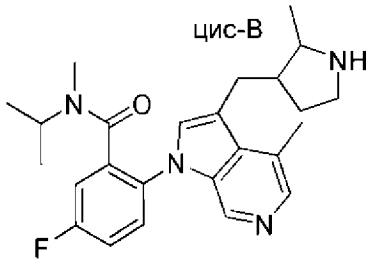
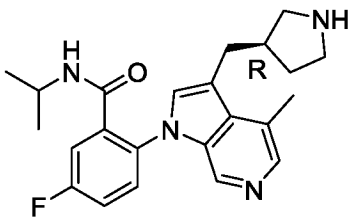
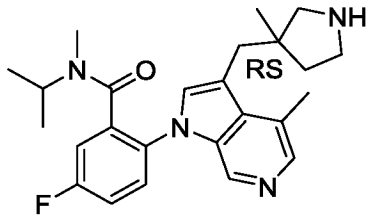
К охлажденному (ледяная баня) раствору промежуточного соединения 15 (1,1 г, 2,2 ммоль) в дихлорметане (14 мл) по каплям добавляли TFA (7 мл). Затем смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Растворитель удаляли посредством выпаривания, а остаток растворяли в DCM, доводили pH до 8~9 насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагировали DCM. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях вакуума с получением промежуточного соединения 25 (680 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества.

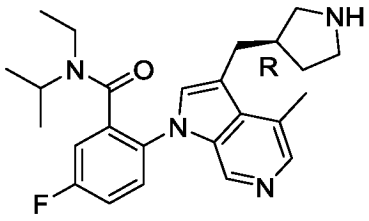
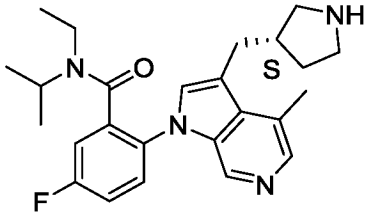
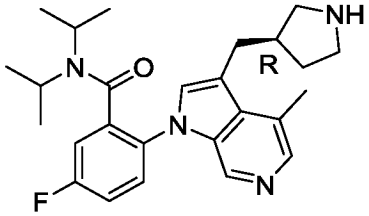
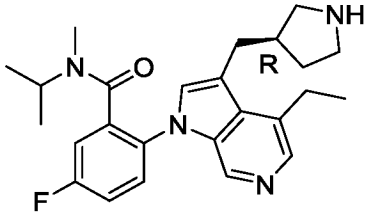
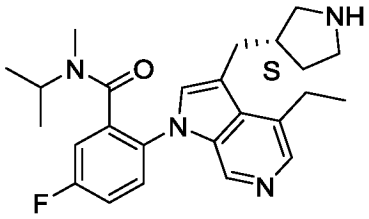
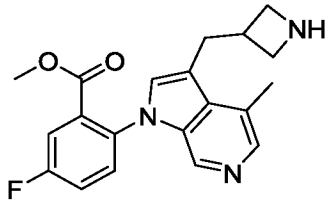
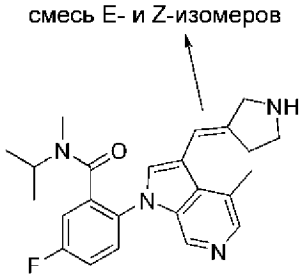
Следующие промежуточные соединения и соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 25

Промеж. соед. №	**Структура**	**Исходные материалы и способы**
Промежуточное соединение 26		Промежуточное соединение 17
Промежуточное соединение 27		Промежуточное соединение 18

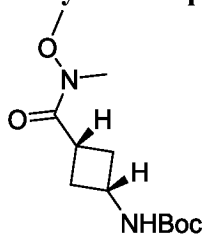
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы и способы
Промежуточное соединение 28		Промежуточное соединение 19 Реакционную смесь концентрировали с получением соли TFA
Промежуточное соединение 29		Промежуточное соединение 20
Промежуточное соединение 30		Промежуточное соединение 21
Промежуточное соединение 31		Промежуточное соединение 23
Промежуточное соединение 32		Промежуточное соединение 24
Соединение 503		Промежуточное соединение 184
Соединение 504		Промежуточное соединение 185

Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы и способы
Соединение 505		Промежуточное соединение 186
Соединение 522		Промежуточное соединение 187
Соединение 506		Промежуточное соединение 203
Промежуточное соединение 213		Промежуточное соединение 212
Промежуточное соединение 215		Промежуточное соединение 214
Промежуточное соединение 231		Промежуточное соединение 230
Промежуточное соединение 236		Промежуточное соединение 235

Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы и способы
Соединение 507		Промежуточное соединение 303a
Соединение 508		Промежуточное соединение 303b
Соединение 509		Промежуточное соединение 304a
Соединение 510		Промежуточное соединение 304b
Промежуточное соединение 319		Промежуточное соединение 318
Соединение 511		Промежуточное соединение 322

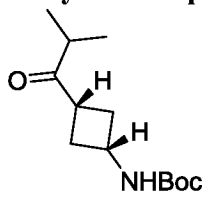
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы и способы
Промежуточное соединение 338		Промежуточное соединение 337
Промежуточное соединение 342		Промежуточное соединение 341
Промежуточное соединение 347		Промежуточное соединение 346
Промежуточное соединение 354		Промежуточное соединение 353
Промежуточное соединение 358		Промежуточное соединение 357
Промежуточное соединение 364		Промежуточное соединение 363
Промежуточное соединение 399		Промежуточное соединение 10

Получение промежуточного соединения 33:



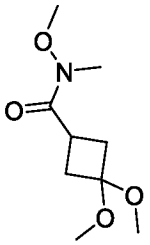
К раствору *цис*-3-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]-циклобутанкарбоновой кислоты (10,0 г, 46,5 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли HOBt (8,15 г, 60,3 ммоль), EDCI (11,6 г, 60,5 ммоль) и DIEA (30,0 мл, 182 ммоль) при 0 °C. Затем добавляли *N*,*O*-диметилгидроксиламина гидрохлорид (5,90 г, 60,5 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разбавляли этилацетатом (500 мл), промывали 1 М водн. раствором HCl (150 мл), насыщенным водн. раствором $NaHCO_3$ (100 мл x 2) и солевым раствором (300 мл x 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 33 (11,0 г, неочищенного) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение промежуточного соединения 34:



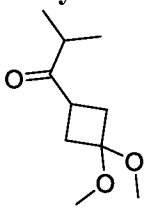
К раствору промежуточного соединения 33 (11,0 г, 6,97 ммоль) в THF (100 мл) добавляли изопропилмагния хлорид (64,0 мл, 128 ммоль, 2 М в THF) по каплям при 0 °C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере N_2. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водн. раствором NH_4Cl (100 мл). Смесь фильтровали через слой Celite®, и фильтрат экстрагировали этилацетатом (200 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в петролейном эфире от 0% до 15%, с получением промежуточного соединения 34 (6,30 г) в виде белого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения 35:



К раствору 3,3-диметоксициклобутанкарбоновой кислоты (12,0 г, 75 ммоль) в DCM (145 мл) добавляли T_3P (100 мл, 168 ммоль, 50% в EtOAc) и DIEA (64 мл, 372 ммоль) при 0 °C. Затем добавляли *N,O*-диметилгидроксиламина гидрохлорид (8,8 г, 89,5 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 35 (16,0 г, неочищенного), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

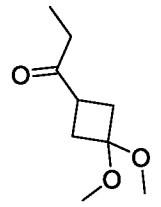
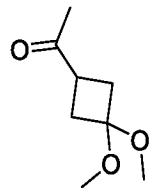
Получение промежуточного соединения 36:



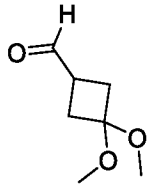
К раствору промежуточного соединения 35 (15,7 г, 77,7 ммоль) в THF (420 мл) добавляли изопропилмагния хлорид (178,5 мл, 232 ммоль, 2 М в THF) по каплям при 0 °C в атмосфере N_2. Реакционные смеси перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере N_2. Реакцию дважды проводили с 15,7 г промежуточного соединения 35, и соответствующие реакционные среды смешивали для обработки и очистки. Объединенную реакционную смесь выливали в ледяную воду и 10% водный раствор NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием 10% этилацетатом в гептане. Чистые фракции собирали и выпаривали досуха с получением 22 г (выход 76%) промежуточного соединения 36 в виде бесцветного масла.

Следующие промежуточные соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 36

Промеж. соед. №	**Структура**	**Исходные материалы**

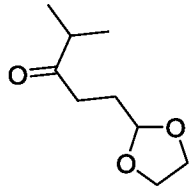
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Промежуточное соединение 37		3,3-диметоксициклобутанкарбоновая кислота и этилмагнийбромид
Промежуточное соединение 38		3,3-диметоксициклобутанкарбоновая кислота и метилмагнийбромид

Получение промежуточного соединения 39:



К раствору *N*,3,3-триметокси-*N*-метилциклобутанкарбоксамида (1,5 г) в THF (50 мл) по каплям добавляли 1 М алюмогидрид лития в THF (14 мл, 13,8 ммоль) при -78° С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при -78 °С в течение 3 часов. Смесь гасили декагидратом сульфата натрия, а затем фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 39 (неочищенное, 1,2 г) в виде бесцветного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

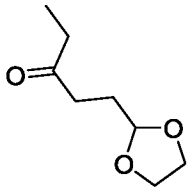
Получение промежуточного соединения 40:



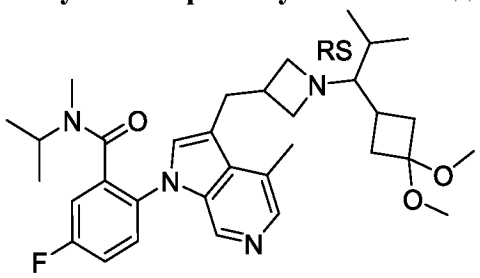
Смесь магния (6,0 г, 247 ммоль) и дийода (100 мг, 0,394 ммоль) в THF (100 мл) перемешивали при 25 °С. Затем к смеси медленно добавляли 2-(2-бромэтил)-1,3-диоксолан (20,0 г, 110 ммоль) в THF (50 мл) при поддержании внутренней температуры в диапазоне 20~30 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч, и в раствор медленно вводили *N*-метокси-*N* 2-диметилпропанамид (10,0 г, 76,24 ммоль) в THF (100 мл). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 8 часов. Смесь гасили 300 мл насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта,

который очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в петролейном эфире от 0% до 15%, с получением промежуточного соединения 40 (12,8 г, выход 67%) в виде бесцветного масла.

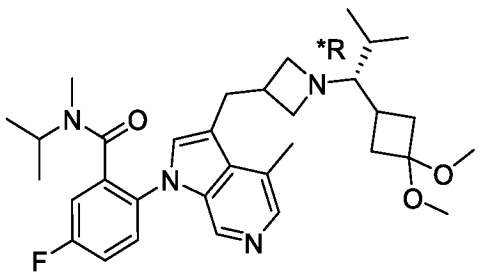
Следующее промежуточное соединение синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 40

Промеж. соед. №	**Структура**	**Исходные материалы**
Промежуточное соединение 41		*N*-метокси-*N*-метилпропионамид и 2-(2-бромэтил)-1,3-диоксолан

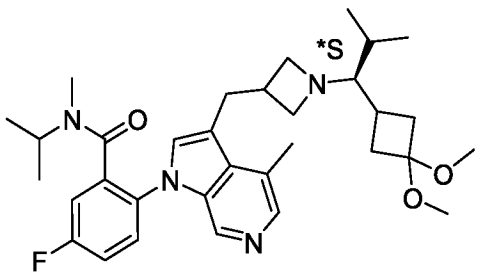
Получение промежуточных соединений 42, 42a и 42b:



промежуточное соединение 42



промежуточное соединение 42a

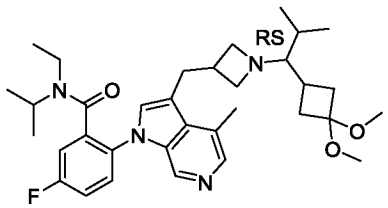
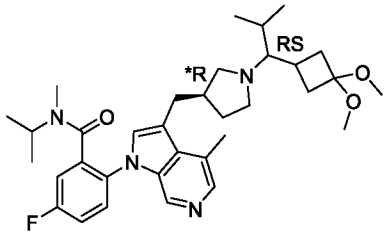
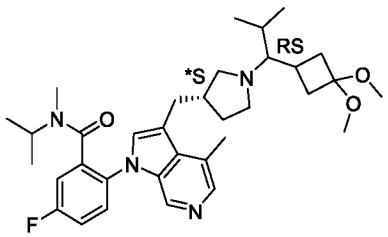
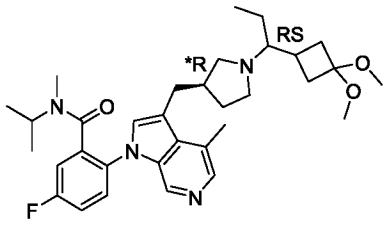
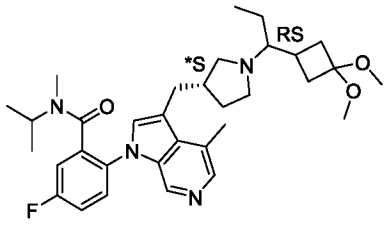


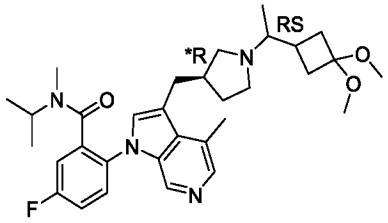
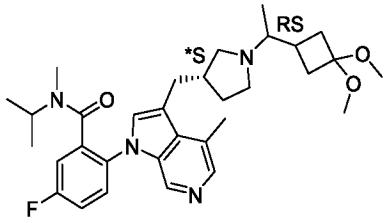
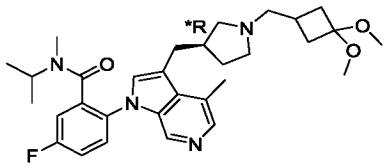
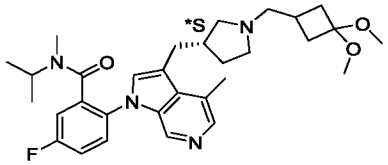
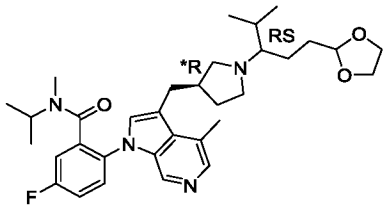
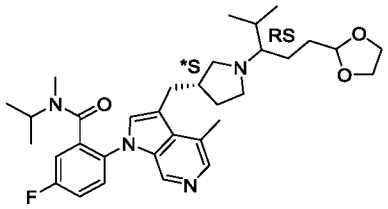
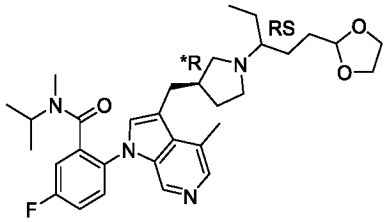
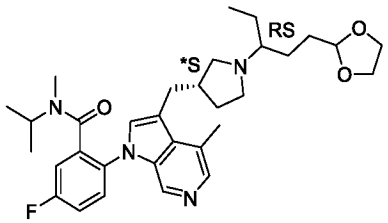
промежуточное соединение 42b

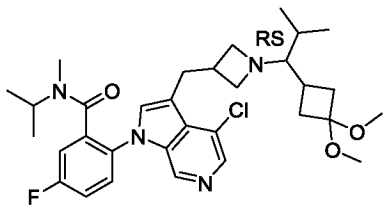
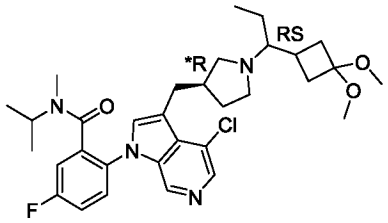
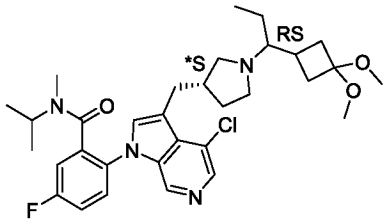
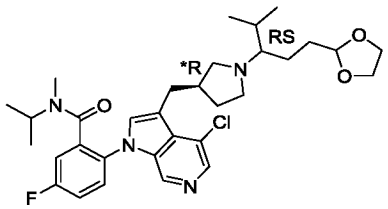
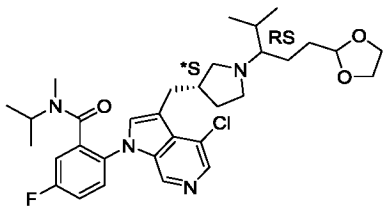
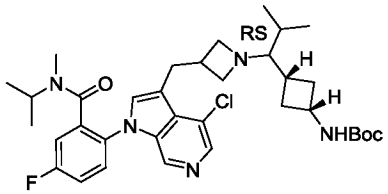
К раствору промежуточного соединения 25 (2,7 г, 6,844 ммоль) в метаноле (60 мл) добавляли промежуточное соединение 36 (5,0 г, 26,8 ммоль), цианоборгидрид натрия (2,149 г, 34,197 ммоль) и дихлорид цинка (932 мг, 6,837 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в герметичной пробирке в течение 16 ч. После охлаждения реакционной смеси до комн. темп. реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 10% метанолом в дихлорметане,

с получением промежуточного соединения 42 (3,8 г) в виде белого твердого вещества, которое разделяли посредством хиральной преп. ВЭЖХ на отдельные энантиомеры (условие разделения: колонка: Chiralpak IA 5 мкм 20 * 250 мм; подвижная фаза: Hex: IPA: DEA = 85: 15: 0,3 при 25 мл/мин; темп.: 30 °C; длина волны: 230 нм) с получением первой фракции как промежуточного соединения 42a (1,03 г, выход 26,6%) в виде белого твердого вещества и второй фракции как промежуточного соединения 42b (1,16 г, выход 30,0%) в виде белого твердого вещества.

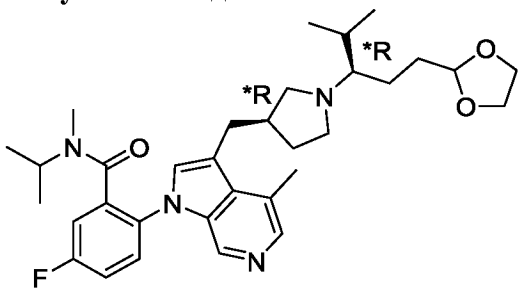
Следующие промежуточные соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 42

Промеж. соед. №	**Структура**	**Исходные материалы**
Промежуточное соединение 43		Промежуточные соединения 29 и 36
Промежуточное соединение 44		Промежуточное соединение 26 и 36
Промежуточное соединение 45		Промежуточные соединения 27 и 36
Промежуточное соединение 46		Промежуточное соединение 26 и 37
Промежуточное соединение 47		Промежуточное соединение 27 и 37

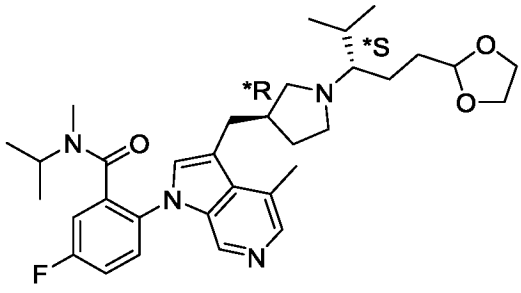
Промеж. соед. №	**Структура**	**Исходные материалы**
Промежуточное соединение 48		Промежуточное соединение 26 и 38
Промежуточное соединение 49		Промежуточное соединение 27 и 38
Промежуточное соединение 50		Промежуточное соединение 26 и 39
Промежуточное соединение 51		Промежуточное соединение 27 и 39
Соединение 512		Промежуточное соединение 26 и 40
Соединение 513		Промежуточное соединение 27 и 40
Соединение 514		Промежуточное соединение 26 и 41
Соединение 515		Промежуточное соединение 27 и 41

Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Промежуточное соединение 56		Промежуточное соединение 30 и 36
Промежуточное соединение 57		Промежуточное соединение 31 и 37
Промежуточное соединение 58		Промежуточное соединение 32 и 37
Соединение 370		Промежуточное соединение 31 и 40
Соединение 373		Промежуточное соединение 32 и 40
Соединение 525		Промежуточное соединение 30 и 34

Получение соединений 366 и 367:



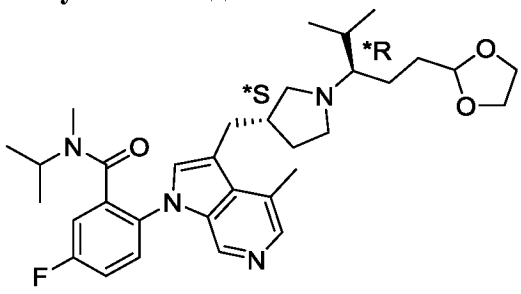
Соединение 366



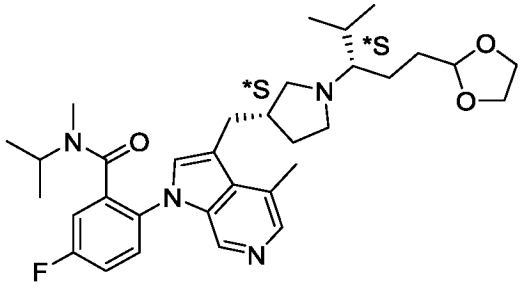
Соединение 367

Соединение 512 (1,0 г, 1,77 ммоль) разделяли посредством СФХ (условие разделения: колонка DAICEL CHIRALCEL OD (250 мм * 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: A: 0,1% NH_3H_2O, B: MeOH, A: B = 80: 20 при 200 мл/мин; темп. колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; темп. в насадке: 60 °C; темп. испарителя: 20 °C; темп. триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм). Собирали чистые фракции, и летучие вещества удаляли в условиях вакуума. Первую фракцию собирали как соединение 366 (220 мг), а вторую фракцию собирали как соединение 367 (200 мг) в виде белого твердого вещества.

Получение соединений 368 и 369:



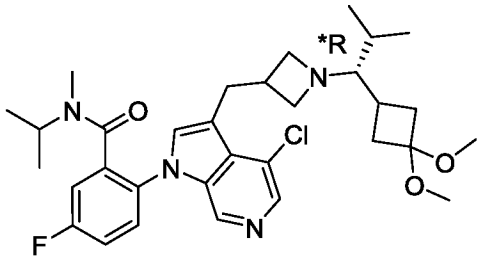
Соединение 368



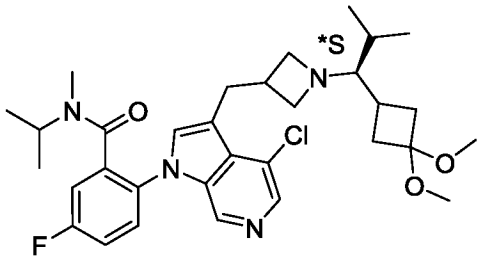
Соединение 369

Соединение 513 (1,0 г, 1,77 ммоль) разделяли посредством СФХ (условие разделения: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм * 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: A: 0,1% NH_3H_2O, B: IPA, A: B = 75 : 25 при 200 мл/мин; темп. колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; темп. в насадке: 60 °C; темп. испарителя: 20 °C; темп. триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм). Собирали чистые фракции, и летучие вещества удаляли в условиях вакуума. Первую фракцию собирали как соединение 368 (380 мг, чистота 94,8%, выход 36%), а вторую фракцию собирали как соединение 369 (280 мг, чистота 83,5%, выход 23%) в виде белого твердого вещества.

Получение промежуточных соединений 56a и 56b:



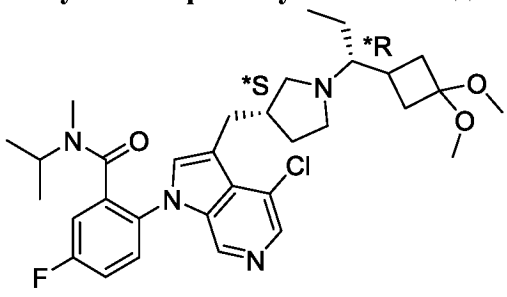
промежуточное соединение 56a



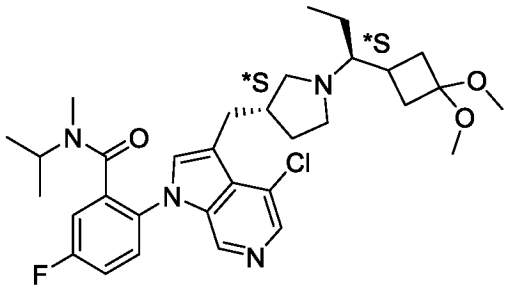
промежуточное соединение 56b

Промежуточное соединение 56 (700 мг, 1,20 ммоль) разделяли посредством СФХ (условие разделения: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: A: сверхкритический CO_2, B: 0,1% NH_3H_2O IPA, A : B = 65 : 35 при 70 мл/мин). Чистые фракции собирали, и растворитель выпаривали в условиях вакуума с получением продуктов. Первую фракцию собирали как промежуточное соединение 56a (280 мг, чистота 100%, выход 40,0%) в виде бесцветного масла, а вторую фракцию собирали как промежуточное соединение 56b (300 мг, чистота 99,8%, выход 42,8%) в виде бесцветного масла.

Получение промежуточных соединений 58a и 58b:



Промежуточное соединение 58a

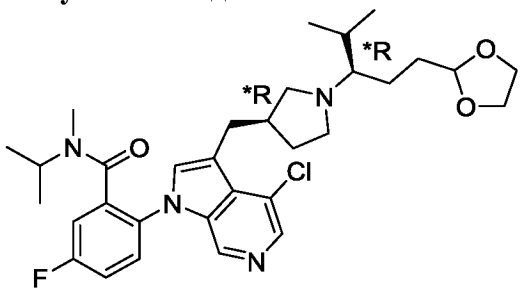


промежуточное соединение 58b

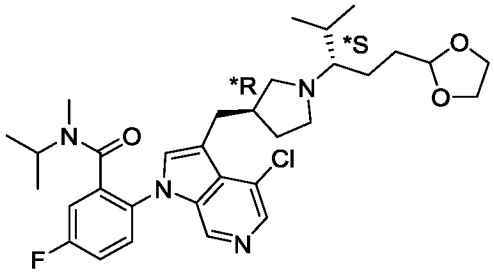
Промежуточное соединение 58 (210 мг, 0,36 ммоль) разделяли посредством СФХ (условие разделения: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм * 30 мм, 10 мкм)); подвижная фаза: A: сверхкритический CO_2, B: 0,1% NH_3H_2O IPA, A : B = 75 : 25 при 60 мл/мин; темп. колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; темп. в насадке: 60 °C; темп. испарителя: 20 °C; темп. триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм). Чистую фракцию

собирали, и растворитель выпаривали в условиях вакуума. Первую фракцию собирали как промежуточное соединение 58a (92,0 мг, чистота 98,8%, выход 24,7%) в виде желтого масла, а вторую фракцию собирали как промежуточное соединение 58b (70,0 мг, чистота 98,7%, выход 18,8%) в виде желтого масла.

Получение соединений 371 и 372:



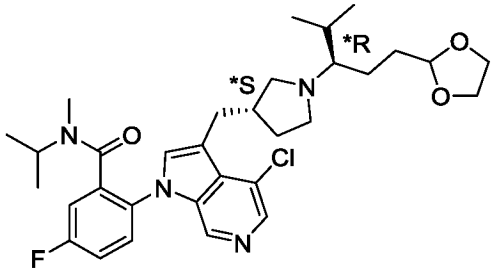
Соединение 371



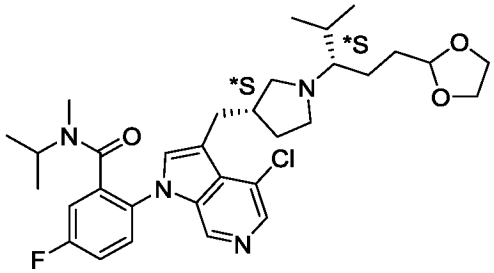
Соединение 372

Соединение 370 (250 мг, 0,427 ммоль) разделяли посредством СФХ (DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 мм * 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: A: сверхкритический CO_2, B: 0,1% NH_3H_2O MeOH; изократический: A: B = 75 : 25; расход: 70 мл/мин). Чистую фракцию собирали, и растворитель выпаривали в условиях вакуума. Первую фракцию собирали как соединение 371 (80 мг, чистота 92,1%, выход 29%) в виде желтого масла, а вторую фракцию собирали как соединение 372 (90 мг, чистота 89,6%, выход 32%) в виде желтого масла.

Получение соединений 374 и 375:



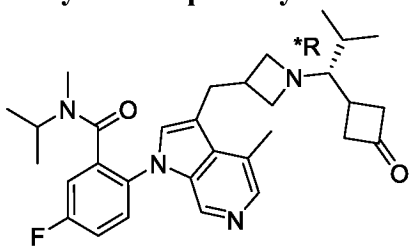
Соединение 374



Соединение 375

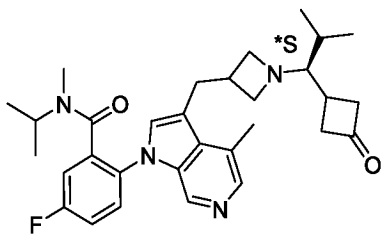
Соединение 373 (250 мг, 0,43 ммоль) разделяли посредством СФХ (DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: A: сверхкритический CO_2, B: 0,1% NH_3H_2O IPA; изократический: A: B = 70 : 30; расход: 70 мл/мин). Чистую фракцию собирали, и растворитель выпаривали в условиях вакуума. Первую фракцию собирали как соединение 374 (90 мг, чистота 97,0%, выход 35%) в виде желтого масла, а вторую фракцию собирали как соединение 75 (80 мг, чистота 97,7%, выход 31%) в виде желтого масла.

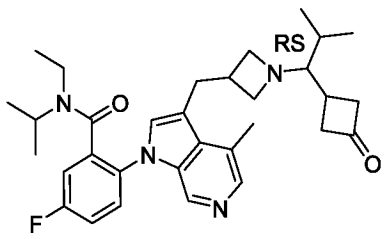
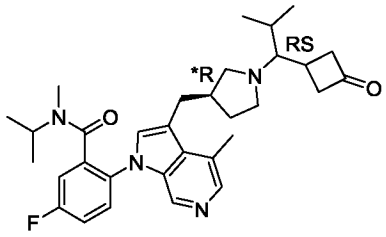
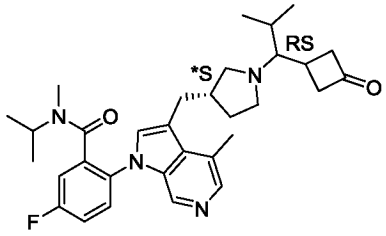
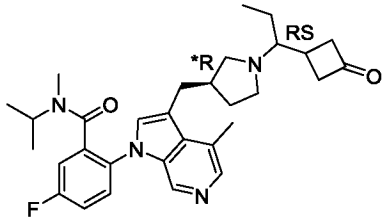
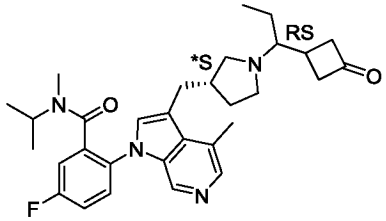
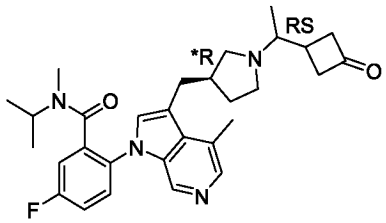
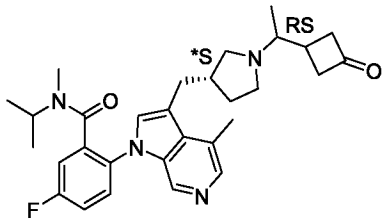
Получение промежуточного соединения 62a:

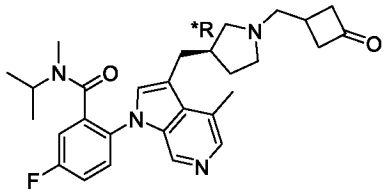
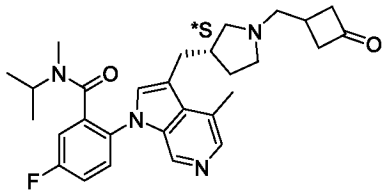
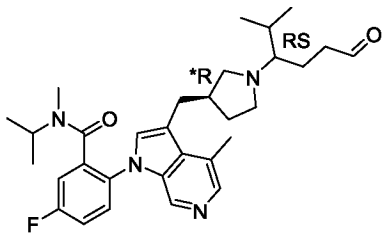
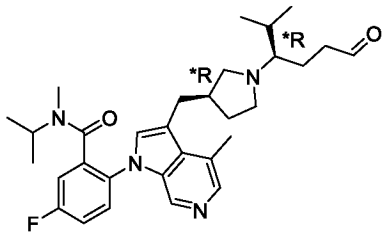
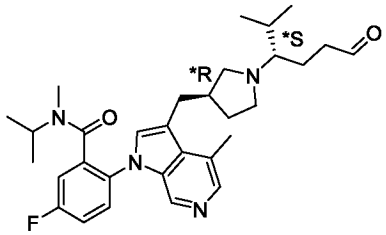
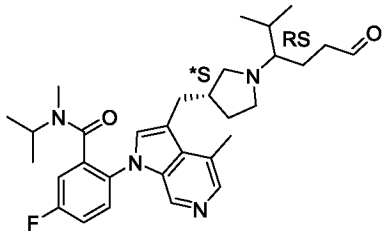
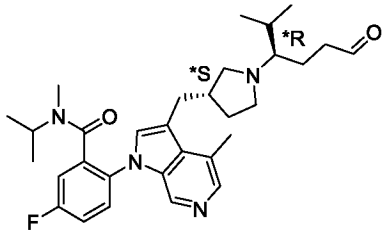


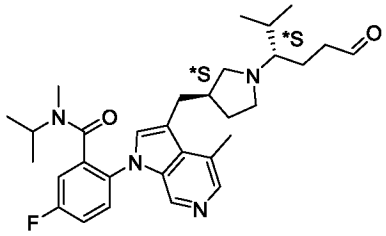
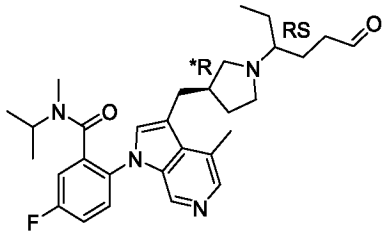
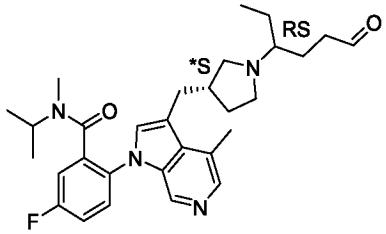
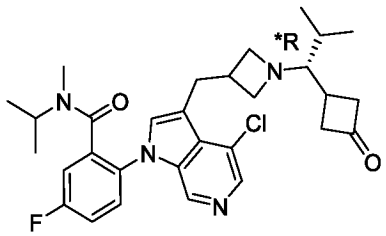
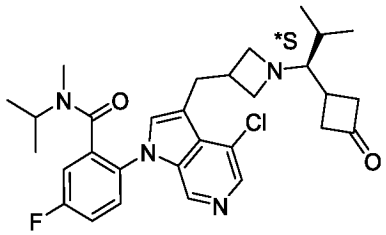
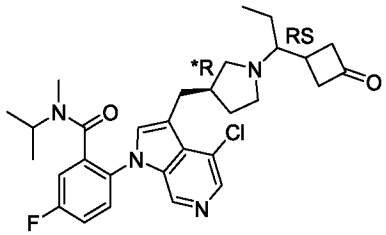
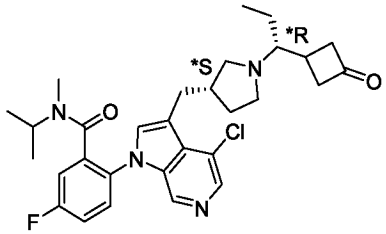
К раствору промежуточного соединения 42a (110 мг, чистота 95% по данным ЖХМС, 0,185 ммоль) в ацетонитриле (2,5 мл) добавляли водный раствор соляной кислоты (1 н., 0,8 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 35 °C и перемешивали при этой температуре в течение 40 минут. После охлаждения реакционной смеси до комн. темп. реакционную смесь подщелачивали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ до pH = ~8 и дважды экстрагировали DCM (20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 62, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

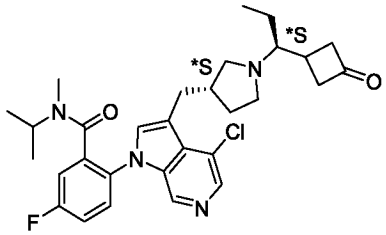
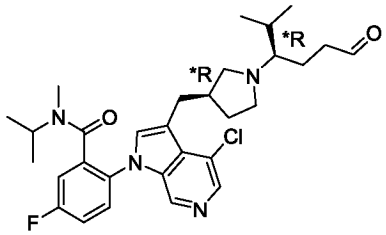
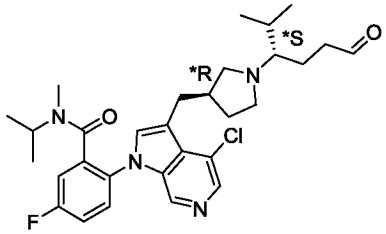
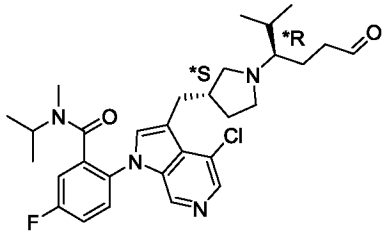
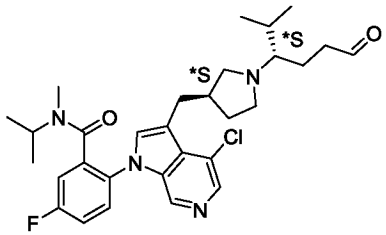
Следующие промежуточные соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 62a

Промеж. соед. №	**Структура**	**Исходные материалы**
Промежуточное соединение 62b		Промежуточное соединение 42b

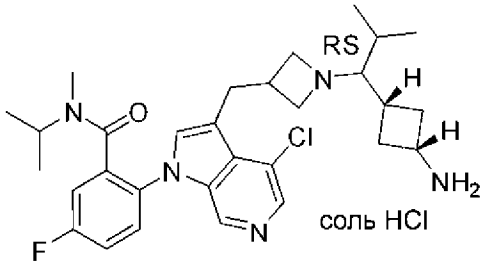
Промеж. соед. №	**Структура**	**Исходные материалы**
Промежуточное соединение 63		Промежуточное соединение 43
Промежуточное соединение 64		Промежуточное соединение 44
Промежуточное соединение 65		Промежуточное соединение 45
Промежуточное соединение 66		Промежуточное соединение 46
Промежуточное соединение 67		Промежуточное соединение 47
Промежуточное соединение 68		Промежуточное соединение 48
Промежуточное соединение 69		Промежуточное соединение 49

Промеж. соед. №	**Структура**	**Исходные материалы**
Промежуточное соединение 70		Промежуточное соединение 50
Промежуточное соединение 71		Промежуточное соединение 51
Промежуточное соединение 72		Соединение 512
Промежуточное соединение 72a		Соединение 366
Промежуточное соединение 72b		Соединение 367
Промежуточное соединение 73		Соединение 513
Промежуточное соединение 73a		Соединение 368

Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Промежуточное соединение 73b		Соединение 369
Промежуточное соединение 74		Соединение 514
Промежуточное соединение 75		Соединение 515
Промежуточное соединение 76a		Промежуточное соединение 56a
Промежуточное соединение 76b		Промежуточное соединение 56b
Промежуточное соединение 77		Промежуточное соединение 57
Промежуточное соединение 78a		Промежуточное соединение 58a

Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Промежуточное соединение 78b		Промежуточное соединение 58b
Промежуточное соединение 79a		Соединение 371
Промежуточное соединение 79b		Соединение 372
Промежуточное соединение 80a		Соединение 374
Промежуточное соединение 80b		Соединение 375

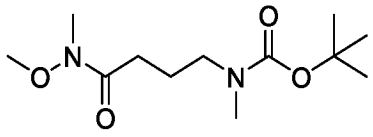
Получение соединения 376:



4 М раствор HCl в диоксане (1,90 мл, 7,60 ммоль) добавляли к раствору соединения 525 (310 мг, 0,48 ммоль) в диоксане (3 мл) при 0 °C. После перемешивания при комн. темп. в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с

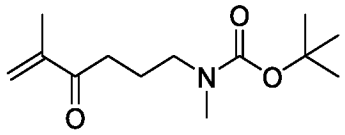
получением соединения 376 (420 мг, неочищенное) и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение промежуточного соединения 82:



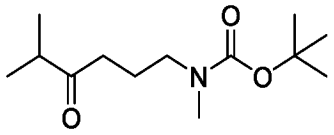
EDCI·HCl (35,0 г, 183 ммоль) добавляли к раствору 4-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)бутановой кислоты (28,0 г, 129 ммоль), *N*,*O*-диметилгидроксиламина гидрохлорида (16,0 г, 164 ммоль), HOBt (17,5 г, 130 ммоль) и 4-метилморфолина (78,0 г, 771 ммоль) в $CHCl_3$ (500 мл). После перемешивания при комн. темп. в течение 16 часов реакционную смесь последовательно промывали водой (250 мл x 2), 0,1 н. водн. раствором HCl (250 мл x 2), насыщ. водн. раствором $NaHCO_3$ (250 мл x 2) и солевым раствором (250 мл x 2). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в петролейном эфире от 0% до 50%, с получением промежуточного соединения 82 (27 г, выход 80%) в виде бесцветного масла.

Получение промежуточного соединения 83:



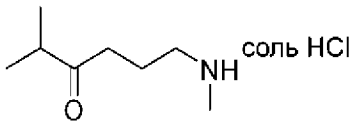
При 0 °C к раствору промежуточного соединения 82 (27,0 г, 104 ммоль) в THF (800 мл) добавляли проп-1-ен-2-илмагния бромид (260 мл, 260 ммоль, 1 М) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0 °C в атмосфере N_2 в течение 1 часа, медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (400 мл) и экстрагировали EtOAc (500 мл x 3). Объединенные органические слои промывали H_2O (300 мл x 2) и солевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 83 (25 г, неочищенного) в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение промежуточного соединения 84:



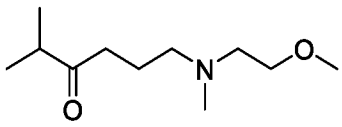
К раствору промежуточного соединения 83 (11,0 г, неочищенного) в MeOH (100 мл) добавляли 10% масс./масс. Pd/C (1 г) в атмосфере N_2. Смесь дегазировали в вакууме и три раза продували H_2. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 часов в атмосфере H_2 (15 psi). Реакционную смесь фильтровали через слой Celite®, и фильтровальный остаток промывали MeOH (30 x 2 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 20% этилацетатом в петролейном эфире, с получением промежуточного соединения 84 (9,5 г, выход 86%) в виде бесцветного масла.

Получение промежуточного соединения 85:



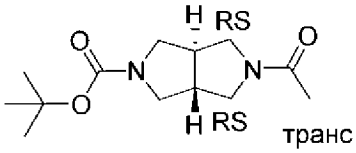
К раствору промежуточного соединения 84 (20,0 г, 82,2 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (120 мл, 480 ммоль). После перемешивания при комн. темп. в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 85 (17,8 г, неочищенного) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение промежуточного соединения 86:



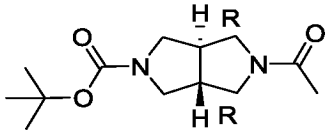
К раствору промежуточного соединения 85 (70 г, неочищенного), K_2CO_3 (224 г, 1621 ммоль) и NaI (146 г, 974 ммоль) в DMF (700 мл) добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (54 г, 389 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 5 часов. Нерастворимые остатки удаляли посредством фильтрования, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который выливали в воду (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл x 3), 5% водн. раствором LiCl (100 мл x 3) и водой (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 86 (25 г, выход 38%) в виде коричневого масла.

Получение промежуточного соединения 87:



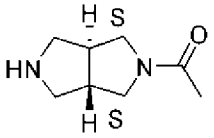
К раствору *трет*-бутил (*транс*)-рел-октагидропирроло[3,4-*c*] пиррол-2-карбоксилат гемиоксалата (1,00 г, 3,89 ммоль) в безводном дихлорметане (20,0 мл) добавляли триэтиламин (2,00 г, 19,8 ммоль). После этого добавляли по каплям уксусный ангидрид (600 мг, 5,88 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 70 минут. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (30 мл) и промывали водой (20 мл x 1), солевым раствором (20 мл x 1) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл x 1). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 87 (990 мг, чистота 95,0%, выход 95,2%) в виде белого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения 88:



Промежуточное соединение 87 разделяли посредством СФХ (условие разделения: DAICEL CHIRALPAK AS (250 мм * 50 мм, 10 мкм)); подвижная фаза: A: сверхкритический CO_2, B: 0,1% NH_3H_2O EtOH, A : B = 85 : 15 при 200 мл/мин; темп. колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; темп. в насадке: 60 °C; темп. испарителя: 20 °C; темп. триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм). Вторую фракцию собирали в виде промежуточного соединения 88 (3,36 г, чистота 97,0%, выход 43,2%) в виде белого твердого вещества.

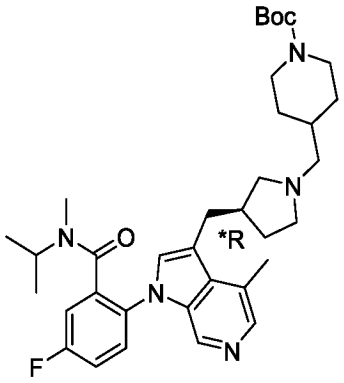
Получение промежуточного соединения 89:



соль TFA

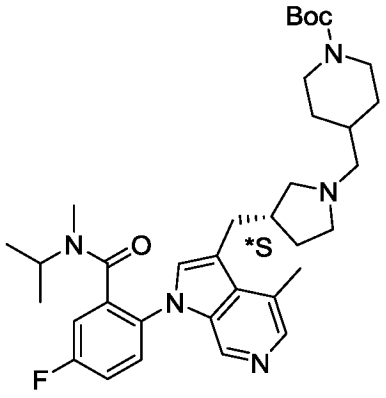
К раствору промежуточного соединения 88 (300 мг, 1,18 ммоль) в безводном дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). После перемешивания при 25 °C в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 89 (300 мг, неочищенного) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение соединения 377:



К раствору промежуточного соединения 26 (100 мг, чистота 95%, 0,223 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли *трет*-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилат (104 мг, 0,465 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (98,1 мг, 0,465 ммоль). После перемешивания при комн. темп. в течение 6 часов реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали препаративной ТСХ (10% MeOH в DCM) с получением соединения 377 (130 мг, чистота 95%, выход 87,7%) в виде белого масла.

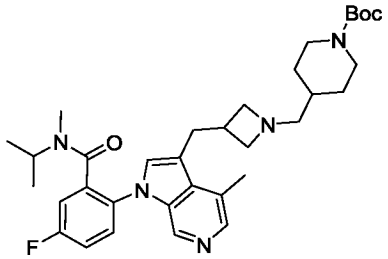
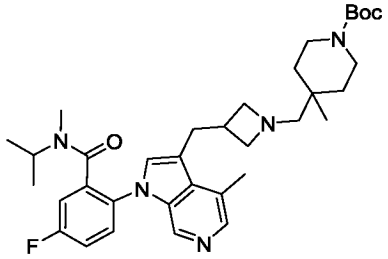
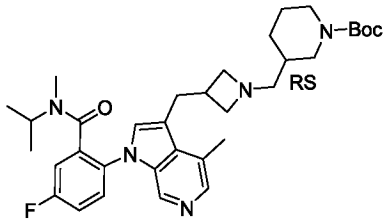
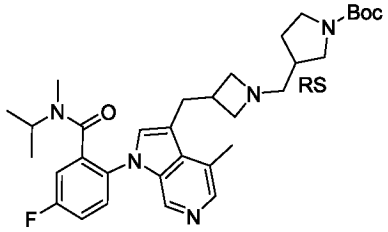
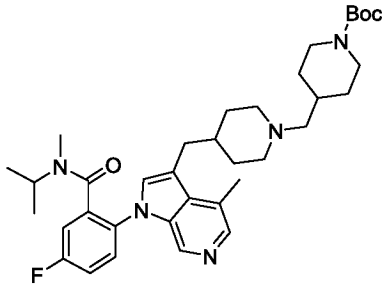
Получение соединения 378:

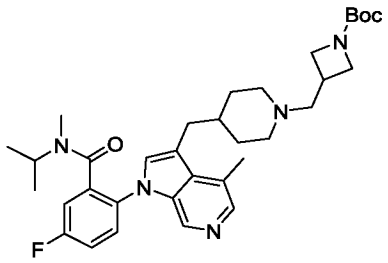
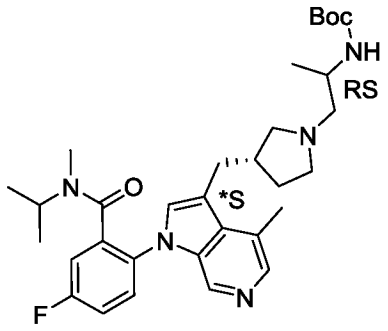
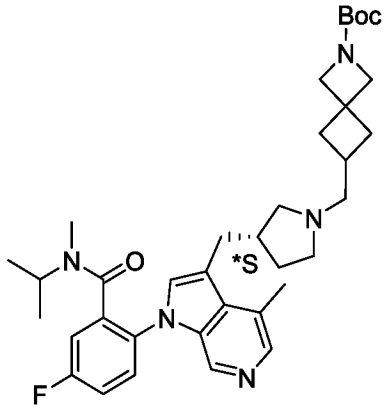


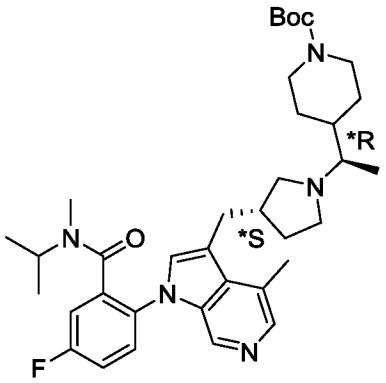
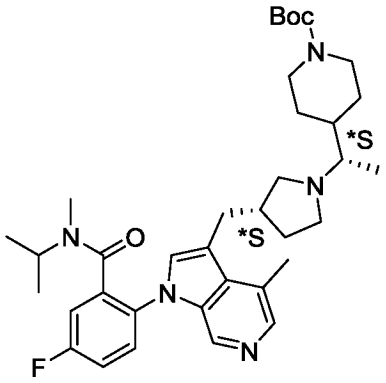
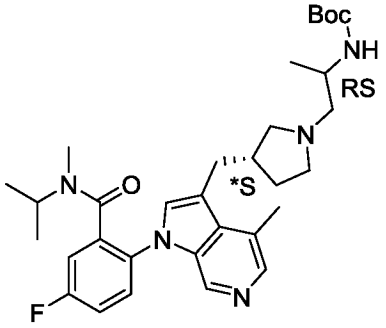
К раствору промежуточного соединения 27 (3,5 г, 95%, 8,14 ммоль) в DCM (80 мл) добавляли *трет-бутил* 4-формилпиперидин-1-карбоксилат (3,66 г, 16,3 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (2,58 г, 12,2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 6 ч реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и дважды экстрагировали дихлорметаном (80 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя метанолом в дихлорметане от 0% до 6%, с получением соединения 378 (4,66 г, чистота 95%, выход 89,8%) в виде белого масла.

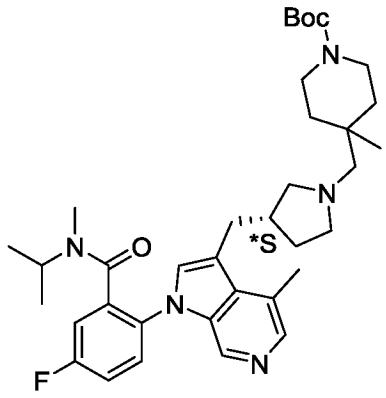
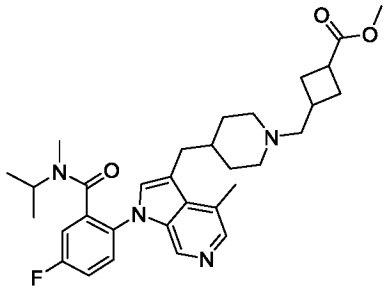
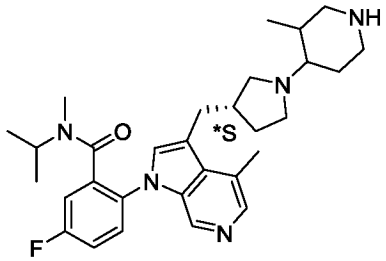
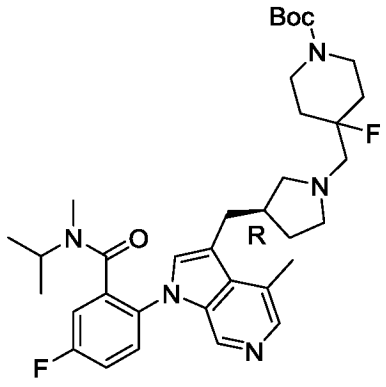
Следующие промежуточные соединения и соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 378

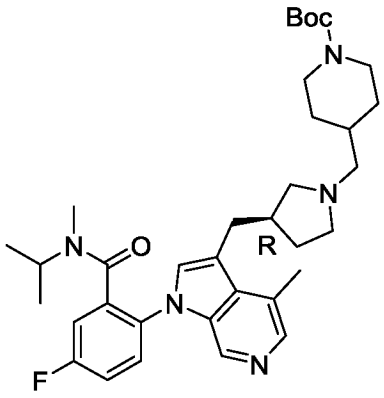
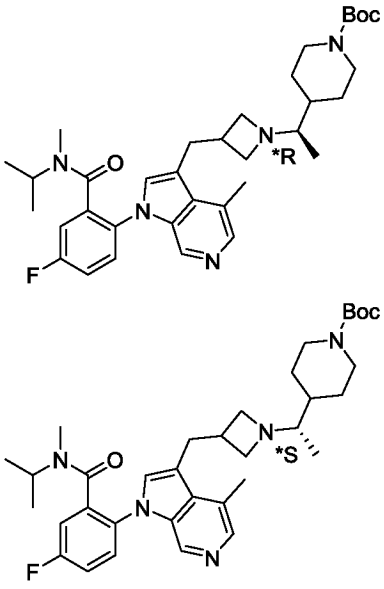
В случае если реакции проводились с использованием исходного материала кетона, типичная процедура позволяет использовать либо 2 экв. уксусной кислоты, либо 2 экв. хлорида цинка (II) ($ZnCl_2$) в присутствии 2 экв. цианоборгидрида натрия ($NaCNBH_3$) в метаноле при 50 °C или 70 °C в течение ночи.

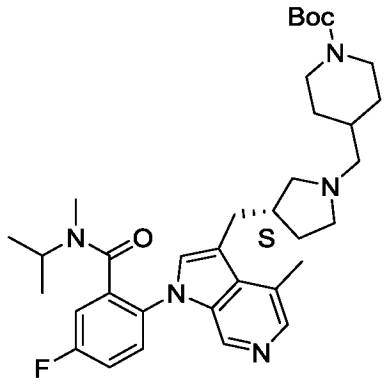
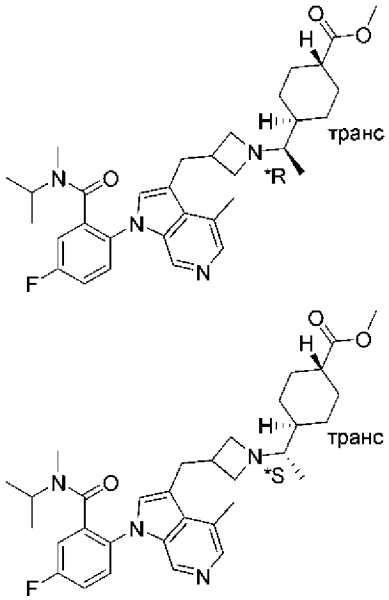
Промеж. соед. №	**Структура**	**Исходные материалы**
Соединение 62		Промежуточное соединение 25 и *трет*-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилат
Соединение 382		Промежуточное соединение 25 и *трет*-бутил 4-формил-4-метилпиперидин-1-карбоксилат
Соединение 383		Промежуточное соединение 25 и *трет*-бутил 3-формилпиперидин-1-карбоксилат
Соединение 384		Промежуточное соединение 25 и *трет*-бутил 3-формилпирролидин-1-карбоксилат
Соединение 380		Промежуточное соединение 28 и *трет*-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилат

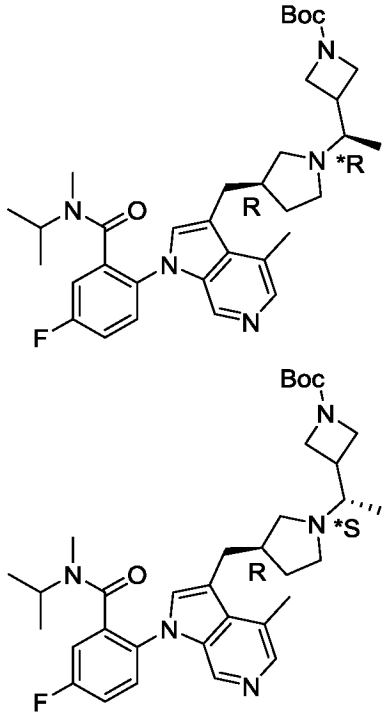
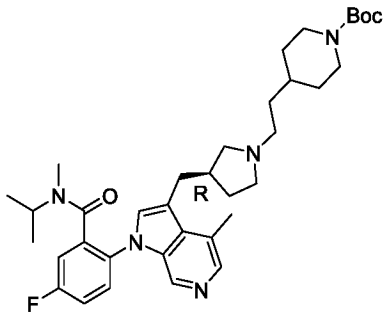
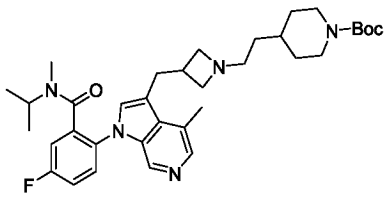
Промеж. соед. №	**Структура**	**Исходные материалы**
Соединение 385		Промежуточное соединение 28 и *трет*-бутил 3-формилазетидин-1-карбоксилат
Промежуточное соединение 157		Промежуточное соединение 27 и *трет*-бутил (1-оксопропан-2-ил)карбамат
Соединение 386		Промежуточное соединение 27 и *трет*-бутил 6-формил-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

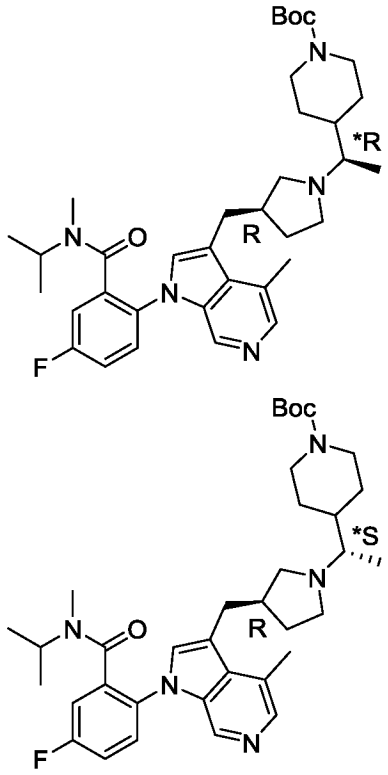
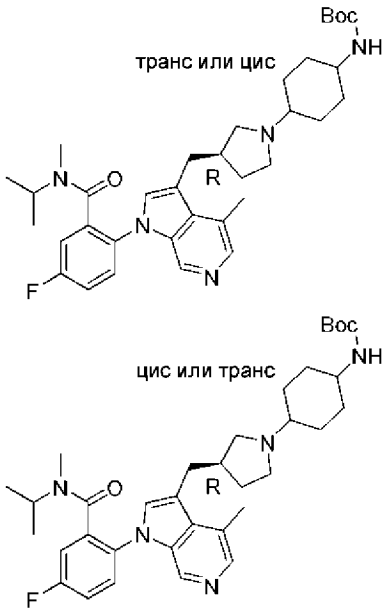
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Соединение 387 и соединение 388	 	Промежуточное соединение 27 и *трет*-бутил 4-ацетилпиперидин-1-карбоксилат Продукт разделяли посредством сверхкритической флюидной хроматографии (условие разделения: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм*30 мм, 10 мкм)); подвижная фаза: A: сверхкритический CO_2, B: 0,1% NH_3H_2O IPA, A : B = 75 : 25 при 70 мл/мин; темп. колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; темп. в насадке: 60 °C; темп. испарителя: 20 °C; темп. триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм). Первую фракцию собирали как соединение 387, а вторую фракцию — как соединение 388
Промежуточное соединение 171		Промежуточное соединение 27 и *трет*-бутил (1-оксопропан-2-ил)карбамат

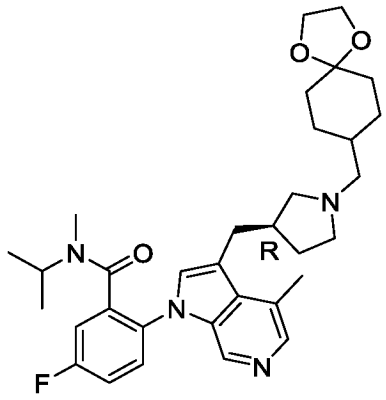
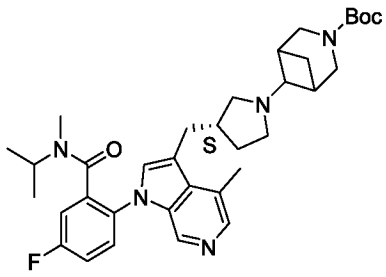
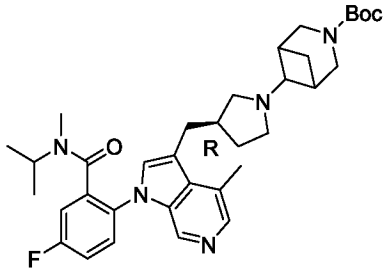
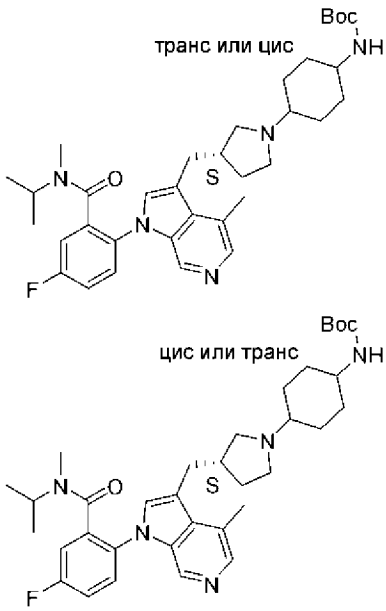
Промеж. соед. №	**Структура**	**Исходные материалы**
Соединение 389		Промежуточное соединение 27 и *трет*-бутил 4-формил-4-метилпиперидин-1-карбоксилат
Соединение 501		Промежуточное соединение 28 и 177
Соединение 391		Промежуточное соединение 27 и 3-метилпиперидин-4-он
Соединение 392		Промежуточное соединение 202 и *трет*-бутил 4-фтор-4-формилпиперидин-1-карбоксилат

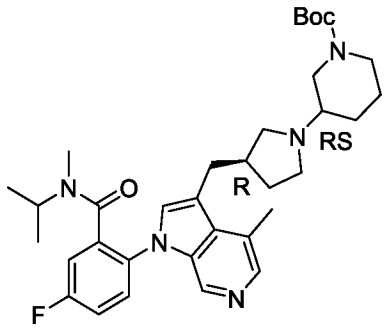
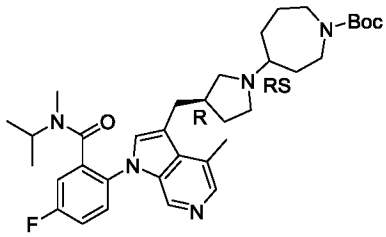
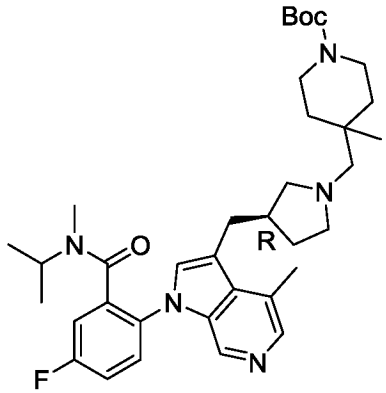
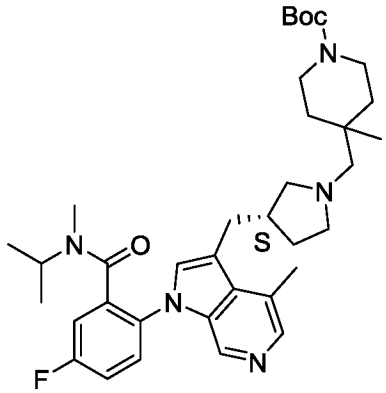
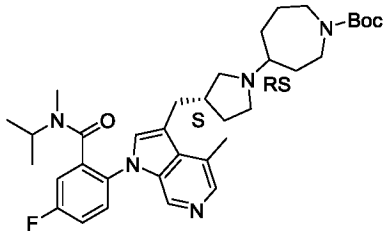
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Соединение 394		Промежуточное соединение 202 и *трет*-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилат
Соединение 395 и соединение 396		Промежуточное соединение 25 и трет-бутил 4-ацетилпиперидин-1-карбоксилат Продукт разделяли посредством СФХ (условие разделения: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: A: 0,1% NH_3H_2O, B: EtOH, A : B = 75 : 25 при 70 мл/мин; темп. колонки: 38; давление в насадке: 100 бар; темп. в насадке: 60; темп. испарителя: 20; темп. триммера: 25; длина волны: 220 нм). Первую фракцию собирали как соединение 395, а вторую фракцию — как соединение 396.

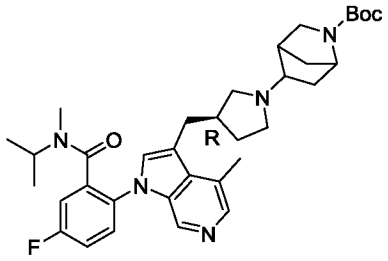
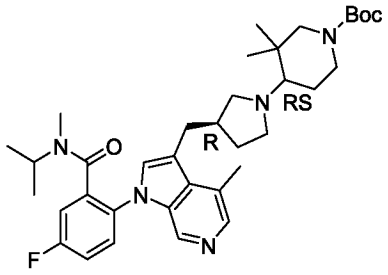
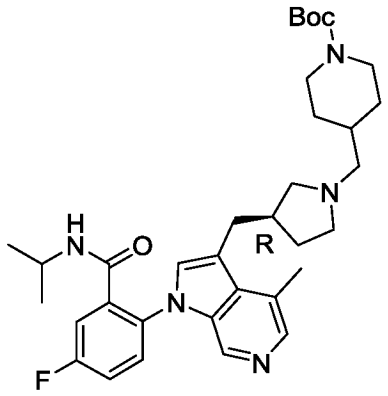
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Соединение 397		Промежуточное соединение 225 и *трет*-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилат
Соединение 526a и Соединение 526 b		Промежуточное соединение 25 и (транс)-метил-4-ацетилциклогексанкарбоксилат. Продукт разделяли посредством СФХ (условие разделения: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм * 30 мм, 10 мкм)); подвижная фаза: A: сверхкритический CO2, B: 0,1% NH_3H_2O MeOH, A : B = 50 : 50 при 80 мл/мин; темп. колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; темп. в насадке: 60 °C; темп. испарителя: 20 °C; темп. триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм). Первую фракцию собирали как соединение 526a, а вторую фракцию — как соединение 526b.

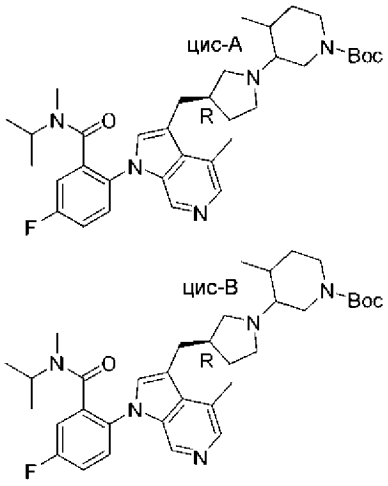
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Соединение 398 и соединение 399		Промежуточное соединение 202 и *трет*-бутил 3-ацетилазетидин-1-карбоксилат Продукт разделяли посредством СФХ (условие разделения: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм * 30 мм, 10 мкм)); подвижная фаза: A: сверхкритический CO_2, B: 0,1% NH_3H_2O MeOH, A : B = 50 : 50 при 80 мл/мин; темп. колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; темп. в насадке: 60 °C; темп. испарителя: 20 °C; темп. триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм). Первую фракцию собирали как соединение 398, а вторую фракцию — как соединение 399.
Соединение 400		Промежуточное соединение 202 и *трет*-бутил 4-(2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилат
Соединение 401		Промежуточное соединение 25 и *трет-бутил* 4-(2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилат

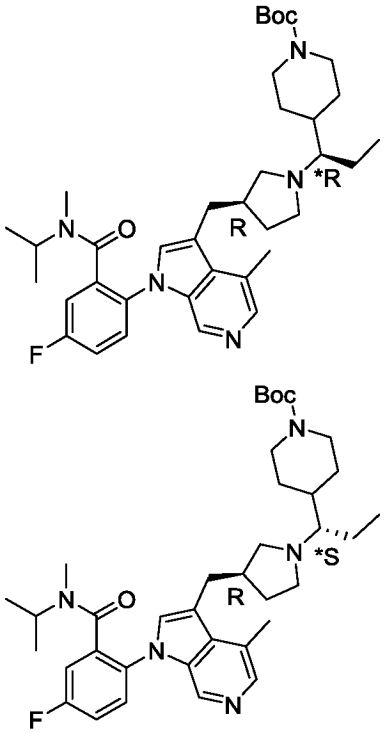
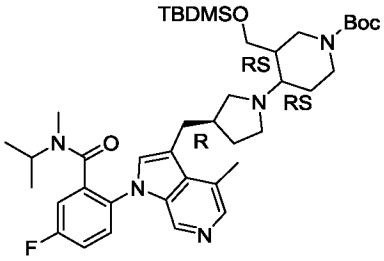
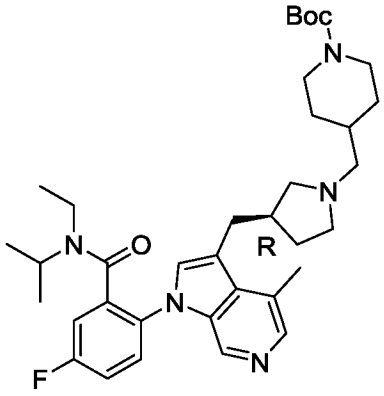
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Соединение 402 и соединение 403		Промежуточное соединение 202 и трет-бутил 4-ацетилпиперидин-1-карбоксилат Продукт разделяли посредством СФХ (условие разделения: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм * 50mm, 10 мкм); подвижная фаза: A: сверхкритический CO_2, B: 0,1% NH_3H_2O IPA, A : B = 65 : 35 при 200 мл/мин; темп. колонки: 38; давление в насадке: 100 бар; темп. в насадке: 60; темп. испарителя: 20; темп. триммера: 25; длина волны: 220 нм). Первую фракцию собирали как соединение 402, а вторую — как соединение 403.
Соединение 404 и соединение 405		Промежуточное соединение 202 и *трет*-бутил (4-оксоциклогексил)карбамат

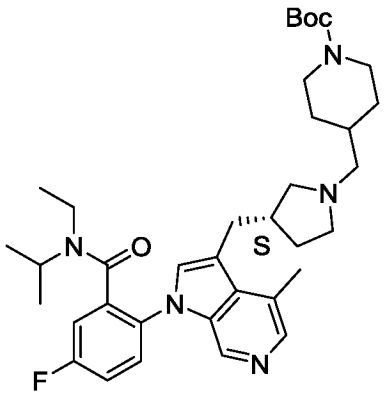
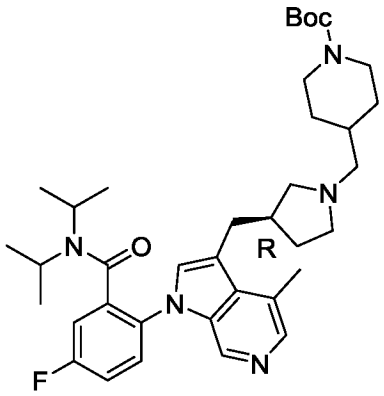
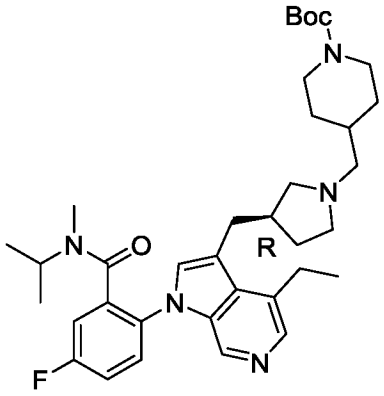
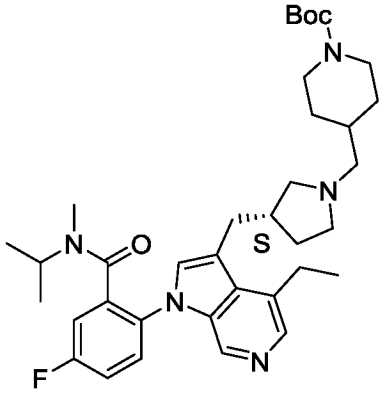
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Соединение 407		Промежуточное соединение 202 и 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбальдегид
Соединение 408		Промежуточное соединение 225 и 3-Boc-6-оксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан
Соединение 409		Промежуточное соединение 202 и 3-Boc-6-оксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан
Соединение 410 и соединение 411		Промежуточное соединение 225 и *трет*-бутил (4-оксоциклогексил)карбамат

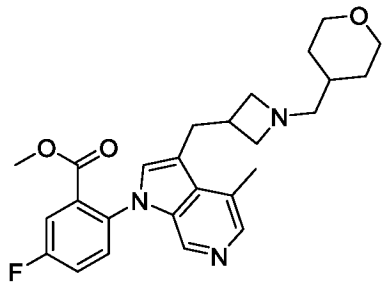
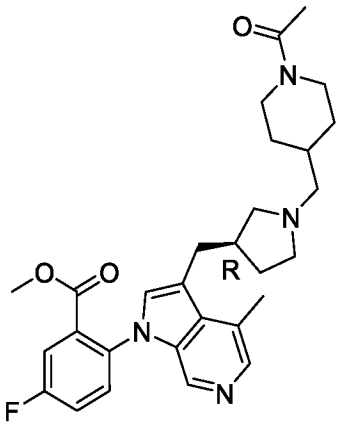
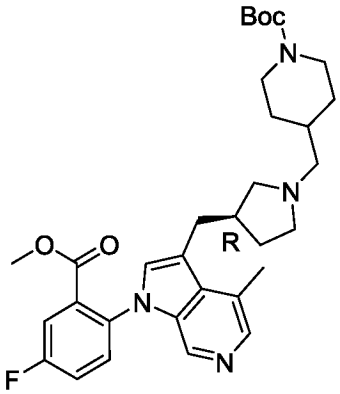
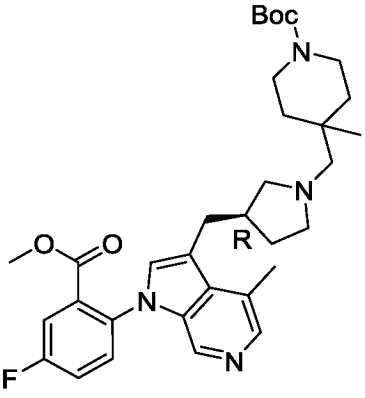
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Соединение 412		Промежуточное соединение 202 и *трет*-бутил 3-оксопиперидин-1-карбоксилат
Соединение 413		Промежуточное соединение 202 и *трет*-бутил 4-оксоазепан-1-карбоксилат
Соединение 414		Промежуточное соединение 202 и *трет*-бутил 4-формил-4-метилпиперидин-1-карбоксилат
Соединение 415		Промежуточное соединение 225 и *трет*-бутил 4-формил-4-метилпиперидин-1-карбоксилат
Соединение 416		Промежуточное соединение 225 и *трет*-бутил 4-оксоазепан-1-карбоксилат

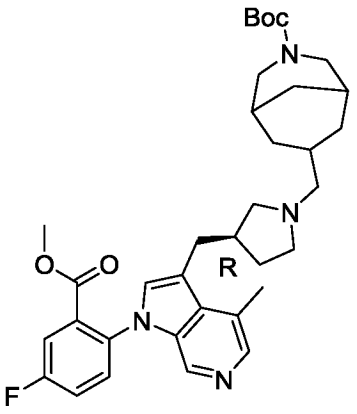
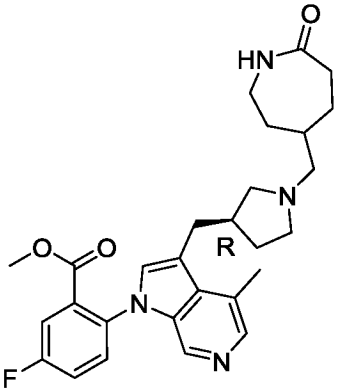
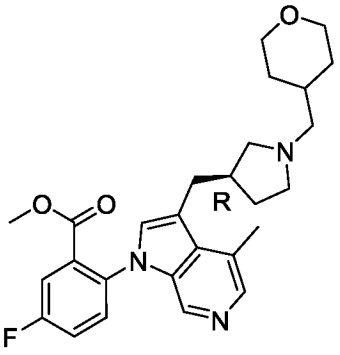
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Соединение 417		Промежуточное соединение 202 и *трет*-бутил 5-*оксо*-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат
Соединение 418		Промежуточное соединение 202 и *трет*-бутил 3,3-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат
Соединение 419		Промежуточное соединение 319 и *трет*-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилат

Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Соединение 420 и соединение 421		Промежуточное соединение 202 и трет-бутил 4-метил-3-оксопиперидин-1-карбоксилат Продукт разделяли посредством СФХ (условие разделения: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: A: сверхкритический CO_2, B: 0,1% NH_3H_2O EtOH, A : B = 75 : 25 при 70 мл/мин; темп. колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; темп. в насадке: 60 °C; темп. испарителя: 20 °C; темп. триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм). Первую фракцию собирали как соединение 420, а вторую фракцию — как соединение 421.

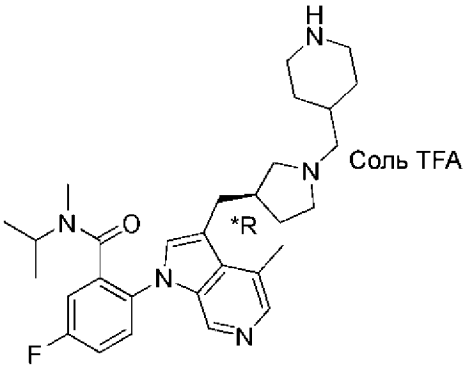
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Соединение 422 и соединение 423		Промежуточные соединения 202 и 327 Продукт разделяли посредством СФХ (условие разделения: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: A: сверхкритический CO_2, B: 0,1% NH_3H_2O IPA, A : B = 70 : 30 при 75 мл/мин; темп. колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; темп. в насадке: 60 °C; темп. испарителя: 20 °C; темп. триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм). Первую фракцию собирали как соединение 422, а вторую фракцию — как соединение 423.
Промежуточное соединение 330		Промежуточное соединение 202 и *трет*-бутил 3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилат
Соединение 424		Промежуточное соединение 338 и *трет*-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилат

Промеж. соед. №	**Структура**	**Исходные материалы**
Соединение 425		Промежуточное соединение 342 и *трет*-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилат
Соединение 426		Промежуточное соединение 347 и *трет*-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилат
Соединение 427		Промежуточное соединение 354 и *трет*-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилат
Соединение 428		Промежуточное соединение 358 и *трет*-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилат

Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Соединение 527		Промежуточное соединение 364 и тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбальдегид
Соединение 528		Промежуточное соединение 368 и 1-ацетилпиперидин-4-карбальдегид
Соединение 529		Промежуточное соединение 368 и *трет*-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилат
Соединение 531		Промежуточное соединение 368 и *трет*-бутил 4-формил-4-метилпиперидин-1-карбоксилат

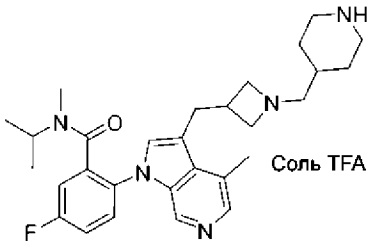
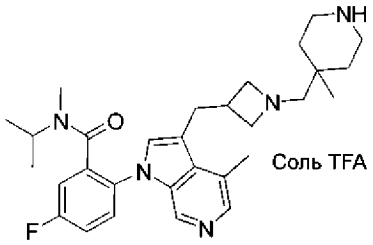
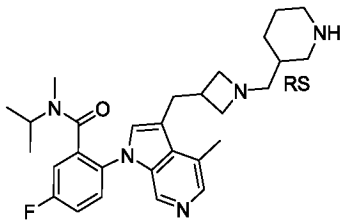
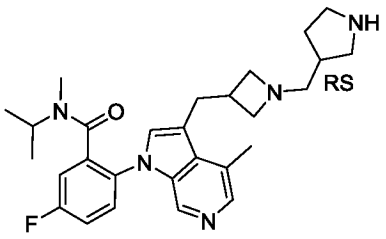
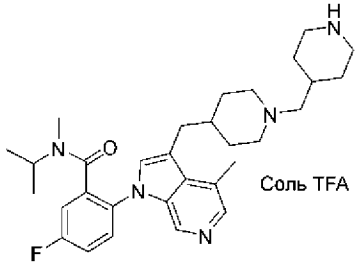
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Соединение 532		Промежуточное соединение 368 и промежуточное соединение 398
Соединение 533		Промежуточное соединение 368 и 7-оксоазепан-4-карбальдегид
Соединение 534		Промежуточное соединение 368 и тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбальдегид

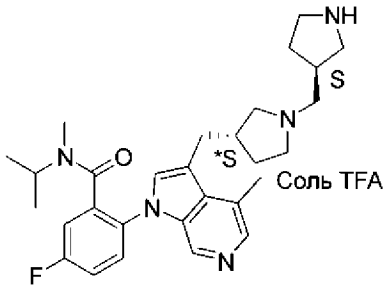
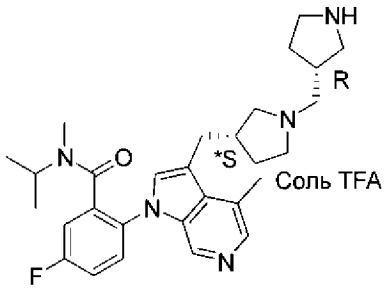
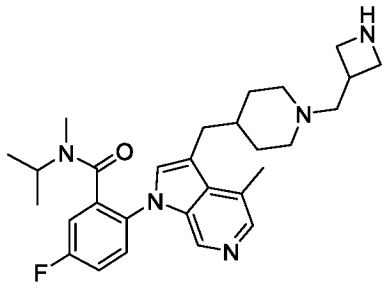
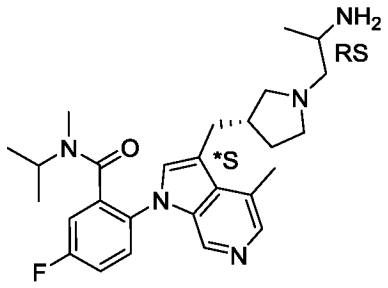
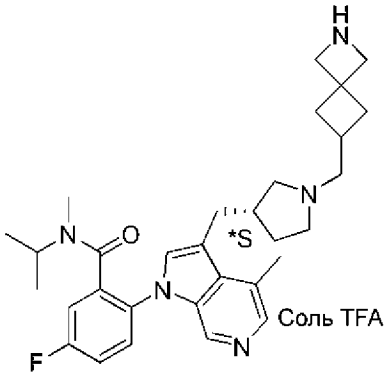
Получение соединения 381

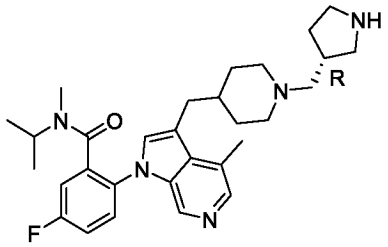
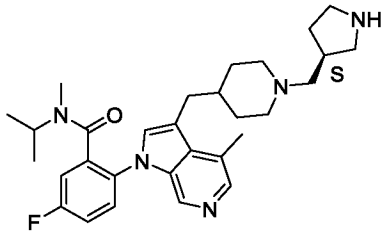
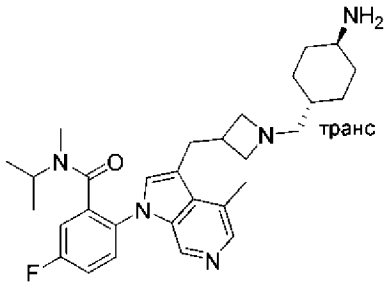
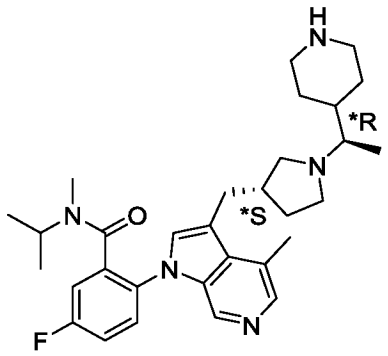
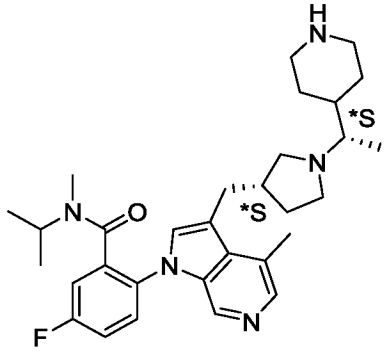


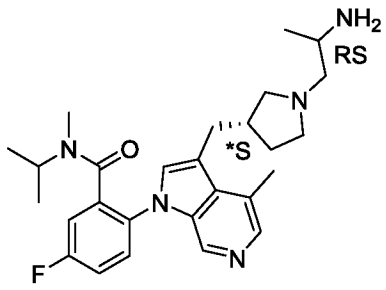
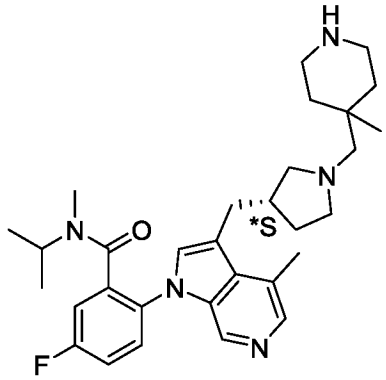
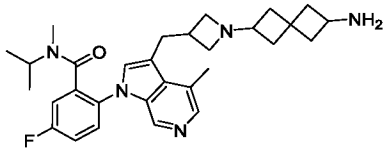
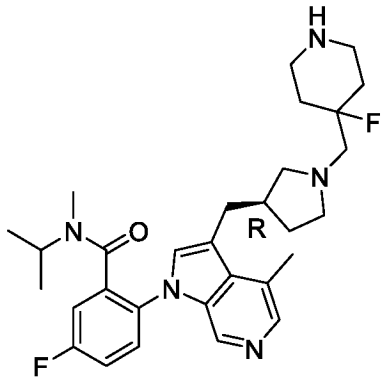
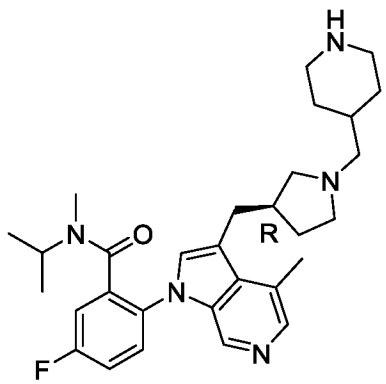
Соединение 531 (70 мг, 0,104 ммоль) растворяли в DCM (3 мл, 46,837 ммоль). Добавляли TFA (1 мл, 13,067 ммоль). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 часов. Растворитель удаляли с получением соединения 381, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

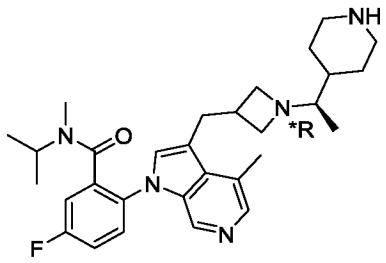
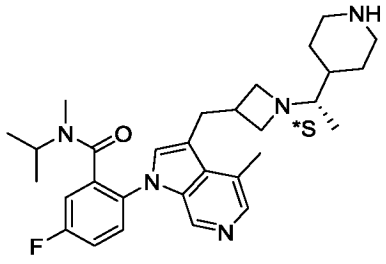
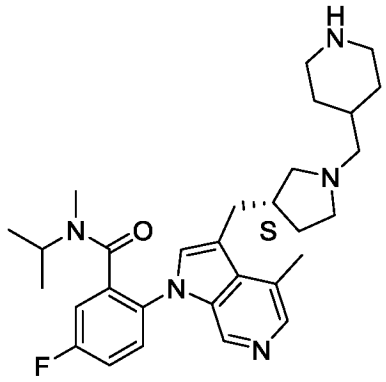
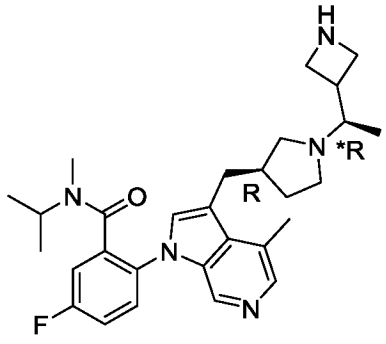
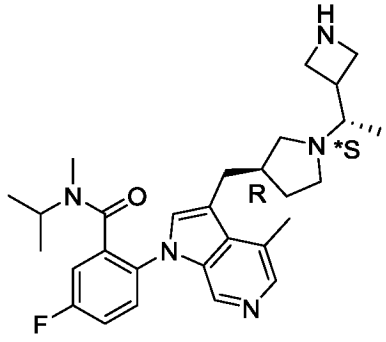
Следующие промежуточные соединения и соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 381

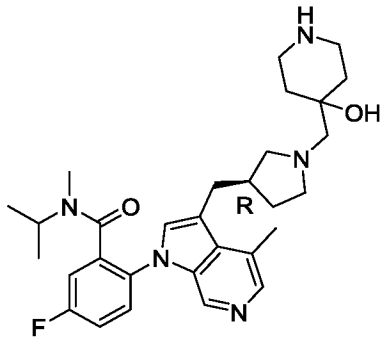
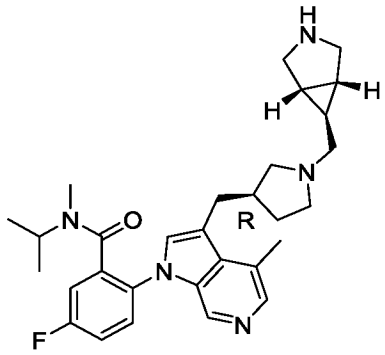
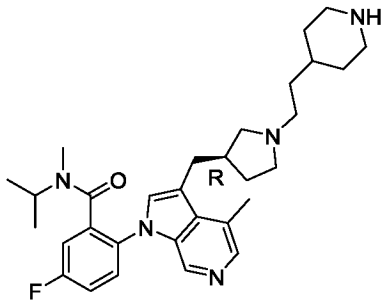
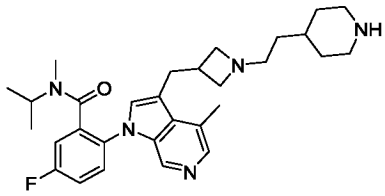
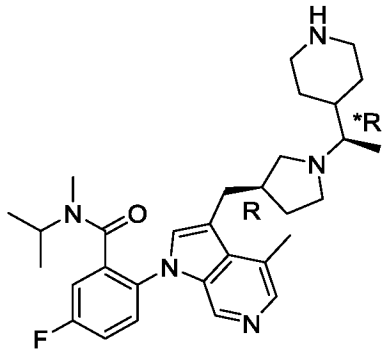
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Соединение 429		Соединение 62
Соединение 430		Соединение 382
Соединение 431		Соединение 383
Соединение 432		Соединение 384
Соединение 433		Соединение 380

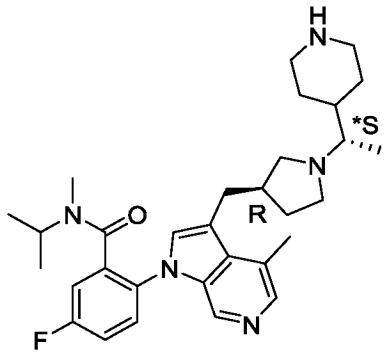
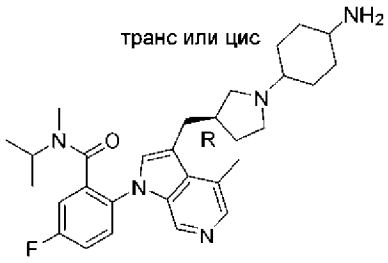
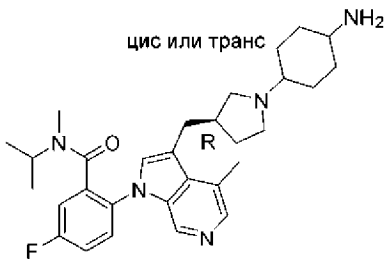
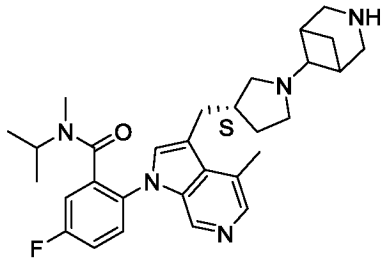
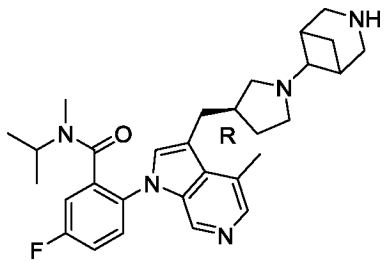
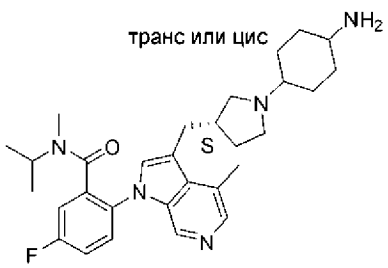
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Соединение 434		Соединение 491
Соединение 435		Соединение 492
Соединение 436		Соединение 385
Соединение 437		Промежуточное соединение 157
Соединение 438		Соединение 386

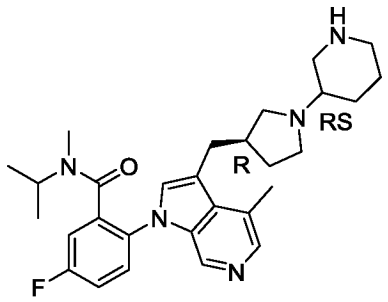
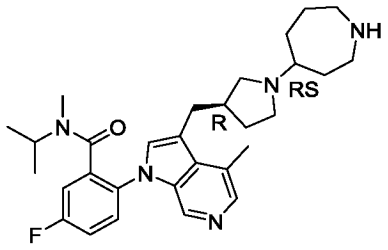
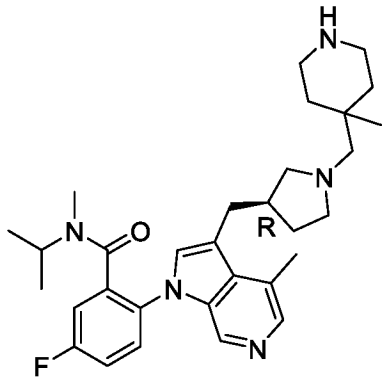
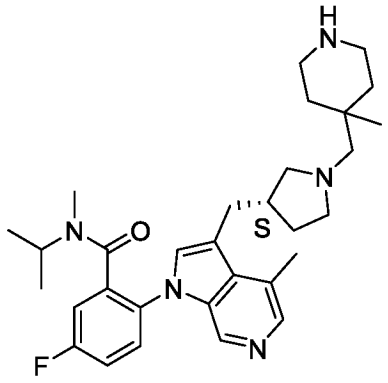
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Соединение 439		Соединение 493
Соединение 502		Соединение 440
Соединение 441		Соединение 487
Соединение 442		Соединение 387
Соединение 443		Соединение 388

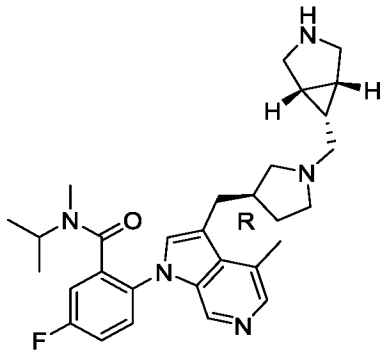
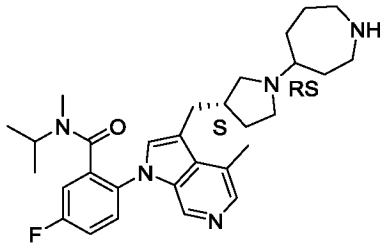
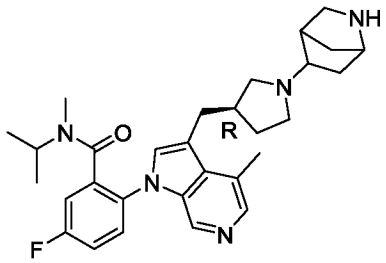
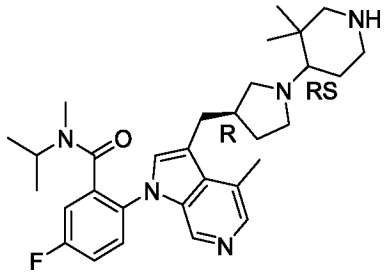
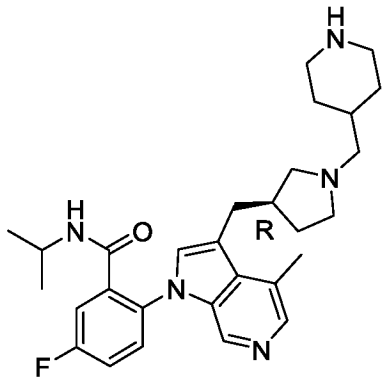
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Соединение 444		Промежуточное соединение 171
Соединение 445		Соединение 389
Соединение 446		Соединение 91
Соединение 447		Соединение 392
Соединение 448		Соединение 394

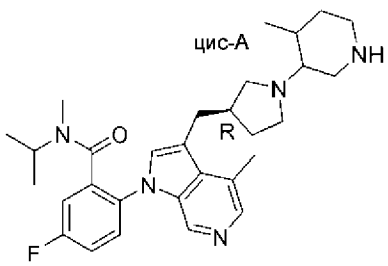
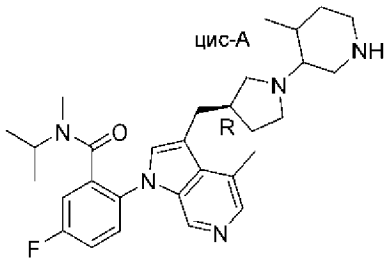
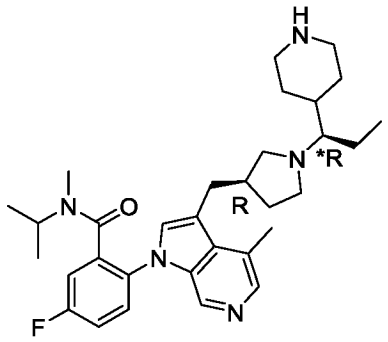
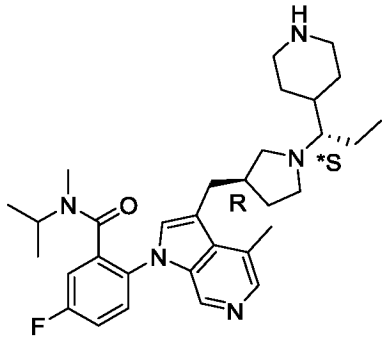
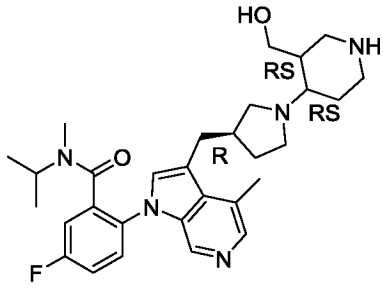
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Соединение 449		Соединение 395
Соединение 450		Соединение 396
Соединение 451		Соединение 397
Соединение 452		Соединение 398
Соединение 453		Соединение 399

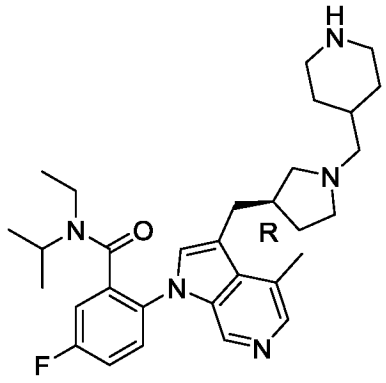
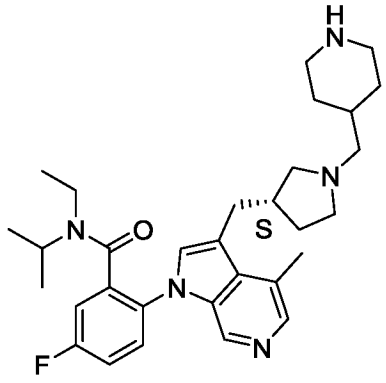
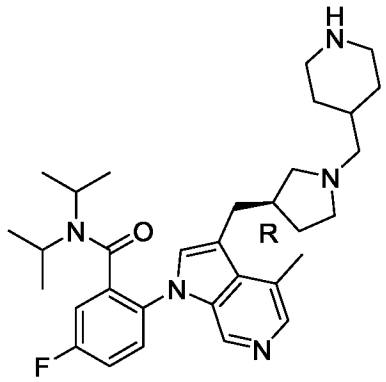
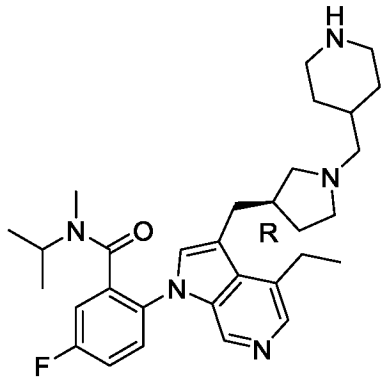
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Соединение 454		Соединение 500
Соединение 455		Соединение 495
Соединение 456		Соединение 400
Соединение 457		Соединение 401
Соединение 458		Соединение 402

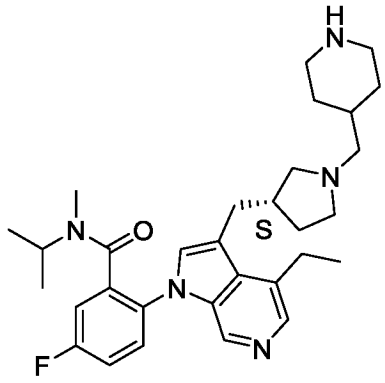
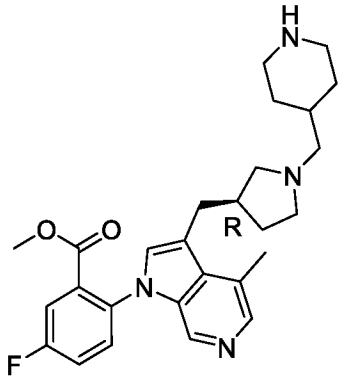
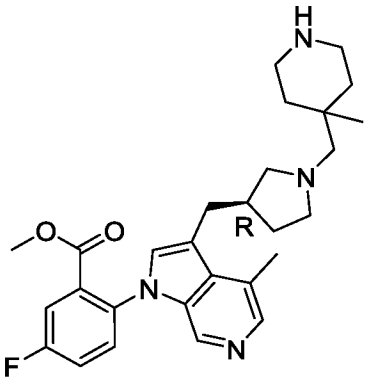
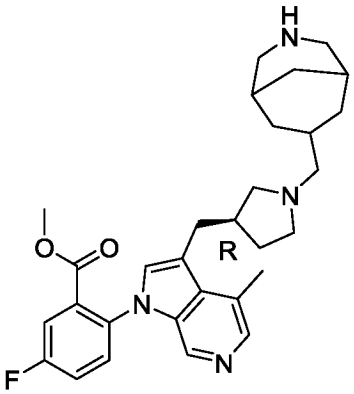
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Соединение 459		Соединение 403
Соединение 406a		Соединение 404
Соединение 406 b		Соединение 405
Соединение 462		Соединение 408
Соединение 463		Соединение 409
Соединение 464		Соединение 410

Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Соединение 465		Соединение 411
Соединение 466		Соединение 412
Соединение 467		Соединение 413
Соединение 468		Соединение 414
Соединение 469		Соединение 415

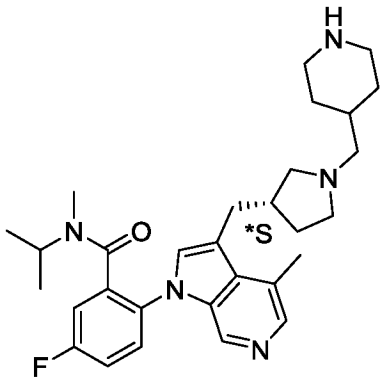
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Соединение 470		Соединение 496
Соединение 471		Соединение 416
Соединение 472		Соединение 417
Соединение 473		Соединение 418
Соединение 474		Соединение 419

Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Соединение 475		Соединение 420
Соединение 476		Соединение 421
Соединение 477		Соединение 422
Соединение 478		Соединение 423
Соединение 479		Промежуточное соединение 330

Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Соединение 480		Соединение 424
Соединение 481		Соединение 425
Соединение 482		Соединение 426
Соединение 483		Соединение 427

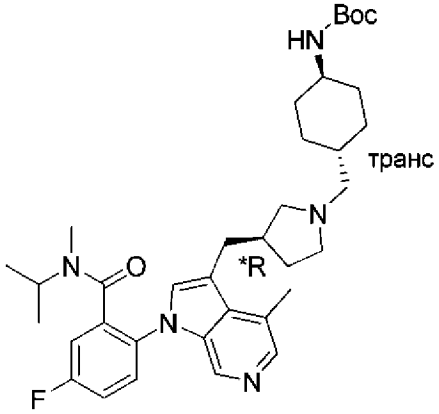
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Соединение 484		Соединение 428
Соединение 530		Соединение 529
Промежуточное соединение 378		Соединение 531
Промежуточное соединение 386		Соединение 532

Получение соединения 485:



При 0 °C к раствору соединения 378 (650 мг, чистота 95%, 1,02 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли хлорид водорода в этилацетате (2,2 мл, 7 М). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь концентрировали, а остаток подщелачивали водным раствором гидроксида натрия (1 М) и дважды экстрагировали DCM (20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения 485, которое использовали на следующей стадии без очистки.

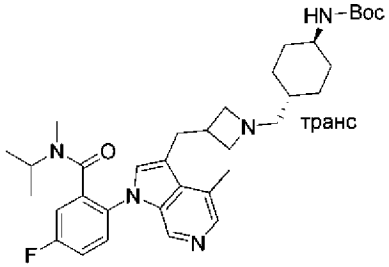
Получение соединения 486:



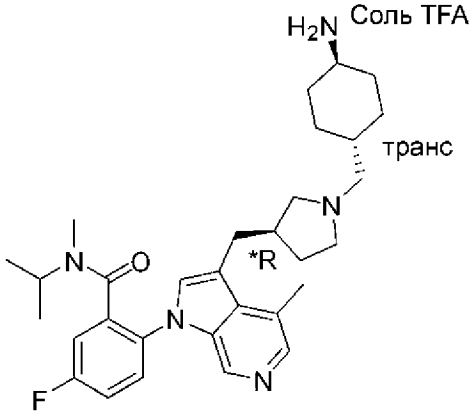
К раствору промежуточного соединения 26 (300 мг, 0,734 ммоль) и *трет*-бутил ((*транс*)-4-формилциклогексил)карбамата (334 мг, 1,47 ммоль) в безводном метаноле (8 мл) добавляли уксусную кислоту (88,2 мг, 1,47 ммоль). Реакционную смесь нагревали и перемешивали при 45 °C в течение 30 минут перед добавлением цианотригидробората натрия (92,3 мг, 1,47 ммоль). После перемешивания при 45 °C в течение дополнительных 12 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном (50 мл), подщелачивали до pH = 8 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (40 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150 * 30 мм * 5 мкм, подвижная фаза A: вода (0,225% FA), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 35 мл/мин, условие градиента от 1% B до 30% B). Чистые фракции собирали, и

растворитель выпаривали в условиях вакуума. Смесь разделяли между ацетонитрилом (2 мл) и водой (10 мл). Смесь лиофилизировали досуха с получением соединения 486 (400 мг, чистота 92,5%, выход 81,3%) в виде белого порошка.

Следующее соединение синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 486

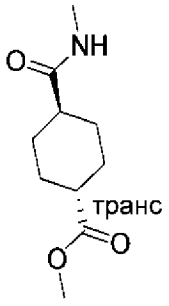
№ соед.	Структура	Исходные материалы
Соединение 487		Промежуточное соединение 25 и *трет*-бутил ((*транс*)-4-формилциклогексил)карбамат

Получение соединения 488:



К раствору соединения 486 (380 мг, 0,613 ммоль) в безводном дихлорметане (4 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл). После перемешивания при 25 °C в течение 1 часа реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 488 (380 мг, неочищенного, соли TFA) в виде желтого масла.

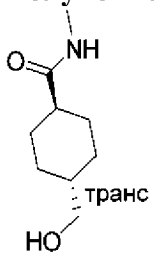
Получение промежуточного соединения 114:



К смеси (*транс*)-4-(метоксикарбонил)циклогексанкарбоновой кислоты (5 г, 26,8 ммоль), гидрохлорида метанамина (2,72 г, 40,3 ммоль), EDCI (6,2 г, 32,3 ммоль), HOBt

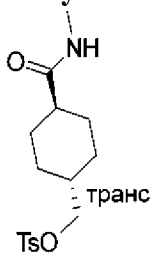
(6,0 г, 32,5 ммоль) в DCM (80 мл) добавляли DIPEA (22,5 мл, 136 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь разбавляли DCM (50 мл), промывали 1 моль/л водн. HCl (100 мл), водн. $NaHCO_3$ (100 мл) и солевым раствором (100 мл) и сушили над сульфатом натрия. Раствор фильтровали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения 114 (4,4 г, чистота 90%, выход 74,0%) в виде белого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения 115:



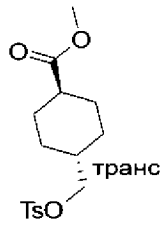
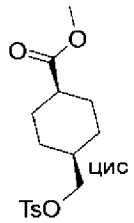
При 0 °C к раствору $LiAlH_4$ (570 мг, 15,0 ммоль) в сухом THF (10 мл) в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор промежуточного соединения 114 (2,5 г, 12,5 ммоль) в сухом THF (20 мл) в течение 10 минут. После добавления реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. Реакцию гасили H_2O (0,5 мл), 10% водн. NaOH (0,5 мл), THF (10 мл), H_2O (1,5 мл), перемешивали в течение 10 мин и сушили над Na_2SO_4. Суспензию фильтровали через Celite, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного промежуточного соединения 115 (1 г, чистота 90%, выход 41,9%) в виде белого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения 116:

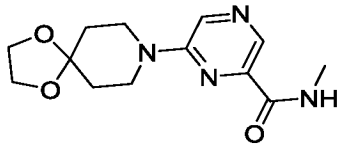


При 0 °C к раствору промежуточного соединения 115 (500 мг; неочищенного) и триэтиламина (1 мл, 7,20 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли раствор 4-метилбензол-1-сульфонилхлорида (557 мг, 2,92 ммоль) в DCM (5 мл) и *N*,*N*-диметилпиридин-4-амина (71,5 мг, 0,585 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя метанолом в дихлорметане от 0% до 9%, с получением промежуточного соединения 116 (300 мг, чистота 99,1%, выход 31,1%) в виде белого твердого вещества.

Следующие промежуточные соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 116

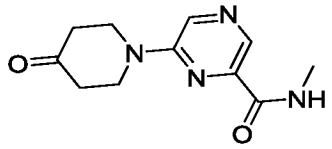
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Промежуточное соединение 207		(*транс*)-метил-4-(гидроксиметил)циклогексанкарбоксилат
Промежуточное соединение 290		(*цис*)-метил-4-(гидроксиметил)циклогексанкарбоксилат

Получение промежуточного соединения 117:



К раствору 6-хлор-*N*-метилпиразин-2-карбоксамида (0,55 г, 3,2 ммоль) в DMA (20 мл) добавляли 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан (0,46 г, 3,2 ммоль), а затем DIPEA (1,7 мл, 9,6 ммоль). Смесь нагревали до 130 °C и перемешивали при этой температуре в течение ночи. После охлаждения реакционной смеси до температуры окружающей среды добавляли воду и EtOAc. Слои разделяли, и водный слой еще 3 раза экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя метанолом в дихлорметане от 0% до 5%, с получением промежуточного соединения 117 (0,83 г, 3,0 ммоль, выход: 93%) в виде оранжевого масла.

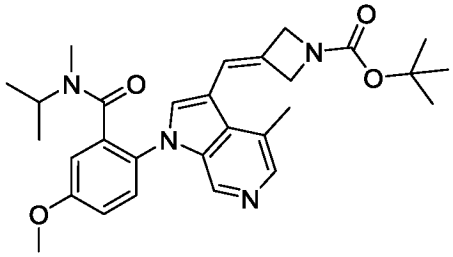
Получение промежуточного соединения 118:



Промежуточное соединение 117 (830 мг, 3,0 ммоль) растворяли в THF (33 мл). К этому раствору добавляли 1 М водн. HCl (33 мл), и смесь перемешивали при 50 °C до полного израсходования исходного материала (~3 ч). Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли насыщ. водн. раствор $NaHCO_3$ и EtOAc. После разделения слоев водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Органические слои

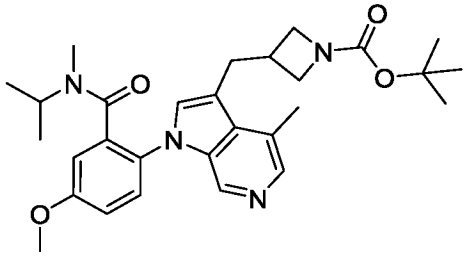
объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали досуха. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием
метанола в дихлорметане от 0% до 4% позволяла получать промежуточное соединение 118 (0,40 г, 1,7 ммоль, выход: 57%) в виде желтого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения 119:



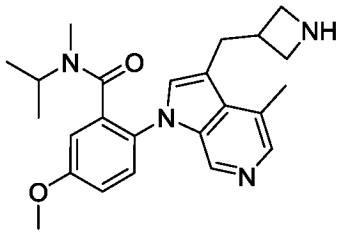
Промежуточное соединение 6 (0,40 г, 0,99 ммоль), Cs_2CO_3 (1,09 г, 3,4 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,072 г, 0,10 ммоль) и *трет*-бутил 3-метиленазетидин-1-карбоксилат (0,31 г, 1,8 ммоль) добавляли в высушенную над пламенем виалу, оснащенную якорем мешалки. Затем виалу вакуумировали и повторно заполняли N_2, и эту процедуру повторяли три раза. Затем добавляли безводный DMF (8,0 мл), и смесь перемешивали при 100 °C в течение ночи. Добавляли MeOH для растворения смеси и выпаривали досуха. Остаток распределяли между DCM/водой. Слои разделяли, и водный слой еще два раза экстрагировали DCM. Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали досуха. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием этилацетатом в петролейном эфире от 0% до 2,5% позволяла получать промежуточное соединение 119 (313 мг, чистота 86%, выход 54%).

Получение промежуточного соединения 120:



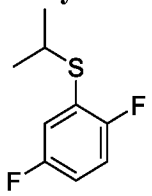
К смеси промежуточного соединения 119 (0,31 г, 0,55 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли каталитическое количество Pd/C (10% масс./масс.), и раствор перемешивали в атмосфере H_2 с баллоном в течение 2,5 ч. Затем смесь фильтровали, промывали MeOH и выпаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в гептане от 40% до 80%, с получением промежуточного соединения 120 (0,14 г, 0,29 ммоль, выход 52%).

Получение промежуточного соединения 121:



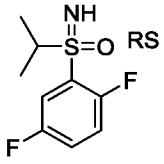
Растворяли промежуточное соединение 120 (0,14 г, 0,28 ммоль) в DCM (3 мл). Затем добавляли TFA (3 мл). Смесь дополнительно перемешивали при температуре окружающей среды в течение ~3 ч. Затем смесь выпаривали досуха и наносили на смолу пропилсульфоновой кислоты SiliaBon® в виде раствора в MeOH. Смолу элюировали MeOH (7 фракций) с последующим добавлением 3,5 н. NH_3 в MeOH (7 фракций). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали досуха с получением промежуточного соединения 121 (0,11 г, 0,26 ммоль), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение промежуточного соединения 122:



2-Йодпропан (1,64 мл, 16,4 ммоль) добавляли при комн. темп. к раствору 2,5-дифтортиофенола (2,00 г, 13,7 ммоль) и карбоната калия (2,65 г, 19,2 ммоль) в ацетоне (46 мл), и реакционную смесь перемешивали при 75 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали обратно до комн. темп., гасили водой (20 мл) и концентрировали при пониженном давлении для удаления ацетона. Водный слой экстрагировали DCM (4 x 40 мл), и объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 122 (2,35 г, выход 91,2%) в виде бледно-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

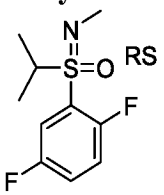
Получение промежуточного соединения 123:



Диацетат йодбензола (PIDA) (8,16 г, 25,3 ммоль) добавляли при комнатной температуре в перемешиваемый раствор промежуточного соединения 122 (2,34 г, 12,1 ммоль) и карбамата аммония (1,41 г, 18,1 ммоль) в MeOH (24 мл), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали

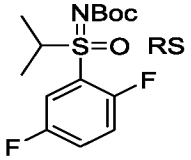
при пониженном давлении с получением желтой смеси. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в гептане от 10% до 100%, с получением промежуточного соединения 123 (2,45 г, выход 93%) в виде бесцветного масла.

Получение промежуточного соединения 124:



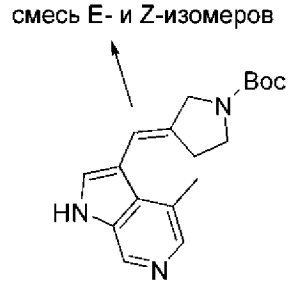
MeI (1,04 мл, 16,8 ммоль) добавляли в атмосфере азота к смеси промежуточного соединения 123 (2,45 г, 11,2 ммоль) и KOH (1,25 г, 22,4 ммоль) в DMSO (61 мл), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 90 мин. Смесь разбавляли водой (600 мл), экстрагировали этилацетатом (x4), и объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в гептане от 30% до 100%, с получением промежуточного соединения 124 (2,41 г, выход 92,4%) в виде бледно-желтого масла.

Получение промежуточного соединения 125:



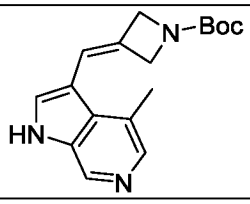
Трет-BuOK 1,0 M в THF (5,7 мл, 5,70 ммоль) добавляли в атмосфере азота при 0 °C к перемешанному раствору промежуточного соединения 123 (1,00 г, 4,56 ммоль) в безводном THF (15 мл). Через 15 мин добавляли BOC-ангидрид (1,99 г, 9,12 ммоль) в безводном THF (30 мл), и реакционную смесь оставляли при перемешивании при комн. темп. на 60 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха, и остаток растворяли в EtOAc, а органическую фазу промывали водой (x2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в гептане от 10% до 80%, с получением промежуточного соединения 125 (1,5 г, выход 99,9%) в виде белого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения 126:

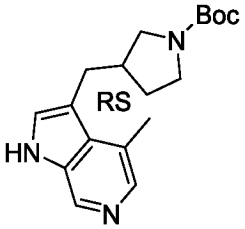


Трет-бутил 3-формилпирролидин-1-карбоксилат (4,15 г, 20,8 ммоль) добавляли к перемешанной смеси промежуточного соединения 1 (2,50 г, 18,9 ммоль) и NaOH (2,27 г, 56,7 ммоль) в MeOH (77 мл), и раствор нагревали с обратным холодильником в течение 26 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя метанолом в дихлорметане от 2% до 20%, с получением промежуточного соединения 126 в виде смеси *E* и *Z* (6,11 г, выход 62,9%, чистота 61%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Следующее промежуточное соединение синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 126

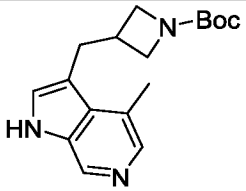
Промеж. соед. №	**Структура**	**Исходные материалы**
Промежуточное соединение 237		Промежуточное соединение 1 и *трет*-бутил 3-формилазетидин-1-карбоксилат

Получение промежуточного соединения 127:

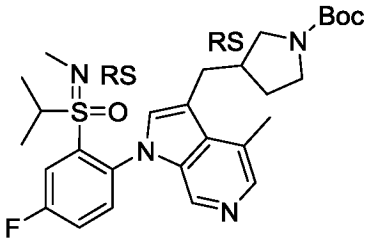


К раствору промежуточного соединения 126 (6,10 г, 19,5 ммоль) в MeOH (79 мл) добавляли Pd/C (10% масс./масс.) (1,90 г, 1,78 ммоль) в атмосфере азота. Суспензию гидрировали при 1 бар водорода при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite®, и фильтрат выпаривали досуха. Остаток очищали обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD — 5 мкм, 50 x 250 мм, подвижная фаза: 0,5% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN) с получением промежуточного соединения 127 (1,71 г, выход 45,7%) в виде белого твердого вещества.

Следующее промежуточное соединение синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 127

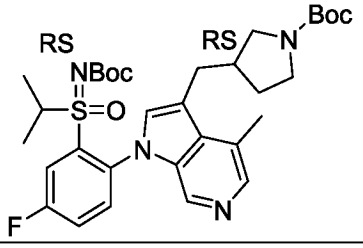
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Промежуточное соединение 238		Промежуточное соединение 237

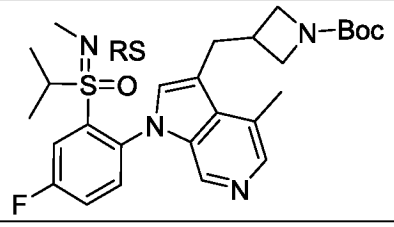
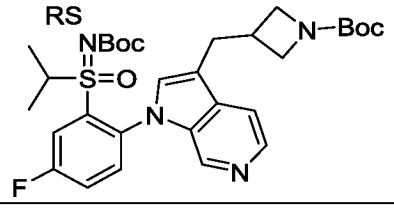
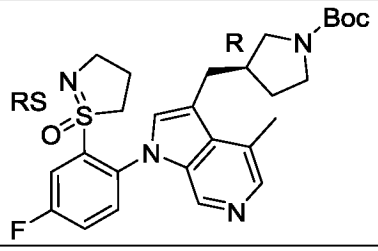
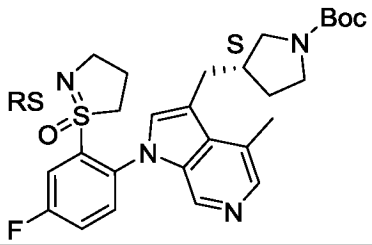
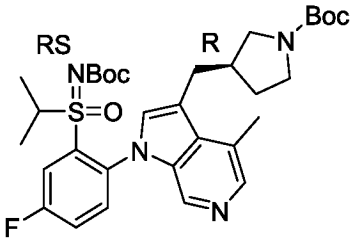
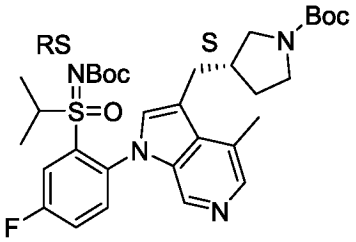
Получение промежуточного соединения 128:



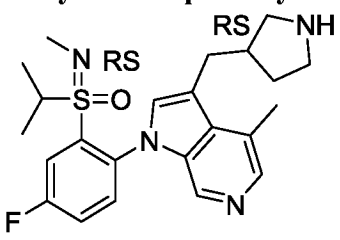
Калия *трет*-бутоксид (0,42 мл, 1 М в THF, 0,418 ммоль) добавляли в атмосфере азота к раствору промежуточного соединения 127 (110 мг, 0,350 ммоль) в безводном диоксане (1,7 мл). Через 10 минут этот раствор добавляли к раствору промежуточного соединения 124 (203 мг, 0,872 ммоль) в безводном диоксане (1,5 мл), и смесь перемешивали при 80 °C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., выпаривали досуха, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя метанолом в дихлорметане от 0% до 15%, с получением промежуточного соединения 128 (96 мг, выход 35,4%) в виде желтого стекловидного твердого вещества.

Следующие промежуточные соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 128

Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Промежуточное соединение 129		Промежуточные соединения 125 и 127

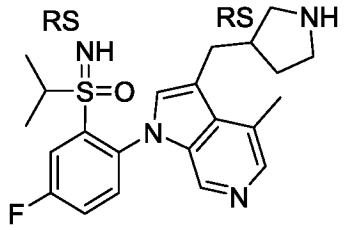
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Промежуточное соединение 239		Промежуточные соединения 238 и 124
Промежуточное соединение 241		Промежуточные соединения 238 и 125
Промежуточное соединение 277		Промежуточные соединения 140a и 276
Промежуточное соединение 297		Промежуточные соединения 140b и 276
Промежуточное соединение 309		Промежуточные соединения 125 и 140a
Промежуточное соединение 310		Промежуточные соединения 125 и 140b

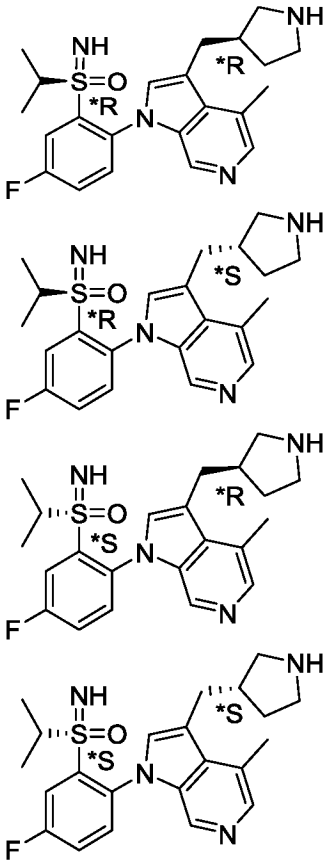
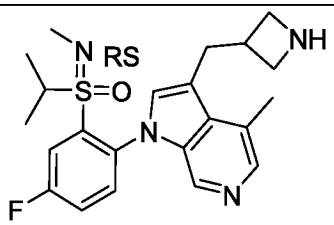
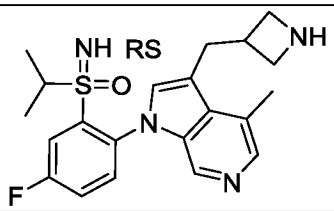
Получение промежуточного соединения 130:

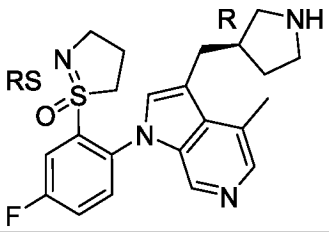
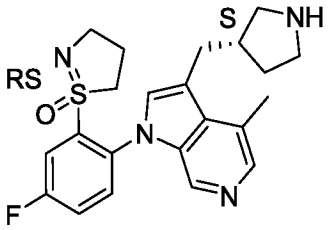
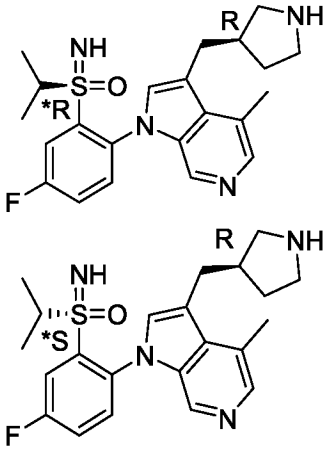


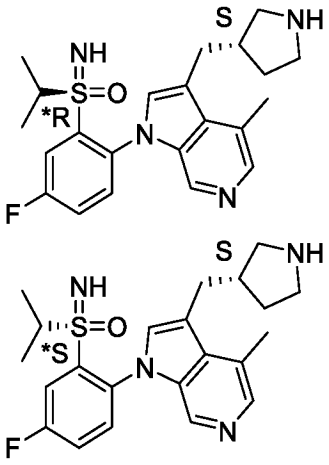
TFA (1,01 мл, 13,2 ммоль) добавляли к перемешанному раствору промежуточного соединения 128 (97,0 мг, 0,183 ммоль) в DCM (1,0 мл). Через 30 мин реакционную смесь выпаривали досуха, и неочищенный продукт растворяли в MeOH и переносили в колонку, загруженную смолой смолой пропилсульфоновой кислоты SiliaBon®. Колонку сначала элюировали MeOH (20 мл), а затем NH_3 в метаноле (7 н., 12 мл). Пробирки, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 130 (78 мг, выход 66,5%) в виде бледно-желтого стекловидного твердого вещества.

Следующие промежуточные соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 130

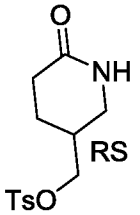
Промеж. соед. №	**Структура**	**Исходные материалы**
Промежуточное соединение 131		Промежуточное соединение 129

Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Промежуточное соединение 131a и Промежуточное соединение 131b и Промежуточное соединение 131c и Промежуточное соединение 131d		Промежуточное соединение 131 разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH-изо-PrOH (50/50) + 0,4% изо-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как промежуточное соединение 131a, вторую фракцию — как промежуточное соединение 131b, а третью фракцию, которая представляла собой смесь промежуточных соединений 131c и 131d, дополнительно разделяли посредством препаративной СФХ (неподвижная фаза: Chiralcel Diacel IH 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH + 0,4 изо-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как промежуточное соединение 131c, а вторую фракцию — как промежуточное соединение 131d
Промежуточное соединение 240		Промежуточное соединение 239
Промежуточное соединение 242		Промежуточное соединение 241

Промеж. соед. №	**Структура**	**Исходные материалы**
Промежуточное соединение 278		Промежуточное соединение 277
Промежуточное соединение 298		Промежуточное соединение 297
Промежуточное соединение 311a и Промежуточное соединение 311b		Промежуточное соединение 309 Продукт разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH + 0,4 изо-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как промежуточное соединение 311a, а вторую фракцию — как промежуточное соединение 311b.

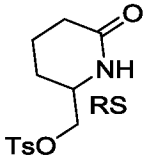
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Промежуточное соединение 312a и Промежуточное соединение 312b		Промежуточное соединение 310 Продукт разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH + 0,4 изо-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как промежуточное соединение 312a, а вторую фракцию — как промежуточное соединение 312b.

Получение промежуточного соединения 134:



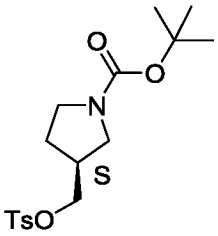
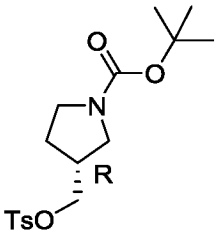
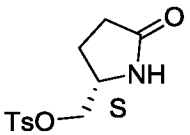
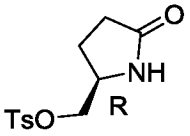
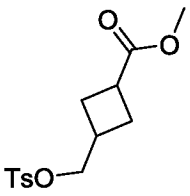
К раствору 5-(гидроксиметил)пиперидин-2-она (300 мг, 2,32 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле) (140 мг, 3,484 ммоль) при 0 °C Через 10 мин добавляли 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (532 мг, 2,787 ммоль), и смесь перемешивали при 0 °C в течение 3 ч. Смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали для получения неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя MeOH в DCM от 0% до 10%, с получением промежуточного соединения 134 (217 мг, чистота 89,15% по данным ЖХМС, выход 29,4%) в виде белого твердого вещества.

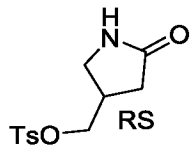
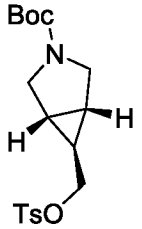
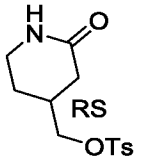
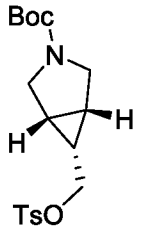
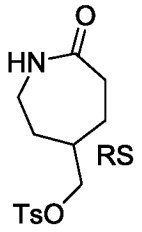
Получение промежуточного соединения 135:



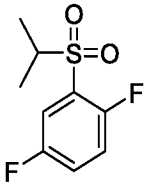
При 0 °C к раствору 6-(гидроксиметил)пиперидин-2-она (180 мг, 1,39 ммоль), DIEA (0,48 мл, 2,8 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (17,0 мг, 0,14 ммоль) в DCM (10,8 мл) добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (433,2 мг, 2,27 ммоль). После перемешивания при комн. темп. в течение 16 часов полученную смесь промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4. Органический растворитель удаляли, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в петролейном эфире от 50% до 100%, с получением промежуточного соединения 135 (300 мг, чистота 90%, выход 68%).

Следующие промежуточные соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 135

Промеж. соед. №	**Структура**	**Исходные материалы**
Промежуточное соединение 149		*трет*-бутил (*S*)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат
Промежуточное соединение 150		*трет*-бутил (R)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат
Промежуточное соединение 159		(*S*)-5-(гидроксиметил)-205-ирролидин-2-он
Промежуточное соединение 162		(*R*)-5-(гидроксиметил)-205-ирролидин-2-он
Промежуточное соединение 177		метил 3-(гидроксиметил)циклобутанкарбоксилат

Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Промежуточное соединение 249		4-(гидроксиметил)-пирролидин-2-он
Промежуточное соединение 250		(1*R*,5*S*,6*r*)-*трет*-бутил 6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат
Промежуточное соединение 273		4-(гидроксиметил)-пиперидин-2-он
Промежуточное соединение 287		*трет*-бутил (1*R*,5*S*,6s)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат
Промежуточное соединение 336		5-(гидроксиметил)-азепан-2-он

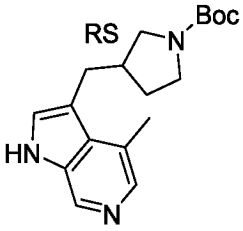
Получение промежуточного соединения 138:



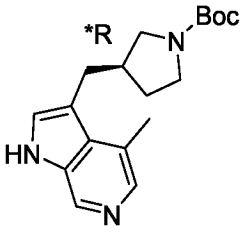
HCl в воде (0,376 мл, 0,1 М, 0,038 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 123 (550 мг, 2,51 ммоль) и *m*-CPBA (1,237 г, 5,02 ммоль) в THF (9,8 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч. Смесь охлаждали до комн. темп., разбавляли EtOAc и промывали NaOH 1 н. (x3), водой (x1), насыщ. $Na_2S_2O_3$ (x3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя

этилацетатом в петролейном эфире от 10% до 70%, с получением промежуточного соединения 138 (300 мг, выход 54,3%) в виде бесцветного масла.

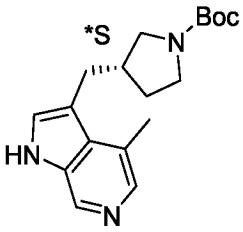
Получение промежуточных соединений 127, 140a и 140b:



промежуточное соединение 127



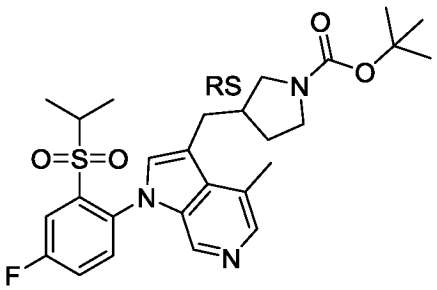
промежуточное соединение 140a



промежуточное соединение 140b

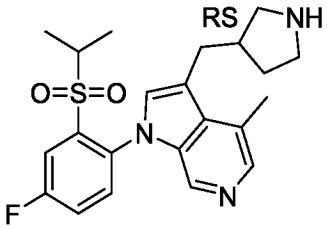
Промежуточное соединение 126 (6,10 г, 11,9 ммоль) растворяли в MeOH (48 мл) и в атмосфере азота добавляли к Pd/C (10% масс./масс.) (1,90 г, 1,78 ммоль), и смесь гидрогенизировали при 1 бар водорода при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite®, выпаривали досуха с получением 5,3 г неочищенного продукта. 400 мг неочищенного продукта очищали препаративной ВЭЖХ, а оставшуюся смесь очищали посредством очистки обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD — 5 мкм, 50 x 250 мм, подвижная фаза: 0,5% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN) с получением промежуточного соединения 127 (1,58 г, выход 42,3%) в виде белого твердого вещества. Дальнейшую очистку проводили преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, *изо*-PrOH + 0,4 *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как промежуточное соединение 140a, а вторую фракцию — как промежуточное соединение 140b.

Получение промежуточного соединения 141:



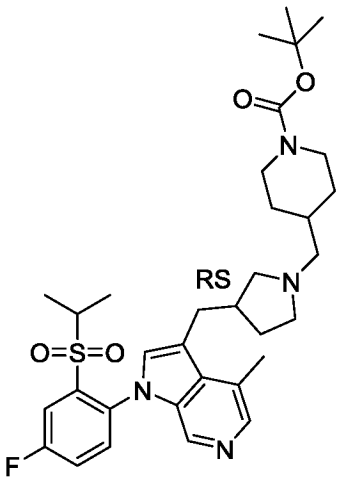
Калия *трет*-бутоксид (0,68 мл, 1 М в THF, 0,681 ммоль) добавляли в атмосфере азота к раствору промежуточного соединения 127 (179 мг, 0,568 ммоль) в безводном диоксане (2,6 мл) при комн. темп. Через 10 мин этот раствор добавляли к раствору промежуточного соединения 138 (300 мг, 1,36 ммоль) в диоксане (2,6 мл). Смесь перемешивали при 80 °C в течение ночи. Смесь выпаривали досуха и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя метанолом в дихлорметане от 2% до 15%, с получением промежуточного соединения 141 (145 мг, выход 49,5%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения 142:



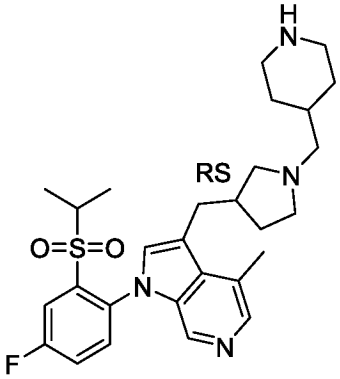
TFA (1,5 мл, 20,3 ммоль) добавляли к перемешанному раствору промежуточного соединения 142 (145 мг, 0,281 ммоль) в DCM (1,5 мл). Через 30 мин реакционную смесь выпаривали досуха и неочищенный продукт растворяли в MeOH и добавляли в колонку, загруженную смолой пропилсульфоновой кислоты SiliaBon®. Колонку сначала элюировали MeOH (10 мл), затем NH3 в MeOH (7 н., 5 мл). Пробирки, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 142 (99 мг, выход 84,7%) в виде желтого твердого вещества.

Получение соединения 489:



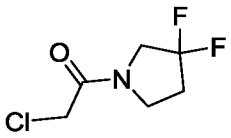
Смесь промежуточного соединения 142 (50 мг, 0,12 ммоль) и *трет*-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилата (51,3 мг, 0,241 ммоль) в MeOH (1,20 мл) перемешивали в течение 30 мин, после чего добавляли цианоборгидрид натрия (15,1 мг, 0,241 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, после чего гасили водой. Смесь очищали на колонке, загруженной смолой пропилсульфоновой кислоты SiliaBon®. Колонку сначала элюировали MeOH (10 мл), затем NH3 в MeOH (7 н., 4 мл). Пробирки, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 489 (64 мг, выход 79%) в виде желтого твердого вещества.

Получение соединения 490:



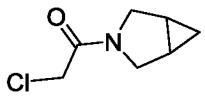
TFA (0,57 мл, 7,40 ммоль) добавляли к перемешанному раствору соединения 489 (63 мг, 0,10 ммоль) в DCM (0,58 мл). Через 30 мин реакционную смесь выпаривали досуха, и неочищенный продукт растворяли в MeOH (2 мл), перемешивали в течение 30 мин и добавляли в колонку, загруженную диаминовой смолой SiliaMetS®, фильтровали и выпаривали досуха с получением соединения 490 (55 мг, количественный выход) в виде желтого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения 147:

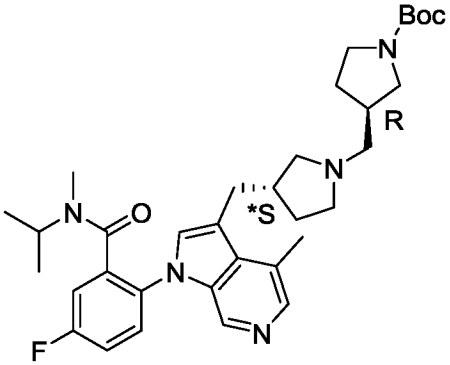


3,3-дифторпирролидин.HCl (0,30 г, 2,1 ммоль) суспендировали в DCM (10 мл). Затем смесь охлаждали до 0 °C на ледяной бане. Затем добавляли триэтиламин (0,73 мл, 5,2 ммоль), и смесь перемешивали при 0 °C в течение ~5 мин. После этого по каплям добавляли хлорацетилхлорид (0,18 мл, 2,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение ~ 1 ч, после чего добавляли воду. Затем смесь перемешивали в течение дополнительных 5 мин, после чего ее переносили в делительную воронку. После этого добавляли 1 М водн. раствор HCl и разделяли слои. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали досуха с получением промежуточного соединения 147 в виде масла темного цвета (0,29 мг, выход 76%).

Следующее промежуточное соединение синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 147

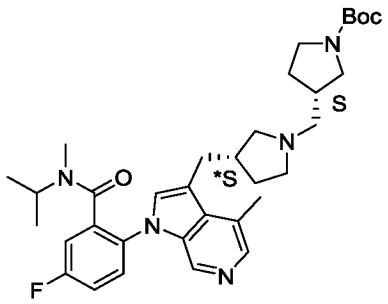
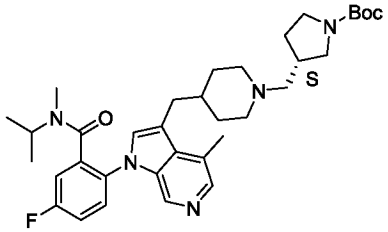
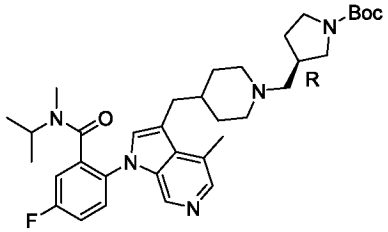
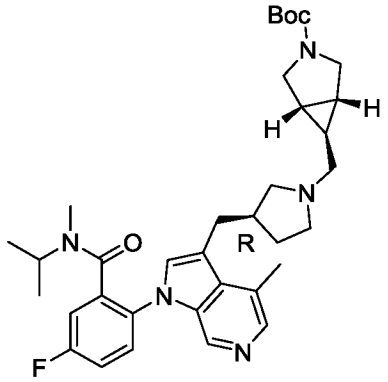
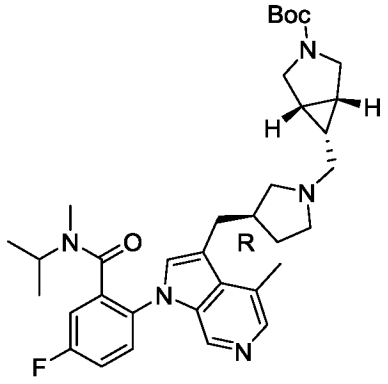
Промеж. соед. №	**Структура**	**Исходные материалы**
Промежуточное соединение 148		3-азабицикло[3.1.0]гексан.HCl

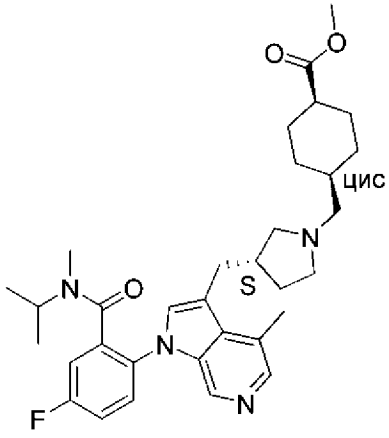
Получение соединения 491:



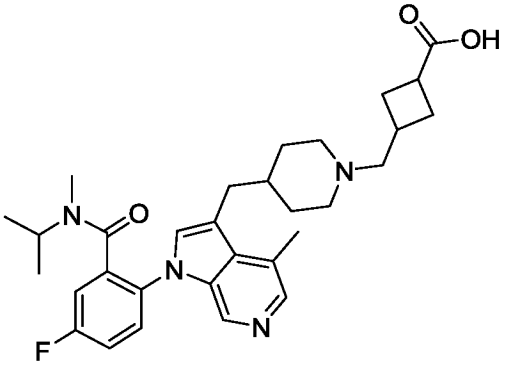
К смеси промежуточного соединения 27 (70 мг, 0,171 ммоль) в NMP (3 мл) добавляли промежуточное соединение 149 (182,7 мг, 0,51 ммоль), DIEA (0,088 мл, 0,51 ммоль) и йодид калия (28,4 мг, 0,17 ммоль) при комн. темп. Затем смесь продолжали перемешивать в течение 6 ч при 80 °C. Смесь разводили водой и экстрагировали DCM три раза. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали ОФ колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя MeCN в воде с 0,05% муравьиной кислоты от 5% до 95%, с получением промежуточного соединения 491 (50 мг, выход 49%) в виде желтого масла.

Следующие соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 491

№ соед.	Структура	Исходные материалы
Соединение 492		Промежуточные соединения 27 и 150
Соединение 493		Промежуточные соединения 28 и 150
Соединение 440		Промежуточные соединения 28 и 149
Соединение 495		Промежуточные соединения 202 и 250
Соединение 496		Промежуточные соединения 202 и 287

№ соед.	Структура	Исходные материалы
Соединение 497		Промежуточные соединения 222 и 225

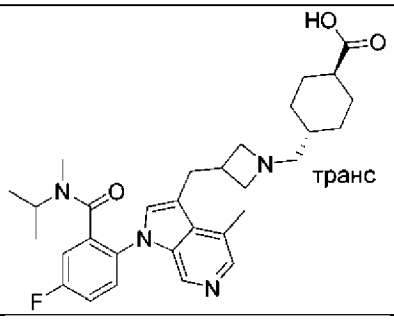
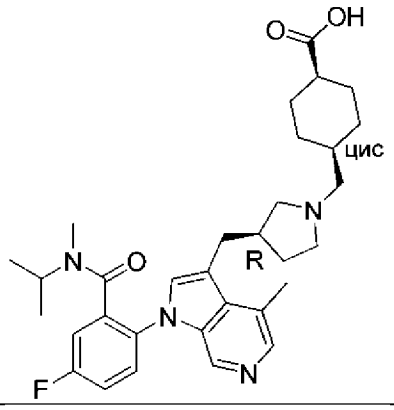
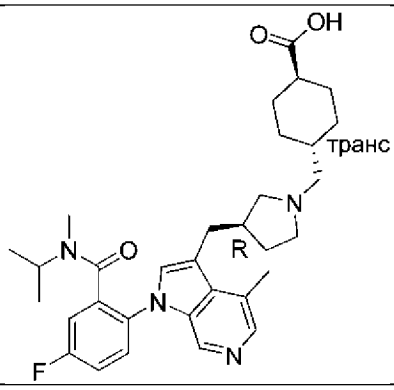
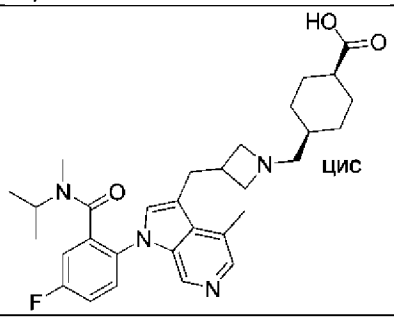
Получение промежуточного соединения 179:

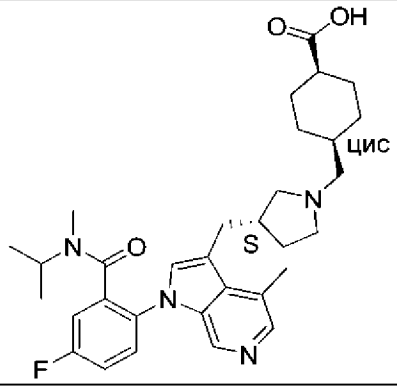


К раствору соединения 501 (70 мг, 0,055 ммоль) в метаноле (3 мл) и тетрагидрофурана (3 мл) добавляли 2 М водный раствор гидрата гидроксида лития (0,14 мл, 0,274 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (10 мл) и три раза промывали этилацетатом (10 мл). Объединенную водную фазу подкисляли 1 М водным раствором хлорида водорода до pH = 1, и осадок фильтровали и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 179, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

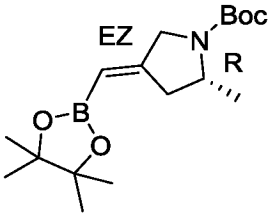
Следующие промежуточные соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 179

Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы

Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Промежуточное соединение 209		Соединение 498
Промежуточное соединение 247		Соединение 153
Промежуточное соединение 248		Соединение 154
Промежуточное соединение 292		Соединение 499

Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Промежуточное соединение 316		Соединение 497

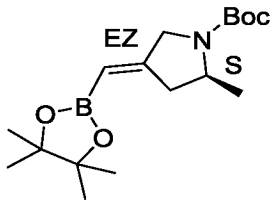
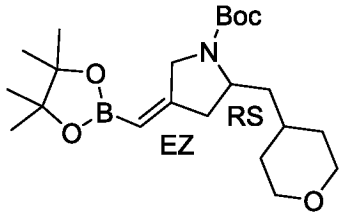
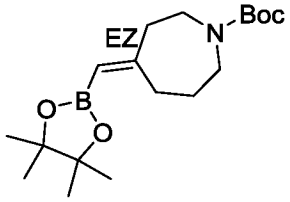
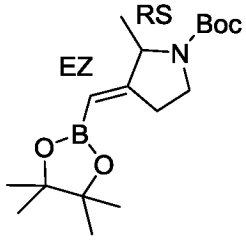
Получение промежуточного соединения 180:



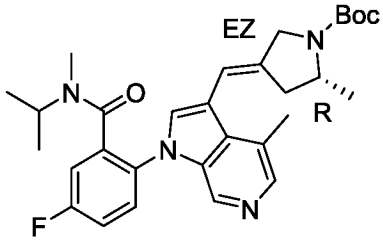
н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 2,41 мл, 6,02 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (0,88 г, 6,02 ммоль) в тетрагидрофуране (11 мл) в атмосфере N_2 при -40 °C, после чего смесь перемешивали при -40 °C в течение дополнительных 30 мин. Затем добавляли по каплям раствор бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метана (1,35 г, 5,02 ммоль) в тетрагидрофуране (11 мл) при -78 °C. Полученную смесь перемешивали при -78 °C в течение 30 мин, после чего добавляли по каплям раствор I-*трет*-бутил-2-метил-4-оксопирролидин-1-карбоксилата (1,0 г, 5,02 ммоль) в тетрагидрофуране (11 мл) при -78 °C. Смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали ее в течение ночи. Смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония при 0 °C и перемешивали в течение дополнительного часа при 0 °C. Осадок удаляли фильтрованием, и фильтрат разбавляли водой и этилацетатом. Фазы разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в гептане от 0% до 10%, с получением промежуточного соединения 180 (958 мг, выход 59%).

Следующие промежуточные соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 180

Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы

Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Промежуточное соединение 181		(*S*)-*трет*-бутил-2-метил-4-оксопирролидин-1-карбоксилат
Промежуточное соединение 197		Промежуточное соединение 196
Промежуточное соединение 228		*трет*-бутил 4-оксоазепнае-1-карбоксилат
Промежуточное соединение 301		*трет*-бутил 2-метил-3-оксопирролидин-1-карбоксилат

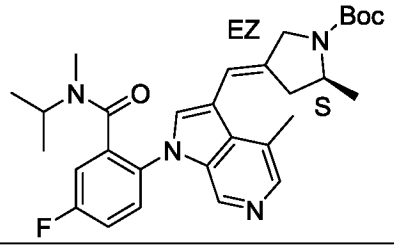
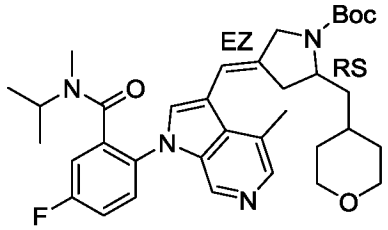
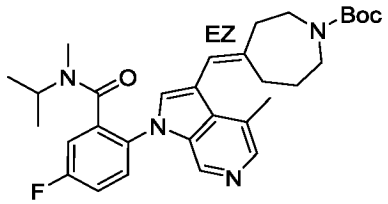
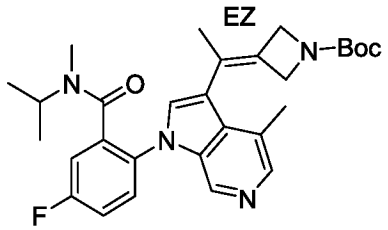
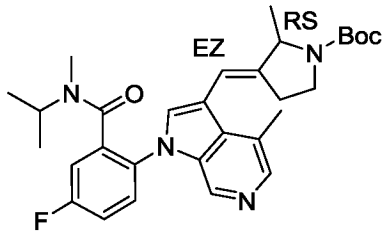
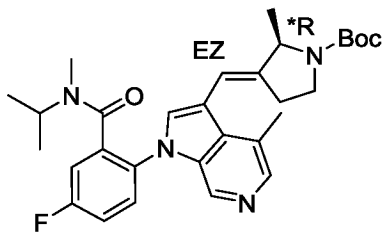
Получение промежуточного соединения 182:

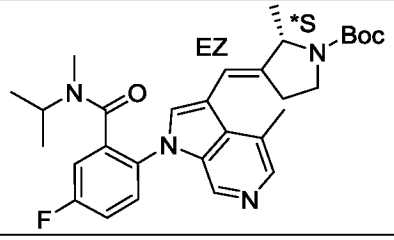


В реакционную колбу последовательно загружали промежуточное соединение 6 (921 мг, 2,28 ммоль), диоксан (7,1 мл), воду (0,9 мл), промежуточное соединение 180 (958 мг, 2,96 ммоль), карбонат цезия (1,49 г, 4,56 ммоль) и комплекс дихлорметана и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена дихлорпалладия (II) (186 мг, 0,23 ммоль), дегазировали и повторно заполняли азотом. Полученную смесь перемешивали при 100 °C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и этилацетатом. Фазы разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на

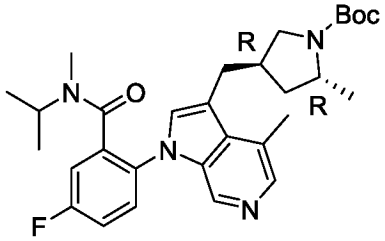
силикагеле, элюируя метанолом в дихлорметане от 0% до 4%, с получением промежуточного соединения 182 (1,08 г, выход 87%) в виде пены.

Следующие промежуточные соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 182

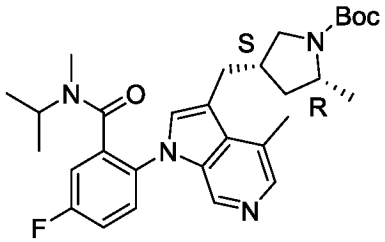
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Промежуточное соединение 183		Промежуточные соединения 6 и 181
Промежуточное соединение 198		Промежуточные соединения 6 и 197
Промежуточное соединение 229		Промежуточные соединения 6 и 228
Промежуточное соединение 234		Промежуточные соединения 6 и 233
Промежуточное соединение 302 Промежуточное соединение 302a и промежуточное соединение 302b	 	Промежуточные соединения 6 и 301 Промежуточное соединение 302 разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH + 0,4 изо-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как промежуточное соединение 302a, а вторую фракцию — как

Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
		промежуточное соединение 302b.

Получение промежуточных соединений 184 и 185:



промежуточное соединение 184



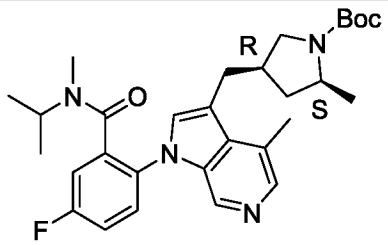
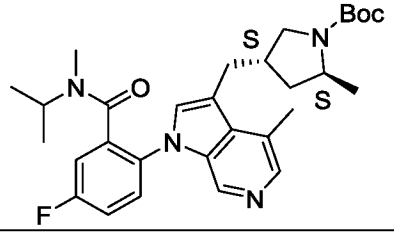
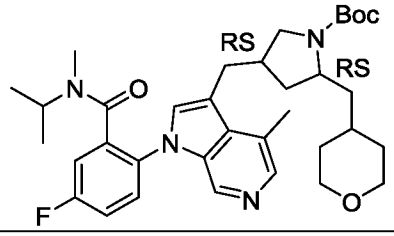
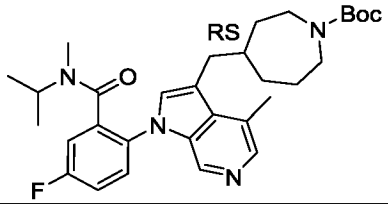
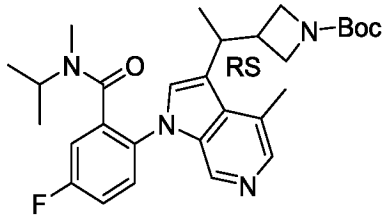
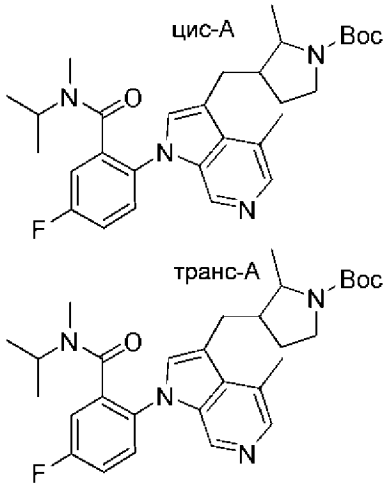
промежуточное соединение 185

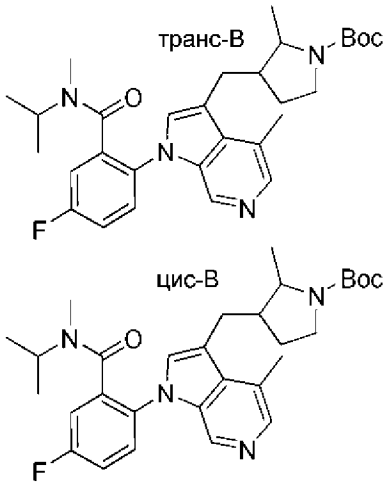
К смеси промежуточного соединения 182 (1,08 г, 2,07 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли каталитическое количество Pd/C (10% масс./масс.) (221 мг, 0,207 ммоль), и раствор перемешивали в атмосфере H_2 в течение ночи. Затем смесь фильтровали через Celite®, и Celite® промывали MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием метанолом в дихлорметане от 0% до 5%

с получением смеси диастереомеров (1030 мг, выход 91%) в виде белой пены, которые разделяли посредством хиральной преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, *изо*-PrOH + 0,4 *изо*-$PrNH_2$) с получением промежуточного соединения 184 (192 мг, выход 18%) и промежуточного соединения 185 (551 мг, выход 51%). Абсолютную конфигурацию определяли посредством ЯМР.

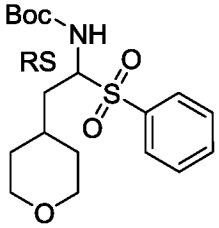
Следующие промежуточные соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточных соединений 184 и 185

Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы

Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Промежуточное соединение 186		Промежуточное соединение 183
Промежуточное соединение 187		Промежуточное соединение 183
Промежуточное соединение 199		Промежуточное соединение 198
Промежуточное соединение 230		Промежуточное соединение 229
Промежуточное соединение 235		Промежуточное соединение 234
Промежуточное соединение 303a и промежуточное соединение 303b		Промежуточное соединение 302a Продукт разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Daicel IC 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH + 0,4 *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как промежуточное соединение 303a, а вторую фракцию — как

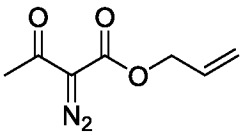
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
		промежуточное соединение 303b.
Промежуточное соединение 304a и промежуточное соединение 304b		Промежуточное соединение 302b Продукт разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Daicel IC 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH + 0,4 *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как промежуточное соединение 304a, а вторую фракцию — как промежуточное соединение 304b.

Получение промежуточного соединения 192:



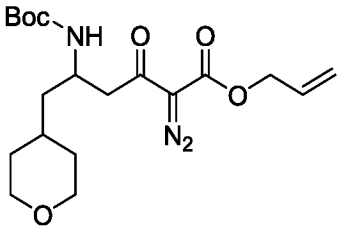
В реакционную колбу последовательно загружали *трет*-бутил карбамат (4,6 г, 39,0 ммоль), натрия бензолсульфинат (9,6 г, 58,5 ммоль), THF (16 мл), воду (39 мл), 2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)ацетальдегид (5,0 г, 39,0 ммоль) и муравьиную кислоту (10,3 мл, 273,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 дней при комн. темп. Осадок выделяли посредством фильтрования, промывали водой и сушили в вакуумном сушильном шкафу при 50 °C с получением промежуточного соединения 192 (10,9 г, выход 76%) в виде рыхлого белого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения 193:



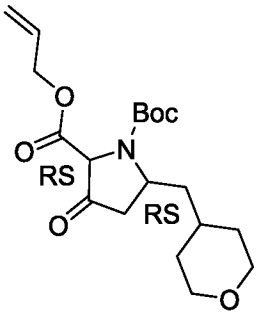
К раствору аллилацетоацетата (5,0 г, 35,2 ммоль), 4-ацетамидобензолсульфонилазида (9,3 г, 38,7 ммоль) в MeCN (176 мл) при 0 °C добавляли по каплям Et_3N (9,8 ммоль, 70,3 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток суспендировали в диэтиловом эфире, и твердое вещество (4-ацетамидобензолсульфонамид) удаляли посредством фильтрования. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в гептане от 0% до 20%, с получением промежуточного соединения 193 (4,9 г, выход 83%) в виде желтого масла.

Получение промежуточного соединения 194:



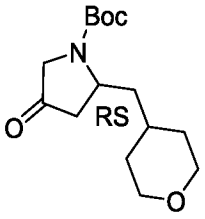
NaH (758 мг (60% дисперсия в минеральном масле), 18,9 ммоль) добавляли порциями к раствору промежуточного соединения 192 (3185 мг, 18,9 ммоль) в THF (80 мл) при комнатной температуре, после чего перемешивание продолжали в течение 20 мин. Одновременно добавляли Li-HMDS (18,9 мл, 1M в THF, 18,9 ммоль) к раствору промежуточного соединения 193 (3186 мг, 18,9 ммоль) в THF (80 мл) при -78 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при -78 °C, после чего добавляли указанный выше реакционный раствор. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 60 мин, после чего ее гасили 10 М уксусной кислотой в THF. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и разделяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяли, промывали водой и солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя метанолом в дихлорметане от 0% до 2%, с получением промежуточного соединения 194 (3,44 г, выход 46%).

Получение промежуточного соединения 195:



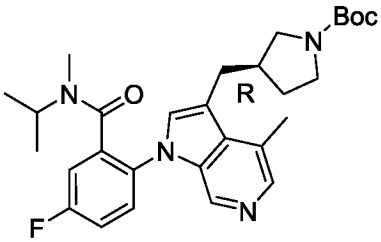
Смесь промежуточного соединения 194 (500 мг, 1,26 ммоль) и $Rh_2(OAc)_4$ (14 мг, 0,03 ммоль) в DCM (30 мл) перемешивали в атмосфере азота при комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь переносили в полученном виде для очистки колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя метанолом в дихлорметане от 0% до 2%, с получением промежуточного соединения 195 (262 мг, выход 57%) в виде желтого масла.

Получение промежуточного соединения 196:



$Pd(PPh_3)_4$ (8 мг, 0,007 ммоль) и морфолин (750 мг, 8,61 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 195 (2110 мг, 5,74 ммоль) в THF (136 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя метанолом в дихлорметане от 0% до 2%,
с получением промежуточного соединения 196 (1,2 г, выход 74%).

Получение промежуточного соединения 201 — способ A:



В 4-горлую круглодонную колбу объемом 2 л добавляли THF (345 мл) и Zn (120,87 г, 1847,90 ммоль, 5,00 экв.) при 30 °C в атмосфере азота. Раствор TMSCl (8,03 г, 73,91 ммоль, 0,2 экв.) и 1-бром-2-хлорэтана (10,60 г, 73,91 ммоль, 0,20 экв.) в THF (230 мл) добавляли в описанную выше круглодонную колбу с перистальтическим насосом Lead Fluid-BT100F (расход: 10 мл/мин) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 40 мин при 30 °C. Затем использовали перистальтический

насос Lead Fluid-BT100F для быстрого удаления растворителя в указанной выше круглодонной колбе, а затем повторно загружали свежий THF (575 мл) в атмосфере азота. Смесь нагревали до 60 °C. Далее в вышеуказанную круглодонную колбу добавляли раствор трет-бутил (3R)-3-(йодметил)пирролидин -1-карбоксилата (115 г, 369,58 ммоль, 1,00 экв.) в THF (575 мл) с помощью перистальтического насоса Lead Fluid-BT100F (расход: 15,0 мл/мин) в атмосфере азота (температура повышается до 60–65 °C). Раствор перемешивали при 60 °C в течение дополнительного 1 ч. Затем смесь охлаждали до 30 °C и позволяли ей отстояться в течение 1 ч. Раствор {[(3R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил]метил}(йод)цинка использовали непосредственно на следующей стадии. Концентрация продукта составляла около 0,37 моль/л в THF.

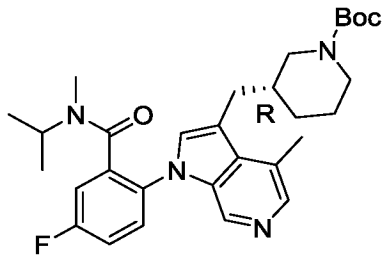
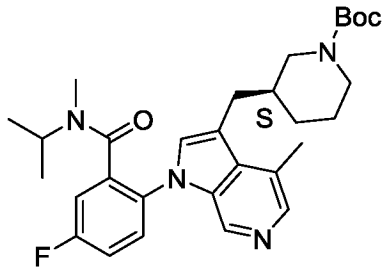
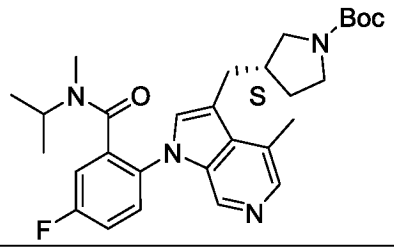
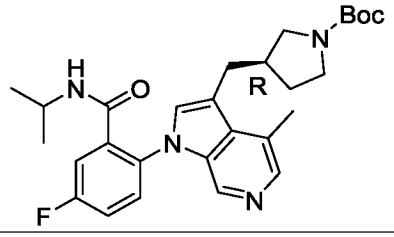
В 4-горлую круглодонную колбу объемом 2 л добавляли промежуточное соединение 6 (105 г, 259,71 ммоль, 1,00 экв.) и THF (500 мл) при 30 °C в атмосфере азота. К перемешанному раствору добавляли предкатализатор 4-го поколения RuPhos Pd (5,65 г, 6,49 ммоль, 0,025 экв.) в атмосфере азота. Затем добавляли раствор {[(3R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил]метил}(йод)цинка с помощью перистальтического насоса Lead Fluid-BT100F в 4-необходимость круглодонную колбу объемом 2 л в атмосфере азота (избыток пыли цинка не переносили). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 16 ч при 50 °C. Реакцию повторяли параллельно 6 раз. Реакцию гасили добавлением водного насыщ. раствора NH_4Cl (12 л). Водный слой экстрагировали EtOAc (3 x 6 л), и органический слой промывали водой (2 x 3 л) и солевым раствором (1 x 3 л). Полученную смесь сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт в виде черного масла (1100 г, неочищенный) использовали непосредственно на следующей стадии (получение промежуточного соединения 202)

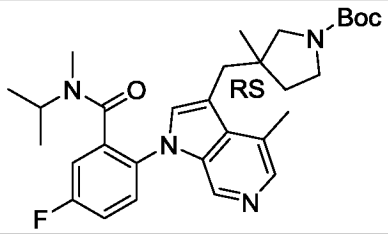
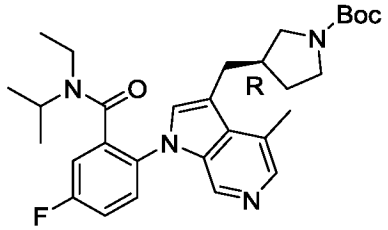
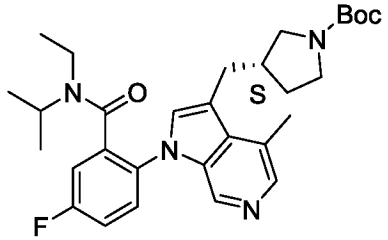
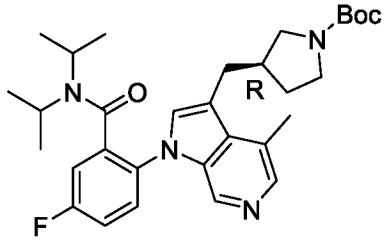
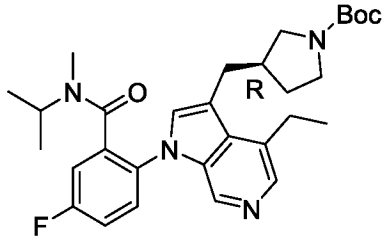
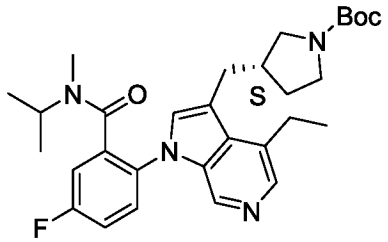
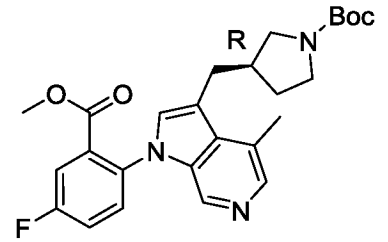
Альтернативно процедура, описанная ниже, может быть использована для получения промежуточного соединения 201 — способ B

Колонку (1,5 см x 15 см) закрывали хлопчатобумажной ватой и заполняли гранулированным цинком (20–30 меш), 22 г. Объем заполненной колонки определяли посредством измерения времени, требуемого THF для заполнения колонки при расходе 1 мл/мин. Объем колонки = 4,3 мл. Цинк активировали посредством пропускания сильного активирующего раствора через колонку при 0,5 мл/мин в течение 10 мин. Сильный активирующий раствор состоит из 1 мл TMSCl (0,67 M) и 0,75 мл хлорбромэтана (0,71 M) в 10 мл THF. После активации колонку промывали сухим THF: 10 мл, 1 мл/мин. *Трет*-бутил (*R*)-3-(йодметил)пирролидин-1-карбоксилат (10 г, 37 ммоль) растворяли в THF (60 мл). Раствор йодида пропускали через колонку с активированным цинком при 50 °C, расход 0,45 мл/мин. После реакции: титрование йодом показывает концентрацию 0,30 M.

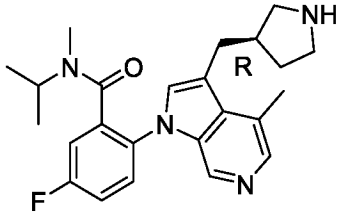
Промежуточное соединение 6 (1,2 г, 2,4 ммоль) добавляли с RuPhos Pd G4 (0,051 г, 0,06 ммоль) в герметизированный флакон с якорем мешалки в перчаточном боксе. Затем добавляли раствор свежеприготовленного *R*-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-ил)метил)цинка (II) йодида (12 мл, 0,3 М, 3,6 ммоль), который готовили с помощью описанной выше процедуры. После этого раствор нагревали до 50 °C в атмосфере азота в течение 16 ч. Раствор концентрировали в вакууме, и остаток растворяли в DCM. Затем добавляли воду с последующим добавлением водн. раствора Na_4EDTA (pH > 10). Слои разделяли, и водный слой еще раз экстрагировали DCM. Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя метанолом в дихлорметане от 0% до 10%, с получением промежуточного соединения 201 (1,4 г, 1,5 ммоль (чистота 55%), выход 63%).

Следующие промежуточные соединения синтезировали способом (способ B), аналогичным описанному для промежуточного соединения 201

Промеж. соед. №	**Структура**	**Исходные материалы**
Промежуточное соединение 212		Промежуточное соединение 6 и *трет*-бутил (*S*)-3-(йодметил)пиперидин-1-карбоксилат
Промежуточное соединение 214		Промежуточное соединение 6 и *трет*-бутил (*R*)-3-(йодметил)пиперидин-1-карбоксилат
Промежуточное соединение 224		Промежуточное соединение 6 и *трет*-бутил (*S*)-3-(йодметил)пирролидин-1-карбоксилат
Промежуточное соединение 318		Промежуточное соединение 317 и *трет*-бутил (*R*)-3-(бромметил)пирролидин-1-карбоксилат

Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Промежуточное соединение 322		промежуточное соединение 6 и *трет*-бутил 3-(бромметил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилат
Промежуточное соединение 337		Промежуточное соединение 7 и *трет*-бутил (*R*)-3-(бромметил)пирролидин-1-карбоксилат
Промежуточное соединение 341		Промежуточное соединение 7 и *трет*-бутил (*S*)-3-(бромметил)пирролидин-1-карбоксилат
Промежуточное соединение 346		Промежуточное соединение 345 и *трет*-бутил (*R*)-3-(бромметил)пирролидин-1-карбоксилат
Промежуточное соединение 353		Промежуточное соединение 352 и *трет*-бутил (*R*)-3-(бромметил)пирролидин-1-карбоксилат
Промежуточное соединение 357		Промежуточное соединение 352 и *трет*-бутил (*S*)-3-(бромметил)пирролидин-1-карбоксилат
Промежуточное соединение 367		Промежуточное соединение 361 и *трет*-бутил (*R*)-3-(йодметил)пирролидин-1-карбоксилат

Получение промежуточного соединения 202:



В смесь промежуточного соединения 201 (17 г, 33,09 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли раствор 24 мл хлористого водорода (7 М в этилацетате). После перемешивания при комн. темп. в течение 5 ч реакционную смесь концентрировали, и остаток разбавляли DCM и подщелачивали водным раствором гидроксида натрия (1 М) до pH ~ 10. Слои разделяли, и водный слой три раза экстрагировали DCM; объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 202 (13 г, 31,1 ммоль, выход 94,2%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки.

Альтернативно промежуточное соединение 202 также может быть получено в виде соли .2TFA с помощью следующей процедуры:

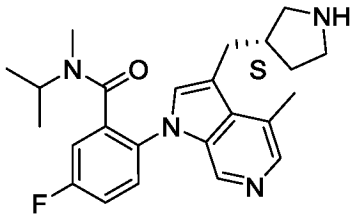
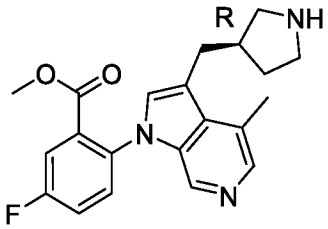
Промежуточное соединение 201 (5,2 г, 6,95 ммоль, чистота 68%) растворяли в DCM (44,5 мл), добавляли TFA (5,3 мл) и перемешивали в течение 4 ч при комн. темп. Раствор концентрировали в условиях вакуума и выпаривали с толуолом. Затем смесь промывали 1 М NaOH и четыре раза экстрагировали 10 DCM, и EtOAc, и Me-THF с получением объединенных органических слоев, которые затем сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя метанолом (содержащим 7 н. NH_3) в дихлорметане от 0% до 10%, с получением промежуточного соединения 202 в виде соли .2TFA.

Альтернативно промежуточное соединение 202 также может быть получено с помощью следующей процедуры:

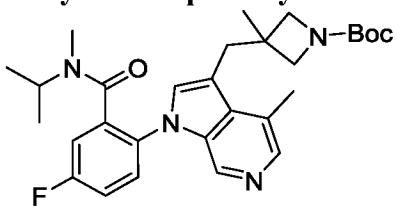
В 4-горлую круглодонную колбу объемом 10 л добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (1,8 л). Затем добавляли по каплям неочищенное промежуточное соединение 201 в THF (3 л) (в расчете на 735 г промежуточного соединения 201, 1,82 моль, 1,0 экв.) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч при 0 °C. Полученную смесь разводили этилацетатом (3 л) и водой (3 л). Водный слой промывали DCM (10 x 1 л). pH водного слоя доводили до pH 8 с помощью насыщенного водного раствора Na_2CO_3 и экстрагировали CH_2Cl_2 (4 x 2 л). Органические слои сушили Na_2SO_4 и

концентрировали в условиях вакуума с получением промежуточного соединения 202 (389 г, выход 53% в течение 2 стадий) в виде светло-желтого твердого вещества.

Следующее промежуточное соединение синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 202

Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Промежуточное соединение 225		Промежуточное соединение 224
Промежуточное соединение 368		Промежуточное соединение 367

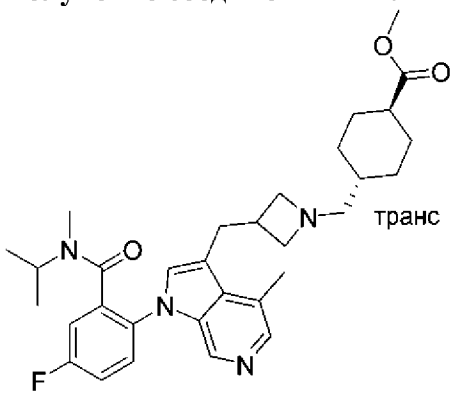
Получение промежуточного соединения 203:



Якорь мешалки, 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин (69,6 мг, 0,259 ммоль), DME (40 мл), комплекс хлорида никеля (II), этиленгликоля и диметилового эфира (65,2 мг, 0,297 ммоль) добавляли в стеклянную бутыль объемом 40 мл, смесь продували аргоном в течение 15 минут, к смеси добавляли промежуточное соединение 6 (1 г, 2,474 ммоль), *трет*-бутил 3-(бромметил)-3-метилазедитин-1-карбоксилат (1,3 г, 4,921 ммоль), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy))PF_6$ (282,6 мг, 0,252 ммоль), карбонат натрия (782,6 мг, 7,384 ммоль) и трис(триметилсилил)силан (1,3 мл, 4,214 ммоль, 0,806 г/мл), смесь продували аргоном в течение 15 минут. Виалу запечатывали парафильмом и облучали синим цветом в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл) и в нее добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (50 мл), смесь экстрагировали дихлорметаном (40 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Uni C18 40 * 150 * 5 мкм, подвижная фаза A: вода, подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 60 мл/мин, условие градиента от 30% B до 60% B). Чистые фракции собирали, и растворитель

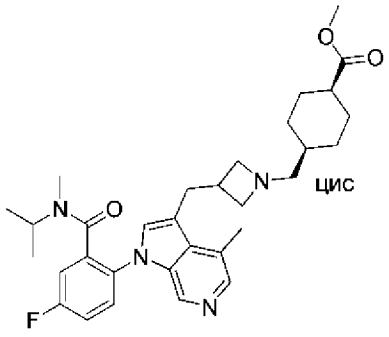
выпаривали в условиях вакуума. Смесь разделяли между ацетонитрилом (2 мл) и водой (10 мл). Смесь лиофилизировали досуха с получением промежуточного соединения 203 (380 мг, чистота 92,2%, выход 21,9%).

Получение соединения 498:

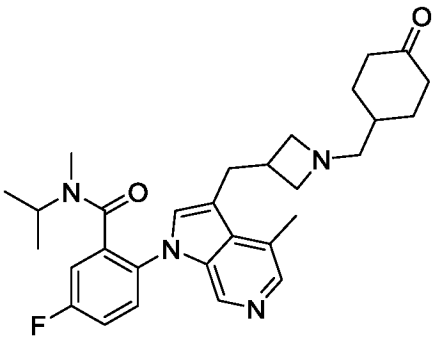


В стеклянную емкость объемом 8 мл добавляли якорь мешалки, промежуточное соединение 25 (300 мг, 0,760 ммоль), MeCN (3 мл), промежуточное соединение 207 (230 мг, 0,919 ммоль), карбонат калия (318 мг, 2,30 ммоль) и йодид калия (252 мг, 1,52 ммоль). Реакционную смесь нагревали и перемешивали при 100 °C в течение 2 ч под микроволновым облучением. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite®, остаток на фильтре промывали MeCN (5 мл x 5). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя метанолом в дихлорметане от 0% до 9%, с получением соединения 498 (270 мг, чистота 43,5%, выход 28,1%) в виде желтого твердого вещества.

Следующее соединение синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 498

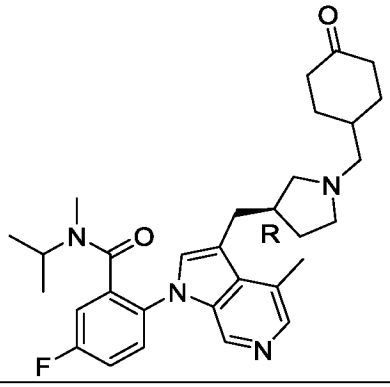
№ соед.	Структура	Исходные материалы
Соединение 499		Промежуточные соединения 25 и 290

Получение промежуточного соединения 211:

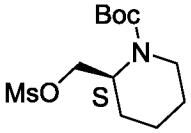


Смесь соединения 92 (53 мг, 0,097 ммоль) и йода (2,5 мг, 0,01 ммоль) в ацетоне (1,2 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником (56 °C) в течение 10 мин. Смесь выпаривали досуха, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя метанолом (+1% NH3 (7 н.) в метаноле) в дихлорметане от 1% до 10%, с получением промежуточного соединения 211 (35 мг, выход 58,9%) в виде белого твердого вещества.

Следующее промежуточное соединение синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 211

Промеж. соед. №	**Структура**	**Исходные материалы**
Промежуточное соединение 264		Соединение 407

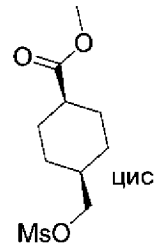
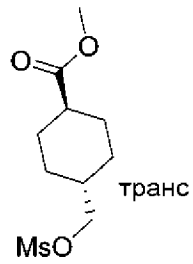
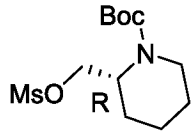
Получение промежуточного соединения 216:



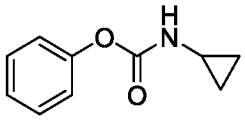
К раствору (*S*)-*трет*-бутил 2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 1,86 ммоль) в дихлорметане (8 мл) добавляли триэтиламин (376 мг, 3,72 ммоль) и метансульфонилхлорид (277 мг, 2,42 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 60 минут. Реакционную смесь гасили водой, и смесь разбавляли дихлорметаном, промывали 0,5 M HCl (водн.), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением промежуточного соединения 216 (385 мг, чистота 17,5% по данным

ЖХМС, выход 12,3%) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Следующие промежуточные соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 216

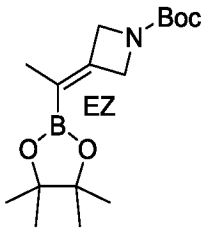
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Промежуточное соединение 222		*цис*-метил-4-(гидроксиметил)циклогексанкарбоксилат
Промежуточное соединение 223		*транс*-метил-4-(гидроксиметил)циклогексанкарбоксилат
Промежуточное соединение 260		(*R*)-*трет*-бутил 2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат

Получение промежуточного соединения 221:



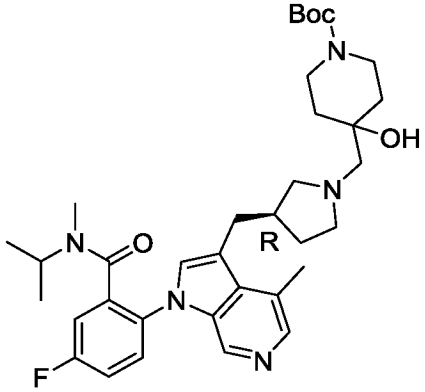
К раствору циклопропиламина (2 г, 33,3 ммоль) в дихлорметане (25 мл) в ледяной бане пятью порциями добавляли триэтиламин (10,1 г, 99,8 ммоль) и фенилхлорформиат (5,2 г, 33,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Ее выливали в воду и дважды экстрагировали дихлорметаном (30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в петролейном эфире от 0% до 20%, с получением промежуточного соединения 221 (4,22 г, чистота 98%, выход 70,1%) в виде белого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения 233:



2,2,6,6-тетраметилпиперидин (3,90 г, 27,6 ммоль) растворяли в THF (50 мл) и охлаждали до -30 °C в атмосфере N_2. *н*-BuLi (12,0 мл, 30,0 ммоль, 2,5 M в н-гексане) добавляли по каплям, и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь охлаждали до -78 °C и добавляли по каплям раствор 2,2'-(этан-1,1-диил)бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана) (6,00 г, 21,3 ммоль) в THF (30,0 мл) при -78 °C. После перемешивания в течение 30 минут добавляли по каплям 1-boc-3-азетидинон (4,40 г, 25,7 ммоль) в THF (40 мл) при -78 °C. Реакционную смесь медленно нагревали до 25 °C и перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и гасили водн. раствором NH_4Cl (30 мл). После дополнительного перемешивания в течение 10 минут полученную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления THF, остаток экстрагировали этилацетатом (40 мл x 2), и органические слои промывали солевым раствором (50 мл x 1), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в петролейном эфире от 0% до 6%, с получением промежуточного соединения 233 (4,00 г, чистота 70%, выход 42,56%) в виде бесцветной жидкости.

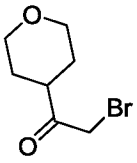
Получение соединения 500:



К смеси промежуточного соединения 202 (200 мг, 0,49 ммоль) в EtOH (4 мл) и H_2O (0,4 мл) добавляли *трет*-бутил 1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат (114,9 мг, 0,539 ммоль) и TEA (49,6 мг, 0,49 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. Смесь нейтрализовали водным Na_2CO_3 (10 мл), выливали в H_2O (20 мл) и экстрагировали DCM (3 × 20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate

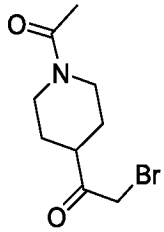
C18 150 * 30 мм * 5 мкм, подвижная фаза A: вода (NH_3H_2O + NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 35 мл/мин, условие градиента от 47% B до 77% B). Чистые фракции собирали, и растворитель выпаривали в условиях вакуума. Смесь разделяли между ацетонитрилом (2 мл) и водой (10 мл). Смесь лиофилизировали досуха с получением соединения 500 (100 мг, выход 30,94%) в виде белого порошка.

Получение промежуточного соединения 258:

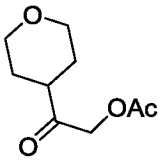


1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этан-1-он (2,5 г, 19,5 ммоль) растворяли в MeOH (39,5 мл), добавляли NBS (3471,6 мг, 19,5 ммоль), и раствор перемешивали в течение 3 часов при 50 °C. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума, повторно растворяли в DCM и три раза промывали водой. Объединенные органические слои сушили и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 30% этилацетатом в гептане, с получением промежуточного соединения 258 (2,4 г, выход 59%).

Следующее промежуточное соединение синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 258

Промеж. соед. №	**Структура**	**Исходные материалы**
Промежуточное соединение 265		1-(4-ацетилпиперидино)этан-1-он

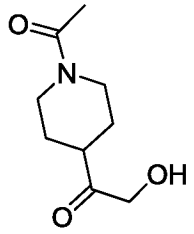
Получение промежуточного соединения 259:



Промежуточное соединение 258 (100 мг, 0,483 ммоль) растворяли в DMF (3,7 мл), добавляли KOAc (142,19 мг, 1,449 ммоль) и перемешивали в течение 4 часов при комн. темп. Раствор экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, а объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в гептане

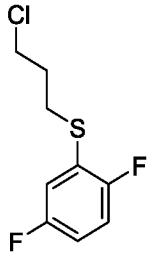
от 0% до 100%, с получением промежуточного соединения 259 (65 мг, выход 72%) в виде масла.

Получение промежуточного соединения 266:



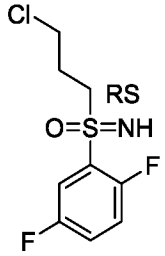
Промежуточное соединение 265 (0,50 г, 1,0 ммоль, чистота 50%) растворяли в MeOH (12 мл), после чего добавляли формиат натрия (0,41 г, 6,0 ммоль). Полученный раствор нагревали при 55 °C в течение ночи, после чего выпаривали досуха. Остаток суспендировали в DCM и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя метанолом в дихлорметане от 0% до 9%, с получением промежуточного соединения 266 (0,16 г, 0,78 ммоль, выход 77%).

Получение промежуточного соединения 274:



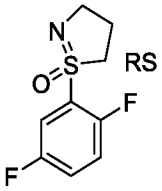
1-бром-3-хлорпропан (0,37 мл, 3,76 ммоль) добавляли к перемешанной суспензии 2,5-дифторбензолтиола (0,50 г, 3,42 ммоль) и K_2CO_3 (0,61 г, 4,4 ммоль) в безводном DMF (6,6 мл), и смесь оставляли при перемешивании в течение ночи при комн. темп. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (x3). Повторно объединенные органические фазы промывали водой (x2), солевым раствором (x1), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха с получением промежуточного соединения 274 (951 мг, выход 93,6%) в виде бесцветного масла. Желаемый продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение промежуточного соединения 275:



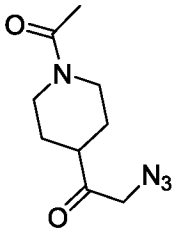
Диацетат йодбензола (1,14 г, 3,54 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 274 (0,5 г, 1,684 ммоль) и карбоната аммония (0,276 г, 3,54 ммоль) в MeOH (3,4 мл) при комн. темп., и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM (x3). Повторно объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в гептане от 10% до 100%, с получением промежуточного соединения 275 (281 мг, выход 65,7%) в виде бледно-желтого масла.

Получение промежуточного соединения 276:



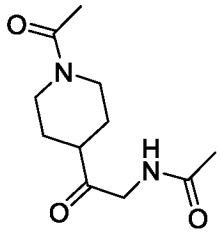
NH_3 (0,1% в H_2O, 4,3 мл) добавляли к промежуточному соединению 275 (288 мг, 1,13 ммоль) в MeOH (0,5 мл) в сосуде для микроволновой обработки, который герметизировали и нагревали при 80 °C в течение 5 ч. Реакцию растворителя охлаждали до комн. темп., гасили NaOH 1 н. и экстрагировали EtOAc (x3). Повторно объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха с получением промежуточного соединения 276 (213 мг, выход 86,4%) в виде бесцветного масла.

Получение промежуточного соединения 299:



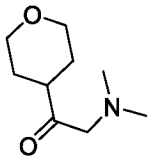
Промежуточное соединение 265 (0,50 г, 0,79 ммоль) растворяли в ацетоне (15 мл), после чего добавляли NaN_3 (0,16 г, 2,4 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 1 ч, после чего смесь охлаждали до температуры окружающей среды. Затем смесь фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя метанолом в дихлорметане от 0% до 10%, с получением промежуточного соединения 299 (510 мг, 2,4 ммоль).

Получение промежуточного соединения 300:



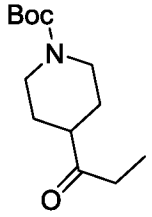
Промежуточное соединение 299 (0,40 г, 1,95 ммоль) растворяли в THF (20 мл) после Ac_2O (0,18 мл, 2,0 ммоль) и добавляли триметилфосфин в THF (1 M раствор, 3,9 мл, 3,9 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Затем добавляли MeOH, и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ~5 мин. После этого смесь выпаривали досуха, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя метанолом в дихлорметане от 0% до 8%, с получением промежуточного соединения 300 (0,24 г, выход: 54%).

Получение промежуточного соединения 324:



Промежуточное соединение 258 (320 мг, 1,54 ммоль) в MeCN (3,2 мл) обрабатывали последовательно K_2CO_3 (640,7 мг, 4,6 ммоль) и диметиламином (2,3 мл, 2 M, 4,6 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре в смесь добавляли 1 н. NaOH (2 мл), и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 5 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное масло дополнительно очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом (содержащим 25% EtOH) в гептане от 0% до 100%, с получением промежуточного соединения 324 в виде масла (199 мг, выход 75%).

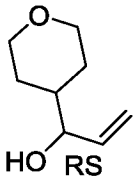
Получение промежуточного соединения 327:



К раствору *трет*-бутил 4-(метокси(метил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилата (2,5 г, 9,18 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) при 0 °C добавляли этилмагнийхлорид (3,26 г, 36,7 ммоль), и полученную суспензию оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 4 часов. После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 часов смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщ. NH_4Cl и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле,

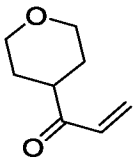
элюируя этилацетатом в петролейном эфире от 20% до 100%, с получением промежуточного соединения 327 (3,1 г, выход: 83%).

Получение промежуточного соединения 332:



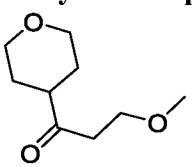
Раствор тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбальдегида (4 г, 33,29 ммоль) в THF (20 мл) по каплям в винилмагнийбромид (67 мл) в течение 30 мин при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь гасили 20 мл NH_4Cl (водн.) при 0 °C и экстрагировали EtOAc (20 мл * 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc в петролейном эфире от 0% до 50%, с получением промежуточного соединения 332 (3 г, выход 57,0%) в виде бесцветного масла.

Получение промежуточного соединения 333:



К раствору промежуточного соединения 332 (3 г, 20,04 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли периодинан Десса — Мартина (13,28 г, 30,06 ммоль) при 0 °C. После перемешивания при 20 °C в течение 5 ч смесь подщелачивали до pH 7–8 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и три раза экстрагировали DCM (30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 20% этилацетатом в петролейном эфире, с получением промежуточного соединения 333 (1,5 г, выход 48,05%) в виде желтого масла.

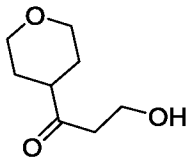
Получение промежуточного соединения 334:



К раствору промежуточного соединения 333 (500 мг, 3,21 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли карбонат натрия (водн.) (6,4 мл, 6,4 ммоль) при комн. темп. После

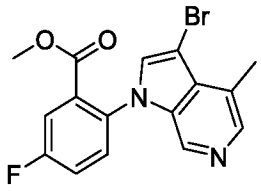
перемешивания при комн. темп. в течение 18 ч реакционную смесь гасили H_2O (10 мл) и экстрагировали DCM. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 10% этилацетатом в петролейном эфире, с получением промежуточного соединения 334 (400 мг, выход 57,8%) в виде желтого масла.

Получение промежуточного соединения 335:



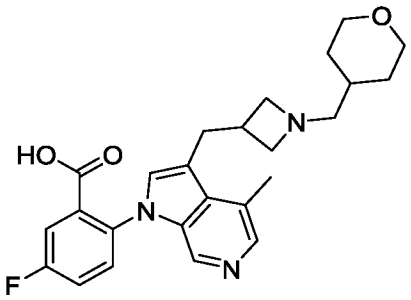
К раствору промежуточного соединения 333 (1 г, 6,42 ммоль) в H_2O / MeCN (20 мл / 5 мл) добавляли хлорид хрома (II) (204 мг, 1,28 ммоль) при комн. темп. После перемешивания при 80 °C в течение 18 ч реакционную смесь гасили H_2O (10 мл) и экстрагировали DCM. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в петролейном эфире от 50% до 100%, с получением промежуточного соединения 335 (800 мг, выход 63%) в виде желтого масла.

Получение промежуточного соединения 361:



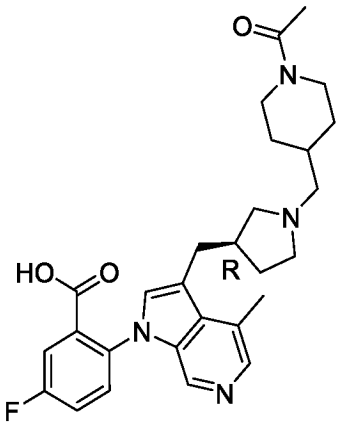
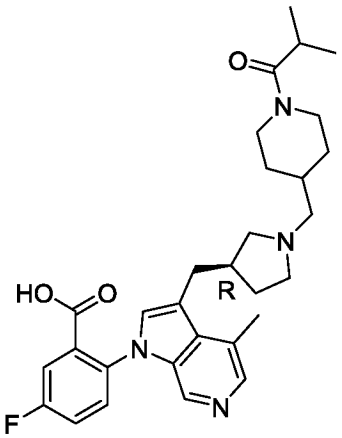
Промежуточное соединение 4 (3,3 г, 9,451 ммоль) растворяли в MeOH (38,2 мл) и охлаждали до 0 °C перед добавлением по каплям тионилхлорида (13,7 мл, 189,0 ммоль). Затем раствор нагревали до 70 °C в течение 2 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды раствор концентрировали в условиях вакуума и непосредственно очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя метанолом (содержащим 7 н. NH3) в дихлорметане от 0% до 10%, с получением промежуточного соединения 361 (3,7 г, выход 100%) в виде масла.

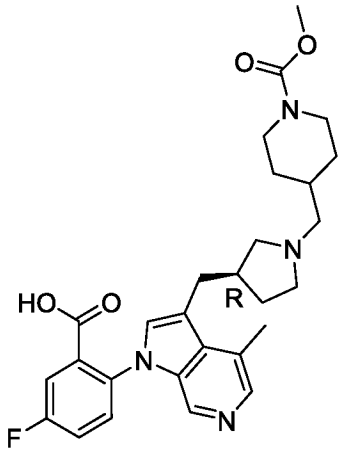
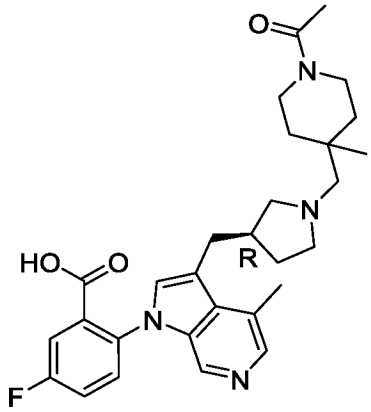
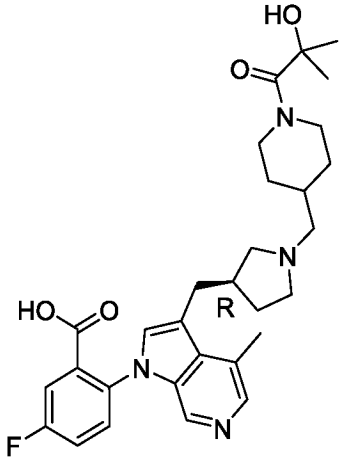
Получение промежуточного соединения 366:

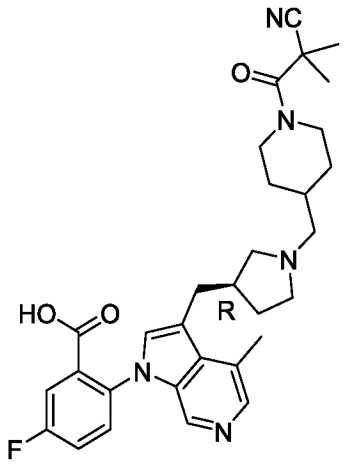
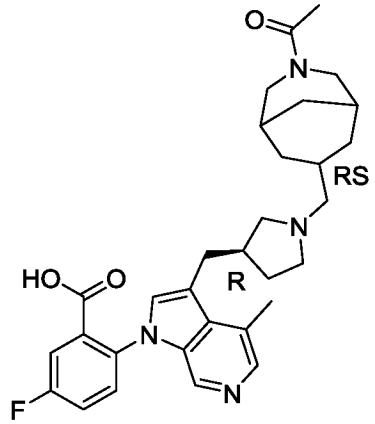
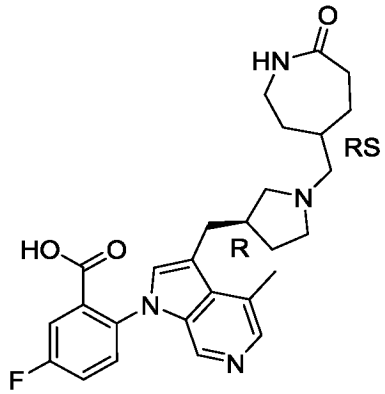
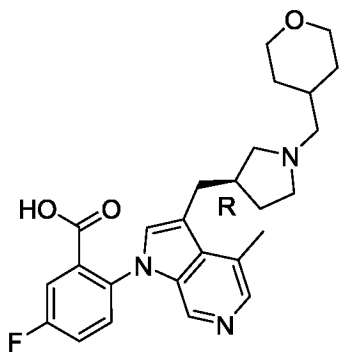


Соединение 527 (1,8 г, 3,66 ммоль, чистота 92%) растворяли в THF (29,8 мл) и воде (6,62 мл) и добавляли LiOH (175,6 мг, 7,3 ммоль). Раствор перемешивали при комн. темп. в течение 16 часов до полного преобразования. Раствор концентрировали до сухого состояния, затем выпаривали совместно с толуонлом до сухого состояния с получением промежуточного соединения 366 в виде соли лития с 1 экв. LiOH в виде твердого вещества (1,7 г, выход 90%).

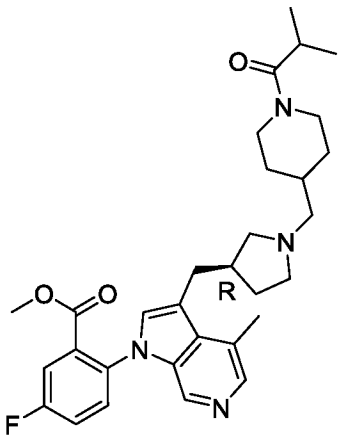
Следующие промежуточные соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 366

Промеж. соед. №	**Структура**	**Исходные материалы**
Промежуточное соединение 370		Соединение 528
Промежуточное соединение 374		Соединение 516

Промеж. соед. №	**Структура**	**Исходные материалы**
Промежуточное соединение 376		Соединение 517
Промежуточное соединение 380		Соединение 518
Промежуточное соединение 382		Промежуточное соединение 381

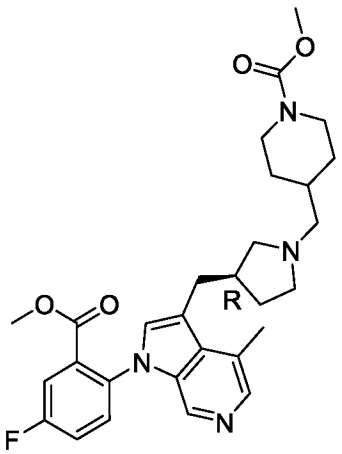
Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Промежуточное соединение 384		Соединение 521
Промежуточное соединение 388		Соединение 519
Промежуточное соединение 390		Соединение 533
Промежуточное соединение 392		Соединение 534

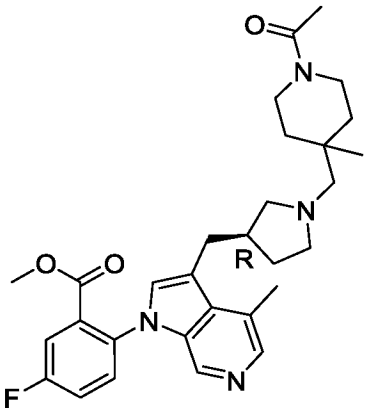
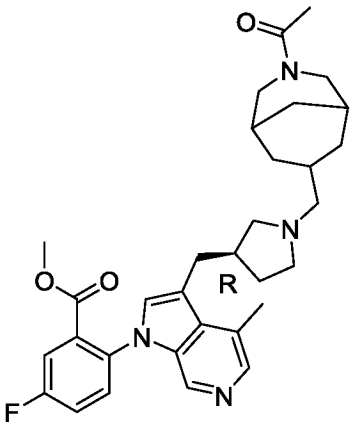
Получение соединения 516:



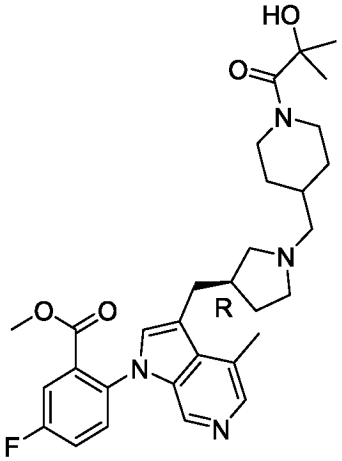
Соединение 530 (641 мг, 1,2 ммоль) растворяли в MeCN (2,4 мл) и добавляли DIPEA (3,3 мл, 19,15 ммоль) и изобутирилхлорид (1279 мг, 12 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Затем неочищенную смесь разбавляли DCM и промывали водой. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом в гептане от 0% до 100% с получением соединения 516 (454 мг, выход 71%).

Следующие промежуточные соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 516

Промеж. соед. №	**Структура**	**Исходные материалы**
Соединение 517		Соединение 530 и метилхлорформиат

Промеж. соед. №	Структура	Исходные материалы
Соединение 518		Промежуточное соединение 378 и ацетилхлорид
Соединение 519		Промежуточное соединение 386 и ацетилхлорид

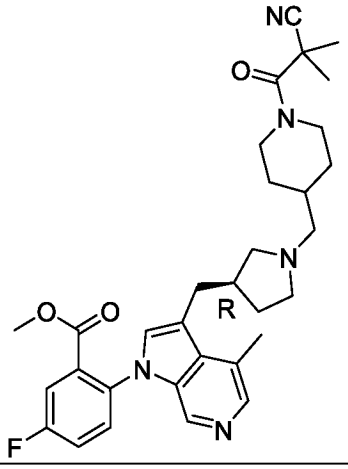
Получение соединения 520:



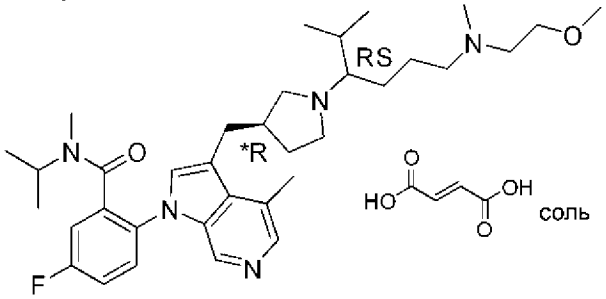
Соединение 530 (870 мг, 0,945 ммоль) растворяли в DMF (7,3 мл) и DIPEA (0,97 мл, 5,67 ммоль) и 2-гидрокси-2-метилпропановой кислоте (118,0 мг, 1,13 ммоль), затем добавляли HATU (538,9 мг, 1,4 ммоль) и перемешивали в течение 2 часов при комн. темп. Раствор экстрагировали EtOAc, три раза промывали водой (50 мл), и объединенные органические слои сушили безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали колоночной

хроматографией на силикагеле, элюируя метанолом в дихлорметане от 0% до 10%, с получением соединения 520 (450 мг, выход 85%).

Следующие соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 520

Соед. №	Структура	Исходные материалы
Соединение 521		Соединение 530 и 2-циано-2-метилпропановая кислота

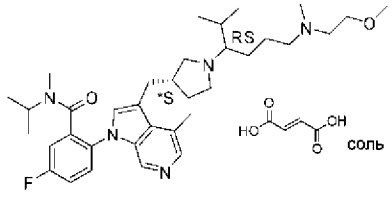
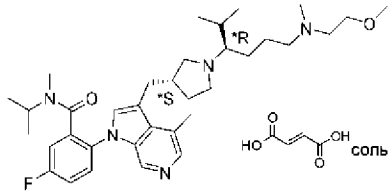
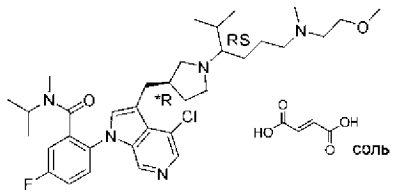
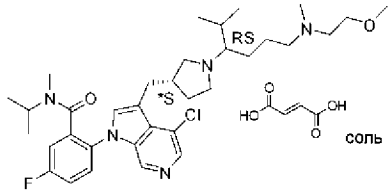
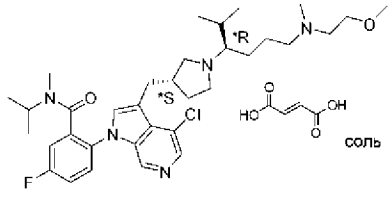
Получение соединения 1:

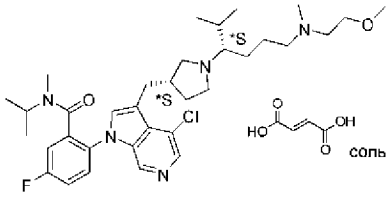
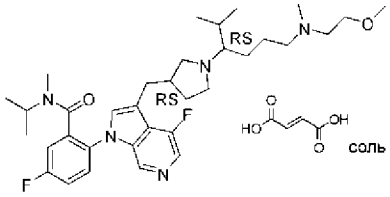
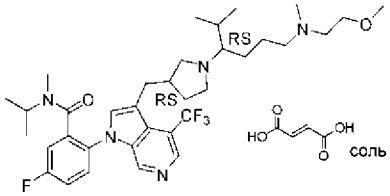


К раствору промежуточного соединения 26 (300 мг, чистота 98%, 0,72 ммоль) в метаноле (0,7 мл) добавляли промежуточное соединение 86 (457 мг, чистота 95%, 2,16 ммоль), цианоборгидрид натрия (136 мг, 2,16 ммоль) и хлорид цинка (294 мг, 2,16 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 68 °C и перемешивали при этой температуре в течение ночи. После охлаждения до комн. темп. реакционную смесь концентрировали и остаток очищали преп. ВЭЖХ (колонка: SunFire C18 150 * 19 мм * 5 мкм, подвижная фаза A: вода (0,1% TFA), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 15 мл/мин, условие градиента от 13% B до 20% B)). Собранную фракцию лиофилизировали, и остаток подщелачивали водным раствором гидроксида натрия (1 M), дважды экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением свободного основания соединения 1 (120 мг, чистота 99%, выход 25%) в виде желтого твердого вещества. Раствор свободного основания (38 мг) и фумаровой кислоты (12,6

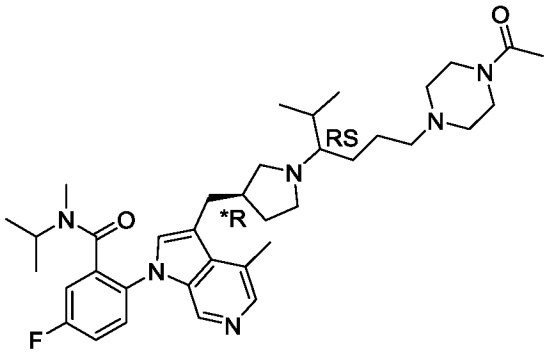
мг) в воде (5 мл) сублимировали с получением соединения 1 (50 мг, фумарат, чистота 99,4%) в виде желтого твердого вещества.

Следующие соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 1

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 2		Промежуточные соединения 27 и 86
Соединение 2a		Соединение 2 (свободное основание) разделяли посредством хиральной преп. ВЭЖХ (условие разделения: колонка: Chiralpak AD-H, размер колонки: 0,46 см внутр. диам. × длина 15 см; подвижная фаза: гексан : EtOH : DEA = 95 : 5 : 0,1, при 1 мл/мин; темп.: 35 °C; длина волны: 254 нм) и собирали первую фракцию
Соединение 3		Промежуточные соединения 31 и 86
Соединение 4		Промежуточные соединения 32 и 86
Соединение 4a		Соединение 4 (свободное основание) разделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (внутр. диам. 2,5 см × длина 25 см, 5 мкм), элюент: сверхкритический CO_2 в

№ соединения	Структура	Исходные материалы
		гексане/EtOH/DEA = 90/10/0,1 (об./об./об.)) и собирали первую фракцию
Соединение 4b		Соединение 4 (свободное основание) разделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (внутр. диам. 2,5 см × длина 25 см, 5 мкм), элюент: сверхкритический CO_2 в гексане/EtOH/DEA = 90/10/0,1 (об./об./об.)) и собирали вторую фракцию
Соединение 6		4-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин
Соединение 7		4-(трифторметил)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин

Получение соединения 8:

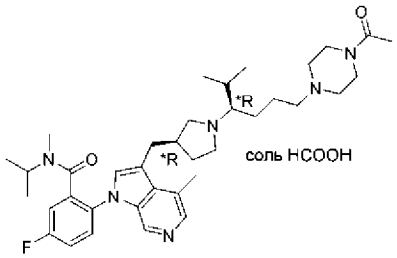
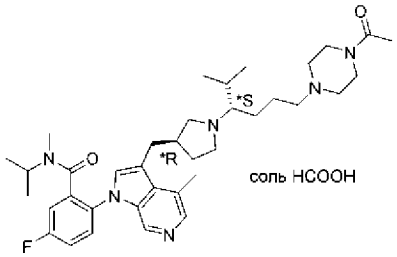
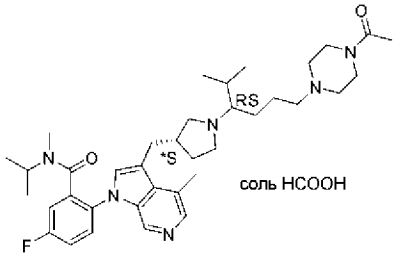


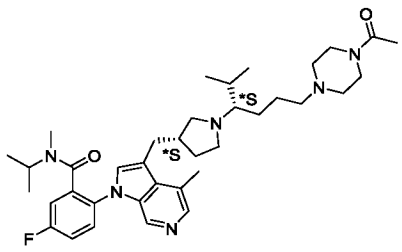
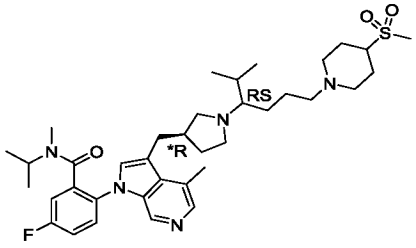
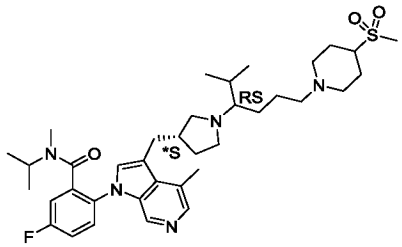
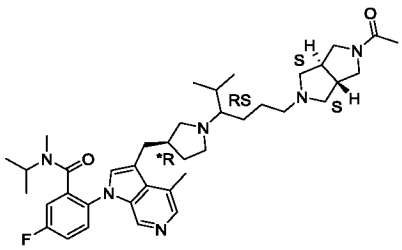
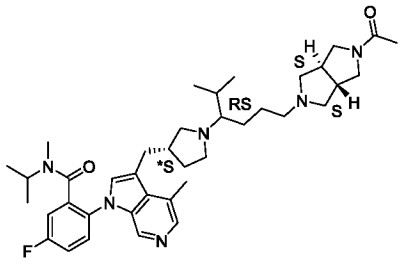
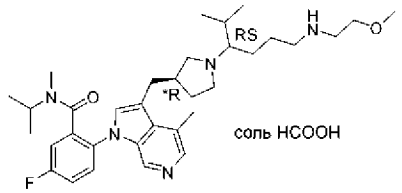
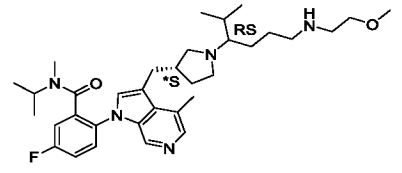
К раствору промежуточного соединения 72 (100 мг, чистота 98%, 0,188 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли 1-(пиперазин-1-ил)этанон (48,2 мг, 0,376 ммоль) и уксусную кислоту (0,05 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем в смесь добавляли цианоборгидрид натрия (23,6 мг, 0,376 ммоль). После перемешивания при комн. темп. в течение 2 часов реакционную смесь

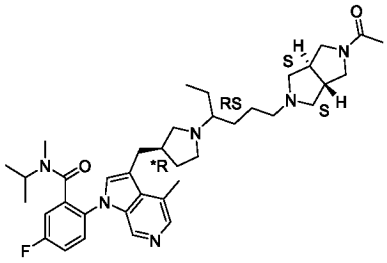
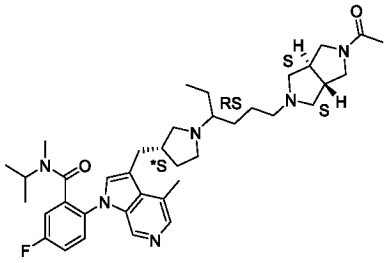
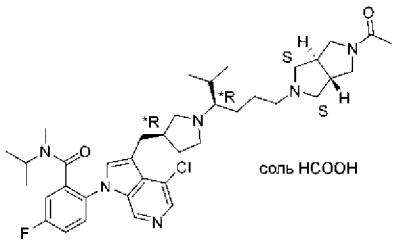
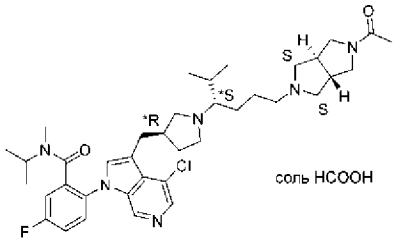
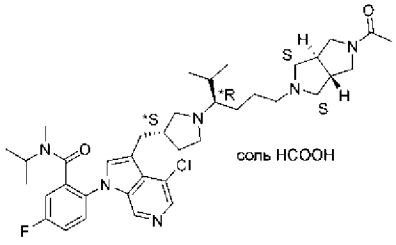
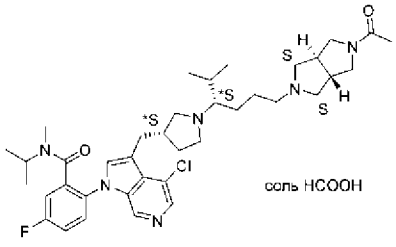
подщелачивали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и дважды экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали преп. ВЭЖХ (колонка: SunFire C18 150 * 19 мм * 5 мкм, подвижная фаза A: вода (0,1% NH_4OAc), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 15 мл/мин, условие градиента от 10% B до 50% B) с получением соединения 8 (100 мг, чистота 99%, выход 83,1%) в виде желтой смолы.

Следующие соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 8

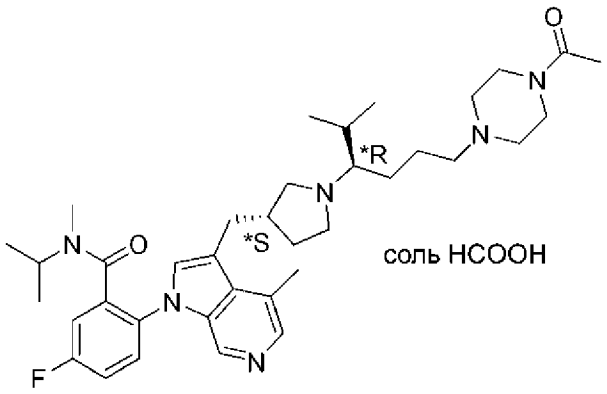
Альтернативно очистка также может быть выполнена с использованием следующего способа: Способ преп. ВЭЖХ (колонка Welch Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм, подвижная фаза A: вода (0,225% муравьиная кислота), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход 25 мл/мин, условие градиента от 1% B до 31% B).

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 8a		Промежуточное соединение 72a и 1-(пиперазин-1-ил)этанон
Соединение 8b		Промежуточное соединение 72b и 1-(пиперазин-1-ил)этанон
Соединение 9		Промежуточное соединение 73 и 1-(пиперазин-1-ил)этанон

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 9b		Промежуточное соединение 73b и 1-(пиперазин-1-ил)этанон
Соединение 10		Промежуточное соединение 72 и 4-(метилсульфонил)пиперидин
Соединение 11		Промежуточное соединение 73 и 4-(метилсульфонил)пиперидин
Соединение 12		Промежуточные соединения 72 и 89
Соединение 13		Промежуточные соединения 73 и 89
Соединение 14		Промежуточное соединение 72 и 2-метоксиэтанамин
Соединение 15		Промежуточное соединение 73 и 2-метоксиэтанамин

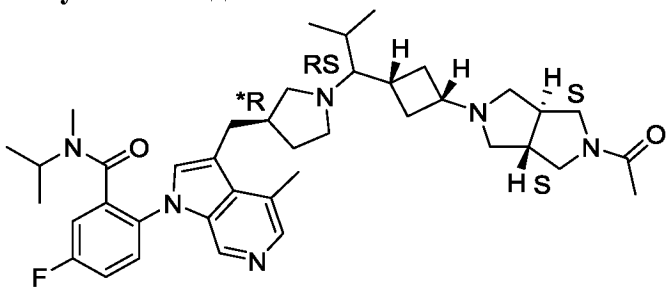
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 16		Промежуточные соединения 74 и 89
Соединение 17		Промежуточные соединения 75 и 89
Соединение 18a		Соединение 371 и промежуточное соединение 89
Соединение 18 b		Промежуточное соединение 372 и промежуточное соединение 89
Соединение 19a		Соединение 374 и промежуточное соединение 89
Соединение 19 b		Промежуточное соединение 75 и промежуточное соединение 89

Получение соединения 9a:



К раствору промежуточного соединения 73a (300 мг, 0,576 ммоль) и 1-(пиперазин-1-ил)этанона (148 мг, 1,16 ммоль) в безводном метаноле (5 мл) добавляли уксусную кислоту (69,2 мг, 1,15 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 45 °C и перемешивали при этой температуре в течение 30 минут перед добавлением цианотригидробората натрия (72,4 мг, 1,15 ммоль). После перемешивания при 45 °C в течение дополнительных 12 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном (40 мл), подщелачивали до pH = 8 насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150 * 30 мм * 5 мкм, подвижная фаза A: вода (0,225% FA), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 35 мл/мин, условие градиента от 1% B до 30% B). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали в условиях вакуума. Смесь разделяли между ацетонитрилом (2 мл) и водой (10 мл). Смесь лиофилизировали досуха с получением соединения 9a (200 мг, чистота 98,7%, выход 47,3%) в виде желтого твердого вещества.

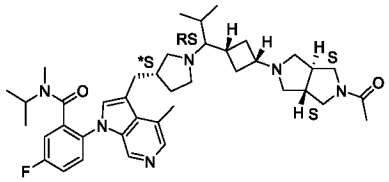
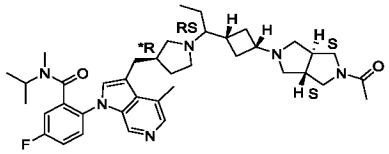
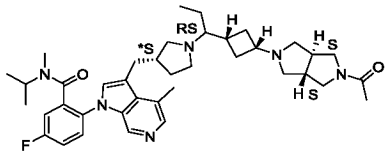
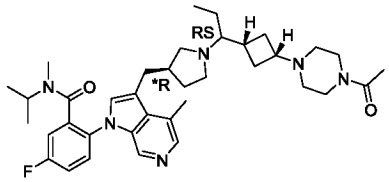
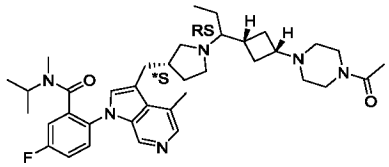
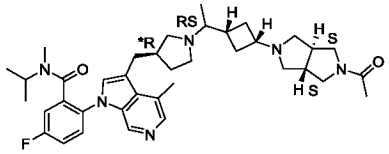
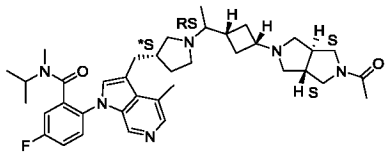
Получение соединения 20:

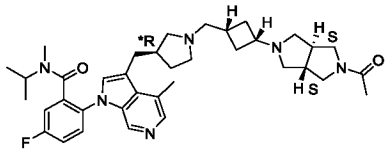
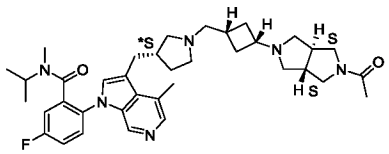


При 0 °C к раствору промежуточного соединения 89 (56,2 мг, чистота 90%, 0,19 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (0,07 мл, 1 M) до достижения pH = 9. Затем в смесь добавляли промежуточное соединение 64 (67 мг, 0,094 ммоль) и цианоборгидрид натрия (11,8 мг, 0,189 ммоль). После перемешивания при комн. темп. в течение 4 часов реакционную смесь концентрировали и остаток очищали преп. ВЭЖХ (колонка: Xbridge C18 150 * 19 мм * 5 мкм, подвижная фаза A:

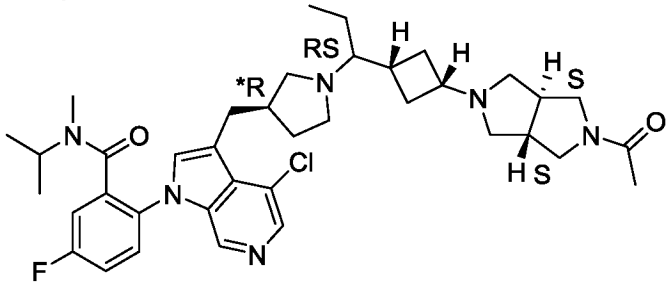
вода (0,1% TFA), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 15 мл/мин, условие градиента от 2% B до 30% B). Собранную фракцию лиофилизировали, и остаток подщелачивали водным раствором гидроксида натрия (1 M) и дважды экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта, который лиофилизировали для получения соединения 20 (22,1 мг, чистота 97,3%, выход 34%) в виде белого твердого вещества.

Следующие соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 20

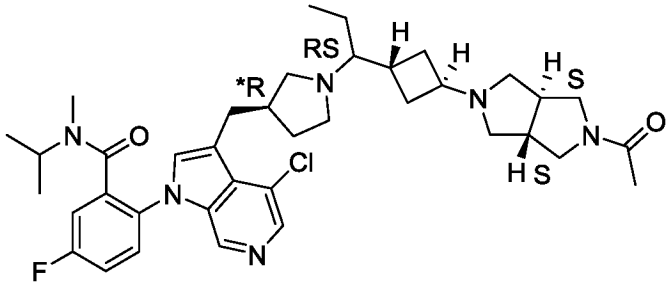
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 21		Промежуточные соединения 65 и 89
Соединение 22		Промежуточные соединения 66 и 89
Соединение 23		Промежуточные соединения 67 и 89
Соединение 24		Промежуточное соединение 66 и 1-(пиперазин-1-ил)этанон
Соединение 25		Промежуточное соединение 67 и 1-(пиперазин-1-ил)этанон
Соединение 28		Промежуточные соединения 68 и 89
Соединение 29		Промежуточные соединения 69 и 89

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 30		Промежуточные соединения 70 и 89
Соединение 31		Промежуточные соединения 71 и 89

Получение соединений 26a и 26b:



Соединение 26a

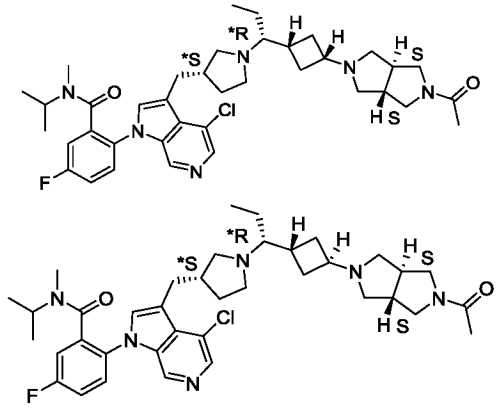
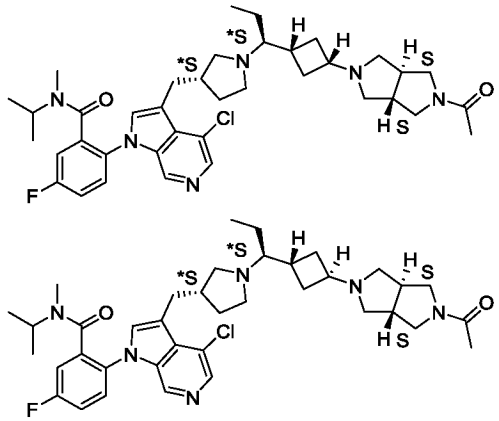


Соединение 26b

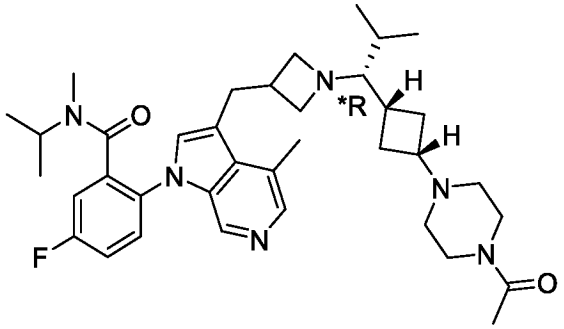
Триэтиламин (113 мг, 1,12 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 89 (90 мг, 0,336 ммоль) в сухом дихлорметане (5 мл). Затем добавляли промежуточное соединение 77 (120 мг, 0,223 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 30 минут перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (95 мг, 0,448 ммоль). После перемешивания при 25 °C в течение дополнительных 12 ч реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (40 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм, подвижная фаза A: вода (0,225% FA), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 25 мл/мин, условие градиента от 1% B до 28% B). Чистые фракции собирали, и растворитель выпаривали в условиях вакуума с получением смеси соединений 26a и 26b, которую дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 * 30 мм * 3 мкм, подвижная фаза A: вода (0,04% NH_3H_2O + 10 мМ NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 25 мл/мин, условие градиента от 35% B до 65% B). Чистые

фракции собирали и растворитель выпаривали в условиях вакуума. Смесь разделяли между ацетонитрилом (2 мл) и водой (10 мл). Первую фракцию лиофилизировали досуха с получением соединения 26a (25 мг, чистота 96,7%, выход 16,0%) в виде белого порошка, а вторую фракцию лиофилизировали досуха с получением соединения 26b (20,0 мг, чистота 95,3%, выход 12,6%) в виде белого порошка.

Следующие соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для соединений 26a и 26b

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 27a Соединение 27b		Промежуточные соединения 78a и 89
Соединение 27c Соединение 27d		Промежуточные соединения 78b и 89

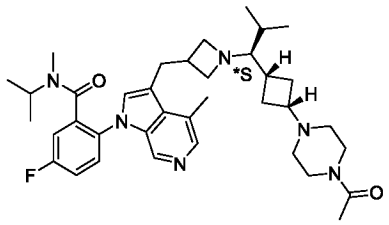
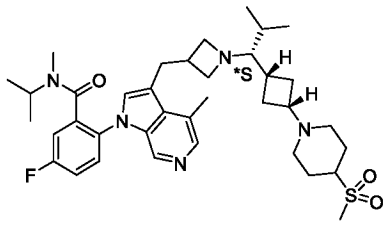
Получение соединения 32a:



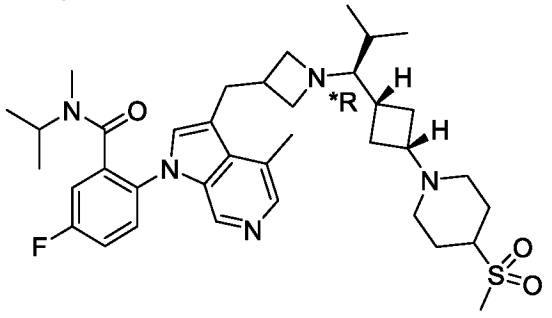
К раствору промежуточного соединения 62a (240 мг, чистота 70%, 0,324 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли 1-(пиперазин-1-ил)этанон (83 мг, 0,648 ммоль) и уксусную

кислоту (0,05 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем в смесь добавляли цианоборгидрид натрия (40,7 мг, 0,648 ммоль). После перемешивания при комн. темп. в течение 1 часа реакционную смесь подщелачивали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и дважды экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали преп. ВЭЖХ (колонка: SunFire C18 150 * 19 мм * 5 мкм, подвижная фаза A: вода (0,1% TFA), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 15 мл/мин, условие градиента от 2% B до 40% B). Собранную фракцию лиофилизировали, и остаток подщелачивали водным раствором гидроксида натрия (1 M) и дважды экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и лиофилизировали с получением соединения 32a (90 мг, чистота 97,8%, выход 43%) в виде белого твердого вещества.

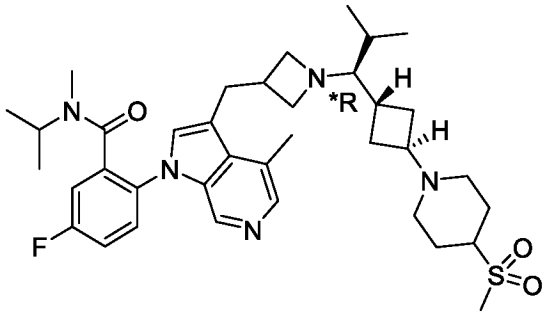
Следующие соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 32

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 32b		Промежуточное соединение 62b и 1-(пиперазин-1-ил)этанон
Соединение 33c		Промежуточное соединение 62b и 4-(метилсульфонил)пиперидин

Получение соединений 33a и 33b:



Соединение 33a



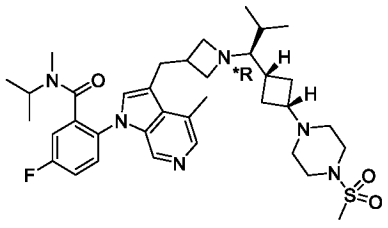
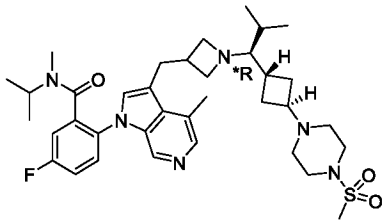
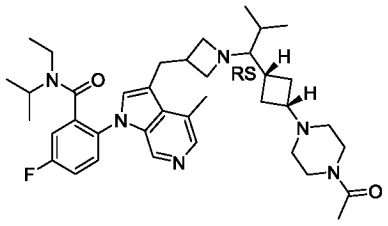
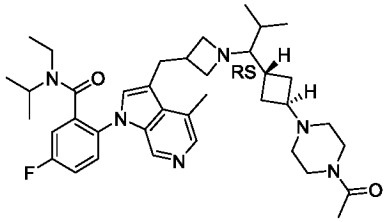
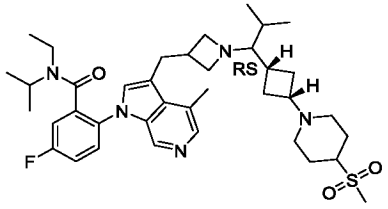
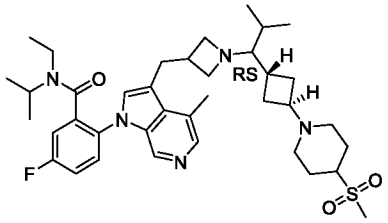
Соединение 33b

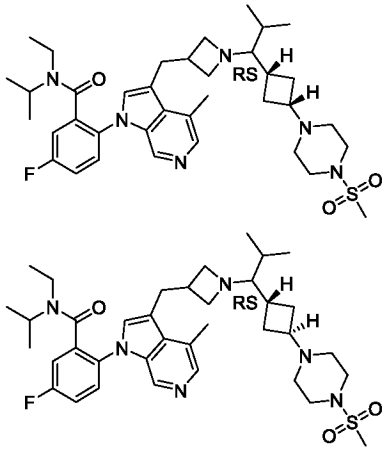
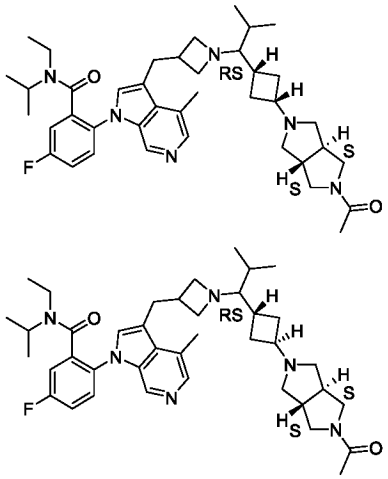
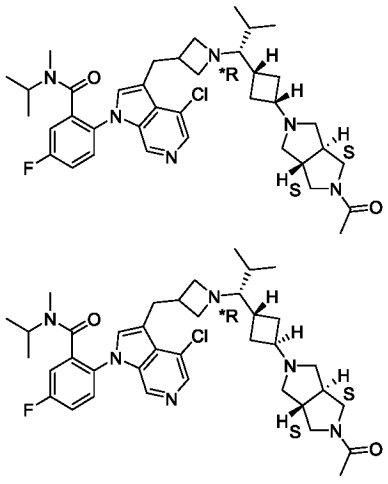
К раствору промежуточного соединения 62a (82 мг, чистота 80%, 0,126 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли 4-(метилсульфонил)пиперидин (41,3 мг, 0,25 ммоль) и уксусную кислоту (0,05 мл). Реакционную смесь нагревали до 25 °C и перемешивали при этой температуре в течение 30 минут. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (15,9 мг, 0,25 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали преп. ВЭЖХ (колонка: SunFire C18 150 * 19 мм * 5 мкм, подвижная фаза A: вода (0,1% TFA), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 15 мл/мин, условие градиента от 10% B до 30% B). Собранную фракцию лиофилизировали, и остаток подщелачивали водным раствором гидроксида натрия (1 M) и дважды экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и лиофилизировали с получением соединения 33a (40 мг, чистота 99,8%, выход 47,4%) и соединения 33b (9 мг, чистота 99,8%, выход 10,7%) в виде белого твердого вещества.

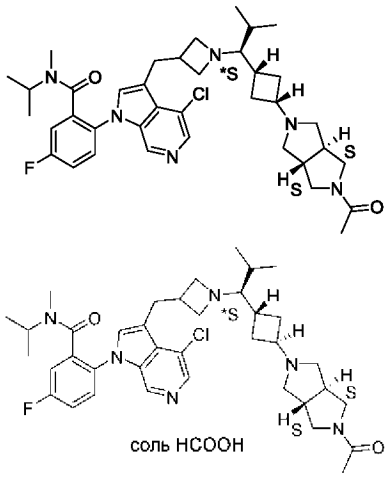
Следующие соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для соединений 33a и 33b

Альтернативно (дополнительная) очистка также может быть выполнена с использованием следующего способа: преп. ВЭЖХ (Boston Green ODS 150 * 30 мм * 5 мкм, подвижная фаза A: вода (0,225% муравьиная кислота), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 35 мл/мин, условие градиента от 5% B до 35%).

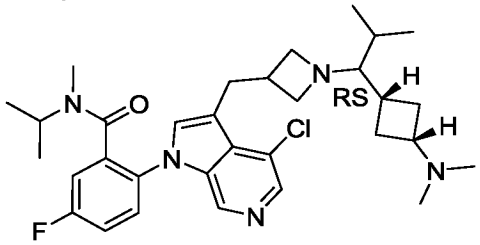
№ соединения	Структура	Исходные материалы

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 34a Соединение 34b	 	Промежуточное соединение 62a и 1-(метилсульфонил)пиперазин
Соединение 35a Соединение 35b	 	Промежуточное соединение 63 и 1-(пиперазин-1-ил)этанон
Соединение 36a Соединение 36b	 	Промежуточное соединение 63 и 4-(метилсульфонил)пиперидин

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 37a Соединение 37b		Промежуточное соединение 63 и 1-(метилсульфонил)пиперазин
Соединение 38a Соединение 38b		Промежуточные соединения 63 и 89
Соединение 39a Соединение 39b		Промежуточные соединения 76a и 89

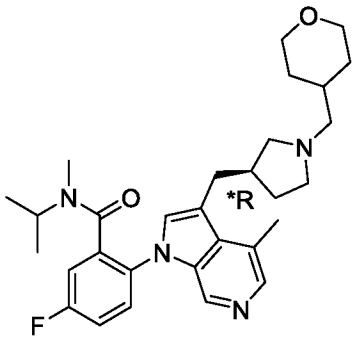
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 40a Соединение 40b	 	Промежуточные соединения 76b и 89

Получение соединения 41:



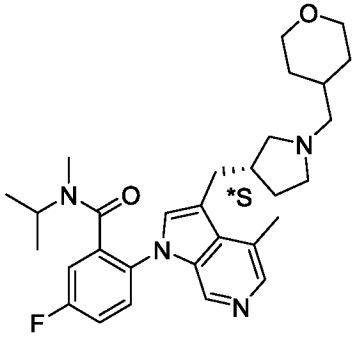
К смеси формальдегида (194 мг, 6,46 ммоль, 37% в H_2O), соединения 376 (420 мг, 0,647 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли NaOAc (265 мг, 3,23 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли $NaBH_3CN$ (81,6 мг, 1,30 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 18 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, и остаток разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$(10 мл), H_2O (10 мл) и солевым раствором (5 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150 * 30 мм * 5 мкм, подвижная фаза A: вода (0,225% FA), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 35 мл/мин, условие градиента от 10% B до 40% B). Чистые фракции собирали и выпаривали летучий растворитель досуха в условиях вакуума с получением остатка, который доводили до pH = 12 с помощью NaOH (2 моль/л), затем смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органическую фазу выпаривали в условиях вакуума с получением остатка, который лиофилизировали с получением продукта (70 мг, чистота 93,4%, выход 18%) в виде белого твердого вещества.

Получение соединения 42:



К раствору промежуточного соединения 26 (80 мг, 0,192 ммоль) в метаноле (0,7 мл) добавляли тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбальдегид (69,2 мг, 0,576 ммоль), $NaBH_3CN$ (36,2 мг, 0,576 ммоль) и уксусную кислоту (0,05 мл). После перемешивания при комн. темп. в течение ночи реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали преп. ВЭЖХ (колонка: Xbrige C18 150 * 19 мм * 5 мкм, подвижная фаза A: вода (0,1% NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 15 мл/мин, условие градиента от 30% B до 70% B). Собранную фракцию лиофилизировали с получением соединения 42 (40 мг, чистота 99,5%, выход 40,9%) в виде белого твердого вещества.

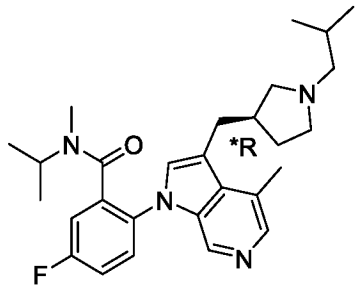
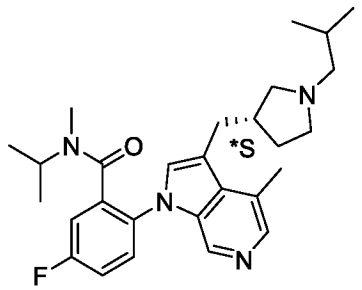
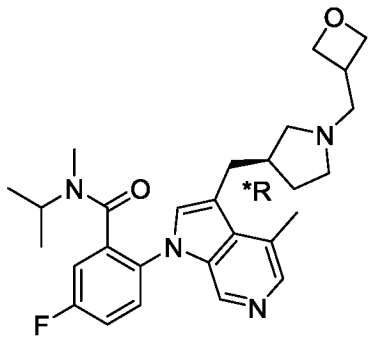
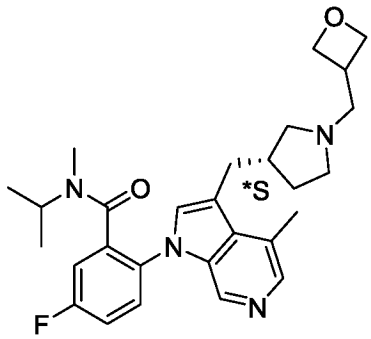
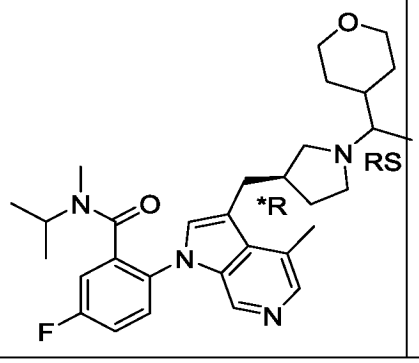
Получение соединения 43:

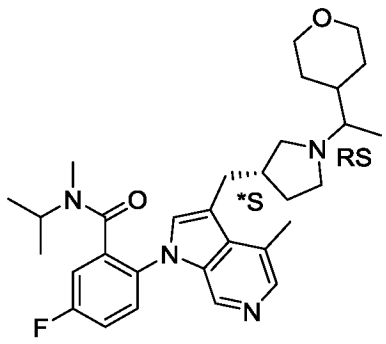
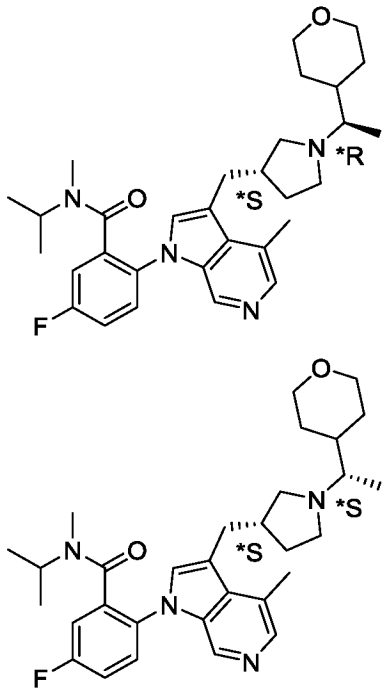
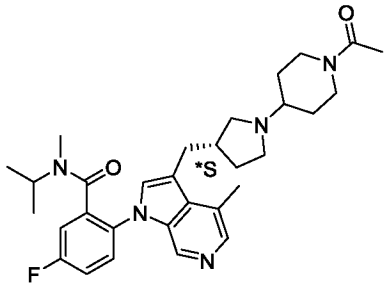


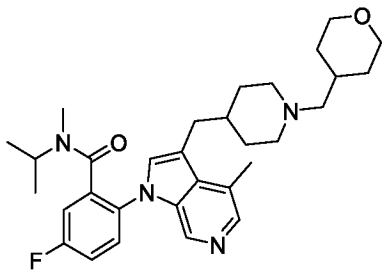
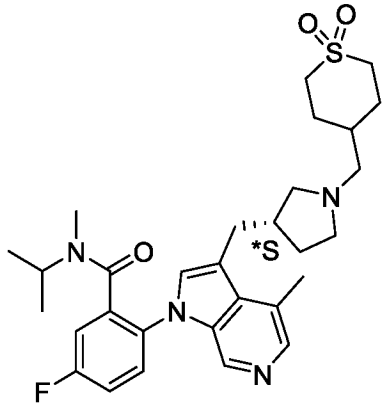
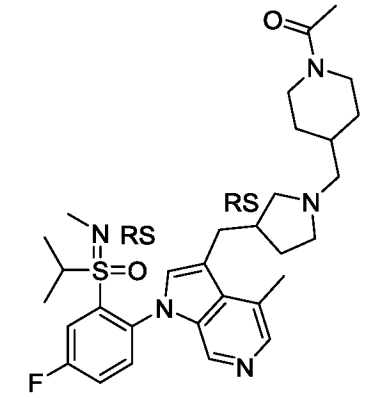
К смеси промежуточного соединения 27 (90 мг, 0,22 ммоль) и тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбальдегида (74 мг, 0,65 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (40 мг, 0,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 20 °C. Смесь концентрировали, и остаток очищали преп. ВЭЖХ (колонка: GiLSON-2 Xbridge C18 (5 мкм 19 * 150 мм), подвижная фаза A: вода (0,1% бикарбонат аммония), подвижная фаза B: ацетонитрил, УФ: 214 нм, расход: 15 мл/мин, градиент: от 20% B до 60% B). Собранную фракцию лиофилизировали с получением соединения 43 (48 мг, чистота 95%, выход 41%) в виде белого твердого вещества.

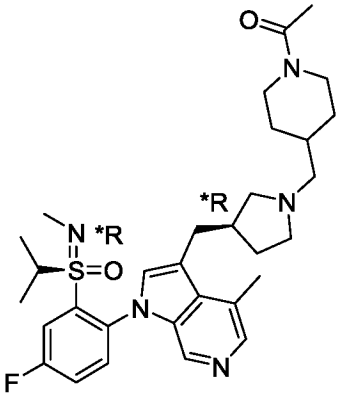
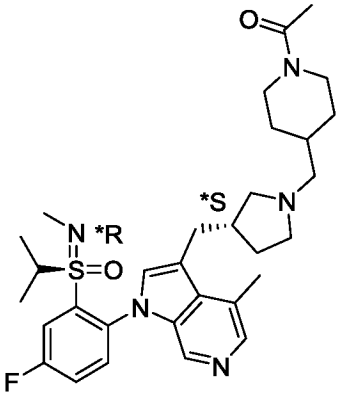
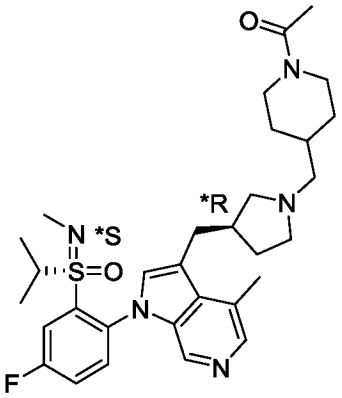
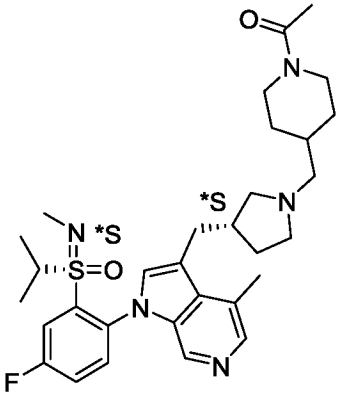
Следующие соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 43

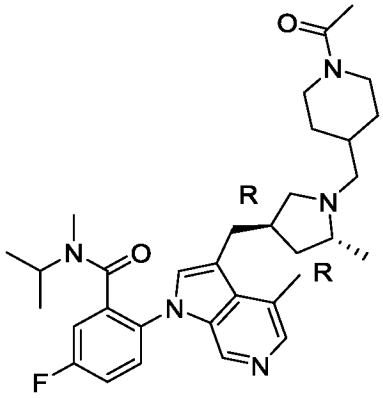
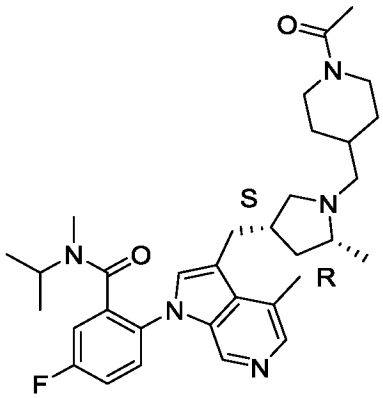
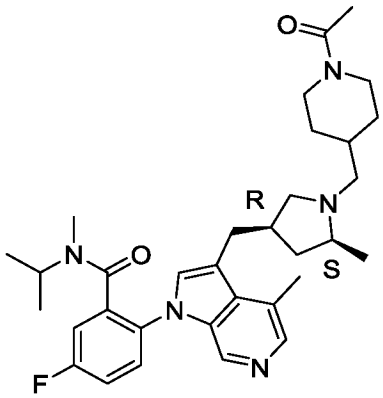
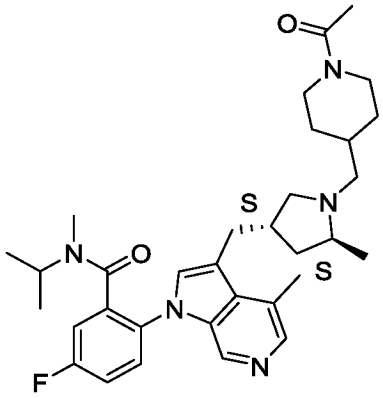
В случае если реакции проводились с использованием исходного материала кетона, типичная процедура позволяет использовать либо 2 экв. уксусной кислоты, либо 2 экв. хлорида цинка (II) ($ZnCl_2$) в присутствии 2 экв. цианоборгидрида натрия ($NaCNBH_3$) в метаноле при 50 °C или 70 °C в течение ночи.

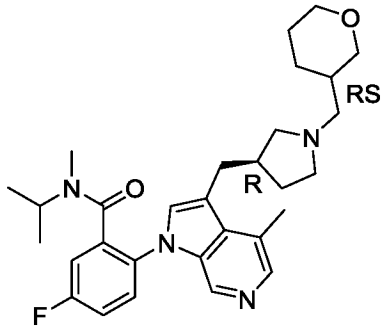
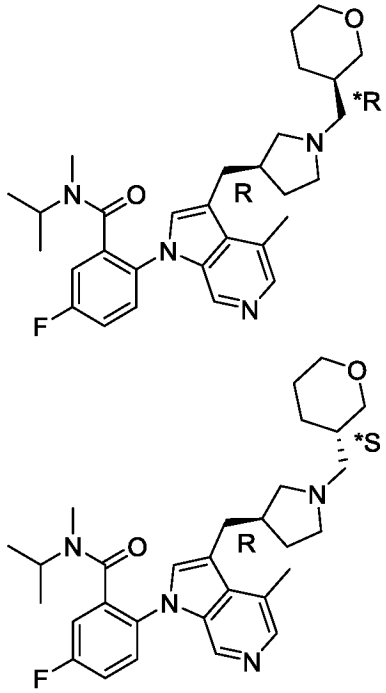
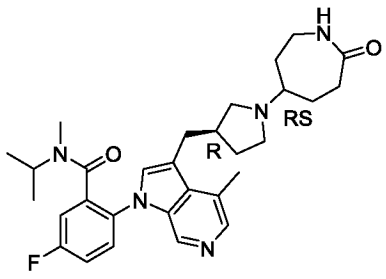
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 44		Промежуточное соединение 26 и изобутиральдегид
Соединение 45		Промежуточные соединения 27 и изобутиральдегид
Соединение 46		Промежуточное соединение 26 и оксетан-3-карбальдегид
Соединение 47		Промежуточное соединение 27 и оксетан-3-карбальдегид
Соединение 48		Промежуточное соединение 26 и 1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этан-1-он

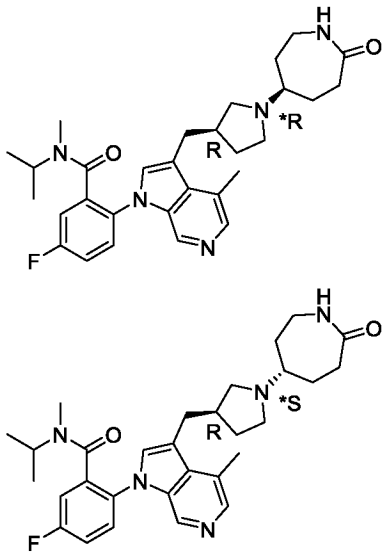
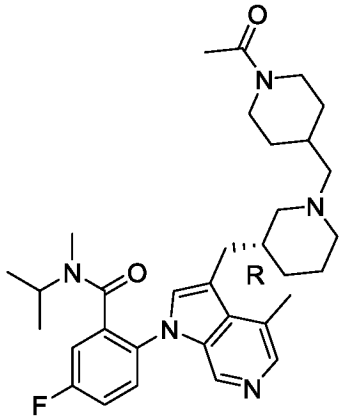
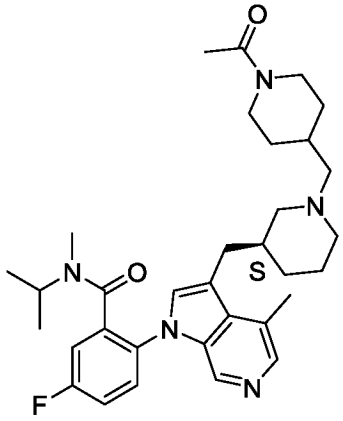
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 49		Промежуточное соединение 27 и 1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этан-1-он
Соединение 49a и Соединение 49b		Соединение 49 разделяли посредством сверхкритической флюидной хроматографии (условие разделения: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм * 30 мм, 10 мкм)); подвижная фаза: A: сверхкритический CO_2, B: 0,1% NH_3H_2O EtOH, A : B = 60 : 40 при 80 мл/мин; темп. колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; темп. в насадке: 60 °C; темп. испарителя: 20 °C; темп. триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм). Первую фракцию собирали как соединение 49a, а вторую фракцию — как соединение 49b
Соединение 81		Промежуточное соединение 27 и 1-ацетилпиперидин-4-он

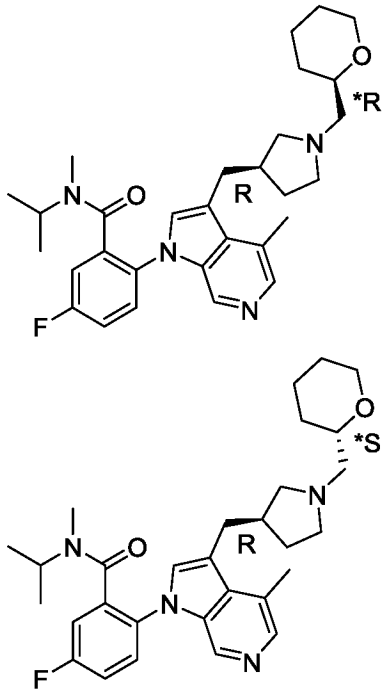
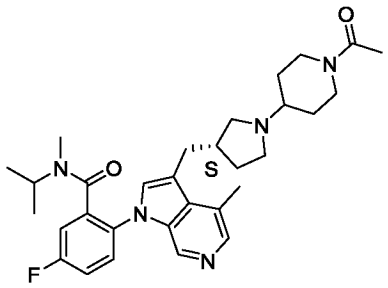
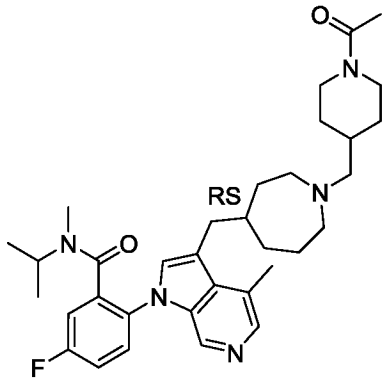
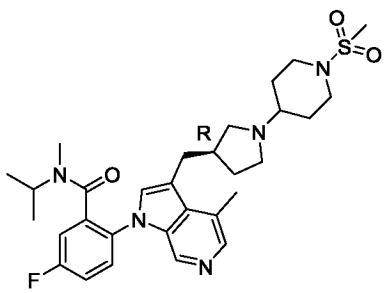
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 109		Промежуточное соединение 28 и тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбальдегид
Соединение 124		Промежуточное соединение 27 и тетрагидро-2*H*-тиопиран-4-карбальдегид 1,1-диоксид
Соединение 128		Промежуточное соединение 130 и 1-ацетилпиперидин-4-карбальдегид

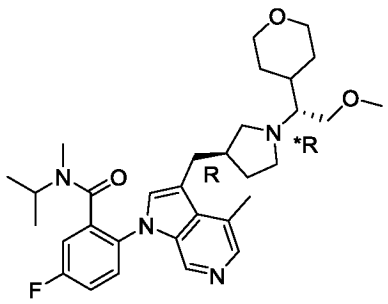
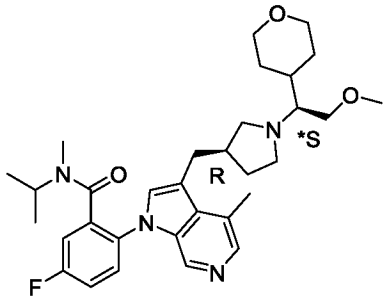
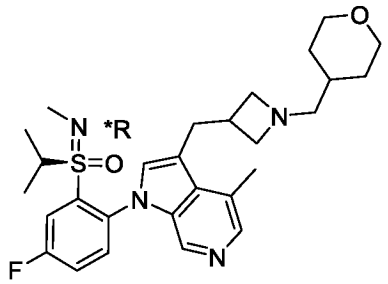
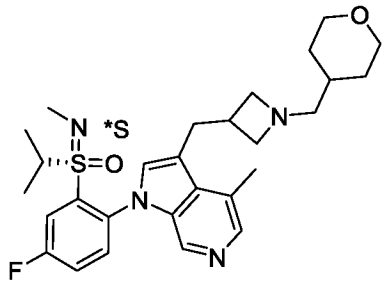
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 128a		Соединение 128 получали посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, изо-PrOH + 0,4 изо-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали на соединении 128a, вторую фракцию — как соединение 128b, третью фракцию — как соединение 128c, а четвертую фракцию — как соединение 128d.
Соединение 128 b		
Соединение 128c		
Соединение 128 d		

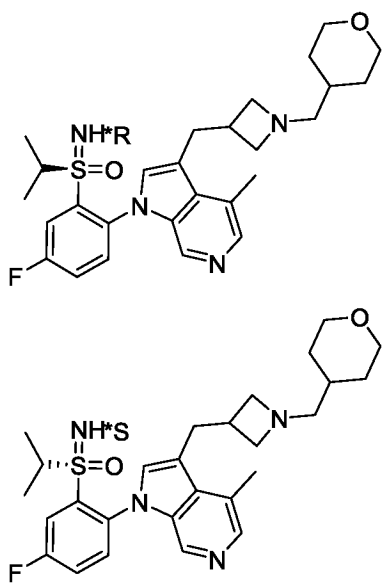
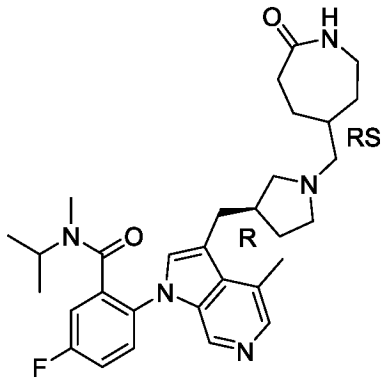
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 130		Соединение 503 и 1-ацетилпиперидин-4-карбальдегид
Соединение 131		Промежуточное соединение 504 и 1-ацетилпиперидин-4-карбальдегид
Соединение 132		Соединение 505 и 1-ацетилпиперидин-4-карбальдегид
Соединение 133		Промежуточное соединение 522 и 1-ацетилпиперидин-4-карбальдегид

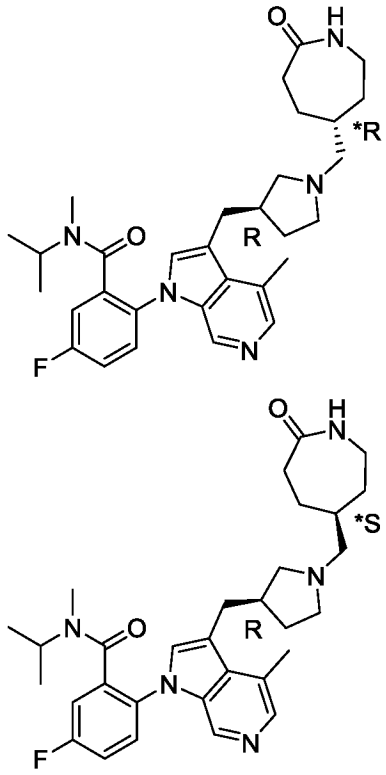
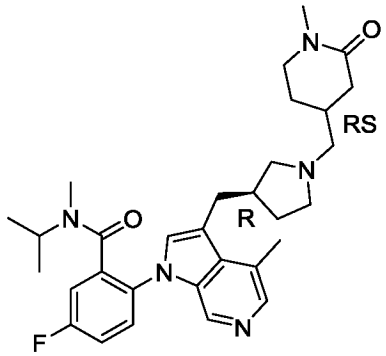
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 138		Промежуточное соединение 202 и тетрагидро-2*H*-пиран-3-карбальдегид
Соединение 138a и Соединение 138 b		Соединение 138 разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH-изо-PrOH (50/50) + 0,4% *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 138a, а вторую фракцию собирали как соединение 138b.
Соединение 139		Промежуточное соединение 202 и азепан-2,5-дион

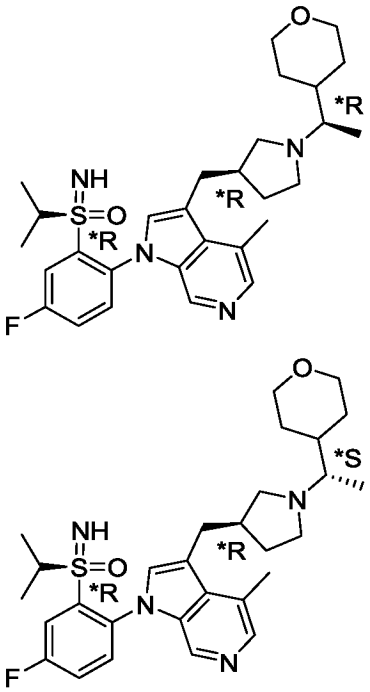
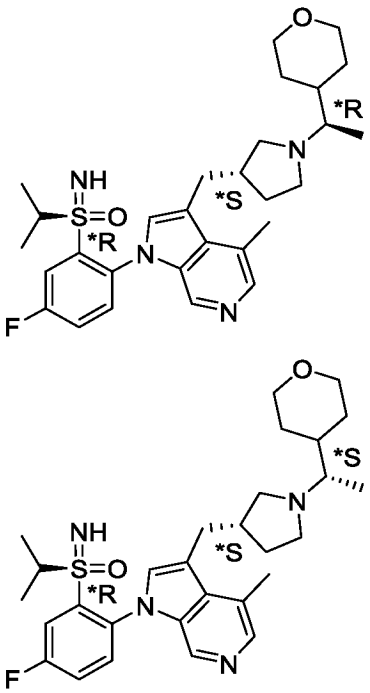
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 139a и Соединение 139 b		Соединение 139 разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralcel Diacel IH 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, MeOH + 0,4 *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 139a, а вторую фракцию — как соединение 139b.
Соединение 145		Промежуточное соединение 213 и 1-ацетилпиперидин-4-карбальдегид
Соединение 146		Промежуточное соединение 215 и 1-ацетилпиперидин-4-карбальдегид

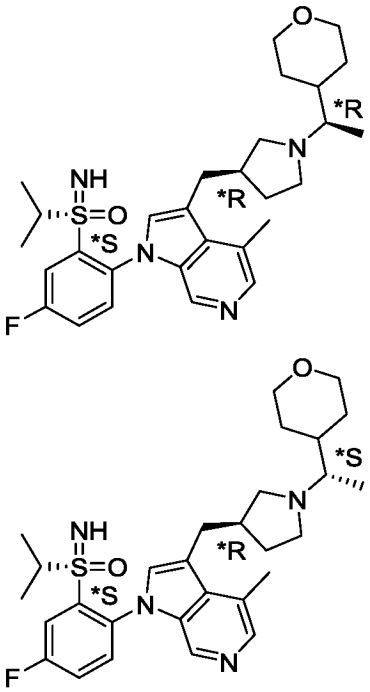
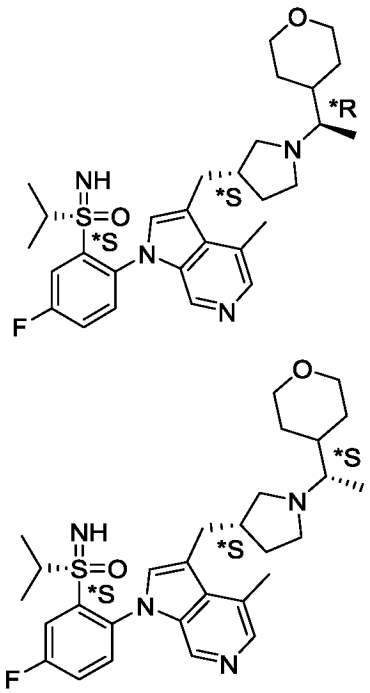
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 147a и Соединение 147 b		Промежуточное соединение 202 и тетрагидро-2*H*-пиран-2-карбальдегид Продукт разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Daicel IG 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, *изо*-PrOH + 0,4 *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 147a, а вторую фракцию — как соединение 147b.
Соединение 156		Промежуточное соединение 225 и 1-ацетилпиперидин-4-он
Соединение 160		Промежуточное соединение 231 и 1-ацетилпиперидин-4-карбальдегид
Соединение 161		Промежуточное соединение 202 и 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-он

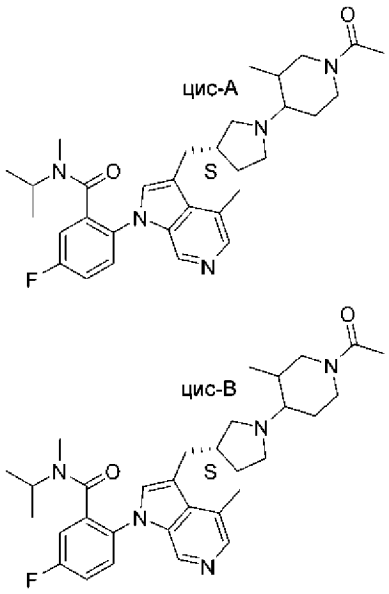
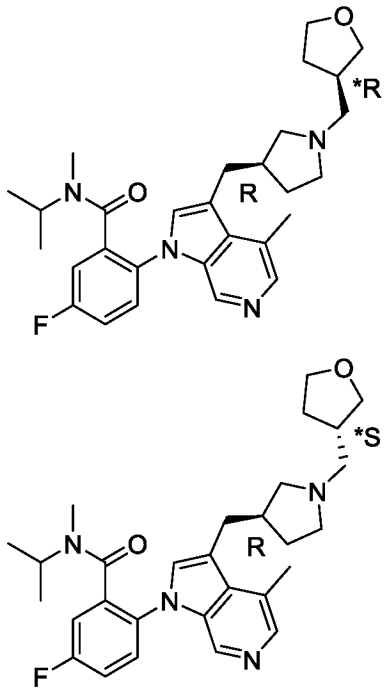
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 165a и Соединение 165 b	 	Промежуточное соединение 202 и 2-метокси-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этан-1-он Продукт разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Daicel IG 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, MeOH + 0,4 *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 165a, а вторую фракцию — как соединение 165b.
Соединение 166a и Соединение 166 b	 	Промежуточное соединение 240 и тетрагидропиран-4-карбальдегид Продукт разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Daicel IC 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH + 0,4 *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 166a, а вторую фракцию — как соединение 166b.

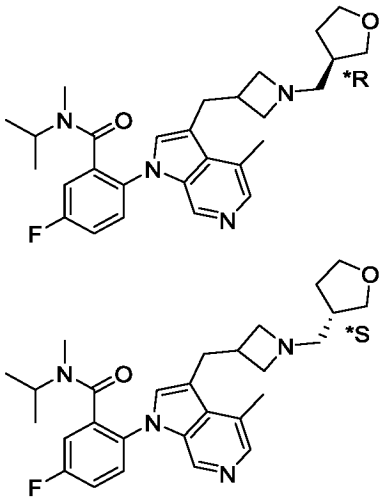
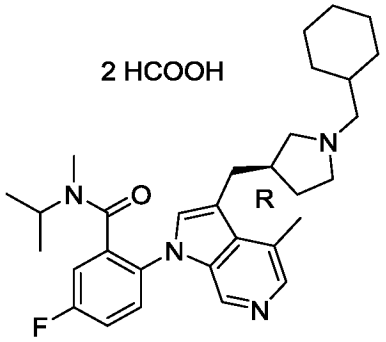
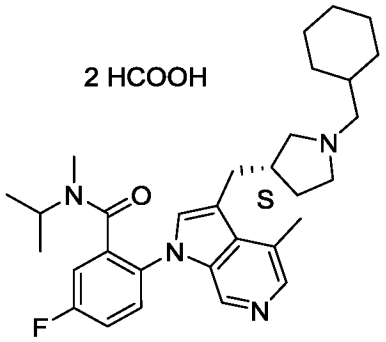
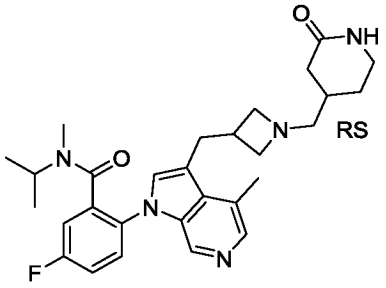
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 167a и Соединение 167 b		Промежуточное соединение 242 и тетрагидропиран-4-карбальдегид Продукт разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, *изо*-PrOH + 0,4 *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 167a, а вторую фракцию — как соединение 167b.
Соединение 169		Промежуточное соединение 202 и 7-оксоазепан-4-карбальдегид

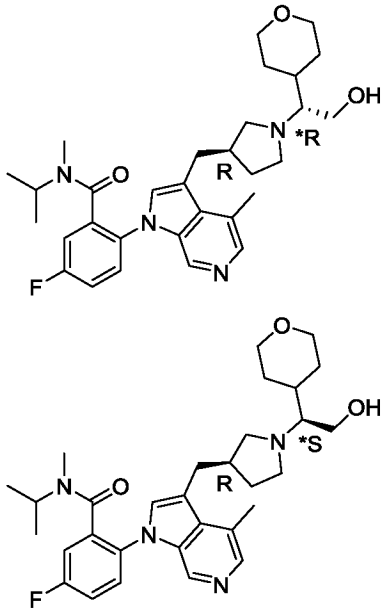
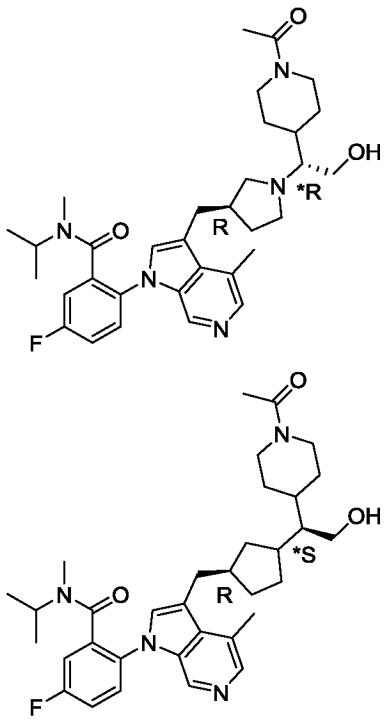
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 169a и Соединение 169 b		Соединение 169 разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralcel Diacel IH 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH + 0,4 *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 169a, а вторую фракцию — как соединение 169b.
Соединение 171		Промежуточное соединение 202 и 1-метил-2-оксопиперидин-4-карбальдегид

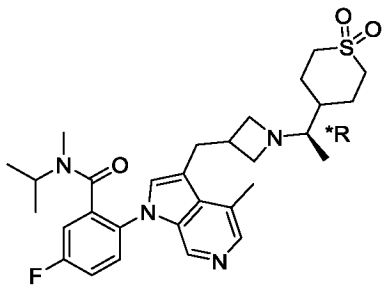
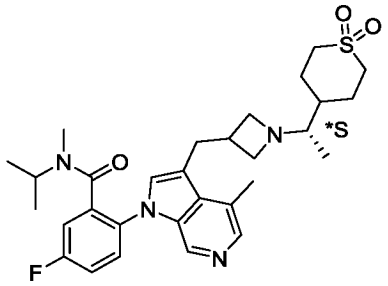
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 180a и Соединение 180 b		Промежуточное соединение 131a и 1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этенон Продукт разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH-изо-PrOH (50/50) + 0,4% *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 180a, а вторую фракцию — как соединение 180b.
Соединение 181a и Соединение 181 b		Промежуточное соединение 131b и 1-(тетрагидро-2*H*-пиран -4-ил)этенон Продукт разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH-изо-PrOH (50/50) + 0,4% *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 181a, а вторую фракцию — как соединение 181b.

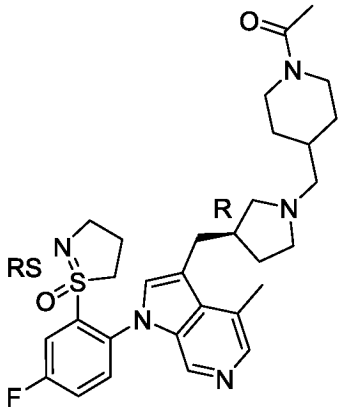
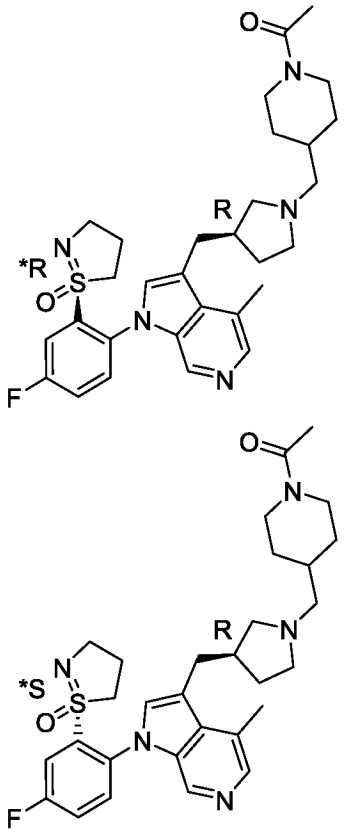
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 182a и Соединение 182 b		Промежуточное соединение 131c и 1-(тетрагидро-2*H*-пиран -4-ил)этенон Продукт разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH-*изо*-PrOH (50/50) + 0,4% *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 182a, а вторую фракцию — как соединение 182b.
Соединение 183a и Соединение 183 b		Промежуточное соединение 131d и 1-(тетрагидро-2*H*-пиран -4-ил)этенон Продукт разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH-*изо*-PrOH (50/50) + 0,4% *изо*-$PrNH_2$) Первую фракцию собирали как соединение 183a, а вторую фракцию — как соединение 183b.

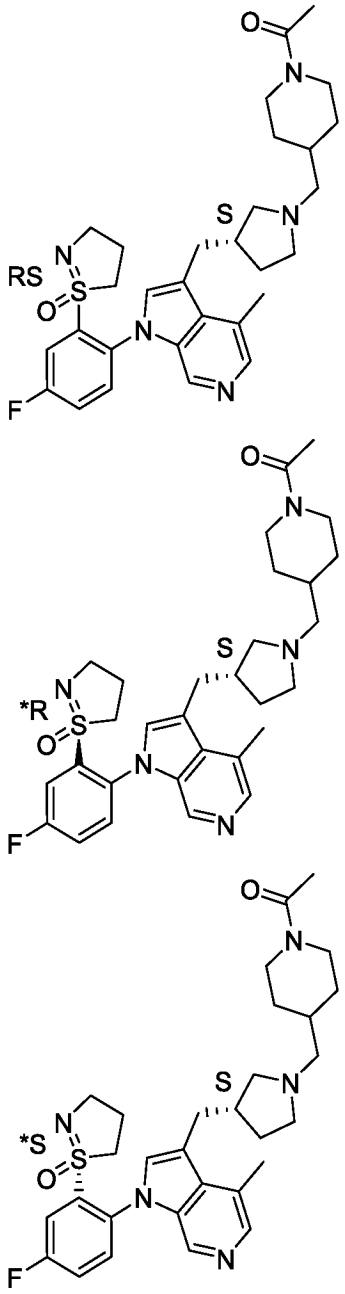
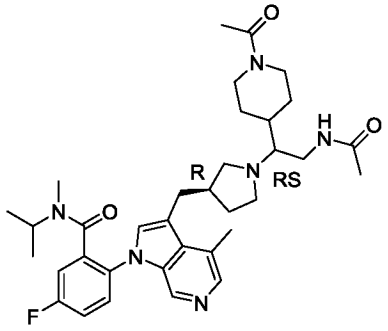
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 188a и Соединение 188 b		Промежуточное соединение 225 и 1-ацетил-3-метилпиперидин-4-он Продукт разделяли посредством преп. ВЭЖХ (колонка: SunFire C18 150 * 19 мм * 5 мкм, подвижная фаза A: вода (0,1% NH_4OAc), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 15 мл/мин, условие градиента от 10% B до 50%). Первую фракцию собирали как соединение 188a, а вторую фракцию — как соединение 188b.
Соединение 190a и Соединение 190 b		Промежуточное соединение 202 и тетрагидрофуран-3-карбальдегид Продукт разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH-*изо*-PrOH (50/50) + 0,4% *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 190a, а вторую фракцию — как соединение 190b.

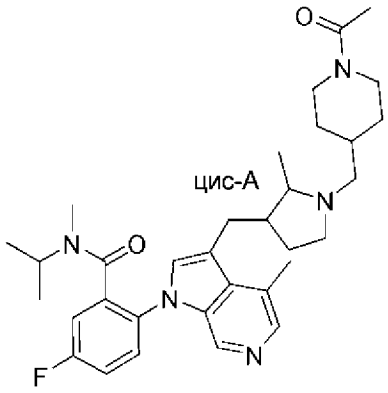
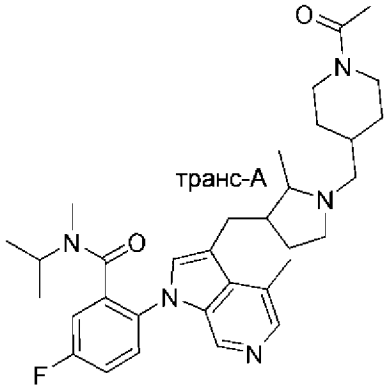
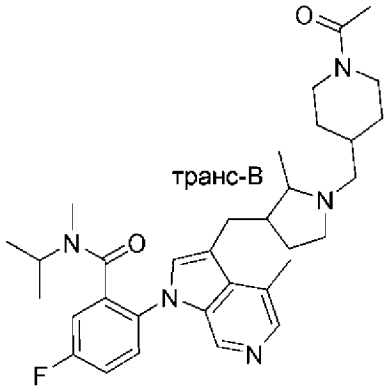
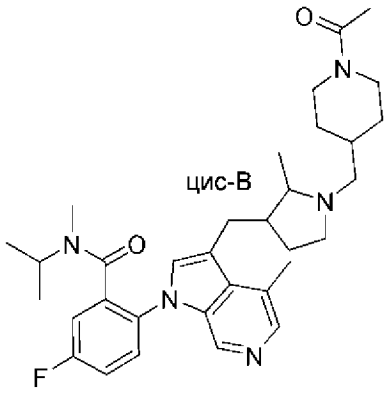
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 191a и Соединение 191 b		Промежуточное соединение 25 и тетрагидрофуран-3-карбальдегид Продукт разделяли посредством п преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralcel Diacel IH 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, *изо*-PrOH + 0,4 *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 191a, а вторую фракцию — как соединение 191b.
Соединение 193		Промежуточное соединение 202 и циклогексанкарбальдегид
Соединение 194		Промежуточное соединение 225 и циклогексанкарбальдегид
Соединение 196		Промежуточное соединение 25 и 2-оксопиперидин-4-карбальдегид

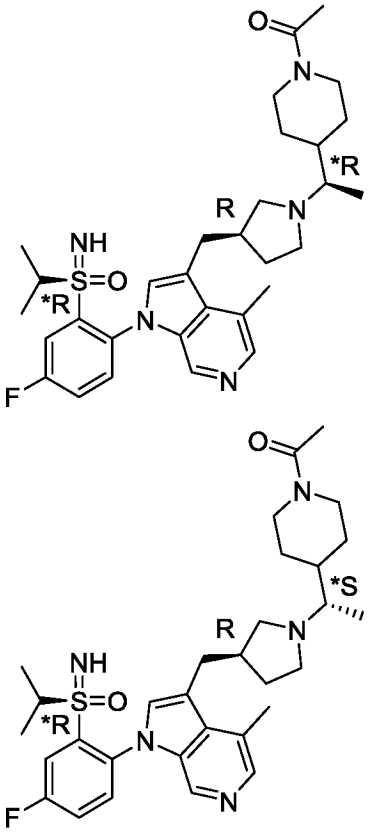
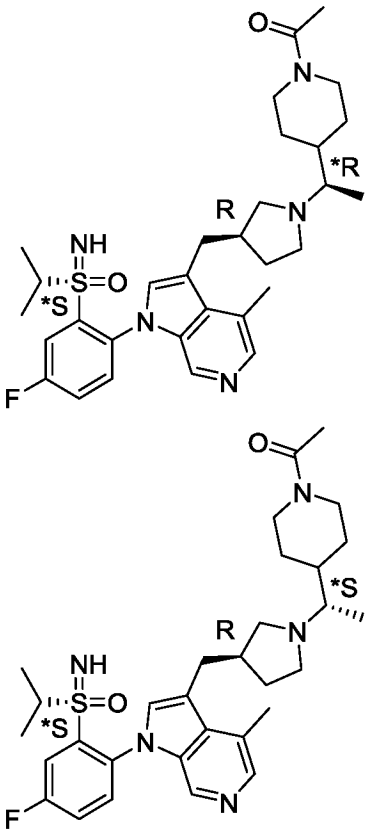
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 198a и Соединение 198 b		Промежуточные соединения 202 и 259 Продукт разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Daicel IG 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH + 0,4 *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 198a, а вторую — как соединение 198b.
Соединение 206a и Соединение 206 b		Промежуточные соединения 202 и 266 Продукт разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH + 0,4 *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 206a, а вторую — как соединение 206b.

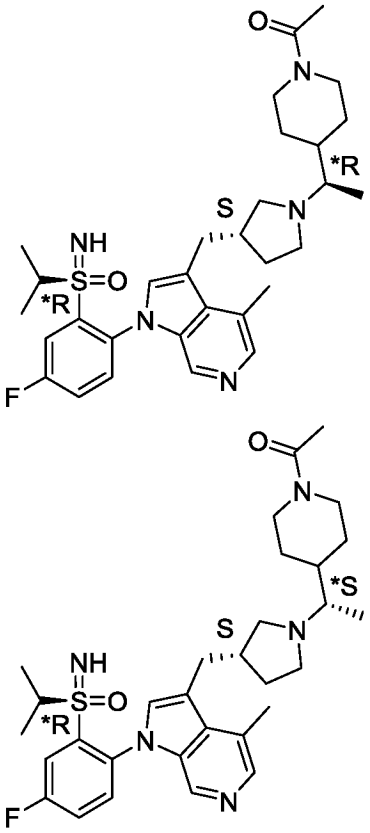
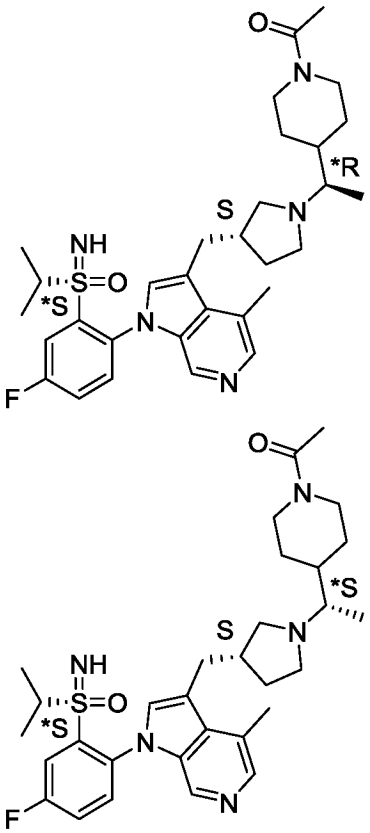
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 213a и Соединение 213 b	 	Промежуточное соединение 25 и 1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)этан-1-он Продукт разделяли посредством СФХ (условие разделения: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: A: сверхкритический CO_2, B: 0,1% NH_3H_2O MeOH, A : B = 40 : 60 при 80 мл/мин; темп. колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; темп. в насадке: 60 °C; темп. испарителя: 20 °C; темп. триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм). Первую фракцию собирали как соединение 213a, а вторую фракцию — как соединение 213b.

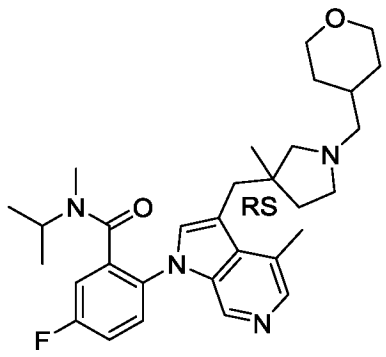
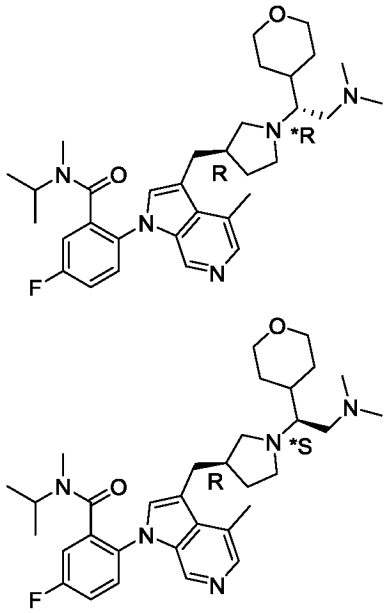
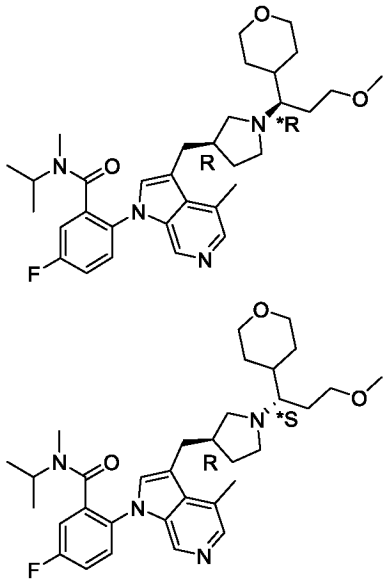
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 214		Промежуточное соединение 278 и 1-ацетилпиперидин-4-карбальдегид
Соединение 214a и Соединение 214 b		Соединение 214 дополнительно разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH + 0,4 *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 214a, а вторую фракцию — как соединение 214b.

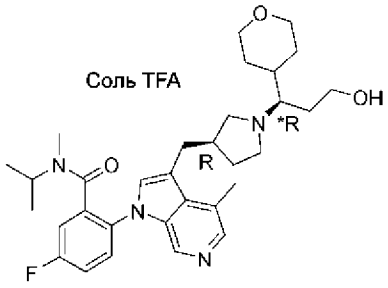
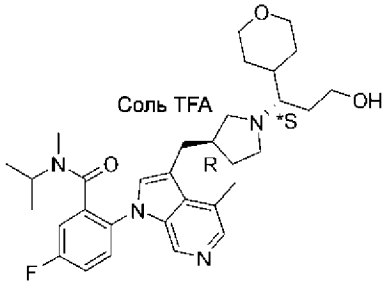
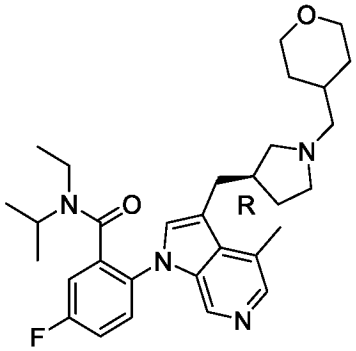
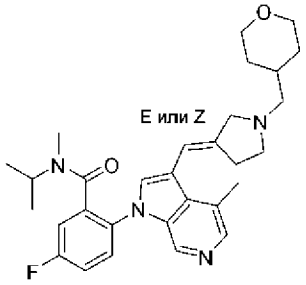
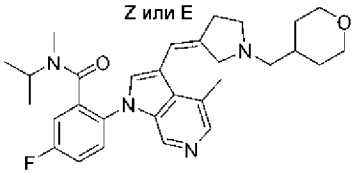
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 224 Соединение 224a и Соединение 224 b		Промежуточное соединение 298 и 1-ацетилпиперидин-4-карбальдегид Соединение 224 дополнительно разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH + 0,4 *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 224a, а вторую фракцию — как соединение 224b.
Соединение 225		Промежуточные соединения 202 и 300

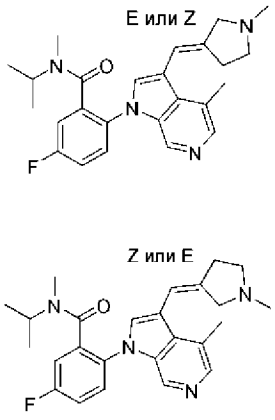
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 226		Соединение 507 и 1-ацетилпиперидин-4-карбальдегид
Соединение 227		Соединение 508 и 1-ацетилпиперидин-4-карбальдегид
Соединение 228		Соединение 509 и 1-ацетилпиперидин-4-карбальдегид
Соединение 229		Соединение 510 и 1-ацетилпиперидин-4-карбальдегид

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 230a и Соединение 230 b		Промежуточное соединение 311a и 1-(4-ацетилпиперидино)этан-1-он Продукт разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH + 0,4 *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 230a, а вторую фракцию — как соединение 230b.
Соединение 231a и Соединение 231 b		Промежуточное соединение 311b и 1-(4-ацетилпиперидино)этан-1-он Продукт разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH-*изо*-PrOH (50/50) + 0,4% *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 231a, а вторую фракцию — как соединение 231b.

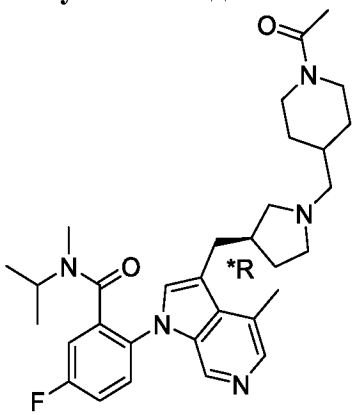
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 232a и Соединение 232 b		Промежуточное соединение 312a и 1-(4-ацетилпиперидино)этан-1-он Продукт разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH + 0,4 *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 232a, а вторую фракцию — как соединение 232b.
Соединение 233a и Соединение 233 b		Промежуточное соединение 312b и 1-(4-ацетилпиперидино)этан-1-он Продукт разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH-*изо*-PrOH (50/50) + 0,4% *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 233a, а вторую фракцию — как соединение 233b.

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 239		Соединение 511 и тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбальдегид
Соединение 240a и Соединение 240 b		Промежуточные соединения 202 и 324 Продукт разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Daicel IG 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH + 0,4 *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 240a, а вторую фракцию — как соединение 240b.
Соединение 252a и Соединение 252 b		Промежуточные соединения 202 и 334 Продукт разделяли посредством хиральной преп. ВЭЖХ (условие разделения: колонка: Chiralpak IA 5 мкм 30 * 250 мм; подвижная фаза: Гексан : изопропиловый спирт = 90 : 10 при 25 мл/мин; темп.: 30 °C; длина волны: 254 нм). Первую фракцию собирали как соединение 252a, а вторую фракцию — как соединение 252b.

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 253a и Соединение 253 b	 	Промежуточные соединения 202 и 335 Продукт разделяли посредством хиральной преп. ВЭЖХ (условие разделения: колонка: Chiralpak IA 5 мкм 30 * 250 мм; подвижная фаза: Гексан : EtOH = 80 : 20 при 25 мл/мин; темп.: 30 °C; длина волны: 254 нм). Первую фракцию собирали как соединение 253a, а вторую фракцию — как соединение 253b.
Соединение 257		Промежуточное соединение 338 и тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбальдегид
Соединение 523a (E или Z, не определено) и Соединение 523b (Z или E, не определено)	 	Промежуточное соединение 399 и тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбальдегид

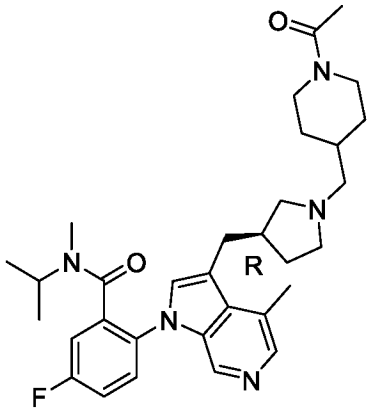
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 524a (E или Z, не определено) и Соединение 524 b (Z или E, не определено)		Промежуточное соединение 399 и 37% водн. раствор формальдегида

Получение соединения 50:



К раствору соединения 381 (70 мг, 0,102 ммоль) и DIEA (79 мг, 0,61 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли уксусный ангидрид (52 мг, 0,51 ммоль). После перемешивания при комн. темп. в течение 4 часов реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали преп. ВЭЖХ: Waters Xbridge C18 5 мкм 19 * 150 мм. Подвижная фаза A: 0,1% NH_4OH+10 мМ NH_4HCO_3 в воде. B: CH_3CN, градиент от 0% B до 100% B. Чистую фракцию собирали и лиофилизировали с получением соединения 50 (50 мг, выход 88%) в виде белого твердого вещества.

Получение соединения 51:



При 0 °C к раствору соединения 485 (1,04 г, чистота 95%, 1,95 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли ацетилхлорид (160 мг, 2,05 ммоль) и триэтиламин (592 мг, 5,85 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов полученную смесь выливали в воду и дважды экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали преп. ВЭЖХ (колонка: Xbrige C18 150 * 19 мм * 5 мкм, подвижная фаза A: вода (0,1% NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 15 мл/мин, условие градиента от 15% B до 60% B). Собранную фракцию лиофилизировали с получением соединения 51 (1,25 г, чистота 99,8%, выход 74,9%) в виде белого твердого вещества.

Альтернативно соединение 51 также может быть получено с помощью следующей процедуры:

Промежуточное соединение 202 (в виде соли .2TFA) (0,20 г, 0,49 ммоль) и 1-ацетилпиперидин-4-карбальдегид (0,097 г, 0,62 ммоль) растворяли в MeOH (5,5 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение ~5 мин добавляли твердый $NaCNBH_3$ (0,039 г, 0,62 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ~2 ч, после чего добавляли насыщ. водн. $NaHCO_3$. Затем большую часть MeOH выпаривали досуха и добавляли DCM. pH водного слоя доводили до pH > 10 1 M водн. раствором NaOH. Слои разделяли, и водный слой еще три раза экстрагировали DCM. Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя метанолом (+1% 7 н. NH_3 в MeOH) в дихлорметане от 0% до 10%, с получением соединения 51 (0,060 г, 0,11 ммоль, выход 35%).

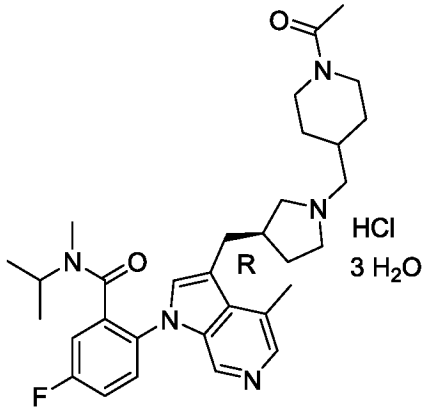
Соединение 51 (получаемое в результате способа получения через промежуточное соединение 202; 0,051 г, чистота 99,7%, ЖХ/МС, способ 32) растворяли в 2–3 каплях

изопропилацетата (IPAC), после чего полученный раствор перемешивали при 45 °C в течение ~5 ч. Затем смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды на 48 часов, после чего ее фильтровали с получением белого твердого материала, соответствующего соединению 51 в своей кристаллической форме свободного основания. Температура плавления (измерение ДСК): $T_{начало}$ = 121,6 °C.

Соединение 51 ((получаемое в результате способа получения через промежуточное соединение 202; ~1 г, чистота 98,7%, ЖХ/МС, способ 33) растворяли в циклопентилметилэфире (CPME) (3 мл), после чего медленно добавляли гептан (2 мл) с последующим добавлением ~10 мг затравочных кристаллов (получаемых посредством предыдущей процедуры). Затем добавляли 1 мл гептана, и смесь перемешивали в течение 20 ч, после чего суспензию фильтровали с получением твердого материала, который сушили при 40 °C в условиях вакуума с получением соединения 51 в своей кристаллической форме свободного основания (выход 96%).

Способ 1 хиральной СФХ использовали для соответствия стереохимии соединения 51, полученного посредством способа, включающего соединение 485 или промежуточное соединение 202; время удерживания = 4,73–4,77 мин.

Получение соединения 51a:



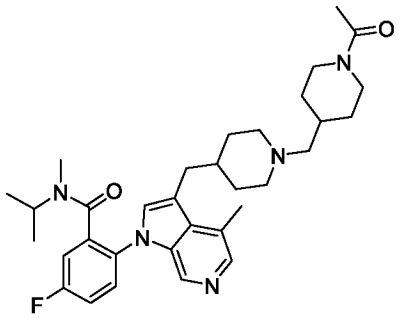
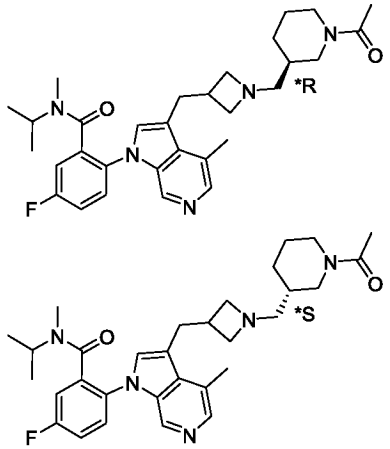
Соединение 51 (0,50 г, 0,91 ммоль, чистота 95,2% (определяемая по ЖХ/МС, способ 32) растворяли в ацетоне (0,50 мл) и перемешивали с получением прозрачного раствора. Далее получали раствор 1 М HCl в ацетоне следующим образом: 1 мл концентрированного водн. раствора HCl добавляли к 11 мл ацетона. Затем добавляли раствор 1 М HCl в ацетоне (0,92 мл, 1 экв.), поддерживая раствор. Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение ~30–60 мин, после чего добавляли гептан (5,0 мл). Затем добавляли ацетон (3,0 мл). Начинали активное перемешивание, и смесь перемешивали в течение ночи. После этого получали мелкодисперсную белую суспензию и фильтровали ее. Твердое вещество промывали

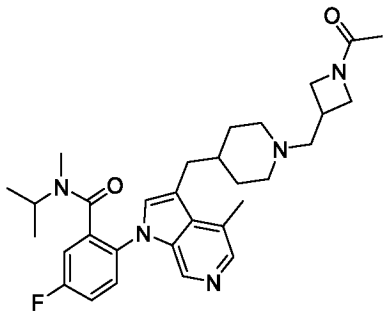
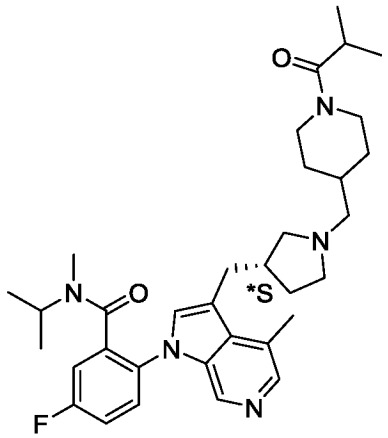
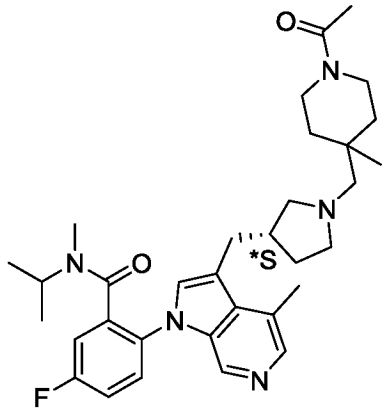
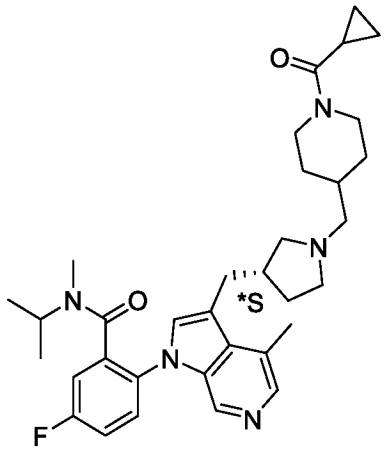
гептаном и сушили с получением соединения 51a в виде моно-HCl-тригидратной соли (при определении методом динамической сорбции паров приблизительно 3 эквивалента воды) в виде белого твердого вещества (0,48 г, выход 78%). Температура плавления (измерение ДСК): $T_{начало}$ = 139 °C.

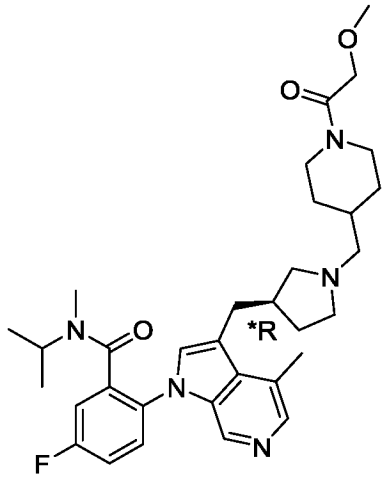
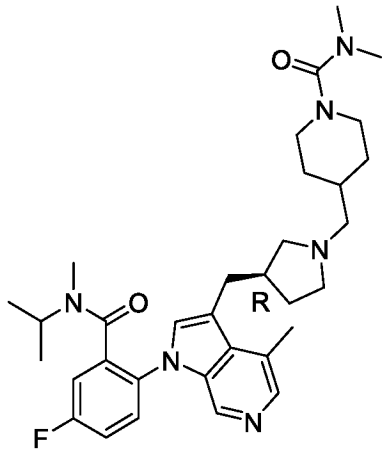
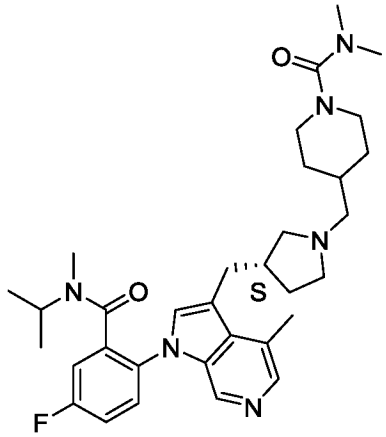
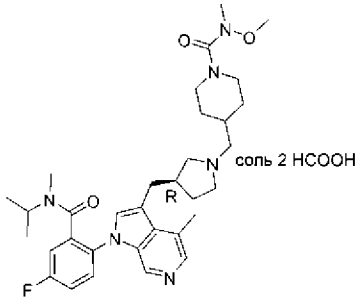
Соединение 51a было получено в виде переменного гидрата с равновесным содержанием воды, изменяющимся в зависимости от влажности — преимущественно тригидрата, при относительной влажности окружающей среды в %.

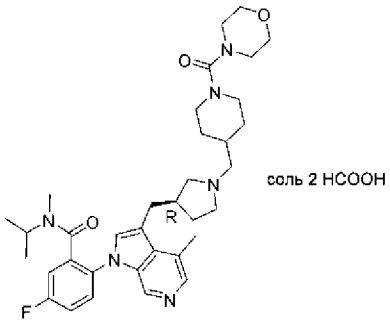
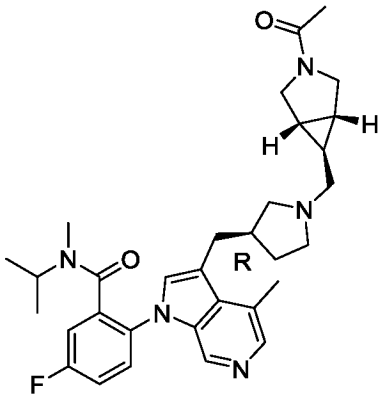
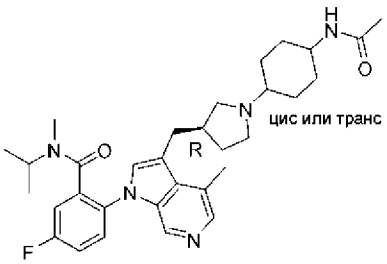
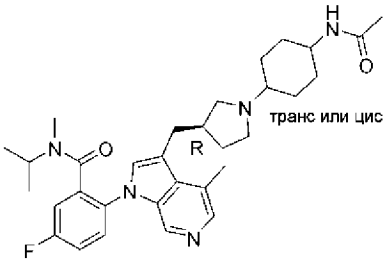
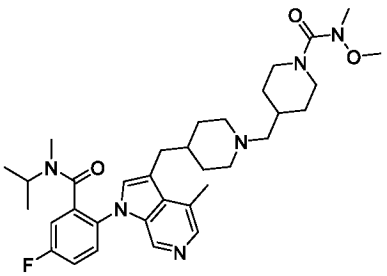
Следующие соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 51

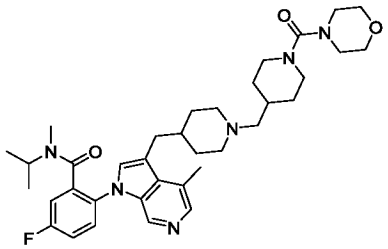
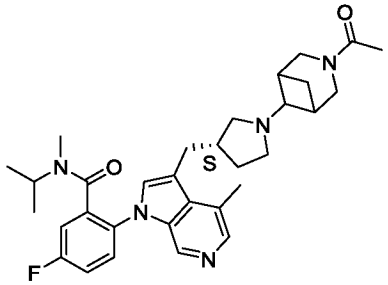
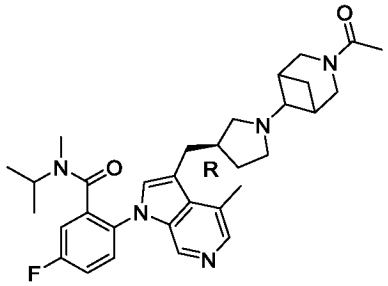
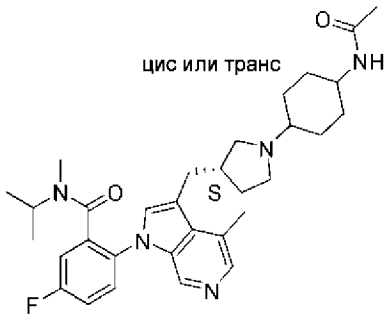
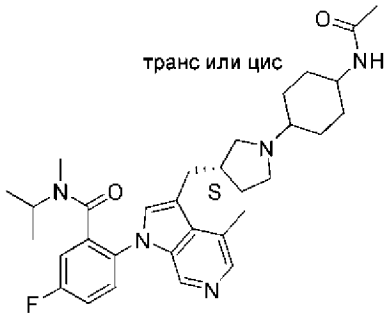
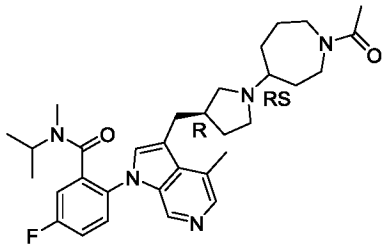
Альтернативно соединения также могут быть очищены следующим способом: преп. ВЭЖХ: (колонка: Waters Sunfire C18 5 мкм, 19 * 150 мм, подвижная фаза A: вода (0,1% HCOOH), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 17 мл/мин, условие градиента от 0% B до 20% B).

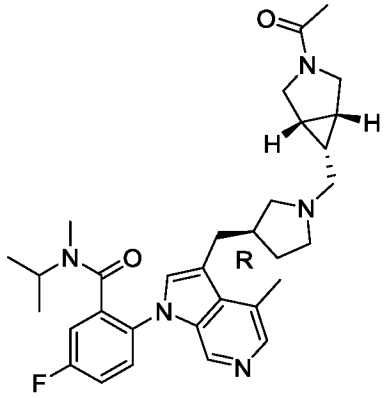
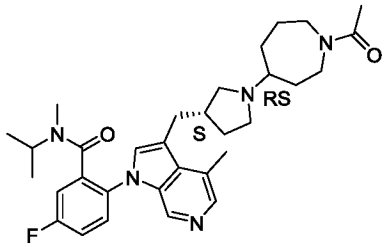
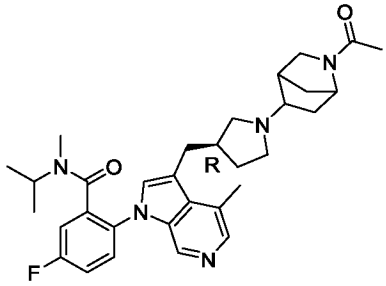
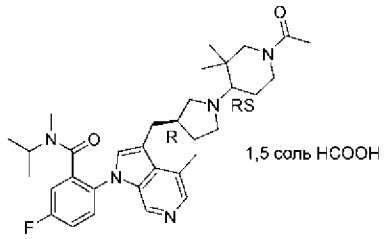
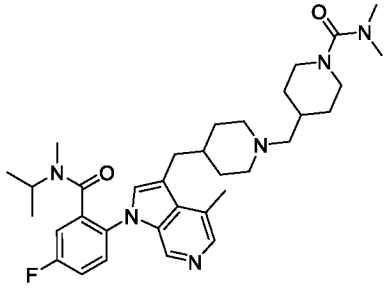
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 58		Соединение 433 и ацетилхлорид
Соединение 90a и Соединение 90b		Соединение 431 и ацетилхлорид Очистку проводили препаративной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, изо-PrOH + 0,4 изо-$PrNH_2$) Первую фракцию собирали как соединение 90a, а вторую — как соединение 90b

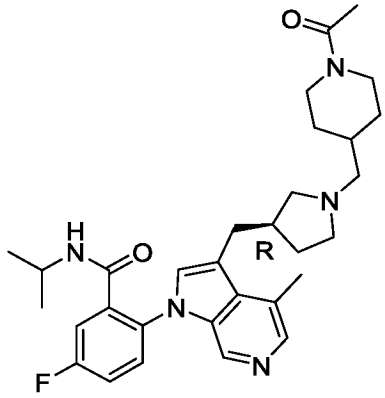
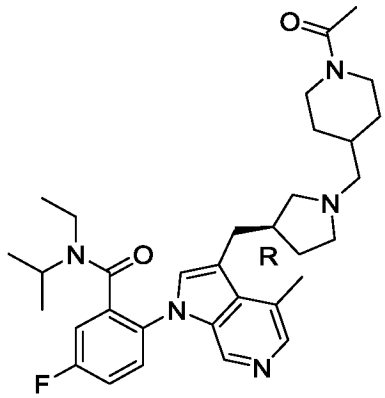
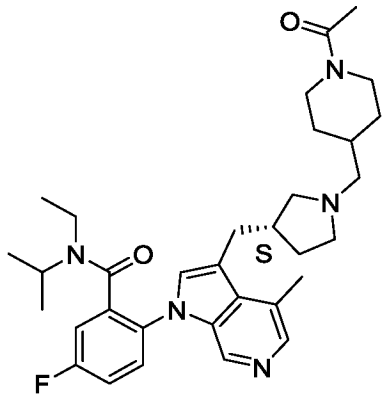
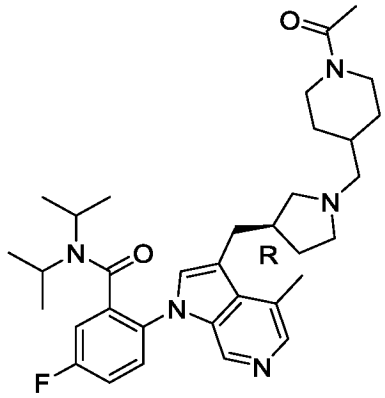
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 102		Соединение 436 и ацетилхлорид
Соединение 121		Соединение 485 и изобутирилхлорид
Соединение 122		Соединение 445 и ацетилхлорид
Соединение 135		Соединение 485 и циклопропанкарбонилхлорид

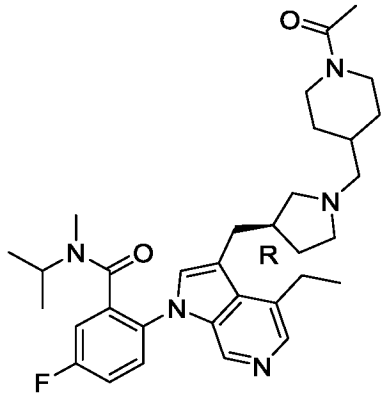
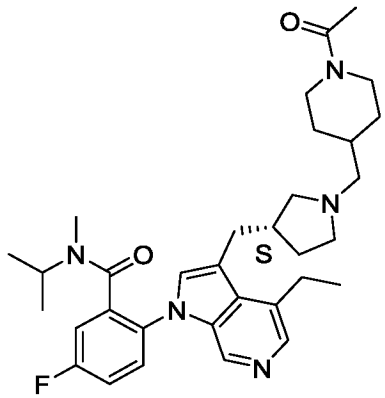
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 136		Соединение 381 и 2-метоксиацетилхлорид
Соединение 149		Соединение 448 и диметилкарбамоилхлорид
Соединение 170		Соединение 451 и диметилкарбамоилхлорид
Соединение 173		Соединение 448 и метокси(метил)карбамоилхлорид

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 174		Соединение 448 и морфолин-4-карбонилхлорид
Соединение 187		Соединение 455 и ацетилхлорид
Соединение 200		Соединение 406b и ацетилхлорид
Соединение 201		Соединение 406a и ацетилхлорид
Соединение 203		Соединение 433 и метокси(метил)карбамоилхлорид

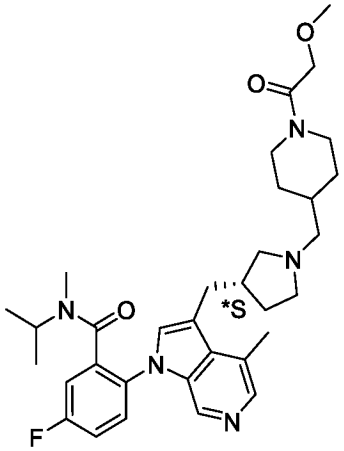
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 204		Соединение 433 и морфолин-4-карбонилхлорид
Соединение 208		Соединение 462 и ацетилхлорид
Соединение 209		Соединение 463 и ацетилхлорид
Соединение 210		Соединение 465 и ацетилхлорид
Соединение 211		Соединение 464 и ацетилхлорид
Соединение 216		Соединение 467 и ацетилхлорид

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 220		Соединение 470 и ацетилхлорид
Соединение 222		Соединение 471 и ацетилхлорид
Соединение 223		Соединение 472 и ацетилхлорид
Соединение 234		Соединение 473 и ацетилхлорид
Соединение 235		Соединение 433 и диметилкарбамоилхлорид

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 238		Соединение 474 и ацетилхлорид
Соединение 255		Соединение 480 и ацетилхлорид
Соединение 256		Соединение 481 и ацетилхлорид
Соединение 258		Соединение 482 и ацетилхлорид

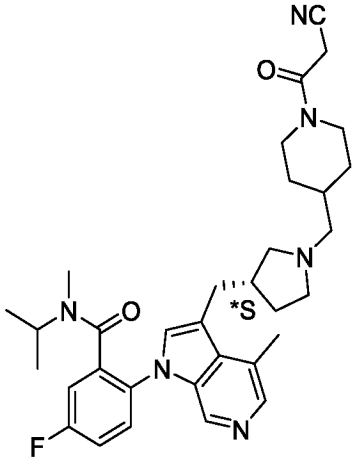
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 259		Соединение 483 и ацетилхлорид
Соединение 260		Соединение 484 и ацетилхлорид

Получение соединения 59:



К смеси соединения 485 (70 мг, 0,138 ммоль), метоксиуксусной кислоты (18,7 мг, 0,208 ммоль) и DIPEA (0,07 мл, 0,42 ммоль) в DCM (4,2 мл) добавляли HATU (78,9 мг, 0,208 ммоль). После перемешивания при комн. темп. в течение 16 часов реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали преп. ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 5 мкм, 19 * 150 мм, подвижная фаза A: вода (0,1% NH_3H_2O + 10 мМ NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 17 мл/мин, условие градиента от 30% B до 50% B). Чистую фракцию собирали и лиофилизировали досуха с получением соединения 59 (65 мг, выход 79,6%).

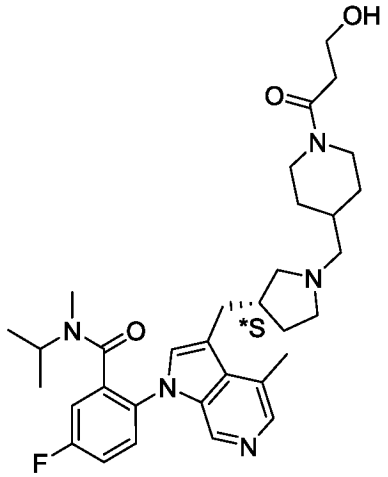
Получение соединения 60:

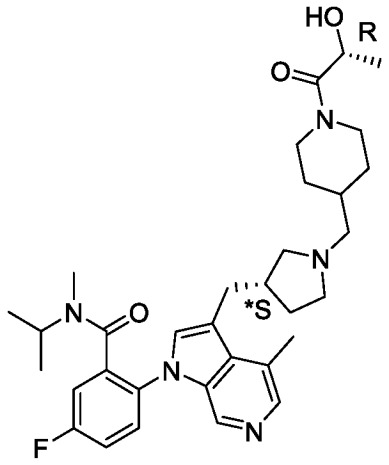
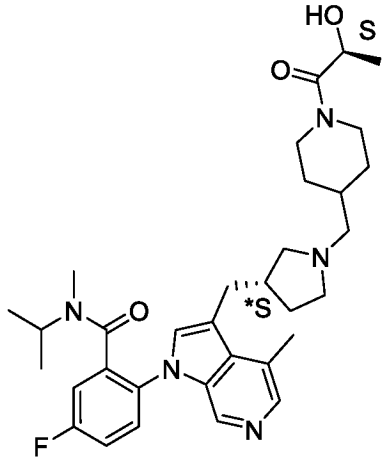
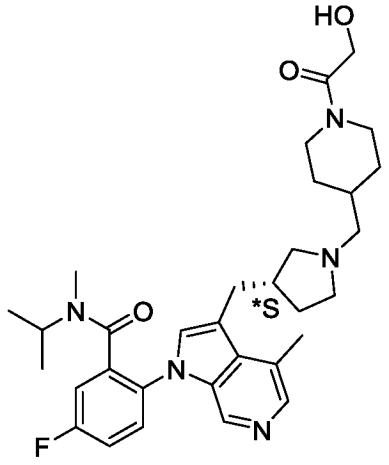


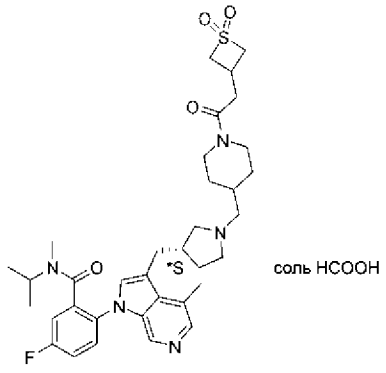
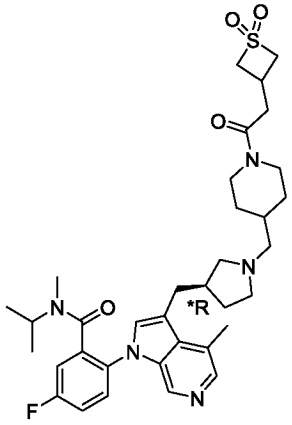
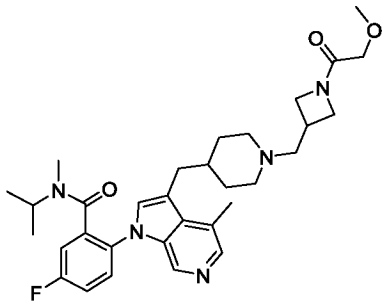
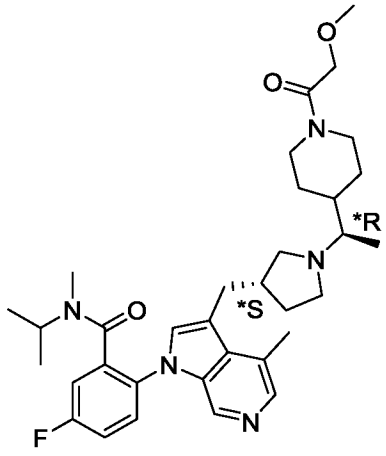
К смеси соединения 485 (70 мг, 0,138 ммоль), цианоуксусной кислоты (17,7 мг, 0,208 ммоль) и DIPEA (0,07 мл, 0,415 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли HATU (78,9 мг, 0,208 ммоль). После перемешивания при комн. темп. в течение 16 часов реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали преп. ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 5 мкм, 19 * 150 мм, подвижная фаза A: вода (0,1% NH_3H_2O + 10 мМ NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 17 мл/мин, условие градиента от 30% B до 50% B). Чистую фракцию собирали и лиофилизировали досуха с получением соединения 60 (65 мг, выход 81%).

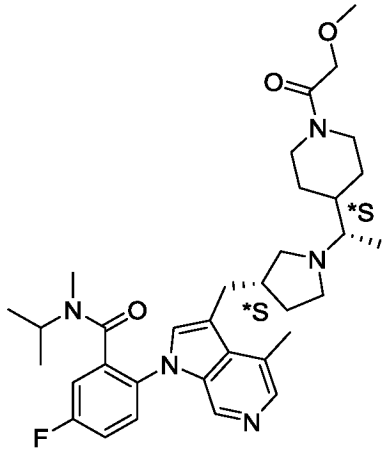
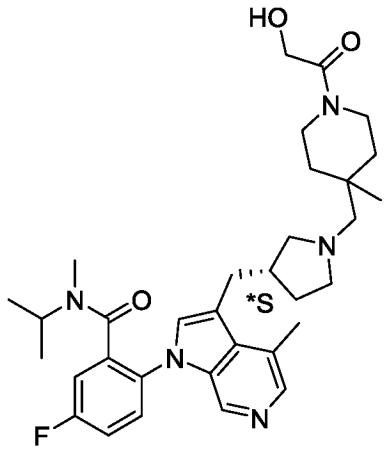
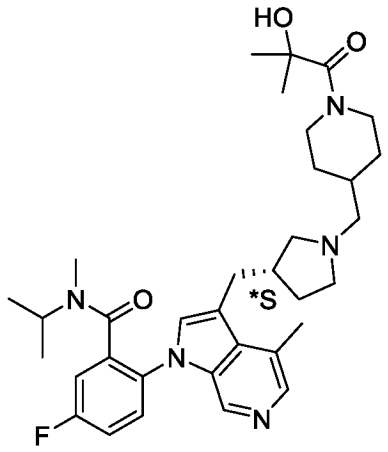
Следующие соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 60

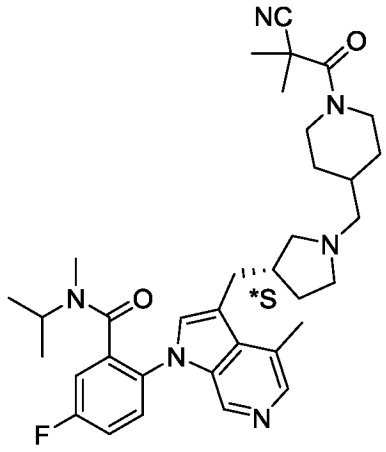
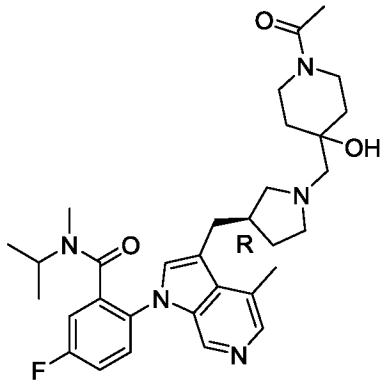
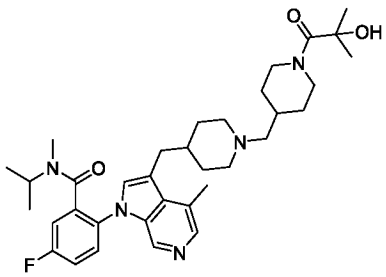
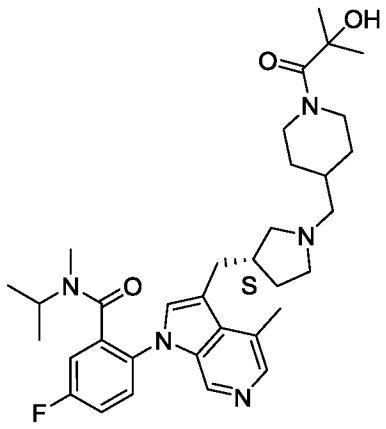
Альтернативно очистка также может быть выполнена с использованием следующего способа: Способ ВЭЖХ (колонка: Xbrige C18 150 * 19 мм * 5 мкм, подвижная фаза A: вода (0,1% HCOOH), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 15 мл/мин, условие градиента от 5% B до 60% B)

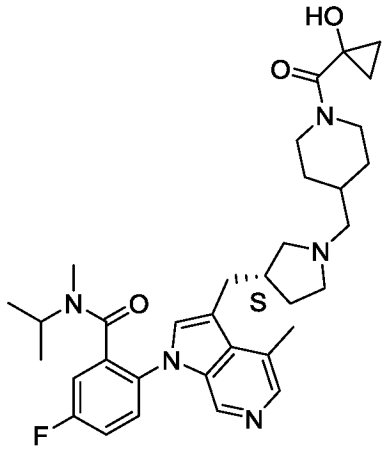
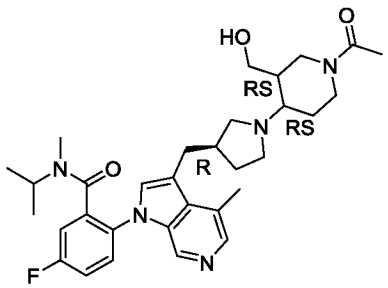
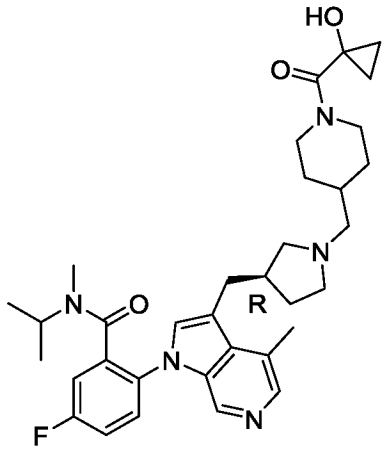
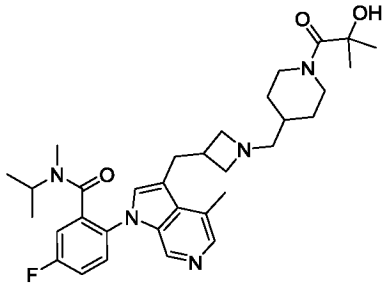
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 82		Соединение 485 и 3-гидроксипропановая кислота

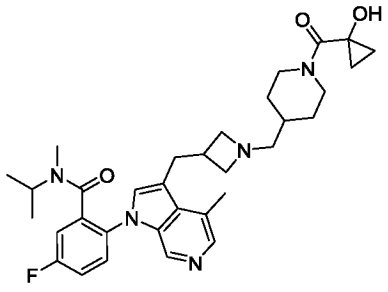
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 85		Соединение 485 и *(R)*-2-гидроксипропановая кислота
Соединение 86		Соединение 485 и (*S*)-2-гидроксипропановая кислота
Соединение 87		Соединение 485 и 2-гидроксиуксусная кислота

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 106		Соединение 485 и 2-(1,1-диоксидотиетан-3-ил)уксусная кислота
Соединение 108		Соединение 381 и 2-(1,1-диоксидотиетан-3-ил)уксусная кислота
Соединение 111		Соединение 436 и 2-метоксиуксусная кислота
Соединение 117a		Соединение 442 и 2-метоксиуксусная кислота

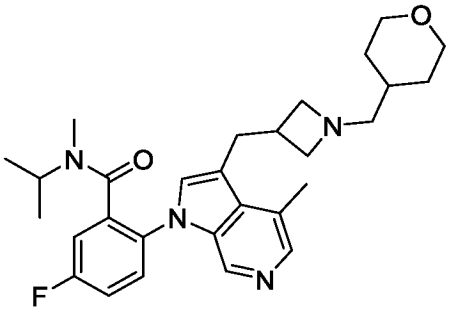
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 117 b		Соединение 443 и 2-метоксиуксусная кислота
Соединение 123		Соединение 445 и 2-гидроксиуксусная кислота
Соединение 125		Соединение 485 и 2-гидрокси-2-метилпропановая кислота

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 126		Соединение 485 и 2-циано-2-метилпропановая кислота
Соединение 177		Соединение 454 и уксусная кислота
Соединение 237		Соединение 433 и 2-гидрокси-2-метилпропановая кислота
Соединение 244		Соединение 451 и 2-гидрокси-2-метилпропановая кислота

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 245		Соединение 451 и 1-гидроксициклопропан-1-карбоновая кислота
Соединение 248		Соединение 479 и уксусная кислота
Соединение 249		Соединение 448 и 1-гидроксициклопропан-1-карбоновая кислота
Соединение 250		Соединение 429 и 2-гидрокси-2-метилпропановая кислота

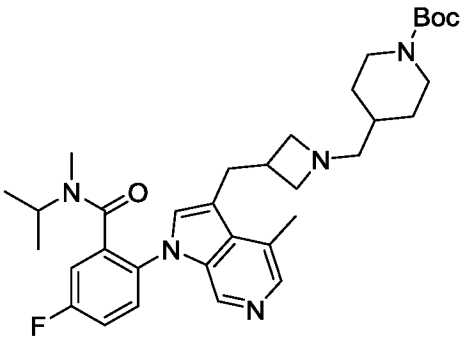
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 251		Соединение 429 и 1-гидроксициклопропан-1-карбоновая кислота

Получение соединения 61:



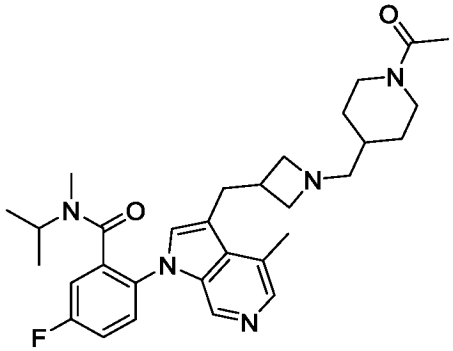
К раствору промежуточного соединения 25 (0,082 г, 0,21 ммоль) в 1,2-DCE (2,0 мл) добавляли тетрагидропиран-4-карбальдегид (0,028 г, 0,25 ммоль), а затем $NaBH(OAc)_3$ (0,062 г, 0,29 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение ночи добавляли еще одну порцию тетрагидропиран-4-карбальдегида (0,028 г, 0,25 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (0,062 г, 0,29 ммоль). После перемешивания в течение дополнительного 1,5 ч добавляли 1 М водн. раствор NaOH с последующим добавлением DCM. Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали 4-кратно с использованием DCM. Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали ОФ-препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD — 5 мкм, 50 x 250 мм, подвижная фаза: 0,5% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN) с получением соединения 61 (0,058 г, 57%) после лиофилизации в виде белого рыхлого порошка.

Получение соединения 62:



К раствору промежуточного соединения 25 (0,18 г, 0,45 ммоль) в 1,2-DCE (4,2 мл) добавляли *N*-Boc-пиперидин-4-карбоксальдегид (0,11 г, 0,54 ммоль), а затем $NaBH(OAc)_3$ (0,13 г, 0,63 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение ночи добавляли DCM и 1 М водн. NaOH. Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали еще 4 раза DCM. Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя метанолом (+1% 7 н. NH3 в MeOH) в дихлорметане от 0% до 10%, с получением соединения 62 (0,25 г, выход 94%) в виде пены.

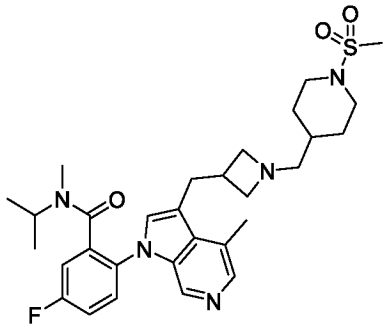
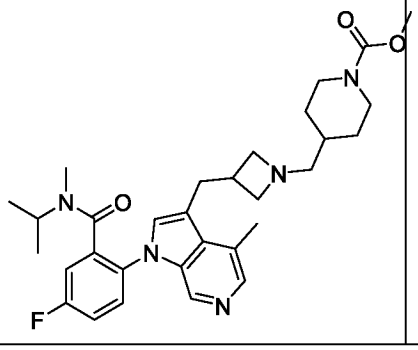
Получение соединения 63:



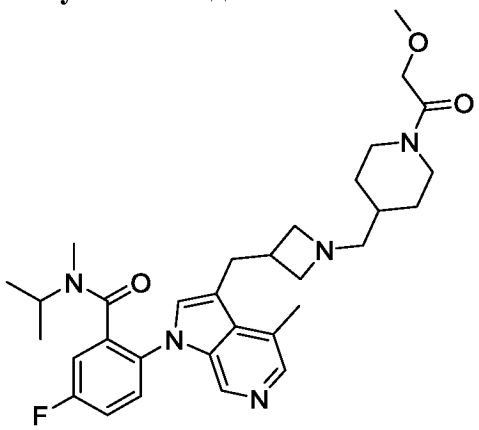
К раствору соединения 62 (0,25 г, 0,42 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (5 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 2 ч реакционную смесь выпаривали досуха, и остаток наносили на смолу пропилсульфоновой кислоты SiliaBon® в качестве раствора в MeOH. Колонку элюировали MeOH (8 фракций) с последующим добавлением 3,5 н. NH_3 в MeOH (8 фракций). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением промежуточного соединения, которое растворяли в DCM (3,6 мл). Раствор охлаждали до 0 °C на ледяной бане и добавляли DIPEA (0,13 мл, 0,76 ммоль) с последующим добавлением Ac_2O (0,06 мл, 0,63 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч, после чего ЖХ/МС показала полное преобразование исходного материала. Затем добавляли насыщ. водн. $NaHCO_3$. Полученную смесь разделяли между водн. раствором 1 М NaOH и DCM. Водный слой экстрагировали DCM пятикратно, и органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали ОФ-препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD — 5 мкм, 50 x 250 мм, подвижная фаза: 0,5% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN) с получением соединения 63 (0,046 г, 68%) после лиофилизации в виде белого рыхлого порошка.

Следующие соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 63

№ соединения	Структура	Исходные материалы

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 64		Соединение 62 и метансульфонилхлорид
Соединение 65		Соединение 62 и метилкарбонхлоридат

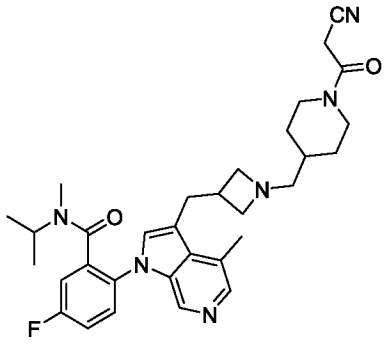
Получение соединения 66:



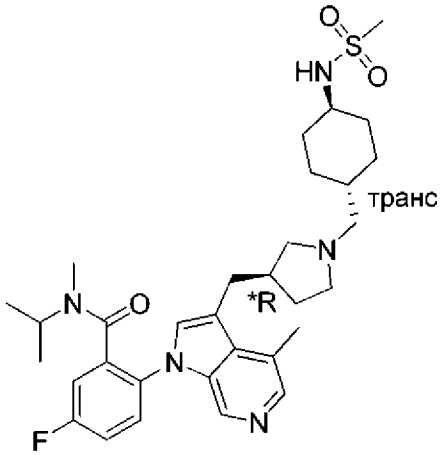
К раствору соединения 62 (450 мг, 0,760 ммоль) в безводном дихлорметане (4 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл). После перемешивания при 25 °C в течение 30 минут реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который разбавляли дихлорметаном (80 мл), а затем подщелачивали до pH = 14 10% водным раствором NaOH (50 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (60 мл x 3), и объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (260 мг, неочищенного) в виде белого твердого вещества, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. К раствору неочищенного продукта (100 мг, 0,203 ммоль) и 2-метоксиуксусной кислоты (18,3 мг, 0,203 ммоль) в безводном дихлорметане (3 мл) добавляли *N*,*N*-диизопропилэтиламин (31,5 мг, 0,244 ммоль). HATU (77,3 мг, 0,203 ммоль) добавляли к

смеси при перемешивании, затем реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл), добавляли воду (30 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 * 30 мм * 3 мкм, подвижная фаза A: вода (0,05% NH_3H_2O + 10 мМ NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 25 мл/мин, условие градиента от 28% B до 58% B). Чистые фракции собирали, и растворитель выпаривали в условиях вакуума. Смесь разделяли между ацетонитрилом (2 мл) и водой (10 мл). Смесь лиофилизировали досуха с получением соединения 66 (50,0 мг, чистота 99,4%, выход 43,4%) в виде белого порошка.

Следующее соединение синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 66

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 67		Соединение 62 и цианоуксусная кислота

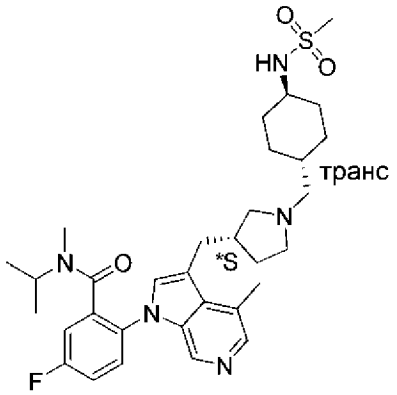
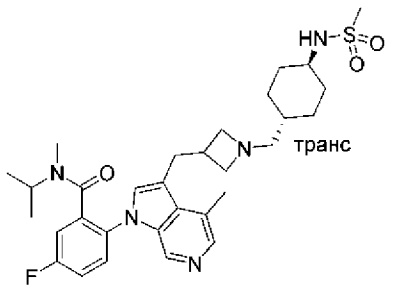
Получение соединения 68:



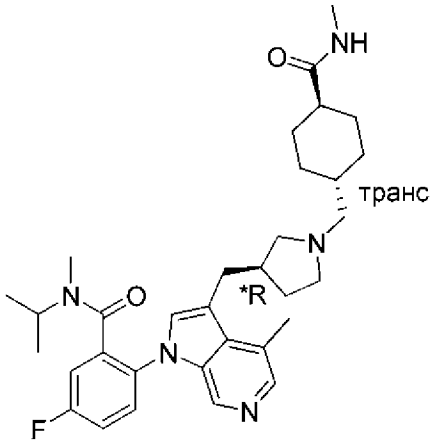
При 0 °C к раствору соединения 488 (380 мг, 0,6 ммоль) и триэтиламина (500 мг, 4,94 ммоль) в безводном дихлорметане (10 мл) добавляли по каплям метансульфонилхлорид (500 мг, 4,37 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в

течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и H_2O (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 * 30 мм * 3 мкм, подвижная фаза A: вода (0,04% NH_3H_2O+10 мМ NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 25 мл/мин, условие градиента от 33% B до 63% B). Чистые фракции собирали, и растворитель выпаривали в условиях вакуума. Смесь разделяли между ацетонитрилом (2 мл) и водой (10 мл). Смесь лиофилизировали досуха с получением желаемого соединения (150 мг, чистота 97,9%, выход 41%) в виде белого порошка.

Следующие соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 68

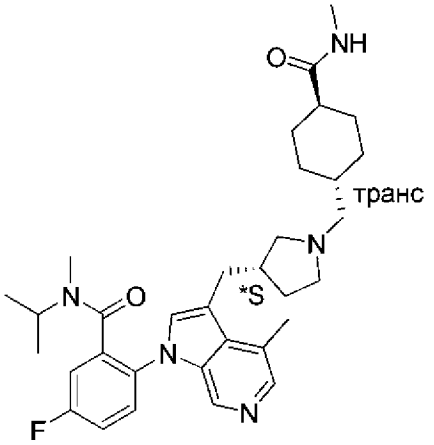
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 69		Промежуточное соединение 27 и метансульфонилхлорид
Соединение 115		Соединение 441 и метансульфонилхлорид

Получение соединения 70:



Промежуточное соединение 26 (75 мг, 0,184 ммоль), DMF (4 мл), промежуточное соединение 116 (75 мг, 0,230 ммоль), карбонат цезия (180 мг, 0,552 ммоль) и йодид калия (7 мг, 0,042 ммоль) добавляли в круглодонную колбу объемом 50 мл. После дегазации N_2 реакционную смесь нагревали и перемешивали при 100 °C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали DCM (10 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали преп. ВЭЖХ (Phenomenex Gemini-NX C18 75 * 30 мм * 3 мкм, подвижная фаза A: вода (0,05% NH_3H_2O + 10 мМ NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 25 мл/мин, условие градиента от 32% B до 62% B). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали досуха в условиях вакуума с получением остатка. Смесь разделяли между ацетонитрилом (2 мл) и водой (10 мл). Раствор лиофилизировали досуха с получением соединения 70 (34,27 мг, чистота 98,3%, выход 33%) в виде желтого твердого вещества.

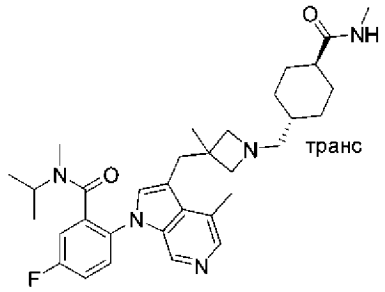
Получение соединения 71:



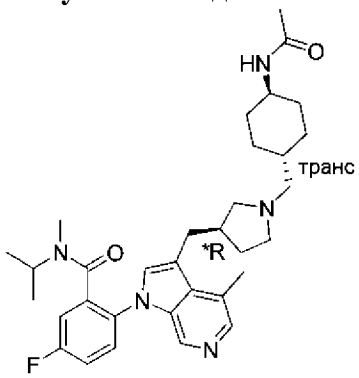
Смесь промежуточного соединения 27 (75 мг, 0,184 ммоль), промежуточного соединения 116 (75 мг, 0,230 ммоль), карбоната цезия (180 мг, 0,552 ммоль) и йодида калия (7 мг, 0,042 ммоль) в DMF (4 мл) дегазировали N_2, и реакционную смесь нагревали и перемешивали при 100 °C в течение ночи. После охлаждения до комнатной

температуры реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали DCM (10 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали преп. ВЭЖХ (Welch Xtimate C18 150 * 30 мм * 5 мкм, подвижная фаза A: вода (0,05% NH_3H_2O+10 мМ NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 35 мл/мин, условие градиента от 25% B до 55% B). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали досуха в условиях вакуума с получением остатка. Смесь разделяли между ацетонитрилом (2 мл) и водой (10 мл). Раствор лиофилизировали досуха с получением соединения 71 (33 мг, чистота 96,1%, выход 30,7%) в виде желтого твердого вещества.

Следующее соединение синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 71

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 140		Соединение 506 и промежуточное соединение 116

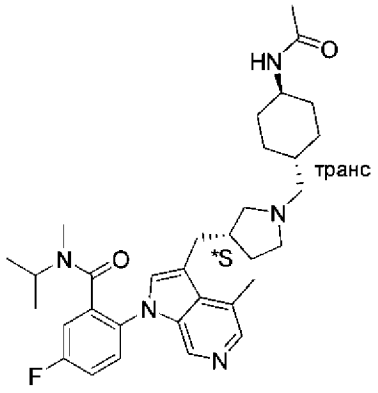
Получение соединения 72:



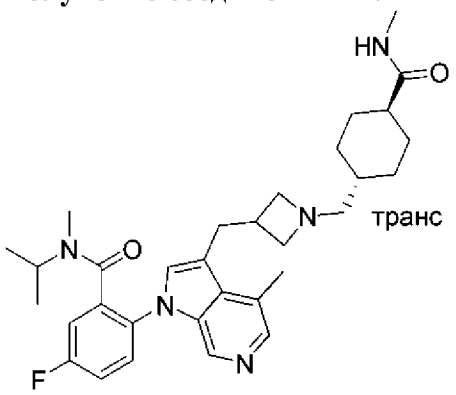
Триэтиламин (80,0 мг, 0,791 ммоль) добавляли к раствору соединения 488 (80 мг, 0,126 ммоль) в дихлорметане (3,0 мл). Затем добавляли уксусный ангидрид (20,0 мг, 0,196 ммоль). После перемешивания при 25 °C в течение 30 минут реакционную смесь суспендировали в водн. растворе $NaHCO_3$ (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением

остатка, который очищали преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 * 30 мм * 3 мкм, подвижная фаза A: вода (0,05% NH_3H_2O +10 мМ NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 25 мл/мин, условие градиента от 46% B до 76% B). Чистую фракцию собирали, и растворитель выпаривали в условиях вакуума. Остаток повторно суспендировали в воде (10 мл), и полученные смеси лиофилизировали досуха с получением соединения 72 (20,0 мг, чистота 100%, выход 28,2%) в виде белого порошка.

Следующее соединение синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 72

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 73		Промежуточное соединение 27

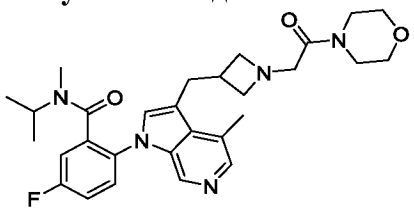
Получение соединения 74:



Промежуточное соединение 25 (185 мг, 0,469 ммоль), DMF (5 мл), промежуточное соединение 116 (185 мг, 0,568 ммоль), карбонат цезия (460 мг, 1,41 ммоль) и йодид калия (16 мг, 0,096 ммоль) объединяли в круглодонной колбе объемом 50 мл. После дегазации N_2 реакционную смесь нагревали и перемешивали при 100°C в течение 6 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали преп. ВЭЖХ (Phenomenex Gemini-NX C18 75 * 30 мм * 3 мкм, подвижная фаза A: вода (0,05% NH_3H_2O + 10 мМ NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 25

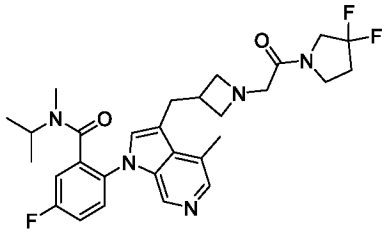
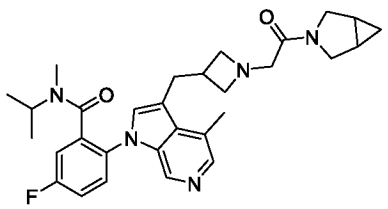
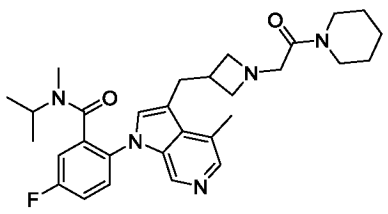
мл/мин, условие градиента от 33% B до 63% B). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали досуха в условиях вакуума с получением остатка. Смесь разделяли между ацетонитрилом (2 мл) и водой (10 мл). Раствор лиофилизировали досуха с получением соединения 74 (40,78 мг, чистота 95,7%, выход 15%) в виде коричневого порошка.

Получение соединения 83:

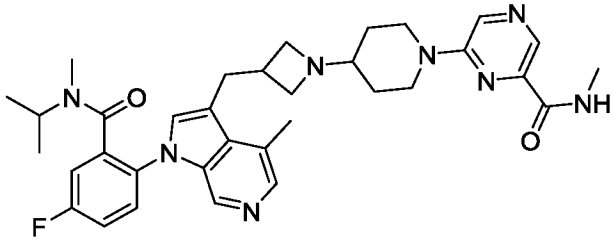


Промежуточное соединение 25 (0,060 г, 0,152 ммоль) растворяли в MeCN (1,6 мл). Затем добавляли 4-(2-хлорацетил)морфолин (0,027 г, 0,17 г) и триэтиламин (0,13 мл, 0,91 ммоль), и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Затем добавляли MeOH, и смесь выпаривали досуха. Остаток очищали ОФ-препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD — 5 мкм, 50 x 250 мм, подвижная фаза: 0,5% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN) с получением соединения 83 (32 мг, 0,059 ммоль, выход 39%).

Следующие соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 83

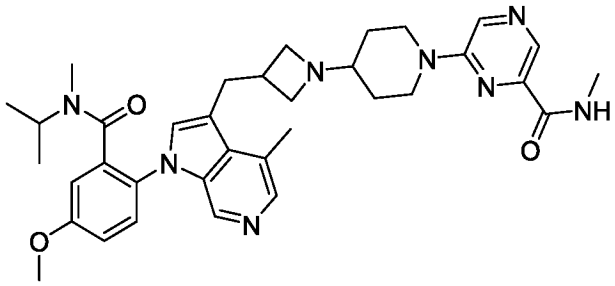
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 96		Промежуточные соединения 25 и 147
Соединение 97		Промежуточные соединения 25 и 148
Соединение 98		Промежуточное соединение 25 и 2-хлор-1-пиперидин-1-илэтанон

Получение соединения 75:



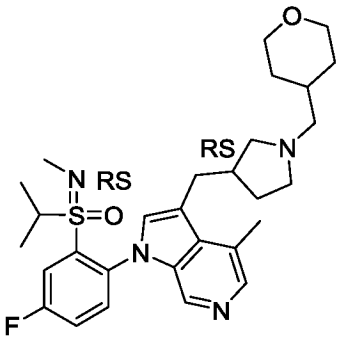
К раствору промежуточного соединения 118 (0,060 г, 0,24 ммоль) и промежуточного соединения 25 (0,11 г, 0,29 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли AcOH (28 мкл, 0,48 ммоль), а затем $NaBH_3CN$ (0,030 г, 0,48 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Затем добавляли насыщ. водн. $NaHCO_3$. После перемешивания в течение ~5 мин смесь выпаривали досуха. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD — 5 мкм, 50 x 250 мм, подвижная фаза: 0,5% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN) с получением соединения 75 (0,042 г, выход 49%).

Получение соединения 76:

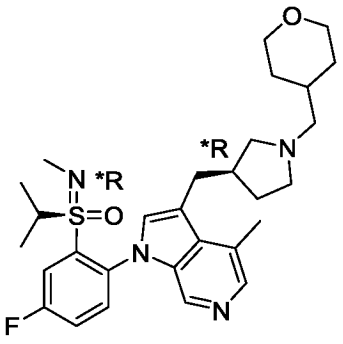


К раствору промежуточного соединения 118 (0,058 г, 0,23 ммоль) и промежуточного соединения 121 (0,14 г, 0,28 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли AcOH (27 мкл, 0,47 ммоль), а затем $NaBH_3CN$ (0,029 г, 0,47 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Затем добавляли насыщ. водн. $NaHCO_3$. После перемешивания в течение ~5 мин смесь выпаривали досуха. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD — 5 мкм, 50 x 250 мм, подвижная фаза: 0,5% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN) с получением продукта (0,090 г, 0,13 ммоль) с чистотой 92%, определенной посредством интеграции ^1H ЯМР (~5% по УФ посредством СФХ). Дополнительная очистка преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralcel Diacel IH 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH + 0,4 изо-$PrNH_2$) с получением чистого соединения 76 (0,061 г, 0,098 ммоль).

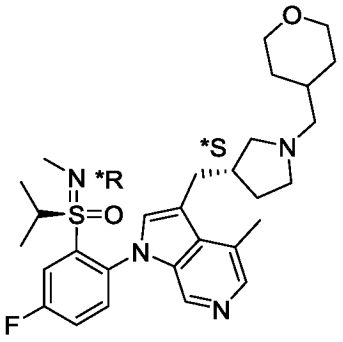
Получение соединений 77, 77a, 77b, 77c, 77d:



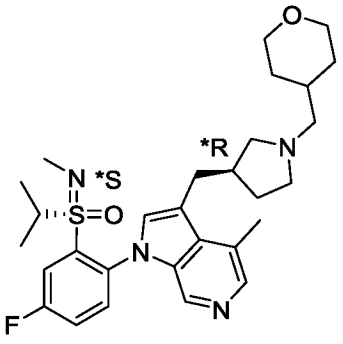
Соединение 77



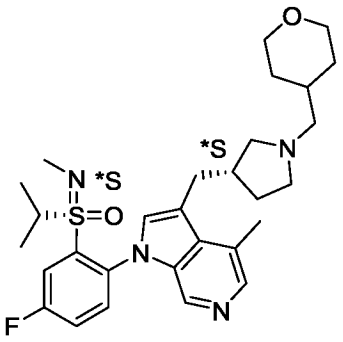
Соединение 77a



Соединение 77b



Соединение 77c



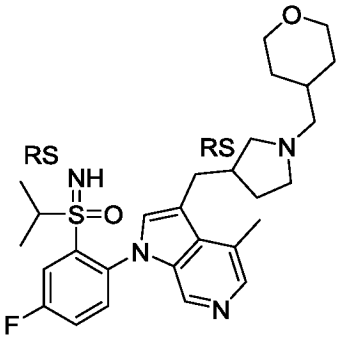
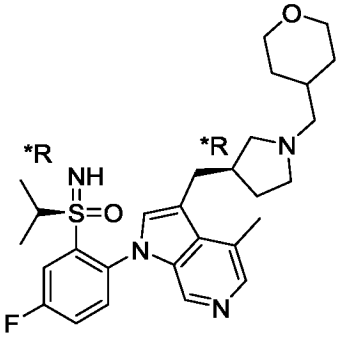
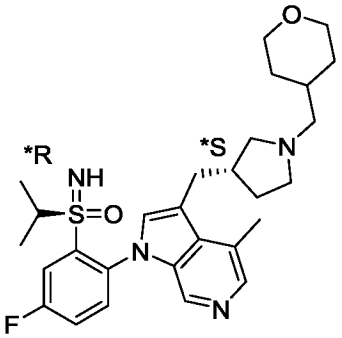
Соединение 77d

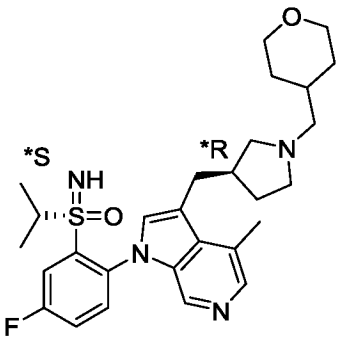
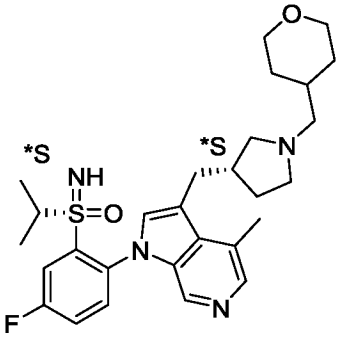
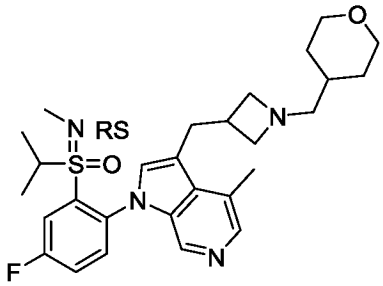
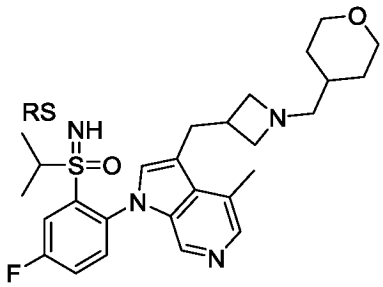
Смесь промежуточного соединения 130 (77,0 мг, 0,183 ммоль) и тетрагидропиран-4-карбальдегида (27,5 мг, 0,241 ммоль) в MeOH (1,20 мл) перемешивали в течение 30

минут, после чего добавляли цианоборгидрид натрия (15,1 мг, 0,241 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Реакцию гасили водой и использовали в полученном виде для очистки обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD — 5 мкм, 50 x 250 мм, подвижная фаза: раствор 0,5% NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN) с последующей очисткой колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием этилацетатом, с последующим элюированием 20% метанолом в дихлорметане с получением соединения 77 (32 мг, выход 50,5%) в виде белого твердого вещества.

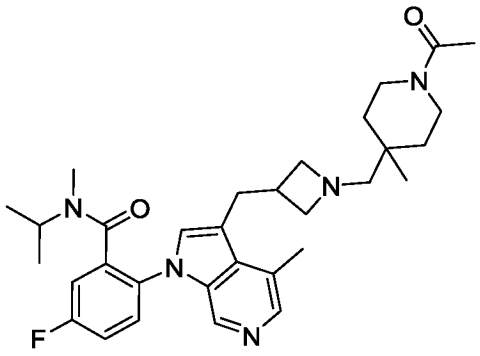
Соединение 77 дополнительно очищали преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, изо-PrOH + 0,4 изо-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 77a, вторую фракцию — как соединение 77b, третью фракцию — как соединение 77c, а четвертую фракцию — как соединение 77d.

Следующие соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 77

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 78		Промежуточное соединение 131
Соединение 78a		Соединение 78 очищали преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH-изо-PrOH (50/50) + 0,4% изо-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 78a, вторую фракцию — как соединение 78b, третью фракцию — как соединение 78c, а четвертую фракцию — как соединение 78d
Соединение 78b		

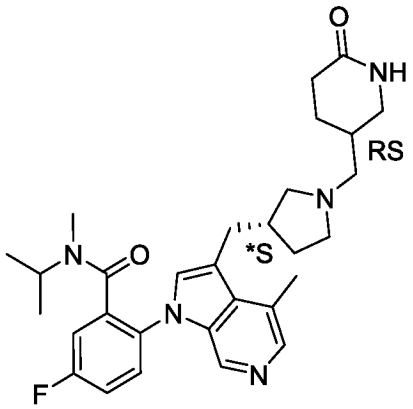
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 78c и Соединение 78d	 	
Соединение 79		Промежуточное соединение 1, *трет*-бутил 3-формилазетидин-1-карбоксилат и промежуточное соединение 124
Соединение 80		Промежуточное соединение 1, *трет*-бутил 3-формилазетидин-1-карбоксилат и промежуточное соединение 125

Получение соединения 84:



При 0 °C к раствору соединения 430 (256 мг, 0,506 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли ацетилхлорид (40 мг, 0,510 ммоль) и триэтиламин (155 мг, 1,532 ммоль). После перемешивания при комн. темп. в течение 1 ч смесь гасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и три раза экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали преп. ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 OBD5 мкм, 19 * 150 мм, подвижная фаза A: вода (0,1% NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 15 мл/мин, условие градиента от 20% B до 60%) с получением соединения 84 (88 мг, выход 30,8%) в виде белого твердого вещества.

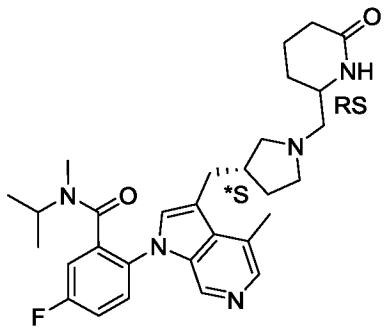
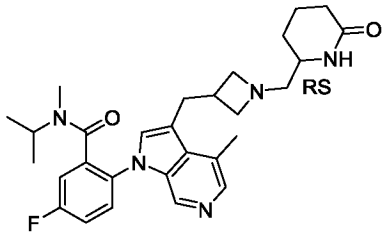
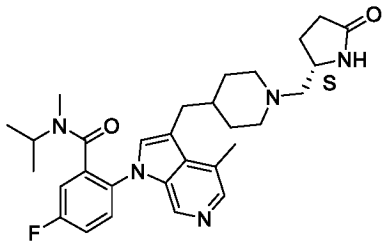
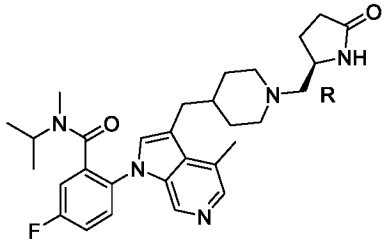
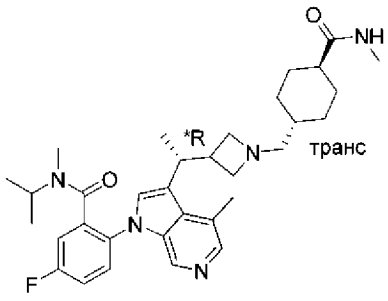
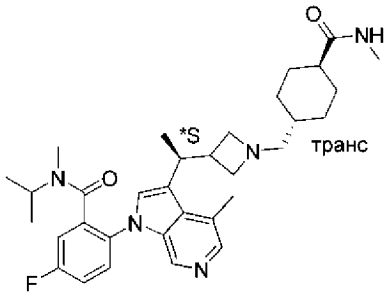
Получение соединения 88:

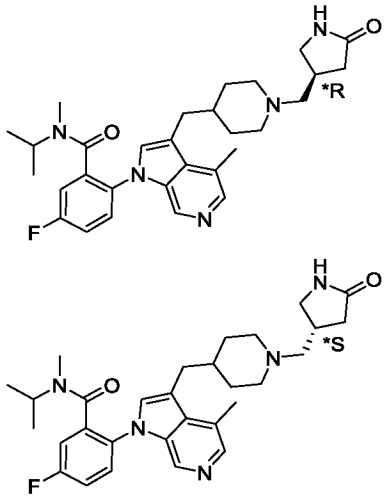
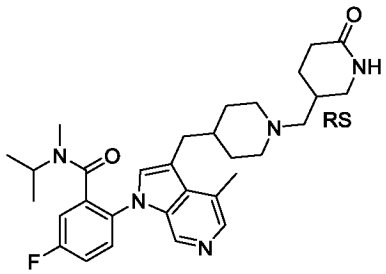
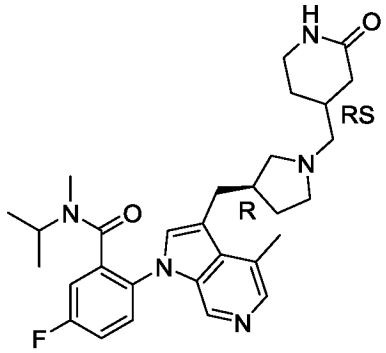


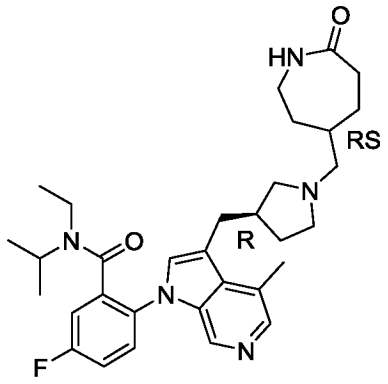
Промежуточное соединение 27 (50 мг, 0,12 ммоль), промежуточное соединение 134 (69,3 мг, 0,24 ммоль), DIEA (0,105 мл, 0,61 ммоль) и йодид калия (20,3 мг, 0,12 ммоль) добавляли к NMP (2 мл). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 часов. Смесь разделяли посредством ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 5 мкм, 19 * 150 мм, подвижная фаза A: вода (0,1% NH_3H_2O + 10 мМ NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 17 мл/мин, условие градиента от 20% B до 50% B). Чистую фракцию собирали и лиофилизировали с получением соединения 88 (20 мг, выход 29,8%).

Следующие соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 88

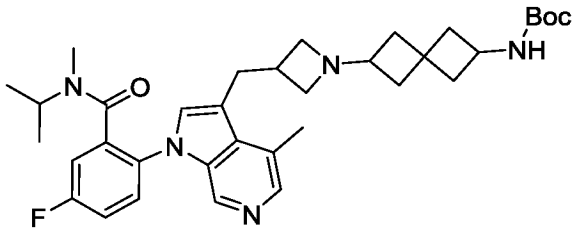
№ соединения	Структура	Исходные материалы

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 89		Промежуточные соединения 27 и 135
Соединение 95		Промежуточные соединения 25 и 135
Соединение 105		Промежуточные соединения 28 и 159
Соединение 110		Промежуточные соединения 28 и 162
Соединение 164a и Соединение 164 b	 	Промежуточные соединения 236 и 116 Продукт разделяли посредством СФХ (условие разделения: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: A: сверхкритический CO_2, B: 0,1% NH_3H_2O MeOH, A : B = 55 : 45 при 80 мл/мин; темп. колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; темп. в насадке: 60 °C; темп. испарителя: 20 °C; темп.

№ соединения	Структура	Исходные материалы
		триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм). Первую фракцию собирали как соединение 164a, а вторую фракцию — как соединение 164b.
Соединение 186a и Соединение 186 b		Промежуточные соединения 28 и 249 Продукт разделяли посредством СФХ (идент. № колонки: IH, размер колонки: 4,6 мм * 250 мм, 5 мкм, способ: CAN-IPA-DEA-50-50-0.3-30MIN, расход: 1 мл/мин, температура: 30 °C). Первую фракцию собирали как соединение 186a, а вторую — как соединение 186b.
Соединение 195		Промежуточные соединения 28 и 134
Соединение 212		Промежуточные соединения 202 и 273

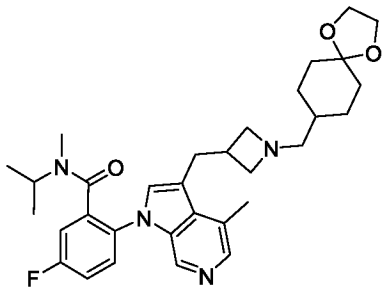
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 254		Промежуточные соединения 336 и 338

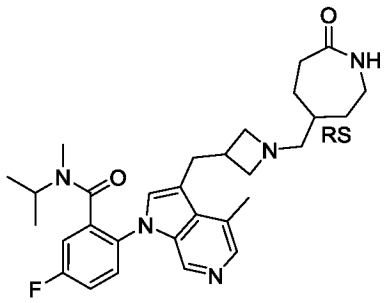
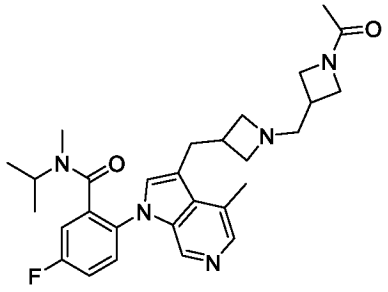
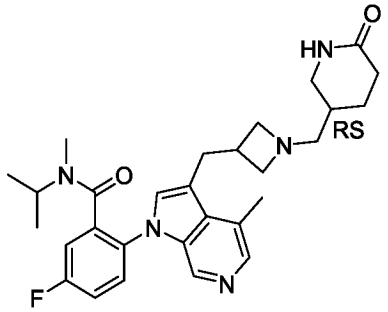
Получение соединения 91:



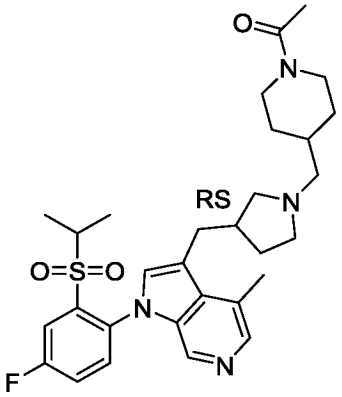
Смесь промежуточного соединения 25 (127 мг, 0,322 ммоль), 2-(Boc-амино)-6-оксоспиро[3.3]гептана (145 мг, 0,644 ммоль) и AcOH (36,9 мкл, 0,644 ммоль) в MeOH (3,2 мл) перемешивали в течение 30 мин, после чего добавляли цианоборгидрид натрия (40,5 мг, 0,644 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50 °C. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., гасили водой и выпаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя метанолом (+1% NH3 в MeOH) в дихлорметане от 1% до 50%. Самые чистые фракции собирали и выпаривали досуха с получением соединения 91 (64 мг, выход 32,6%) в виде белого твердого вещества.

Следующие соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 91

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 92		Промежуточное соединение 25 и 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбальдегид

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 104		Промежуточное соединение 25 и 7-оксоазепан-4-карбальдегид
Соединение 114		Промежуточное соединение 25 и 1-ацетилазетидин-3-карбальдегид
Соединение 120		Промежуточное соединение 25 и 6-оксопиперидин-3-карбальдегид

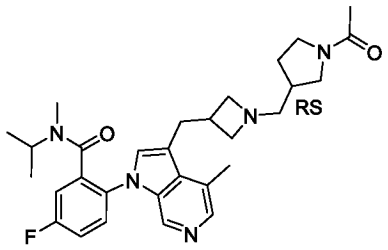
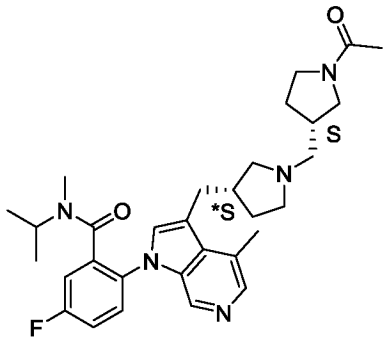
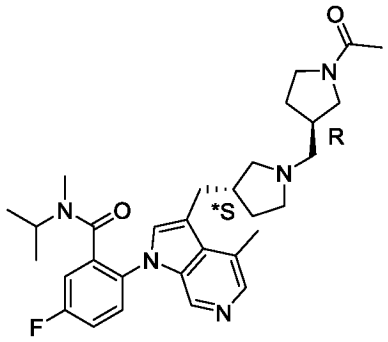
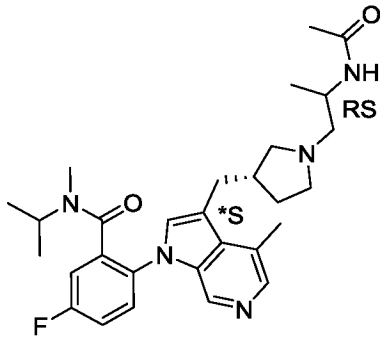
Получение соединения 93:

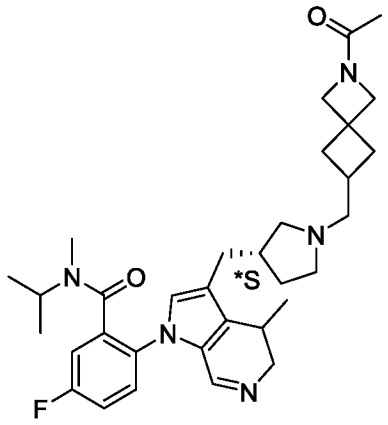
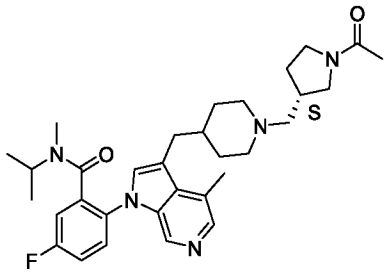
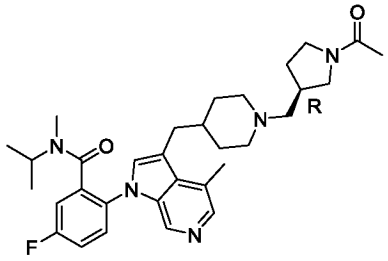
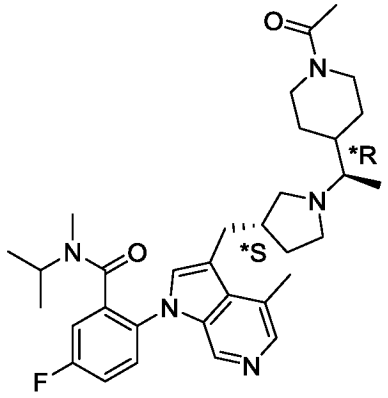


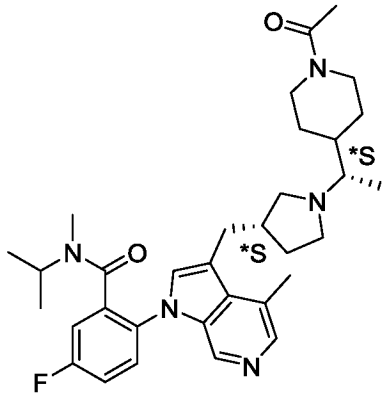
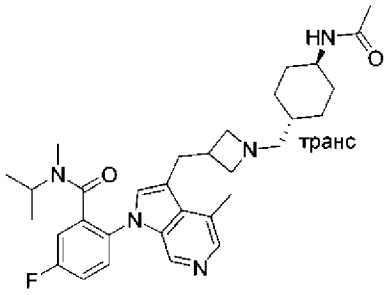
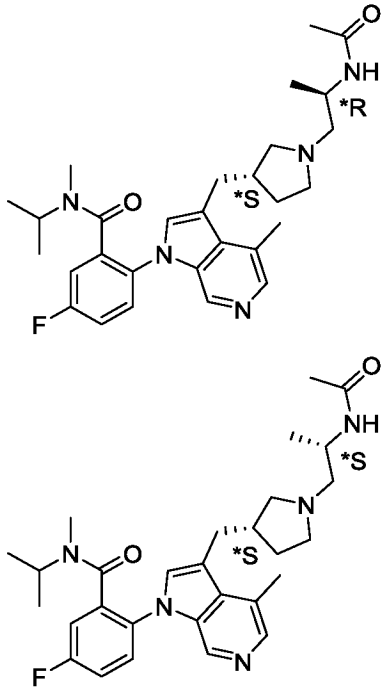
Промежуточное соединение 490 (55 мг, 0,107 ммоль) растворяли в DCM (1,2 мл). Затем добавляли DIPEA (0,11 мл, 0,64 ммоль) с последующим добавлением Ac_2O (0,051 мл, 0,536 ммоль). После этого полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Затем добавляли небольшое количество MeOH, и смесь выпаривали досуха. Соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя метанолом (+1% 7 н. NH3 в MeOH) в дихлорметане от 1% до 20%,

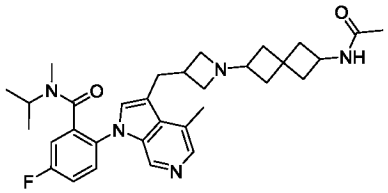
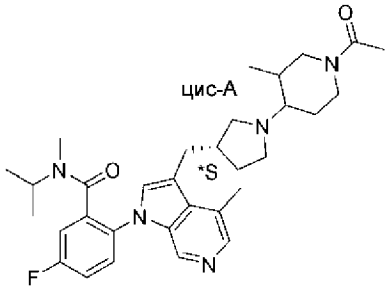
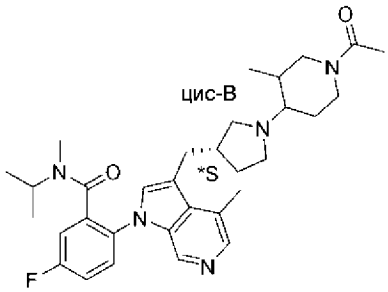
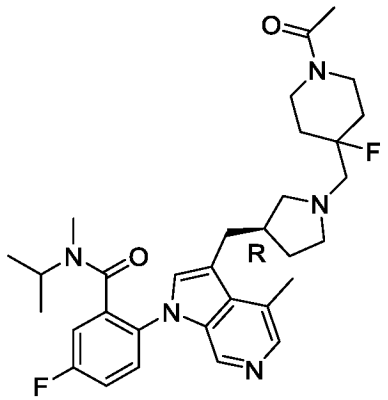
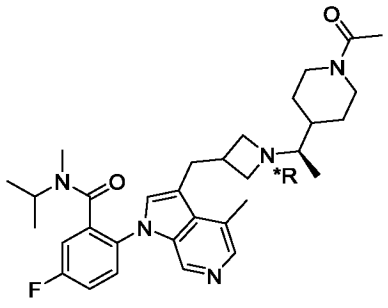
с получением продукта (80 мг), который растирали с DEE с получением соединения 93 (52,3 мг, выход 83,5%).

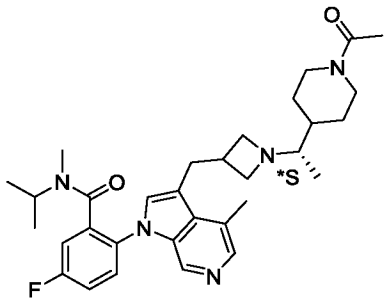
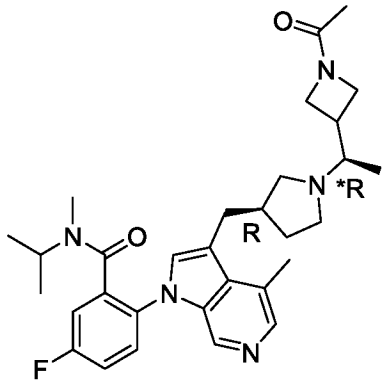
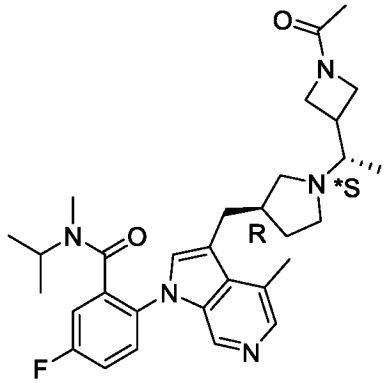
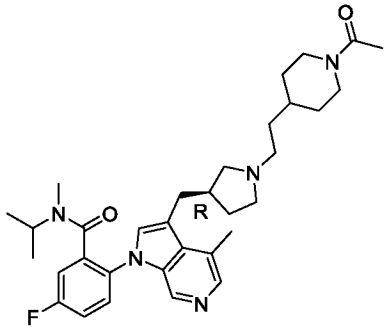
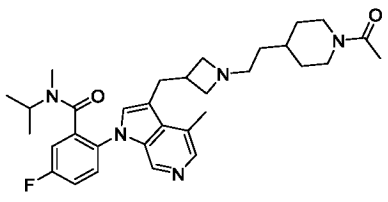
Следующие соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 93

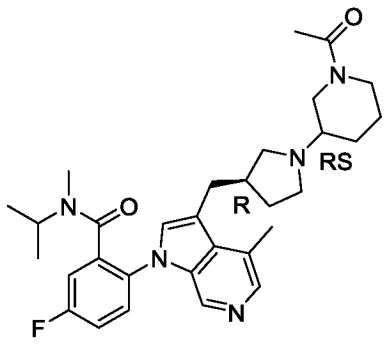
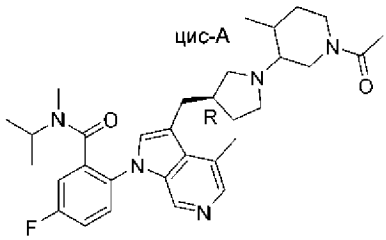
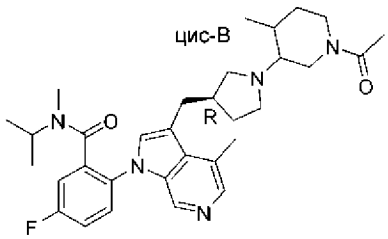
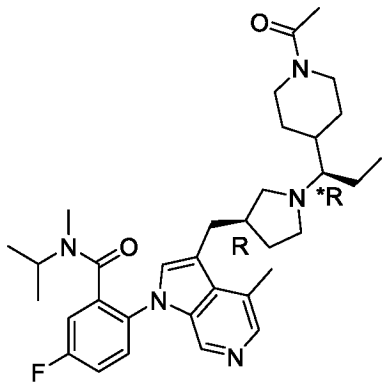
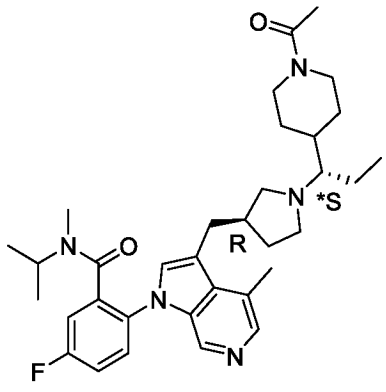
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 94		Соединение 432
Соединение 99		Соединение 434
Соединение 100		Соединение 435
Соединение 103		Соединение 437

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 107		Соединение 438
Соединение 112		Соединение 439
Соединение 113		Соединение 502
Соединение 116a		Соединение 442

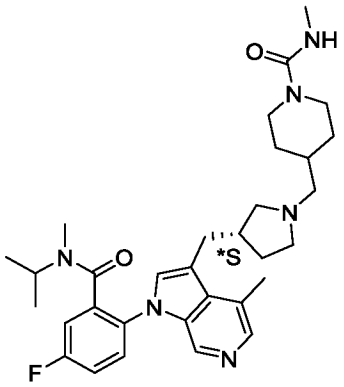
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 116 b		Соединение 443
Соединение 118		Соединение 441
Соединение 119a и Соединение 119 b		Соединение 444 Смесь разделяли посредством СФХ (условие разделения: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм * 30 мм, 10 мкм)); подвижная фаза: A: сверхкритический CO_2, B: 0,1% NH_3H_2O EtOH, A : B = 85 : 15 при 60 мл/мин; темп. колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; темп. в насадке: 60 °C; темп. испарителя: 20 °C; темп. триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм). Первую фракцию собирали как соединение 119a, а вторую фракцию — как соединение 119b

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 127		Соединение 446
Соединение 137a и Соединение 137 b	 	Соединение 391 Смесь очищали преп. ВЭЖХ (колонка: SunFire C18 150 * 19 мм * 5 мкм, подвижная фаза A: вода (0,1% NH_4OAc), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 15 мл/мин, условие градиента от 10% B до 50% B). Первую фракцию собирали как соединение 137a, а вторую фракцию — как соединение 137b. Абсолютная стереохимия не была определена.
Соединение 140		Соединение 447
Соединение 150		Соединение 449

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 151		Соединение 450
Соединение 175		Соединение 452
Соединение 176		Соединение 453
Соединение 189		Соединение 456
Соединение 192		Соединение 457

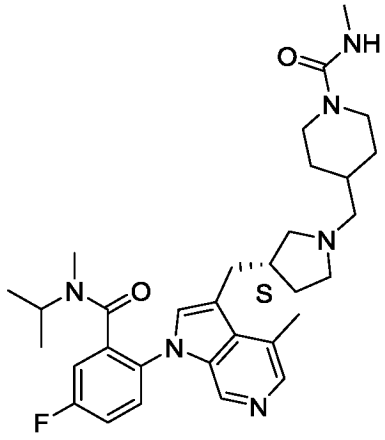
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 215		Соединение 466
Соединение 242		Соединение 475
Соединение 243		Соединение 476
Соединение 246		Соединение 477
Соединение 247		Соединение 478

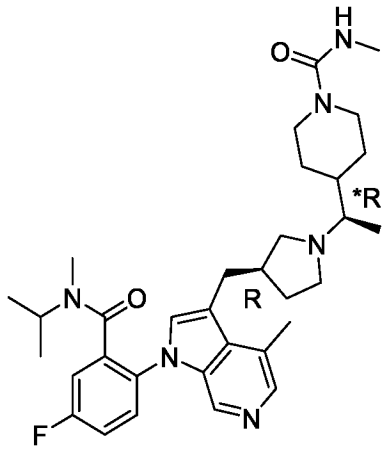
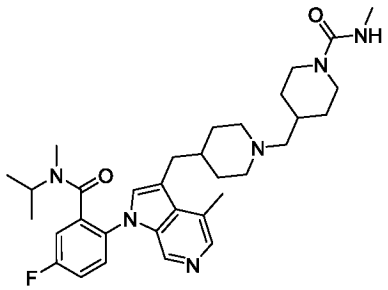
Получение соединения 101:



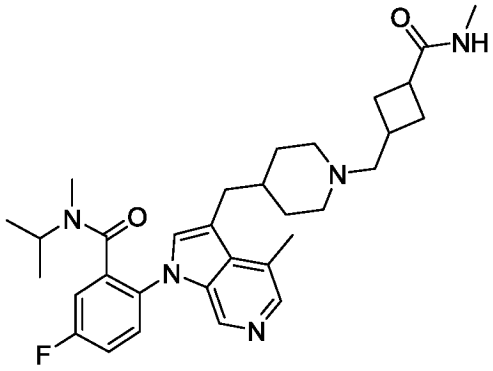
К раствору соединения 485 (100 мг, 0,20 ммоль), триэтиламина (61 мг, 0,59 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли раствор метиламиноформилхлорида (23 мг, 0,22 ммоль) в 2 мл DCM. После перемешивания при 20 °C в течение 5 ч смесь разбавляли водой (20 мл) и три раза экстрагировали DCM (10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума, а затем очищали преп. ВЭЖХ (преп. ВЭЖХ (колонка: Xbridge C18 (5 мкм, 19 *150 мм), подвижная фаза A: вода (0,1% NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ацетонитрил, УФ: 214 нм, расход: 15 мл/мин, градиент: от 15% B до 55% B) с получением соединения 101 (90 мг, 0,15 ммоль, выход 76,8%) в виде белого твердого вещества.

Следующие соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 101

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 168		Соединение 451 и метилкарбамоилхлорид

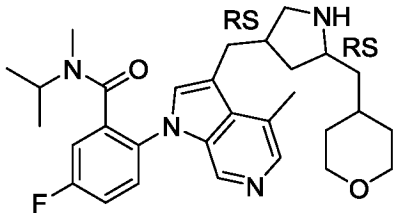
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 197		Соединение 458 и метилкарбамоилхлорид
Соединение 202		Соединение 433 и метилкарбамоилхлорид

Получение соединения 129:

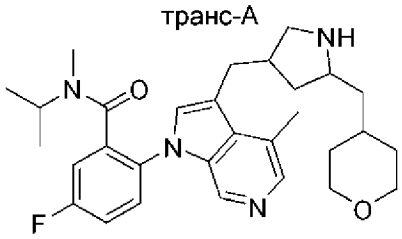


Смесь промежуточного соединения 179 (85 мг, 0,16 ммоль), 2 М метанамина в тетрагидрофуране (0,16 мл, 0,32 ммоль), HATU (90 мг, 0,24 ммоль, 1,5 эквивалента), триэтиламина (48 мг, 0,48 ммоль, 3,0 эквивалента) и DMF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли водой (20 мл) и три раза экстрагировали этилацетатом (25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали преп. ТСХ с элюированием 10% метанолом в дихлорметане с получением соединения 129 (55,3 мг, выход: 61,7%).

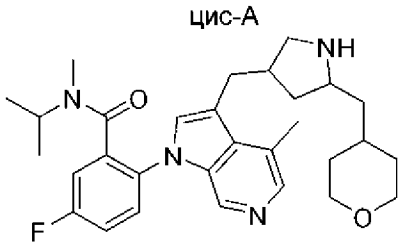
Получение соединений 134, 134a, 134b, 134c, 134d:



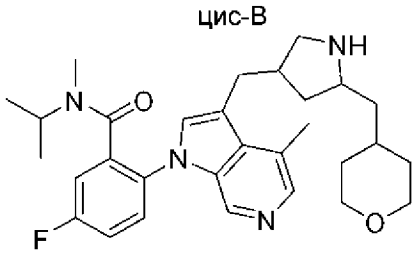
Соединение 134



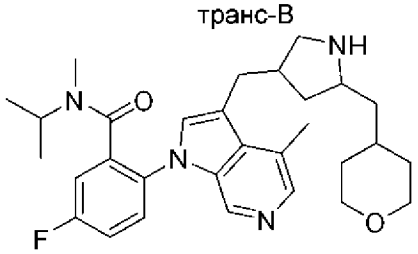
Соединение 134a



Соединение 134b



Соединение 134c

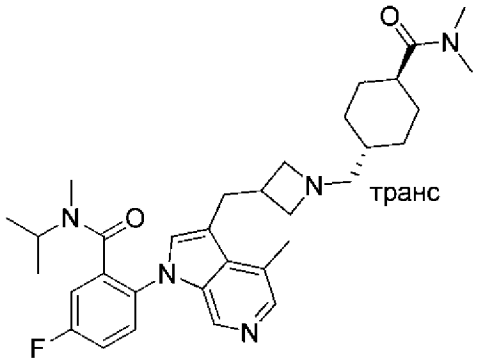


Соединение 134d

TFA (1,39 мл, 18,13 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 199 (550 мг, 0,906 ммоль) в DCM (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением соли TFA. Удаление TFA производили с использованием смолы пропилсульфоновой кислоты SiliaBon®. Продукт растворяли в MeOH и переносили в колонку, загруженную смолой пропилсульфоновой кислоты SiliaBon®. Колонку сначала элюировали MeOH, после чего продукт высвобождали элюированием аммонизированным метанолом (7 н.). Продукт, содержащийся в пробирках, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя метанолом (+1% 7 н. NH3 в метаноле) в дихлорметане от 0% до 10%, с получением

соединения 134 (350 мг, выход 76%). Соединение 134 дополнительно разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH + 0,4 *изо*-$PrNH_2$) и преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralcel Diacel IH 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, *изо*-PrOH + 0,4 *изо*-$PrNH_2$) с получением соединения 134a (25 мг, выход 5,4%), соединения 134b (95 мг, выход 21%), соединения 134c (115 мг, выход 25%) и соединения 134d (36 мг, выход 7,7%).

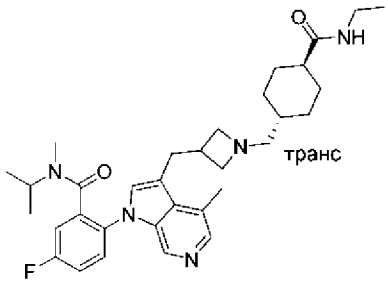
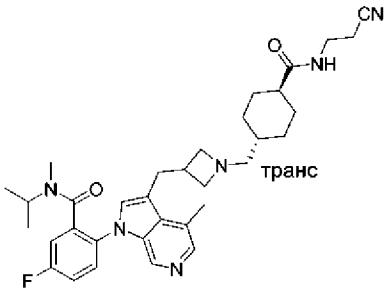
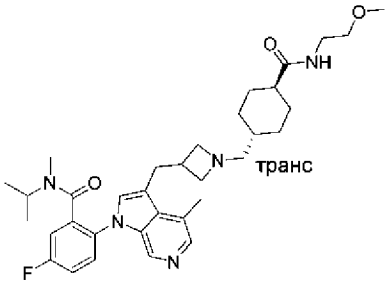
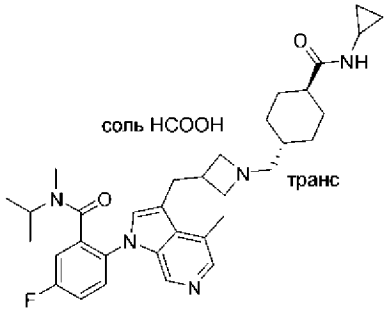
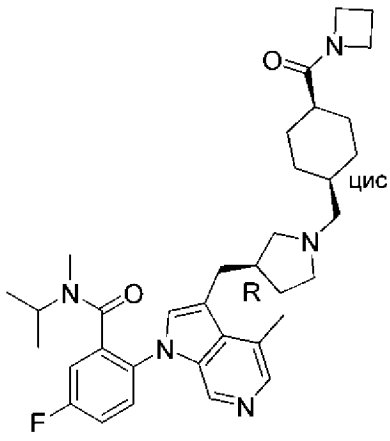
Получение соединения 142:

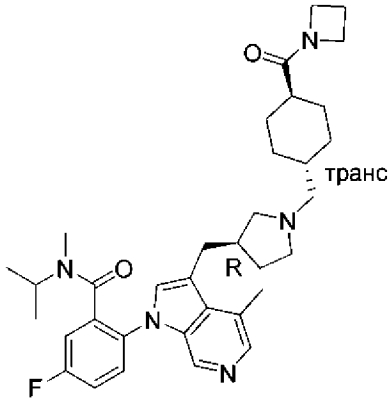
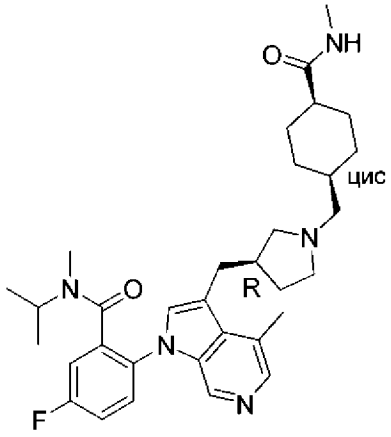
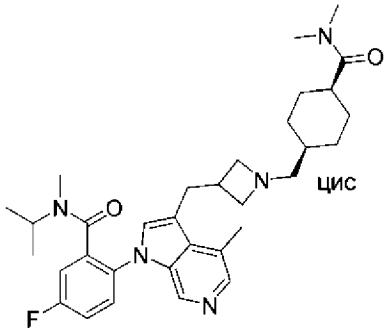
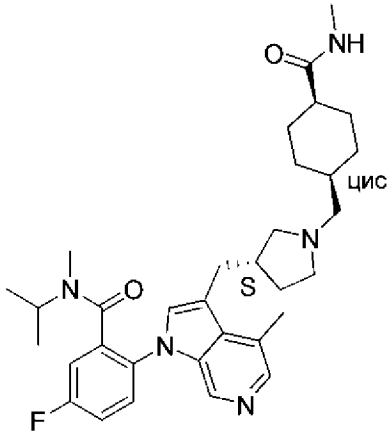


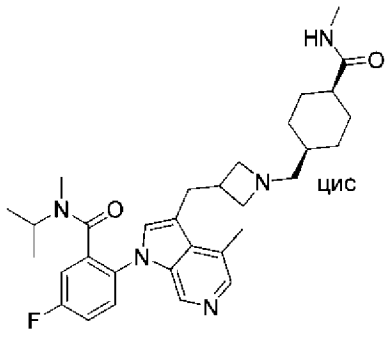
В стеклянную колбу объемом 8 мл добавляли якорь мешалки, промежуточное соединение 209 (50 мг, 0,086), EDCI (22 мг, 0,115 ммоль), HOBt (21 мг, 0,114 ммоль), DIEA (60 мг, 0,464 ммоль), DCM (1 мл) и диметиламина гидрохлорид (16 мг, 0,196 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь вливали в воду (5 мл), разделяли слои, и водные слои экстрагировали DCM (5 мл x 2). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали преп. ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 * 30 мм * 5 мкм, подвижная фаза A: вода (NH_3H_2O + NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 35 мл/мин, условие градиента от 43% B до 73% B). Чистые фракции собирали, и растворитель выпаривали в условиях вакуума с получением остатка. Смесь разделяли между ацетонитрилом (2 мл) и водой (10 мл). Раствор лиофилизировали досуха с получением соединения 142 (19 мг, выход 38,8%) в виде белого порошка.

Следующие соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 142

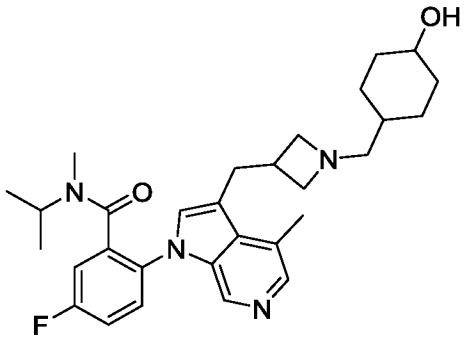
Альтернативно очистка также может быть выполнена с использованием следующего способа: преп. ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм, подвижная фаза A: вода (+HCOOH), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 25 мл/мин, условие градиента от 2% B до 32% B).

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 143		Промежуточное соединение 209 и этанамин гидрохлорид
Соединение 155		Промежуточное соединение 209 и 3-аминопропаннитрил
Соединение 158		Промежуточное соединение 209 и 2-метоксиэтанамин
Соединение 159		Промежуточное соединение 209 и циклопропанамин
Соединение 178		Промежуточное соединение 247 и азетидин гидрохлорид

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 179		Промежуточное соединение 248 и азетидин гидрохлорид
Соединение 185		Промежуточное соединение 247 и метиламин гидрохлорид
Соединение 221		Промежуточное соединение 292 и диметиламин гидрохлорид
Соединение 236		Промежуточное соединение 316 и метанамин гидрохлорид

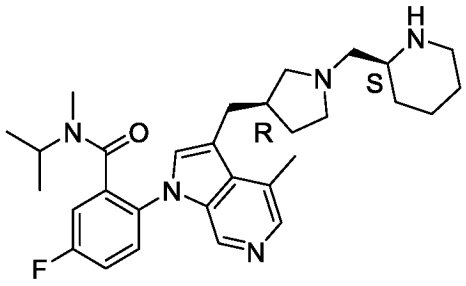
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 241		Промежуточное соединение 292 и метанамин гидрохлорид

Получение соединения 144:



Промежуточное соединение 211 (35,8 мг, 0,0582 ммоль) и AcOH (6,66 мкл, 0,116 ммоль) перемешивали в MeOH (0,581 мл) при комн. темп. в течение 30 мин. Добавляли цианоборгидрид натрия (7,3 мг, 0,116 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 50 °C. Реакционную смесь гасили водой и использовали в полученном виде для очистки обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD — 5 мкм, 50 x 250 мм, подвижная фаза: 0,5% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN) с получением соединения 144 (13,2 мг, выход 44,8%) в виде белого твердого вещества.

Получение соединения 148:

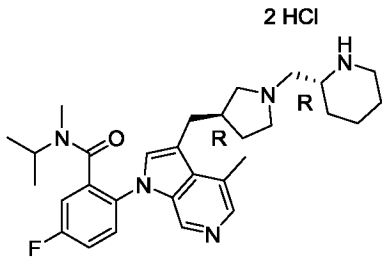


К раствору промежуточного соединения 202 (60 мг, 0,14 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли промежуточное соединение 216 (354 мг, 0,21 ммоль), карбонат калия (59 мг, 0,42 ммоль) и йодид калия (14 мг, 0,09 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией на

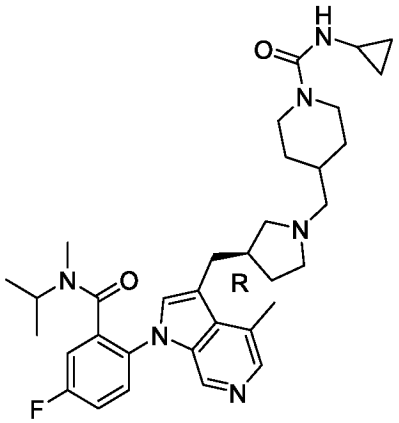
силикагеле, элюируя 6% метанолом в дихлорметане, и преп. ВЭЖХ (колонка: Xbridge C18 (5 мкм, 19 *150 мм), подвижная фаза A: вода (0,1% бикарбонат аммония), подвижная фаза B: ацетонитрил, УФ: 214 нм, расход: 15 мл/мин, градиент: от 15% B до 75% B).

Следующее соединение синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 148

Продукт, полученный на стадии алкилирования, сразу же обрабатывали 7 M HCl в этилацетате.

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 199		Промежуточные соединения 202 и 260

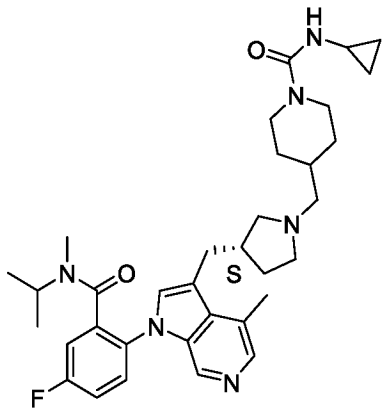
Получение соединения 152:



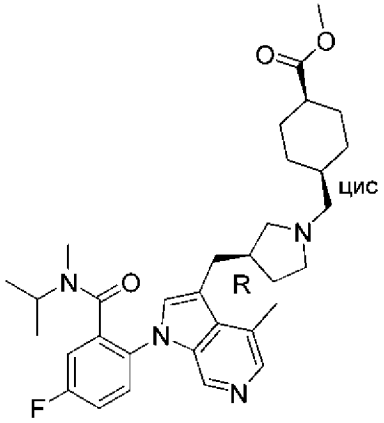
К раствору соединения 448 (80 мг, 0,152 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли промежуточное соединение 221 (55 мг, 0,304 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80 °C и перемешивали при этой температуре в течение ночи. Полученную смесь концентрировали, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя метанолом в дихлорметане от 0% до 10%, с получением соединения 152 (65 мг, выход 70,6%) в виде белого твердого вещества.

Следующее соединение синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 152

№ соединения	Структура	Исходные материалы

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 157		Соединения 451 и 221

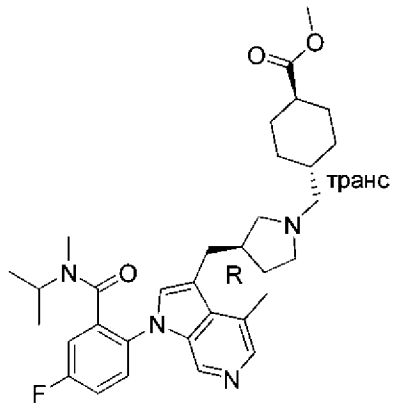
Получение соединения 153:



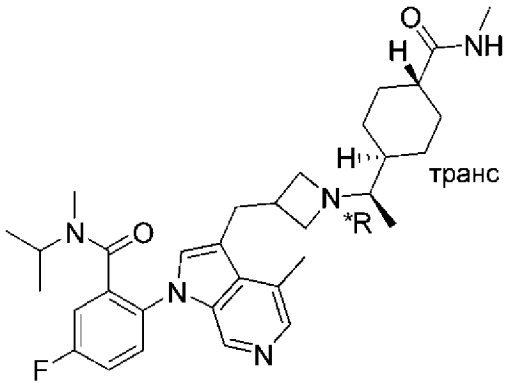
Промежуточное соединение 222 (50 мг, 0,2 ммоль) добавляли к перемешанной смеси промежуточного соединения 202 (81,6 мг, 0,2 ммоль), йодида натрия (32,9 мг, 0,22 ммоль) и K_2CO_3 (55,2 мг, 0,399 ммоль) в MeCN (1,6 мл), и смесь нагревали при 80 °C в течение ночи. Смесь охлаждали до комн. темп., гасили водой и экстрагировали EtOAc (x3). Повторно объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, выпаривали досуха и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием метанолом (+1% NH3 в MeOH) в дихлорметане от 1% до 10% с получением соединения 153 (71 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества.

Следующее соединение синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 153

№ соединения	Структура	Исходные материалы

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 154		Промежуточные соединения 202 и 223

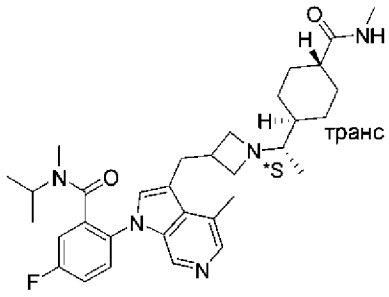
Получение соединения 162:



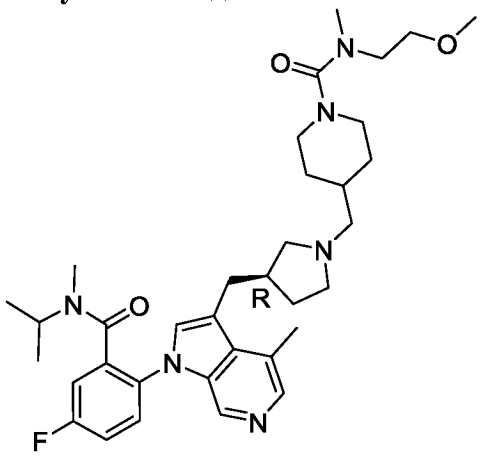
В стеклянную бутыль объемом 8 мл добавляли якорь мешалки, соединение 526a (50,0 мг, 0,089 ммоль) и метанамин (2 мл, 30% в этаноле). Реакционную смесь нагревали и перемешивали при 70 °C в течение 4 дней. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Prime C18 150 * 30 мм * 5 мкм, подвижная фаза A: вода (CH_3COOH + CH_3COONH_4), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 25 мл/мин, условие градиента от 35% B до 65% B). Чистые фракции собирали, и растворитель выпаривали в условиях вакуума. Смесь разделяли между ацетонитрилом (2 мл) и водой (10 мл). Смесь лиофилизировали досуха с получением соединения 162 (20,0 мг, чистота 97,66%, выход 39,13%) в виде белого порошка.

Следующее соединение синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 162

№ соединения	Структура	Исходные материалы

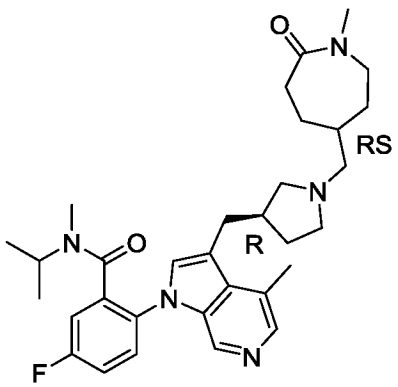
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 163		Соединение 526b

Получение соединения 172:

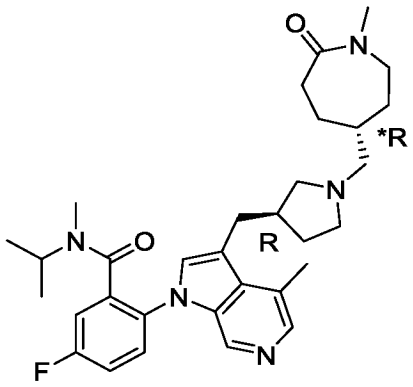


К раствору соединения 448 (30 мг, 0,0593 ммоль) и DIPEA (0,102 мл, 0,59 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли трифосген (48,1 мг, 0,162 ммоль). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 0,5 ч. Добавляли 2-метокси-*N*-метилэтан-1-амин (5,288 мг, 0,0593 ммоль), и перемешивали смесь в течение дополнительных 2 часов. Растворитель удаляли, и остаток растворяли в MeOH (3 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Sunfire C18 5 мкм, 19 * 150 мм, подвижная фаза A: вода (0,1% HCOOH), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 17 мл/мин, условие градиента от 0% B до 30% B) с получением соединения 172 (10 мг, выход 23%).

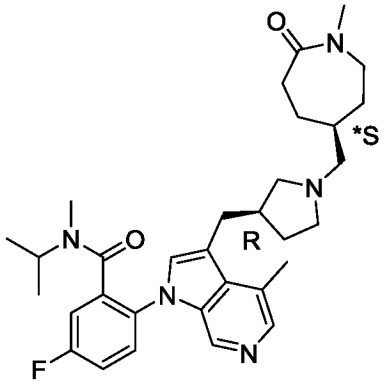
Получение соединений 184, 184a и 184b:



Соединение 184



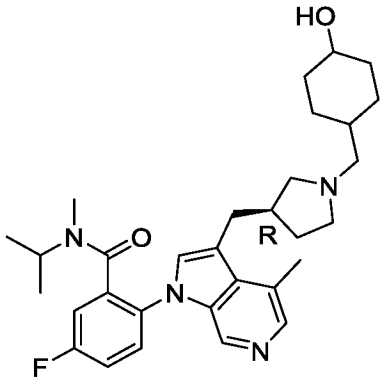
Соединение 184a



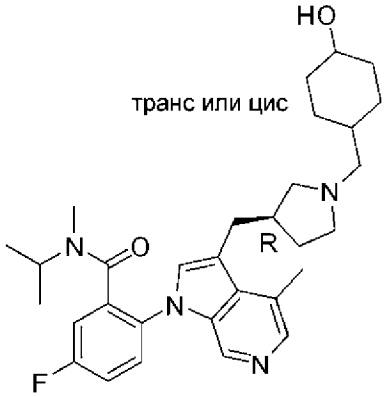
Соединение 184b

NaH (60% дисперсия в минеральном масле) (7,9 мг, 0,197 ммоль) добавляли в атмосфере азота при 0 °C к раствору соединения 169 (70 мг, 0,131 ммоль) в безводном DMF (1 мл). Через 10 минут добавляли MeI (9,8 мкл, 0,157 ммоль), и реакцию оставляли перемешиваться при комн. темп. в течение ночи. Реакцию гасили льдом, разбавляли MeOH с получением неочищенного продукта, который использовали в полученном виде для очистки обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD — 5 мкм, 50 x 250 мм, подвижная фаза: 0,5% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN) с получением соединения 184 (30,5 мг, выход 41,1%) в виде белого твердого вещества. Очистку проводили преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH-*изо*-PrOH (50/50) + 0,4% *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 184a (9,5 мг, выход 13%), а вторую фракцию — как соединение 184b (9,5 мг, выход 13%) в виде белых твердых веществ.

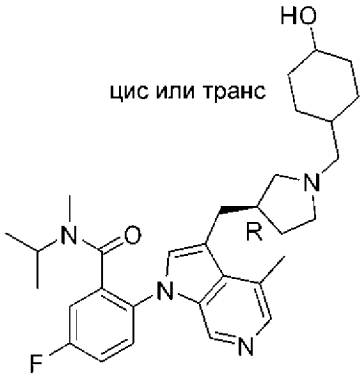
Получение соединений 205, 205a и 205b:



Соединение 205



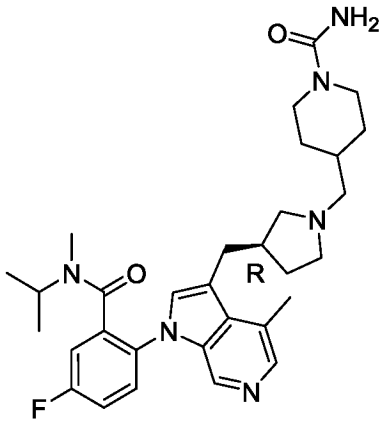
Соединение 205a



Соединение 205b

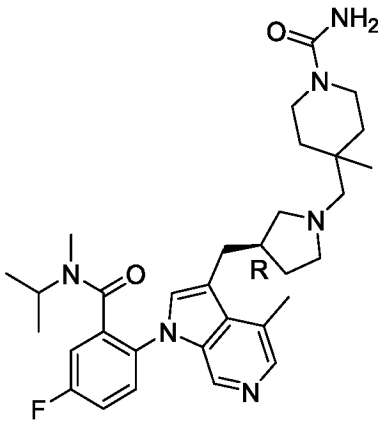
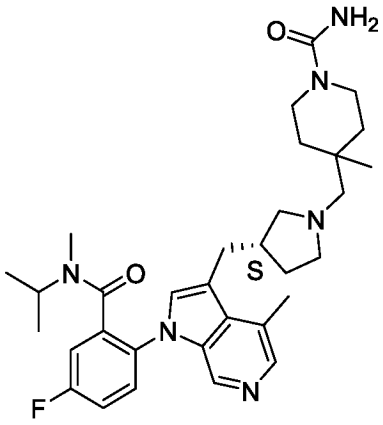
$NaBH_4$ (9,6 мг, 0,25 ммоль) добавляли к перемешанному раствору промежуточного соединения 264 (66 мг, 0,127 ммоль) в MeOH (1,2 мл) при комн. темп., и смесь оставляли перемешиваться на 20 мин. Реакцию гасили водой и очищали преп. ВЭЖХ с получением соединения 205 (41 мг, выход 61,9%) в виде белого твердого вещества. Дальнейшую очистку проводили преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH-изо-PrOH (50/50) + 0,4% *изо*-$PrNH_2$) с получением соединения 205a (25 мг, выход 38%) и соединения 205b (7 мг, выход 10,6%).

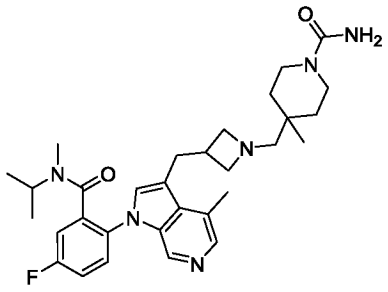
Получение соединения 207:



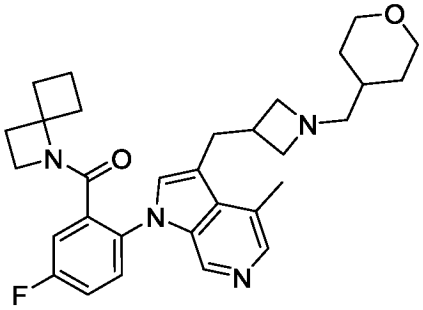
Соединение 448 (120 мг, 0,237 ммоль) и DIPEA (0,12 мл, 0,71 ммоль) добавляли к DCM (5 мл). Добавляли изоцианатотриметилсилан (32,8 мг, 0,28 ммоль), и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 часов. Растворитель удаляли, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 5 мкм, 19 * 150 мм, подвижная фаза A: вода (0,1% NH_4OH + 10 мМ NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ацетонитрил, расход: 17 мл/мин, условие градиента от 25% B до 35% B) с получением соединения 207 (100 мг, выход 75%).

Следующие соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 207

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 217		Соединение 468
Соединение 218		Соединение 469

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 219		Соединение 430

Получение соединения 261:



1-азаспиро[3.3]гептан (0,165 ммоль, 1,2 экв.) предварительно взвешивали в виале объемом 2 драхмы. Готовили маточный раствор (23 мл) промежуточного соединения 366 (1,38 г, 0,14 М), HATU (1,8 г, 0,2 М) и DIPEA (1,32 мл, 0,36 М) в DMF и перемешивали в течение 1 ч. Также готовили 2-й маточный раствор DIPEA (1,32 мл в 11,5 мл DMF). Маточный раствор DIPEA (0,5 мл) добавляли в каждую виалу для солюбилизации соли амина HCl. Затем в каждую лунку с амином добавляли промежуточное соединение 366 / HATU / раствор DIPEA (1 мл). Реакционные смеси перемешивали в течение 2 ч, после чего добавляли дополнительно 1,5 экв. HATU и продолжали перемешивание в течение ночи. Растворитель выпаривали, и образцы повторно растворяли в DMSO (0,5 мл) и MeCN (2,5 мл) для очистки. Очистку проводили преп. ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD — 10 мкм, 30 x 150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH3CN) с получением соединения 261 (3,6 мг, выход 4,8%) после лиофилизации.

Следующие соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 261

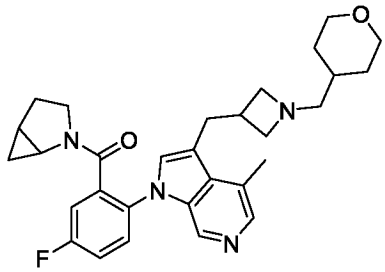
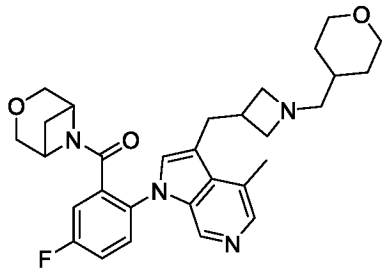
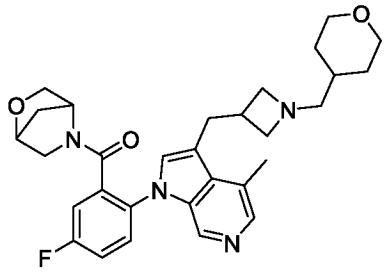
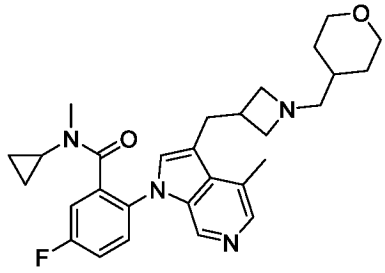
Ниже приведены альтернативные способы очистки, которые можно использовать для очистки примеров, перечисленных ниже:

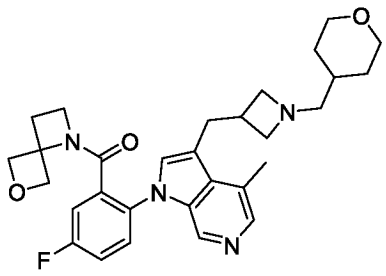
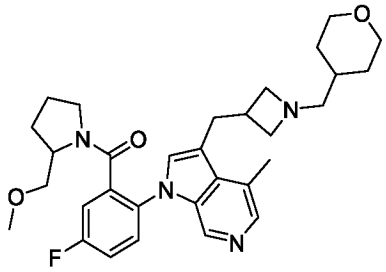
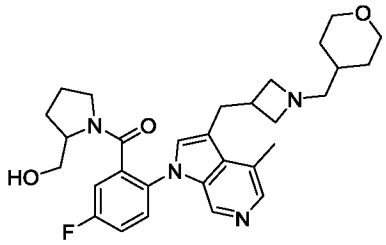
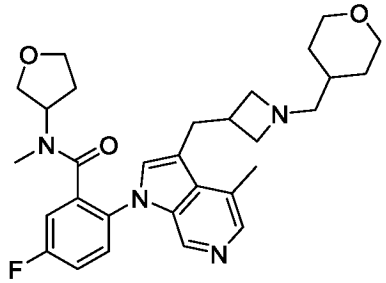
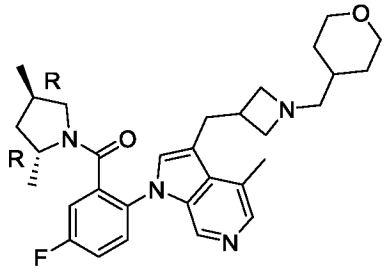
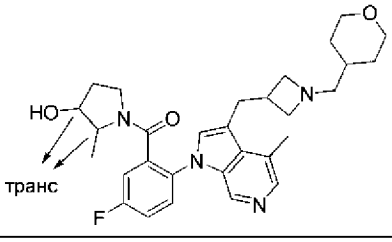
Очистка также может быть проведена преп. ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP Xselect CSH Prep C18 OBD — 10 мкм, 30 x 150 мм, подвижная фаза: 0,1% раствор FA в воде, CH_3CN или MeOH).

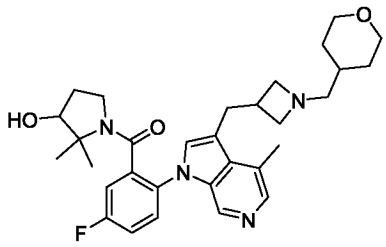
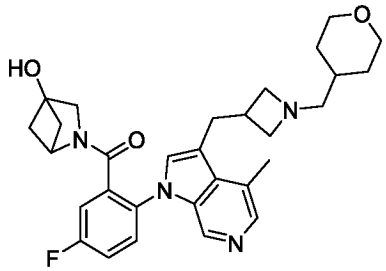
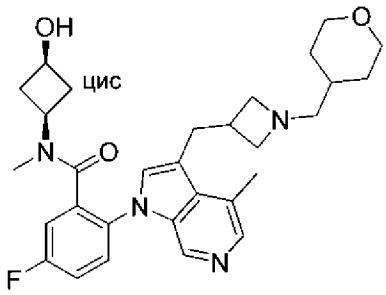
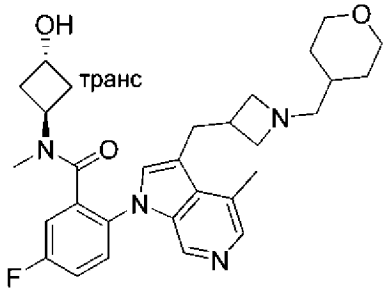
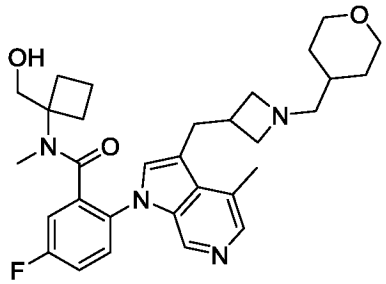
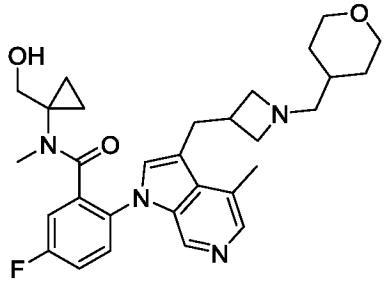
Очистка также может быть проведена преп. ВЭЖХ: (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD — 10 мкм, 30 x 150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH).

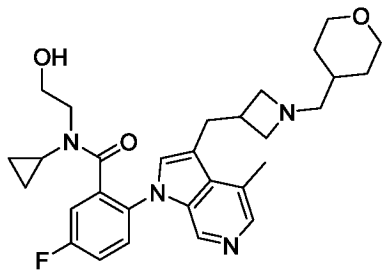
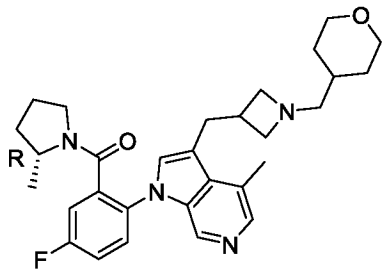
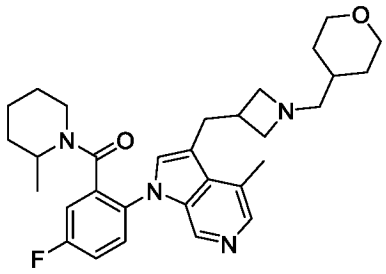
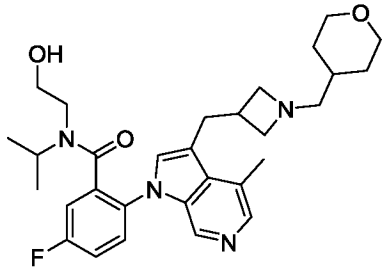
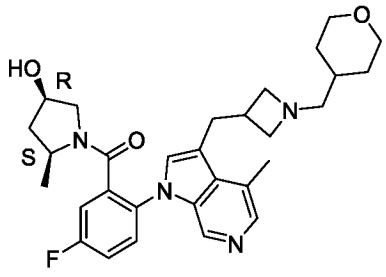
Очистка также может быть проведена преп. СФХ (неподвижная фаза: Torus Diol 30 x 150 мм, подвижная фаза: CO_2, MeOH + 20 мМ NH_4OH).

Эти способы очистки также можно использовать в комбинации.

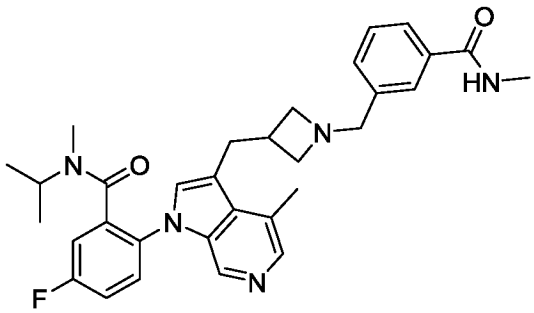
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 262		промежуточное соединение 366 и 2-азабицикло[3.1.0]гексана гидрохлорид
Соединение 263		промежуточное соединение 366 и 3-*окса*-6-аза-бицикло[3.1.1]гептана тозилат
Соединение 264		промежуточное соединение 366 и 2-*окса*-5-азабицикло[2.2.1]гептан, гидрохлорид (1 : 1)
Соединение 265		промежуточное соединение 366 и *N*-циклопропилметиламин

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 266		промежуточное соединение 366 и 6-*окса*-1-азаспиро[3.3]гептана оксалат (2 : 1)
Соединение 267		промежуточное соединение 366 и 2-(метоксиметил)пирролидин
Соединение 268		промежуточное соединение 366 и 2-(гидроксиметил)пирролидин
Соединение 269		промежуточное соединение 366 и *N*-метилтетрагидрофуран-3-амин
Соединение 270		промежуточное соединение 366 и (3*R*,5*R*)-5-метилпирролидин-3-ола гидрохлорид
Соединение 271		промежуточное соединение 366 и *рел*-(2*R*,3*S*)-2-метилпирролидин-3-ола гидрохлорид

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 272		промежуточное соединение 366 и 2,2-диметилпирролидин-3-ол
Соединение 273		промежуточное соединение 366 и 2-азабицикло[2.1.1]гексан-4-ола гидрохлорид
Соединение 274		промежуточное соединение 366 и *цис*-3-(метиламино)циклобутан-1-ола гидрохлорид
Соединение 275		промежуточное соединение 366 и *транс*-3-(метиламино)циклобутанол
Соединение 276		промежуточное соединение 366 и [1-(метиламино)циклобутил]метанол
Соединение 277		промежуточное соединение 366 и (1-(метиламино)циклопропил)метанола гидрохлорид

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 278		промежуточное соединение 366 и 2-(циклопропиламино)этанол
Соединение 279		промежуточное соединение 366 и (*R*)-(-)-2-метилпирролидин
Соединение 280		промежуточное соединение 366 и 2-метилпиперидин
Соединение 281		промежуточное соединение 366 и 2-(изопропиламино)этанол
Соединение 282		промежуточное соединение 366 и (3*R*,5*S*)-5-метилпирролидин-3-ола гидрохлорид

Получение соединения 283:



3-формил-*N*-метилбензамид (0,4 ммоль, 2 экв.) предварительно взвешивали в виале объемом 2 драхмы с мешалкой. Готовили маточные растворы промежуточного соединения 25 (0,79 г, 7,5 мл, 0,27 М) и цианоборгидрида натрия (0,23 г, 7,5 мл, 0,48 М) в MeOH. Добавляли 0,75 мл маточного раствора промежуточного соединения 25, и растворы перемешивали в течение 2 ч. Затем добавляли раствор цианоборгидрида натрия (0,75 мл). Далее реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции раствор добавляли в промытый MeOH картридж с этилбензолсульфоновой кислотой (Isolute® SCX-3) и элюировали MeOH (3 х 2 мл), а затем 3,5 М NH_3 в MeOH (3 х 2 мл). Основные промывные воды, содержащие продукт, выпаривали и повторно растворяли в 3 мл MeCN/MeOH (1 : 1) для очистки. Очистку проводили преп. СФХ (неподвижная фаза: Torus Diol 30 х 150 мм, подвижная фаза: CO_2, MeOH + 20 мМ NH_4OH) с получением соединения 283 (41 мг, выход 38%) после лиофилизации.

Следующие соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 283

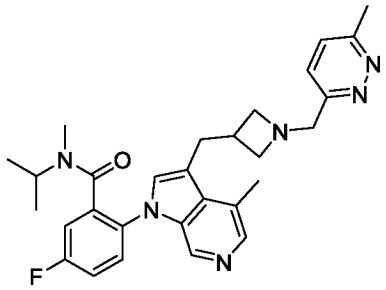
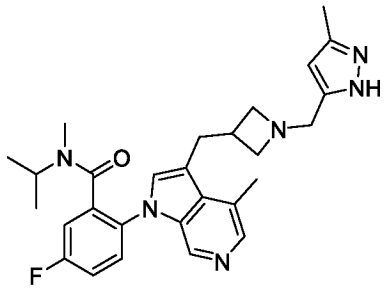
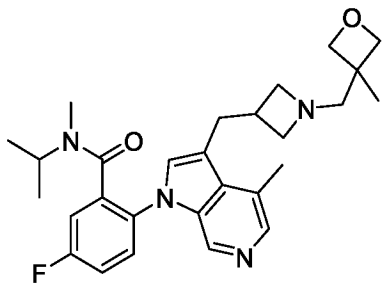
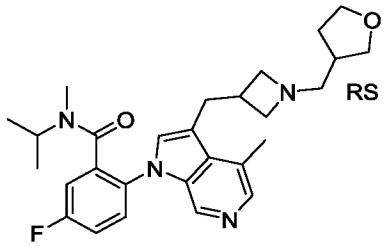
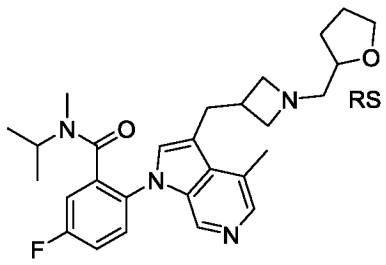
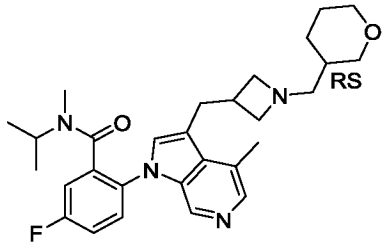
Для реакций, в которых используются структурные блоки кетонов, применимо следующее: добавляли уксусную кислоту (23 мкл, 2 экв.) в реакционную смесь перед добавлением маточного раствора цианборгидрида натрия. Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение ночи (во время стадии восстановительного аминирования).

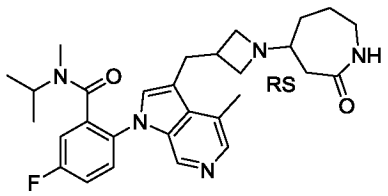
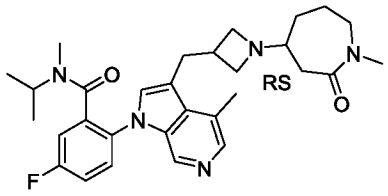
Ниже приведены альтернативные способы очистки, которые можно использовать для очистки примеров, перечисленных ниже:

Очистка также может быть проведена преп. ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP Xselect CSH Prep C18 OBD — 10 мкм, 30 х 150 мм, подвижная фаза: 0,1% раствор FA в воде, CH_3CN или MeOH).

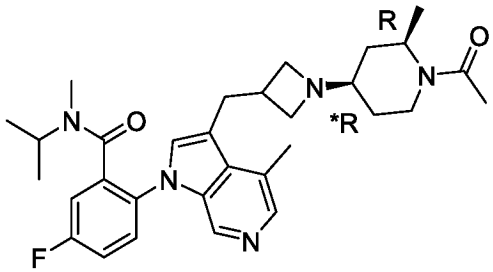
Очистка также может быть проведена преп. ВЭЖХ: (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD — 10 мкм, 30 х 150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN или MeOH).

Эти способы очистки также можно использовать в комбинации.

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 284		Промежуточное соединение 25 и 6-метилпиридазин-3-карбальдегид
Соединение 285		Промежуточное соединение 25 и 5-метил-1*H*-пиразол-3-карбальдегид
Соединение 286		Промежуточное соединение 25 и 3-метилоксетан-3-карбальдегид
Соединение 287		Промежуточное соединение 25 и тетрагидрофуран-3-карбоксальдегид
Соединение 288		Промежуточное соединение 25 и тетрагидро-2-фуранкарбальдегид
Соединение 289		Промежуточное соединение 25 и тетрагидропиран-3-карбальдегид

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 290		Промежуточное соединение 25 и азепан-2,4-дион
Соединение 291		Промежуточное соединение 25 и 1-метилазепан-2,4-дион

Получение соединения 292a:



(*R*)-*трет*-бутил 2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (0,4 ммоль, 2 экв.) предварительно взвешивали в виале объемом 2 драхмы с мешалкой. Готовили маточные растворы промежуточного соединения 25 (0,63 г, 6,0 мл, 0,27 М) и цианоборгидрида натрия (0,18 г, 6,0 мл, 0,48 М) в MeOH. В виалу для реакции добавляли 0,75 мл маточного раствора промежуточного соединения 25 вместе с уксусной кислотой (23 мкл, 2 экв.), и растворы перемешивали в течение 1 ч. Добавляли раствор цианоборгидрида натрия (0,75 мл). Реакционные смеси перемешивали в течение ночи при 50 °C. После завершения реакции растворы добавляли в промытый MeOH картридж с этилбензолсульфоновой кислотой (Isolute® SCX-3) и элюировали MeOH (3 x 2 мл), а затем 3,5 М NH_3 в MeOH (3 x 2 мл). Основные промывные воды, содержащие продукт, выпаривали.

Неочищенные продукты из стадии восстановительного аминирования растворяли в DCM (1 мл) и TFA (2 мл) и перемешивали при 50 °C в течение 1 ч. Растворители выпаривали и повторно растворяли в MeCN (2 мл). Добавляли смолу Siliamet® Diamine, и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Смолу удаляли посредством фильтрации на 24-луночном фильтровальном планшете и концентрировали фильтрат.

Продукты с удаленной защитной группой Boc растворяли в 1 мл DCM и добавляли DIPEA (0,55 мл, 3,2 ммоль) и Ac_2O (0,25 мл, 2,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, после чего ее гасили MeOH (2

мл) и концентрировали. Образцы повторно растворяли в 3 мл 1 : 1 MeCN/MeOH для очистки. Очистку проводили преп. СФХ (неподвижная фаза: Torus Diol 30 x 150 мм, подвижная фаза: CO_2, MeOH + 20 мМ NH_4OH) с получением соединения 292a (22,9 мг, выход: 21%) после лиофилизации.

Следующие соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 292a

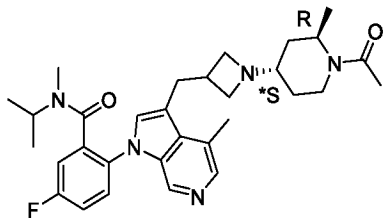
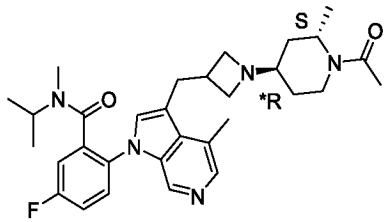
Для реакций, в которых используются структурные блоки кетонов, применимо следующее: добавляли уксусную кислоту (23 мкл, 2 экв.) в реакционную смесь перед добавлением маточного раствора цианборгидрида натрия. Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение ночи (во время стадии восстановительного аминирования).

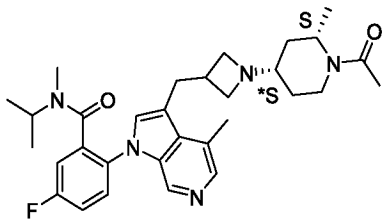
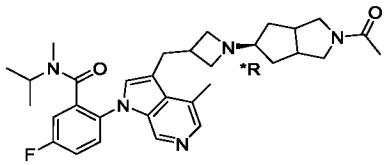
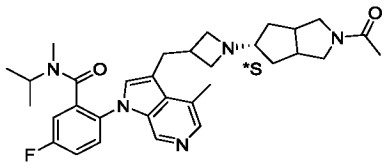
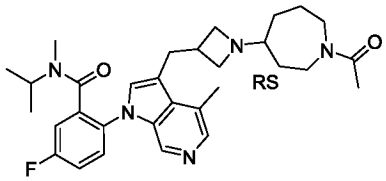
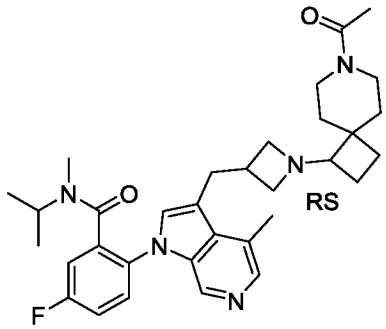
Ниже приведены альтернативные способы очистки, которые можно использовать для очистки примеров, перечисленных ниже:

Очистка также может быть проведена преп. ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP Xselect CSH Prep C18 OBD — 10 мкм, 30 x 150 мм, подвижная фаза: 0,1% раствор FA в воде, CH_3CN или MeOH).

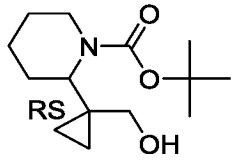
Очистка также может быть проведена преп. ВЭЖХ: (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD — 10 мкм, 30 x 150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN или MeOH).

Эти способы очистки также можно использовать в комбинации.

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 292 b		Промежуточное соединение 25 и (*R*)-*трет*-бутил 2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат
Соединение 293a		Промежуточное соединение 25 и (*S*)-*трет*-бутил 2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 293 b		Промежуточное соединение 25 и (*S*)-*трет*-бутил 2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат
Соединение 294a		Промежуточное соединение 25 и 2-Boc-5-оксогексагидроциклопента[c]пиррол
Соединение 294 b		Промежуточное соединение 25 и 2-Boc-5-оксогексагидроциклопента[c]пиррол
Соединение 295		Промежуточное соединение 25 и *N*-Boc-гексагидро-1*H*-азепин-4-он
Соединение 296		Промежуточное соединение 25 и *трет*-бутил 1-*оксо*-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

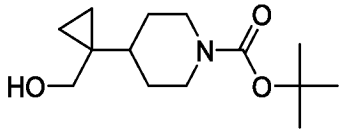
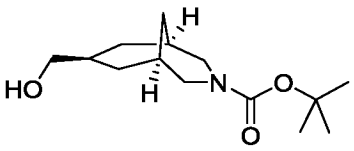
Получение промежуточного соединения 393:



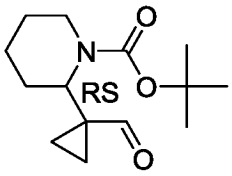
1-(1-[(трет-бутокси)карбонил]пиперидин-2-ил)циклопропан-1-карбоновую кислоту (0,40 г, 1,5 ммоль) растворяли в безводном THF (20 мл). Затем смесь охлаждали до 0 °C на ледяной бане. После этого добавляли по каплям $BH_3 \cdot THF$ (1 M раствор, 2,2 мл, 2,2 ммоль). Затем смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение ~2 часов, после чего ЖХ/МС демонстрировала полное преобразование исходного вещества. После этого осторожно добавляли воду. После прекращения образования газа добавляли твердый K_2CO_3 (0,26 г), и смесь перемешивали при

температуре окружающей среды в течение ~30 мин. Затем добавляли EA, и смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли, и водный слой еще два раза экстрагировали EA. Органические слои объединяли, сушили над Na2SO4, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в петролейном эфире от 30% до 80%, с получением промежуточного соединения 393 (0,36 г, 1,4 ммоль, выход: 95%) в виде масла.

Следующие промежуточные соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 393

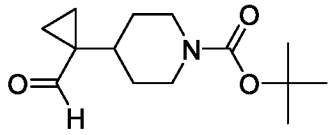
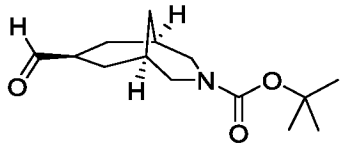
№ промежуточного соединения	**Структура**	**Исходные материалы**
Промежуточное соединение 394		1-Boc-(1 карбоксициклопропил)пиперидин
Промежуточное соединение 395		3-(1,1-диметилэтил) (7-экзо)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-3,7-дикарбоксилат

Получение промежуточного соединения 396:

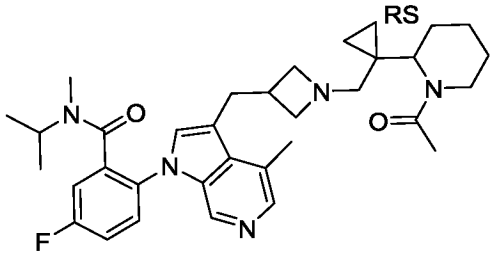


Промежуточное соединение 393 (0,15 г, 0,59 ммоль) растворяли в этилацетате (4 мл). Затем добавляли IBX (0,49 г, 1,8 ммоль), и полученную смесь нагревали до 80 °C, открыв для воздействия воздуха. Через 3 ч анализ ТСХ (50% EA/гептан) показал полное преобразование исходного материала. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали. Осадок на фильтре однократно промывали EA. Фильтрат выпаривали досуха с получением промежуточного соединения 396 (0,13 г, 0,51 ммоль, выход: 87%).

Следующие промежуточные соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 396

№ промежуточного соединения	Структура	Исходные материалы
Промежуточное соединение 397		Промежуточное соединение 394
Промежуточное соединение 398		Промежуточное соединение 395

Получение соединения 297:



Промежуточное соединение 396 (0,4 ммоль, 2 экв.) предварительно взвешивали в виалах объемом 2 драхмы с мешалкой. Готовили маточные растворы промежуточного соединения 25 (0,63 г, 6,0 мл, 0,27 М) и цианоборгидрида натрия (0,18 г, 6,0 мл, 0,48 М) в MeOH. В виалу добавляли 0,75 мл маточного раствора промежуточного соединения 25, и раствор перемешивали в течение 1 ч. Добавляли раствор цианоборгидрида натрия (0,75 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (для альдегидов). После завершения реакции растворы добавляли в промытый MeOH картридж с этилбензолсульфоновой кислотой (Isolute® SCX-3) и элюировали MeOH (3 x 2 мл), а затем 3,5 М NH_3 в MeOH (3 x 2 мл). Основные промывные воды, содержащие продукт, выпаривали досуха.

Неочищенные продукты из стадии восстановительного аминирования растворяли в DCM (1 мл) и TFA (2 мл) и перемешивали при 50 °C в течение 1 ч. Растворители выпаривали и повторно растворяли в MeCN (2 мл). Добавляли смолу Siliamet® Diamine, и смеси перемешивали в течение 0,5 ч. Смолу удаляли посредством фильтрации на 24-луночном фильтровальном планшете, и концентрировали фильтрат.

Продукты с удаленной защитной группой Boc растворяли в 1 мл DCM и добавляли DIPEA (0,55 мл, 3,2 ммоль) и Ac_2O (0,25 мл, 2,6 ммоль). Реакционные смеси перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, после чего их гасили MeOH

(2 мл) и концентрировали. Образцы повторно растворяли в 3 мл 1 : 1 MeCN/MeOH для очистки. Очистку проводили преп. СФХ (неподвижная фаза: Torus Diol 30 x 150 мм, подвижная фаза: CO_2, MeOH + 20 мМ NH_4OH) с получением соединения 297 (91 мг, выход 79%) после лиофилизации.

Следующие соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 297

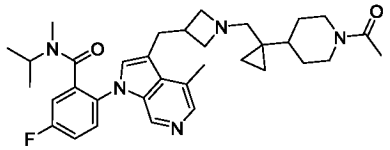
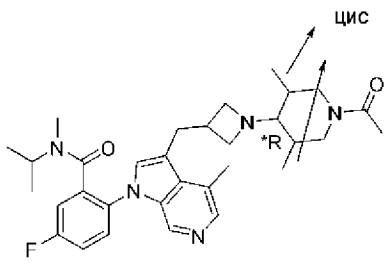
Для реакций, в которых используются структурные блоки кетонов, применимо следующее: добавляли уксусную кислоту (23 мкл, 2 экв.) в реакционную смесь перед добавлением маточного раствора цианборгидрида натрия. Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение ночи (во время стадии восстановительного аминирования).

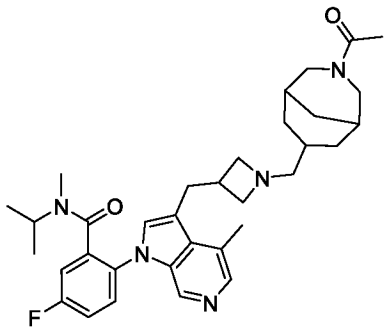
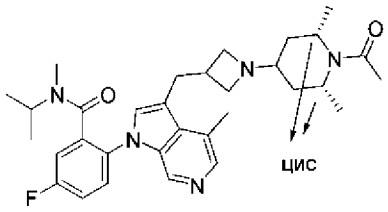
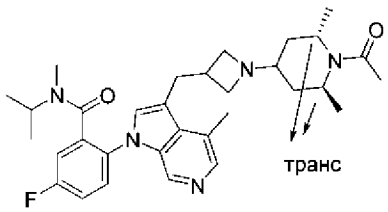
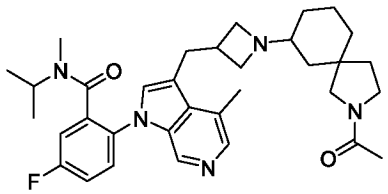
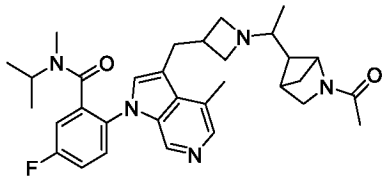
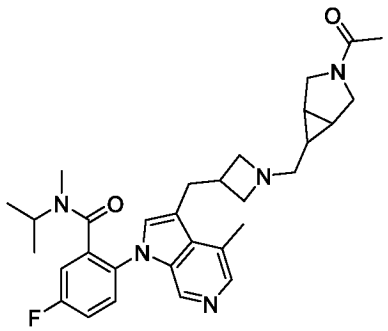
Ниже приведены альтернативные способы очистки, которые можно использовать для очистки примеров, перечисленных ниже:

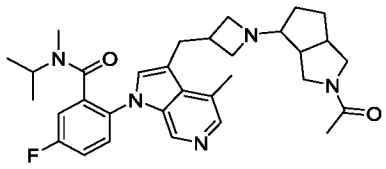
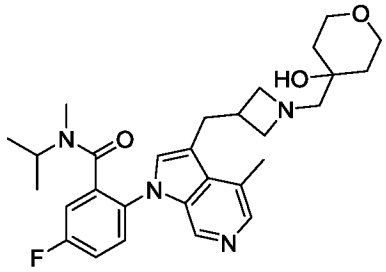
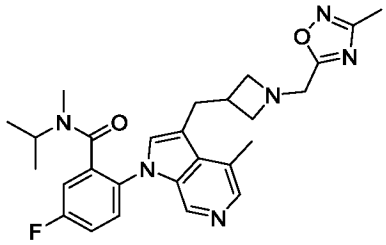
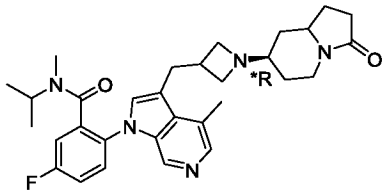
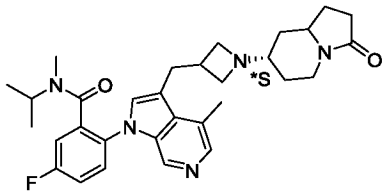
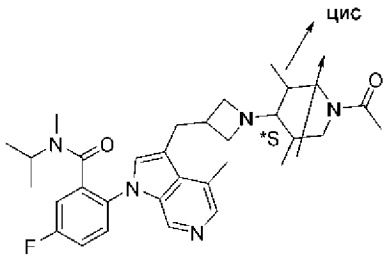
Очистка также может быть проведена преп. ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP Xselect CSH Prep C18 OBD — 10 мкм, 30 x 150 мм, подвижная фаза: 0,1% раствор FA в воде, CH_3CN или MeOH).

Очистка также может быть проведена преп. ВЭЖХ: (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD — 10 мкм, 30 x 150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN или MeOH).

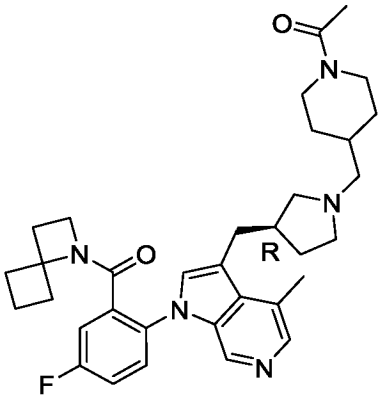
Эти способы очистки также можно использовать в комбинации.

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 298		Промежуточное соединение 25 и промежуточное соединение 397
Соединение 299a		Промежуточное соединение 25 и *трет*-бутил *цис* 3,5-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 300		Промежуточное соединение 25 и промежуточное соединение 398
Соединение 301		Промежуточное соединение 25 и *цис*-2,6-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир
Соединение 302		Промежуточное соединение 25 и *транс*-2,6-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир
Соединение 303		Промежуточное соединение 25 и 2-Boc-7-*оксо*-2-азаспиро[4.5]декан
Соединение 304		Промежуточное соединение 25 и (1*R*,4*S*,5*S*)-*рел*-*трет*-бутил 5-ацетил-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат
Соединение 305		Промежуточное соединение 25 и *трет*-бутил *рел*-(1*R*,5*S*,6*s*)-6-формил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 306		Промежуточное соединение 25 и 4-оксогексангидроциклопента[c]пиррол-2-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир
Соединение 307		Промежуточное соединение 25 и 4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-4-карбальдегид
Соединение 308		Промежуточное соединение 25 и 3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-карбальдегид
Соединение 309a		Промежуточное соединение 25 и гексагидроиндолизин-3,7-дион
Соединение 309 b		Промежуточное соединение 25 и гексагидроиндолизин-3,7-дион
Соединение 299 b		Промежуточное соединение 25 и *трет*-бутил *цис* 3,5-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат

Получение соединения 310:



1-азаспиро[3.3]гептана гидрохлорид (0,17 ммоль, 1,2 экв.) предварительно взвешивали в виале объемом 2 драхмы. Готовили маточный раствор (21 мл) промежуточного соединения 370 (1,26 г, 0,12 М), HATU (1,46 г, 0,18 М) и DIPEA (1,1 мл) в DMF и перемешивали в течение 1 ч. Также готовили 2-й маточный раствор DIPEA (1,1 мл в 10,5 мл DMF). В каждую виалу добавляли маточный раствор DIPEA (0,5 мл) для солюбилизации соли амина HCl. Затем добавляли промежуточное соединение 370 / HATU / раствор DIPEA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. DMF удаляли посредством выпаривания. Неочищенный продукт повторно растворяли в DCM/EtOAc 2/1 (2,2 мл) и добавляли воду (2,2 мл). Смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем смесь оставляли на 10 минут. 2 мл органического вещества удаляли с использованием пипетки и фильтровали их через пористый фильтр. Оставшийся водный слой экстрагировали еще раз с использованием 2 мл смеси DCM/EtOAc. Снова удаляли 2 мл и фильтровали их через тот же пористый фильтр. Пористый фильтр промывали 500 мкл DMSO. Полученные фильтраты концентрировали в условиях вакуума до тех пор, пока не оставался только DMSO. Полученный неочищенный продукт повторно растворяли в MeOH/MeCN 1/1 (2,2 мл) и подвергали очистке. Очистку проводили преп. ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD — 10 мкм, 30 x 150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH4HCO3 в воде, CH3CN) с получением соединения 310 (8,7 мг, выход: 12%) после лиофилизации.

Следующие соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 310

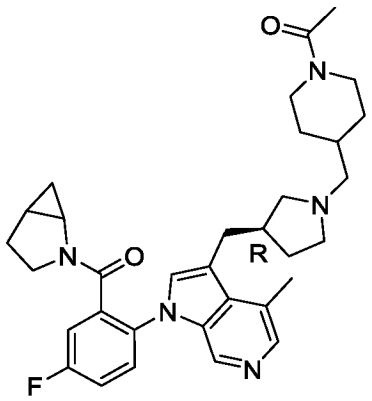
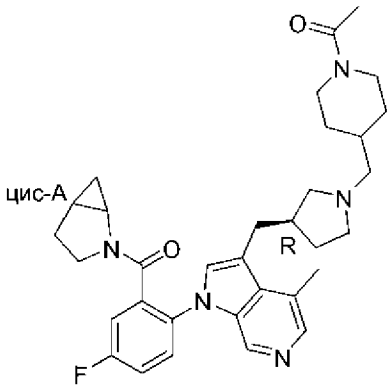
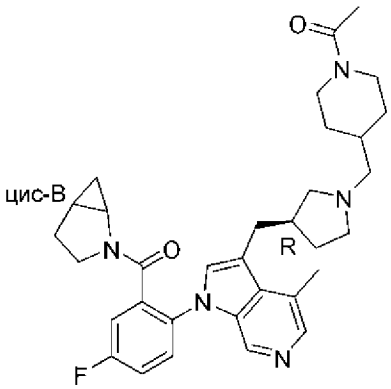
Ниже приведены альтернативные способы очистки, которые можно использовать для очистки примеров, перечисленных ниже:

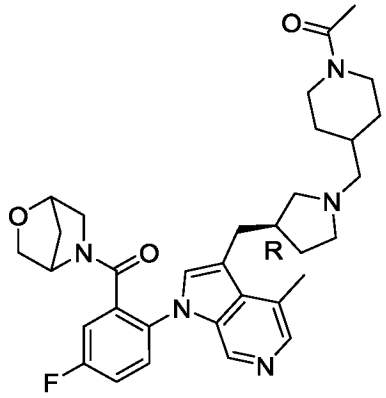
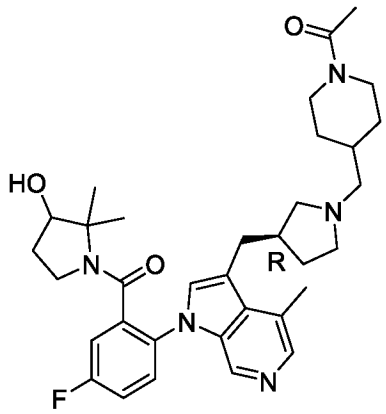
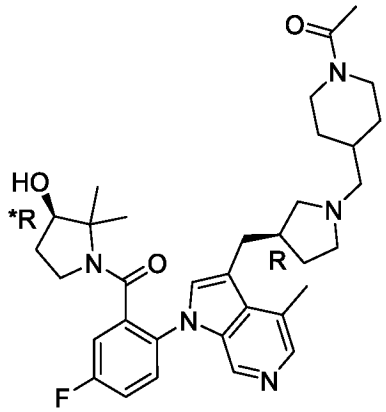
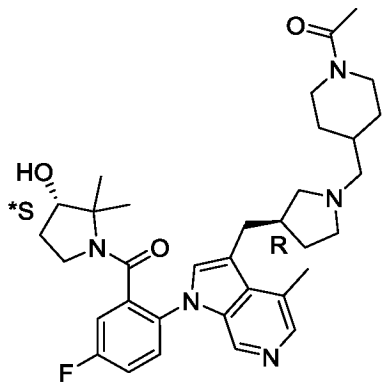
Очистка также может быть проведена преп. ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP Xselect CSH Prep C18 OBD — 10 мкм, 30 x 150 мм, подвижная фаза: 0,1% раствор FA в воде, CH_3CN или MeOH).

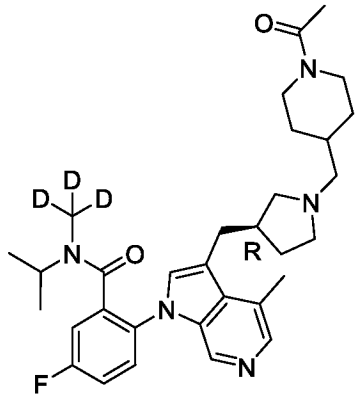
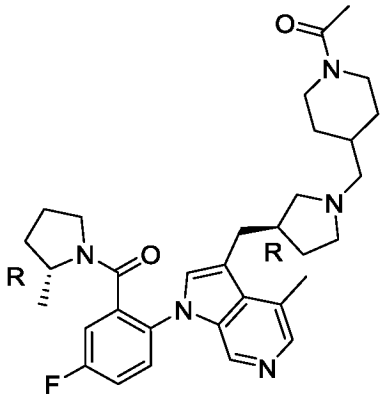
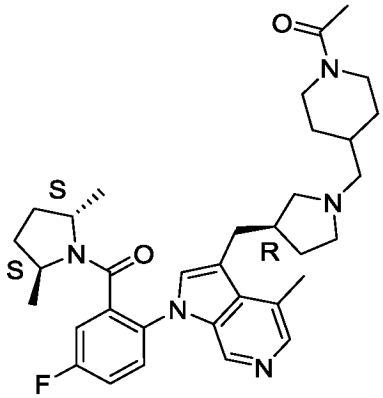
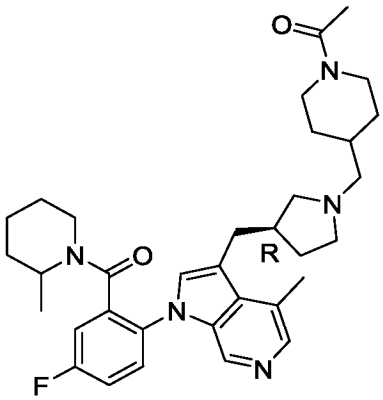
Очистка также может быть проведена преп. ВЭЖХ: (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD — 10 мкм, 30 x 150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH).

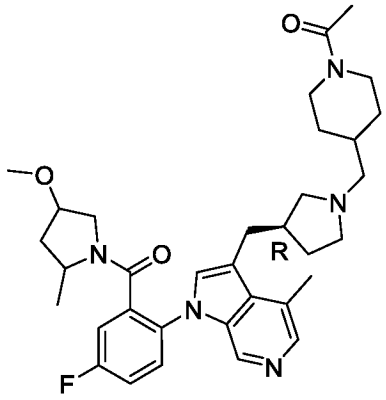
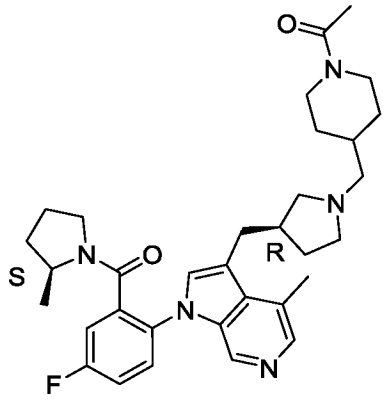
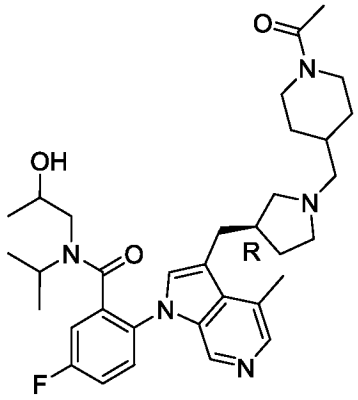
Очистка также может быть проведена преп. СФХ (неподвижная фаза: Torus Diol 30 x 150 мм, подвижная фаза: CO_2, MeOH + 20 мМ NH_4OH).

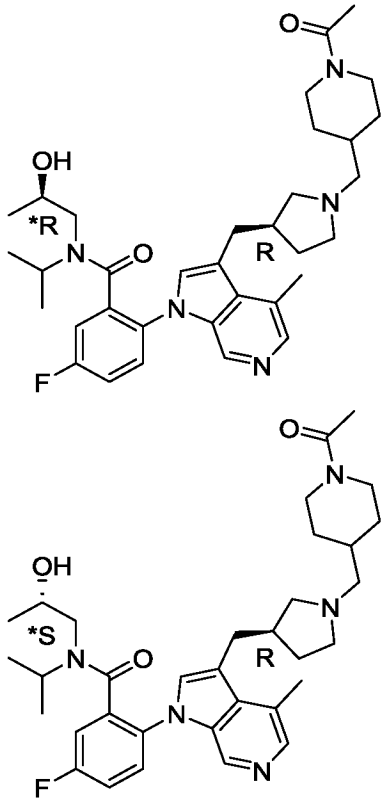
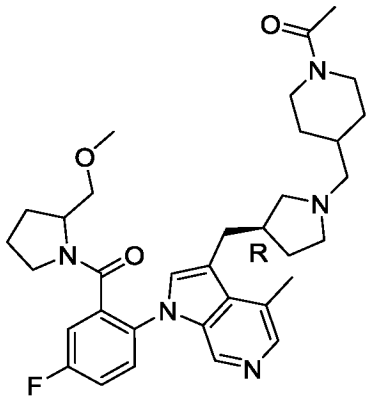
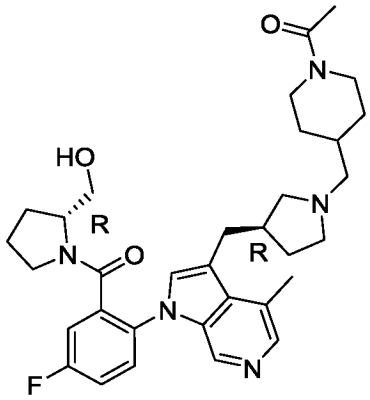
Эти способы очистки также можно использовать в комбинации.

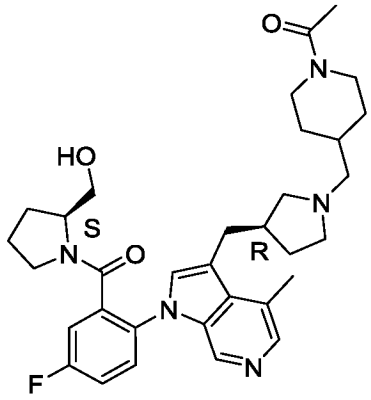
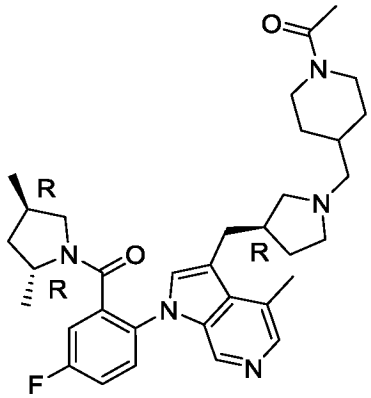
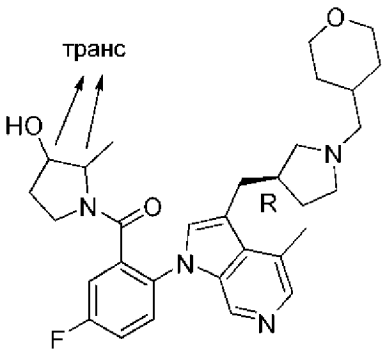
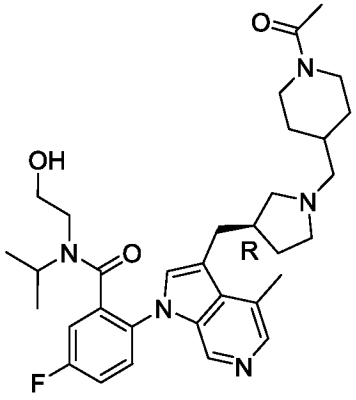
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 311		Промежуточное соединение 370 и 2-азабицикло[3.1.0]гексана гидрохлорид
Соединение 311a и Соединение 311 b	 	Соединение 311 разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH-*изо*-PrOH (50/50) + 0,4% *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 311a, а вторую фракцию — как соединение 311b.

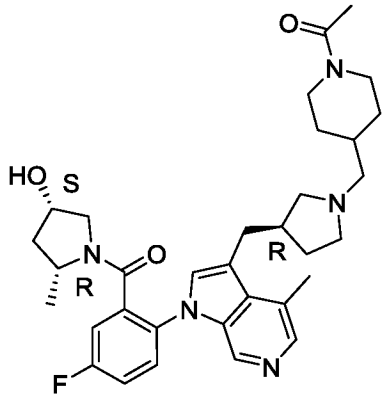
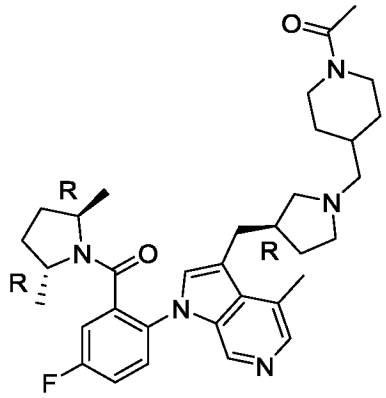
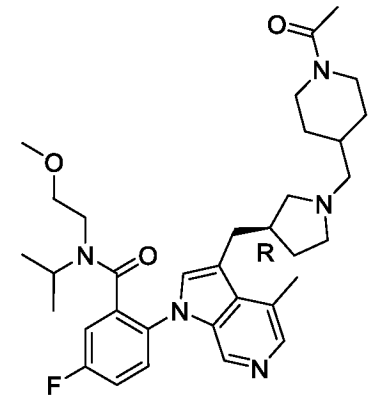
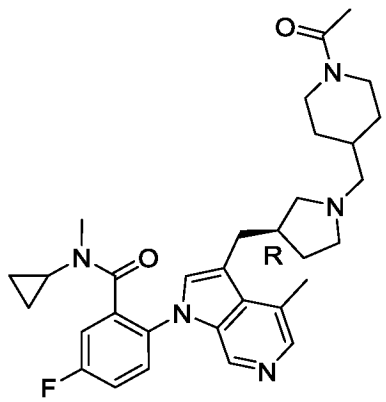
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 312		Промежуточное соединение 370 и 2-*окса*-5-азабицикло[2.2.1]гептана HCl
Соединение 313		Промежуточное соединение 370 и 2,2-диметилпирролидин-3-ол
Соединение 313a и Соединение 313 b	 	Соединение 313 разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Daicel ID 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, *изо*-PrOH + 0,4 *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 313a, а вторую фракцию — как соединение 313b.

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 314		Промежуточное соединение 370 и *N*-(метил-d_3)пропан-2-амин
Соединение 315		Промежуточное соединение 370 и (*R*)-(−)-2-метилпирролидин
Соединение 316		Промежуточное соединение 370 и (2*S*,5*S*)-2,5-диметилпирролидина гидрохлорид
Соединение 317		Промежуточное соединение 370 и 2-метилпиперидин

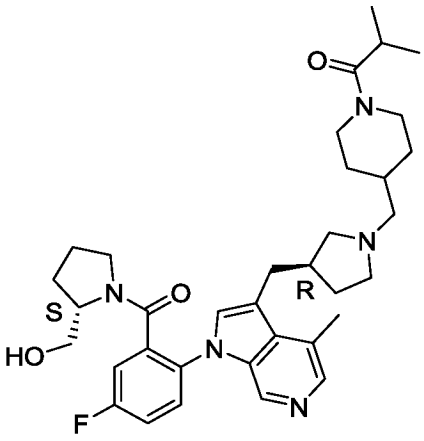
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 318		Промежуточное соединение 370 и 4-метокси-2-метилпирролидин
Соединение 319		Промежуточное соединение 370 и (*S*)-(+)-2-метилпирролидин
Соединение 320		Промежуточное соединение 370 и 1-(пропан-2-иламино)пропан-2-ол

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 320a и Соединение 320 b		Соединение 320 разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, изо-PrOH + 0,4 *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 320a, а вторую фракцию — как соединение 320b.
Соединение 321		Промежуточное соединение 370 и 2-(метоксиметил)пирролидин
Соединение 322		Промежуточное соединение 370 и (*R*)-2-пирролидинметанол

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 323		Промежуточное соединение 370 и (*S*)-2-пирролидинметанол
Соединение 324		Промежуточное соединение 370 и (3*R*,5*R*)-5-метилпирролидин-3-ола гидрохлорид
Соединение 325		Промежуточное соединение 370 и *рел*-(2*R*,3*S*)-2-метилпирролидин-3-ола гидрохлорид
Соединение 326		Промежуточное соединение 370 и 2-(изопропиламино)этанол

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 327		Промежуточное соединение 370 и (2*R*,4*S*)-4-гидрокси-2-метилпирролидина гидрохлорид
Соединение 354		Промежуточное соединение 370 и (2*R*,5*R*)-2,5-диметилпирролидин
Соединение 355		Промежуточное соединение 370 и *N*-(2-метоксиэтил)пропан-2-амин
Соединение 356		Промежуточное соединение 370 и *N*-метилциклопропанамин

Получение соединения 328:



Маточный раствор промежуточного соединения 374 (39,1 мг, 0,075 ммоль), DIPEA (0,038 мл, 0,2 ммоль) и HATU (42,8 мг, 0,1 ммоль) в DMF (0,56 мл) добавляли к предварительно взвешенному (S)-(+)-2-пирролидинметанолу (0,15 ммоль, 2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. После этого растворитель удаляли при пониженном давлении. В виалу добавляли 2 мл DCM/EtOAc = смесь 2/1 и 1 мл водн. 1 н. раствор лимонной кислоты, и смесь перемешивали в течение 5 минут. Собирали органическую фазу, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли 3 мл 2/1 смеси MeOH/MeCN. Очистку проводили преп. ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD — 10 мкм, 30 x 150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH3CN) с получением соединения 328 (31 мг, выход 69%) после лиофилизации.

Следующие соединения синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 328

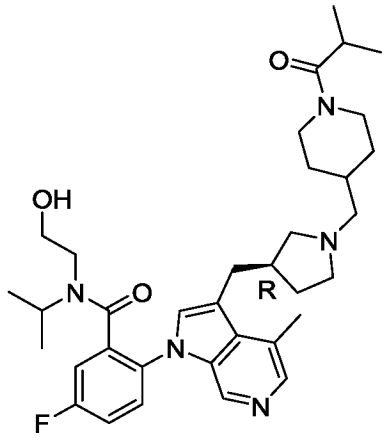
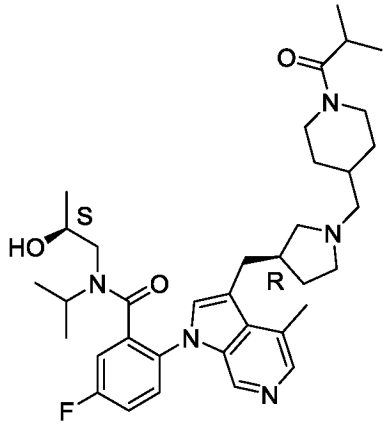
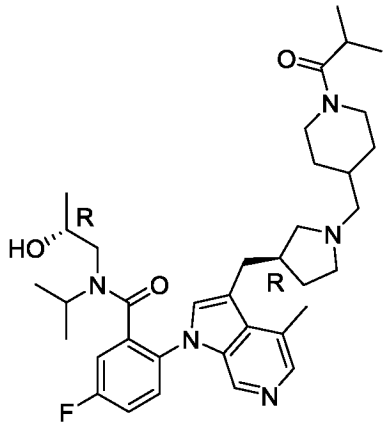
Ниже приведены альтернативные способы очистки, которые можно использовать для очистки примеров, перечисленных ниже:

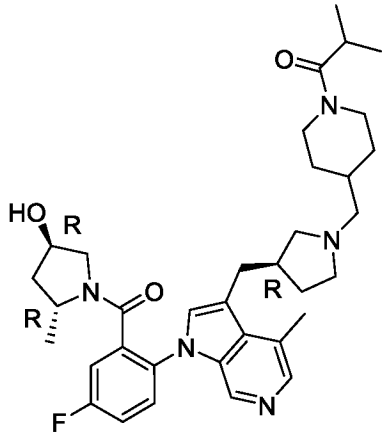
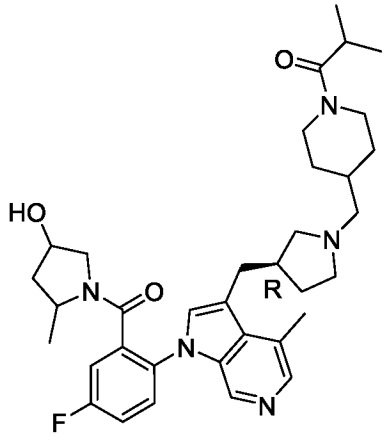
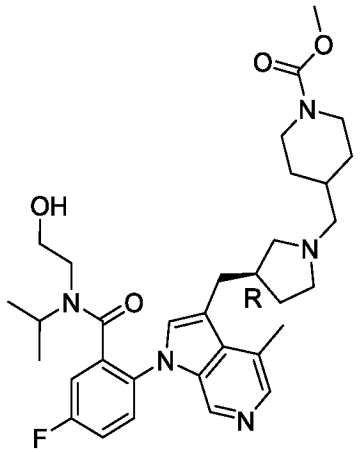
Очистка также может быть проведена преп. ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP Xselect CSH Prep C18 OBD — 10 мкм, 30 x 150 мм, подвижная фаза: 0,1% раствор FA в воде, CH_3CN или MeOH).

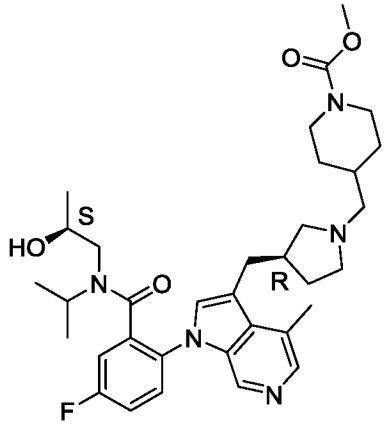
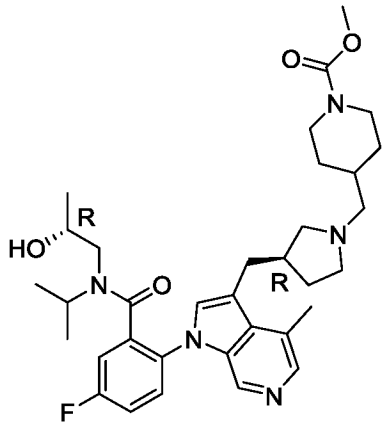
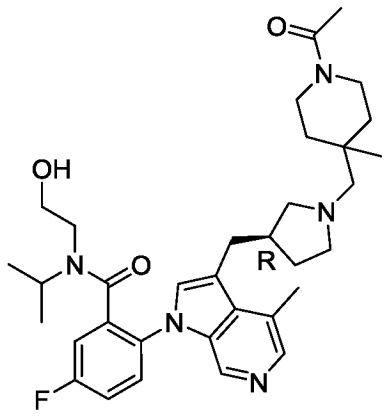
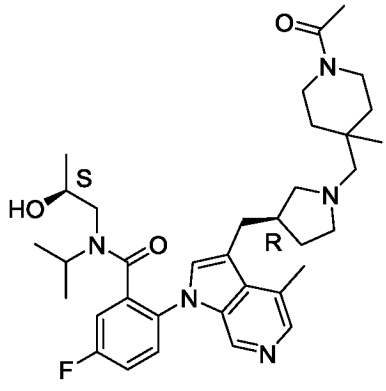
Очистка также может быть проведена преп. ВЭЖХ: (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD — 10 мкм, 30 x 150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH).

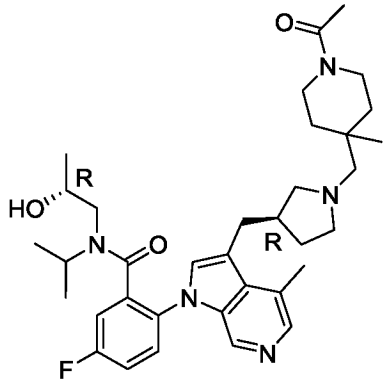
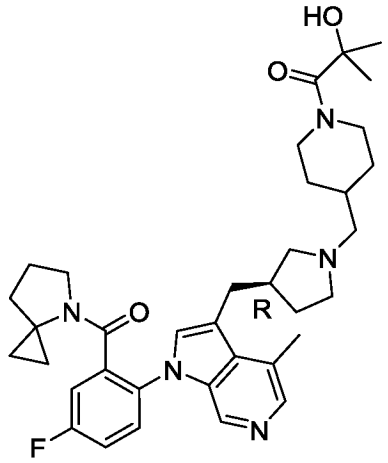
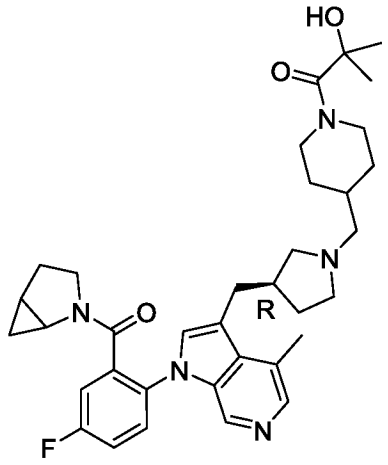
Очистка также может быть проведена преп. СФХ (неподвижная фаза: Torus Diol 30 x 150 мм, подвижная фаза: CO_2, MeOH + 20 мМ NH_4OH).

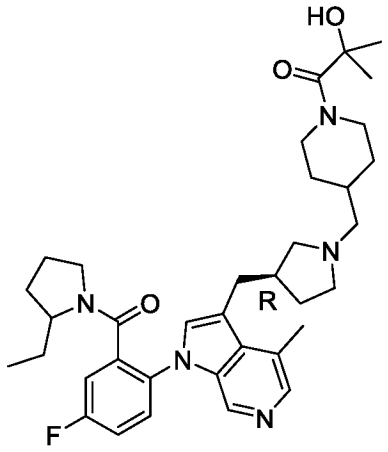
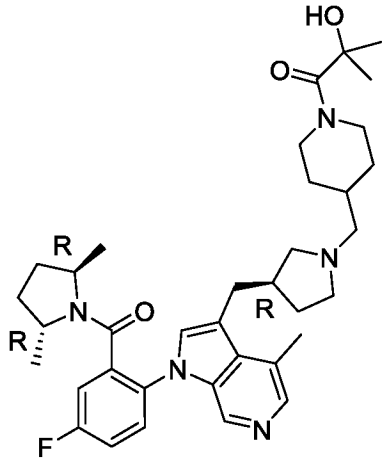
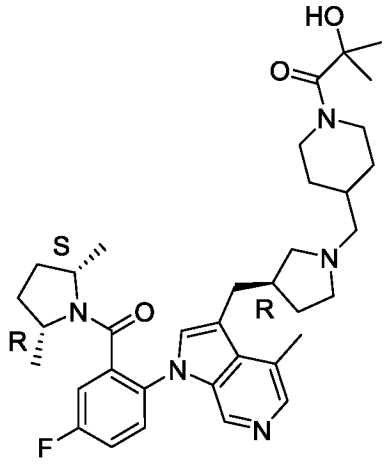
Эти способы очистки также можно использовать в комбинации.

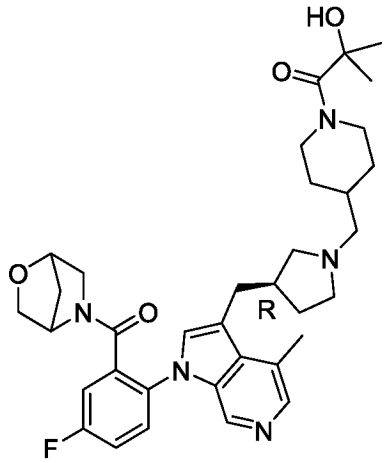
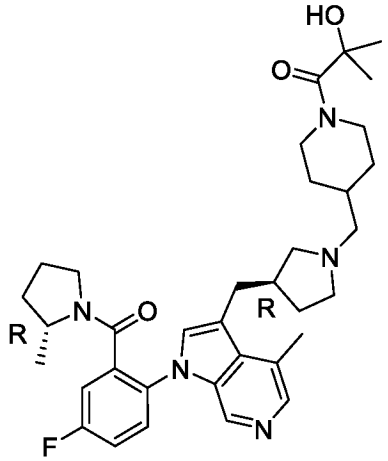
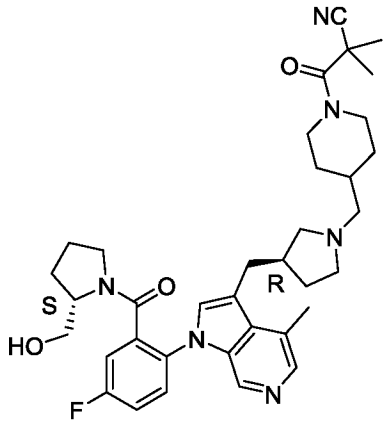
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 329		Промежуточное соединение 374 и 2-(изопропиламино)этанол
Соединение 330		Промежуточное соединение 374 и (2*S*)-1-[(1-метилэтил)амино]-2-пропанол
Соединение 331		Промежуточное соединение 374 и (2*R*)-1-[(1-метилэтил)амино]-2-пропанол

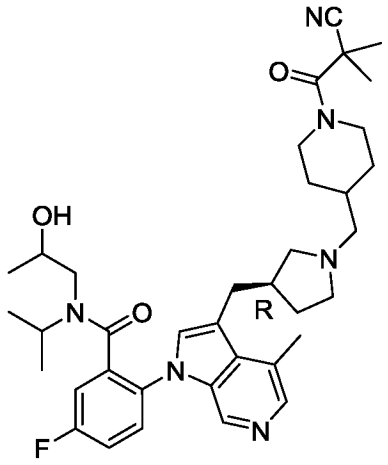
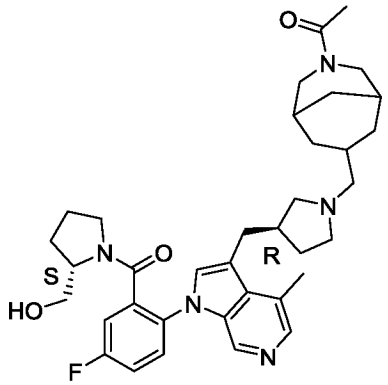
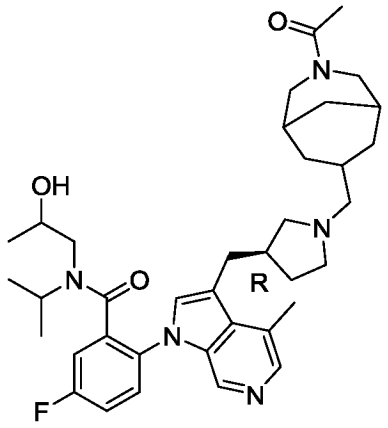
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 332		Промежуточное соединение 374 и (3*R*,5*R*)-5-метилпирролидин-3-ола гидрохлорид
Соединение 333		Промежуточное соединение 374 и 5-метилпирролидин-3-ол
Соединение 334		Промежуточное соединение 376 и 2-(изопропиламино)этанол

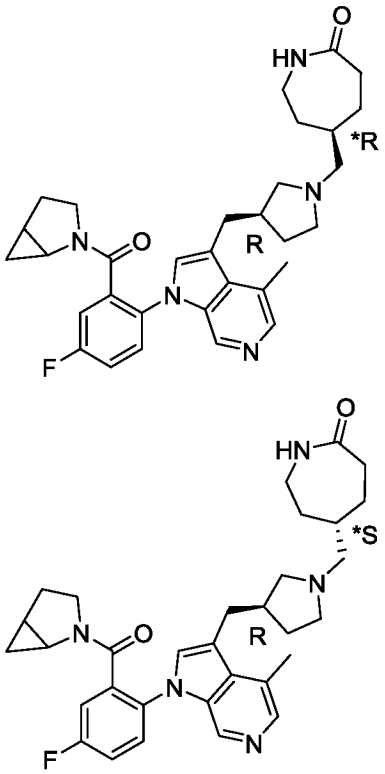
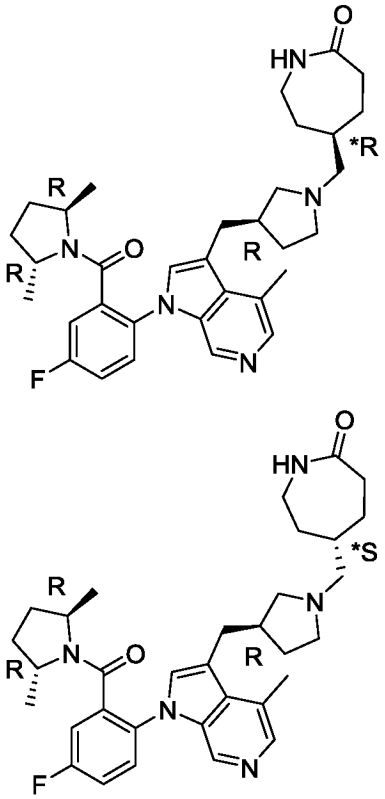
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 335		Промежуточное соединение 376 и (2*S*)-1-[(1-метилэтил)амино]-2-пропанол
Соединение 336		Промежуточное соединение 376 и (2*R*)-1-[(1-метилэтил)амино]-2-пропанол
Соединение 337		Промежуточное соединение 380 и 2-(изопропиламино)этанол
Соединение 338		Промежуточное соединение 380 и (2*S*)-1-[(1-метилэтил)амино]-2-пропанол

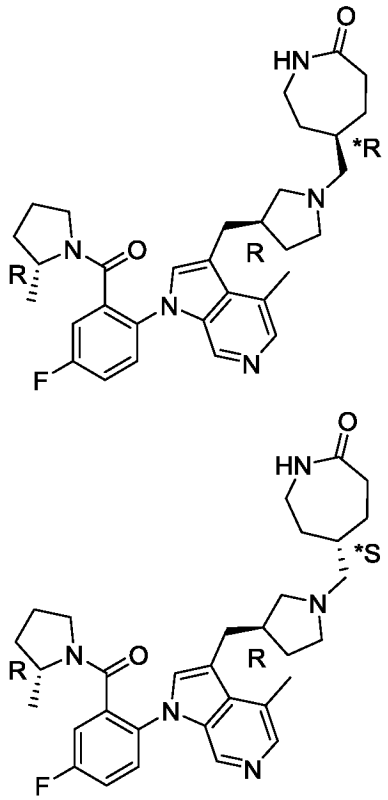
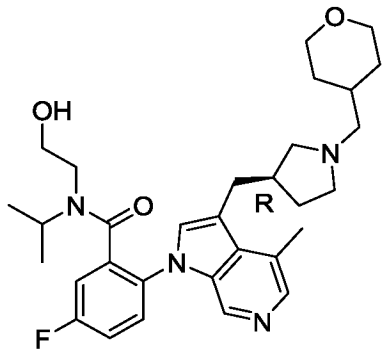
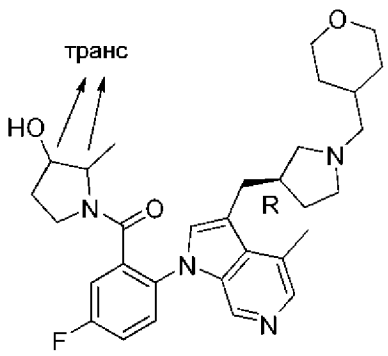
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 339		Промежуточное соединение 380 и (2*R*)-1-[(1-метилэтил)амино]-2-пропанол
Соединение 340		Промежуточное соединение 382 и 4-азаспиро[2.4]гептана гидрохлорид
Соединение 341		Промежуточное соединение 382 и 2-азабицикло[3.1.0]гексана гидрохлорид

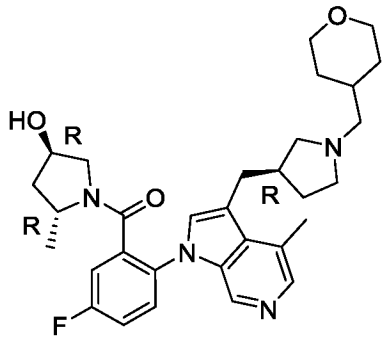
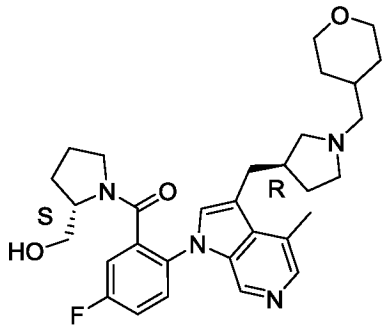
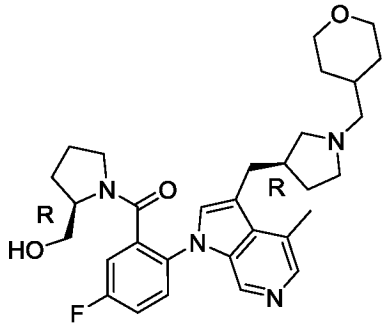
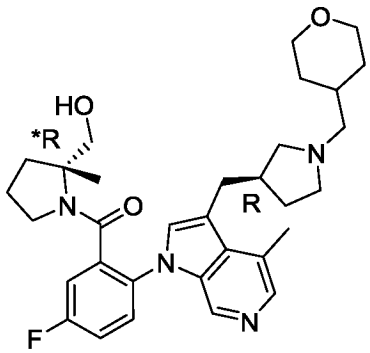
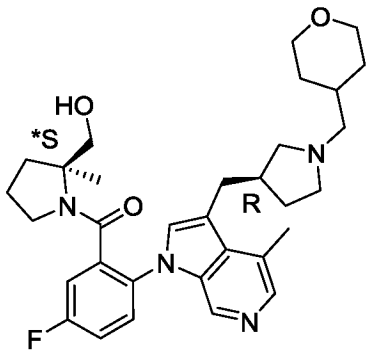
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 342		Промежуточное соединение 382 и 2-этилпирролидин
Соединение 343		Промежуточное соединение 382 и (2*S*,5*S*)-2,5-диметилпирролидина гидрохлорид
Соединение 344		Промежуточное соединение 382 и *цис*-2,5-диметилпирролидина гидрохлорид

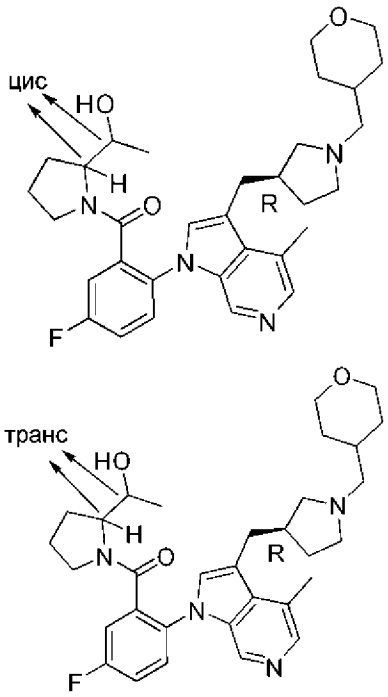
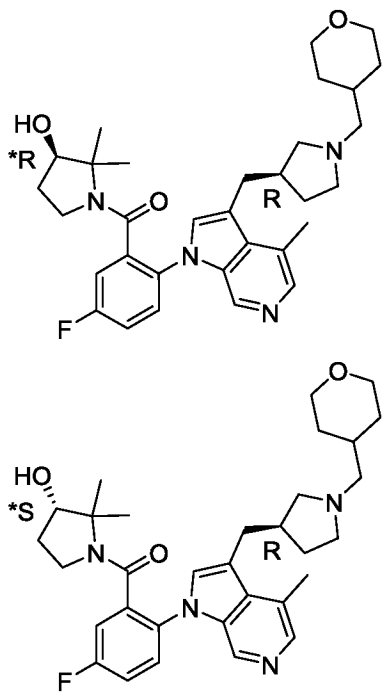
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 345		Промежуточное соединение 382 и 2-*окса*-5-азабицикло[2.2.1]гептан
Соединение 346		Промежуточное соединение 382 и (*R*)-2-метилпирролидина гидрохлорид
Соединение 347		Промежуточное соединение 384 и (*S*)-(+)-2-пирролидинметанол

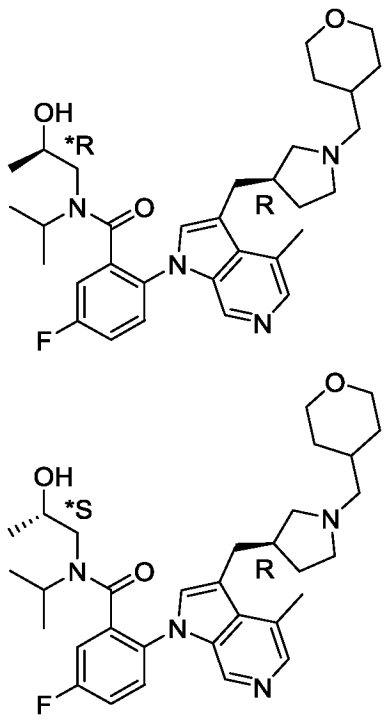
№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 348		Промежуточное соединение 384 и 1-(пропан-2-иламино)пропан-2-ол
Соединение 349		Промежуточное соединение 388 и (*S*)-(+)-2-пирролидинметанол
Соединение 350		Промежуточное соединение 388 и 1-(пропан-2-иламино)пропан-2-ол

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 351a и Соединение 351 b		Промежуточное соединение 390 и 2-азабицикло[3.1.0]гексана гидрохлорид Продукт разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralcel Diacel IH 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH + 0,4 *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 351a, а вторую фракцию — как соединение 351b.
Соединение 352a и Соединение 352 b		Промежуточное соединение 390 и (2*R*,5*R*)-2,5-диметилпирролидина гидрохлорид Продукт разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralcel Diacel IH 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH + 0,4 *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 352a, а вторую фракцию — как соединение 352b.

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 353a и Соединение 353 b		Промежуточное соединение 390 и (*R*)-(-)-2-метилпирролидин Продукт разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralcel Diacel IH 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH + 0,4 *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 353a, а вторую фракцию — как соединение 353b.
Соединение 357		Промежуточное соединение 392 и 2-(изопропиламино)этан-1-ол
Соединение 358		Промежуточное соединение 392 и *рел*-(2*R*,3*S*)-2-метилпирролидин-3-ола гидрохлорид

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 359		Промежуточное соединение 392 и (3*R*,5*R*)-5-метилпирролидин-3-ол
Соединение 360		Промежуточное соединение 392 и (*S*)-пирролидин-2-илметанол
Соединение 361		Промежуточное соединение 392 и (*R*)-пирролидин-2-илметанол
Соединение 362a и Соединение 362 b	 	Промежуточное соединение 392 и (2-метил-2-пирролидинил)метанол Продукт разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Torus Diol 30 x 150 мм, подвижная фаза: CO_2, MeOH + 20 мМ NH_4OH). Первую фракцию собирали как соединение 362a, а вторую фракцию — как соединение 362b.

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 363a и Соединение 363 b		Промежуточное соединение 392 и 1-[(2*R*)-пирролидин-2-ил]этан-1-ол Продукт разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Daicel IG 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH + 0,4 *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 363a, а вторую фракцию — как соединение 363b.
Соединение 364a и Соединение 364 b		Промежуточное соединение 392 и 2,2-диметилпирролидин-3-ол Продукт разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralcel Diacel OD 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, MeOH + 0,4 *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 364a, а вторую фракцию — как соединение 364b.

№ соединения	Структура	Исходные материалы
Соединение 365a и Соединение 365 b		Промежуточное соединение 392 и 1-изопропиламинопропан-2-ол Продукт разделяли посредством преп. СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Daicel IG 20 × 250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH + 0,4 *изо*-$PrNH_2$). Первую фракцию собирали как соединение 365a, а вторую фракцию — как соединение 365b.

ЖХМС (жидкостная хроматография / масс-спектрометрия)

Общая процедура

Измерение посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) проводили с использованием насоса ЖХ, диодной матрицы (DAD) или ультрафиолетового детектора и колонки, как указано в соответствующих методах. При необходимости включали дополнительные детекторы (см. таблицу способов ниже).

Поток из колонки доводили до масс-спектрометра (МС), который был сконструирован с источником ионного давления. Специалисту в данной области известны параметры настройки (например, диапазон сканирования, время ожидания…) для получения ионов, позволяющих идентифицировать номинальную моноизотопную молекулярную массу (MW) соединения. Сбор данных осуществляли с использованием соответствующего программного обеспечения.

Соединения описаны их экспериментальным временем удерживания (R_t) и ионами. Если в таблице данных не указано иное, указанный молекулярный ион соответствует $[M+H]^+$ (протонированная молекула) и/или $[M–H]^-$ (депротонированная молекула). В случае, если соединение не было непосредственно ионизируемым, указан тип аддукта (например, $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, и т. д.). Для молекул с несколькими изотопами (Br, Cl..) указанное значение представляет собой значение, полученное для самой низкой

изотопной массы. Все результаты были получены с экспериментальными неопределенностями, которые обычно связаны с используемым методом.

Здесь и далее в настоящем документе «SQD» означает «одиночный квадрупольный детектор» (*англ.* Single Quadrupole Detector), «КТ» — комнатная температура, «BEH» — мостиковый гибрид этилсилоксана / диоксида кремния (*англ.* bridged ethylsiloxane/silica hybrid), «HSS» — диоксид кремния повышенной прочности (*англ.* High Strength Silica), «DAD» — диодно-матричный детектор (*англ.* Diode Array).

Таблица 1a. Коды метода ЖХМС (расход, выраженный в мл/мин; температура колонки (T) в °C; время прогона в минутах). «TFA»: трифторуксусная кислота; «FA»: муравьиная кислота

Код метода	**Прибор**	**Колонка**	**Подвижная фаза**	**Градиент**	**Расход (мл/мин) — Колонка T (°C)**	**Время прогона (мин)**
1	Agilent Technologies, серия 1200, G6110A	Xbridge C18 5 мкм 4,6 * 50 мм	A: 0,02% CH_3COONH_4; B: CH_3CN	От 95% A в течение 0,50 мин до 5% A в течение 4,00 мин, выдержка в течение 1,50 мин, обратно до 95% A в течение 0,10 мин, выдержка в течение 0,40 мин	1,5 — 40	6,5
2	Agilent Technologies, серия 1200, G6110A	Xbridge C18 5 мкм 4,6 * 50 мм	A: 0,05% TFA; B: CH_3CN	От 95% A в течение 0,50 мин до 50% A в течение 4,00 мин, затем до 5% A в течение 0,50 мин, выдержка в течение 1,00 мин, обратно до 95% A в течение 0,10 мин, выдержка в течение 0,40 мин	1,5 — 40	6,5

Код метода	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Расход (мл/мин) — Колонка T (°C)	Время прогона (мин)
3	Agilent Technologies, серия 1200, G6110A	Xbridge C18 5 мкм 4,6 * 50 мм	A: 0,05% TFA; B: CH_3CN	От 95% A в течение 0,50 мин до 5% A в течение 4,00 мин, выдержка в течение 1,50 мин, обратно до 95% A в течение 0,10 мин, выдержка в течение 0,40 мин	1,5 — 40	6,5
4	Agilent Technologies, серия 1200, G6110A	Xbridge C18 5 мкм 4,6 * 50 мм	A: 0,05% TFA; B: CH_3CN	От 90% A в течение 0,50 мин до 70% A в течение 4,00 мин, затем до 5% A в течение 0,50 мин, выдержка в течение 1,00 мин, обратно до 90% A в течение 0,10 мин, выдержка в течение 0,40 мин	1,5 — 40	6,5
5	Agilent Technologies, серия 1200, G6110A	Xbridge C18 5 мкм 4,6 * 50 мм	A: 0,05% TFA; B: CH_3CN	От 98% A в течение 0,50 мин до 60% A в течение 4,00 мин, затем до 5% A в течение 0,50 мин, выдержка в течение 1,00 мин, обратно до 98% A в течение 0,10 мин, выдержка в течение 0,40 мин	1,5 — 40	6,5

Код метода	**Прибор**	**Колонка**	**Подвижная фаза**	**Градиент**	**Расход (мл/мин) — Колонка T (°C)**	**Время прогона (мин)**
6	Agilent Technologies, серия 1200, G6130A	Xbridge C18 5 мкм 4,6 * 50 мм	A: 0,05% TFA; B: CH_3CN	От 95% A в течение 0,50 мин до 5% A в течение 4,00 мин, выдержка в течение 1,50 мин, обратно до 95% A в течение 0,10 мин, выдержка в течение 0,40 мин	1,5 — 40	6,5
7	Agilent Technologies, серия 1200, G6130A	Xbridge C18 5 мкм 4,6 * 50 мм	A: 0,05% TFA; B: CH_3CN	От 95% A в течение 0,50 мин до 50% A в течение 4,00 мин, затем до 5% A в течение 0,50 мин, выдержка в течение 1,00 мин, обратно до 95% A в течение 0,10 мин, выдержка в течение 0,40 мин	1,5 — 40	6,5
8	Agilent Technologies, серия 1200, G6110A	ZORBAX SB-C8 3,5 мкм 4,6 * 150 мм	A: 0,05% TFA; B: CH_3CN	От 90% A в течение 3,00 мин до 5% A в течение 8,00 мин, выдержка в течение 3,60 мин, обратно до 90% A в течение 0,10 мин, выдержка в течение 0,30 мин.	1,5 — 40	15

Код метода	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Расход (мл/мин) — Колонка T (°C)	Время прогона (мин)
9	Agilent Technologies, серия 1200, G6110A	Xbridge C18 5 мкм 4,6 * 50 мм	A: 0,05% TFA; B: CH_3CN	От 95% A в течение 0,50 мин до 40% A в течение 4,00 мин, затем до 5% A в течение 0,50 мин, выдержка в течение 1,00 мин, обратно до 95% A в течение 0,10 мин, выдержка в течение 0,40 мин.	1,5 — 40	6,5
10	Agilent 1200-6100	Waters XBridge C18 (2,0 x 50 мм, 5 мкМ)	подвижная фаза A: H_2O с 0,04% TFA; подвижная фаза B: ACN с 0,02% TFA	Сначала 90% A выдерживали в течение 0,8 мин. Затем применяли градиент 20% A и 80% B в течение 3,7 мин и выдерживали в течение 3 мин. Затем возвращали к 90% A за 2 мин и выдерживали в течение 0,5 мин. Время восстановления — 0,5 мин	0,8 — 50	10
11	Agilent Prime-6125B	Agilent Poroshell 120 HPH-C18 1,9 мкм 3,0 * 30 мм	подвижная фаза A: вода (4 л) + $NH_3•H_2O$ (2,0 мл); подвижная фаза B: ацетонитрил (4 л)	условие градиента от 95% A, 5% B до 20% A, 80% B в течение 1,2 мин, затем до 5% A, 95% B в течение 1,3 мин, а затем до 95% A, 5% B в течение 0,01 мин и выдержка в течение 0,49 мин	1,5 — 30	3,0

Код метода	**Прибор**	**Колонка**	**Подвижная фаза**	**Градиент**	**Расход (мл/мин) — Колонка T (°C)**	**Время прогона (мин)**
12	Agilent Prime-6125B	Agilent Poroshell 120 EC-C18 1,9 мкм 3,0 * 30 мм	подвижная фаза A: вода (4 л) + TFA (1,5 мл)	условие градиента от 95% A, 5% B до 20% A, 80% B в течение 1,2 мин, затем до 5% A, 95% B в течение 1,3 мин, а затем до 95% A, 5% B в течение 0,01 мин и выдержка в течение 0,49 мин	1,5 — 50	3,0
13	Waters: H-Class + Zspray	Waters: ACQUITY UPLC BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 x 30 мм)	A: 0,1% NH_4OH в воде, B: CH_3CN	Начало градиента с 5% B, увеличение до 95% в течение 1,5 мин и выдержка при 95% до 2,5 мин, затем снижение до 5% в течение 0,01 мин и выдержка при 5% до 3,0 мин	0,8 — 40	3,0
14	Agilent: 1260 Infinity и 6120 Quadrupole ЖХ/МС	Waters: Sunfire C18 (2,5 мкм, 3,0 x 30 мм)	A: 0,1% раствор FA в воде; B: CH_3CN	Начало градиента с 5% B, увеличение до 95% в течение 2,5 мин и выдержка при 95% до 3,5 мин	1,2 — 50	3,5
15	Waters: Acquity® UPLC® — DAD и SQD	Waters: BEH (1,8 мкм, 2,1 * 100 мм)	A: 10 мМ NH_4HCO_3 в 95% H_2O + 5% CH_3CN; B: CH_3CN	От 100% A до 5% A в течение 2,10 мин, до 0% A в течение 0,9 мин, до 5% A в течение 0,5 мин	0,6 — 55	3,5

Код метода	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Расход (мл/мин) — Колонка T (°C)	Время прогона (мин)
16	Waters: Acquity® UPLC® — DAD, и SQD, и ELSD	Waters :BEH (1,8 мкм, 2,1 * 100 мм)	A: 10 мМ NH_4HCO_3 в 95% H_2O + 5% CH_3CN; B: CH_3CN	От 100% A до 5% A в течение 2,10 мин, до 0% A в течение 0,9 мин, до 5% A в течение 0,5 мин	0,6 — 55	3,5
17	Waters: Acquity® UPLC® — DAD и SQD	Waters: BEH (1,8 мкм, 2,1 * 100 мм)	A: 10 мМ NH_4HCO_3 в 95% H_2O + 5% CH_3CN; B: CH_3CN	От 100% A до 5% A в течение 2,10 мин, до 0% A в течение 0,9 мин, до 5% A в течение 0,5 мин	0,6 — 55	3,5
18	Agilent Technologies, серия 1200, G6110A	Xbridge C18 3,5 мкм 4,6 * 50 мм	A: 0,02% CH_3COONH_4; B: CH_3CN	От 95% A в течение 0,50 мин до 5% A в течение 4,00 мин, выдержка в течение 1,50 мин, обратно до 95% A в течение 0,10 мин, выдержка в течение 0,40 мин.	1,5 — 40	6,5
19	Agilent Technologies, серия 1200, G6130A	Xbridge C18 3,5 мкм 4,6 * 50 мм	A: 0,02% CH_3COONH_4; B: CH_3CN	От 95% A в течение 0,50 мин до 5% A в течение 4,00 мин, выдержка в течение 1,50 мин, обратно до 95% A в течение 0,10 мин, выдержка в течение 0,40 мин.	1,5 — 40	6,5

Код метода	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Расход (мл/мин) — Колонка T (°C)	Время прогона (мин)
20	Agilent Technologies, серия 1200, G6110A	Xbridge C18 5 мкм 4,6 * 50 мм	A: 0,02% CH_3COONH_4; B: CH_3CN	От 95% A в течение 0,50 мин до 40% A в течение 4,00 мин, затем до 5% A в течение 0,50 мин, выдержка в течение 1,00 мин, обратно до 95% A в течение 0,10 мин, выдержка в течение 0,40 мин.	1,5 — 40	6,5
21	Agilent Technologies, серия 1200, G6110A	Xbridge C18 5 мкм 4,6 * 50 мм	A: 0,02% CH_3COONH_4; B: CH_3CN	От 85% A в течение 0,50 мин до 60% A в течение 4,00 мин, затем до 5% A в течение 0,50 мин, выдержка в течение 1,00 мин, обратно до 85% A в течение 0,10 мин, выдержка в течение 0,40 мин.	1,5 — 40	6,5
22	Agilent Technologies, серия 1200, G6130A	Xbridge C18 3,5 мкм 4,6 * 50 мм	A: 0,05% TFA; B: CH_3CN	От 95% A в течение 0,50 мин до 5% A в течение 4,00 мин, выдержка в течение 1,50 мин, обратно до 95% A в течение 0,10 мин, выдержка в течение 0,40 мин.	1,5 — 40	6,5

Код метода	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Расход (мл/мин) — Колонка T (°C)	Время прогона (мин)
23	Agilent Technologies, серия 1200, G6130A	Xbridge C18 3,5 мкм 4,6 * 50 мм	A: 0,02% CH_3COONH_4; B: CH_3CN	От 95% A в течение 0,50 мин до 5% A в течение 4,00 мин, выдержка в течение 1,50 мин, обратно до 95% A в течение 0,10 мин, выдержка в течение 0,40 мин.	1,5 — 40	6,5
24	Agilent Technologies, серия 1200, G6130A	Xbridge C18 3,5 мкм 4,6 * 50 мм	A: 0,02% CH_3COONH_4; B: CH_3CN	От 80% A в течение 0,50 мин до 40% A в течение 4,00 мин, затем до 5% A в течение 0,50 мин, выдержка в течение 1,00 мин, обратно до 80% A в течение 0,10 мин, выдержка в течение 0,40 мин.	1,5 — 40	6,5
25	Agilent Technologies, серия 1200, G6130A	Xbridge C18 5 мкм 4,6 * 50 мм	A: 0,02% CH_3COONH_4; B: CH_3CN	От 90% A в течение 0,50 мин до 50% A в течение 4,00 мин, затем до 5% A в течение 0,50 мин, выдержка в течение 1,00 мин, обратно до 90% A в течение 0,10 мин, выдержка в течение 0,40 мин.	1,5 — 40	6,5

Код метода	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Расход (мл/мин) — Колонка T (°C)	Время прогона (мин)
26	Agilent Technologies, серия 1200, G6110A	Xbridge C18 5 мкм 4,6 * 50 мм	A: 0,05% TFA; B: CH_3CN	От 85% A в течение 0,50 мин до 70% A в течение 4,00 мин, затем до 5% A в течение 0,50 мин, выдержка в течение 1,00 мин, обратно до 85% A в течение 0,10 мин, выдержка в течение 0,40 мин.	1,5 — 40	6,5
27	Agilent Technologies, серия 1200, G6130A	Xbridge C18 5 мкм 4,6 * 50 мм	A: 0,02% CH_3COONH_4; B: CH_3CN	От 95% A в течение 0,50 мин до 5% A в течение 4,00 мин, выдержка в течение 1,50 мин, обратно до 95% A в течение 0,10 мин, выдержка в течение 0,40 мин.	1,5 — 40	6,5
28	Agilent Technologies, серия 1200, G6130A	Xbridge C18 5 мкм 4,6 * 50 мм	A: 0,02% CH_3COONH_4; B: CH_3CN	От 95% A в течение 0,50 мин до 40% A в течение 4,00 мин, затем до 5% A в течение 0,50 мин, выдержка в течение 1,00 мин, обратно до 95% A в течение 0,10 мин, выдержка в течение 0,40 мин.	1,5 — 40	6,5

Код метода	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Расход (мл/мин) — Колонка T (°C)	Время прогона (мин)
29	Agilent Technologies, серия 1200, G6110A	Xbridge C18 5 мкм 4,6 * 50 мм	A: 0,02% CH_3COONH_4; B: CH_3CN	От 95% A в течение 0,50 мин до 50% A в течение 4,00 мин, затем до 5% A в течение 0,50 мин, выдержка в течение 1,00 мин, обратно до 95% A в течение 0,10 мин, выдержка в течение 0,40 мин.	1,5 — 40	6,5
30	Waters: Acquity® UPLC® — DAD и SQD	Waters :BEH (1,7 мкм, 2,1*100 мм)	A: 10 мМ CH_3COONH_4 в 95% H_2O + 5% CH_3CN B: CH_3CN	От 100% A до 5% A в течение 2,10 мин, до 0% A в течение 0,9 мин, до 5% A в течение 0,5 мин	0,6 — 55	3,5
31	Waters: Acquity® UPLC® — DAD и SQD	Waters :BEH (1,7 мкм, 2,1*100 мм)	A: 10 мМ NH_4HCO_3 в 95% H_2O + 5% CH_3CN B: CH_3CN	От 100% A до 5% A в течение 2,10 мин, до 0% A в течение 0,9 мин, до 5% A в течение 0,5 мин	0,6 — 55	3,5
32	Waters: Acquity® UPLC® — DAD и SQD	Waters:BEH (1,7 мкм, 2,1 * 150 мм)	A: 0,1% NH_4HCO_3 в 95% H_2O + 5% CH_3CN B: CH_3CN	От 95% A до 5% A в течение 20 мин, выдержка в течение 3 мин, до 95% A в течение 1 мин, выдержка в течение 4 мин	0,3 ------- 45	28

Код метода	**Прибор**	**Колонка**	**Подвижная фаза**	**Градиент**	**Расход (мл/мин) — Колонка T (°C)**	**Время прогона (мин)**
33	Agilent Technologies, серия 1260	XBridge C18, 3,5 мкм, 4,6 x 150 мм	A: 10 мМ NH_4HCO_3 в воде pH 9,5 B: CH_3CN	От 95% A до 20% A в течение 20 мин, выдержка в течение 2 мин, до 95% A в течение 1 мин, выдержка в течение 7 мин	1,0 ------- 45	30
34	Waters: Acquity® UPLC® — DAD и SQD	Waters:BEH (1,7 мкм, 2,1 * 100 мм)	A: 10 мМ CH_3COONH_4 в 95% H_2O + 5% CH_3CN B: CH_3CN	От 100% A до 5% A в течение 2,10 мин, до 0% A в течение 0,90 мин, до 5% A в течение 0,5 мин	0,6 ------- 55	3,5
35	Waters: Acquity® UPLC® — DAD и SQD	Waters:BEH (1,7 мкм, 2,1 * 50 мм)	A: 0,1% NH_4HCO_3 в 95% H_2O + 5% CH_3CN B: CH_3CN	От 100% A до 5% A в течение 1,3 мин, выдержка в течение 0,7 мин	0,8 ------- 55	2,0
36	Waters: Acquity® UPLC® — DAD и SQD	Waters:BEH (1,7 мкм, 2,1 * 50 мм)	A: 10 мМ CH_3COONH_4 в 95% H_2O + 5% CH_3CN B: CH_3CN	От 95% A до 5% A в течение 1,3 мин, удержание в течение 0,7 мин	0,8 ------- 55	2,0
37	SHIMADZU LC20-MS2010	MERCK, RP-18e 25–2 мм	A: вода (4 л) + TFA (1,5 мл) B: ацетонитрил (4 л) + TFA (0,75 мл)	условие градиента от 95% A, 5% B до 5% A, 95% B в течение 0,7 минуты, выдержка в этих условиях в течение 0,4 минуты, затем до 95% A, 5% B в течение 0,01 мин и выдержка в течение 0,49 мин.	1,5 — 50	1,5

Код метода	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Расход (мл/мин) — Колонка T (°C)	Время прогона (мин)
38	Agilent LC1200-MS6110	Xtimate C18 2,1*30 мм * 3 мкм	A: вода (4 л) + TFA (1,5 мл) B: ацетонитрил (4 л) + TFA (0,75 мл)	условие градиента от 90% A, 10% B до 20% A, 80% B в течение 0,9 минуты, выдержка в этих условиях в течение 0,6 минуты, затем до 90% A, 10% B в течение 0,01 мин и выдержка в течение 0,49 мин.	1,2 — 50	2,0
39	SHIMADZU LC20-MS2020	Xbridge Shield RP-18, 5 мкм, 2,1*50 мм	A: вода (4 л) + $NH_3 \cdot H_2O$ (0,8 мл) B: ацетонитрил	условие градиента от 90% A до 20% A, 80% B в течение 6 минут, и выдержка в этих условиях в течение 0,5 минуты, затем до 90% A и 10% B в течение 0,1 мин и выдержка в течение 0,49 мин.	0,8 — 50	7,0
40	SHIMADZU LC20-MS2020	Xbridge Shield RP-18, 5 мкм, 2,1*50 мм	A: вода (4 л) + $NH_3 \cdot H_2O$ (0,8 мл) B: ацетонитрил	условие градиента от 70% A до 10% A, 90% B в течение 6 минут, и выдержка в этих условиях в течение 0,5 минуты, затем до 70% A и 30% B в течение 0,1 мин и выдержка в течение 0,49 мин.	0,8 — 50	7,0

Таблица 1b. Данные по ЖХМС и температуре плавления. № соед. означает номер соединения; R_t означает время удерживания в мин.

№ соед.	Rt	$[M+1]^+$	Метод LCMS

№ соед.	Rt	$[M+1]^+$	Метод LCMS
1	2,81	594,5	9
2	2,81	594,5	9
2a	2,89	594,6	2
3	1,11	614,5	12
4	1,11	614,5	12
4a	1,12	614,5	12
4b	1,11	614,5	12
6	1,67	598,9	13
7	1,33	648,3	14
8	3,02	633,5	4
8a	1,70	633,5	11
8b	1,00	633,5	12
9	3,04	633,5	4
9a	1,00	633,5	12
9a	0,98	633,5	12
9b	1,00	633,5	12
10	2,99	668,6	1
11	2,65	668,6	9
12	2,76	659,5	2
13	2,26	659,6	3
14	3,02	580,6	2
15	2,88	580,5	2
16	3,20	645,5	2
17	2,79	645,6	2
18a	1,09	679,5	12
18b	1,08	679,5	12
19a	1,09	679,5	12
19b	1,09	679,5	12
20	2,87	671,3	2
21	3,10	671,3	4
22	2,70	657,6	2
23	2,23	657,5	6
24	2,73	631,3	2
25	2,74	631,3	2
26a	1,07	677,5	12
26b	1,07	677,5	12

№ соед.	Rt	$[M+1]^+$	Метод LCMS
27a	1,69	677,5	11
27b	1,75	677,5	11
27c	1,69	677,5	11
27d	1,75	677,5	11
28	2,60	643,5	2
28b	2,62	643,6	2
30	3,00	629,3	5
31	2,23	629,6	6
32a	2,83	631,3	2
32b	3,02	631,2	4
33a	2,31	666,2	3
33b	2,31	666,2	3
33c	2,96	666,2	2
34a	2,91	667,2	2
34b	2,92	667,2	2
35a	2,91	645,3	2
35b	2,91	645,3	2
36a	2,99	680,5	7
36b	2,97	680,5	7
37a	3,05	681,5	7
37b	3,05	681,5	7
38a	2,89	671,6	7
38b	2,92	671,6	7
39a	1,08	677,5	12
39b	1,09	677,5	12
40a	1,07	677,5	12
40b	1,08	677,5	12
41	0,85	568,3	10
42	2,85	507,4	1
43	3,05	507,4	4
44	0,96	465,3	14
45	1,57	465,7	13
46	1,23	479,7	13
47	1,23	479,8	13
48	3,05	521,2	2
49	3,03	521,2	2

№ соед.	Rt	$[M+1]^+$	Метод LCMS
49a	1,081	521,4	12
49b	1,081	521,4	12
50	1,29	548,8	13
51	7,28	548,2	8
58	1,33	562,8	13
59	1,29	578,9	13
60	1,31	573,9	13
61	1,57	493,4	15
62	2,00	592,5	15
63	1,50	534,4	16
64	1,61	570,4	16
65	1,70	550,4	16
66	1,01	564,4	12
67	1,01	559,4	12
68	1,64	598,4	11
69	1,63	598,4	11
70	1,55	562,4	11
71	1,55	562,4	11
72	1,05	562,4	12
73	1,04	562,4	12
74	1,48	548,5	11
75	1,64	613,4	15
76	1,62	625,5	15
77	1,81	527,4	17
77a	1,73	527,5	15
77b	1,73	527,5	15
77c	1,73	527,5	15
77d	1,73	527,5	15
78	1,52	513,4	15
78a	1,57	513,5	15
78b	1,56	513,5	15
78c	1,56	513,5	15
78d	1,57	513,5	15
79	1,55	513,4	15
80	1,41	499,4	15
81	1,14	534,78	13

№ соед.	Rt	$[M+1]^+$	Метод LCMS
82	1,16	578,84	13
83	1,48	522,4	16
84	2,681	548,2	1
85	3,399	578,2	1
86	2,771	578,2	1
87	2,734	564,2	1
88	1,11	520,82	13
89	1,21	520,85	13
90a	1,6	534,6	15
90b	1,6	534,6	15
91	1,92	604,5	16
92	1,69	549,4	16
93	1,72	555,4	17
94	1,49	520,5	15
95	3,774	506,4	1
96	1,67	542,4	17
97	1,67	518,4	17
98	1,73	520,4	17
99	1,15	534,89	13
100	1,15	534,89	13
101	2,739	563,2	1
102	2,579	534,2	1
103	1,44	508,4	11
104	1,45	520,5	16
105	2,989	520,1	1
106	2,858	652,1	1
107	0,9	560,3	13
108	2,77	652,2	1
109	2,435	521,4	1
110	2,220	520,1	1
111	2,262	564,2	1
112	2,644	548,1	1
113	2,645	548,2	1
114	1,36	506,4	30
116a	1,589	562,4	12
116b	1,503	564,4	12

№ соед.	Rt	$[M+1]^+$	Метод LCMS
117a	1,065	592,5	12
117b	1,068	592,5	12
118	1,044	548,4	11
119a	1,01	508,4	12
119b	0,998	508,4	12
120	2,536	506,1	1
121	3,083	576,2	1
122	3,068	562,2	1
123	2,954	578,2	1
124	1,38	556,09	13
125	1,36	593,06	13
126	1,52	602,07	13
127	1,36	546,4	30
128	1,58	568,4	16
128a	1,6	568,5	15
128b	1,6	568,5	15
128c	1,6	568,5	15
128d	1,6	568,5	15
129	7,343	548,2	1
130	1,76	562,6	15
131	1,8	562,6	15
132	1,8	562,6	15
133	1,76	562,6	15
134	1,45	507,6	15
134a	1,44	507,5	15
134b	1,41	507,5	15
134c	1,44	507,5	15
134d	1,44	507,5	15
135	2,986	574,2	1
136	2,813	578,2	1
137a	1,31	548,93	13
137b	1,4	548,83	13
138	1,85	507,4	16
138a	1,87	507,5	15
138b	1,88	507,3	15
139	1,45	520,4	16

№ соед.	Rt	$[M+1]^+$	Метод LCMS
139a	1,52	520,5	17
139b	1,52	520,5	17
140	1,535	562,5	11
141	1,4	566,98	13
142	1,589	562,5	11
143	1,562	562,6	11
144	1,45	507,4	16
145	1,59	562,5	17
146	1,66	562,4	30
147a	1,83	507,5	15
147b	1,83	507,5	15
148	3,885	506,4	1
149	2,493	577,2	1
150	1,046	548,4	11
151	1,03	548,4	11
152	2,979	589,5	1
153	1,97	563,4	16
154	1,96	563,4	16
155	1,531	587,4	11
156	1,16	534,87	13
157	3,635	589,5	2
158	1,5	592,4	11
159	1,546	574,4	11
160	1,83	576,5	30
161	1,37	571,09	13
162	1,071	562,4	11
163	1,068	562,3	11
164a	1,089	562,4	12
164b	1,088	562,4	12
165a	1,61	551,5	15
165b	1,62	551,6	15
166a	1,59	513,5	15
166b	1,59	513,5	15
167a	1,45	499,5	15
167b	1,45	499,5	15
168	2,628	563,2	2

№ соед.	Rt	$[M+1]^+$	Метод LCMS
169	1,51	534,4	16
169a	1,54	534,5	16
169b	1,49	534,5	16
170	2,853	577,2	2
171	2,826	534,1	3
172	1,48	621,9	13
173	1,51	593,95	13
174	1,42	619,8	13
175	1,003	534,3	11
176	1,005	534,3	11
177	1,01	564,4	11
178	1,52	588,4	30
179	1,65	588,5	16
180a	1,59	527,5	15
180b	1,6	527,5	15
181a	1,57	527,3	16
181b	1,56	527,4	16
182a	1,31	527,5	15
182b	1,31	527,5	15
183a	1,6	527,5	15
183b	1,6	527,5	15
184a	1,63	548,5	15
184b	1,63	548,6	15
184	1,6	548,4	16
185	1,54	562,4	16
186a	3,449	520,1	26
186b	2,803	520,1	27
187	3,634	546,1	3
188a	1,35	548,88	13
188b	1,44	548,67	13
189	1,41	562,5	17
190a	1,73	493,5	16
190b	1,73	493,5	15
191a	1,43	479,5	17
191b	1,42	479,5	17
192	1,47	547,3	16

№ соед.	Rt	$[M+1]^+$	Метод LCMS
193	2,2	505,97	13
194	2,22	505,95	13
195	1,3	534,88	13
196	2,977	506,1	6
197	1,056	557,4	12
198a	1,57	537,4	16
198b	1,57	537,4	16
199	2,569	506,2	8
200	2,708	548,1	9
201	2,758	548,2	9
202	1,37	577,97	13
203	1,55	607,9	13
204	1,46	633,9	13
205	1,61	521,5	17
205a	1,62	521,5	17
205b	1,63	521,5	17
206a	1,33	578,5	15
206b	1,32	578,6	15
207	1,3	549,95	13
208	3,334	546,2	9
209	3,370	546,1	9
210	2,685	548,2	9
211	2,734	548,2	9
212	2,588	520,1	9
213a	1,483	555,3	12
213b	1,481	555,3	12
214	1,37	552,4	16
214a	1,42	552,4	16
214b	1,37	552,4	16
215	1,29	534,88	13
216	2,763	548,2	19
217	1,38	563,87	13
218	1,39	563,8	13
219	1,27	549,7	13
220	2,755	546,1	20
221	1,648	562,4	12

№ соед.	Rt	$[M+1]^+$	Метод LCMS
222	2,796	548,2	20
223	3,000	546,1	21
224	1,24	552,4	30
224a	1,24	552,4	30
224b	1,23	552,4	30
225	1,55	619,4	31
226	1,63	562,5	16
227	1,7	562,6	30
228	1,65	562,5	16
229	1,67	562,5	16
230a	1,3	568,5	30
230b	1,29	568,5	30
231a	1,3	568,5	30
231b	1,29	568,5	30
232a	1,29	568,5	30
232b	1,29	568,5	30
233a	1,29	568,5	30
233b	1,3	568,5	30
234	3,200	562,2	22
235	1,51	591,9	13
236	1,079	562,4	12
237	1,47	606,85	13
238	2,277	534,4	22
239	2,431	521,4	22
240a	1,73	564,6	17
240b	1,73	564,5	17
241	1,528	548,4	12
242	1,535	548,4	12
244	1,44	592,69	13
245	1,36	590,8	13
246	1,104	576,5	12
247	1,109	576,4	12
248	1,437	564,4	12
249	1,41	590,61	13
250	1,34	578,56	13
251	1,3	576,59	13

№ соед.	Rt	$[M+1]^+$	Метод LCMS
252a	2,618	565,5	28
252b	2,632	565,5	28
253a	2,789	551,2	29
253b	2,778	551,1	18
254	2,474	548,4	22
255	2,552	562,4	22
256	2,770	562,5	22
257	2,710	521,4	23
258	2,932	576,5	23
259	2,840	562,5	26
260	3,092	562,4	25
261	0,81	517	15
262	0,74	503	16
263	0,68	519	16
264	0,7	519	15
265	0,79	491	15
266	0,67	519	16
267	0,75	535	16
268	0,67	521	16
269	0,69	521	16
270	0,7	522	15
271	0,66	521	16
272	0,68	535	16
273	0,65	519	16
274	0,65	521	16
275	0,64	521	16
276	0,69	535	16
277	0,66	521	16
278	0,67	521	16
279	0,77	505	16
280	0,85	519	15
281	0,69	523	16
282	0,65	521	16
283	0,81	542	16
284	0,76	501	16
285	0,73	489	16

№ соед.	Rt	$[M+1]^+$	Метод LCMS
286	0,79	479	16
287	0,74	479	16
288	0,76	479	16
289	0,78	493	16
290	0,73	506	16
291	0,76	520	16
292a	0,83	534	16
292b	0,77	534	16
293a	0,83	534	16
293b	0,77	534	16
294a	0,72	546	16
294b	0,73	546	16
295	0,73	534	16
296	0,81	560	16
297	0,87	575	15
298	0,83	575	15
299	0,84	549	15
300	0,78	575	15
301	0,82	549	15
302	0,83	549	15
303	0,75	575	15
304	0,73	547	15
305	0,7	533	15
306	0,75	547	15
307	0,71	510	15
308	0,87	491	15
309a	0,85	533	15
309b	0,75	533	15
310	0,81	573	15
311	0,74	559	15
311a	1,42	558,5	17
311b	1,41	558,5	17
312	0,66	575	15
313	0,68	591	15
313a	1,31	590,6	17
313b	1,32	590,6	17

№ соед.	Rt	$[M+1]^+$	Метод LCMS
314	0,75	552	15
315	0,75	561	15
316	0,79	575	15
317	0,81	575	15
318	0,74	591	15
319	0,75	561	15
320	0,73	593	15
320a	1,39	592,6	17
320b	1,5	592,6	17
321	0,75	591	15
322	0,67	577	15
323	0,67	577	15
324	0,65	577	15
325	0,66	577	15
326	0,69	579	15
327	0,65	577	15
328	0,74	605	16
329	0,74	607	16
330	0,79	621	16
331	0,79	621	16
332	0,72	605	16
333	0,72	605	16
334	0,75	595	16
335	0,79	609	16
336	0,79	609	16
337	0,75	593	16
338	0,8	607	16
339	0,8	607	16
340	0,83	617	15
341	0,73	602,5	16
342	0,98	619	15
343	0,96	619	15
344	0,82	619	16
345	0,66	619	16
346	0,76	619	16
347	0,8	630	15

№ соед.	Rt	$[M+1]^+$	Метод LCMS
348	0,84	646	15
349	0,71	617	15
350	0,76	633	15
351a	6,47	544,4	32
351b	7,78	544,4	32
352a	1,4	560,6	17
352b	1,39	560,6	17
353a	1,34	546,5	17
353b	1,34	546,5	17
354	1,46	574,6	17
357	0,69	537,4	32
358	0,65	535,4	32
359	0,65	535,4	32
360	0,67	535,3	32
361	0,68	535,4	32
362a	1,35	549,6	15
362b	1,3	549,6	15
363a	1,53	549,5	16
363b	1,55	549,5	16
364a	1,35	549,5	17
364b	1,34	549,5	17
365a	1,65	551,5	17
365b	1,65	551,6	17
366	3,53	565,2	2
367	3,53	565,2	2
368	3,52	565,2	2
369	4,94	565,4	39
370	0,707	585,1	37
371	0,703	585,2	37
372	0,693	585,2	37
373	0,701	585,1	37
374	0,658	585,2	37
375	0,658	585,1	37
378	1,69	606,84	14
380	1,74	620,89	14
383	2,11	592,5	15

№ соед.	Rt	$[M+1]^+$	Метод LCMS
386	1,464	618,3	14
387	0,708	620,4	37
388	0,708	620,4	37
392	1,490	624,3	14
394	2,29	606,4	15
395	4,560	606,5	39
396	4,635	606,5	39
398	0,689	592,3	37
399	0,693	592,3	37
400	2,10	620,5	15
401	2,00	606,5	15
402	0,758	620,5	37
403	0,757	620,4	37
407	1,83	563,4	15
414	1,97	620,5	14
415	1,98	620,4	14
420	0,701	606,2	37
421	0,699	606,2	37
422	0,664	634,9	37
423	0,660	634,9	37
428	2,754	620,5	1
429	1,37	492,4	16
431	1,37	492,4	15
433	1,12	520,5	14
434	0,334	492,3	14
435	0,409	492,3	14
437	0,609	466,3	37
438	0,364	518,3	14
441	0,566	506,2	37
442	0,321	520,3	37
443	0,427	520,3	37
449	0,351	506,4	40
444	0,609	466,3	37
446	1,35	504,4	15
448	0,98	506,4	35
452	0,595	492,2	37

№ соед.	Rt	$[M+1]^+$	Метод LCMS
453	0,591	492,3	37
454	0,396	522,3	38
456	1,41	520,4	15
457	1,35	506,4	15
458	0,321	520,3	37
459	0,427	520,3	37
468	1,69	520,2	14
469	1,68	520,54	14
486	0,665	620,3	37
487	0,743	606,8	37
488	0,577	520,3	37
489	2,24	613	15
490	1,44	513,4	15
491	1,487	592,3	14
492	1,51	592,9	14
497	1,95	563,4	15
498	4,209	549,4	39
499	4,282	549,5	39
500	4,266	622,6	39
503	1,33	423,3	15
504	1,34	423,3	31
505	1,33	423,3	15
507	1,33	423,3	15
508	1,29	423,3	15
509	1,34	423,4	34
510	1,34	423,4	34
516	1,08	535,5	35
517	1,09	523,3	35
519	1,51	547,5	34
520	0,74	551	36
521	1,76	560,5	34
522	1,33	423,3	15
525	0,765	640,3	37
526a	0,681	563,3	37
526b	0,674	563,3	37
527	0,76	452	36

№ соед.	Rt	$[M+1]^+$	Метод LCMS
528	1,44	507,4	34
529	1,00	565	36
530	0,61	465	36
532	1,30	565	35
533	0,68	493	36
534	1,51	466,3	16

Аналитическая СФХ

Общая процедура для способов СФХ

Измерения СФХ проводили с использованием аналитической системы сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ), состоящей из бинарного насоса для подачи углекислого газа (CO_2) и модификатора, автодозатора, колоночного термостата, детектора с диодной матрицей, оснащенного проточной ячейкой высокого давления до 400 бар. При установке с масс-спектрометром (МС) поток из колонки доводили до (МС). Специалисту в данной области известны параметры настройки (например, диапазон сканирования, время ожидания…) для получения ионов, позволяющих идентифицировать номинальную моноизотопную молекулярную массу (MW) соединения. Сбор данных осуществляли с использованием соответствующего программного обеспечения.

Таблица 1c. Методы аналитической СФХ (поток, выраженный в мл/мин; температура колонки (Т) в °С; время прогона в минутах, обратное давление (BPR) в барах или фунт-силах на квадратный дюйм (psi). «ACN» означает ацетонитрил; «MeOH» означает метанол; «EtOH» означает этанол; «изо-$PrNH_2$» означает изопропиламин. Все остальные сокращения, используемые в таблице ниже, определены ранее

Код метода	**Колонка**	**Подвижная фаза**	**Градиент**	**Расход -(мл/мин) — Колонка Т (°С)**	**Время прогона (мин) --- обратное давление (бар)**
1	Колонка Daicel Chiralpak® AD3 (3,0 мкм,	A: сверхкритический CO_2 B: изо-PrOH +	От 10% до 50% B в течение 6 мин, удержание 3,5 мин	2,5 ------- 40	9,5 ------- 130

	150 × 4,6 мм)	0,2% изо-$PrNH_2$			
2	Колонка Daicel Chiralpak® IG3 (3,0 мкм, 150 × 4,6 мм)	A: сверхкритический CO_2 B: EtOH + 0,2% изо-$PrNH_2$	От 10% до 50% B в течение 6 мин, удержание 3,5 мин	2,5 ------- 40	9,5 ------- 130

ЯМР:

Способы ЯМР

Некоторые эксперименты ЯМР проводили на спектрометре Bruker Avance III 400 при температуре окружающей среды (298,6 K) с использованием внутренней блокировки дейтерия, оснащенном 5 мм зондирующей головкой BBO 400MHz S1 с z-градиентами, работающем на частотах 400 МГц для протона и 100 МГц для углерода. Химические сдвиги (d) представлены в частях на миллион (ч/млн). Значения J выражены в Гц.

Некоторые эксперименты ЯМР проводили на спектрометре Varian 400-MR при температуре окружающей среды (298,6 K) с использованием внутренней блокировки дейтерия, оснащенном зондирующей головкой Varian 400 4NUC PFG с z-градиентами, работающем на частотах 400 МГц для протона и 100 МГц для углерода. Химические сдвиги (d) представлены в частях на миллион (ч/млн). Значения J выражены в Гц.

Некоторые эксперименты ЯМР проводили на спектрометре Varian 400-VNMRS при температуре окружающей среды (298,6 K) с использованием внутренней блокировки дейтерия, оснащенном зондирующей головкой Varian 400 ASW PFG с z-градиентами, работающем на частотах 400 МГц для протона и 100 МГц для углерода. Химические сдвиги (d) представлены в частях на миллион (ч/млн). Значения J выражены в Гц.

Номер соединения	**Данные ЯМР**
Соединение 8	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) 8,43–8,33 (м, 1H), 7,92 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,65–7,62 (м, 1H), 7,50–7,42 (м, 2H), 7,27–7,22 (м, 1H), 6,54 (с, 3,0H), 4,43–4,36 (м, 0,54H), 3,52–3,46 (м, 0,55H), 3,37–3,35 (м, 4H), 2,93–2,89 (м, 2H), 2,63–2,58 (м, 6H), 2,36–2,34 (м, 8H), 1,96 (с, 3H), 1,84 (с, 6H), 1,48–1,36 (м, 5H), 0,96–0,83 (м, 9H), 0,46–0,16 (м, 3H).
Соединение 8a	^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) = 8,46 (с, 1H), 8,41 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,70–7,64 (м, 1H), 7,55–7,43 (м, 2H), 7,38 (дд, J = 2,4, 8,0 Гц, 1H), 3,84–3,46 (м, 8H), 3,26–3,07 (м, 4H), 2,89–2,71 (м, 4H), 2,69–2,47 (м, 9H), 2,31 (с, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,96–1,54 (м, 5H), 1,31 (д, J = 18,0 Гц, 1H), 1,13–0,83 (м, 9H), 0,69–0,20 (м, 2H)
Соединение 9a	^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) = 8,43–8,34 (M, 1H), 7,93 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,66–7,60 (м, 1H), 7,47–7,40 (м, 1H), 7,37–7,31 (м, 2H), 3,54 (д, J = 18,0 Гц, 4H), 3,10–2,91 (м, 3H), 2,81–2,67 (м, 6H), 2,51–2,33 (м, 8H), 2,09 (с, 3H), 2,03 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 1,75–1,40 (м, 4H), 1,31 (д, J = 18,0 Гц, 5H), 1,05–0,88 (м, 9H), 0,53 (с, 1H), 0,22 (дд, J = 6,4, 12,0 Гц, 2H)

Соединение 32a	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) 8,42–8,34 (м, 1H), 7,93–7,92 (м, 1H), 7,65–7,62 (м, 1H), 7,48–7,41 (м, 2H), 7,18–7,15 (м, 1H), 4,42–4,38 (м, 0,54H), 3,50–3,45 (м, 0,55H), 3,37 (с, уш, 5H), 3,07–3,05 (м, 2H), 2,89–2,81 (м, 2H), 2,60–2,56 (м, 5H), 2,33–2,30 (м, 2H), 2,18–2,11 (м, 4H), 1,96 (с, 3H), 1,87 (с, 10H), 1,67–1,60 (м, 2H), 1,52–1,47 (м, 1H), 0,94–0,81 (м, 7H), 0,48–0,18 (м, 1H).
Соединение 43	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) д 8,43–8,34 (м, 1H), 7,94–7,92 (м, 1H), 7,65–7,62 (м, 1H), 7,50–7,42 (м, 2H), 7,28–7,22 (м, 1H), 4,41–4,39 (м, 0,5H), 3,80 (дд, J = 7,2 Гц; 3,6 Гц, 2H), 3,51–3,48 (м, 1H), 3,31–3,23 (м, 2,5H), 2,93–2,86 (м, 2H), 2,68–2,66 (м, 1H), 2,61–2,58 (м, 5H), 2,55–2,51 (м, 0,5H), 2,48–2,46 (м, 0,5H), 2,44–2,37 (м, 1,5H), 2,34 (с, 1,5H), 2,33–2,18 (м, 3H), 1,96–1,95 (м, 1H), 1,68–1,60 (м, 3H), 1,49–1,45 (м, 1H), 1,16–1,06 (м, 2H), 0,96–0,94 (м, 2,5H), 0,48–0,47 (м, 1H), 0,20–0,17 (м, 1,5H).
Соединение 51	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): δ 8,43–8,34 (м, 1H), 7,94–7,92 (м, 1H), 7,67–7,62 (м, 1H), 7,50–7,42 (м, 2H), 7,28–7,22 (м, 1H), 4,42–4,39 (м, 0,43H), 4,34–4,31 (м, 1H), 3,78–3,74 (м, 1H), 3,51–3,46 (м, 0,53H), 3,00–2,84 (м, 3H), 2,71–2,55 (м, 7H), 2,48–2,34 (м, 4H), 2,28–2,14 (м, 3H), 2,00–1,90 (м, 4H), 1,75–1,65 (м, 3H), 1,50–1,44 (м, 1H), 1,06–0,84 (м, 5H), 0,48–0,17 (м, 3H).
Соединение 51a	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, 27 °C) δ ч/млн 0,18–0,53 (м, 3 H), 0,89–1,29 (м, 5 H), 1,68–1,89 (м, 3 H), 1,98 (д, J = 1,3 Гц, 4 H), 2,07–2,29 (м, 1 H), 2,37 (с, 1 H), 2,57 (с, 2 H), 2,63 (с, 3 H), 2,94–3,15 (м, 6 H), 3,48–3,54 (м, 0,5 H), 3,56–3,75 (м, 2 H), 3,76–3,86 (м, 1 H), 4,35 (уш. д, J = 14,3 Гц, 2 H), 4,38–4,42 (м, 0,5 H), 7,32–7,42 (м, 1 H), 7,44–7,54 (м, 2 H), 7,62–7,71 (м, 1 H), 7,97 (д, J = 5,5 Гц, 1 H), 8,34–8,47 (м, 1 H), 10,01–10,48 (м, 1 H).
Соединение 59	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ = 8,56–8,25 (м, 1H), 8,04–7,82 (м, 1H), 7,70–7,58 (м, 1H), 7,56–7,38 (м, 2H), 7,33–7,17 (м, 1H), 4,49–4,35 (м, 0,5H), 4,35–4,24 (м, 1H), 4,10–3,93 (м, 2H), 3,82–3,66 (м, 1H), 3,55–3,37 (м, 0,5H), 3,27–3,21 (м, 3H), 2,99–2,79 (м, 3H), 2,73–2,55 (м, 7H), 2,43–2,30 (м, 3H), 2,30–2,09 (м, 4H), 2,04–1,84 (м, 1H), 1,81–1,59 (м, 3H), 1,54–1,36 (м, 1H), 1,12–0,81 (м, 5H), 0,63–0,10 (м, 3H).
Соединение 60	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ = 8,48–8,27 (м, 1H), 7,98–7,90 (м, 1H), 7,72–7,60 (м, 1H), 7,53–7,40 (м, 2H), 7,31–7,19 (м, 1H), 4,48–4,33 (м, 0,5H), 4,33–4,23 (м, 1H), 4,08–3,92 (м, 2H), 3,66–3,57 (м, 1H), 3,55–3,42 (м, 0,5H), 3,08–2,79 (м, 3H), 2,74–2,55 (м, 7H), 2,43–2,11 (м, 6H), 2,06–1,82 (м, 1H), 1,80–1,61 (м, 3H), 1,56–1,37 (м, 1H), 1,16–0,82 (м, 5H), 0,62–0,09 (м, 3H).
Соединение 117a	^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) 8,44–8,32 (м, 1H), 7,92 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,67–7,59 (м, 1H), 7,47–7,39 (м, 1H), 7,38–7,30 (м, 2H), 4,52–4,46 (м, 0,5H), 4,22–4,07 (м, 2H), 3,92–3,84 (м, 1H), 3,63–3,54 (м, 0,5H), 3,39 (с, 3H), 3,11–2,80 (м, 4H), 2,79–2,48 (м, 9H), 2,46–1,85 (м, 6H), 1,84–1,74 (м, 1H), 1,72–1,51 (м, 2H), 1,30–1,12 (м, 2H), 1,10–0,87 (м, 6H), 0,59–0,18 (м, 3H)

Соединение 125	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн -0,04 (уш. д, J = 2,1 Гц, 1 H), 0,13–0,22 (м, 2 H), 0,36–0,60 (м, 1 H), 0,85–0,88 (м, 1 H), 0,90–0,99 (м, 3 H), 1,24 (уш. с, 1 H), 1,29 (с, 6 H), 1,41–1,53 (м, 1 H), 1,64 (уш. д, J = 1,7 Гц, 1 H), 1,67–1,75 (м, 2 H), 1,87–2,02 (м, 1 H), 2,13–2,28 (м, 3 H), 2,32–2,42 (м, 3 H), 2,56–2,63 (м, 5 H), 2,64–2,74 (м, 1 H), 2,77–3,01 (м, 3 H), 3,14–3,27 (м, 1 H), 3,38–3,58 (м, 1 H), 4,33–4,48 (м, 1 H), 5,30 (с, 1 H), 7,23 (д, J = 8,2 Гц, 1 H), 7,28 (с, 1 H), 7,42–7,51 (м, 2 H), 7,61–7,68 (м, 1 H), 7,93 (д, J = 7,9 Гц, 1 H), 8,30–8,47 (м, 1 H), 8,34 (с, 1 H), 8,43 (д, J = 2,6 Гц, 1 H)
Соединение 169a	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, 27 °C) d ч/млн 0,12–0,25 (м, 2 H), 0,36–0,63 (м, 1 H), 0,81–1,12 (м, 5 H), 1,33–1,55 (м, 1 H), 1,59–2,06 (м, 4 H), 2,08–2,27 (м, 4 H), 2,34 (с, 5 H), 2,56–2,65 (м, 5 H), 2,79–3,16 (м, 4 H), 3,42 (с, 1 H), 4,32–4,48 (м, 1 H), 7,18–7,31 (м, 1 H), 7,32–7,54 (м, 3 H), 7,57–7,72 (м, 1 H), 7,86–7,99 (м, 1 H), 8,27–8,51 (м, 1 H)
Соединение 228	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, 100 °C) d ч/млн 0,25–0,89 (м, 6 H), 0,95 (с, 2 H), 1,04 (с, 3 H), 1,39–1,52 (м, 1 H), 1,61–1,72 (м, 2 H), 1,78–1,85 (м, 1 H), 1,87–1,95 (м, 2 H), 1,97 (с, 3 H), 2,09 (дд, J = 12,1, 4,5 Гц, 1 H), 2,16 (квин, J = 6,2 Гц, 1 H), 2,25 (кв, J = 8,4 Гц, 1 H), 2,41 (уш. с, 1,5 H ротамер), 2,51–2,52 (м, 1 H), 2,60 (с, 1,5 H ротамер), 2,62–2,65 (м, 3 H), 2,72 (уш. дд, J = 14,9, 9,3 Гц, 1 H), 3,02–3,11 (м, 2 H), 3,51–3,62 (м, 0,5 H ротамер), 3,64–4,33 (м, 4 H), 4,35–4,44 (м, 0,5 H ротамер), 7,25 (с, 1 H), 7,35 (дд, J = 8,5, 3,0 Гц, 1 H), 7,43 (тд, J = 8,5, 3,0 Гц, 1 H), 7,58 (дд, J = 8,8, 5,0 Гц, 1 H), 7,94 (уш. с, 1 H), 8,29–8,44 (м, 1 H)
Соединение 365b	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, 27 °C) δ ч/млн 0,28 (уш. д, J = 6,2 Гц, 1 H), 0,39 (уш. д, J = 6,4 Гц, 1 H), 0,68 (д, J = 6,3 Гц, 1 H), 0,74–0,83 (м, 2 H), 0,83–0,91 (м, 2 H), 0,91–1,00 (м, 2 H), 1,04–1,16 (м, 2 H), 1,42–1,52 (м, 1 H), 1,56–1,67 (м, 3 H), 1,92–2,02 (м, 1 H), 2,17–2,29 (м, 3 H), 2,32–2,48 (м, 2 H), 2,52–2,65 (м, 5 H), 2,81–2,92 (м, 3 H), 2,96 (уш. дд, J = 13,6, 5,7 Гц, 1 H), 3,10 (уш. дд, J = 13,6, 6,2 Гц, 1 H), 3,18–3,30 (м, 3 H), 3,39–3,62 (м, 2 H), 3,67–3,89 (м, 3 H), 4,57–4,77 (м, 1 H), 7,24–7,29 (м, 1 H), 7,37–7,56 (м, 2 H), 7,56–7,64 (м, 1 H), 7,90–7,94 (м, 1 H), 8,26–8,37 (м, 1 H)

ДСК

Для ряда соединений температуры плавления определяли с помощью прибора TA (Discovery DSC 250 или DSC 2500). Температуры плавления измеряли с температурным градиентом 10 °C/минута. Максимальная температура составляла 300 °C. Значения представляют собой значения возникновения пика плавления.

XPRD

Соединение 51 в виде кристаллической формы свободного основания

Соединение 51 в виде кристаллической формы свободного основания может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой.

Порошковую рентгенографию (XRPD) выполняли на дифрактометре PANalytical Empyrean. Соединение загружали в держатель образца с кремниевой пластиной с нулевым фоном, осторожно прижимая образец порошка к плоской поверхности.

Пробы анализировали на XRPD с использованием следующего метода:
Излучение: Cu K-Alpha (λ = 1,5418 Å)
Напряжение/ток трубки: 45 кВ/40 мА
Щель расходимости: 1/8°
Геометрия: Брегг-Брентано
Режим сканирования: непрерывное сканирование
Диапазон сканирования: 3–40° 2θ
Размер шага: 0,013° 2θ
Скорость сканирования: 20,4 с/шаг
Вращение: Вкл.
Детектор: PIXcel^{1D}

Специалисту в данной области будет понятно, что дифрактограммы и положения пиков, как правило, по существу не зависят от используемого дифрактометра и того, использовался ли какой-либо конкретный способ калибровки. Как правило, положения пиков могут отличаться на величину около ±0,2° 2θ или менее. Интенсивности (и относительные интенсивности) каждого конкретного дифракционного пика могут также варьировать в зависимости от различных факторов, включая, без ограничений, размер частиц, ориентацию, чистоту пробы и т. д.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит пики при 9,3, 12,6, 15,7, 21,9 и 22,5° 2θ ± 0,2° 2θ. Порошковая рентгеновская дифрактограмма может дополнительно содержать по меньшей мере один пик, выбранный из 8,1, 11,6, 13,2, 16,8, 18,5, 18,7, 19,2, 19,9, 20,5° 2θ ± 0,2° 2θ.

Соединение 51 в виде кристаллической формы свободного основания может дополнительно характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более пиков, выбранных из пиков, указанных в таблице 2a.

Соединение 51 в виде кристаллической формы свободного основания может дополнительно характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики, указанные в таблице 2a, причем относительная интенсивность пиков составляет более чем около 2%, предпочтительно более чем около 5%, более

предпочтительно более чем около 10%, более предпочтительно более чем около 15%. Однако специалисту в данной области будет понятно, что относительная интенсивность пиков может варьироваться между различными образцами и различными измерениями на одном и том же образце.

Соединение 51 в виде кристаллической формы свободного основания может дополнительно характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, как показано на Фиг. 1.

В таблице 2а приведен перечень пиков и относительная интенсивность для порошковой рентгеновской дифрактограммы соединения 51 в виде кристаллической формы свободного основания:

№	Полож. (° 2θ)	Отн. инт. (%)	№	Полож. (° 2θ)	Отн. инт. (%)
1	7,411	4,6	16	18,744	63,6
2	8,056	31,4	17	19,15	48,8
3	9,304	100	18	19,57	16,4
4	9,893	18,2	19	19,912	32,2
5	11,574	28,1	20	20,503	38,2
6	11,969	6,4	21	21,881	65,4
7	12,598	55,9	22	22,485	57,1
8	13,163	37,6	23	23,693	13
9	14,804	7,9	24	24,205	5,6
10	15,723	89,6	25	24,915	15,2
11	16,195	24,4	26	25,401	19,6
12	16,762	34,5	27	26,068	5,3
13	17,076	21,2	28	26,400	14,5
14	17,694	9,5	29	28,276	8
15	18,454	33,2	30	28,499	11

Форма кристаллической соли HCl соединения 51a (соль тригидрата моно HCl)

Форма кристаллической соли HCl соединения 51a (соль тригидрата моно HCl) может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой.

Порошковую рентгенографию (XRPD) выполняли на дифрактометре PANalytical Empyrean. Соединение загружали в держатель образца с кремниевой пластиной с нулевым фоном, осторожно прижимая образец порошка к плоской поверхности.

Пробы анализировали на XRPD с использованием следующего метода:
Излучение: Cu K-Alpha (λ = 1,5418 Å)
Напряжение/ток трубки: 45 кВ/40 мА

Щель расходимости: 1/8°
Геометрия: Брегг-Брентано
Режим сканирования: непрерывное сканирование
Диапазон сканирования: 3–40° 2θ
Размер шага: 0,013° 2θ
Скорость сканирования: 20,4 с/шаг
Вращение: Вкл.
Детектор: PIXcel^{1D}

Специалисту в данной области будет понятно, что дифрактограммы и положения пиков, как правило, по существу не зависят от используемого дифрактометра и того, использовался ли какой-либо конкретный способ калибровки. Как правило, положения пиков могут отличаться на величину около ±0,2° 2θ или менее. Интенсивности (и относительные интенсивности) каждого конкретного дифракционного пика могут также варьировать в зависимости от различных факторов, включая, без ограничений, размер частиц, ориентацию, чистоту пробы и т. д.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит пики при 5,2, 13,2, 14,1, 18,8 и 20,3° 2θ ± 0,2° 2θ. Порошковая рентгеновская дифрактограмма может дополнительно содержать по меньшей мере один пик, выбранный из 9,7, 10,0, 15,4, 15,8, 18,3, 21,3, 24,3° 2θ ± 0,2° 2θ.

Соединение 51a может дополнительно характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более пиков, выбранных из пиков, указанных в таблице 2b.

Соединение 51a может дополнительно характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики, указанные в таблице 2b, причем относительная интенсивность пиков составляет более чем около 2%, предпочтительно более чем около 5%, более предпочтительно более чем около 10%, более предпочтительно более чем около 15%. Однако специалисту в данной области будет понятно, что относительная интенсивность пиков может варьироваться между различными образцами и различными измерениями на одном и том же образце.

Соединение 51a также может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу такой, как показано на Фиг. 2.

В таблице 2b представлен перечень пиков и относительная интенсивность для порошковой рентгеновской дифрактограммы соединения 51a.

№	Полож. (° 2θ)	Отн. инт. (%)	№	Полож. (° 2θ)	Отн. инт. (%)
1	5,151	36	13	19,505	16,6
2	9,749	37,2	14	20,305	100
3	9,984	58,9	15	21,331	16,6
4	13,217	34	16	21,855	6,8
5	14,095	64,4	17	22,905	4,5
6	15,393	20,4	18	23,419	8,2
7	15,842	16,4	19	24,310	17,4
8	16,315	10,4	20	25,136	10,6
9	17,471	10,1	21	25,595	7,1
10	18,296	19,4	22	26,529	12,9
11	18,810	34,3	23	29,496	4,5
12	19,19	10,8	24	30,179	6,1

Динамическая сорбция паров (DVS)

Анализ поглощения влаги (DVS) проводили с использованием аппарата для определения динамической сорбции паров ProUmid GmbH & Co. KG Vsorp Enhanced. Результаты представлены на Фиг. 3 и Фиг. 4. Профиль влажности оценивали, отслеживая адсорбцию/десорбцию пара в диапазоне относительной влажности от 0 до 90% при 25 °C. Критерии равновесия массы образца были установлены на уровне изменения ≤0,01% за 45 минут с минимальным и максимальным временем акклимации 50 минут и 120 минут соответственно. Профиль влажности состоял из 2 циклов адсорбции/десорбции пара.

Изменение DVS на массовом графике кристаллической формы соли HCl (соединение 51a) показывает, что кристаллическая форма является гигроскопичной, при этом содержание воды изменяется в зависимости от относительной влажности, и происходит быстрая дегидратация при относительной влажности ниже 10% до полностью дегидратированного состояния при 0% ОВ. В диапазоне влажности 20–90% относительной влажности кристаллическая форма медленно и обратимо адсорбирует и десорбирует влагу в среднем до 2,5% по массе. На основании DVS кристаллическая форма соли HCl в равновесном состоянии может содержать около 3 эквивалентов воды (8,5–9,5% общей массы влаги) при обычном уровне влажности окружающей среды от 40% до 75% ОВ. XRPD-рентгенограмма, полученная после испытания DVS, была

сопоставима с таковой для исходного материала. Не наблюдалось никаких признаков изменения твердой формы.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

1) Анализ гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF) взаимодействия менин/MLL

В необработанный белый 384-луночный микротитрационный планшет добавляли 40 нл 200X испытуемого соединения в DMSO и 4 мкл 2X менина, меченного хелатом тербия (получение см. ниже) в аналитическом буфере (40 мМ Трис HCl, pH 7,5, 50 мМ NaCl, 1 мМ DTT (дитиотреитол) и 0,05% Pluronic F-127). После инкубации тестируемого соединения и меченного хелатом тербия менина в течение 30 мин при температуре окружающей среды добавляли 4 мкл 2X пептида FITC-MBM1 (FITC-β-аланин-SARWRFPARPGT-NH_2) («FITC» означает флуоресцеин изотиоцианат) в аналитическом буфере, микротитрационный планшет центрифугировали при 1000 об/мин в течение 1 мин, а смеси для анализа инкубировали в течение 15 мин при температуре окружающей среды. Относительное количество комплекса менин·FITC-MM1, присутствующего в анализируемой смеси, определяли посредством измерения гомогенной флуоресценции с разрешением по времени (HTRF) флуорфорной пары донор/акцептор с помощью считывателя микропланшетов EnVision (возбуждение 337 нм / длина волны излучения тербия 490 нм / длина волны излучения FITC 520 нм) при температуре окружающей среды. Степень резонансного переноса энергии флуоресценции (величина HTRF) выражается как отношение интенсивностей флуоресцентного излучения флуорофоров FITC и тербия (F^{em} 520 нм / F^{em} 490 нм) Конечные концентрации реагентов в анализе связывания: 200 пМ меченного хелатом тербия менина, 75 нМ пептида FITC-MBM1 и 0,5% DMSO в аналитическом буфере. Титрование исследуемых соединений по принципу «доза-ответ» проводится по 11-точечной схеме четырехкратного последовательного разведения, начиная, как правило, с 10 мкМ.

Эффективность соединения определяли путем первого вычисления % ингибирования в каждой концентрации соединения в соответствии с уравнением 1:

% ингибирования = ((HC - LC) - ($HTRF^{соединения}$ - LC)) / (HC - LC)) *100 (*уравнение 1*),

Где LC и HC представляют собой значения HTRF для анализа в присутствии или отсутствие насыщающей концентрации соединения, которое конкурирует с FITC-MM1 за связывание с менином, а $HTRF^{соединение}$ представляет собой измеренное значение HTRF в присутствии тестируемого соединения. Значения HC и LC HTRF представляют собой среднее значение по меньшей мере 10 повторов на один планшет. Для каждого тестируемого соединения строили график зависимости % ингибирования от логарифма

концентрации тестируемого соединения, а значение IC50 получали в результате подгонки этих данных под уравнение 2:

% ингибирования = нижняя часть + (верх-низ)/(1+10^((logIC_{50}-log[cmpd])*h)) (*уравнение 2*),

где «низ» и «верх» представляют собой соответственно нижнюю и верхнюю асимптоты кривой зависимости доза-эффект, IC_{50} представляет собой концентрацию соединения, которая обеспечивает 50% ингибирование сигнала, а h представляет собой коэффициент Хилла.

Подготовка мечения менина криптатом тербия. Менин (метка 1-610-6xhis, 2,3 мг/мл в 20 мМ Hepes (2-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]этансульфоновая кислота), 80 мМ NaCl, 5 мМ DTT (дитиотреитол), pH 7,5) метили криптатом тербия следующим образом. 200 мкг менина подвергали замене буфера в 1x буфере Hepes. 6,67 мкМ менина инкубировали с 8-кратным молярным избытком NHS (N-гидроксисукцинимид)-тербия криптатом в течение 40 минут при комнатной температуре. Половину меченого белка очищали от свободной метки путем проведения реакции над колонкой NAP5 с буфером для элюирования (0,1 М Hepes, pH7 + 0,1% BSA (бычий сывороточный альбумин)). Другую половину элюировали 0,1 М фосфатно-солевым буфером (PBS), pH7. Было собрано 400 мкл элюента для каждой аликвоты и заморожено при -80 °C. Конечная концентрация белка менина, меченного тербием, составляла 115 мкг/мл в буфере Hepes и 85 мкг/мл в буфере PBS соответственно.

Белковая последовательность менина (SEQ ID NO: 1):

MGLKAAQKTLFPLRSIDDVVRLFAAELGREEPDLVLLSLVLGFVEHFLAVNRVIPTNV
PELTFQPSPAPDPPGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSREL
VKKVSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGTKLDSSGVAFAVVGACQALGLRDVH
LALSEDHAWVVFGPNGEQTAEVTWHGKGNEDRRGQTVNAGVAERSWLYLKGSYM
RCDRKMEVAFMVCAINPSIDLHTDSLELLQLQQKLLWLLYDLGHLERYPMALGNLA
DLEELEPTPGRPDPLTLYHKGIASAKTYYRDEHIYPYMYLAGYHCRNRNVREALQA
WADTATVIQDYNYCREDEEIYKEFFEVANDVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQGT
QSQGSALQDPECFAHLLRFYDGICKWEEGSPTPVLHVGWATFLVQSLGRFEGQVRQK
VRIVSREAEAAEAEEPWGEEAREGRRRGPRRESKPEEPPPPKKPALDKGLGTGQGAV
SGPPRKPPGTVAGTARGPEGGSTAQVPAPAASPPPEGPVLTFQSEKMKGMKELLVAT
KINSSAIKLQLTAQSQVQMKKQKVSTPSDYTLSFLKRQRKGLHHHHHH

2a) Анализ пролиферации

Антипролиферативный эффект тестируемых соединений ингибиторов взаимодействия белков менина/MLL оценивали в клеточных линиях лейкоза человека. Клеточная линия MOLM14 имеет транслокацию MLL и экспрессирует слитый с MLL белок MLL-AF9 соответственно, как и белок дикого типа из второго аллеля. Также были протестированы клетки OCI-AML3, несущие мутацию гена NPM1c. Клеточные линии с перестройкой MLL (например, MOLM14) и клеточные линии с мутацией NPM1c демонстрируют сигнатуры экспрессии генов HOXA/MEIS1, как у стволовых клеток. В качестве контрольной линии клеток, содержащей два аллеля дикого типа *MLL (KMT2A)*, использовали KO-52, чтобы исключить соединения, проявляющие общее цитотоксическое действие.

Клетки MOLM14 выращивали в среде RPMI-1640 (Sigma Aldrich) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (HyClone), деактивированной нагреванием, 2 мМ L-глутамина (Sigma Aldrich) и 50 скг/мл гентамицина (Gibco). Линии клеток KO-52 и OCI-AML3 размножали в альфа-MEM (Sigma Aldrich) с добавлением 20% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки (HyClone), 2 мМ L-глутамина (Sigma Aldrich) и 50 мкг/мл гентамицина (Gibco). В процессе культивирования количество клеток поддерживалось на уровне 0,3–2,5 млн клеток в мл, а число пассажей не превышало 20.

Для оценки антипролиферативного эффекта 200 клеток MOLM14, 200 клеток OCI-AML3 или 300 клеток KO-52 высевали в 200 мкл среды на лунку в 96-луночные круглодонные планшеты со сверхнизкой фиксацией (Costar, номер по каталогу 7007). Количество клеток для посева выбирали на основе кривых роста для обеспечения линейного роста на протяжении всего эксперимента. Исследуемые соединения добавляли в различных концентрациях, содержание DMSO нормировали к 0,3%. Клетки инкубировали в течение 8 суток при 37°C и 5% CO_2. Рост сфероидов измеряли в режиме реального времени с помощью визуализации живых клеток (IncuCyteZOOM, Essenbio, 4-кратный объектив), получая изображения на 8-й день. Конфлюэнтность (%) как показатель размера сфероида определяли с помощью встроенного аналитического инструмента

Для того чтобы определить влияние исследуемых соединений с течением времени, в каждой лунке рассчитывали конфлюэнтность как меру размера сфероидов. В качестве исходного уровня для LC (низкий контроль) использовали конфлюэнтность при наибольшей дозе эталонного соединения, а конфлюэнтность клеток, обработанных DMSO, использовали как 0% цитотоксичности (HC, высокий контроль).

Абсолютные значения IC_{50} рассчитывали как процент изменения конфлюэнтности следующим образом:

LC = низкий контроль: клетки, обработанные, например, 1 мкМ цитотоксического средства стауроспорина или, например, клетки, обработанные высокой концентрацией альтернативного эталонного соединения.

HC = высокий контроль: Средняя конфлюэнтность (%) (клетки, обработанные DMSO)

% эффекта = 100 – (100 * (образец – LC) / (HC – LC))

для расчета IC_{50} использовали GraphPad Prism (версия 7.00). Для построения графика зависимости % эффекта от Log10 концентрации соединения использовали уравнение «доза-ответ» с переменным наклоном и фиксацией максимума на 100%, а минимума на 0%.

2b) Анализ экспрессии мРНК MEIS1

Экспрессию мРНК MEIS1 при обработке соединением исследовали методом Quantigene Singleplex (Thermo Fisher Scientific). Эта технология позволяет проводить прямое количественное определение мРНК-мишеней с помощью зондов, гибридизирующихся с определенными интересующими последовательностями мишеней, а сигнал детектируется с помощью многорежимного планшетного ридера Envision (PerkinElmer). Для данного эксперимента использовали клеточную линию MOLM14. Клетки высевали в 96-луночные планшеты из расчета 3750 клеток на лунку в присутствии возрастающих концентраций соединений. После 48-часовой инкубации с соединениями клетки лизировали в буфере для лизиса и инкубировали в течение 45 минут при 55 °C. Лизаты клеток смешивали со специфическим зондом захвата MEIS1 человека или специфическим зондом RPL28 (Ribosomal Protein L28) человека в качестве контроля нормализации, а также с блокирующими зондами. Затем лизаты клеток переносили в гибридизационный планшет Custom Assay (Thermo Fisher Scientific) и инкубировали в течение 18–22 часов при 55 °C. Затем планшеты промывали для удаления несвязанных материалов и последовательно добавляли преамплификаторы, амплификаторы и меченый зонд. Сигналы (= количество генов) измеряли с помощью многорежимного планшетного ридера Envision. IC_{50} рассчитывали методом моделирования доза-ответ с использованием соответствующего программного обеспечения. Для всех генов, не являющихся домашними генами, ответ равнялся подсчетам с поправкой на фон и относительную экспрессию. Для каждого образца сигнал каждого исследуемого гена (с вычитанием фона) делился на сигнал нормализующего гена (RPL28 : с вычитанием фона). Кратность изменения рассчитывали путем деления нормализованных значений для обработанных образцов

на нормализованные значения для образца, обработанного DMSO. Кратность изменения каждого целевого гена использовали для расчета IC_{50}.

Таблица 3. Биологические данные — анализ методом гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF), анализ пролиферации и анализ экспрессии мРНК MEIS1

Номер соединения	**HTRF — инкубация 30 мин IC_{50} (мкМ)**	**MEIS1 IC_{50} (мкМ)**	**анализ сфероидов_MOLM14 IC_{50} (мкМ)**	**анализ сфероидов_OCI-AML3 IC_{50} (мкМ)**	**анализ сфероидов_KO-52 IC_{50} (мкМ)**
1	0,000033	0,004	0,002		7,5
2	0,000049	0,003	0,001		> 15
2a	0,000024	0,036			
3	0,000026	0,010	0,004		1,1
4	0,000016	0,011	0,005		3,0
4a	0,000301	0,247	0,132		7,8
4b	0,000094	0,006	0,003		0,5
6	0,000288	0,049	0,034		1,5
7	0,000305	0,158			
8	0,000365	0,023	0,011		2,4
8a	0,000024	0,013			
8b	~0,0073	0,044			
9	0,000138	0,023	0,013		5,6
9a	0,000016	0,006	0,002		0,6
9b	0,000975	0,042			
10	0,000021	0,017			
11	0,000034	0,006			
12	0,000018	0,005			
13	0,000124	0,006			
14	0,000054	< 0,0036			
15	0,000040	< 0,0008			
16	0,000051	0,070			
17	0,000031	0,048			
18a	0,000019	0,005			
18b	0,000017	0,110			
19a	0,000032	< 0,0033	0,003		> 15
19b	0,000065	0,128			
20	~0,00019	< 0,0017			
21	0,000052	< 0,0023	< 0,0018		2,0

Номер соединения	**HTRF — инкубация 30 мин IC_{50} (мкМ)**	**MEIS1 IC_{50} (мкМ)**	**анализ сфероидов_MOLM14 IC_{50} (мкМ)**	**анализ сфероидов_OCI-AML3 IC_{50} (мкМ)**	**анализ сфероидов_KO-52 IC_{50} (мкМ)**
22	0,000024	~0,011			
23	0,000070	0,007			
24	0,000057	0,071	0,013		8,5
25	0,000087	0,091			
26a	0,000036	0,007			
26b	~0,000036	0,029			
27a	0,000012	< 0,0041			
27b	0,000038	0,019			
27c	0,000038	0,040			
27d	0,000013	0,080			
28	0,000055	0,107			
28b	0,000042	0,162			
30	~0,00049	> 1			
31	0,000052	~0,47			
32a	0,000062	0,022	0,005		5,5
32b	0,000472	> 1			
33a	0,000070	0,011	0,010		3,0
33b	0,000030	0,023			
33c	0,000072	~0,42			
34a	0,000019	0,016			
34b	0,000092	0,025			
35a	0,000059	0,021			1,5
35b	0,000077	0,047			
36a	0,000030	0,016			0,6
36b	0,000052	0,019	0,003		0,5
37a	0,000126	0,027	0,008		0,8
37b	0,000237	0,028			
38a	0,000036	0,006	< 0,0018		0,8
38b	0,000013		0,002		1,2
39a	0,000034	0,005	0,002		> 15
39b	0,000052	0,035			
40a	0,000841	~0,54			
40b	0,000182	~0,68			
41	0,000202	0,015	0,014		1,4
42	0,000030	0,045	0,031		2,8
43	0,000027	0,024	0,014	0,023	3,3
44	0,000060	0,043	0,071		4,7
45	0,000054	0,056	0,053		6,2
46	0,000047	0,092			
47	0,000042	0,055			
48	0,000060	0,020			
49	0,000048	0,017	0,003		3,0

Номер соединения	HTRF — инкубация 30 мин IC_{50} (мкМ)	MEIS1 IC_{50} (мкМ)	анализ сфероидов_MOLM14 IC_{50} (мкМ)	анализ сфероидов_OCI-AML3 IC_{50} (мкМ)	анализ сфероидов_KO-52 IC_{50} (мкМ)
49a	0,000227	0,221	0,113		
49b	0,000060	0,009	0,003	0,007	4,1
50	0,000079	0,089	0,039		2,3
51	0,000042	0,011	0,008	0,024	1,9
51a	0,000024	0,011	0,013	0,070	1,2
58	0,000135	0,183	0,176		10,4
59	0,000054	0,009	0,011	0,012	2,1
60	< 0,0000095	0,007	0,013	0,013	2,7
61	0,000132	0,023	0,010		7,9
62	0,000085	0,014			
63	0,000176	0,083	0,053	0,121	5,9
64	0,000284	~0,039			
65	0,000079	0,045			
66	0,000037	0,046	0,018		7,7
67	~0,000043	~0,068	0,048		12,0
68	0,000043	0,032			
69	0,000049	0,017	0,005	0,021	11,0
70	0,000114	0,048	0,040	0,068	8,5
71	0,000202	0,048	0,083		> 15
72	0,000173	0,182			
73	0,000057	0,101			
74	0,000034	0,012	0,004		5,2
75	0,000059	0,119	0,009		2,0
76	0,000304				
77	0,000191	0,136	0,090		5,8
77a	0,000105	0,206	0,117		
77b	0,000070	0,132	0,081	0,128	1,9
77c	0,000546	0,669			
77d	0,000208	~0,26	0,197		> 15
78	0,000299	0,327	0,111		8,4
78a	0,001217	~0,69			
78b	0,000552	0,361			
78c	0,000382	0,416	0,200		
78d	0,000875	0,538			
79	0,000168		0,092		9,4
80	0,000116		0,099		7,2
81	0,000425	0,077	0,058	0,100	4,0
82	~0,000035	0,011			
83	0,001300	2,220			
84	0,000075	0,131	0,063	0,120	4,3
85	0,000113	0,022	0,012	0,022	2,2
86	0,000042	0,021	0,010	0,023	1,3
87	0,000042	0,027			

Номер соединения	HTRF — инкубация 30 мин IC_{50} (мкМ)	MEIS1 IC_{50} (мкМ)	анализ сфероидов_MOLM14 IC_{50} (мкМ)	анализ сфероидов_OCI-AML3 IC_{50} (мкМ)	анализ сфероидов_KO-52 IC_{50} (мкМ)
88	0,000093	0,140	0,096		
89	0,000183	~0,895			
90a	0,000391	~0,127			
90b	0,000263	0,103			
91	0,000155	0,094			
92	0,000219	0,052			
93	0,000418	~0,360			
94	0,000079	0,309			
95	0,000601	~0,914			
96	0,004571	3,691			
97	0,001971	1,607			
98	0,000747	~0,535			
99	0,000217	~0,792			
100	0,000165	0,434			
101	0,000041	0,007	0,041	0,008	3,1
102	0,003025	> 1			
103	0,003272	~5,12			
104	0,000147	0,254	0,275		> 15
105	0,000728	> 1			
106	0,000039	0,104			
107	0,000188	0,226			
108	0,000161	0,153			
109	0,000304	0,053			
110	0,001802	~1,07			
111	0,000745	~0,707			
112	0,000555	0,345			
113	0,000642	~0,493			
114	0,000173	0,487			
115	0,000021	0,011			
116a	0,000075	0,005	0,008	0,009	3,8
116b	0,000329	0,377			
117a	0,000088	0,007	0,005	0,007	1,6
117b	0,000270	0,411	0,300		
118	0,000139	0,117			
119a	0,000906	> 1			
119b	0,000569	> 1			
120	0,000054	0,149	0,539		
121	0,000049	0,013			
122	0,000050	0,018	0,012		
123	0,000052	0,031	0,016		
124	0,000156	0,114			
125	0,000027	0,016	0,011	0,012	7,0
126	0,000091	0,032	0,018		

Номер соединения	HTRF — инкубация 30 мин IC_{50} (мкМ)	MEIS1 IC_{50} (мкМ)	анализ сфероидов_MOLM14 IC_{50} (мкМ)	анализ сфероидов_OCI-AML3 IC_{50} (мкМ)	анализ сфероидов_KO-52 IC_{50} (мкМ)
128	0,000078	0,238	0,146		7,9
128a	0,000151	0,258	0,676		7,7
128b	0,000045	0,065	0,040		
128c	0,001006	~0,4869			
128d	0,000104	0,419	0,089		
129	0,000291	0,277			
130	0,001202	0,314			
131	0,000132	0,129			
132	0,001211	~0,5733			
133	0,000051	0,042			
134a	0,000032	0,086			
134b	0,000988	> 1			
134c	0,000073	0,119			
134d	0,000425	> 1			
135	~0,000056	0,007			
136	~0,000094	0,071	0,028	0,054	1,4
137a	0,000063	0,014	0,015	0,023	1,1
137b	~0,00034	0,043			
138	0,000067	0,047			
138a	0,000054	0,044	0,032	0,072	1,7
138b	0,000109	~0,258	0,086	0,222	3,7
139	0,000119	0,444			
139a	0,000122	~0,81			
139b	0,000087	0,716			
140	~0,00017	0,049	0,015		
141	0,000027	0,015			
142	0,000086	0,010			
143	0,000064	0,005			
144	0,000072	0,011	0,011		6,5
145	0,001056	~0,7485			
146	0,001220	> 1			
147a	0,000082	0,052	0,010		
147b	0,000073	~0,1048			
148	0,000086	0,238	0,088		
149	0,000037	0,023			
150	0,000430	> 1	1,474		
151	0,003773	1,351			
152	0,000053	0,197			
153	0,000077	0,077	0,035		7,9
154	0,000140	0,244	0,091		
155	0,000051	0,054	0,049		
156	0,000042	0,187	0,042		
157	0,000020	0,006	0,002		

Номер соединения	HTRF — инкубация 30 мин IC_{50} (мкМ)	MEIS1 IC_{50} (мкМ)	анализ сфероидов_MOLM14 IC_{50} (мкМ)	анализ сфероидов_OCI-AML3 IC_{50} (мкМ)	анализ сфероидов_KO-52 IC_{50} (мкМ)
158	0,000045	0,024	0,006		
159	0,000019	0,010	0,003		
160	0,004021	> 1			
161	0,000167	0,256	0,053		
162	0,000505	> 1	0,424		
163	0,000192	~0,623	0,456		
164a	0,000209	0,249	0,154		
164b	0,000025	0,017	0,010	0,012	10,4
165a	0,000173	~0,18			
165b	0,000070	0,038	0,004		1,9
166a	0,000084	0,038	0,049		
166b	0,000226	0,256	0,120		
167a	0,000190	> 1	0,210		
167b	0,000118	0,117	0,099		
168	0,000100	0,016	0,008		
169	0,000061	0,071	0,016		10,0
169a	0,000061	0,015	0,017		
169b	0,000195	~0,22	0,087		
170	0,000155	0,079	0,014		
171	0,000581	> 1	0,337		
172	0,000134	0,018	0,011		
173	0,000056	0,032	0,005		
174	0,000048	0,034	0,007		
175	0,001332	~1,05	0,234		
176	0,000200	0,306	0,046		
177	0,000109	0,268	0,035		
178	0,000055	0,014	0,012		2,9
179	0,000405	0,259			
180a	0,000143	0,117	0,039		7,2
180b	0,007291	~2,806			
181a	0,000066	0,111	0,044		4,1
181b	0,004582	1,914			
182a	0,000462	0,287			
182b	0,003095	1,767			
183a	0,000370	0,307			
183b	0,002614	~2,04			
184	0,000060		0,026		7,4
184a	0,000041	0,023	0,013	0,026	> 15
184b	0,000065	0,115	0,052	0,138	> 15
185	0,000097	0,044	0,023		11,0
186a	0,000447	0,419			
186b	0,000932	0,504			
187	0,001016	1,937			

Номер соединения	HTRF — инкубация 30 мин IC_{50} (мкМ)	MEIS1 IC_{50} (мкМ)	анализ сфероидов_MOLM14 IC_{50} (мкМ)	анализ сфероидов_OCI-AML3 IC_{50} (мкМ)	анализ сфероидов_KO-52 IC_{50} (мкМ)
189	0,000544	0,314	0,255		14,4
190a	0,000101	0,113	0,040		10,0
190b	0,000063	0,065	0,046		4,9
191a	0,000056	0,039	0,007		4,6
191b	0,000071	0,041	0,033		7,0
192	~0,000268	~0,403			
193	0,000071	0,041			
194	0,000072	0,066			
195	0,000153	0,156			
196	0,000190	0,438			
197	0,000046	0,008			
198a	0,000034	0,013	0,010	0,015	
198b	0,000085	0,107		0,156	> 15
199	0,000327	0,338	0,126		11,8
200	0,000909	~0,864	0,679		> 15
201	0,000063	0,047	0,031	0,035	
202	0,000081	0,025	0,007		3,4
203	0,000069	0,043	0,012		2,9
204	0,000091	0,079	0,016		1,6
205	0,000106	0,019	0,019		2,5
205a	0,000049	0,021	0,023		7,0
205b	0,000035	0,031	0,025		3,2
206a	0,000045	0,024	0,013		6,6
206b	0,000387	~0,524	0,148		> 15
207	0,000016	0,029	0,016		14,3
208	0,000147	0,281	0,224		> 15
209	0,000202	> 1	0,458		12,8
210	0,000602	> 1			
211	0,000032	0,113	0,169		> 15
212	0,000115	0,322	0,305		> 15
213a	0,000567	1,149			
213b	0,001629	~2,30			
214		> 1			
214a	0,001293	~0,605			
214b	0,011692	~7,28			
215	0,000291	0,299			
216	0,000187	0,100			
217	0,000039	0,021			
218	0,000094	0,048			
219	0,000039	0,032			
220	0,000932	> 1			
221	0,000311	0,109			
222	0,000103	0,259			

Номер соединения	**HTRF — инкубация 30 мин IC_{50} (мкМ)**	**MEIS1 IC_{50} (мкМ)**	**анализ сфероидов_MOLM14 IC_{50} (мкМ)**	**анализ сфероидов_OCI-AML3 IC_{50} (мкМ)**	**анализ сфероидов_KO-52 IC_{50} (мкМ)**
223	0,000239	0,279			
224	0,008656	~3,88			
224a	0,030697	> 1			
224b	0,002766	> 1			
225	0,000637	0,340			
226	0,000255	0,269			
227	0,000655	0,551			
228	0,000061	0,008	0,010	0,011	5,8
229	0,000235	0,093			
230a	0,000053	0,077			
230b	0,005446	> 1			
231a	0,000311	0,052			
231b	0,006942	> 1			
232a	0,000624	~0,448			
232b	0,004044	> 1			
233a	0,000171	0,247			
233b	0,002238	> 1			
234	~0,000068	0,018			
235	0,000097	0,014			
236	0,000086	~0,0989			
237	0,000149	0,052			
238	0,001935	> 1			
239	0,000305	0,138			
240a	0,000407	0,291			
240b	0,000151	0,038			
241	0,000084	0,173			
242	0,000811	> 1			
243	0,000097	0,037			
244	0,000101	0,051			
245	0,000185	0,065			
246	0,000057	0,016			
247	0,000179	0,116			
248	0,000255	0,011			
249	0,000023	0,007			
250	0,000076	0,030			
251	0,000066	0,083			
252a	0,000341	0,069			
252b	0,000250	0,315			
253a	0,001474	~0,540			
253b	0,001726	> 1			
254	0,000071	0,019			
255	0,000102	0,010			
256	0,000073	0,020			

Номер соединения	**HTRF — инкубация 30 мин IC_{50} (мкМ)**	**MEIS1 IC_{50} (мкМ)**	**анализ сфероидов_MOLM14 IC_{50} (мкМ)**	**анализ сфероидов_OCI-AML3 IC_{50} (мкМ)**	**анализ сфероидов_KO-52 IC_{50} (мкМ)**
257	0,000031	0,007			
258	0,000021	0,011			
259	0,000031	0,138			
260	0,000042	~0,0276			
261	0,000213	0,217			
262	0,000018	0,015	0,015		2,9
263	0,000258	0,175			
264	0,000034	0,025	0,020		13,5
265	0,000097	0,046			
266	0,000349	0,431			
267	0,000241	0,166			
268	0,000149	0,037	0,088		> 15
269	0,001699	0,018			
270	0,000311	0,177			
271	0,000368	0,288			
272	0,000310	~0,27			
273	0,001080	> 1			
274	0,002422	> 1			
275	0,000945	> 1			
276	0,000532	~0,462			
277	0,000481	~0,502			
278	0,000323	0,342			
279	0,000025	0,017	0,012		5,1
280	0,000077	0,051			
281	0,000058	0,013	0,010		4,2
282	0,003272	> 1			
283	0,000610	0,440			
284	0,004185	~2,36			
285	0,001485	~1,33			
286	0,000046	0,059			
287	0,000034	0,026			
288	0,000059	0,043			
289	0,000055	0,031			
290	0,000393	0,170			
291	0,000594	0,468			
292a	0,000132				
292b	0,000562	~0,586			
293a	0,000459	0,148			
293b	0,000152	0,259			
294a	0,000237	0,365			
294b	0,000077	0,153			
295	0,000171	0,338			
296	0,000339	0,549			

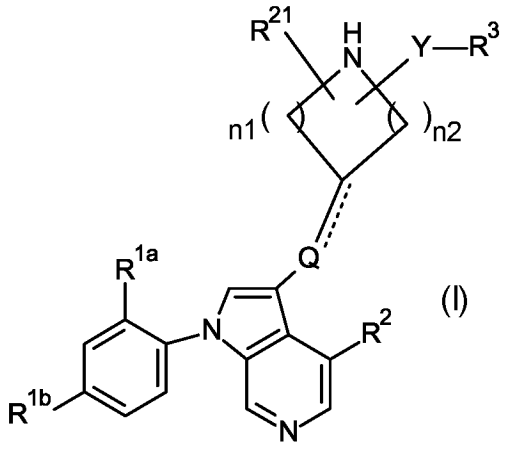
Номер соединения	HTRF — инкубация 30 мин IC_{50} (мкМ)	MEIS1 IC_{50} (мкМ)	анализ сфероидов_MOLM14 IC_{50} (мкМ)	анализ сфероидов_OCI-AML3 IC_{50} (мкМ)	анализ сфероидов_KO-52 IC_{50} (мкМ)
297	0,000477	> 1			
298	0,000083	0,178			
299	0,000151	~0,281			
300	0,000116	0,055			
301	0,000191	0,144			
302	0,000050	0,078			
303	0,000179	~0,077			
304	0,002803	> 1			
305	0,000146	~0,297			
306	0,000468	0,159			
307	0,000044	0,048			
308	0,060201	> 1			
309a	0,001300				
309b	0,000111	> 1			
310	0,000119	0,351			
311	0,000031	0,018	0,017		5,2
311a	0,000037	0,014	0,018		7,7
311b	0,000077	0,026	0,035		> 15
312	0,000058	0,055	0,033		> 15
313	0,000155	0,552	0,179		
313a	0,000111	~0,299			
313b	0,000713	~0,713			
314	0,000055	0,019	0,006		
315	0,000071	0,037	0,010		2,4
316	0,000055	0,029	0,012		8,9
317	0,000291	0,065			
318	0,000220	1,377			
319	0,000293	0,240	0,139		> 15
320	0,000078	0,023	0,019		6,9
320a	0,000189	0,024			
320b	0,000104	0,062			
321	0,000257	0,413	0,232		
322	0,000152	~0,547	0,323		
323	0,000080	~0,146	0,142		
324	0,000267	0,642	0,553		
325	0,000337	1,336	1,049		
326	0,000038	0,023	0,016		
327	0,000819	~0,616			
328	0,000101	~0,154	0,050	0,052	
329	0,000152	0,013			
330	0,000130	0,010			
331	0,000117	0,029			
332	0,000130	0,196			

Номер соединения	**HTRF — инкубация 30 мин IC_{50} (мкМ)**	**MEIS1 IC_{50} (мкМ)**	**анализ сфероидов_MOLM14 IC_{50} (мкМ)**	**анализ сфероидов_OCI-AML3 IC_{50} (мкМ)**	**анализ сфероидов_KO-52 IC_{50} (мкМ)**
333	0,000251	~0,394			
334	0,000224	0,012			
335	0,000193	0,018			
336	0,000128	0,033			
337	0,000092	0,024			
338	0,000185	0,037			
339	0,000193	0,068			
340	0,000034	> 1			
341	0,000037	0,020			
342	0,000188	0,107			
343	0,000045	0,013			
344	~0,000058	0,014			
345	0,000204	0,036			
346	0,000116	0,011			
347	0,000045	0,144			
348	0,000059	0,033			
349	0,006685	> 1			
350	0,000583	~1,00			
351a	0,000040	0,012			
351b	0,000255	0,182			
352a	0,000102	0,013	0,007	0,011	> 15
352b	0,000247	0,266	0,140	0,263	> 15
353a	0,000094	0,012	0,006	0,011	> 15
353b	0,000238	0,139		0,236	
354	0,000040	0,018			
357	0,000035	0,015	0,008		3,0
358	0,000223	0,386			
359	0,000166	0,358	0,079		
360	0,000127	0,107			
361	0,000149				
362a	0,000149	0,184			
362b	0,000067	0,019	0,012		
363a	0,000228	0,359			
363b	0,000093	~0,1745			
364a	0,000098	0,225			
364b	0,000292	~0,6699			
365a	0,000102	0,035			
365b	0,000081	0,011	0,008	0,011	
366	0,000067	~0,3194			
367	0,000201	> 1			
503	0,010457				
504	0,023939	> 1			
505	0,003110				

Номер соединения	**HTRF — инкубация 30 мин IC_{50} (мкМ)**	**MEIS1 IC_{50} (мкМ)**	**анализ сфероидов_MOLM14 IC_{50} (мкМ)**	**анализ сфероидов_OCI-AML3 IC_{50} (мкМ)**	**анализ сфероидов_KO-52 IC_{50} (мкМ)**
507	0,006605				
508	0,003680				
509	0,004525				
510	0,002946				
522	0,010590				
523a	0,000376	> 1			
523b	0,000124	0,062			
524b	0,008624	2,120			
524a	0,019002	2,557			
528	0,000514				
533	0,000808				
534	0,000556				

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)

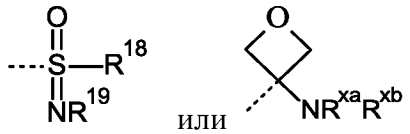


(I),

или его таутомерная или стереоизомерная форма, в котором

Q представляет собой $–CHR^y–$, –O–, –C(=O)–, $–NR^q–$ или $–CR^y=$; пунктирная линия представляет собой необязательную дополнительную связь с образованием двойной связи в случае, если Q представляет собой $–CR^y=$;

R^{1a} представляет собой водород; циано; галоген; Het; $–C(=O)–NR^{xa}R^{xb}$; $–S(=O)_2–R^{18}$; $–C(=O)–O–C_{1–4}$ алкил$–NR^{22a}R^{22b}$; $–C(=O)–O–C_{1–4}$ алкил;



;

R^{18} представляет собой $C_{1–6}$ алкил или $C_{3–6}$ циклоалкил;

R^{19} представляет собой водород или $C_{1–6}$ алкил;

или R^{18} и R^{19} взяты вместе с образованием $–(CH_2)_3–$, $–(CH_2)_4–$ или $–(CH_2)_5–$;

Het представляет собой моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома O, S или N и необязательно карбонильный фрагмент; причем упомянутое моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $C_{1–4}$ алкила, $C_{3–6}$ циклоалкила или циано;

каждый из R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; Het^3; $C_{3–6}$ циклоалкила; и $C_{1–6}$ алкила; при этом необязательно упомянутые $C_{3–6}$ циклоалкил и $C_{1–6}$ алкил замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых

независимо выбран из группы, состоящей из –OH, $–OC_{1–4}$ алкила, $–C_{1–4}$ алкил–OH, галогена, CF_3, $C_{3–6}$ циклоалкила, Het^3 и $NR^{11c}R^{11d}$;

или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $C_{1–4}$ алкила, галогена, –OH, $–O–C_{1–4}$ алкила, циано и $C_{1–4}$ алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и OR^{23};

или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $C_{1–4}$ алкила, галогена, –OH, $–O–C_{1–4}$ алкила, циано и $C_{1–4}$ алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и OR^{23};

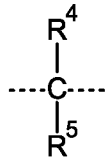
R^{23} представляет собой водород или $C_{1–4}$ алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя галогенами;

R^{1b} представляет собой водород, F, Cl или $–O–C_{1–4}$ алкил;

R^2 представляет собой галоген, $C_{3–6}$ циклоалкил, $C_{1–4}$ алкил, $–O–C_{1–4}$ алкил, циано или $C_{1–4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя галогенными заместителями;

R^{21} представляет собой водород или $–Y^a–R^{3a}$; при условии, что когда R^{21} представляет собой $–Y^a–R^{3a}$, один из $–Y^a–R^{3a}$ и $–Y–R^3$ присоединен к атому азота кольца;

каждый из Y и Y^a независимо представляет собой ковалентную связь или



;

n1 выбран из 1 и 2;

n2 выбран из 1, 2, 3 и 4;

R^y представляет собой водород, –OH, C_{1-4} алкил, –C_{1-4} алкил–OH или –C_{1-4} алкил–O–C_{1-4} алкил;
R^q представляет собой водород или C_{1-4} алкил;
R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

каждый из R^3, R^{3a} и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из Het^1; Het^2; Cy^2; C_{1-8} алкила; и C_{1-8} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$, –C(=O)–Het^{6a},
–C(=O)–Het^{6b}, –NR^{10c}–C(=O)–C_{1-4} алкила, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила, –$NR^{xc}R^{xd}$, –$NR^{8a}R^{8b}$, –CF_3, циано, галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, Het^1, Het^2, Ar^1 и Cy^2;

R^{xc} представляет собой Cy^1; Het^5; –C_{1-6} алкил–Cy^1; –C_{1-6} алкил–Het^3; –C_{1-6} алкил–Het^4 или –C_{1-6} алкил-фенил;
R^{xd} представляет собой водород; C_{1-4} алкил; или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила и циано;
или R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,
–OH, –O–C_{1-4} алкила, –(C=O)–C_{1-4} алкила, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и циано;
или R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –(C=O)–C_{1-4} алкил –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и циано;

каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; –(C=O)–C_{1-4} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, циано, галогена, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила,
–O–C_{1-4} алкила, –C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$ и –NR^{10c}–C(=O)–C_{1-4} алкила;

Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, галогена, –O–C_{1-4} алкила, –CF_3, –OH, –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила и –C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$;

Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или S(=O)$_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или S(=O)$_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из R^6, –C(=O)–Cy^1 и –C(=O)–R^8; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, Het^{6a}, Het^{6b}, C_{1-4} алкила, оксо, –$NR^{9a}R^{9b}$ и –OH;

Het^2 представляет собой C-связанный пиразолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридазинил или триазолил; который может быть необязательно замещен на одном атоме азота R^{6a};

каждый из R^6 и R^{6a} независимо выбран из группы, состоящей из Het^3; Het^4; –C(=O)–NH–Cy^1; –C(=O)–NH–R^8; –C(=O)–Het^{6a}; –C(=O)–$NR^{10d}R^{10e}$; –C(=O)–O–C_{1-4} алкила; –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила;
C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Het^3, Het^4, Het^{6a}, Het^{6b}, Cy^1, –CN, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –C(=O)–NH–C_{1-4} алкила, –C(=O)–N(C_{1-4} алкил)$_2$, –C(=O)–NH–C_{1-4} алкил–C_{3-6} циклоалкила, –C(=O)–OH, –$NR^{11a}R^{11b}$ и –NH–S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила; и
C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –CN, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –C(=O)–NH–C_{1-4} алкила, –C(=O)–N(C_{1-4} алкил)$_2$, –NH–S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из группы OH, –O–C_{1-4} алкила, –C(=O)–NH–C_{1-4} алкила и –NH–S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила;

R^8 представляет собой водород, –O–C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил; или C_{1-6} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –OH, –O–C_{1-4} алкила, галогена, циано, –$NR^{11a}R^{11b}$, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила, Het^{3a} и Het^{6a};

каждый из Het^3, Het^{3a}, Het^5 и Het^{5a} независимо представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$;
причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме углерода C_{1-4} алкилом, галогеном, –OH, –$NR^{11a}R^{11b}$ или оксо; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота C_{1-4} алкилом или –(C=O)–C_{1-4} алкилом;

каждый из Het^4 и Het^7 независимо представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, или конденсированного бициклического C-связанного 9- или 10-членного ароматического кольца, содержащего один, два, три или четыре гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном атоме азота C_{1-4} алкилом или –(C=O)–O–C_{1-4} алкилом; и при этом упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, галогена, C_{1-4} алкила, –O–C_{1-4} алкила, –$NR^{11a}R^{11b}$, C_{1-4} алкил–$NR^{11a}R^{11b}$, –NH–C(=O)–C_{1-4} алкила, циано, –COOH, –NH–C(=O)–O–C_{1-4} алкила, –NH–C(=O)–Cy^3, –NH–C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$, –(C=O)–O–C_{1-4} алкила, –NH–$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила, Het^{8a}, –C_{1-4} алкил–Het^{8a}, Het^{8b}, Het^9 и –C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$;

каждый из Het^{6a}, Het^8 и Het^{8a} независимо представляет собой моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним,

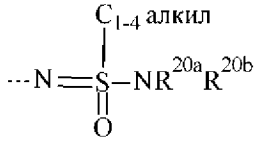
двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, –OH, оксо;
–NH–C(=O)–C_{1-4} алкила, –NH–C(=O)–Cy^3, –(C=O)–$NR^{10a}R^{10b}$, –O–C_{3-6} циклоалкила, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила, циано, C_{1-4} алкила, –C_{1-4} алкил–OH, –O–C_{1-4} алкила, –O–(C=O)–$NR^{10a}R^{10b}$ и
–O–(C=O)–C_{1-4} алкила; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из –C(=O)–C_{1-4} алкила, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и –(C=O)–$NR^{10a}R^{10b}$;

каждый из Het^{6b} и Het^{8b} независимо представляет собой бициклический N-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, –OH, оксо, –(C=O)–$NR^{10a}R^{10b}$, –NH–C(=O)–C_{1-4} алкила, –NH–C(=O)–Cy^3 и –O–C_{1-4} алкила; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из –C(=O)–C_{1-4} алкила, –C(=O)–Cy^3, –(C=O)–C_{1-4} алкил–OH, –C(=O)–C_{1-4} алкил–O–C_{1-4} алкила, –C(=O)–C_{1-4} алкил–$NR^{11a}R^{11b}$ и C_{1-4} алкила;

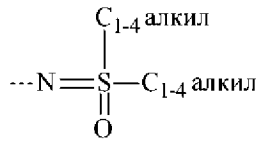
Het^9 представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, или конденсированного бициклического C-связанного 9- или 10-членного ароматического кольца, содержащего один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном атоме азота C_{1-4} алкилом; и при этом упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, галогена и C_{1-4} алкила;

Cy^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –OH, –NH–C(=O)–C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила,
–NH–$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и –O–C_{1-4} алкила;

Cy^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил или 5–12-членную насыщенную карбобициклическую систему;
причем упомянутый C_{3-7} циклоалкил или упомянутая карбобициклическая система необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, –C(=O)–Het^{6a}, Het^{6a}, Het^{6b}, –$NR^{9a}R^{9b}$, –OH, C_{1-4} алкила, –O–C_{1-4} алкила, циано,



,



и

C_{1-4} алкила, замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Het^{3a}, Het^{6a}, Het^{6b} и –$NR^{9a}R^{9b}$;

Cy^3 представляет собой C_{3-7} циклоалкил; при этом упомянутый C_{3-7} циклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя галогенными заместителями;

каждый R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила; C_{3-6} циклоалкила; –C(=O)–C_{1-4} алкила; –C(=O)–C_{3-6} циклоалкила; –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила; Het^5; Het^7; –C_{1-4} алкил–R^{16}; –C(=O)–C_{1-4} алкил-Het^{3a}; –C(=O)–R^{14};
C_{3-6} циклоалкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –$NR^{11a}R^{11b}$ и циано; и C_{1-4} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –$NR^{11a}R^{11b}$ и циано;

каждый из R^{11a}, R^{11b}, R^{13a}, R^{13b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{17a}, R^{17b}, R^{20a}, R^{20b}, R^{22a} и R^{22b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

каждый из R^{11c} и R^{11d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и –C(=O)–C_{1-4} алкила;

каждый из R^{10a}, R^{10b} и R^{10c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

каждый из R^{10d} и R^{10e} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, –O–C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

R^{14} представляет собой Het^{5a}; Het^7; Het^{8a}; –O–C_{1-4} алкил; –C(=O)$NR^{15a}R^{15b}$; C_{3-6} циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –O–C_{1-4} алкила и галогена; или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –O–C_{1-4} алкила, –$NR^{13a}R^{13b}$, галогена, циано, –OH, Het^{8a} и Cy^1;

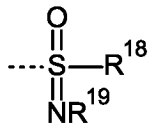
R^{16} представляет собой –C(=O)–$NR^{17a}R^{17b}$, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкил, Het^5, Het^7 или Het^8;

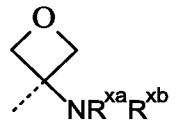
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

2. Соединение по п. 1, в котором

Q представляет собой $–CHR^y–$, –O–, –C(=O)–, $–NR^q–$ или $–CR^y=$; пунктирная линия представляет собой необязательную дополнительную связь с образованием двойной связи в случае, если Q представляет собой $–CR^y=$;

R^{1a} представляет собой водород; циано; галоген; Het; $–C(=O)–NR^{xa}R^{xb}$; $–S(=O)_2–R^{18}$;



или


;

R^{18} представляет собой $C_{1–6}$ алкил или $C_{3–6}$ циклоалкил;

R^{19} представляет собой водород или $C_{1–6}$ алкил;

Het представляет собой моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома азота и необязательно карбонильный фрагмент; причем упомянутое моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $C_{1–4}$ алкила, $C_{3–6}$ циклоалкила или циано;

каждый из R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; Het^3; $C_{3–6}$ циклоалкила; и $C_{1–6}$ алкила; при этом необязательно упомянутые $C_{3–6}$ циклоалкил и $C_{1–6}$ алкил замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, $–OC_{1–4}$ алкила и $NR^{11c}R^{11d}$;
или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $C_{1–4}$ алкила, галогена, –OH, $–O–C_{1–4}$ алкила, $–C_{1–4}$ алкил$–O–C_{1–4}$ алкила и циано;
или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из

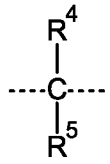
группы, состоящей из C_{1-4} алкила, галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –C_{1-4} алкил–O–C_{1-4} алкила и циано;

R^{1b} представляет собой водород, F или Cl;

R^2 представляет собой галоген, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-4} алкил, –O–C_{1-4} алкил, циано или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя галогенными заместителями;

R^{21} представляет собой водород или –Y^a–R^{3a}; при условии, что когда R^{21} представляет собой –Y^a–R^{3a}, один из –Y^a–R^{3a} и –Y–R^3 присоединен к атому азота кольца;

каждый из Y и Y^a независимо представляет собой ковалентную связь или



;

каждый из n1 и n2 независимо выбран из 1 и 2;

R^y представляет собой водород, –OH, C_{1-4} алкил, –C_{1-4} алкил–OH или –C_{1-4} алкил–O–C_{1-4} алкил;

R^q представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

каждый из R^3, R^{3a} и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из Het^1; Het^2; Cy^2; C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$,
–NR^{10c}–C(=O)–C_{1-4} алкила, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила, –$NR^{xc}R^{xd}$, –$NR^{8a}R^{8b}$, –CF_3, циано, галогена, –OH,
–O–C_{1-4} алкила, Het^1, Het^2 и Cy^2;

R^{xc} представляет собой Cy^1; Het^5; –C_{1-6} алкил–Cy^1; –C_{1-6} алкил–Het^3; –C_{1-6} алкил–Het^4 или –C_{1-6} алкил-фенил;

R^{xd} представляет собой водород; C_{1-4} алкил; или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила и циано;

или R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно

замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,
–OH, –O–C_{1-4} алкила, –(C=O)–C_{1-4} алкила, –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила и циано;
или R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или S(=O)$_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –(C=O)–C_{1-4} алкил –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила и циано;

каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, циано, галогена, –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила и –O–C_{1-4} алкила,
–C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$ и –NR^{10c}–C(=O)–C_{1-4} алкила;

Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или S(=O)$_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или S(=O)$_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из R^6, –C(=O)–Cy^1 и
–C(=O)–R^8; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, Het^{6a}, Het^{6b}, C_{1-4} алкила, оксо, –$NR^{9a}R^{9b}$ и –OH;

Het^2 представляет собой C-связанный пиразолил или триазолил; который может быть необязательно замещен на одном атоме азота R^{6a};

каждый из R^6 и R^{6a} независимо выбран из группы, состоящей из
Het^3; Het^4; –C(=O)–NH–Cy^1; –C(=O)–NH–R^8; –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила;
C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Het^3, Het^4, Het^{6a}, Het^{6b}, Cy^1, –CN, –OH, –O–C_{1-4} алкила,

–C(=O)–NH–C_{1-4} алкила, –C(=O)–NH–C_{1-4} алкил–C_{3-6} циклоалкила, –C(=O)–OH, –$NR^{11a}R^{11b}$ и
–NH–$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила; и
C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –CN, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –C(=O)–NH–C_{1-4} алкила,
–NH–$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из OH, –O–C_{1-4} алкила, –C(=O)–NH–C_{1-4} алкила и –NH–$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила;

R^8 представляет собой –O–C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил; или C_{1-6} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –OH, –O–C_{1-4} алкила, галогена, циано,
–$NR_{11a}R^{11b}$, Het^{3a} и Het^{6a};

каждый из Het^3, Het^{3a}, Het^5 и Het^{5a} независимо представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$;
причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме углерода C_{1-4} алкилом, галогеном,
–OH, –$NR^{11a}R^{11b}$ или оксо; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота C_{1-4} алкилом;

каждый из Het^4 и Het^7 независимо представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, или конденсированного бициклического C-связанного 9- или 10-членного ароматического кольца, содержащего один, два, три или четыре гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном атоме азота C_{1-4} алкилом или –(C=O)–O–C_{1-4} алкилом; и при этом упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо

выбран из группы, состоящей из –OH, галогена, C_{1-4} алкила, –O–C_{1-4} алкила, –$NR^{11a}R^{11b}$, C_{1-4} алкил–$NR^{11a}R^{11b}$, –NH–C(=O)–C_{1-4} алкила, циано, –COOH, –NH–C(=O)–O–C_{1-4} алкила, –NH–C(=O)–Cy^3, –NH–C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$, –(C=O)–O–C_{1-4} алкила, –NH–S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила, Het^{8a}, –C_{1-4} алкил–Het^{8a}, Het^{8b}, Het^9 и –C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$;

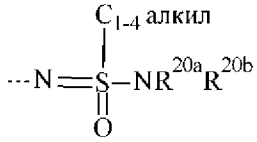
каждый из Het^{6a}, Het^8 и Het^{8a} независимо представляет собой моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или S(=O)$_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, –OH, оксо; –NH–C(=O)–C_{1-4} алкила, –NH–C(=O)–Cy^3, –(C=O)–$NR^{10a}R^{10b}$, –O–C_{3-6} циклоалкила, –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила, циано, C_{1-4} алкила, –C_{1-4} алкил–OH, –O–C_{1-4} алкила, –O–(C=O)–$NR^{10a}R^{10b}$ и –O–(C=O)–C_{1-4} алкила; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из –C(=O)–C_{1-4} алкила, –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила и –(C=O)–$NR^{10a}R^{10b}$;

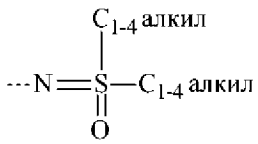
каждый из Het^{6b} и Het^{8b} независимо представляет собой бициклический N-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или S(=O)$_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, –OH, оксо, –(C=O)–$NR^{10a}R^{10b}$, –NH–C(=O)–C_{1-4} алкила, –NH–C(=O)–Cy^3 и –O–C_{1-4} алкила; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из –C(=O)–C_{1-4} алкила, –C(=O)–Cy^3, –(C=O)–C_{1-4} алкил–OH, –C(=O)–C_{1-4} алкил–O–C_{1-4} алкила, –C(=O)–C_{1-4} алкил–$NR^{11a}R^{11b}$ и C_{1-4} алкила;

Het^9 представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо

выбран из O, S и N, или конденсированного бициклического C-связанного 9- или 10-членного ароматического кольца, содержащего один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном атоме азота C_{1-4} алкилом; и при этом упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, галогена и C_{1-4} алкила;

Cy^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –OH, –NH–C(=O)–C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила,
–NH–S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила, –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила и –O–C_{1-4} алкила;
Cy^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил или 5–12-членную насыщенную карбобициклическую систему;
причем упомянутый C_{3-7} циклоалкил или упомянутая карбобициклическая система необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, –C(=O)–Het^{6a}, Het^{6a}, Het^{6b}, –$NR^{9a}R^{9b}$, –OH, C_{1-4} алкила,



,


и

C_{1-4} алкила, замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Het^{3a}, Het^{6a}, Het^{6b} и –$NR^{9a}R^{9b}$;

Cy^3 представляет собой C_{3-7} циклоалкил; при этом упомянутый C_{3-7} циклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя галогенными заместителями;

каждый R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;
C_{1-4} алкила; C_{3-6} циклоалкила; –C(=O)–C_{1-4} алкила; –C(=O)–C_{3-6} циклоалкила; –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила; Het^5; Het^7; –C_{1-4} алкил–R^{16}; –C(=O)–C_{1-4} алкил–Het^{3a}; –C(=O)–R^{14};
C_{3-6} циклоалкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –$NR^{11a}R^{11b}$ и циано; и
C_{1-4} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –$NR^{11a}R^{11b}$ и циано;

каждый из R^{11a}, R^{11b}, R^{13a}, R^{13b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{17a}, R^{17b}, R^{20a} и R^{20b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

каждый из R^{11c} и R^{11d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и –C(=O)–C_{1-4} алкила;

каждый из R^{10a} и R^{10b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

R^{14} представляет собой Het^{5a}; Het^{7}; Het^{8a}; –O–C_{1-4} алкил; –C(=O)$NR^{15a}R^{15b}$; C_{3-6} циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –O–C_{1-4} алкила и галогена; или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –O–C_{1-4} алкила, $–NR^{13a}R^{13b}$, галогена, циано, –OH, Het^{8a} и Cy^{1};

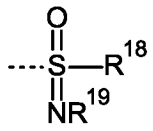
R^{16} представляет собой $–C(=O)–NR^{17a}R^{17b}$, $–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкил, Het^{5}, Het^{7} или Het^{8};

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

3. Соединение по п. 1, в котором

Q представляет собой $–CHR^{y}–$ или $–CR^{y}=$; пунктирная линия представляет собой необязательную дополнительную связь с образованием двойной связи в случае, если Q представляет собой $–CR^{y}=$;

R^{1a} представляет собой водород; галоген; $–C(=O)–NR^{xa}R^{xb}$; $–S(=O)_2–R^{18}$; –C(=O)–O–C_{1-4} алкил; или



;

R^{18} представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{19} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

или R^{18} и R^{19} взяты вместе с образованием $–(CH_2)_3–$, $–(CH_2)_4–$ или $–(CH_2)_5–$;

каждый из R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; Het^{3}; C_{3-6} циклоалкила; и C_{1-6} алкила; причем необязательно упомянутые C_{3-6} циклоалкил и C_{1-6} алкил замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, –OC_{1-4} алкила и –C_{1-4} алкил-OH; или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из

C_{1-4} алкила, –OH, –O–C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенных одним, двумя или тремя OR^{23};

или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями –OH;

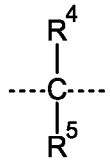
R^{23} представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^{1b} представляет собой F или –O–C_{1-4} алкил;

R^2 представляет собой галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя галогенными заместителями;

R^{21} представляет собой водород или $-Y^a-R^{3a}$; при условии, что когда R^{21} представляет собой $-Y^a-R^{3a}$, один из $-Y^a-R^{3a}$ и $-Y-R^3$ присоединен к атому азота кольца;

каждый из Y и Y^a независимо представляет собой ковалентную связь или



;

R^5 представляет собой водород;

n1 выбран из 1 и 2;

n2 выбран из 1, 2 и 3;

R^y представляет собой водород;

каждый из R^3, R^{3a} и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из Het^1; C_{1-8} алкила; и C_{1-8} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-C(=O)-Het^{6a}$, $-C(=O)-Het^{6b}$, $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила, $-NR^{xc}R^{xd}$, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-CF_3$, галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, Het^1, Het^2, Ar^1 и Cy^2;

R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с

образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $–(C=O)–C_{1–4}$ алкила и $–S(=O)_2–C_{1–4}$ алкила;

или R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $–(C=O)–C_{1–4}$ алкила и $–S(=O)_2–C_{1–4}$ алкила;

каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; $C_{1–6}$ алкила; $–(C=O)–C_{1–4}$ алкила; и $C_{1–6}$ алкила, замещенного одним, двумя или тремя $–O–C_{1–4}$ алкилами;

Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $C_{1–4}$ алкила и $–C(=O)–NR^{10a}R^{10b}$;

Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из R^6, $–C(=O)–Cy^1$ и $–C(=O)–R^8$; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, $C_{1–4}$ алкила, оксо и –OH;

Het^2 представляет собой C-связанный пиразолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридазинил или триазолил;

R^6 выбран из группы, состоящей из Het^3; Het^4; $–C(=O)–NH–Cy^1$; $–C(=O)–NH–R^8$; $–C(=O)–Het^{6a}$;

$–C(=O)–NR^{10d}R^{10e}$; $–C(=O)–O–C_{1–4}$ алкила; $–S(=O)_2–C_{1–4}$ алкила;

$C_{1–6}$ алкила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Het^{6a}, Het^{6b} и –OH;

R^8 представляет собой водород, –O–C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил; или C_{1-6} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –OH, –O–C_{1-4} алкила, циано, –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила и Het^{3a};

каждый из Het^3 и Het^{3a} независимо представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или S(=O)$_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота –(C=O)–C_{1-4} алкилом;

Het^4 представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и –C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$;

Het^{6a} представляет собой моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или S(=O)$_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним или двумя атомами углерода, при этом каждый из в общей сложности одного, двух, трех или четырех заместителей независимо выбран из группы, состоящей из галогена и –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из –C(=O)–C_{1-4} алкила и –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила;

Het^{6b} представляет собой бициклический N-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или S(=O)$_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота –C(=O)–C_{1-4} алкилом;

Cy^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя –OH;
Cy^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил или 5–12-членную насыщенную карбобициклическую систему;

причем упомянутый C_{3-7} циклоалкил или упомянутая карбобициклическая система необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, –C(=O)–Het^{6a}, Het^{6a}, Het^{6b}, –$NR^{9a}R^{9b}$, –OH и C_{1-4} алкила;

каждый R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

C_{1-4} алкила; –C(=O)–C_{1-4} алкила; –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила; и –C(=O)–R^{14};

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

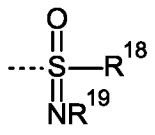
каждый из R^{10d} и R^{10e} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и –O–C_{1-4} алкила;

R^{14} представляет собой –O–C_{1-4} алкил.

4. Соединение по п. 1, 2 или 3, в котором

Q представляет собой –CHR^y– или –CR^y=; пунктирная линия представляет собой необязательную дополнительную связь с образованием двойной связи в случае, если Q представляет собой –CR^y=;

R^{1a} представляет собой водород; галоген; –C(=O)–$NR^{xa}R^{xb}$; или



;

каждый из R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; Het^3; и C_{1-6} алкила; причем необязательно упомянутый C_{1-6} алкил замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH и –OC_{1-4} алкила;
или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно

замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, –OH и –O–C_{1-4} алкила;

или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, –OH и –O–C_{1-4} алкила;

R^{1b} представляет собой F;

R^2 представляет собой галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя галогенными заместителями;

R^{21} представляет собой водород;

R^y представляет собой водород;

R^5 представляет собой водород;

каждый из R^3 и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из Het^1; Cy^2; C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –$NR^{xc}R^{xd}$, –$NR^{8a}R^{8b}$, –CF_3, –OH, Het^1 и Cy^2;

R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –(C=O)–C_{1-4} алкила и –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила;

или R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –(C=O)–C_{1-4} алкила и –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила;

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила; и

C_{1-6} алкила, замещенного одним –O–C_{1-4} алкилом;

Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из R^6 и –C(=O)–R^8; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из оксо и –$NR^{9a}R^{9b}$;

R^6 представляет собой Het^4; –C(=O)–NH–R^8; –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкил; или C_{1-6} алкил;

R^8 представляет собой –O–C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил; или C_{1-6} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –O–C_{1-4} алкила и циано;

Het^3 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N;

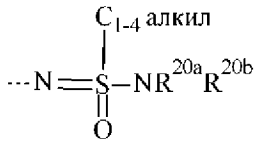
Het^4 представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, или конденсированного бициклического C-связанного 9- или 10-членного ароматического кольца, содержащего один, два, три или четыре гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя –C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$;

Het^{6a} представляет собой моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкилами; и при этом

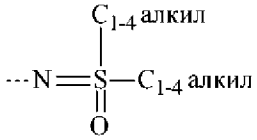
упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из
–C(=O)–C_{1-4} алкила и –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила;

Het^{6b} представляет собой бициклический N-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или S(=O)$_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота –C(=O)–C_{1-4} алкилом;

Cy^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил или 5–12-членную насыщенную карбобициклическую систему;
причем упомянутый C_{3-7} циклоалкил или упомянутая карбобициклическая система необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из R^6,
–C(=O)–Het^{6a}, Het^{6a}, Het^{6b}, $–NR^{9a}R^{9b}$,



и



;

каждый R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила; –C(=O)–C_{1-4} алкила; и –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила.

5. Соединение по п. 4, в котором

Q представляет собой $–CHR^y–$ или $–CR^y=$; пунктирная линия представляет собой необязательную дополнительную связь с образованием двойной связи в случае, если Q представляет собой $–CR^y=$;

R^{1a} представляет собой водород; галоген; или $–C(=O)–NR^{xa}R^{xb}$;

каждый из R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

R^{1b} представляет собой F;

R^2 представляет собой галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя галогенными заместителями;

R^{21} представляет собой водород;

R^{y} представляет собой водород;

R^{5} представляет собой водород;

каждый из R^{3} и R^{4} независимо выбран из группы, состоящей из Het^{1}; Cy^{2}; C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –$NR^{xc}R^{xd}$, –$NR^{8a}R^{8b}$, Het^{1} и Cy^{2};

R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –(C=O)–C_{1-4} алкила и –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила;

или R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –(C=O)–C_{1-4} алкила и –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила;

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила; и

C_{1-6} алкила, замещенного одним –O–C_{1-4} алкилом;

Het^{1} представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из R^{6} и –C(=O)–R^{8};

R^{6} представляет собой Het^{4}; –C(=O)–NH–R^{8}; или –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкил;

R^{8} представляет собой –O–C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил; или C_{1-6} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –O–C_{1-4} алкила и циано;

Het^{4} представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо

выбран из O, S и N, или конденсированного бициклического C-связанного 9- или 10-членного ароматического кольца, содержащего один, два, три или четыре гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя $–C(=O)–NR^{10a}R^{10b}$;

Het^{6a} представляет собой моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя $–S(=O)_2–C_{1–4}$ алкилами; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из

$–C(=O)–C_{1–4}$ алкила и $–S(=O)_2–C_{1–4}$ алкила;

Het^{6b} представляет собой бициклический N-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота – $C(=O)–C_{1–4}$ алкилом;

Cy^2 представляет собой $C_{3–7}$ циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из R^6, Het^{6a}, Het^{6b} и

$–NR^{9a}R^{9b}$;

каждый R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; $C_{1–4}$ алкила; $–C(=O)–C_{1–4}$ алкила; и $–S(=O)_2–C_{1–4}$ алкила;

каждый из R^{10a} и R^{10b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и $C_{1–4}$ алкила.

6. Соединение по п. 5, в котором

Q представляет собой $–CHR^y–$;

R^{1a} представляет собой $–C(=O)–NR^{xa}R^{xb}$;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой $C_{1–6}$ алкил;

R^{1b} представляет собой F;

R^2 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^{21} представляет собой водород;

R^y представляет собой водород;

R^5 представляет собой водород;

R^3 выбран из группы, состоящей из Het^1; Cy^2; C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-NR^{xc}R^{xd}$, Het^1 и Cy^2;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил; в частности изопропил;

R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя $-(C=O)-C_{1-4}$ алкилами;

Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из R^6 и $-C(=O)-R^8$;

R^6 представляет собой Het^4 или $-C(=O)-NH-R^8$;

R^8 представляет собой C_{1-6} алкил; или C_{1-6} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из $-O-C_{1-4}$ алкила и циано;

Het^4 представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, или конденсированного бициклического C-связанного 9- или 10-членного ароматического кольца, содержащего один, два, три или четыре гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$;

Het^{6a} представляет собой моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один

или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота – C(=O)–C_{1-4} алкилом;

Het^{6b} представляет собой бициклический N-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота – C(=O)–C_{1-4} алкилом;

Cy^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из R^6, Het^{6a}, Het^{6b} и

–$NR^{9a}R^{9b}$;

каждый R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; и

–$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила;

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

7. Соединение по п. 6, в котором

Q представляет собой –CHR^y–;
R^{1a} представляет собой –C(=O)–$NR^{xa}R^{xb}$;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-6} алкил;

R^{1b} представляет собой F;

R^2 представляет собой C_{1-4} алкил;

R^{21} представляет собой водород;

R^y представляет собой водород;

R^5 представляет собой водород;

R^3 выбран из группы, состоящей из Cy^2; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –$NR^{xc}R^{xd}$, Het^1 и Cy^2;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил; в частности изопропил;

R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя –(C=O)–C_{1-4} алкилами;

Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота –C(=O)–R^8;

R^6 представляет собой –C(=O)–NH–R^8;

R^8 представляет собой C_{1-6} алкил;

Het^{6a} представляет собой моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота –C(=O)–C_{1-4} алкилом;

Cy^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из R^6 и Het^{6a}.

8. Соединение по п. 1, в котором

Q представляет собой –CHR^y–;

R^{1a} представляет собой –C(=O)–$NR^{xa}R^{xb}$;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 –OH;

R^{1b} представляет собой F;

R^2 представляет собой метил;

R^{21} представляет собой водород или метил;

Y представляет собой ковалентную связь;

n1 представляет собой 1;
n2 выбран из 1 и 2;

R^y представляет собой водород;
R^3 выбран из C_{1-8} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –$NR^{xc}R^{xd}$, Het^1 и Cy^2;

R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя –(C=O)–C_{1-4} алкилами;

Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота –C(=O)–R^8; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме углерода оксо;

R^8 представляет собой C_{1-6} алкил; или C_{1-6} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –OH, –O–C_{1-4} алкила и циано;

Het^{6a} представляет собой моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота –C(=O)–C_{1-4} алкилом;

Cy^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный одним Het^{6a}.

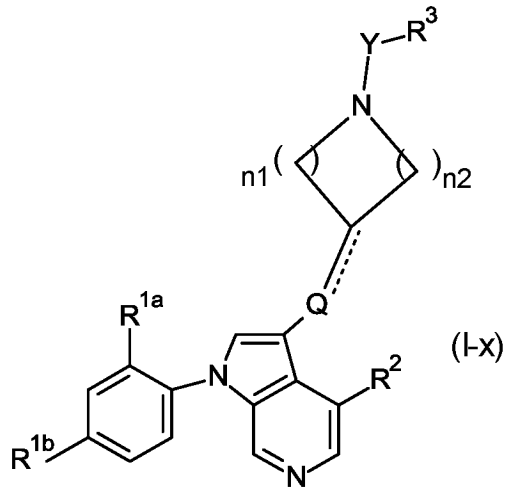
9. Соединение по п. 1, в котором R^{21} представляет собой водород.

10. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R^2 представляет собой метил.

11. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R^{1b} представляет собой F.

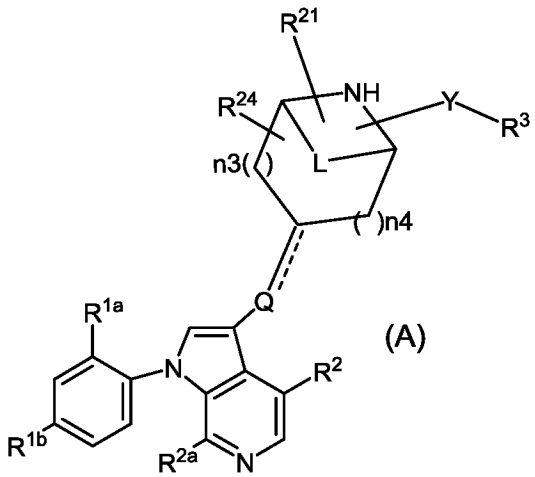
12. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором –Y–R^3 присоединен к атому азота кольца.

13. Соединение по любому из предшествующих пунктов, причем формула (I) ограничена формулой (I-x):



(I-x)

14. Соединение формулы (A)



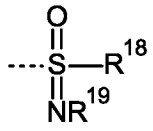
(A)

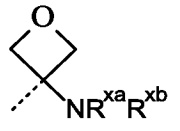
или его таутомерная или стереоизомерная форма, в котором

L отсутствует или представляет собой $–CH_2–$ или $–CH_2–CH_2–$;

Q представляет собой $–CHR^y–$, –O–, –C(=O)–, $–NR^q–$ или $–CR^y=$; пунктирная линия представляет собой необязательную дополнительную связь с образованием двойной связи в случае, если Q представляет собой $–CR^y=$;

R^{1a} представляет собой водород; циано; галоген; Het; $–C(=O)–NR^{xa}R^{xb}$; $–S(=O)_2–R^{18}$; $–C(=O)–O–C_{1–4}$ алкил$–NR^{22a}R^{22b}$; $–C(=O)–O–C_{1–4}$ алкил;



или


;

R^{18} представляет собой $C_{1–6}$ алкил или $C_{3–6}$ циклоалкил;

R^{19} представляет собой водород или $C_{1–6}$ алкил;

или R^{18} и R^{19} взяты вместе с образованием $–(CH_2)_3–$, $–(CH_2)_4–$ или $–(CH_2)_5–$;

Het представляет собой моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома O, S или N и необязательно карбонильный фрагмент; причем упомянутое моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $C_{1–4}$ алкила, $C_{3–6}$ циклоалкила, галогена или циано;

каждый из R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; Het^3; $C_{3–6}$ циклоалкила; и $C_{1–6}$ алкила; при этом необязательно упомянутые $C_{3–6}$ циклоалкил и $C_{1–6}$ алкил замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, $–OC_{1–4}$ алкила, $–C_{1–4}$ алкил–OH, галогена, CF_3, $C_{3–6}$ циклоалкила, Het^3 и $NR^{11c}R^{11d}$;

или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $C_{1–4}$ алкила, галогена, –OH, $–O–C_{1–4}$ алкила, циано и $C_{1–4}$ алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и OR^{23};

или R^{xa} и R^{xb} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, циано и C_{1-4} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и OR^{23};

R^{23} представляет собой водород или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя галогенами;

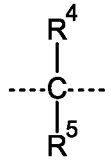
R^{1b} представляет собой водород, F, Cl или –O–C_{1-4} алкил;

R^2 представляет собой галоген, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-4} алкил, –O–C_{1-4} алкил, циано или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя галогенными заместителями;

R^{2a} представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^{21} представляет собой водород или $–Y^a–R^{3a}$; при условии, что когда R^{21} представляет собой $–Y^a–R^{3a}$, один из $–Y^a–R^{3a}$ и $–Y–R^3$ присоединен к атому азота кольца;

каждый из Y и Y^a независимо представляет собой ковалентную связь или



;

n3 выбран из 0 и 1;

n4 выбран из 0, 1, 2 и 3;

R^y представляет собой водород, –OH, C_{1-4} алкил, $–C_{1-4}$ алкил–OH или $–C_{1-4}$ алкил–O–C_{1-4} алкил;

R^q представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

каждый из R^3, R^{3a} и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из Het^1; Het^2; Cy^2; C_{1-8} алкила; и C_{1-8} алкила, замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $–C(=O)–NR^{10a}R^{10b}$, –C(=O)–Het^{6a},

–C(=O)–Het^{6b}, –NR^{10c}–C(=O)–C_{1-4} алкила, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила, –$NR^{xc}R^{xd}$, –$NR^{8a}R^{8b}$, –CF_3, циано, галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, Het^1, Het^2, Ar^1 и Cy^2;

R^{xc} представляет собой Cy^1; Het^5; –C_{1-6} алкил–Cy^1; –C_{1-6} алкил–Het^3; –C_{1-6} алкил–Het^4 или –C_{1-6} алкил-фенил;

R^{xd} представляет собой водород; C_{1-4} алкил; или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила и циано;

или R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4–7-членного моноциклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –(C=O)–C_{1-4} алкила, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и циано;

или R^{xc} и R^{xd} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 6–11-членного бициклического полностью или частично насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –(C=O)–C_{1-4} алкил –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и циано;

каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; –(C=O)–C_{1-4} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, циано, галогена, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и –O–C_{1-4} алкила, –C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$ и –NR^{10c}–C(=O)–C_{1-4} алкила;

Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, галогена, –O–C_{1-4} алкила, –CF_3, –OH, –$S(=O)_2$–C_{1-4} алкила и –C(=O)–$NR^{10a}R^{10b}$;

Het^1 представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом

упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из R^6, –C(=O)–Cy^1 и –C(=O)–R^8; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, Het^{6a}, Het^{6b}, C_{1-4} алкила, оксо, $–NR^{9a}R^{9b}$ и –OH;

Het^2 представляет собой C-связанный пиразолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридазинил или триазолил; который может быть необязательно замещен на одном атоме азота R^{6a};

каждый из R^6 и R^{6a} независимо выбран из группы, состоящей из Het^3; Het^4; –C(=O)–NH–Cy^1; –C(=O)–NH–R^8; –C(=O)–Het^{6a}; $–C(=O)–NR^{10d}R^{10e}$; –C(=O)–O–C_{1-4} алкила;
$–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила;
C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Het^3, Het^4, Het^{6a}, Het^{6b}, Cy^1, –CN, –OH, –O–C_{1-4} алкила,
–C(=O)–NH–C_{1-4} алкила, –C(=O)–N(C_{1-4} алкил)$_2$, –C(=O)–NH–C_{1-4} алкил–C_{3-6} циклоалкила, –C(=O)–OH,
$–NR^{11a}R^{11b}$ и
–NH–$S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила; и
C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –CN, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –C(=O)–NH–C_{1-4} алкила,
–C(=O)–N(C_{1-4} алкил)$_2$, –NH–$S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из OH, –O–C_{1-4} алкила, –C(=O)–NH–C_{1-4} алкила и –NH–$S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила;

R^8 представляет собой водород, –O–C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил; или C_{1-6} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –OH, –O–C_{1-4} алкила, галогена, циано, $–NR^{11a}R^{11b}$,
–$S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила, Het^{3a} и Het^{6a};

каждый из Het^3, Het^{3a}, Het^5 и Het^{5a} независимо представляет собой моноциклический C-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; или бициклический C-связанный 6–11-членный полностью или частично

насыщенный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$;
причем упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме углерода C_{1-4} алкилом, галогеном, –OH, $–NR^{11a}R^{11b}$ или оксо; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота C_{1-4} алкилом или $–(C=O)–C_{1-4}$ алкилом;

каждый из Het^4 и Het^7 независимо представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, или конденсированного бициклического C-связанного 9- или 10-членного ароматического кольца, содержащего один, два, три или четыре гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном атоме азота C_{1-4} алкилом или $–(C=O)–O–C_{1-4}$ алкилом; и при этом упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, галогена, C_{1-4} алкила, $–O–C_{1-4}$ алкила, $–NR^{11a}R^{11b}$, C_{1-4} алкил–$NR^{11a}R^{11b}$, $–NH–C(=O)–C_{1-4}$ алкила, циано, –COOH, $–NH–C(=O)–O–C_{1-4}$ алкила, $–NH–C(=O)–Cy^3$, $–NH–C(=O)–NR^{10a}R^{10b}$, $–(C=O)–O–C_{1-4}$ алкила,
$–NH–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила, Het^{8a}, $–C_{1-4}$ алкил–Het^{8a}, Het^{8b}, Het^9 и $–C(=O)–NR^{10a}R^{10b}$;

каждый из Het^{6a}, Het^8 и Het^{8a} независимо представляет собой моноциклический N-связанный 4–7-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, –OH, оксо;
$–NH–C(=O)–C_{1-4}$ алкила, $–NH–C(=O)–Cy^3$, $–(C=O)–NR^{10a}R^{10b}$, $–O–C_{3-6}$ циклоалкила, $–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила, циано, C_{1-4} алкила, $–C_{1-4}$ алкил–OH, $–O–C_{1-4}$ алкила, $–O–(C=O)–NR^{10a}R^{10b}$ и $–O–(C=O)–C_{1-4}$ алкила; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из $–C(=O)–C_{1-4}$ алкила, $–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила и $–(C=O)–NR^{10a}R^{10b}$;

каждый из Het^{6b} и Het^{8b} независимо представляет собой бициклический N-связанный 6–11-членный полностью или частично насыщенный гетероциклил, содержащий один

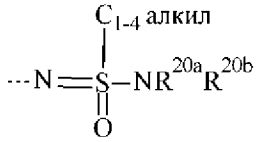
атом N и необязательно один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем упомянутый атом S может быть замещен с образованием S(=O) или $S(=O)_2$; при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, –OH, оксо, $–(C=O)–NR^{10a}R^{10b}$, $–NH–C(=O)–C_{1-4}$ алкила, $–NH–C(=O)–Cy^3$ и $–O–C_{1-4}$ алкила; и при этом упомянутый гетероциклил необязательно замещен на одном атоме азота заместителем, выбранным из группы, состоящей из $–C(=O)–C_{1-4}$ алкила, $–C(=O)–Cy^3$, $–(C=O)–C_{1-4}$ алкил–OH, $–C(=O)–C_{1-4}$ алкил–$O–C_{1-4}$ алкила, $–C(=O)–C_{1-4}$ алкил–$NR^{11a}R^{11b}$ и C_{1-4} алкила;

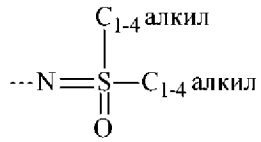
Het^9 представляет собой моноциклическое C-связанное 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, или конденсированного бициклического C-связанного 9- или 10-членного ароматического кольца, содержащего один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N; причем упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном атоме азота C_{1-4} алкилом; и при этом упомянутое ароматическое кольцо необязательно замещено на одном или двух атомах углерода в общей сложности одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из –OH, галогена и C_{1-4} алкила;

Cy^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –OH, $–NH–C(=O)–C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} алкила, $–NH–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила, $–S(=O)_2–C_{1-4}$ алкила и $–O–C_{1-4}$ алкила;

Cy^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил или 5–12-членную насыщенную карбобициклическую систему;

причем упомянутый C_{3-7} циклоалкил или упомянутая карбобициклическая система необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R^6, $–C(=O)–Het^{6a}$, Het^{6a}, Het^{6b}, $–NR^{9a}R^{9b}$, –OH, C_{1-4} алкила, $–O–C_{1-4}$ алкила, циано,



,


и

C_{1-4} алкила, замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Het^{3a}, Het^{6a}, Het^{6b} и $–NR^{9a}R^{9b}$;

Cy^3 представляет собой C_{3-7} циклоалкил; при этом упомянутый C_{3-7} циклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя галогенными заместителями;

каждый R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила; C_{3-6} циклоалкила; –C(=O)–C_{1-4} алкила; –C(=O)–C_{3-6} циклоалкила; –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкила; Het^5; Het^7; –C_{1-4} алкил–R^{16}; –C(=O)–C_{1-4} алкил-Het^{3a}; –C(=O)–R^{14}; C_{3-6} циклоалкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –$NR^{11a}R^{11b}$ и циано; и C_{1-4} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –O–C_{1-4} алкила, –$NR^{11a}R^{11b}$ и циано;

каждый из R^{11a}, R^{11b}, R^{13a}, R^{13b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{17a}, R^{17b}, R^{20a}, R^{20b}, R^{22a} и R^{22b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

каждый из R^{11c} и R^{11d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и –C(=O)–C_{1-4} алкила;

каждый из R^{10a}, R^{10b} и R^{10c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

каждый из R^{10d} и R^{10e} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, –O–C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

R^{14} представляет собой Het^{5a}; Het^7; Het^{8a}; –O–C_{1-4} алкил; –C(=O)$NR^{15a}R^{15b}$; C_{3-6} циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –O–C_{1-4} алкила и галогена; или C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –O–C_{1-4} алкила, –$NR^{13a}R^{13b}$, галогена, циано, –OH, Het^{8a} и Cy^1;

R^{16} представляет собой –C(=O)–$NR^{17a}R^{17b}$, –S(=O)$_2$–C_{1-4} алкил, Het^5, Het^7 или Het^8;

R^{24} представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–14.

16. Соединение по любому из пп. 1–14 или фармацевтическая композиция по п. 15 для применения в качестве лекарственного средства.

17. Соединение по любому из пп. 1–14 или фармацевтическая композиция по п. 15 для применения при профилактике или лечении рака.

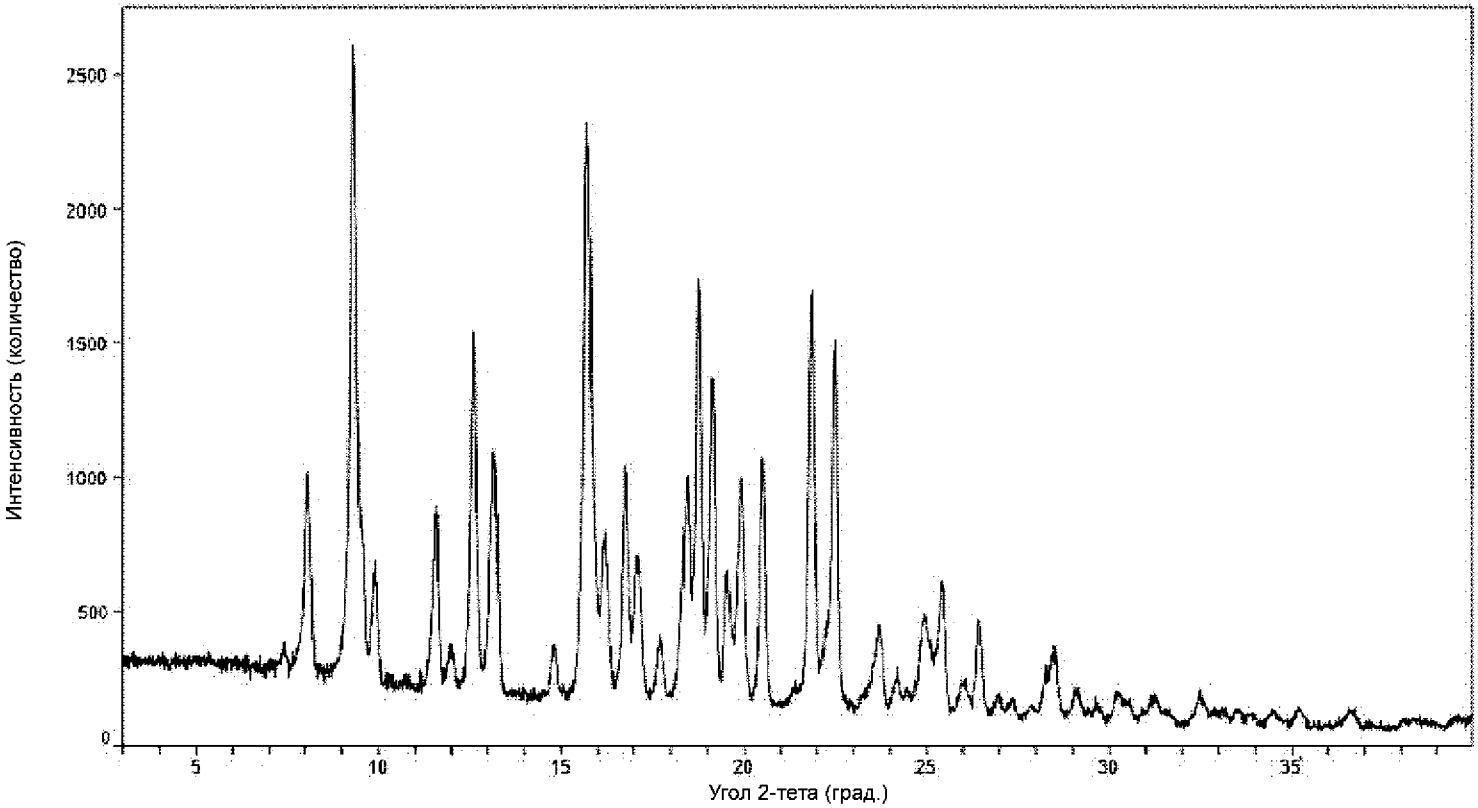
18. Соединение по любому из пп. 1–14 или фармацевтическая композиция по п. 15 для применения при профилактике или лечении лейкоза, миелодиспластического синдрома (МДС) и миелопролиферативных новообразований (МПН).

19. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 18 при профилактике или лечении лейкоза, причем лейкоз представляет собой лейкоз с мутацией (NPM1).

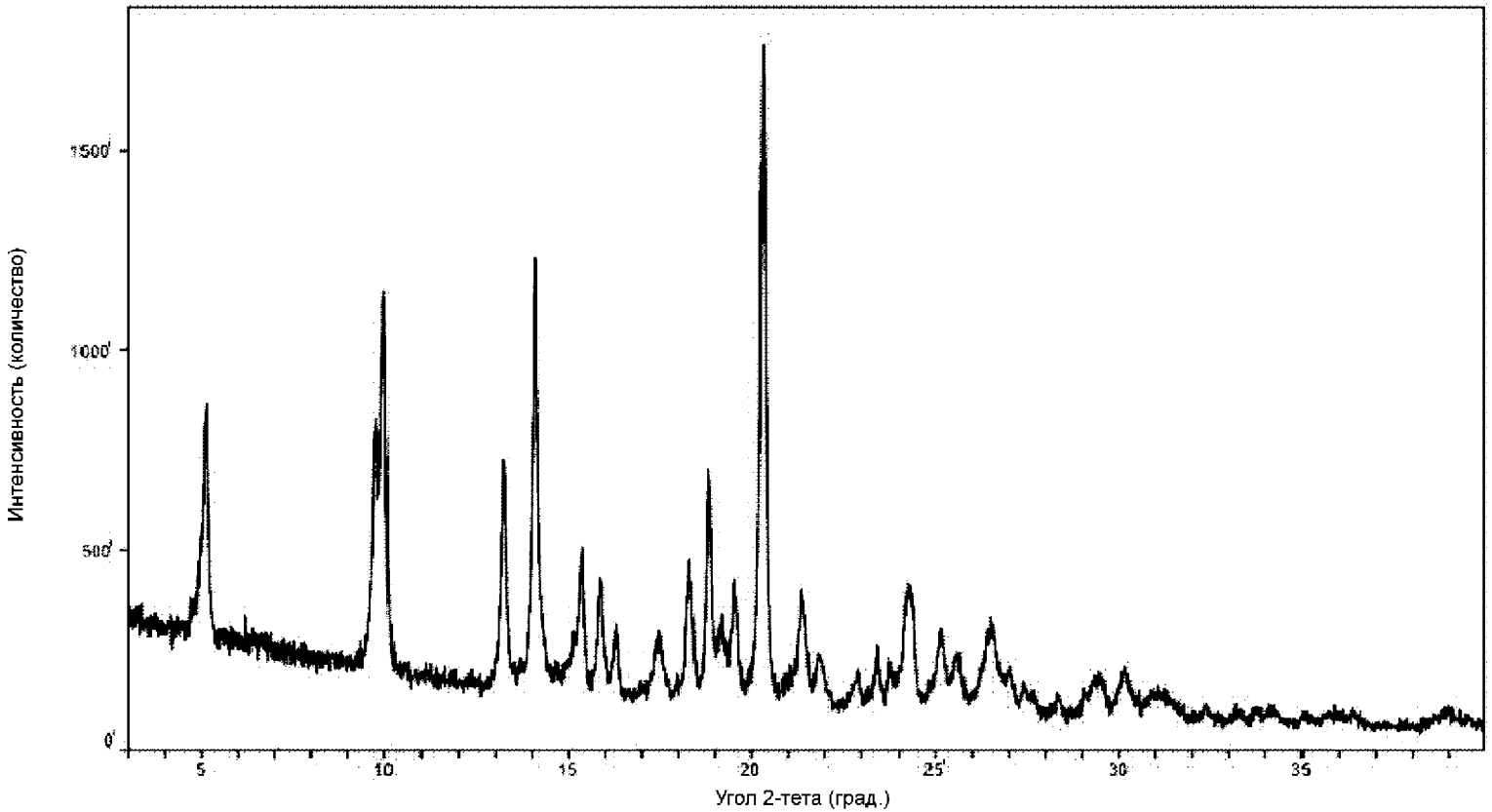
20. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 17, причем рак выбран из видов лейкоза, лимфом, миелом или видов рака, представляющих собой солидные опухоли, такие как рак предстательной железы, рак легкого, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак печени, меланома и глиобластома.

21. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 18 при профилактике или лечении лейкоза, причем виды лейкоза выбраны из видов острого лейкоза, видов хронического лейкоза, видов миелоидного лейкоза, видов миелогенного лейкоза, видов лимфобластного лейкоза, видов лимфоцитарного лейкоза, видов острого миелогенного лейкоза (AML), видов хронического миелогенного лейкоза (CML), видов острого лимфобластного лейкоза (ALL), видов хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), видов Т-клеточного пролимфоцитарного лейкоза (T-PLL), лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов, волосатоклеточного лейкоза (HCL), видов лейкоза с перестройкой гена лейкоза смешанного происхождения (MLL), видов лейкоза, ассоциированных с MLL-PTD, видов лейкоза с амплификацией MLL, видов MLL-положительного лейкоза, видов лейкоза, характеризующихся профилями экспрессии генов *HOX/MEIS1*, и т. д.

22. Способ лечения или профилактики расстройства, выбранного из рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–14 или фармацевтической композиции по п. 15.


Интенсивность (количество)
2500
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
Угол 2-тета (град.)

ФИГ. 1


Интенсивность (количество)
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
Угол 2-тета (град.)

ФИГ. 2

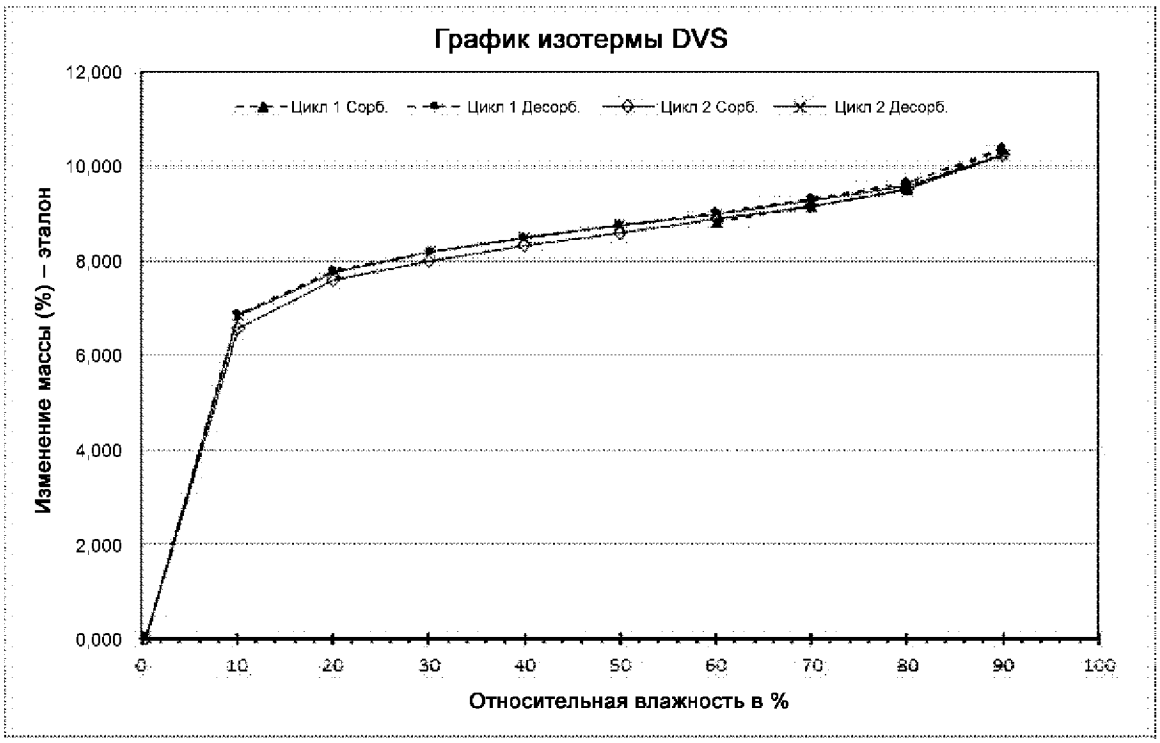


График изотермы DVS
Цикл 1 Сорб.
Цикл 1 Десорб.
Цикл 2 Сорб.
Цикл 2 Десорб.
Изменение массы (%) – эталон
12,000
10,000
8,000
6,000
4,000
2,000
0,000
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
Относительная влажность в %

ФИГ. 3

График изменения массы DVS (эт.)
dm относительно наименьшей массы нетто в %
заданная ОВ в %
зарегистрированная ОВ в %
Показания темп. в °C
Изменение массы (%) – эталон
12,00
10,00
8,00
6,00
4,00
2,00
0,00
Температура при °C / относительная влажность в %
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
Время в часах

ФИГ. 4