

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 023222

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.05.31

(21) Номер заявки
201291143

(22) Дата подачи заявки
2011.04.28

(51) Int. Cl. C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПИРАЗОЛИЛХИНОКСАЛИНОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ КИНАЗЫ

(31) 61/329,884; 1007286.6

(32) 2010.04.30

(33) US; GB

(43) 2013.05.30

(86) PCT/GB2011/050851

(87) WO 2011/135376 2011.11.03

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АСТЕКС ТЕРАПЬЮТИКС
ЛИМИТЕД (GB)

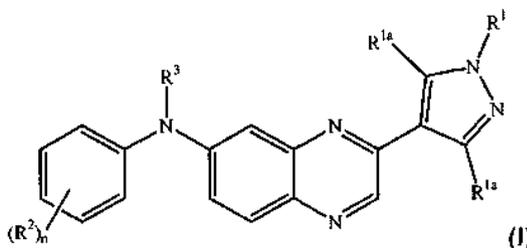
(72) Изобретатель:
Саксти Гордон, Мюррей Кристофер
Уилльям, Бердини Валерио (GB),
Безонг Гилберт Эбай (DE), Хамлетт
Кристофер Чарльз Фредерик,
Джонсон Кристофер Норберт (GB),
Вудхэд Стивен Джон (US), Ридер
Майкл, Рис Дэвид Чарльз (GB),
Мевеллек Лоранс Анн, Анжибо
Патрик Рене (FR), Фрейн Эдди

Жан Эдгар, Говартс Том Корнелис
Хортенсе, Верте Йохан Эрвин Эдмонд,
Перера Тимоти Пьетро Сурен,
Гиллиссен Роналдус Арнодус Хендрика
Йозеф, Вробловски Бертольд (BE),
Лакрамп Жан Фернан Арман (FR),
Папаникос Александра (BE), Керолль
Оливье Алексис Жорж, Паскье
Элизабет Тереза Жанна, Пийят
Изабель Нелль Констанс (FR), Бонне
Паскаль Гислен Андре, Эмбрехте
Вернер Констант Йохан (BE), Аккари
Рхалид (FR), Мерпул Ливен (BE)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2005061463
WO-A1-2008141065
WO-A1-2008078091

(57) Изобретение относится к новым соединениям, являющимся хиноксалиновыми производными формулы (I):



к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, к способам получения указанных соединений и к применению указанных соединений для лечения заболеваний, например рака.

B1

023222

023222

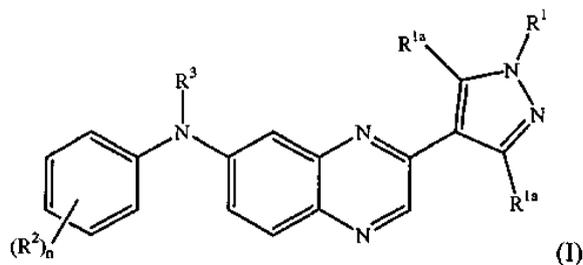
B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, представляющим собой хиноксалиновые производные, к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, к способам получения указанных соединений и к применению указанных соединений в лечении заболеваний, например рака.

Краткое описание изобретения

В соответствии с первым аспектом настоящего изобретения обеспечиваются соединения формулы (I)



включая любую его таутомерную или стереохимически изомерную форму,

где n представляет собой целое число, имеющее значение 0, 1, 2, 3 или 4;

R¹ представляет собой водород, C₁₋₆алкил, гидрокси-C₁₋₆алкил, галоген-C₁₋₆алкил, циано-C₁₋₄алкил, C₁₋₆алкокси-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный группой -NR⁴R⁵, C₁₋₆алкил, замещенный группой -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-C₁₋₆алкил, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆алкил, замещенный группой -S(=O)₂-C₁₋₆алкил, R⁶, C₁₋₆алкил, замещенный группой R⁶, C₁₋₆алкил, замещенный группой -C(=O)-R⁶, гидрокси-C₁₋₆алкил, замещенный группой R⁶, C₁₋₆алкил, замещенный группой -Si(CH₃)₃;

каждый R^{1a} независимо выбран из водорода, C₁₋₄алкила, гидрокси-C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкила, замещенного группой amino- или моно- или ди(C₁₋₄алкил)амино, и C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими атомами фтора;

каждый R² независимо выбран из гидроксила, галогена, циано, C₁₋₄алкила, C₂₋₄алкенила, C₁₋₄алкокси, гидрокси-C₁₋₄алкила, гидрокси-C₁₋₄алкокси, галоген-C₁₋₄алкила, галоген-C₁₋₄алкокси, гидроксигалоген-C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси-C₁₋₄алкила, R¹³, C₁₋₄алкокси, замещенного группой R¹³, -C(=O)-R¹³, C₁₋₄алкила, замещенного группой -NR⁷R⁸, C₁₋₄алкокси, замещенного группой -NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸ и -C(=O)-NR⁷R⁸; или когда две R² группы связаны со смежными атомами углерода, они могут быть взяты вместе с образованием радикала формулы



где R¹⁷ представляет собой водород;

p имеет значение 1 или 2;

R³ представляет собой C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, галоген-C₁₋₆алкил, необязательно замещенный группой -O-C(=O)-C₁₋₆алкил, гидрокси-C₁₋₆алкил, гидрокси-C₂₋₆алкинил, гидроксигалоген-C₁₋₆алкил, циано-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный карбоксилем, C₁₋₆алкил, замещенный группой -C(=O)-O-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси-C₁₋₆алкил, где каждый C₁₋₆алкил, необязательно, может быть замещен одной или двумя гидроксильными группами или группой -O-C(=O)-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный группой R⁹, C₁₋₆алкил, замещенный группой -C(=O)-R⁹, C₁₋₆алкил, замещенный гидроксидом и R⁹, C₂₋₆алкенил, замещенный группой R⁹, C₂₋₆алкинил, замещенный группой R⁹, C₁₋₆алкил, замещенный группой -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆алкил, замещенный гидроксидом и -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆алкил, замещенный одним или двумя атомами галогена и -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆алкил-C(R¹²)=N-O-R¹², C₁₋₆алкил, замещенный группой -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆алкил, замещенный группой -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹ -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆алкил, замещенный группой -S(=O)₂-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный группой -NR¹²-S(=O)₂-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный группой -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³, или C₁₋₆алкил, замещенный группой -P(=O)(OH)₂;

R⁴ и R⁵, каждый независимо, представляют собой водород, C₁₋₆алкил, гидрокси-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси-C₁₋₆алкил, где каждый C₁₋₆алкил, необязательно, может быть замещен одной или двумя гидроксильными группами, -S(=O)₂-C₁₋₆алкил, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆алкил, замещенный группой -S(=O)₂-C₁₋₆алкил, или C₁₋₆алкил, замещенный группой R¹³;

R⁶ представляет собой C₃₋₈циклоалкил, фенил, 4-7-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O или S; при этом указанные C₃₋₈циклоалкил, фенил, 4-7-членный моноциклический гетероцикл, необязательно и каждый независимо, замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, где каждый заместитель независимо выбран из C₁₋₆алкила, гидроксила, гидрокси-C₁₋₆алкила, галогена, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкил-O-C(=O)-, -NR¹⁴R¹⁵, -S(=O)₂-C₁₋₆алкила, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵;

R⁷ и R⁸, каждый независимо, представляют собой водород или C₁₋₆алкил;

R⁹ представляет собой C₃₋₈циклоалкил, фенил или 3-12-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O или S, при этом указанные C₃₋₈циклоалкил, фенил или 3-12-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, каждый

необязательно и каждый независимо, замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, где каждый заместитель независимо выбран из =O, C₁₋₄алкила, гидроксила, карбоксила, гидрокси-C₁₋₄алкила, циано, циано-C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкил-O-C(=O)-, C₁₋₄алкила, замещенного группой C₁₋₄алкил-O-C(=O)-, C₁₋₄алкил-C(=O)-, галогена, галоген-C₁₋₄алкила, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄алкила, замещенного группой -NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄алкокси, -S(=O)₂-C₁₋₄алкила, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄алкила, замещенного группой -NH-S(=O)₂-галоген-C₁₋₄алкил, -C(=O)-R¹³, фенил-C₁₋₆алкила, 5- или 6-членного ароматического моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O или S; или когда два заместителя R⁹ присоединены к одному и тому же атому, они могут быть взяты вместе с образованием 4-7-членного насыщенного моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O или S;

R¹⁰ и R¹¹, каждый независимо, представляют собой водород, C₁₋₆алкил, циано-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный группой -NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆алкил, замещенный группой -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, галоген-C₁₋₆алкил, гидрокси-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкокси-C₁₋₆алкил, R⁶, C₁₋₆алкил, замещенный группой R⁶, -C(=O)-R⁶, -C(=O)-C₁₋₆алкил, -C(=O)-галоген-C₁₋₆алкил, -C(=O)-гидроксигалоген-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный группой -Si(CH₃)₃, -S(=O)₂-C₁₋₆алкил, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵;

R¹² представляет собой водород или C₁₋₄алкил, необязательно замещенный группой C₁₋₄алкокси;

R¹³ представляет собой C₃₋₈циклоалкил или насыщенный 4-6-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O или S, где указанный C₃₋₈циклоалкил или моноциклический гетероцикл необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из C₁₋₆алкила, -C(=O)-C₁₋₆алкила или -NR¹⁴R¹⁵;

R¹⁴ и R¹⁵, каждый независимо, представляют собой водород или C₁₋₄алкил, необязательно замещенный гидроксильной группой; и их фармацевтически приемлемые соли.

В соответствии со вторым аспектом настоящего изобретения предлагаются комбинации соединения формулы (I) с одним или несколькими противораковыми средствами.

В соответствии с третьим аспектом настоящего изобретения предлагается продукт, содержащий в качестве первого активного ингредиента соединение формулы (I) и в качестве дополнительного активного ингредиента одно или несколько противораковых средств в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения для лечения пациентов, страдающих от рака.

В соответствии с четвертым аспектом настоящего изобретения предлагаются способы получения соединения формулы (I).

В соответствии со следующим аспектом настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I).

Предлагается также применение соединения формулы (I) в профилактике или лечении заболевания или состояния, опосредованного FGFR киназой, в частности рака.

В соответствии со следующим аспектом настоящего изобретения предлагается применение соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для профилактики или лечения заболевания или состояния, опосредованного FGFR киназой, в частности рака.

В соответствии со следующим аспектом настоящего изобретения предлагается применение соединения формулы (I) для лечения рака в комбинации с одним или несколькими противораковыми средствами.

Предлагается также применение соединения формулы (I) для лечения рака в комбинации с одним или несколькими противораковыми средствами, где одно или несколько противораковых средств включают ингибитор киназы.

WO 2006/092430, WO 2008/003702, WO 01/68047, WO 2005/007099, WO 2004/098494, WO 2009/141386, WO 2004/030635, WO 2008/141065, WO 2011/026579, WO 2011/028947 и WO 00/42026, каждый из которых раскрывает ряд гетероциклических производных.

Подробное описание изобретения

Если в контексте не указано иное, ссылки на формулу (I) во всех разделах настоящего документа (включая применения, способы и другие аспекты настоящего изобретения) включают ссылки на все другие подгруппы формул (например, I', I'', I''', I⁰, I^{0'}, I^{0''}, I^{0'''}), подгруппы, предпочтения, варианты воплощения и примеры, определенные в настоящем описании.

Префикс "C_{x-y}" (где x и y представляют собой целые числа), как он используется в настоящем описании, относится к количеству атомов углерода в данной группе. Таким образом, C₁₋₆алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода, C₃₋₆циклоалкильная группа содержит от 3 до 6 атомов углерода, C₁₋₄алкоксигруппа содержит от 1 до 4 атомов углерода и т.д.

Термин "гало" или "галоген", как он используется в настоящем описании, относится к атому фтора, хлора, брома или йода.

Термин "C₁₋₄алкил" или "C₁₋₆алкил", как он используется в настоящем описании, в качестве группы или части группы относится к линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группе, содержащей от 1 до 4 или 1 до 6 атомов углерода. Примеры таких групп включают метил, этил, n-пропил, изо-

пропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил или гексил и подобные.

Термин "C_{2,4}алкенил" или "C_{2,6}алкенил", как он используется в настоящем описании, в качестве группы или части группы относится к линейной или разветвленной углеводородной группе, содержащей от 2 до 4 или от 2 до 6 атомов углерода и содержащей углерод-углеродную двойную связь.

Термин "C_{2,4}алкинил" или "C_{2,6}алкинил", как он используется в настоящем описании, в качестве группы или части группы относится к линейной или разветвленной углеводородной группе, содержащей от 2 до 4 или от 2 до 6 атомов углерода и содержащей углерод-углеродную тройную связь.

Термин "C_{1,4}алкокси" или "C_{1,6}алкокси", как он используется в настоящем описании, в качестве группы или части группы относится к -O-C_{1,4}алкильной группе или -O-C_{1,6}алкильной группе, где C_{1,4}алкил и C_{1,6}алкил имеют значения, определенные в настоящем описании. Примеры таких групп включают метокси, этокси, пропокси, буюкси и подобные.

Термин "C_{1,4}алкокси-C_{1,4}алкил" или "C_{1,6}алкокси-C_{1,6}алкил", как он используется в настоящем описании, в качестве группы или части группы относится к C_{1,4}алкил-O-C_{1,4}алкильной группе или C_{1,6}алкил-O-C_{1,6}алкильной группе, где C_{1,4}алкил и C_{1,6}алкил имеют значения, определенные в настоящем описании. Примеры таких групп включают метоксиэтил, этоксиэтил, пропоксиметил, буюксипропил и подобные.

Термин "C_{3,8}циклоалкил", как он используется в настоящем описании, относится к насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу, включающему от 3 до 8 атомов углерода. Примеры таких групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил и подобные.

Термин "C_{3,8}циклоалкенил", как он используется в настоящем описании, относится к моноциклическому углеводородному кольцу, включающему от 3 до 8 атомов углерода, содержащему углерод-углеродную двойную связь.

Термин "гидрокси-C_{1,4}алкил" или "гидрокси-C_{1,6}алкил", как он используется в настоящем описании, в качестве группы или части группы относится к C_{1,4}алкильной или C_{1,6}алкильной группе, определенной в настоящем описании, где один или более чем один атом водорода замещен гидроксильной группой. Термины "гидрокси-C_{1,4}алкил" или "гидрокси-C_{1,6}алкил" поэтому включают моногидрокси-C_{1,4}алкил, моногидрокси-C_{1,6}алкил, а также полигидрокси-C_{1,4}алкил и полигидрокси-C_{1,6}алкил. Один, два, три или более атомов водорода могут быть замещены гидроксильной группой, таким образом, гидрокси-C_{1,4}алкил или гидрокси-C_{1,6}алкил могут содержать одну, две, три или более гидроксильные группы. Примеры таких групп включают гидроксиметил, гидроксиэтил, гидроксипропил и подобные.

Термин "галоген-C_{1,4}алкил" или "галоген-C_{1,6}алкил", как он используется в настоящем описании, в качестве группы или части группы относится к C_{1,4}алкильной или C_{1,6}алкильной группе, определенной в настоящем описании, где один или более чем один атом водорода замещен атомом галогена. Термин "галоген-C_{1,4}алкил" или "галоген-C_{1,6}алкил" поэтому включает моногалоген-C_{1,4}алкил, моногалоген-C_{1,6}алкил, а также полигалоген-C_{1,4}алкил и полигалоген-C_{1,6}алкил. Один, два, три или более атомов водорода могут быть замещены атомом галогена, таким образом, галоген-C_{1,4}алкил или галоген-C_{1,6}алкил могут содержать один, два, три или более атомов галогена. Примеры таких групп включают фторэтил, фторметил, трифторметил или трифторэтил и подобные.

Термин "гидроксигалоген-C_{1,4}алкил" или "гидроксигалоген-C_{1,6}алкил", как он используется в настоящем описании, в качестве группы или части группы относится к C_{1,4}алкильной или C_{1,6}алкильной группе, определенной в настоящем описании, где один или более чем один атом водорода замещен гидроксильной группой, и один или более чем один атом водорода замещен атомом галогена. Термин "гидроксигалоген-C_{1,4}алкил" или "гидроксигалоген-C_{1,6}алкил" поэтому относится к C_{1,4}алкильной или C_{1,6}алкильной группе, где один, два, три или более атомов водорода замещены гидроксильной группой и один, два, три или более атомов водорода замещены атомом галогена.

Термин "гидрокси-C_{1,4}алкокси" или "гидрокси-C_{1,6}алкокси", как он используется в настоящем описании, в качестве группы или части группы относится к -O-C_{1,4}алкильной группе или -O-C_{1,6}алкильной группе, где C_{1,4}алкильная и C_{1,6}алкильная группа имеет значение, определенное выше, и один или более чем один атом водорода C_{1,4}алкильной или C_{1,6}алкильной группы замещен гидроксильной группой. Термин "гидрокси-C_{1,4}алкокси" или "гидрокси-C_{1,6}алкокси" поэтому включают моногидрокси-C_{1,4}алкокси, моногидрокси-C_{1,6}алкокси, а также полигидрокси-C_{1,4}алкокси и полигидрокси-C_{1,6}алкокси. Один, два, три или более атомов водорода могут быть замещены гидроксильной группой, таким образом, гидрокси-C_{1,4}алкокси или гидрокси-C_{1,6}алкокси могут содержать одну, две, три или более гидроксильные группы. Примеры таких групп включают гидроксиметокси, гидроксиэтокси, гидроксипропокси и подобные.

Термин "галоген-C_{1,4}алкокси" или "галоген-C_{1,6}алкокси", как он используется в настоящем описании, в качестве группы или части группы относится к -O-C_{1,4}алкильной группе или -O-C_{1,6}алкильной группе, определенной в настоящем описании, где один или более чем один атом водорода замещен атомом галогена. Термины "галоген-C_{1,4}алкокси" или "галоген-C_{1,6}алкокси" поэтому включают моногалоген-C_{1,4}алкокси, моногалоген-C_{1,6}алкокси, а также полигалоген-C_{1,4}алкокси и полигалоген-C_{1,6}алкокси. Один, два, три или более атомов водорода могут быть замещены атомом галогена, таким образом, гало-

ген-С_{1,4}алкокси или галоген-С_{1,6}алкокси могут содержать один, два, три или более атомов галогена. Примеры таких групп включают фторэтилокси, дифторметокси или трифторметокси и подобные.

Термин "гидроксигалоген-С_{1,4}алкокси", как он используется в настоящем описании, в качестве группы или части группы относится к -О-С_{1,4}алкильной группе, где С_{1,4}алкильная группа имеет значение, определенное в настоящем описании и где один или более чем один атом водорода замещен гидроксильной группой и один или более чем один атом водорода замещен атомом галогена. Термин "гидроксигалоген-С_{1,4}алкокси" поэтому относится к -О-С_{1,4}алкильной группе, где один, два, три или более атомов водорода замещены гидроксильной группой и один, два, три или более атомов водорода замещены атомом галогена.

Термин "галоген-С_{1,4}алкокси-С_{1,4}алкил", как он используется в настоящем описании, в качестве группы или части группы относится к С_{1,4}алкил-О-С_{1,4}алкильной группе, где С_{1,4}алкил имеет значение, определенное в настоящем описании и где в одной или в обеих С_{1,4}алкильных группах один или более чем один атом водорода замещен атомом галогена. Термин "галоген-С_{1,4}алкокси-С_{1,4}алкил" поэтому относится к С_{1,4}алкил-О-С_{1,4}алкильной группе, где в одной или в обеих С_{1,4}алкильных группах один, два, три или более атома водорода замещены атомом галогена и где С_{1,4}алкил имеет значение, определенное в настоящем описании. Предпочтительно в одной из С_{1,4}алкильных групп один или более чем один атом водорода замещен атомом галогена. Предпочтительно галоген-С_{1,4}алкокси-С_{1,4}алкил означает С_{1,4}алкил, замещенный группой галоген-С_{1,4}алкокси.

Термин "гидроксигалоген-С_{1,4}алкокси-С_{1,4}алкил", как он используется в настоящем описании, относится к С_{1,4}алкил-О-С_{1,4}алкильной группе, где С_{1,4}алкил имеет значение, определенное в настоящем описании и где в одной или в обеих С_{1,4}алкильных группах один или более чем один атом водорода замещен гидроксильной группой и один или более чем один атом водорода замещен атомом галогена. Термины "гидроксигалоген-С_{1,4}алкокси-С_{1,4}алкил" поэтому относятся к С_{1,4}алкил-О-С_{1,4}алкильной группе, где в одной или в обеих С_{1,4}алкильных группах один, два, три или более атомов водорода замещены гидроксильной группой и один, два, три или более атомов водорода замещены атомом галогена и где С_{1,4}алкил имеет значение, определенное в настоящем описании.

Термин "гидрокси-С_{2,6}алкенил", как он используется в настоящем описании, относится к С_{2,6}алкенильной группе, где один или более чем один атом водорода замещен гидроксильной группой, и где С_{2,6}алкенил имеет значение, определенное в настоящем описании.

Термин "гидрокси-С_{2,6}алкинил", как он используется в настоящем описании, относится к С_{2,6}алкинильной группе, где один или более чем один атом водорода замещен гидроксильной группой и где С_{2,6}алкинил имеет значение, определенное в настоящем описании.

Термин фенил-С_{1,6}алкил, как он используется в настоящем описании, относится к С_{1,6}алкильной группе, определенной в настоящем описании, которая замещена одной фенильной группой.

Термин циано-С_{1,4}алкил или циано-С_{1,6}алкил, как он используется в настоящем описании, относится к С_{1,4}алкильной или С_{1,6}алкильной группе, определенной в настоящем описании, которая замещена одной цианогруппой.

Термин "гетероцикл", как он используется в настоящем описании, включает, если в контексте не указано иное, как ароматические, так и неароматические кольцевые системы. Таким образом, например, термин "гетероциклическая группа" включает в пределах охватываемого объема ароматические, неароматические, ненасыщенные, частично насыщенные и полностью насыщенные гетероциклические кольцевые системы. Как правило, если в контексте не указано иное, такие группы могут быть моноциклическими или бициклическими и могут содержать, например, от 3 до 12 кольцевых членов, в большинстве случаев от 5 до 10 кольцевых членов. Ссылки на от 4 до 7 кольцевых членов включают 4, 5, 6 или 7 атомов в кольце, и ссылки на от 4 до 6 кольцевых членов включают 4, 5 или 6 атомов в кольце. Примеры моноциклических групп включают группы, содержащие 3, 4, 5, 6, 7 и 8 кольцевых членов, в большинстве случаев от 3 до 7, предпочтительно 5, 6 или 7 кольцевых членов, более предпочтительно 5 или 6 кольцевых членов. Примерами бициклических групп являются группы, содержащие 8, 9, 10, 11 и 12 кольцевых членов и в большинстве случаев 9 или 10 кольцевых членов. Когда в настоящем описании делается ссылка на гетероциклические группы, гетероциклическое кольцо может быть, если в контексте не указано иное, необязательно замещенным (т.е. незамещенным или замещенным) одним или несколькими заместителями, которые обсуждаются в настоящем описании.

Гетероциклические группы могут представлять собой гетероарильные группы, содержащие от 5 до 12 кольцевых членов, в большинстве случаев от 5 до 10 кольцевых членов. Термин "гетероарил" используется в настоящем описании для обозначения гетероциклической группы ароматического типа. Термин "гетероарил" охватывает полициклические (например, бициклические) кольцевые системы, где одно или несколько колец являются неароматическими, при условии, что по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. В таких полициклических системах группа может быть присоединена посредством ароматического кольца или посредством неароматического кольца.

Термин "неароматическая группа" охватывает, если в контексте не указано иное, ненасыщенные кольцевые системы, не имеющие ароматического характера, частично насыщенные и полностью насыщенные гетероциклические кольцевые системы.

Термины "ненасыщенный" и "частично насыщенный" относятся к кольцам, где кольцевая структура(структуры) содержит атомы, совместно имеющие более чем одну валентную связь, т.е. кольцо содержит по меньшей мере одну множественную связь, например C=C, C≡C или N=C связь. Термин "полностью насыщенный" относится к кольцам, где отсутствуют какие-либо множественные связи между кольцевыми атомами. Насыщенные гетероциклические группы включают пиперидин, морфолин, тиоморфолин, пиперазин. Частично насыщенные гетероциклические группы включают пиразолины, например 2-пиразолин и 3-пиразолин.

Примеры неароматических гетероциклических групп включают группы, содержащие от 3 до 12 кольцевых членов, в большинстве случаев от 5 до 10 кольцевых членов. Такие группы могут быть, например, моноциклическими или бициклическими и типично содержат от 1 до 5 гетероатомов в качестве кольцевых членов (в большинстве случаев 1, 2, 3 или 4 гетероатома в качестве кольцевых членов), обычно выбранных из азота, кислорода и серы. Гетероциклические группы могут содержать, например, циклические эфирные части (например, как в тетрагидрофуране и диоксане), циклические тиоэфирные части (например, как в тетрагидротиофене и дитиане), циклические аминовые части (например, как в пирролидине), циклические амидные части (например, как в пирролидоне), циклические тиоамиды, циклические тиоэферы, циклические мочевины (например, как в имидазолидин-2-оне), циклические сложноэфирные части (например, как в бутиролактоне), циклические сульфоны (например, как в сульфолане и сульфолане), циклические сульфоксиды, циклические сульфонамиды и их сочетания (например, тиоморфолин).

Конкретные примеры включают морфолин, пиперидин (например, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил и 4-пиперидинил), пиперидон, пирролидин (например, 1-пирролидинил, 2-пирролидинил и 3-пирролидинил), пирролидон, азетидин, пиран (2Н-пиран или 4Н-пиран), дигидротиофен, дигидропиран, дигидрофуран, дигидротиазол, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, диоксан, тетрагидропиран (например, 4-тетрагидропиранил), имидазолин, имидазолидинон, оксазолин, тиазолин, 2-пиразолин, пиразолидин, пиперазон, пиперазин и N-алкилпиперазины, такие как N-метилпиперазин. Как правило, предпочтительные неароматические гетероциклические группы включают насыщенные группы, такие как пиперидин, пирролидин, азетидин, морфолин, пиперазин и N-алкилпиперазины.

В азотсодержащем неароматическом гетероциклическом кольце кольцо должно содержать по меньшей мере один кольцевой атом азота. Гетероциклические группы могут содержать, например, циклические аминовые части (например, как в пирролидине), циклические амиды (такие как пирролидинон, пиперидон или капролактамы), циклические сульфонамиды (такие как изотиазолидин 1,1-диоксид, [1,2]тиазинан 1,1-диоксид или [1,2]тиазепан 1,1-диоксид) и их сочетания. Конкретные примеры азотсодержащих неароматических гетероциклических групп включают азиридин, морфолин, тиоморфолин, пиперидин (например, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил и 4-пиперидинил), пирролидин (например, 1-пирролидинил, 2-пирролидинил и 3-пирролидинил), пирролидон, дигидротиазол, имидазолин, имидазолидинон, оксазолин, тиазолин, 6Н-1,2,5-тиадиазин, 2-пиразолин, 3-пиразолин, пиразолидин, пиперазин и N-алкилпиперазины, такие как N-метилпиперазин.

Гетероциклические группы могут представлять собой полициклические конденсированные кольцевые системы или связанные мостиковой связью кольцевые системы, такие как окса- и азааналоги бициклоалканов, трициклоалканов (например, адамантан и оксаадамантан). Объяснение различия между конденсированными и связанными мостиковой связью кольцевыми системами см. в *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, p. 131-133, 1992.

Гетероциклические группы, каждая, могут быть незамещенными или замещены одной или несколькими группами заместителей. Например, гетероциклические группы могут быть незамещенными или замещены 1, 2, 3 или 4 заместителями. Когда гетероциклическая группа является моноциклической или бициклической, она типично является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 заместителя.

Термин "арил", как он используется в настоящем описании, относится к карбоциклическим ароматическим группам, включающим фенильную, нафтильную, инденильную и тетрагидронафтильную группы.

В одном варианте воплощения R¹ представляет собой водород, C₁₋₆алкил, гидроксид-C₁₋₆алкил, галоген-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный группой -NR⁴R⁵, C₁₋₆алкил, замещенный группой -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-C₁₋₆алкил, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆алкил, замещенный группой -S(=O)₂-C₁₋₆алкил, R⁶, C₁₋₆алкил, замещенный группой R⁶, C₁₋₆алкил, замещенный группой -C(=O)-R⁶, гидроксид-C₁₋₆алкил, замещенный группой R⁶, или C₁₋₆алкил, замещенный группой -Si(CH₃)₃; где каждый R^{1a} представляет собой водород; где R¹⁰ и R¹¹, каждый независимо, представляют собой водород, C₁₋₆алкил, циано-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный группой -NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆алкил, замещенный группой -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, галоген-C₁₋₆алкил, гидроксид-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкокси-C₁₋₆алкил, R⁶, C₁₋₆алкил, замещенный группой R⁶, -C(=O)-R⁶, -C(=O)-C₁₋₆алкил, -C(=O)-галоген-C₁₋₆алкил, -C(=O)-гидроксидгалоген-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный группой -Si(CH₃)₃, -S(=O)₂-C₁₋₆алкил, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵.

В одном варианте воплощения R¹ представляет собой C₁₋₆алкил.

В одном варианте воплощения R¹ представляет собой CH₃- или CD₃-.

В одном варианте воплощения каждый R^{1a} представляет собой водород.

В одном варианте воплощения R^2 независимо выбран из галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{1-4} алкокси, гидрокси- C_{1-4} алкила, гидрокси- C_{1-4} алкокси, галоген- C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, R^{13} , C_{1-4} алкокси, замещенного группой R^{13} , $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4} алкила, замещенного группой NR^7R^8 , C_{1-4} алкокси, замещенного группой NR^7R^8 , $-NR^7R^8$ и $-C(=O)-NR^7R^8$.

В одном варианте воплощения R^2 представляет собой C_{1-4} алкокси.

В одном варианте воплощения R^2 представляет собой CH_3O- или CD_3O- ; R^3 может представлять собой C_{1-6} алкил, гидрокси- C_{1-6} алкил, гидроксигалоген- C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, где каждый C_{1-6} алкил, необязательно, может быть замещен одной или двумя гидроксильными группами, C_{1-6} алкил, замещенный группой R^9 , C_{1-6} алкил, замещенный группой $-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6} алкил, замещенный гидроксилом и $-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6} алкил, замещенный одним или двумя атомами галогена и $-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6} алкил, замещенный группой $C(=O)-O-C_{1-6}$ алкил, C_{1-6} алкил, замещенный группой $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6} алкил, замещенный карбоксилом, C_{1-6} алкил, замещенный группой $-NR^{12}-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкил, C_{1-6} алкил, замещенный группой $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6} алкил, замещенный гидроксилом и R^9 , C_{1-6} алкил- $C(R^{12})=N-O-R^{12}$, C_{1-6} алкил, замещенный группой $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6} алкил, замещенный группой $-C(=O)-R^9$, C_{2-6} алкинил, замещенный группой R^9 , C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил или R^{13} .

В одном варианте воплощения R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, каждый R^{1a} представляет собой водород, n представляет собой целое число, имеющее значение 2, каждый R^2 представляет собой C_{1-4} алкокси и R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой $-NR^{10}R^{11}$.

В одном варианте воплощения R^{10} представляет собой водород или C_{1-6} алкил и R^{11} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкил, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкил, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, гидрокси- C_{1-6} алкил, $-C(=O)$ -гидроксигалоген- C_{1-6} алкил, $C(=O)-R^6$, циано- C_{1-6} алкил, R^6 , C_{1-6} алкил, замещенный группой R^6 , $-C(=O)$ -галоген- C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный группой $Si(CH_3)_3$.

В одном варианте воплощения R^{10} представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$ и R^{11} представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$ или $-CH_2CH_2F$, $-C(=O)-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2CH_3$, $-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$, $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$, $-C(=O)$ -циклопропил, $-CH_2CH_2CN$, циклопропан, циклопентан, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин, $-CH_2C_3H_5$, $-CH_2$ -тетрагидрофуран, $-C(=O)$ -(1-метилпиперидин-3-ил), $-C(=O)-CF_3$, $-CH_2Si(CH_3)_3$ или $-CH_2-C_6H_5$.

В одном варианте воплощения R^1 представляет собой $-CH_3$, каждый R^{1a} представляет собой водород, n представляет собой целое число, имеющее значение 2, каждый R^2 представляет собой CH_3O- и R^3 представляет собой $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$.

В одном варианте воплощения R^1 представляет собой $-CH_3$, каждый R^{1a} представляет собой водород, n представляет собой целое число, имеющее значение 2, каждый R^2 представляет собой CH_3O- и R^3 представляет собой $-CH_2CH_2-CH_2-NHCH_2CF_3$.

В одном варианте воплощения R^1 представляет собой $-CH_3$, каждый R^{1a} представляет собой водород, n представляет собой целое число, имеющее значение 2, каждый R^2 представляет собой CH_3O- и R^3 представляет собой $-CH_2CH_2NH_2$.

В следующем варианте воплощения соединение формулы (I), определенное в настоящем описании, выбрано из следующих соединений или представляет собой одно из следующих соединений:

N- (3,5-Диметоксифенил) -N- [3- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] этан-1,2-диамин (соединение 84)
3- {4- [3- (4- {7- [(Циклопропилметил) (3,5-диметоксифенил) амино] хиноксалин-2-ил} -1H-пиразол-1-ил) пропил] пиперазин-1-ил} пропан-1-ол или его HCl соль (соединение 130)

N- (3,5-Диметоксифенил) -N' - (1-метилэтил) -N- [3- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] этан-1,2-диамин (соединение 4)
2- [4- (7- { (Циклопропилметил) [3- (2-гидроксиэтокси) -5-метоксифенил] амино} хиноксалин-2-ил) -1H-пиразол-1-ил] этанол или его HCl соль (соединение 131)

N- (3,5-Диметоксифенил) -N- [3- (1-метил-1H-имидазол-2-ил) проп-2-ин-1-ил] -3- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-амин (соединение 300)

1- (3- { (3,5-Диметоксифенил) [3- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] амино} пропил) пирролидин-2-он (соединение 132)

(3S) -1- (2- { (3,5-Диметоксифенил) [3- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] амино} этил) пирролидин-3-карбонитрил (соединение 133)

N- (3,5-Диметоксифенил) -N- [3- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] -N' - (2,2,2-трифторэтил) пропан-1,3-диамин (соединение 5)

2- (4- {7- [(3,5-Диметоксифенил) {2- [(1-метилэтил) амино] этил] амино] хиноксалин-2-ил} -1Н-пиразол-1-ил) -N-метилацетамид или его HCl соль (соединение 134)

N- (3,5-Диметоксифенил) -N- [3- (1-этил-1Н-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] -N' - (1-метилэтил) этан-1,2-диамин или его HCl соль (соединение 135)

N- (3,5-Диметоксифенил) -N' - (1-метилэтил) -N- {3- [1- (тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) -1Н-пиразол-4-ил] хиноксалин-6-ил} этан-1,2-диамин или его HCl соль (соединение 136)

(2S) -3- { (3,5-Диметоксифенил) [3- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] амино} пропан-1,2-диол (соединение 98)

N- (3,5-Диметоксифенил) -N' - (1-метилэтил) -N- [3- (1Н-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] этан-1,2-диамин или его HCl соль (соединение 137)

N- (3,5-Диметоксифенил) -N- (1Н-имидазол-2-илметил) -3- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-амин (соединение 99)

3- { (Циклопропилметил) [3- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] амино} -5-фтор-N-метилбензамид (соединение 138)

1- { (3,5-Диметоксифенил) [3- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] амино} -3- [(2,2,2-трифторэтил) амино] пропан-2-ол (соединение 139)

3- [(2- { (3,5-Диметоксифенил) [3- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] амино} этил) амино] пропаннитрил (соединение 140)

4- { (3,5-Диметоксифенил) [3- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] амино} -2-метилбутан-2-ол (соединение 141)

(2S) -1- { (3,5-Диметоксифенил) [3- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] амино} -3- [(2,2,2-трифторэтил) амино] пропан-2-ол (соединение 142)

N- [2- (4-Ацетилпиперазин-1-ил) этил] -N- (3,5-диметоксифенил) -3- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-амин (соединение 143)

4- (2- { (3,5-Диметоксифенил) [3- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] амино} этил) пиперазин-2-он (соединение 144)

(2S) -1- { (3,5-Диметоксифенил) [3- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] амино} -3- [(1-метилэтил) амино] пропан-2-ол или его HCl соль (соединение 145)

N- (3,5-Диметоксифенил) -3- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -N- (пиперазин-2-илметил) хиноксалин-6-амин (соединение 146)

N- (3,5-Диметоксифенил) -N- {3- [1- (1-метилэтил) -1Н-пиразол-4-ил] хиноксалин-6-ил} -N' - (2,2,2-трифторэтил) пропан-1,3-диамин или его HCl соль (соединение 147)

(2R*) -3- { (3,5-Диметоксифенил) [3- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] амино} -1,1,1-трифторпропан-2-ол (относительная стереохимия) (соединение 148)

(2S*) -3- { (3,5-Диметоксифенил) [3- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] амино} -1,1,1-трифторпропан-2-ол (относительная стереохимия) (соединение 149);

или его фармацевтически приемлемая соль.

В следующем варианте воплощения соединение формулы (I), определенное в настоящем описании, выбрано из следующих соединений или представляет собой одно из следующих соединений:

N- (3,5-Диметоксифенил) -N' - [3- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] -N' - (2,2,2-трифторэтил) пропан-1,3-диамин (соединение 5)

N- (3,5-Диметоксифенил) -N' - (1-метилэтил) -N- [3- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] этан-1,2-диамин (соединение 4)

N- (3,5-Диметоксифенил) -N- [3- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] этан-1,2-диамин (соединение 84)

N- (3,5-Диметоксифенил) -N- {3- [1- (1-метилэтил) -1H-пиразол-4-ил] хиноксалин-6-ил} -N' - (2,2,2-трифторэтил) пропан-1,3-диамин или его HCl соль (соединение 147)

N- (3,5-Диметоксифенил) -N' - (1-метилэтил) -N- [3- (1H-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] этан-1,2-диамин или его HCl соль (соединение 137)

N- (3,5-Диметоксифенил) -N' - (1-метилэтил) -N- {3- [1- (тетрагидро-2H-пиран-4-илметил) -1H-пиразол-4-ил] хиноксалин-6-ил} этан-1,2-диамин или его HCl соль (соединение 136)

N- (3,5-Диметоксифенил) -N- [3- (1-этил-1H-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] -N' - (1-метилэтил) этан-1,2-диамин или его HCl соль (соединение 135)

2- (4- {7- [(3,5-Диметоксифенил) (2- [(1-метилэтил) амино] этил) амино] хиноксалин-2-ил} -1H-пиразол-1-ил) -N- метилацетамид или его HCl соль (соединение 134)

N- (3,5-Диметоксифенил) -N- [3- (1-метил-1H-имидазол-2-ил) проп-2-ин-1-ил] -3- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-амин (соединение 300);

или его фармацевтически приемлемая соль.

В следующем варианте воплощения соединение формулы (I), определенное в настоящем описании, выбрано из следующих соединений или представляет собой одно из следующих соединений:

N- (3,5-Диметоксифенил) -N- [3- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] -N' - (2,2,2-трифторэтил) пропан-1,3-диамин (соединение 5)

N- (3,5-Диметоксифенил) -N' - (1-метилэтил) -N- [3- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] этан-1,2-диамин (соединение 4);

или его фармацевтически приемлемая соль.

В следующем варианте воплощения соединение формулы (I), определенное в настоящем описании, выбрано из следующих соединений или представляет собой одно из следующих соединений:

- N-(3,5-Диметоксифенил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]пропан-1,3-диамин; (соединение 93)
- 2-(4-{7-[(3,5-Диметоксифенил)(2-[(1-метилэтил)амино]этил)амино]хиноксалин-2-ил}-1H-пиразол-1-ил)этанол; (соединение 691)
- N-(3,5-Диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-(3-{1-[2-(метилсульфонил)этил]-1H-пиразол-4-ил}хиноксалин-6-ил)этан-1,2-диамин; (соединение 678)
- N-(3,5-Диметоксифенил)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-пиридин-2-илпроп-2-ин-1-ил)хиноксалин-6-амин; (соединение 691)
- N-(3,5-Диметоксифенил)-N-[3-(3-метоксипиридин-2-ил)проп-2-ин-1-ил]-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-амин; (соединение 652)
- N-{3,5-Бис[(²H₃)метилокси]фенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил](²H₄)этан-1,2-диамин; (соединение 618)
- N-[3-(6-Аминопиридин-2-ил)проп-2-ин-1-ил]-N-(3,5-диметоксифенил)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-амин; (соединение 689)
- N-(3,5-Диметоксифенил)-N-[3-(4-метоксиимидин-2-ил)проп-2-ин-1-ил]-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-амин; (соединение 688)
- N-{3,5-Бис[(²H₃)метилокси]фенил}-3-[1-(1-метилэтил)-1H-пиразол-4-ил]-N-(3-пиридин-4-илпроп-2-ин-1-ил)хиноксалин-6-амин; (соединение 653)
- 1-[(3,5-Диметоксифенил){3-[1-(1-метилэтил)-1H-пиразол-4-ил]хиноксалин-6-ил}амино]-3-метоксипропан-2-ол; или его соль с хлористоводородной кислотой; (соединение 657)
- N-(3,5-Диметоксифенил)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-[3-(4-метилпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-ил]хиноксалин-6-амин; (соединение 634)
- 3-[(3-[1-(3-Аминопропил)-1H-пиразол-4-ил]хиноксалин-6-ил){3,5-диметоксифенил}амино]-1,1,1-трифторпропан-2-ол; или его энантиомер; (соединение 660 и 661)
- N-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин (соединение 687);

или его фармацевтически приемлемая соль.

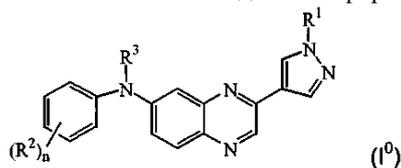
Предпочтительно соединение формулы (I) представляет собой N-(3,5-диметоксифенил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-N'-(2,2,2-трифторэтил)пропан-1,3-диамин.

Предпочтительно соединение формулы (I) представляет собой N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин.

Предпочтительно соединение формулы (I) представляет собой N-(3,5-диметоксифенил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин.

Предпочтительно соединение формулы (I) представляет собой фармацевтически приемлемую соль N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина.

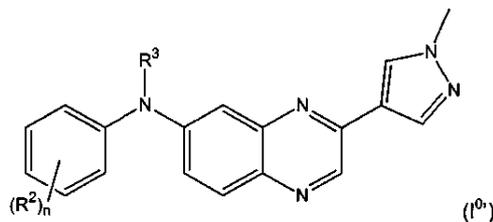
В одном варианте воплощения обеспечивается соединение формулы (I⁰)



включая его любую стереохимически изомерную форму,

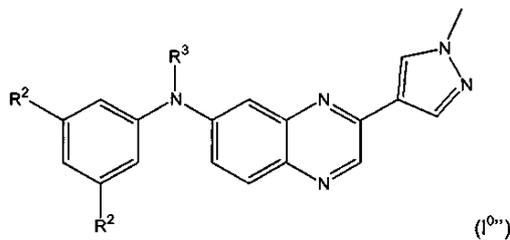
где n , R^1 , R^2 , R^3 имеют значения, определенные в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте воплощения соединение формулы (I) или формулы (I⁰) представляет собой соединение формулы (I⁰ⁱ)



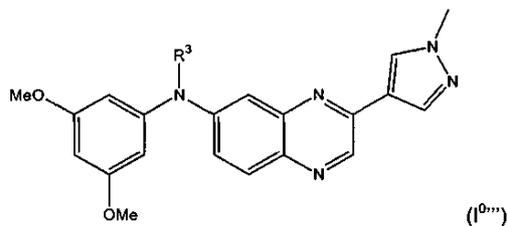
включая его любую стереохимически изомерную форму, и его фармацевтически приемлемую соль, где n , R^2 и R^3 имеют значения, определенные в настоящем описании.

В одном варианте воплощения соединение формулы (I) или формулы (I⁰) представляет собой соединение формулы (I⁰ⁱⁱ)



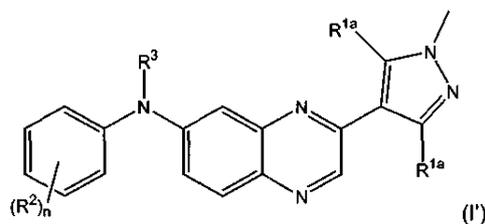
включая его любую стереохимически изомерную форму, и его фармацевтически приемлемую соль, где R^2 и R^3 имеют значения, определенные в настоящем описании.

В одном варианте воплощения соединение формулы (I) или формулы (I⁰) представляет собой соединение формулы (I⁰ⁱⁱⁱ)



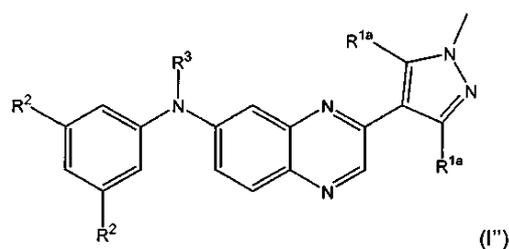
включая его любую стереохимически изомерную форму, и его фармацевтически приемлемую соль, где R^3 имеет значение, определенное в настоящем описании.

В одном варианте воплощения соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I')



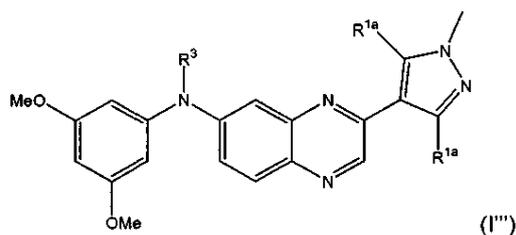
включая его любую стереохимически изомерную форму, и его фармацевтически приемлемую соль, где n , R^{1a} , R^2 и R^3 имеют значения, определенные в настоящем описании.

В одном варианте воплощения соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I'')



включая его любую стереохимически изомерную форму, и его фармацевтически приемлемую соль, где R^{1a} , R^2 и R^3 имеют значения, определенные в настоящем описании.

В одном варианте воплощения соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I''')



включая его любую стереохимически изомерную форму, и его фармацевтически приемлемую соль, где R^{1a} и R^3 имеют значения, определенные в настоящем описании.

Во избежание каких-либо сомнений должно быть понятно, что каждое общее и конкретное предпочтение, вариант воплощения и пример для одного заместителя можно использовать в сочетании с каждым общим и конкретным предпочтением, вариантом воплощения и примером для одного или нескольких, предпочтительно всех других заместителей, определенных в настоящем описании, и что все такие варианты воплощения охватываются настоящей заявкой.

Способы получения соединений формулы (I)

В этом разделе, как и во всех других разделах настоящего описания, если в контексте не указано иное, ссылки на формулу (I) также включают все другие подгруппы и примеры, определенные в настоящем описании.

Как правило, соединения формулы (I) можно получить в соответствии со следующей схемой реакций 1.

пример, N,N-диметилформаид или N,N-диметилацетаид с получением промежуточного соединения формулы (VIII). Промежуточные соединения формулы (VIII) или промежуточные соединения формулы (VIII'), где R¹ заместитель содержит подходящую защитную группу, также можно получить путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (IV) или промежуточного соединения формулы (IV), где R¹ заместитель содержит подходящую защитную группу, с промежуточным соединением формулы (XXIII'), где R^{3a'} представляют собой -C₁₋₆алкил-O-Si(R^x)(R^y)(R^z), в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия(II), подходящего лиганда, такого как, например, рацемический -2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, подходящего основания, такого как, например, Cs₂CO₃, и подходящего растворителя, такого как, например, 1,2-диметоксиэтан. Промежуточные соединения формулы (VIII) можно преобразовать в соединение формулы (I), где R³ представляет собой -C₁₋₆алкил-OH, при этом указанные соединения представлены формулой (I-a), или соединения формулы (I-a), где R¹ заместитель содержит подходящую защитную группу, путем взаимодействия с тетрабутиламмонийфторидом в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран. Реакцию такого типа также можно осуществить в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, уксусная кислота или HCl, и подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран или диоксан.

Альтернативно, промежуточное соединение формулы (VI) можно подвергнуть взаимодействию с промежуточным соединением формулы (VII'), где W₃ представляет собой подходящую удаляемую группу, такую как, например, галоген, например бром и подобные, в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидрид натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформаид или N,N-диметилацетаид, с получением промежуточного соединения формулы (XXV), которое затем можно подвергнуть процедуре удаления защиты в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, HCl, и подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например метанол или изопропанол, с получением соединения формулы (I-a). Соединения формулы (I-a) или соединения формулы (I-a), где R¹ заместитель содержит подходящую защитную группу, можно подвергнуть взаимодействию с метансульфонилхлоридом в присутствии подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, диизопропилэтанамин или N,N-диметил-4-аминопиридин, и подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан или тетрагидрофуран, с получением промежуточного соединения формулы (IX) (мезилатное производное) или промежуточного соединения формулы (IX') (хлоридное производное) или промежуточных соединений формулы (IX) или (IX'), где R¹ заместитель содержит подходящую защитную группу. Промежуточные соединения формулы (IX) или (IX') затем можно подвергнуть взаимодействию с промежуточным соединением формулы (X) с получением соединения формулы (I), где R³ представляет собой C₁₋₆алкил, замещенный группой NR¹⁰R¹¹, при этом указанные соединения представлены формулой (I-b), или соединений формулы (I-b), где R¹ заместитель содержит подходящую защитную группу. Эту реакцию можно осуществить необязательно в присутствии подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, K₂CO₃, Na₂CO₃ или гидрид натрия, и, необязательно, подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил, тетрагидрофуран, диоксан, N,N-диметилформаид, 1-метилпирролидинон, подходящего спирта, например 1-бутанола и подобных. Реакцию такого типа также можно осуществить с подходящей солью промежуточного соединения формулы (X), например HCl солью промежуточного соединения формулы (X), или можно осуществить в присутствии йодида калия. Таким путем могут быть получены соединения, где R³ представляет собой йодо-C₁₋₆алкил. Соединения формулы (I-b), где R¹ заместитель содержит подходящую защитную группу можно преобразовать в соединения формулы (I-b) путем взаимодействия с подходящей кислотой, такой как, например, трифторуксусная кислота, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан.

Промежуточные соединения формулы (IX) также можно подвергнуть взаимодействию с подходящим азотсодержащим кольцом, охватываемым определением R⁹, при этом указанное кольцо представлено формулой (XXI) или подходящей солью промежуточного соединения формулы (XXI), в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил, 1-метил-2-пирролидинон или спирт, например 1-бутанол, необязательно, в присутствии йодида калия или подходящего основания, такого как, например, Na₂CO₃, K₂CO₃ или триэтиламин, с получением соединения формулы (I-d). Промежуточные соединения формулы (IX) также могут взаимодействовать с промежуточным соединением формулы (X-a), где P представляет собой подходящую защитную группу, такую как, например, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидрид натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, диметилацетаид, с получением промежуточного соединения формулы (XXX), которое можно подвергнуть процедуре удаления защиты для получения соединения формулы (I-b-1) в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, HCl или трифторуксусная кислота, и подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан или спирт, например метанол. Промежуточные соединения формулы (XXX) также можно получить путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (VI) с промежуточным соединением формулы W₆-C₁₋₆алкил-NR¹⁰P, где W₆ представляет собой подходящую удаляемую группу, такую как, например, галоген, например бром и подобные, или -O-S(=O)₂-CH₃, и P имеет значение, определенное выше, в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидрид натрия, и подходящего растворителя, например N,N-диметилформаида или

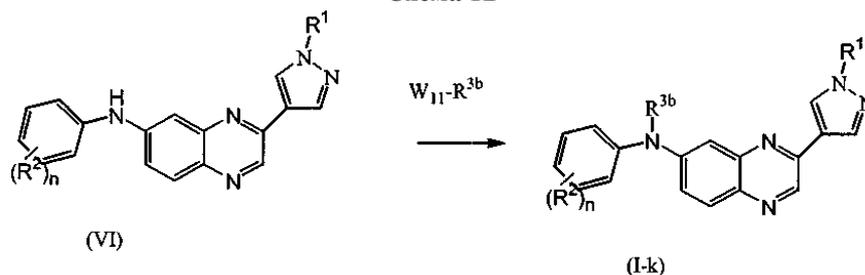
мулы (I-b-3) путем взаимодействия с промежуточным соединением формулы (X) в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил.

Считается, что специалист в данной области должен обладать необходимыми знаниями, чтобы определить, в каких условиях и для каких определений R^{1a} в реакциях схемы 1A и схемы 1A1 защитная группа может быть подходящей для реакций, которые нужно осуществить. Например, гидроксильную группу, охватываемую определением R^{1a} , можно защитить при помощи трет-бутилдиметилсилильной группы; NH группу, охватываемую определением R^{1a} , можно защитить при помощи $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ группы.

Считается, что специалист в данной области также должен обладать необходимыми знаниями, чтобы определить подходящие реакции удаления защиты.

Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой необязательно замещенный C_{2-6} алкинил и указанные соединения представлены формулой (I-k), можно получить в соответствии со схемой реакций 1B.

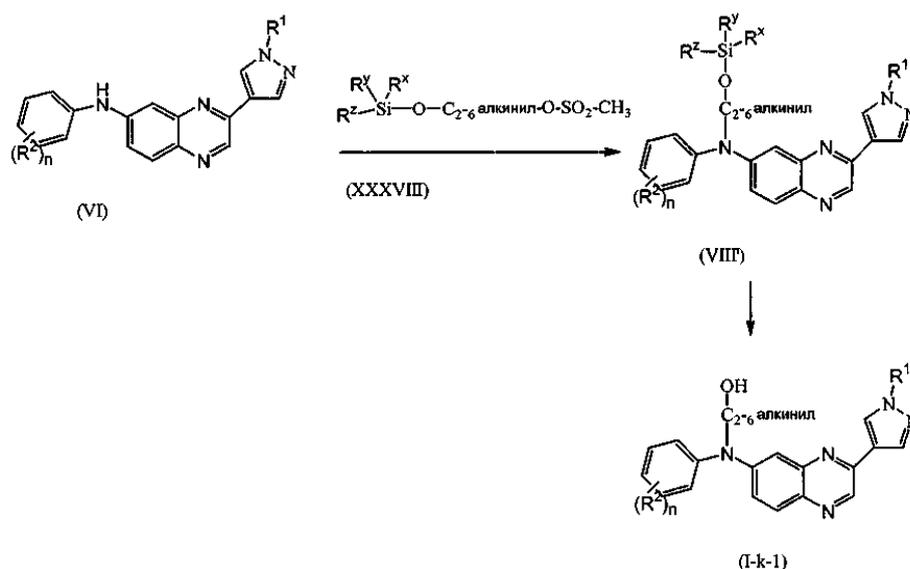
Схема 1B



На схеме 1B промежуточное соединение формулы (VI) подвергают взаимодействию с промежуточным соединением формулы $W_{11}-R^{3b}$, где R^{3b} представляет собой необязательно замещенный C_{2-6} алкинил и W_{11} представляет собой подходящую удаляемую группу, такую как, например, галоген, например хлор, или $-O-S(=O)_2-CH_3$, в присутствии подходящего основания, такого как, например, NaH, и подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформаид. Промежуточное соединение $W_{11}-R^{3b}$, где W_{11} представляет собой $-O-S(=O)_2-CH_3$, можно получить путем взаимодействия соответствующего спиртового производного с метансульфонилхлоридом в присутствии подходящего основания, такого как, например, триэтиламин или 4-диметиламинопиридин, и подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан.

Соединения формулы (I-k), где R^{3b} представляет собой C_{2-6} алкинил, замещенный гидроксилом и указанные соединения представлены формулой (I-k-1), можно получить в соответствии со следующей схемой реакций 1C.

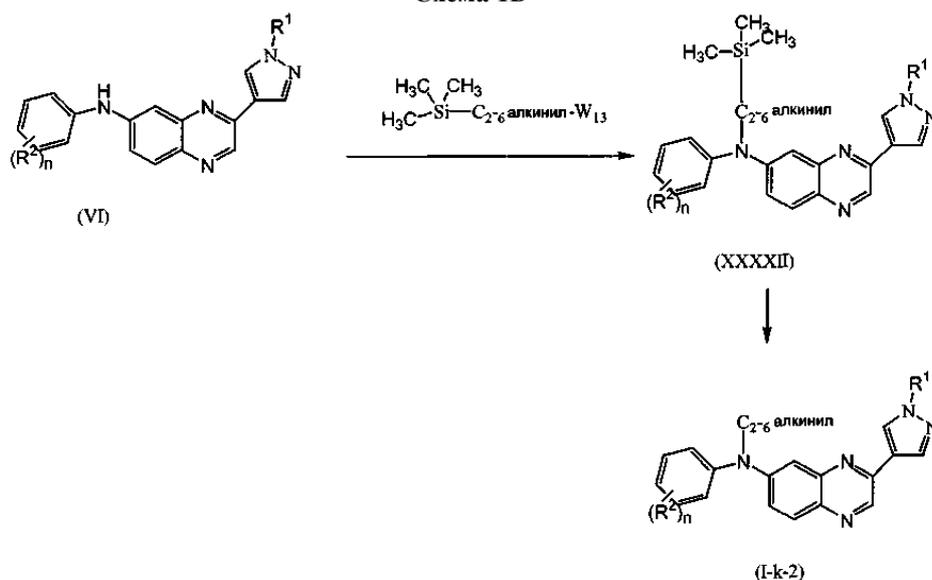
Схема 1C



На схеме 1C промежуточное соединение формулы (VI) подвергают взаимодействию с промежуточным соединением формулы (XXXVIII) в присутствии подходящего основания, такого как, например, NaH, и подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформаид, с получением промежуточного соединения формулы (VIII), которое преобразовывают в соединение формулы (I-k-1) путем взаимодействия с подходящей кислотой, такой как, например, трифторуксусная кислота, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран.

Соединения формулы (I-k), где R^{3b} представляет собой C_{2-6} алкинил и указанные соединения представлены формулой (I-k-2), можно получить в соответствии со следующей схемой реакций 1D.

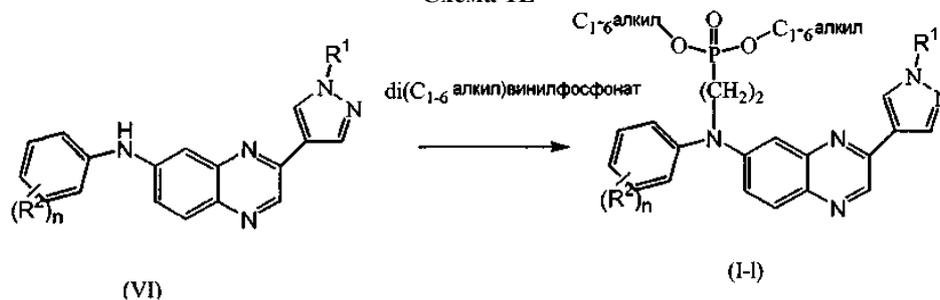
Схема 1D



На схеме 1D соединение формулы (I-k-2) получают, подвергая промежуточное соединение формулы (XXXII) процедуре удаления защиты в присутствии подходящего основания, такого как, например, K_2CO_3 , и подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например метанол и подобные. Указанное промежуточное соединение формулы (XXXII) можно получить путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (VI) с W_{13} - $C_{2,6}$ -алкинил-Si(CH₃)₃ в присутствии подходящего основания, такого как, например, NaH, и подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид.

Соединения формулы (I), где R³ представляет собой этил, замещенный группой -P(=O)(OC₁₋₆алкил)₂, и указанные соединения представлено формулой (I-1) можно получить в соответствии со следующей схемой реакций 1E.

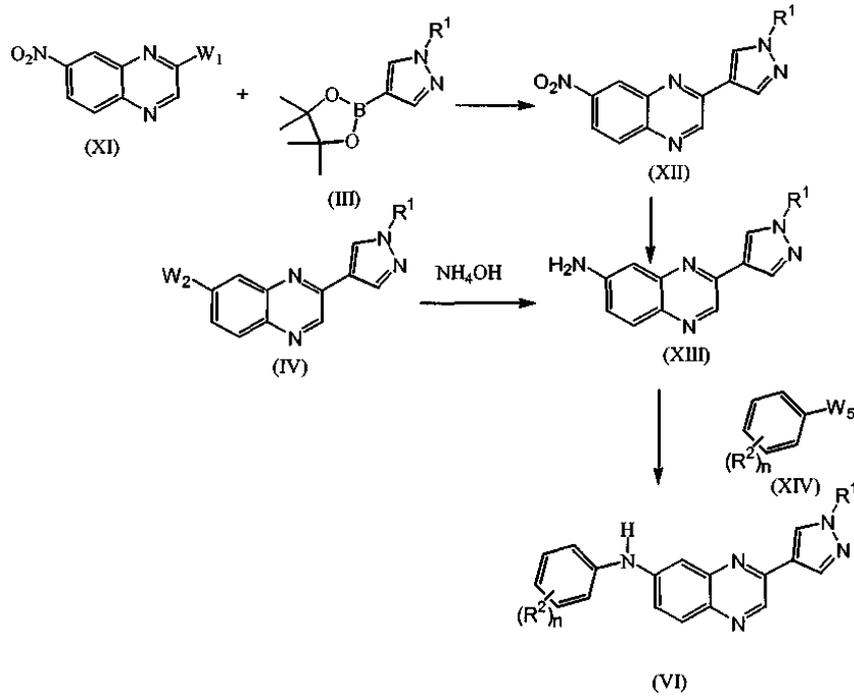
Схема 1E



На схеме 1E промежуточное соединение формулы (VI) подвергают взаимодействию с ди(C₁₋₆алкил)винилфосфонатом в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, три-N-бутилфосфин, и подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил, с получением соединения формулы (I-1).

Промежуточные соединения формулы (VI) также можно получить в соответствии со следующей схемой реакций 2.

Схема 2

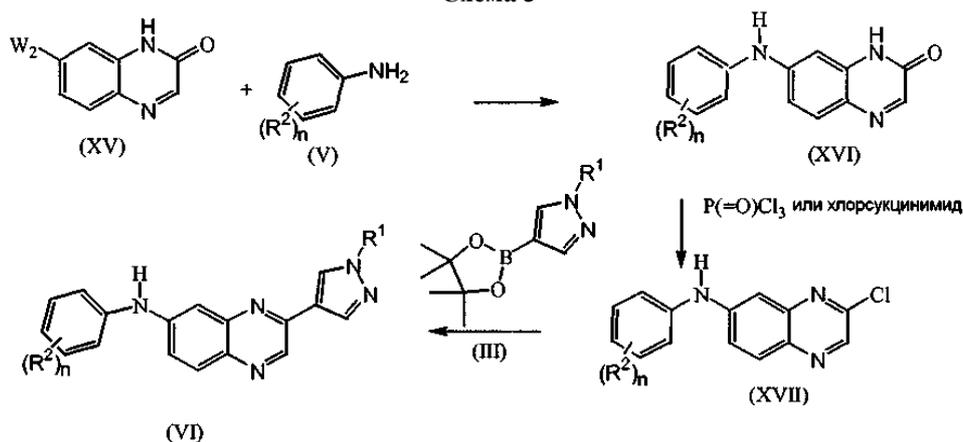


На схеме 2 промежуточное соединение формулы (XII) получают путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (XI), где W_1 представляет собой подходящую удаляемую группу, такую как, например, галоген, например хлор и подобные, с промежуточным соединением формулы (III) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0), подходящего основания, такого как, например, Na_2CO_3 , и подходящего растворителя или смеси растворителей, таких как, например, этиленгликоль-диметиловый эфир и вода. Промежуточное соединение формулы (XII) подвергают гидрированию на следующей стадии с получением промежуточного соединения формулы (XIII) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, Никель, и подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например метанол, или тетрагидрофуран, или их смеси.

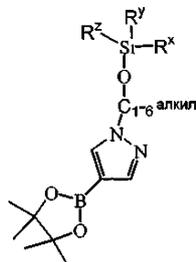
Промежуточные соединения формулы (XIII) также можно получить путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (IV) с NH_4OH в присутствии Cu_{20} . На следующей стадии промежуточное соединение формулы (XIII) подвергают взаимодействию с промежуточным соединением формулы (XIV), где W_5 представляет собой подходящую удаляемую группу, такую как, например, галоген, например бром и подобные, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия(II), подходящего основания, такого как, например, трет-бутоксид натрия, подходящего лиганда, такого как, например, 1,1'-[1,1'-бинафталин]-2,2'-диил-бис-[1,1-дифенилфосфин], и подходящего растворителя, такого как, например, этиленгликоль-диметиловый эфир или диоксан, с получением промежуточного соединения формулы (VI). Эту реакцию также можно осуществить в присутствии $Pd_2(dba)_3$ в качестве катализатора, Xphos в качестве лиганда, подходящего основания, такого как, например, Cs_2CO_3 , и подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например бутанол. Промежуточные соединения формулы (IV), где R^1 представляет собой водород, можно преобразовать в промежуточное соединение формулы (IV), где R^1 является отличным от водорода, при этом указанный R^1 представлен как R^1 , путем взаимодействия с $W_{14}-R^1$, где W_{14} представляет собой подходящую удаляемую группу, такую как, например, галоген, например бром, в присутствии подходящего основания, такого как, например, $NaNH$, и подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид.

Промежуточные соединения формулы (VI), альтернативно, также можно получить в соответствии со следующей схемой реакций 3.

Схема 3

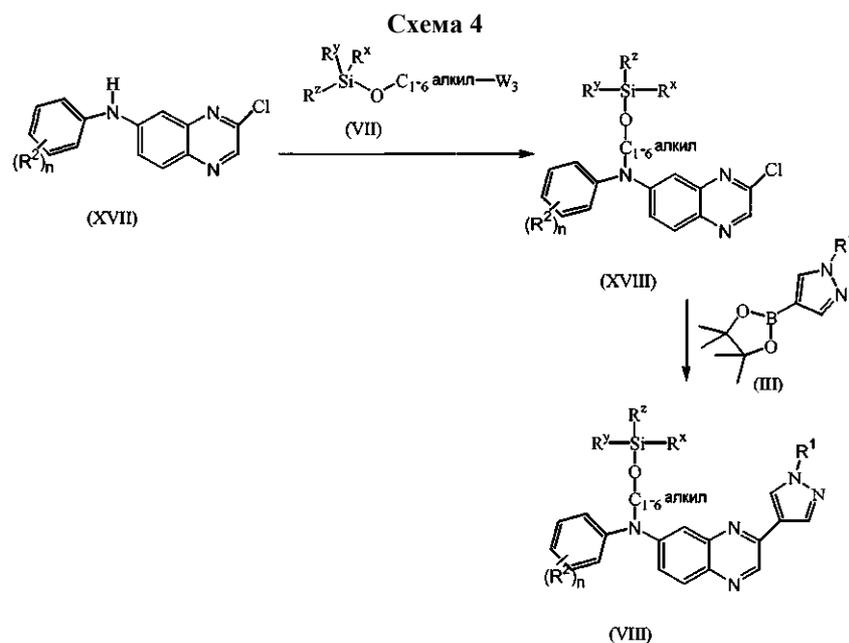


На схеме 3 промежуточное соединение формулы (XV) подвергают взаимодействию с промежуточным соединением формулы (V) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия(II), подходящего основания, такого как, например, трет-бутоксид натрия, подходящего лиганда, такого как, например, 1,1'-[1,1'-бинафталин]-2,2'-диил-бис-[1,1-дифенилфосфин], и подходящего растворителя, такого как, например, этиленгликоль-диметилловый эфир, с получением промежуточного соединения формулы (XVI). На следующей стадии промежуточное соединение формулы (XVI) подвергают взаимодействию с $P(=O)Cl_3$ или хлорсукцинимидом, необязательно в присутствии растворителя, такого как, например, ацетонитрил, с получением промежуточного соединения формулы (XVII), которое преобразовывают в промежуточное соединение формулы (VI) путем взаимодействия с промежуточным соединением формулы (III) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) или трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0), подходящего основания, такого как, например, Na_2CO_3 или K_3PO_4 , необязательно в присутствии подходящего лиганда, такого как, например, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил, и подходящего растворителя, такого как, например, этиленгликоль-диметилловый эфир. В описанной выше реакции промежуточное соединение формулы (III) можно подвергнуть взаимодействию в его защищенной форме, такой как, например



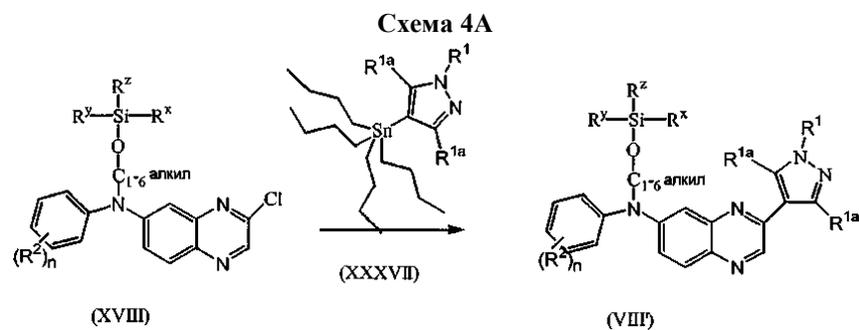
Полученное защищенное промежуточное соединение формулы (VI) можно преобразовать в $-C_{1-6}$ алкил-ОН промежуточное соединение, у которого удалена защита, путем взаимодействия с тетрабутиламмонийфторидом в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран. Указанный $-C_{1-6}$ алкил-ОН можно преобразовать в $-C_{1-6}$ алкил- NH_2 сначала путем взаимодействия $-C_{1-6}$ алкил-ОН с метансульфонилхлоридом в присутствии подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, и подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, с последующим взаимодействием полученного промежуточного соединения с ди-трет-бутил-иминокарбоксилатом в присутствии подходящего основания, такого как, например, NaN , и подходящего растворителя, такого как, например, N,N -диметилформамид, с последующим взаимодействием с подходящей кислотой, такой как, например, трифторуксусная кислота, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан.

Промежуточные соединения формулы (VIII), альтернативно, также можно получить в соответствии со следующей схемой реакций 4.



На схеме 4 промежуточное соединение формулы (XVII) подвергают взаимодействию с промежуточным соединением формулы (VII) в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидрид натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид, с получением промежуточного соединения формулы (XVIII). Промежуточное соединение формулы (XVIII) затем можно подвергнуть взаимодействию с промежуточным соединением формулы (III) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, $Pd_2(dba)_3$, подходящего основания, такого как, например, K_3PO_4 , подходящего лиганда, такого как, например, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил или S-Phos, и подходящего растворителя, такого как, например, диоксан или вода или их смеси.

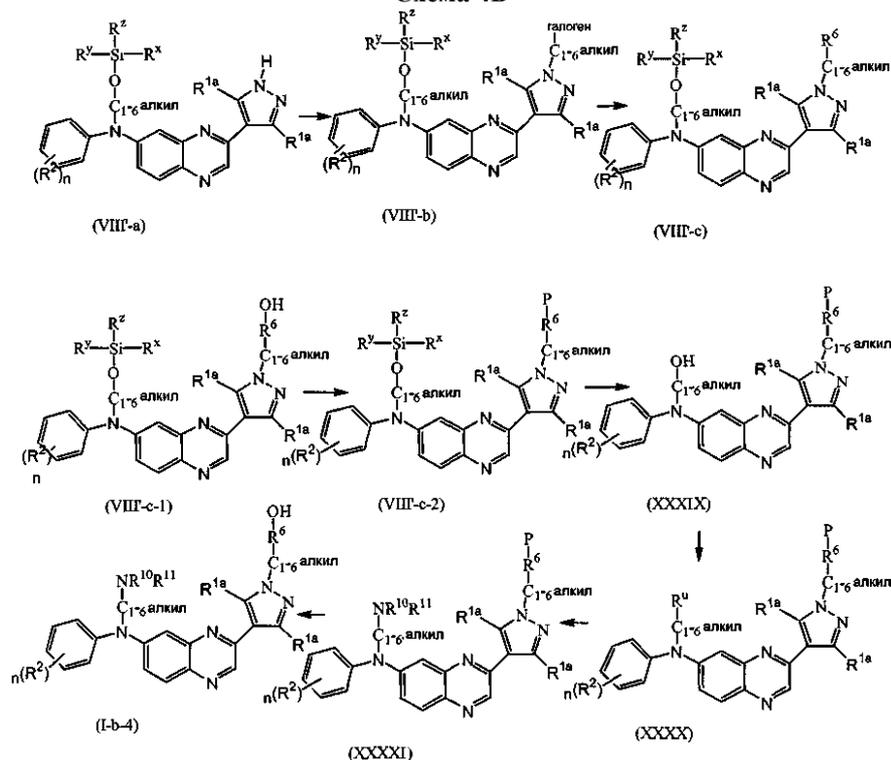
Промежуточные соединения формулы (VII') можно получить в соответствии со следующей схемой реакций 4А.



На схеме 4А промежуточное соединение формулы (XVIII) подвергают взаимодействию с промежуточным соединением формулы (XXXVII) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0), и подходящего растворителя, такого как, например, толуол.

Промежуточные соединения формулы (VII') можно подвергнуть дальнейшему взаимодействию в соответствии со следующей схемой реакций 4В.

Схема 4В



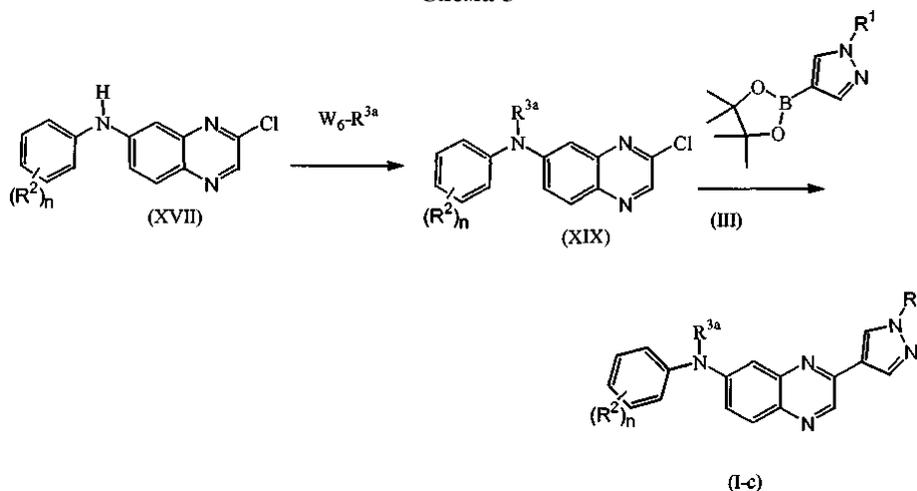
На схеме 4В промежуточные соединения формулы (VIII'), где R^1 представляет собой водород, и указанные промежуточные соединения представлены формулой (VIII'-a), можно преобразовать в промежуточные соединения формулы (VIII'), где R^1 представляет собой галоген- C_{1-6} алкил, и указанные промежуточные соединения представлены формулой (VIII'-b), путем взаимодействия с W_{12} - C_{1-6} алкилгалогеном, где W_{12} представляет собой подходящую удаляемую группу, такую как, например, галоген, например, хлор, в присутствии подходящего основания, такого как, например, $NaNH$, и подходящего растворителя, такого как, например, N,N -диметилформамид. Указанные промежуточные соединения формулы (VIII'-b) можно преобразовать в промежуточное соединение формулы (VIII'-c), где R^1 представляет собой необязательно замещенный R^6 , путем взаимодействия с необязательно замещенным R^6 в присутствии подходящего основания, такого как, например, K_2CO_3 , и подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил. Когда в промежуточном соединении формулы (VIII'-c) R^6 содержит гидроксильную группу, как в промежуточном соединении формулы (VIII'-c-1), тогда указанную гидроксильную группу можно защитить при помощи подходящей защитной группы P , такой как, например, $-O-C(=O)-C_{1-6}$ алкил, путем взаимодействия с C_{1-6} алкил- $C(=O)-W_{12}$ в присутствии подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, 4-диметиламинопиридин, и подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, с получением промежуточного соединения формулы (VIII'-c-2), которое можно преобразовать в промежуточное соединение формулы (XXXIX) путем взаимодействия с тетрабутиламмонийфторидом в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран. Указанное промежуточное соединение формулы (XXXIX) можно преобразовать в промежуточное соединение формулы (XXXX) путем взаимодействия с метансульфонилхлоридом в присутствии подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, и подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, которое можно преобразовать в промежуточное соединение формулы (XXXXI) путем взаимодействия с промежуточным соединением формулы (X) в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил. Указанное промежуточное соединение формулы (XXXXI) затем можно подвергнуть процедуре удаления защиты с получением соединения формулы (I-b-4) в присутствии подходящего основания, такого как, например, K_2CO_3 , и подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например метанол и подобные.

Промежуточные соединения формулы (VIII¹) также можно подвергнуть взаимодействию с получением соединений по настоящему изобретению в соответствии со схемами реакций, как представлено на схеме 1. Считается, что специалист в данной области должен обладать необходимыми знаниями, чтобы определить, в каких условиях и для каких определений R^{1a} защитная группа может быть подходящей для реакций, которые нужно осуществить. Например, гидроксильную группу, охватываемую определением R^{1a} , можно защитить при помощи трет-бутилдиметилсилильной группы; NH группу, охватываемую определением R^{1a} , можно защитить при помощи $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ группы.

Считается, что специалист в данной области также должен обладать необходимыми знаниями, чтобы определить подходящие реакции удаления защиты.

Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил, и указанные соединения представлены формулой (I-с), также можно получить в соответствии с представленной схемой реакций 5.

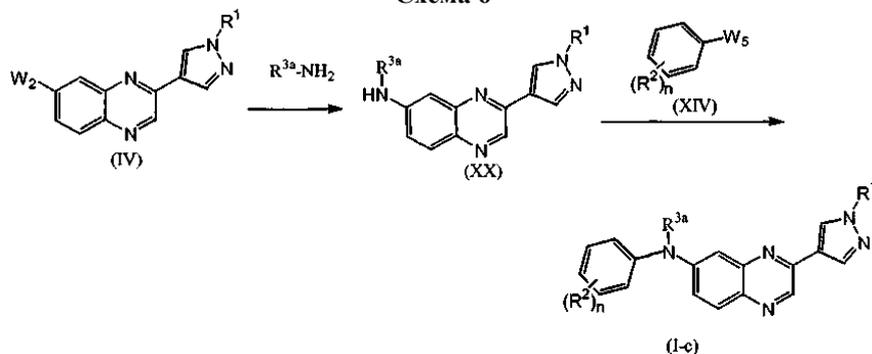
Схема 5



На схеме 5 промежуточное соединение формулы (XVII) подвергают взаимодействию с W_6-R^{3a} , где W_6 представляет собой подходящую удаляемую группу, такую как, например, галоген, например бром и подобные, и R^{3a} представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил, такой как, например, $-CH_2-C_3H_5$, в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидрид натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид, с получением промежуточного соединения формулы (XIX). На следующей стадии промежуточное соединение формулы (XIX) подвергают взаимодействию с промежуточным соединением формулы (III) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, тетракис-(трифенил)фосфинпалладий или $Pd_2(dba)_3$ (трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0)), подходящего лиганда, такого как 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил, подходящего основания, такого как, например, Na_2CO_3 или K_3PO_4 , и подходящего растворителя, такого как, например, этиленгликоль-диметилловый эфир, или диоксан, или вода.

Соединения формулы (I-с), альтернативно, также можно получить в соответствии с представленной схемой реакций 6.

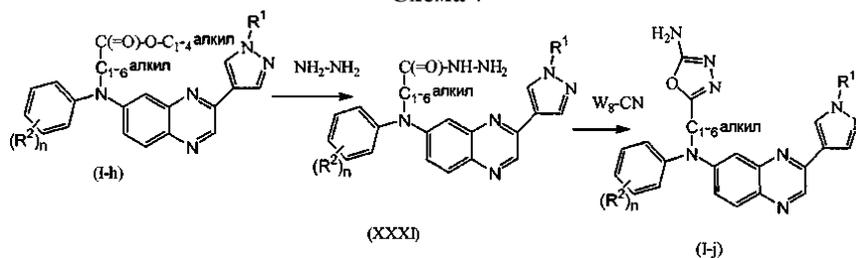
Схема 6



На схеме 6 промежуточное соединение формулы (IV) подвергают взаимодействию с $R^{3a}-NH_2$ в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия(II), подходящего основания, такого как, например, трет-бутоксид натрия, и подходящего лиганда, такого как, например, 1,1'-[1,1'-бинафталин]-2,2'-диил-бис-[1,1-дифенилфосфин], с получением промежуточного соединения формулы (XX), которое подвергают взаимодействию на следующей стадии с промежуточным соединением формулы (XIV) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия(II) или $Pd_2(dba)_3$ (трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0)), подходящего лиганда, такого как, например, 2-дициклогексилфосфино-трис-изопропил-бифенил или 1,1'-[1,1'-бинафталин]-2,2'-диил-бис-[1,1-дифенилфосфин], подходящего основания, такого как, например, трет-бутоксид натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, этиленгликоль-диметилловый эфир.

Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 5-амино-1,3,4-оксадиазолилом, можно получить в соответствии с представленной схемой реакций 7.

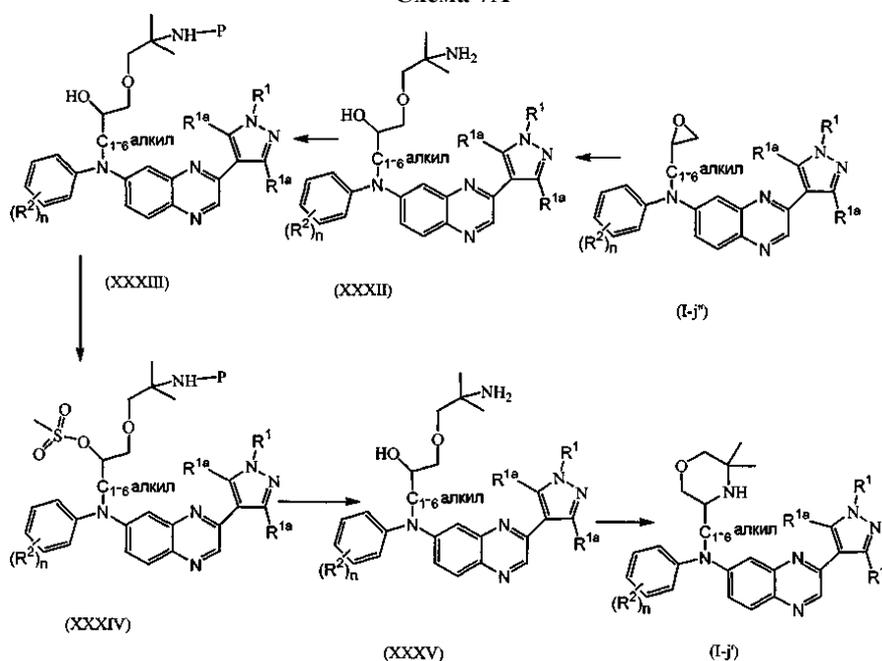
Схема 7



На схеме 7 соединение формулы (I-h) подвергают взаимодействию с NH_2-NH_2 в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например этанол, с получением промежуточного соединения формулы (XXXI), которые затем подвергают взаимодействию на следующей стадии с W_8-CN , где W_8 представляет собой подходящую удаляемую группу, такую как, например, галоген, например бром, в присутствии подходящего основания, такого как, например, $NaHCO_3$, и подходящего растворителя, такого как, например, вода или диоксан.

Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 3,3-диметилморфолином, можно получить в соответствии с представленной схемой реакций 7А.

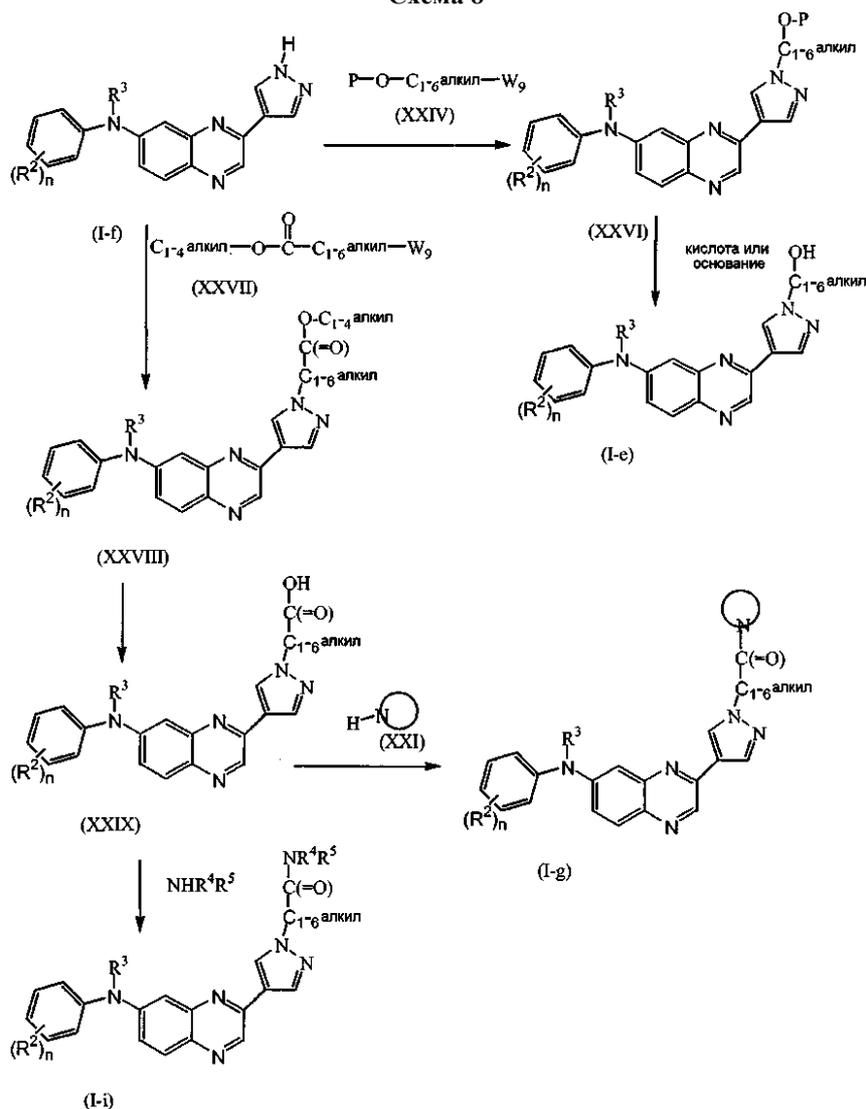
Схема 7А



На схеме 7А соединение формулы (I-j'') подвергают взаимодействию с 2-амино-2-метил-1-пропанолом в присутствии подходящего основания, такого как, например, $NaNH$, и в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, N,N -диметилформамид, с получением промежуточного соединения формулы (XXXII), в котором NH_2 группа защищена подходящей защитной группой P , такой как, например, $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$, путем взаимодействия, например, с ди-трет-бутилдикарбонатом в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, диоксан, и подходящего основания, такого как, например, $NaHCO_3$, с получением промежуточного соединения формулы (XXXIII). На следующей стадии указанное промежуточное соединение подвергают взаимодействию с метансульфонилхлоридом в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, и подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, с получением промежуточного соединения формулы (XXXIV), которое преобразовывают в промежуточное соединение формулы (XXXV) путем взаимодействия с подходящей кислотой, такой как, например, трифторуксусная кислота, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан. Промежуточное соединение формулы (XXXV) преобразовывают в соединение формулы (I-j') путем взаимодействия с подходящим основанием, таким как, например, N,N -диизопропилэтиламин и триэтиламин, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например метанол.

Как было показано выше, соединения формулы (I) или некоторые из описанных выше промежуточных соединений можно получить, подвергая соответствующие защищенные соединения процедуре удаления защиты. Другие реакции введения-удаления защиты показаны на схеме реакций 8.

Схема 8



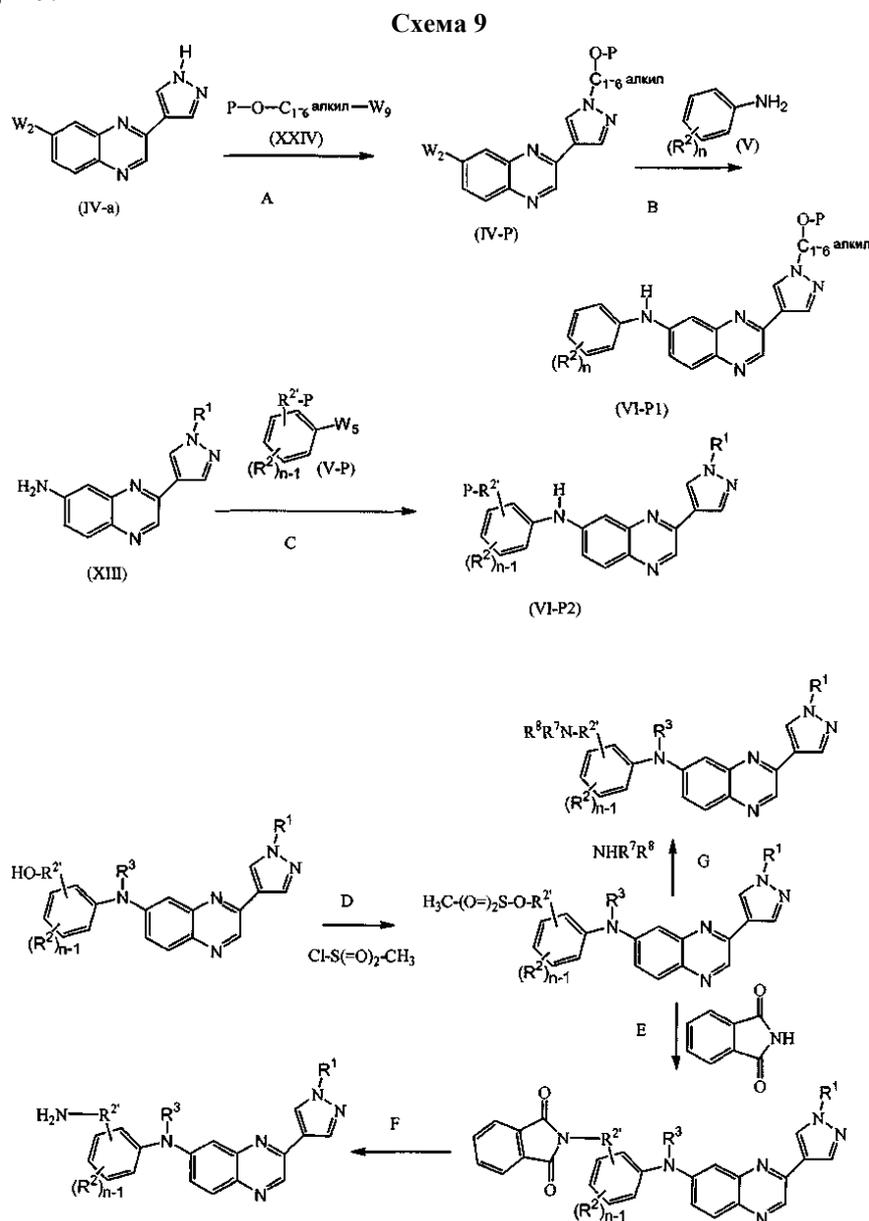
На схеме 8 соединения формулы (I), где R^1 представляет собой гидрокси- C_{1-6} алкил, и указанные соединения представлены формулой (I-e) можно получить, подвергая промежуточное соединение формулы (XXVI) процедуре удаления защиты в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, HCl или трифторуксусная кислота, или подходящего агента десилилирования, такого как, например, тетрабутиламмонийфторид, и подходящего растворителя, такого как спирт, например метанол, или тетрагидрофуран. Промежуточные соединения формулы (XXVI) можно получить путем взаимодействия соединения формулы (I), где R^1 представляет собой водород, и указанные соединения представлены формулой (I-f), с промежуточным соединением формулы (XXIV), где W_9 представляет собой подходящую удаляемую группу, такую как, например, галоген, например бром и подобные, и P представляет собой подходящую защитную группу, такую как, например, $-O-Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$ или  в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидрид натрия или K_2CO_3 , и подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид или ацетонитрил.

Соединения формулы (I), где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой $-C(=O)-R^6$, где R^6 представляет собой подходящее азотсодержащее кольцо, связанное с $C(=O)$ группой через атом азота, и указанные соединения представлены формулой (I-g), можно получить путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (XXIX) с промежуточным соединением формулы (XXI) в присутствии подходящих агентов пептидного связывания, таких как 1-гидроксибензотриазол и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимид HCl. Промежуточные соединения формулы (XXIX) можно получить путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (XXVIII) с LiOH в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран или вода. Промежуточные соединения формулы (XXVIII) можно получить путем взаимодействия соединения формулы (I-f) с промежуточным соединением формулы (XXVII), где W_9 имеет значение, определенное выше, в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидрид натрия, и подходящего растворителя, такого как,

например, N,N-диметилформамид.

Соединения формулы (I-i) можно получить, исходя из промежуточного соединения формулы (XXIX), путем взаимодействия с NHR^4R^5 в присутствии подходящих агентов пептидного связывания, таких как 1-гидроксибензотриазол и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимид HCl, и подходящего основания, такого как триэтиламин, и подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан.

Последующие реакции введения-удаления защиты также можно использовать, как показано ниже на схеме реакций 9.



На схеме 9 применимы следующие реакционные условия:

А: в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидрид натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид;

В: в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия(II), подходящего основания, такого как, например, трет-бутоксид натрия, подходящего лиганда, такого как, например, 1,1'-[1,1'-бинафталин]-2,2'-диил-бис-[1,1-дифенилфосфин], и подходящего растворителя, такого как, например, диоксан или этиленгликоль-диметиловый эфир;

С: в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия(II), подходящего основания, такого как, например, трет-бутоксид натрия, подходящего лиганда, такого как, например, 1,1'-[1,1'-бинафталин]-2,2'-диил-бис-[1,1-дифенилфосфин], и подходящего растворителя, такого как, например, диоксан или этиленгликоль-диметиловый эфир;

Д: в присутствии подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, и подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан;

Е: в присутствии подходящего основания, такого как, например, K_2CO_3 , и подходящего растворителя, такого как, например, 1-метил-2-пирролидинон;

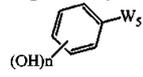
F: в присутствии моногидрата гидразина и подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например этанол;

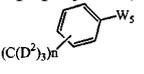
G: в присутствии подходящего основания, такого как, например, K_2CO_3 , и подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран.

Считается, что специалист в данной области должен обладать необходимыми знаниями, чтобы определить, в каких условиях и в какой части молекулы защитная группа может быть подходящей. Например, защитную группу на R^1 заместителе или на группе пиразола, или защитная группа на R^3 заместителе или на R^2 заместителе, или сочетания указанных защитных групп. Также считается, что специалист в данной области способен определить наиболее подходящую защитную группу, такую как, например,

$C(=O)-O-C_{1-4}$ алкил или  или $O-Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$ или $-CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_3$.

Настоящее изобретение также включает дейтерированные соединения. Эти дейтерированные соединения можно получить с использованием подходящих дейтерированных промежуточных соединений

в процессе синтеза. Например, промежуточное соединение формулы (IV-a)  может быть пре-

образовано в промежуточное соединение формулы (IV-b)  путем взаимодействия с йодметаном-D3 в присутствии подходящего основания, такого как, например, карбонат цезия, и подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил.

Соединения формулы (I) также могут быть преобразованы одно в другое с использованием известных из уровня техники реакций или преобразований функциональных групп.

Например, соединения формулы (I), где R^1 представляет собой тетрагидропиранил можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^1 представляет собой водород, путем взаимодействия с подходящей кислотой, такой как, например, HCl или трифторуксусной кислот, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, диоксан, или спирт, например метанол, изопропанол и подобные.

Соединения формулы (I), где R^1 или R^3 представляют собой моногалогеналкил, можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^1 или R^3 представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный кольцевой группой, определенной выше в настоящем описании для промежуточного соединения формулы (XXI) и связанной с C_{1-6} алкильной группой посредством атома азота, путем взаимодействия с промежуточным соединением формулы (XXI), необязательно в присутствии подходящего основания, такого как, например, триэтиламин или K_2CO_3 или гидрид натрия, и необязательно в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил, N,N-диметилформамид или 1-метил-2-пирролидинон.

Соединения формулы (I), где R^1 или R^3 представляет собой C_{1-6} алкил-OH, можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^1 или R^3 представляют собой C_{1-6} алкил-F, путем взаимодействия с трифторидом диэтиламиносеры в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, и в присутствии каталитических количеств спирта, такого как, например, этанол. Подобным образом, соединение формулы (I), где R^1 или R^3 представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный группой R^6 или R^9 , где указанный R^6 или R^9 замещен группой OH, можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^1 или R^3 представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный группой R^6 или R^9 , где указанный R^6 или R^9 замещен группой F, путем взаимодействия с трифторидом диэтиламиносеры в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан.

Соединения формулы (I), где R^1 или R^3 представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный группой R^6 или R^9 , где указанный R^6 или R^9 замещен группой $-C(=O)-O-C_{1-6}$ алкил, можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^1 или R^3 представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный группой R^6 или R^9 , где указанный R^6 или R^9 замещен группой $-CH_2-OH$, путем взаимодействия с $LiAlH_4$ в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран. Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-илом, можно преобразовать в соединения формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой amino, путем взаимодействия с моногидратом гидразина в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например этанол. Соединения формулы (I), где R^1 или R^3 представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный группой amino, можно преобразовать в соединения формулы (I), где R^1 или R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкилом, путем взаимодействия с $Cl-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкилом в присутствии подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, и подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан.

Соединения формулы (I), где R^1 или R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный галогеном, можно преобразовать в соединения формулы (I), где R^1 или R^3 представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный группой NR^4R^5 или $NR^{10}R^{11}$, путем взаимодействия с NHR^4R^5 или $NHR^{10}R^{11}$, либо с использованием такого amino в большом избытке, либо в присутствии подходящего основания, такого как, например, K_2CO_3 , и подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил, N,N-диметилацетамид или 1-метилпирролидинон.

Соединения формулы (I), где R^1 представляет собой водород, можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^1 представляет собой полигалоген- C_{1-6} алкил или полигидрокси- C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил или $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ или $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкил, путем взаимодействия с полигалоген- C_{1-6} алкил-W или полигидрокси- C_{1-6} алкил-W или C_{1-6} алкил-W или $W-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ или $W-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкил, где W представляет собой подходящую удаляемую группу, такую как, например, галоген, например бром и подобные, в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидрид натрия или K_2CO_3 или триэтиламин или 4-диметиламино-пиридин или диизопропиламин, и подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид или ацетонитрил или дихлорметан. Соединения формулы (I), где R^1 представляет собой водород, также можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил-OH, путем взаимодействия с $W-C_{1-6}$ алкил-O-Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃) в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидрид натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид. Соединения формулы (I), где R^1 представляет собой водород, также можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^1 представляет собой этил, замещенный $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкилом, путем взаимодействия с C_{1-6} алкил-винилсульфоном в присутствии подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, и подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например метанол, или путем взаимодействия с C_{1-6} алкил-2-бромэтилсульфоном в присутствии подходящего агента депротонирования, такого как, например, NaH, и подходящего растворителя, такого как, например, диметилформамид.

Соединения формулы (I), где R^1 представляет собой водород, также можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^1 представляет собой $-CH_2-CHON-CH_2$  путем взаимодействия с  в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидрид натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид, где  представляет собой подходящее азотсодержащее кольцо, охватываемое определением R^6 .

Соединения формулы (I), где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой R^6 , где указанный R^6 замещен группой $-C(=O)-O-C_{1-6}$ алкил или $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, или где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой R^9 , где указанный R^9 замещен группой $-C(=O)-O-C_{1-6}$ алкил или $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, можно преобразовать в соединения формулы (I), где R^6 или R^9 является незамещенным, путем взаимодействия с подходящей кислотой, такой как, например, HCl, и подходящим растворителем, таким как, например, диоксан, ацетонитрил или спирт, например изопропиловый спирт. Соединения формулы (I), где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой R^6 , где указанный R^6 представляет собой кольцевую группу, включающую атом азота, который замещен группой $-CH_2-OH$, или где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой R^9 , где указанный R^9 представляет собой кольцевую группу, включающую атом азота, который замещен группой $-CH_2-OH$, можно преобразовать в соединения формулы (I), где R^6 или R^9 является незамещенным, путем взаимодействия с гидроксидом натрия, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран.

Соединения формулы (I), где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой R^6 , или R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой R^9 , где указанный R^6 или указанный R^9 является незамещенным, можно преобразовать в соединения формулы (I), где указанный R^6 или указанный R^9 замещен C_{1-6} алкилом, путем взаимодействия с $W-C_{1-6}$ алкилом, где W имеет значение, определенное выше, в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидрид натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид.

Соединения формулы (I), где R^1 или R^3 представляют собой гидрокси- C_{1-6} алкил, можно преобразовать в соответствующее карбонильное соединение путем взаимодействия с периодинамом Dess-Martin в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан.

Соединения формулы (I), где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой R^6 , или R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой R^9 , где указанный R^6 или указанный R^9 замещен C_{1-6} алкил-галогеном, можно преобразовать в соединения формулы (I), где указанный R^6 или указанный R^9 замещен группой C_{1-6} алкил-CN, путем взаимодействия с цианидом натрия в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, вода или спирт, например этанол.

Соединения формулы (I), где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой R^6 , где указанный R^6 является незамещенным, или где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой R^9 , где указанный R^9 является незамещенным, можно преобразовать в соединения формулы (I), где R^6 или R^9 замещен группой $-CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$, путем взаимодействия с формальдегидом или ацетоном и $NaBH_3CN$, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран или спирт, например метанол.

Соединения формулы (I), где R^1 содержит R^6 заместитель, замещенный группой OH, или где R^3 содержит R^9 заместитель, замещенный группой OH, можно преобразовать в соединения формулы (I), где R^6 или R^9 заместитель замещен группой C_{1-6} алкилокси, путем взаимодействия с $W-C_{1-6}$ алкилом в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидрид натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид. Соединения формулы (I), где R^1 содержит R^6 заместитель, заме-

щенный группой C_{1-6} алкилокси, или где R^3 содержит R^9 заместитель, замещенный группой C_{1-6} алкилокси, можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^6 или R^9 заместитель замещен группой $-OH$, путем взаимодействия с подходящей кислотой, такой как, например, хлористо-водородная кислота.

Соединения формулы (I), где R^1 содержит R^6 заместитель, замещенный галогеном, или где R^3 содержит R^9 заместитель, замещенный галогеном, можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^6 или R^9 заместитель замещен группой $-NR^{14}R^{15}$, путем взаимодействия с $NHR^{14}R^{15}$ в подходящем растворителе, таком как, например, 1-метилпирролидинон. Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой $-C(=O)-O-C_{1-6}$ алкил, можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой $COOH$, путем взаимодействия с $LiOH$ в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран. Указанные соединения формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой $COOH$, можно преобразовать в соединенные формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой $-C(=O)-NH_2$ или $-C(=O)-NHCH_3$ или $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, путем взаимодействия с $NH(Si(CH_3)_3)_2$ или $MeNH_3^+Cl^-$ или $NHR^{10}R^{11}$ в присутствии подходящих агентов пептидного связывания, таких как, например, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимид HCl и 1-гидроксibenзотриазол, подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, и подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан или N,N -диметилформамид. Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой $-C(=O)-O-C_{1-6}$ алкил, также можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 2-имидазолилом, путем взаимодействия в атмосфере N_2 с этилендиамином и триметилалюминием в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, толуол и гептан. Это соединение формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 2-имидазолилом, можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой $-C(=O)-NH-(CH_2)_2-NH_2$, путем взаимодействия с гидроксидом натрия. Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой $COOH$, также можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой $-C(=O)-N(CH_3)(OCH_3)$, путем взаимодействия с диметилгидроксиламином в присутствии карбонилдиимидазола и подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан.

Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой \triangleright , можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 2 группами OH , путем взаимодействия с подходящей кислотой, такой как, например, трифторуксусная кислота, и подходящим растворителем, таким как, например, диоксан или вода. Эти соединения формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой \triangleright , также можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой OH и $NR^{10}R^{11}$, путем взаимодействия с $NH_2R^{10}R^{11}$, необязательно в солевой форме, такой как, например, $NHR^{10}R^{11}Cl^-$, необязательно в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидрид натрия или Na_2CO_3 или триэтиламин или KI , и в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, N,N -диметилформамид или спирт, например 1-бутанол или этанол.

Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный группой $-C(=O)-O-C_{1-6}$ алкил, можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный группой $-C(CH_3)_2-OH$, путем взаимодействия с йодметаном и Mg порошком в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, диэтиловый эфир или тетрагидрофуран. Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-5} алкил, замещенный группой $-C(=O)-O-C_{1-6}$ алкил, можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой $-OH$, путем взаимодействия с $LiAlH_4$ в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран.

Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-5} алкил, замещенный группой $-OH$, можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-5} алкил, замещенный группой $-O-C(=O)-C_{1-6}$ алкил, путем взаимодействия с $Cl-C(=O)-C_{1-6}$ алкил в присутствии подходящего основания, такого как, например, NaN , и подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран.

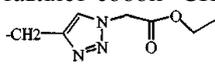
Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой $-CH_2-CH=CH_2$, можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^3 представляет собой $-CH_2-CHON-CH_2-OH$, путем взаимодействия с перманганатом калия и подходящим растворителем, таким как, например, ацетон или вода.

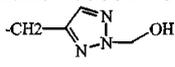
Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил, можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой $-C(C_{1-4}алкил)=N-OH$, путем взаимодействия с гидроксидамином в присутствии подходящего основания, такого как, например, пиридин, и подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например этанол.

Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой NH_2 , можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой $-NH-C(=O)-R^6$ или группой $-NH-C(=O)-C_{1-6}$ алкил или группой $-NH-C(=O)-полигидрокси-C_{1-6}$ алкил или

группой -NH-C(=O)- -полигалоген- C_{1-6} алкил или группой -NH-C(=O)- -полигидроксиполигалоген- C_{1-6} алкил, путем взаимодействия с соответствующим COOH аналогом, например $\text{R}^6\text{-COOH}$ или $\text{CF}_3\text{-C(CH}_3\text{)(OH)-COOH}$ и подобным, в присутствии подходящих агентов пептидного связывания, таких как 1-гидроксибензотриазол и 1-(3-диметиламино)пропилкарбодиимид, необязательно в присутствии подходящего основания, такого как, например, триэтиламин. Указанные соединения формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой NH_2 , также можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой NH-C(=O)-CF_3 , путем взаимодействия с трифторуксусным ангидридом в присутствии подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, и подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран. Указанные соединения формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой NH_2 , также можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой -NH- -полигалоген- C_{1-6} алкил, например $\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-F}$, путем взаимодействия с полигалоген- C_{1-6} алкил- W , где W определен выше, например, йод-2-фторэтан, в присутствии подходящего основания, такого как, например, K_2CO_3 , и подходящего растворителя, такого как, например, N,N- диметилформамид или диоксан.

Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой циано, можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный тетразолилом, путем взаимодействия с азидом натрия и NH_4^+Cl^- в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, N,N- диметилформамид.

Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$, можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^3 представляет собой  путем взаимодействия с этилазидоацетатом в присутствии CuI и подходящего основания, такого как, например, диизопропиламин, и подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран.

Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$, можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^3 представляет собой  путем взаимодействия с азидом натрия и формальдегидом в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, CuSO_4 и L аскорбат натрия, подходящей кислоты, такой как, например, уксусная кислота, и подходящего растворителя, такого как, например, диоксан.

Соединения формулы (I), где R^3 представляют собой C_{2-6} алкинил, можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^3 представляет собой C_{2-6} алкинил, замещенный группой R^9 , путем взаимодействия с W-R^9 , где W имеет значение, определенное выше, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий, подходящего сокатализатора, так как CuI , подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, и подходящего растворителя, такого как, например, диметилсульфоксид.

Соединения формулы (I), где R^3 включает R^9 , замещенный галогеном, можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^3 включает R^9 , замещенный группой $\text{-NR}^{14}\text{R}^{15}$, путем взаимодействия с $\text{NHR}^{14}\text{R}^{15}$ в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, 1-метил-2-пирролидинон.

Соединения формулы (I), где R^3 включает C_{2-6} алкинил, могут быть гидрированы с получением соединения формулы (I), где R^3 включает C_{2-6} алкил, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, палладий на угле, и подходящего растворителя, такого как, например, этилацетат.

Соединения формулы (I), где R^3 включает C_{2-6} алкинил, могут быть гидрированы с получением соединения формулы (I), где R^3 включает C_{2-6} алкенил, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, катализатор Линдлара, и подходящего растворителя, такого как, например, этилацетат.

Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой $\text{-P(=O)(OC}_{1-6}\text{алкил)}_2$, можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой -P(=O)(OH)_2 , путем взаимодействия с бромтриметилсиланом в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан.

Соединения формулы (I), где R^9 заместитель замещен группой =O , можно преобразовать в соответствующий восстановленный R^9 заместитель путем взаимодействия с подходящим восстановителем, таким как, например, LiAlH_4 в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран.

Соединения формулы (I), где R^3 включает -NHR^{10} , можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^3 включает $\text{-NR}^{10}\text{-C(=O)-}$ необязательно замещенный C_{1-6} алкил, путем взаимодействия с соответствующим соединением W-C(=O)- необязательно замещенный C_{1-6} алкил, где W представляет собой подходящую удаляемую группу, такую как, например, галоген, например хлор и подобные, в присутствии подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, и подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил.

Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой NR^{10} (бензил), можно преобразовать в соединение формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный группой NHR^{10} , путем взаимодействия с 1-хлорэтилхлорформиатом в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан.

Соединения формулы (I), где R^1 представляет собой незамещенный пиперидин, можно преобразовать в соединения формулы (I), где R^1 представляет собой 1-метилпиперидин, путем взаимодействия с иодметаном в присутствии подходящего основания, такого как, например, карбонат калия, и подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил.

Соединения формулы (I), где R^1 представляет собой водород, можно преобразовать в соединения формулы (I), где R^1 представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил, путем взаимодействия с необязательно замещенным C_{1-6} алкил-W, где W представляет собой подходящую удаляемую группу, такую как, например, галоген, например бром и подобные, в присутствии подходящего основания, такого как, например, карбонат калия, и подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил.

Соединения формулы (I), где R^2 представляет собой галоген, например бром, можно преобразовать в соединения формулы (I), где R^2 представляет собой циано, путем взаимодействия с цианидом цинка в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, $Pd_2(dba)_3$, и подходящего лиганда, такого как, например, 1,1-бис-(дифенилфосфино)ферроцен, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид.

Указанный R^2 заместитель, представляющий собой циано, можно преобразовать в $-CH_2-NH_2$ путем гидрирования в присутствии NH_3 и никеля.

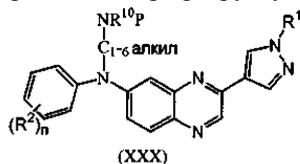
Соединения формулы (I), где R^2 представляет собой $-OCH_3$, можно преобразовать в соединения формулы (I), где R^2 представляет собой $-OH$, путем взаимодействия с трибромидом бора в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан.

Соединения формулы (I), где R^2 представляет собой $-OH$, можно преобразовать в соединения формулы (I), где R^2 представляет собой $-OCH_3$, путем взаимодействия с метилиодидом в присутствии подходящего основания, такого как, например, карбонат калия, и подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид.

Соединения формулы (I), где R^2 представляет собой водород, можно преобразовать в соединения формулы (I), где R^2 представляет собой $-CHOH-CF_3$, путем взаимодействия с трифторацетальдегидом метил гемикеталем.

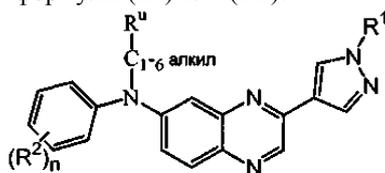
Следующий аспект настоящего изобретения представляет собой способ получения соединения формулы (I), определенного в настоящем описании, который включает:

(i) удаление защиты у соединения формулы (XXX), где P представляет собой подходящую защитную группу, такую как, например, бутилоксикарбонильная группа ($-CO_2C(CH_3)_3$), в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, HCl или трифторуксусная кислота:



или

(ii) взаимодействие соединения формулы (IX) или (IX'):

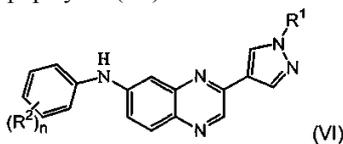


(IX) : R^{11} представляет собой $-O-(S=O)_2-CH_3$

(IX') : R^{11} представляет собой Cl

или его защищенной формы с подходяще замещенным амином или его реакционноспособным производным, таким как, например, $NHR^{10}R^{11}$ (X), $NHR^{10}P$ (X-a) или $H-N$ (XXI), например, в герметично закрытом сосуде в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидрид натрия, и/или в присутствии или в отсутствие растворителя, такого как ацетонитрил, N,N-диметилформамид или N,N-диметилацетамид; или

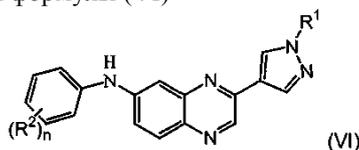
(iii) взаимодействие соединения формулы (VI)



или его защищенной формы с соединением формулы W_6-C_{1-6} алкил- $NR^{10}P$, где P представляет собой подходящую защитную группу и W_6 представляет собой подходящую удаляемую группу, такую как, например, галоген, например бром и подобные, или $-O-S(=O)_2-CH_3$, в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидрид натрия, и подходящего растворителя, например

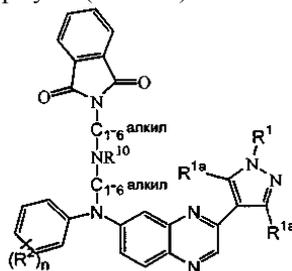
N,N-диметилформаимид или N,N-диметилацетиамид, с последующим удалением R и необязательным удалением какой-либо дополнительной присутствующей защитной группы; или

(iv) взаимодействие соединения формулы (VI)



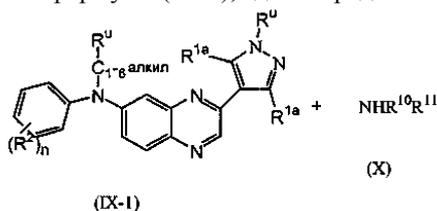
или его защищенной формы с соединением формулы W_6-C_{1-6} алкил-NHR¹⁰, где W₆ представляет собой подходящую удаляемую группу, такую как, например, галоген, например бром и подобные, или -O-S(=O)₂-CH₃, в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидрид натрия, и подходящего растворителя, например N,N-диметилформаимид или N,N-диметилацетиамид;

(v) взаимодействие соединения формулы (XXXVI)



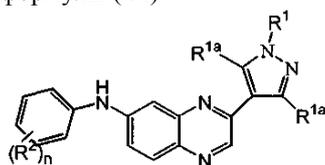
с гидразином в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например этанол;

(vi) взаимодействие соединения формулы (IX-1), где R^u представляет собой -O-S(=O)₂-CH₃:



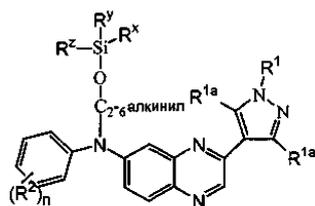
с промежуточным соединением формулы (X) в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил;

(vii) взаимодействие соединения формулы (VI)



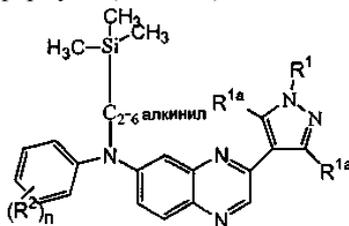
с промежуточным соединением формулы W₁₁-R^{3b}, где R^{3b} представляет собой необязательно замещенный C₂₋₆алкинил и W₁₁ представляет собой подходящую удаляемую группу, такую как, например, галоген, например хлор, или -O-S(=O)₂-CH₃, в присутствии подходящего основания, такого как, например, NaNH, и подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформаимид;

(viii) взаимодействие соединения формулы (VIII), где R^x и R^y представляют собой C₁₋₄алкил и R^z представляют собой C₁₋₄алкил или фенил:



с подходящей кислотой, такой как, например, трифторуксусная кислота, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран;

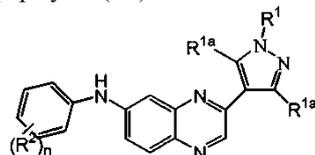
(viii) удаление защиты у соединения формулы (XXXXII)



(XXXXII)

в присутствии подходящего основания, такого как, например, K_2CO_3 , и подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например метанол и подобные;

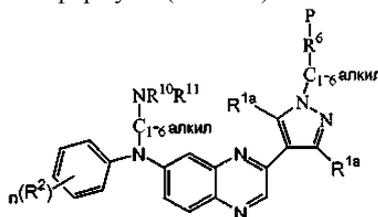
(ix) взаимодействие соединения формулы (VI)



(VI)

с ди(C_{1-6} алкил)винилфосфонатом в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, три-*N*-бутилфосфин, и подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил;

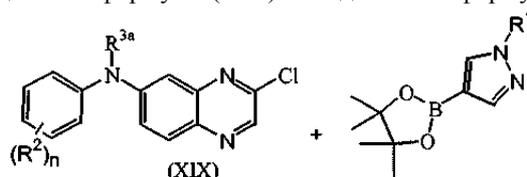
(x) удаление защиты у соединения формулы (XXXXI)



(XXXXI)

в присутствии подходящего основания, такого как, например, K_2CO_3 , и подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например метанол и подобные;

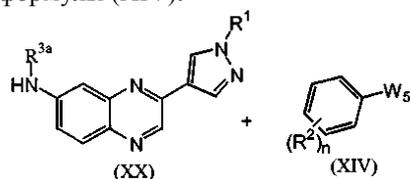
(xi) взаимодействие соединения формулы (XIX) с соединением формулы (III)



(III)

в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, палладий тетракис-(трифенил)фосфин или $Pd_2(dba)_3$ (трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0)), подходящего лиганда, такого как 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил, подходящего основания, такого как, например, Na_2CO_3 или K_3PO_4 , и подходящего растворителя, такого как, например, этиленгликоль-диметиловый эфир, или диоксан, или вода;

(xii) взаимодействие соединения формулы (XX), где R^{3a} представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил, с соединением формулы (XIV):



в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия(II) или $Pd_2(dba)_3$ (трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0)), подходящего лиганда, такого как, например, 2-дициклогексилфосфино-трис-изопропил-бифенил или 1,1'-[1,1'-бинафталин]-2,2'-диил-бис-[1,1-дифенилфосфин], подходящего основания, такого как, например, трет-бутоксид натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, этиленгликоль-диметиловый эфир;

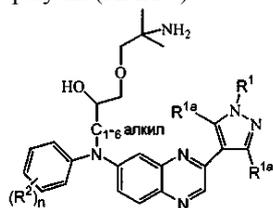
(xiii) взаимодействие соединения формулы (XXXI)



(XXXI)

с W_8-CN , где W_8 представляет собой подходящую удаляемую группу, такую как, например, галоген, например бром, в присутствии подходящего основания, такого как, например, $NaHCO_3$, и подходящего растворителя, такого как, например, вода или диоксан;

(xiv) взаимодействие соединения формулы (XXXV)

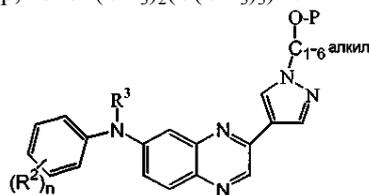


(XXXV)

с подходящим основанием, таким как, например, N,N-диизопропилэтиламин и триэтиламин, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например метанол;

(xv) удаление защиты у соединения формулы (XXVI), где Р представляет собой подходящую защитную группу, такую как, например, $-O-Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$ или

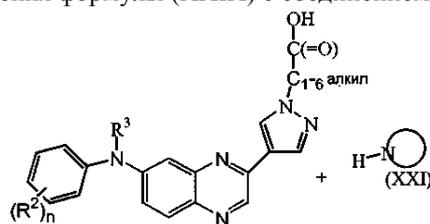
 .:



(XXVI)

в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, HCl или трифторуксусная кислота, или подходящего агента десилилирования, такого как, например, тетрабутиламмонийфторид, и подходящего растворителя, такого как спирт, например метанол или тетрагидрофуран;

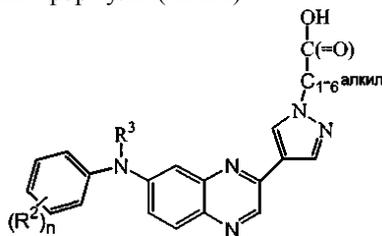
(xvi) взаимодействие соединения формулы (XXIX) с соединением формулы (XXI)



(XXIX)

в присутствии подходящих агентов пептидного связывания, таких как, 1-гидроксибензотриазол и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимид HCl;

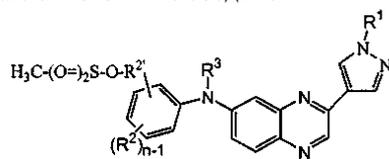
(xvii) взаимодействие соединения формулы (XXIX)



(XXIX)

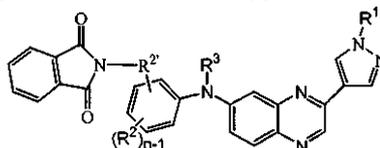
с NHR^4R^5 в присутствии подходящих агентов пептидного связывания, таких как 1-гидроксибензотриазол и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимид HCl, и подходящего основания, такого как

триэтиламин, и подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан;
(xviii) взаимодействие представленного ниже соединения



с NHR^7R^8 в присутствии подходящего основания, такого как, например, K_2CO_3 , и подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран;

(xviii) удаление защиты у представленного ниже соединения

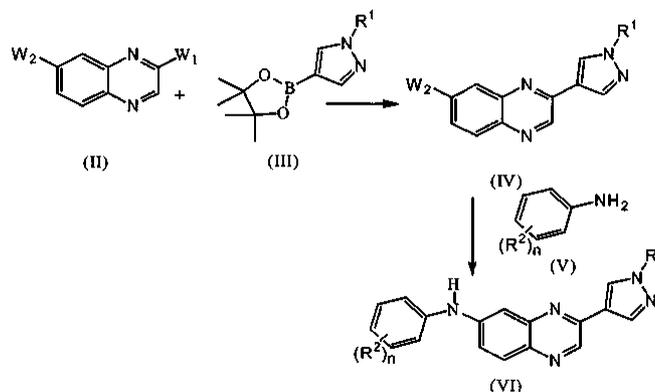


в присутствии моногидрата гидразина и подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например этанол,

где R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{10} и n имеют значения, определенные в настоящем описании; и

затем, необязательно, преобразование одного соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I).

Следующий вариант воплощения представляет собой способ синтеза соединения формулы (VI), где:



1) соединение формулы (II) подвергают взаимодействию с промежуточным соединением формулы (III) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) или ацетат палладия(II), подходящего основания, такого как, например, карбонат натрия, подходящего лиганда, такого как, например, трифенилфосфин, и подходящего растворителя или смеси растворителей, таких как, например, этиленгликоль-диметиловый эфир и вода, где W_1 и W_2 , каждый независимо, представляют собой подходящую удаляемую группу, такую как, например, галоген, например хлор или бром; и затем

2) соединение формулы (IV) подвергают взаимодействию с промежуточным соединением формулы (V) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия(II), подходящего основания, такого как трет-бутоксид натрия или Cs_2CO_3 , подходящего лиганда, такого как, например, 1,1'-[1,1'-бинафталин]-2,2'-диил-бис-[1,1-дифенилфосфин], и подходящего растворителя или смеси растворителей, таких как, например, диоксан или этиленгликоль-диметиловый эфир и вода;

где, необязательно, промежуточное соединение формулы (II), где W_1 представляет собой хлор и W_2 представляет собой бром, получают путем взаимодействия 7-бром-2(1H)-хиноксалинона с оксихлоридом фосфора или, альтернативно, с тионилхлоридом и N,N-диметилформамидом в подходящем растворителе, таком как, например, толуол;

или, наоборот, где соединение формулы (II) сначала подвергают взаимодействию с промежуточным соединением формулы (V), а затем подвергают взаимодействию с промежуточным соединением формулы (III) с использованием способов, описанных выше.

Фармацевтически приемлемые соли, сольваты или их производные

В этом разделе, как во всех других разделах настоящего описания, если в контексте не указано иное, ссылки на формулу (I) включают ссылки на все другие ее подгруппы, предпочтения, варианты воплощения и примеры, определенные в настоящем описании.

Если не указано иное, ссылки на конкретное соединение также включает его ионные формы, соли, изомеры и таутомеры. Многие соединения формулы (I) могут существовать в форме солей, например кислотно-аддитивных солей, или в некоторых случаях солей органических и неорганических оснований,

таких как карбоксилатные, сульфатные и фосфатные соли. Все такие соли охватываются объемом настоящего изобретения, и ссылки на соединения формулы (I) включают солевые формы соединений. В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения обеспечивается соединение, определенное в настоящем описании, или его соль или таутомер. В соответствии со следующим аспектом настоящего изобретения обеспечивается соединение, определенное в настоящем описании, или его соль. Ссылки на соединения формулы (I) и их подгруппы, определенные в настоящем описании, включают в пределах своего объема соли или таутомеры.

Солевые формы соединений по настоящему изобретению типично представляют собой фармацевтически приемлемые соли, и примеры фармацевтически приемлемых солей обсуждаются в Berge et al. (1977), "Pharmaceutically Acceptable Salts", J. Pharm. Sci., Vol. 66, p. 1-19. Однако соли, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут быть получены в качестве промежуточных форм, которые затем можно преобразовать в фармацевтически приемлемые соли.

Такие не являющиеся фармацевтически приемлемыми солевые формы могут быть полезными, например, в очистке или разделении соединений по настоящему изобретению.

Соли по настоящему изобретению можно синтезировать из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группу, традиционными химическими способами, такими как способы, описанные в Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002. Как правило, такие соли можно получить путем взаимодействия формы свободной кислоты или основания этих соединений с подходящим основанием или кислотой в воде или в органическом растворителе или в смеси таких двух растворителей; как правило, используют неводную среду, такую как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде моно- или дисолей в зависимости от рКа кислоты, из которой образована соль.

Кислотно-аддитивные соли могут быть образованы с широким рядом различных кислот, как неорганических, так и органических. Примеры кислотно-аддитивных солей включают соли, образованные с кислотой, выбранной из группы, состоящей из уксусной, 2,2-дихлоруксусной, адипиновой, альгиновой, аскорбиновой (например, L-аскорбиновой), L-аспарагиновой, бензолсульфоновой, бензойной, 4-ацетамидобензойной, бутановой, (+)камфорной, камфорсульфоновой, (+)-(1S)-камфор-10-сульфоновой, каприновой, капроновой, каприловой, коричной, лимонной, цикламиновой, додецилсерной, этан-1,2-дисульфоновой, этансульфоновой, 2-гидроксиэтансульфоновой, муравьиной, фумаровой, галактаровой, гентизиновой, глюкогептоновой, D-глюконовой, глюкоуриновой (например, D-глюкоуриновой), глутаминовой (например, L-глутаминовой), α -оксоглутаровой, гликолевой, гиппуровой, бромисто-водородной, хлористо-водородной, йодисто-водородной, изетионовой, молочной (например, (+)-L-молочной, (\pm)-DL-молочной), лактобионовой, малеиновой, яблочной, (-)-L-яблочной, маленовой, (\pm)-DL-миндальной, метансульфоновой, нафталинсульфоновой (например, нафталин-2-сульфоновой), нафталин-1,5-дисульфоновой, 1-гидрокси-2-нафтойной, никотиновой, азотной, олеиновой или оротовой, щавелевой, пальмитиновой, памовой, фосфорной, пропионовой, L-пироглутаминовой, пирувиновой, салициловой, 4-аминосалициловой, себациновой, стеариновой, янтарной, серной, дубильной, (+)-L-винной, тиоциановой, толуолсульфоновой (например, p-толуолсульфоновой), ундециленовой и валериановой кислот, а также ацилированных аминокислот и катионообменных смол.

Одна конкретная группа солей состоит из солей, образованных из уксусной, хлористо-водородной, йодисто-водородной, фосфорной, азотной, серной, лимонной, молочной, янтарной, малеиновой, яблочной, изетионовой, фумаровой, бензолсульфоновой, толуолсульфоновой, метансульфоновой (мезилат), этансульфоновой, нафталинсульфоновой, валериановой, уксусной, пропановой, бутановой, маленовой, глюкоуриновой и лактобионовой кислот. Другая группа кислотно-аддитивных солей включает соли, образованные из уксусной, адипиновой, аскорбиновой, аспарагиновой, лимонной, DL-молочной, фумаровой, глюконовой, глюкоуриновой, гиппуровой, хлористо-водородной, глутаминовой, DL-яблочной, метансульфоновой, себациновой, стеариновой, янтарной и винной кислот.

Если соединение является анионным или содержит функциональную группу, которая может быть анионной (например, -COOH может представлять собой -COO⁻), тогда соль может быть образована с подходящим катионом. Примеры подходящих неорганических катионов включают, но не ограничиваются этим, ионы щелочных металлов, такие как Na⁺ и K⁺, катионы щелочно-земельных металлов, такие как Ca²⁺ и Mg²⁺, и другие катионы, такие как Al³⁺. Примеры подходящих органических катионов включают, но не ограничиваются этим, ион аммония (т.е. NH₄⁺) и замещенные аммониевые ионы (например, NH₃R⁺, NH₂R₂⁺, NHR₃⁺, NR₄⁺).

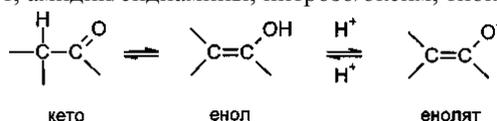
Примеры некоторых подходящих замещенных аммониевых ионов включают ионы, образованные из: этиламина, диэтиламина, дициклогексиламина, триэтиламина, бутиламина, этилендиамина, этаноламина, диэтанолламина, пиперазина, бензиламина, фенилбензиламина, холина, меглумина и трометамина, а также аминокислот, таких как лизин и аргинин. Примером традиционного четвертичного аммониевого иона является N(CH₃)₄⁺.

Когда соединения формулы (I) содержат функциональную группу амина, они могут образовывать четвертичные аммониевые соли, например, путем взаимодействия с алкилирующим агентом в соответствии со способами, хорошо известными специалистам в данной области. Такие четвертичные аммониевые соединения охватываются объемом формулы (I). Соединения формулы (I), содержащие функциональную группу амина, также могут образовывать N-оксиды. Когда соединение содержит несколько функциональных аминных групп, один или более чем один атом азота может быть окислен с образованием N-оксида. Конкретными примерами N-оксидов являются N-оксиды третичных аминов или атом азота азотсодержащего гетероцикла. N-оксиды могут быть образованы путем обработки соответствующего амина окислителем, таким как пероксид водорода или перкислота (например, пероксикарбоновая кислота), см., например, *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages. Более конкретно, N-оксиды можно получить, следуя процедуре, описанной L.W. Deady (*Syn. Comm.* (1977), 7, 509-514), в которой аминное соединение подвергают взаимодействию с м-хлорпероксибензойной кислотой (MCPBA), например, в инертном растворителе, таком как дихлорметан.

Соединения по настоящему изобретению могут образовывать сольваты, например, с водой (т.е. гидраты) или традиционными органическими растворителями. Как он используется в настоящем описании, термин "сольват" означает физическую ассоциацию соединений по настоящему изобретению с одной или несколькими молекулами растворителя. Эта физическая ассоциация включает различные степени ионного и ковалентного связывания, включая водородное связывание. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Термин "сольват" предназначен для охвата как сольватов в фазе раствора, так и тех, которые могут быть выделены. Неограничивающие примеры подходящих сольватов включают соединения по настоящему изобретению в сочетании с водой, изопропанолом, этанолом, метанолом, DMSO, этилацетатом, уксусной кислотой или этаноламином и т.п. Соединения по настоящему изобретению могут проявлять биологические эффекты, находясь в растворе.

Сольваты хорошо известны в фармацевтической химии. Они могут иметь важное значение для способов получения вещества (например, в связи с их очисткой, хранением вещества (например, его стабильностью) и для простоты обращения с веществом, и они часто образуются как часть стадий выделения или очистки химического синтеза. Специалист в данной области может определить при помощи стандартных и традиционно используемых методов, был ли гидрат или другой сольват образован в условиях выделения или в условиях очистки, используемых для получения данного соединения. Примеры таких методов включают термогравиметрический анализ (TGA), дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC), рентгеновскую кристаллографию (например, рентгеновскую кристаллографию на монокристалле или рентгеновскую порошковую диффракцию) и твердофазный ЯМР (SS-ЯМР, также известный как Magic Angle Spinning NMR или MAS-NMR). Такие методы являются такой же частью стандартного набора аналитических инструментов специалиста-химика, как ЯМР, ИК, ВЭЖХ и MS. Альтернативно, специалист может целенаправленно получить сольват с использованием условий кристаллизации, которые включают определенное количество растворителя, необходимое для конкретного сольвата. Затем можно использовать стандартные способы, описанные выше, чтобы установить, образовались сольваты или нет. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут иметь одну или несколько полиморфных (кристаллических) или аморфных форм.

Соединения формулы (I) могут существовать во многих различных геометрических изомерных и таутомерных формах, и ссылки на соединения формулы (I) включают все такие формы. Во избежание сомнений, когда соединение может существовать в одной из нескольких геометрических изомерных или таутомерных форм, и только одна конкретно описана или показана, все другие, тем не менее, охватываются формулой (I). Другие примеры таутомерных форм включают, например, формы кето-, енол- и енолят-, как, например, в следующих таутомерных парах: кето/енол (проиллюстрировано ниже), имин/енамин, амид/иминоспирт, амидин/ендиамины, нитрозо/оксим, тиокетон/ентиол и нитро/ацинитро:



Когда соединения формулы (I) содержат один или несколько хиральных центров и могут существовать в форме двух или более оптических изомеров, ссылки на соединения формулы (I) включают все их оптические изомерные формы (например, энантиомеры, эпимеры и диастереоизомеры) либо в виде индивидуальных оптических изомеров, либо смесей (например, рацемических смесей) двух или более оптических изомеров, если из контекста не следует иное. Оптические изомеры могут быть охарактеризованы и идентифицированы на основании их оптической активности (т.е. как + и - изомеры или d и l изомеры) или они могут быть охарактеризованы на основании их абсолютной стереохимии с использованием "R и S" номенклатуры, разработанной Cahn, Ingold и Prelog, см. *Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, p. 109-114 и см. также Cahn, Ingold & Prelog (1966), *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 5, 385-415. Оптические изомеры можно разделить различными способами,

включая хиральную хроматографию (хроматографию на хиральном носителе), и такие способы хорошо известны специалистам в данной области. В качестве альтернативы хиральной хроматографии оптические изомеры можно разделить путем образования диастереоизомерных солей с хиральными кислотами, например (+)-винной кислотой, (-)-пироглутаминовой кислотой, (-)-дитолуоил-L-винной кислотой, (+)-миндальной кислотой, (-)-яблочной кислотой и (-)-камфорсульфоновой кислотой, разделения диастереоизомеров методом преференциальной кристаллизации с последующей диссоциацией солей с получением индивидуального энантиомера свободного основания.

Когда соединения формулы (I) существуют в виде двух или более оптических изомерных форм, один энантиомер из пары энантиомеров может демонстрировать преимущества по сравнению с другим энантиомером, например, в том, что касается биологической активности. Таким образом, в некоторых обстоятельствах желательно использовать в качестве терапевтического средства только один из пары энантиомеров или только один из множества диастереоизомеров. Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает композиции, содержащие соединение формулы (I), содержащее один или несколько хиральных центров, где по меньшей мере 55% (например, по меньшей мере 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95%) соединения формулы (I) присутствует в виде единственного оптического изомера (например, энантиомера или диастереоизомера). В одном общем варианте воплощения 99% или более (например, по существу все) от общего количества соединения формулы (I) может присутствовать в виде единственного оптического изомера (например, энантиомера или диастереоизомера).

Соединения по настоящему изобретению включают соединения с одним или несколькими изотопными замещениями, и ссылка на конкретный элемент включает в пределах охватываемого объема все изотопы такого элемента. Например, ссылка на водород включает в пределах охватываемого объема ^1H , ^2H (D) и ^3H (T). Подобным образом, ссылки на углерод и кислород включают в пределах охватываемого объема, соответственно ^{12}C , ^{13}C , и ^{14}C , и ^{16}O , и ^{18}O . Изотопы могут быть радиоактивными или нерадиоактивными. В одном варианте воплощения настоящего изобретения соединения не содержат никаких радиоактивных изотопов. Такие соединения являются предпочтительными для терапевтического применения. Однако в другом варианте воплощения соединение может содержать один или несколько радиоизотопов. Соединения, содержащие такие радиоизотопы, могут быть полезными в контексте диагностики.

Сложные эфиры, такие как сложные эфиры карбоновых кислот и ацилоксиэфиры соединений формулы (I), содержащие карбоново-кислотную группу или гидроксильную группу, также охватываются формулой (I). В одном варианте воплощения настоящего изобретения формула (I) включает в пределах охватываемого объема сложные эфиры соединений формулы (I), содержащие карбоново-кислотную группу или гидроксильную группу. В другом варианте воплощения настоящего изобретения формула (I) не включает в пределах охватываемого объема сложные эфиры соединений формулы (I), содержащие карбоново-кислотную группу или гидроксильную группу. Примерами сложных эфиров являются соединения, содержащие группу $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, где R представляет собой сложноэфирный заместитель, например C_{1-6} алкильную группу, гетероциклическую группу или C_{5-20} арильную группу, предпочтительно C_{1-6} алкильную группу. Конкретные примеры сложноэфирных групп включают, но не ограничиваются этим, $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ и $-\text{C}(=\text{O})\text{OPh}$. Примеры ацилокси (обратный сложный эфир) групп представлены группой $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, где R представляет собой ацилоксизаместитель, например C_{1-7} алкильную группу, C_{3-20} гетероциклическую группу или C_{5-20} арильную группу, предпочтительно C_{1-7} алкильную группу. Конкретные примеры ацилоксигрупп включают, но не ограничиваются этим, $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ (ацетокси), $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$ и $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$.

Например, некоторые пролекарства представляют собой сложные эфиры активного соединения (например, физиологически приемлемый метаболически лабильный сложный эфир). Под "пролекарствами" подразумевают, например, любое соединение, которое преобразовывается *in vivo* в биологически активное соединение формулы (I). В процессе метаболизма сложноэфирная группа ($-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$) расщепляется с образованием активного лекарственного средства. Такие сложные эфиры могут быть образованы путем этерификации, например, любой из карбоново-кислотных групп ($-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$) в исходном соединении, с, если необходимо, предварительной защитой других реакционноспособных групп, присутствующих в исходном соединении, с последующим удалением защиты, если это необходимо.

Примеры таких метаболически лабильных сложных эфиров включают такие формулы $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, где R представляет собой C_{1-6} алкил (например, $-\text{Me}$, $-\text{Et}$, $-\text{nPr}$, $-\text{iPr}$, $-\text{nBu}$, $-\text{sBu}$, $-\text{iBu}$, $-\text{tBu}$); C_{1-6} аминоалкил [например, аминоэтил; 2-(N,N-диэтиламино)этил; 2-(4-морфолино)этил] и ацилокси- C_{1-7} алкил [например, ацилоксиметил; ацилоксиэтил; пивалоилоксиметил; ацетоксиметил; 1-ацетоксиэтил; 1-(1-метокси-1-метил)этилкарбонилоксиэтил; 1-(бензоилокси)этил; изопропоксикарбонилоксиметил; 1-изопропоксикарбонилоксиэтил; циклогексилкарбонилоксиметил; 1-циклогексилкарбонилоксиэтил; циклогексилоксикарбонилоксиметил; 1-циклогексилоксикарбонилоксиэтил; (4-тетрагидропиранилокси)-карбонилоксиметил; 1-(4-тетрагидропиранилокси)карбонилоксиэтил; (4-тетрагидропиранил)-карбонилоксиметил и 1-(4-тетрагидропиранил)карбонилоксиэтил].

Также некоторые пролекарства активируются ферментативно с образованием активного соединения или соединения, которое в результате дальнейшего химического взаимодействия дает активное соединение (например, как в антигеннаправленной ферментной пролекарственной терапии (ADEPT), ген-

ферментной пролекарственной терапии (GDEPT) и лиганднаправленной ферментной пролекарственной терапии (LIDEPT) и т.п.). Например, пролекарство может представлять собой сахарное производное или другой гликозидный конъюгат или может представлять собой сложноеэфирное аминокислотное производное.

Тирозиновые протеинкиназы (ПТК).

Соединения по настоящему изобретению, описанные в настоящем описании, ингибируют или модулируют активность некоторых тирозиновых киназ, и, таким образом, соединения будут полезными для лечения или профилактики, в частности лечения, болезненных состояний или состояний, опосредованных этими тирозиновыми киназами, в частности FGFR.

FGFR.

FGF (фактор роста фибробластов) семейство тирозиновых протеинкиназных (ПТК) рецепторов регулирует широкий ряд физиологических функций, включая митогенез, заживление ран, клеточную дифференциацию и ангиогенез и развитие. Рост как нормальных, так и злокачественных клеток, а также пролиферация зависят от изменений в локальной концентрации FGFs, внеклеточных сигнальных молекул, которые действуют как аутокринные, а также паракринные факторы. Сигнальная активность аутокринных FGF может быть особенно важной в прогрессировании стероидных гормонзависимых раковых заболеваний до гормонально независимого состояния. FGF и их рецепторы экспрессируются на повышенных уровнях в некоторых тканях и клеточных линиях, и считается, что чрезмерная экспрессия способствует злокачественному фенотипу. Кроме того, ряд онкогенов являются гомологами генов, кодирующих рецепторы факторов роста, и существует потенциал для aberrантной активации FGF-зависимой передачи сигнала в раке поджелудочной железы человека (Knights et al., *Pharmacology and Therapeutics*, 2010, 125:1 (105-117); Kocic M. et al., *Current Cancer Drug Targets*, 2009 9:5 (639-651)).

Двумя прототипичными членами являются кислотный фактор роста фибробластов (aFGF или FGF1) и основной фактор роста фибробластов (bFGF или FGF2), и к настоящему времени идентифицировано по меньшей мере 20 различных членов FGF семейства. Клеточный ответ на FGF передается через четыре типа высокоаффинных трансмембранных тирозиновых протеинкиназных рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR), имеющих номер от 1 до 4 (FGFR1 до FGFR4).

Сбой FGFR1 пути должен влиять на пролиферацию опухолевых клеток, поскольку эта киназа активируется во многих типах опухолей в дополнение к пролиферирующим эндотелиальным клеткам. Чрезмерная экспрессия и активация FGFR1 в опухоли-ассоциируемой сосудистой сети говорит о роли этих молекул в опухолевом ангиогенезе.

Недавние исследования показали связь между FGFR1 экспрессией и канцерогенностью в классических лобулярных карциномах (CLC). CLC составляют 10-15% от всех раковых заболеваний молочной железы, и, как правило, отсутствует p53 и Her2 экспрессия при сохранении экспрессии эстрогенового рецептора. Генная амплификация 8p12-p11.2 была продемонстрирована в ~50% случаев CLC, и было показано, что это связано с повышенной экспрессией FGFR1. Предварительные исследования с siRNA, направленной против FGFR1, или малой молекулой-ингибитором рецептора показали, что клеточные линии, в которых имеет место эта амплификация, являются особенно чувствительными к ингибированию этого сигнального пути. Рабдомиосаркома (RMS) представляет собой наиболее распространенную педиатрическую саркому мягкой ткани, которая вероятно возникает в результате аномальной пролиферации и дифференциации в процессе скелетного миогенеза. FGFR1 чрезмерно экспрессируется в первичных рабдомиосаркомных опухолях и ассоциируется с гипометилированием 5' CpG островка и аномальной экспрессией AKT1, NOG и BMP4 генов.

Рецептор фактора роста фибробластов 2 обладает высоким сродством в отношении кислотных и/или основных факторов роста фибробластов, а также лигандов фактора роста кератиноцитов. Рецептор фактора роста фибробластов 2 также увеличивает сильные остеогенные эффекты FGF в процессе роста и дифференциации остеобластов. Мутации в рецепторе фактора роста фибробластов 2, приводящие к функциональным изменениям комплекса, как было показано, вызывают аномальную оссификацию краниальных швов (краниосиностоз), что говорит о главной роли FGFR сигнала во внутримембранном костеобразовании. Например, в синдроме Аперта (AP), характеризующемся преждевременной оссификацией краниальных швов, большинство случаев связаны с точечными мутациями, приводящими к приобретению функции в рецепторе фактора роста фибробластов 2. Кроме того, скрининг мутаций у пациентов с синдромным краниосиностозом показывает, что ряд повторных FGFR2 мутаций отвечает за тяжелые формы синдрома Пфайфера. Конкретные мутации FGFR2 включают W290C, D321A, Y340C, C342R, C342S, C342W, N549H, K641R в FGFR2.

Некоторые тяжелые аномалии скелетного развития у человека, включая синдромы Аперта, Крузона, Джексона-Вайсса, Беаре-Стивенсона *cutis gyrata* и Пфайфера, связаны с возникновением мутаций в рецепторе фактора роста фибробластов 2. Большинство, если не все, случаев синдрома Пфайфера (PS) также вызваны *de novo* мутацией гена рецепторов фактора роста фибробластов 2, и недавно было показано, что мутации в рецепторе фактора роста фибробластов 2 нарушают одно из основных правил, управляющих специфичностью лиганда. А именно, две мутантные сплайсированные формы рецептора фактора роста фибробластов, FGFR2c и FGFR2b, приобрели способность связываться с и активироваться атипич-

ными FGF лигандами. Эта потеря специфичности лиганда приводит к aberrантной передаче сигнала и предполагает, что тяжелые фенотипы этих болезненных синдромов являются результатом эктопической лигандзависимой активации рецептора фактора роста фибробластов 2.

Генетические aberrации тирозиновой киназы FGFR3 рецептора, такие как хромосомные транслокации или точечные мутации, приводят к эктопически экспрессируемым или нерегулируемым, конститутивно активным FGFR3 рецепторам. Такие аномалии связаны с подмножеством множественных миелом и карциномой мочевого пузыря, гепатоцеллюлярной, оральной сквамозно-клеточной карциномой и цервикальными карциномами. Соответственно, ингибиторы FGFR3 будут полезными в лечении множественной миеломы, карциномы мочевого пузыря и цервикальной карциномы. FGFR3 также чрезмерно экспрессируется в раке мочевого пузыря, в частности инвазивном раке мочевого пузыря. FGFR3 часто активируется посредством мутации в уротелиальной карциноме (UC). Повышенную экспрессию связывали с мутацией (85% мутантных опухолей показали высокие уровни экспрессии), но также 42% опухолей без какой-либо поддающейся определению мутации показали чрезмерную экспрессию, включая многие мышечно-инвазивные опухоли.

Чрезмерную экспрессию FGFR4 связывают с плохим прогнозом как при карциноме предстательной железы, так и щитовидной железы. Кроме того, полиморфизм зародышевой линии клеток (Gly388Arg) связывают с повышенным числом случаев рака легкого, молочной железы, прямой кишки, печени (HCC) и предстательной железы. Кроме того, было обнаружено, что усеченная форма FGFR4 (включая киназный домен) может присутствовать в 40% гипофизарных опухолей, но не присутствует в нормальной ткани. Чрезмерную экспрессию FGFR4 наблюдали в опухолях печени, прямой кишки и легкого. FGFR4 вовлечен в колоректальный рак и рак печени, где экспрессия его лиганда FGF19 часто увеличена.

Фиброзные состояния представляют собой серьезную медицинскую проблему, возникающую из аномального или чрезмерного отложения фиброзной ткани. Это возникает во многих заболеваниях, включая цирроз печени, гломерулонефрит, легочный фиброз, системный фиброз, ревматоидный артрит, а также естественный способ заживления ран. Механизмы патологического фиброза еще полностью не выяснены, но считают, что он является результатом действия различных цитокинов (включая фактор некроза опухоли (TNF), факторы роста фибробластов (FGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и трансформирующий фактор роста бета. (TGFβ) вовлечен в пролиферацию фибробластов и отложение белков внеклеточного матрикса (включая коллаген и фибронектин). Это приводит к изменению структуры и функции ткани и последующей патологии.

Ряд предклинических исследований продемонстрировал повышающую регуляцию факторов роста фибробластов в предклинических моделях фиброза легкого. Сообщалось о том, что TGFβ1 и PDGF вовлечены в фиброгенный процесс, и в следующей опубликованной работе предполагается повышение уровней FGF и последующее увеличение пролиферации фибробластов, возможно в ответ на повышенный уровень TGFβ1. Потенциальная терапевтическая польза прицельного действия на фиброзный механизм в таких состояниях, как идиопатический легочный фиброз (IPF), предполагается в сообщении о клиническом эффекте антифиброзного средства пирфенидона. Идиопатический легочный фиброз (который также называют Криптогенным фиброзирующим альвеолитом) представляет собой прогрессирующее состояние, включающее рубцевание легкого. Постепенно воздушные мешочки легких заменяются фиброзной тканью, которая становится толще, вызывая необратимую потерю способности ткани переносить кислород в кровоток. Симптомы такого состояния включают одышку, хронический сухой кашель, слабость, боль в груди и потерю аппетита, приводящую в быстрой потере веса. Это состояние является чрезвычайно серьезным приблизительно с 50% смертностью через 5 лет.

Таким образом, соединения, которые ингибируют FGFR, будут полезными для обеспечения средств, препятствующих росту или индуцирующих апоптоз опухолей, в частности, путем ингибирования ангиогенеза. Поэтому предполагают, что соединения будут полезными для лечения или профилактики пролиферативных расстройств, таких как раковые заболевания. В частности, опухоли с активирующими мутациями тирозиновых киназ рецепторов или повышающей регуляцией тирозиновых киназ рецепторов могут быть особенно чувствительны к ингибиторам. Пациенты с активирующими мутациями любой из изоформ специфических RTK, обсуждаемых в настоящем описании, также могут найти, что лечение ингибиторами RTK является особенно благоприятным.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGFR).

Хронические пролиферативные заболевания часто сопровождаются сильным ангиогенезом, который может способствовать или поддерживать воспалительное и/или пролиферативное состояние или который приводит к разрушению ткани через инвазивную пролиферацию кровеносных сосудов.

Ангиогенез, как правило, используют для описания развития новых или замены кровеносных сосудов или неоваскуляризации. Это необходимый и физиологически нормальный процесс, посредством которого сосудистая сеть устанавливается в эмбрионе. Ангиогенез, как правило, не возникает в большинстве нормальных взрослых тканей, за исключением участков овуляции, менструаций и заживления ран. Многие заболевания, однако, характеризуются персистентным и нерегулируемым ангиогенезом. Например, в артрите новые капиллярные кровеносные сосуды поражают сустав и разрушают хрящ. При диабе-

те (и многих различных глазных заболеваниях) новые сосуды поражают пятно или сетчатку или другие глазные структуры и могут вызвать слепоту. Процесс развития атеросклероза связан с ангиогенезом. Было обнаружено, что рост опухоли и метастазы являются ангиогенеззависимыми.

Признание роли ангиогенеза в серьезных заболеваниях сопровождалось исследованием для идентификации и разработки ингибиторов ангиогенеза. Эти ингибиторы, как правило, классифицируются в ответ на дискретные мишени в каскаде ангиогенеза, такие как активация эндотелиальных клеток ангиогенным сигналом; синтез и выделение расщепляющих ферментов; эндотелиально-клеточная миграция; пролиферация эндотелиальных клеток; и образование капиллярных сосудов. Поэтому ангиогенез возникает на многих стадиях, и предпринимаются попытки открытия и разработки соединений, которые работают как блокаторы ангиогенеза на этих различных стадиях.

Существуют публикации, которые указывают, что ингибиторы ангиогенеза, действующие разными механизмами, являются полезными для заболеваний, таких как рак и метастазы, глазные заболевания, артрит и гемангиома.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), полипептид, является митогенным для эндотелиальных клеток *in vitro* и стимулирует ангиогенные ответы *in vivo*. VEGF связан с неподходящим ангиогенезом. VEGFR представляют собой тирозиновые протеинкиназы (PTK). PTK катализируют фосфорилирование специфических тирозиновых остатков в белках, вовлеченных в клеточную функцию, регулируя, таким образом, клеточный рост, выживание и дифференциацию.

Были идентифицированы три PTK рецептора для VEGF: VEGFR-1 (Flt-1); VEGFR-2 (Flk-1 или KDR) и VEGFR-3 (Flt-4). Эти рецепторы вовлечены в ангиогенез и участвуют в сигнальной трансдукции. Особый интерес представляет VEGFR-2, который является трансмембранным рецептором PTK, экспрессируемым преимущественно в эндотелиальных клетках. Активация VEGFR-2 посредством VEGF является критической стадией в пути сигнальной трансдукции, который инициирует опухолевый ангиогенез. Экспрессия VEGF может быть конститутивной для опухолевых клеток и также может активироваться в ответ на некоторые стимулы. Одним из таких стимулов является гипоксия, где экспрессия VEGF регулируется в сторону повышения как в опухолевых, так и ассоциируемых хозяйских тканях. VEGF лиганд активирует VEGFR-2 путем связывания с его внеклеточным сайтом связывания VEGF. Это приводит к димеризации рецепторов VEGFR и автофосфорилированию тирозиновых остатков во внутриклеточном киназном домене VEGFR-2. Киназный домен осуществляет работу по переносу фосфата от АТФ к тирозиновым остаткам, таким образом обеспечивая сайты связывания для сигнальных белков ниже от VEGFR-2, приводя в конечном счете к инициации ангиогенеза.

Ингибирование на сайте связывания киназного домена VEGFR-2 будет блокировать фосфорилирование тирозиновых остатков и служить для нарушения инициации ангиогенеза.

Ангиогенез представляет собой физиологический процесс образования новых кровеносных сосудов, опосредованный различными цитокинами, которые называют ангиогенными факторами.

Хотя его потенциальная патофизиологическая роль в солидных опухолях тщательно изучается в течение более 3 десятилетий, усиление ангиогенеза в хроническом лимфоцитарном лейкозе (CLL) и других злокачественных гематологических расстройствах была признана позднее. Повышенный уровень ангиогенеза документально подтвержден различными экспериментальными способами как в костном мозге, так и лимфоузлах у пациентов с CLL. Хотя роль ангиогенеза в патофизиологии этого заболевания остается не до конца раскрытой, экспериментальные данные дают основание предположить, что некоторые ангиогенные факторы играют роль в прогрессировании заболевания. Также было показано, что биологические маркеры ангиогенеза имеют прогностическое значение в CLL. Это показывает, что ингибиторы VEGFR также могут быть полезными для пациентов с лейкозом, таким как CLL.

Для того чтобы масса опухоли преодолела критический размер, необходимо развитие связанной с ней сосудистой сети. Было сделано предположение, что таргетирование опухолевой сосудистой сети может ограничить распространение опухоли и может представлять собой полезную раковую терапию. Наблюдения опухолевого роста показали, что небольшие опухолевые массы могут сохраняться в ткани без какой-либо опухоль-специфической сосудистой сети. Остановка роста неваккуляризованных опухолей была отнесена за счет эффектов гипоксии в центре опухоли. Позднее были идентифицированы проангиогенные и антиангиогенные факторы, и это вывело на концепцию "ангиогенный переключатель", процесс, в котором нарушение нормального соотношения ангиогенных стимулов и ингибиторов в опухолевой массе делает возможной автономную васкуляризацию. Оказалось, что управление ангиогенным переключателем осуществляется посредством тех же самых генетических изменений, которые управляют злокачественным преобразованием: активация онкогенов и потеря генов-супрессоров опухоли. Некоторые факторы роста действуют как положительные регуляторы ангиогенеза. Главными среди них являются сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF) и ангиогенин. Белки, такие как тромбоспондин (Tsp-1), ангиостатин и эндостатин функционируют как отрицательные регуляторы ангиогенеза.

Ингибирование VEGFR2, но не VEGFR1 заметно нарушает ангиогенное переключение, персистентный ангиогенез и начальный опухолевый рост в мышечной модели. На поздней стадии опухоли возникала фенотипическая резистентность к блокаде VEGFR2, поскольку возобновлялся рост опухолей в

процессе лечения после начального периода супрессии роста. Эта резистентность к блокаде VEGF включает реактивацию опухолевого ангиогенеза, независимую от VEGF и связанную с гипоксией опосредованной индукцией других проангиогенных факторов, включая членов FGF семейства. Эти другие проангиогенные сигналы функционально вовлечены в ревазуляризацию и возобновление роста опухоли в фазе инвазии, поскольку блокада FGF уменьшает прогрессирование вопреки ингибированию VEGF.

Есть подтверждения нормализации глиобластомы кровеносных сосудов у пациентов, которых лечили ингибитором тирозиновой киназы ran-VEGF рецептора, AZD2171, в фазе 2 испытания. MRI определение сосудистой нормализации в сочетании с циркулирующими биомаркерами обеспечивает эффективное средство оценки ответа на антиангиогенные средства.

PDGFR.

Злокачественная опухоль является продуктом неконтролируемой клеточной пролиферации. Клеточный рост контролируется тонким балансом между рост-промотирующими и рост-ингибирующими факторами. В нормальной ткани продукция и активность этих факторов приводят к дифференцированному клеточному росту контролируемым и регулируемым образом, что поддерживает нормальную целостность и функционирование органа. Злокачественная клетка разрушает этот контроль; природный баланс нарушается (через различные механизмы) и не регулируется, возникает аберрантный клеточный рост. Фактор роста, играющий важную роль в развитии опухоли, представляет собой тромбоцитарный фактор роста (PDGF), который включает семейство пептидных факторов роста, которые осуществляют передачу сигнала через клеточно-поверхностные тирозинкиназные рецепторы (PDGFR) и стимулируют различные клеточные функции, включая рост, пролиферацию и дифференциацию.

Преимущества селективного ингибитора.

Разработка ингибиторов FGFR киназы с дифференцированным профилем селективности обеспечивает новую возможность использования этих прицельно направляемых средств в подгруппах пациентов, у которых заболеванием управляет нарушенная регуляция FGFR. Соединения, которые демонстрируют пониженное ингибиторное действие на дополнительные киназы, в частности VEGFR2 и PDGFR-бета, дают возможность получения дифференцированного профиля побочных эффектов или токсичности и, таким образом, делают возможным более эффективное лечение этих показаний. Ингибиторы VEGFR2 и PDGFR-бета ассоциируются с токсичностью, такой как гипертензия или отек соответственно. В случае ингибиторов VEGFR2 такой гипертензивный эффект часто является дозоограничивающим, может быть противопоказан в некоторых популяциях пациентов и требует клинического лечения.

Биологическая активность и терапевтическое применение.

Соединения по настоящему изобретению и подгруппы таких соединений обладают активностью ингибирования или модуляции рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) и/или активностью ингибирования или модуляции рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR), и/или активностью ингибирования или модуляции рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), и они будут полезными для профилактики или лечения заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе. Кроме того, соединения по настоящему изобретению и подгруппы таких соединений будут полезными для профилактики или лечения заболеваний или состояний, опосредованных киназами. Ссылки на предупреждение или профилактику или лечение заболевания или состояния, такого как рак, включают в пределах своего объема облегчение или уменьшение числа случаев развития рака.

Как он используется в настоящем описании, термин "модуляция", в применении к активности киназы, предназначен для определения изменения уровня биологической активности протеинкиназы. Таким образом, модуляция охватывает физиологические изменения, которые влияют на увеличение или уменьшение в активности соответствующей протеинкиназы. В последнем случае, модуляция может быть описана как "ингибирование". Модуляция может возникать непосредственно или опосредованно, и может быть опосредована любым механизмом и на любом физиологическом уровне, в том числе, например, на уровне генной экспрессии (включая, например, транскрипцию, трансляцию и/или посттрансляционную модификацию), на уровне экспрессии генов, кодирующих регуляторные элементы, которые действуют непосредственно или опосредованно на уровнях активности киназы. Таким образом, модуляция может подразумевать повышенную/подавленную экспрессию или чрезмерную или недостаточную экспрессию киназы, включая генную амплификацию (т.е. множество копий гена) и/или повышенную или уменьшенную экспрессию в результате транскрипционного эффекта, а также гипер- (или гипо-) активность и (де)активацию протеинкиназы (протеинкиназ) (включая (де)активацию) в результате мутации(мутаций). Термины "модулированный", "модуляция" и "модулировать" следует интерпретировать соответственно.

Как он используется в настоящем описании, термин "опосредованный" при использовании, например, в связи с киназой, описанной в настоящем документе (и в применении, например, к различным физиологическим процессам, заболеваниям, состояниям, расстройствам, терапиям, лечениям или вмешательствам), следует рассматривать как ограничительный, так чтобы различные способы, заболевания, состояния, расстройства, лечения и вмешательства, к которым применяется этот термин, представляли собой такие, в которых киназа играет биологическую роль. В случаях, когда этот термин применяют к заболеванию, состоянию или расстройству, биологическая роль, которую играет киназа, может быть не-

посредственной или опосредованной и может быть необходимой и/или достаточной для проявления симптомов заболевания, состояния или расстройства (или его этиологии или прогрессирования). Таким образом, активность киназы (и, в частности, аберрантные уровни активности киназы, например чрезмерная экспрессия киназы) необязательно должна быть непосредственной причиной заболевания, состояния или расстройства: скорее, предполагается, что киназа-опосредованные заболевания, состояния или расстройства включают такие, которые имеют полифакториальные этиологии и комплексные прогрессирования, в которые обсуждаемая киназа вовлечена только частично. В случаях, когда термин применяют к лечению, профилактике или вмешательству, роль, которую играет киназа, может быть непосредственной или опосредованной и может быть необходимой и/или достаточной для осуществления лечения, профилактики или результата вмешательства. Таким образом, заболевание или состояние, опосредованное киназой, включает развитие резистентности к любому конкретному лекарственному средству или лечению рака.

Таким образом, например, соединения по настоящему изобретению могут быть полезными для облегчения или уменьшения числа случаев развития рака.

Более конкретно, соединения формулы (I) и подгруппы этой формулы являются ингибиторами FGFR. Например, соединения по настоящему изобретению обладают активностью против FGFR1, FGFR2, FGFR3 и/или FGFR4, в частности, FGFR, выбранных из FGFR1, FGFR2 и FGFR3, или, в частности, соединения формулы (I) и подгруппы этой формулы являются ингибиторами FGFR4.

Предпочтительные соединения представляют собой соединения, которые ингибируют один или несколько FGFR, выбранных из FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4. Предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют собой такие, которые имеют значения IK_{50} меньше чем 0,1 мкМ.

Соединения по настоящему изобретению также обладают активностью против VEGFR.

Кроме того, многие соединения по настоящему изобретению демонстрируют селективность в отношении FGFR 1, 2, и/или 3, и/или 4 по сравнению с VEGFR (в частности, VEGFR2) и/или PDGFR, и такие соединения представляют собой один предпочтительный вариант воплощения настоящего изобретения. В частности, соединения демонстрируют селективность в сравнении с VEGFR2.

Например, многие соединения по настоящему изобретению имеют значения IK_{50} против FGFR1, 2, и/или 3, и/или 4, которые составляют от десятой до сотой доли от IK_{50} против VEGFR (в частности, VEGFR2) и/или PDGFR. Особенно предпочтительные соединения по настоящему изобретению имеют по меньшей мере в 10 раз большую активность или ингибирование против FGFR, в частности FGFR1, FGFR2, FGFR3 и/или FGFR4 по сравнению с VEGFR2. Более предпочтительно соединения по настоящему изобретению имеют по меньшей мере в 100 раз большую активность или ингибирование против FGFR, в частности FGFR1, FGFR2, FGFR3 и/или FGFR4, по сравнению с VEGFR2. Это можно определить с использованием способов, описанных в настоящем документе.

Как следствие их активности, направленной на модуляцию или ингибирование FGFR и/или VEGFR киназ, соединения будут полезными для обеспечения средства предотвращения роста или индукции апоптоза опухолей, в частности, путем ингибирования ангиогенеза. Поэтому ожидается, что соединения будут полезными для лечения или профилактики пролиферативных расстройств, таких как рак. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могли бы быть полезными для лечения заболеваний, в которых имеет место нарушение пролиферации, апоптоза или дифференциации.

В частности, опухоли с активирующими мутациями VEGFR или повышающей регуляцией VEGFR и пациенты с повышенными уровнями лактат-дегидрогеназы в сыворотке могут быть особенно чувствительными к соединениям по настоящему изобретению. Пациенты с активирующими мутациями любой из изоформ конкретных RTK, обсуждаемых в настоящем описании, также могут найти, что лечение соединениями по настоящему изобретению является особенно полезным. Например, чрезмерная экспрессия VEGFR в клетках острого лейкоза, где клональный предшественник может экспрессировать VEGFR. Также определенные опухоли с активирующими мутациями или повышающей регуляцией или чрезмерной экспрессией любой из изоформ FGFR, таких как FGFR1, FGFR2, или FGFR3, или FGFR4, могут быть особенно чувствительными к соединениям по настоящему изобретению, и, таким образом, пациенты, обсуждаемые в настоящем описании, с такими конкретными опухолями также могут найти, что лечение соединениями по настоящему изобретению является особенно полезным. Может быть предпочтительным, чтобы лечение было связано с мутантной формой или направлено на мутантную форму, одной из тирозиновых киназ рецепторов, таких, которые обсуждаются в настоящем описании. Диагностику опухолей с такими мутациями можно осуществить с использованием методов, известных специалистам в данной области, и методов, описанных в настоящем документе, таких как RTPCR и FISH.

Примеры раковых заболеваний, которые можно лечить (или ингибировать), включают, но не ограничиваются этим, такие как карцинома, например, карцинома мочевого пузыря, молочной железы, прямой кишки (например, колоректальные карциномы, такие как аденокарцинома прямой кишки и аденома прямой кишки), почки, эпидермиса, печени, легкого (например, аденокарцинома, мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточные карциномы легкого), пищевода, головы и шеи, желчного пузыря, яичника, поджелудочной железы (например, экзокринная карцинома поджелудочной железы), желудка, желудочно-кишечный (также известный как гастральный) рак (например, желудочно-кишечные стромальные

опухоли), шейки матки, эндометрия, щитовидной железы, предстательной железы или кожи (например, сквамозно-клеточная карцинома или дерматофибросаркома protuberans); гематопоэтическая опухоль лимфоидного происхождения, например лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, В-клеточная лимфома (например, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома), Т-клеточная лимфома, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, волосисто-клеточная лимфома или лимфома Беркетта; гематопоэтическая опухоль миелоидного происхождения, например, лейкозы, острые и хронические миелогенные лейкозы, хронический миеломоноцитарный лейкоз (СММЛ), миело-пролиферативное расстройство, миело-пролиферативный синдром, миелодиспластический синдром или промиелоцитарный лейкоз; множественная миелома; фолликулярный рак щитовидной железы; опухоль мезенхимального происхождения (например, саркома Эвинга), например фибросаркома или рабдомиосаркома; опухоль центральной или периферической нервной системы, например астроцитомы, нейробластома, глиома (такая как мультиформная глиобластома) или шваннома; меланома; семинома; тератокарцинома; остеосаркома; пигментная ксеродерма; кератокантома; фолликулярный рак щитовидной железы или саркома Капоши.

Некоторые раковые заболевания являются резистентными к лечению определенными лекарственными средствами. Это может быть связано с типом опухоли или может возникать из-за лечения соединением. В этой связи ссылки на множественную миелому включают бортезомиб-чувствительную множественную миелому или рефракторную множественную миелому. Подобным образом, ссылки на хронический миелогенный лейкоз включают имитаниб-чувствительный хронический миелогенный лейкоз и рефракторный хронический миелогенный лейкоз. Хронический миелогенный лейкоз также известен как хронический миелоидный лейкоз, хронический гранулоцитарный лейкоз или СМЛ. Подобным образом, острый миелогенный лейкоз также называют острым миелобластным лейкозом, острым гранулоцитарным лейкозом, острым не-лимфоцитарным лейкозом или АМЛ.

Соединения по настоящему изобретению также можно использовать для лечения гематопоэтических заболеваний с аномальной клеточной пролиферацией как предзлокачественных, так или стабильных, таких как миело-пролиферативные заболевания. Миело-пролиферативные заболевания ("MPD") представляют собой группу заболеваний костного мозга, в которых имеет место чрезмерная продукция клеток. Они связаны с и могут быть вовлечены в миелодиспластический синдром.

Миело-пролиферативные заболевания включают истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию и первичный миелофиброз. Еще одно гематологическое расстройство представляет собой гиперэозинофильный синдром. Т-клеточные лимфо-пролиферативные заболевания включают заболевания, происходящие из природных киллерных клеток.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению можно использовать при желудочно-кишечном (также известный как гастральный) раке, например желудочно-кишечных стромальных опухолях. Желудочно-кишечный рак относится к злокачественным состояниям желудочно-кишечного тракта, включая пищевод, желудок, печень, желчную систему, поджелудочную железу, кишечник и анус.

Таким образом, в фармацевтических композициях, применениях или способах по настоящему изобретению для лечения заболеваний или состояния, включающего аномальный клеточный рост, заболевание или состояние, включающее аномальный клеточный рост, в одном варианте воплощения представляет собой рак.

Конкретные подгруппы раковых заболеваний включают множественную миелому, карциномы мочевого пузыря, цервикальную, предстательной железы и щитовидной железы, рак легкого, молочной железы и прямой кишки.

Следующая подгруппа раковых заболеваний включает множественную миелому, карциному мочевого пузыря, гепатоцеллюлярную или сквамозно-клеточную и цервикальную карциномы.

Соединение по настоящему изобретению, обладающее активностью ингибирования FGFR, такого как FGFR1, может быть особенно полезным для лечения или профилактики рака молочной железы, в частности классических лобулярных карцином (CLC).

Поскольку соединения по настоящему изобретению обладают активностью в отношении FGFR4, они будут также полезны для лечения рака предстательной железы или гипофиза или они будут полезными для лечения рака молочной железы, рака легкого, рака предстательной железы, рака печени (HCC) или рака легкого.

В частности, соединения по настоящему изобретению в качестве ингибиторов FGFR являются полезными для лечения множественной миеломы, миело-пролиферативных расстройств, эндометриального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, рака легкого, рака яичника, рака молочной железы, гастрального рака, колоректального рака и оральной сквамозно-клеточной карциномы.

Следующие подгруппы рака представляют собой множественную миелому, эндометриальный рак, рак мочевого пузыря, цервикальный рак, рак предстательной железы, рак легкого, рак молочной железы, колоректальный рак и карциномы щитовидной железы.

В частности, соединения по настоящему изобретению являются полезными для лечения множественной миеломы (в частности, множественной миеломы с t (4; 14) транслокацией или чрезмерной экспрессией FGFR3), рака предстательной железы (гормональных рефракторных карцином предстательной

железы), эндометриального рака (в частности, эндометриальных опухолей с активирующими мутациями в FGFR2) и рака молочной железы (в частности, лобулярного рака молочной железы).

В частности, соединения являются полезными для лечения лобулярных карцином, таких как CLC (классическая лобулярная карцинома).

Поскольку соединения обладают активностью против FGFR3, они будут полезными для лечения множественной миеломы и рака мочевого пузыря.

В частности, соединения являются полезными для лечения t (4; 14) транслокация-положительной множественной миеломы.

В одном варианте воплощения соединения могут быть полезными для лечения саркомы. В одном варианте воплощения соединения могут быть полезными для лечения рака легкого, например сквамозно-клеточной карциномы.

Поскольку соединения обладают активностью против FGFR2, они будут полезными для лечения рака эндометрия, яичника, гастрального и колоректального рака. FGFR2 также чрезмерно экспрессируется в эпителиальном раке яичника, поэтому соединения по настоящему изобретению могут быть особенно полезны для лечения рака яичника, такого как эпителиальный рак яичника.

В одном варианте воплощения, соединения могут быть полезными для лечения рака легкого, в частности NSCLC, сквамозно-клеточной карциномы, рака печени, рака почки, рака молочной железы, рака прямой кишки, колоректального рака, рака предстательной железы.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть полезны для лечения опухолей, которые предварительно лечили ингибитором VEGFR2 или VEGFR2 антителом (например, авастинем).

В частности, соединения по настоящему изобретению могут быть полезными для лечения VEGFR2-резистентных опухолей. Ингибиторы VEGFR2 и антитела используют для лечения карциномы щитовидной железы и почечно-клеточной карциномы, поэтому соединения по настоящему изобретению могут быть полезными для лечения VEGFR2-резистентных тиреоидных и почечно-клеточных карцином.

Рак может представлять собой типы рака, которые являются чувствительными к ингибированию любого одного или нескольких FGFR, выбранных из FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, например одного или нескольких FGFR, выбранных из FGFR1, FGFR2 или FGFR3.

Является или нет конкретный тип рака чувствительным к ингибированию FGFR или VEGFR сигнальной активности, можно определить при помощи анализа клеточного роста, описанного ниже, или способом, описанным в разделе, озаглавленном "Способы диагностики".

Соединения по настоящему изобретению и, в частности, соединения, обладающие активностью ингибирования FGFR или VEGFR, могут быть особенно полезными для лечения или профилактики типа рака, связанного с, или характеризующегося, присутствием повышенных уровней FGFR или VEGFR, например типов рака, указанных в этом контексте в вводной части настоящего описания.

Соединения по настоящему изобретению могут быть полезными для лечения взрослого населения. Соединения по настоящему изобретению могут быть полезными для лечения детского населения.

Было обнаружено, что некоторые ингибиторы FGFR можно использовать в сочетании с другими противораковыми средствами. Например, может быть полезным использование комбинации ингибитора, который индуцирует апоптоз, с другим средством, которое действует через другой механизм, для регулирования клеточного роста, таким образом, для лечения двух характерных особенностей развития рака. Примеры таких комбинаций описаны ниже.

Соединения по настоящему изобретению могут быть полезными в лечении других состояний, которые возникают как результат расстройств пролиферации, таких как сахарный диабет типа II или инсулин-независимый сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, травма головы, удар, эпилепсия, нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, заболевание двигательных нейронов, прогрессирующий супрануклеарный паралич, кортикобазальная дегенерация и болезнь Пика, например аутоиммунных заболеваний и нейродегенеративных заболеваний.

Одна подгруппа заболеваний и состояний, для которых соединения по настоящему изобретению могут быть полезными, состоит из воспалительных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний и заживления ран.

Также известно, что FGFR и VEGFR играют роль в апоптозе, ангиогенезе, пролиферации, дифференциации и транскрипции, и поэтому соединения по настоящему изобретению могли бы также быть полезными для лечения следующих заболеваний, отличных от рака: хронические воспалительные заболевания, например системная красная волчанка, аутоиммунно-опосредованный гломерулонефрит, ревматоидный артрит, псориаз, воспалительное заболевание кишечника, аутоиммунный сахарный диабет, экзема, аллергические реакции, астма, хроническое обструктивное легочное заболевание (COPD), ринит и заболевание верхних дыхательных путей; сердечно-сосудистые заболевания, например, гипертрофия сердца, рестеноз, атеросклероз; нейродегенеративные расстройства, например болезнь Альцгеймера, связанная со СПИДом деменция, болезнь Паркинсона, амиотрофический боковой склероз, пигментный ретинит, спинально-мышечная атрофия и мозжечковая дегенерация; гломерулонефрит; миелодиспластические синдромы, связанные с ишемическим поражением инфаркты миокарда, удар и реперфузионное поражение, аритмия, атеросклероз, индуцированное токсинами или алкоголем заболевание печени, гемато-

логические заболевания, например хроническая анемия и апластическая анемия; дегенеративные заболевания мышечно-скелетной системы, например остеопороз и артрит, аспирин-чувствительный риносинусит, кистозный фиброз, рассеянный склероз, почечные заболевания и раковая боль.

Кроме того, мутации FGFR2 связаны с некоторыми тяжелыми отклонениями развития скелета человека, и, таким образом, соединения по настоящему изобретению могли бы быть полезными для лечения отклонений развития скелета человека, включая аномальную оссификацию краниальных швов (краниосиностоз), синдром Аперта (AP), синдром Крузона, синдром Джексона-Вайсса, синдром Беаре-Стивенсона *cutis gyrate* и синдром Пфайфера.

Соединения по настоящему изобретению, обладающие активностью ингибирования FGFR, такого как FGFR2 или FGFR3, могут быть особенно полезными для лечения или профилактики заболеваний скелета. Конкретные заболевания скелета представляют собой ахондроплазию и летальную карликовость (также известную как летальная дисплазия).

Соединение по настоящему изобретению, обладающее активностью ингибирования FGFR, такого как FGFR1, FGFR2 или FGFR3, могут быть особенно полезными для лечения или профилактики патологий, симптомом которых является прогрессирующий фиброз. Фиброзные состояния, для лечения которых соединения по настоящему изобретению могут быть полезными, включают заболевания, демонстрирующие аномальное или чрезмерное отложение фиброзной ткани, например при циррозе печени, гломерулонефрите, легочном фиброзе, системном фиброзе, ревматоидном артрите, а также естественный способ заживления ран. В частности, соединения по настоящему изобретению также могут быть полезными для лечения фиброза легких, в частности идиопатического фиброза легких.

Чрезмерная экспрессия и активация FGFR и VEGFR в опухоль-ассоциированной сосудистой сети также предполагает роль соединений по настоящему изобретению для профилактики и предотвращения инициации опухолевого ангиогенеза. В частности, соединения по настоящему изобретению могут быть полезными для лечения рака, метастазов, лейкозов, таких как CLL, глазных заболеваний, таких как возрастная дегенерация желтого пятна, в частности мокрая форма возрастной дегенерации желтого пятна, ишемические пролиферативные ретинопатии, такие как ретролетальная фиброплазия (ROP) и диабетическая ретинопатия, ревматоидные артриты и гемангиома.

Активность соединений по настоящему изобретению в качестве ингибиторов FGFR1-4, VEGFR и/или PDGFR A/B можно измерить с использованием анализов, описанных в примерах ниже, и уровень активности, демонстрируемый данным соединением, можно определить как значение ИК₅₀. Предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, имеющие значение ИК₅₀ меньше чем 1 мкМ, более предпочтительно меньше чем 0,1 мкМ.

Настоящее изобретение обеспечивает соединения, которые обладают активностью ингибирования или модуляции FGFR и которые могут быть полезными для профилактики или лечения заболеваний или состояний, опосредованных FGFR киназами.

В одном варианте воплощения обеспечивается соединение, определенное в настоящем описании, для применения в терапии, для применения в качестве лекарственного средства. В следующем варианте воплощения обеспечивается соединение, определенное в настоящем описании, для применения в профилактике или лечении, в частности в лечении заболевания или состояния, опосредованного FGFR киназой.

Таким образом, например, соединения по настоящему изобретению могут быть полезными для облегчения или уменьшения числа случаев развития рака. Поэтому в следующем варианте воплощения обеспечивается соединение, определенное в настоящем описании, для применения в профилактике или лечении, в частности в лечении рака. В одном варианте воплощения соединение, определенное в настоящем описании, предназначено для применения в профилактике или лечении FGFR-зависимого рака. В одном варианте воплощения соединение, определенное в настоящем описании, предназначено для применения в профилактике или лечении рака, опосредованного FGFR киназами.

Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает, среди прочего, следующие применения соединения.

Применение соединения формулы (I), определенного в настоящем описании, для получения лекарственного средства для профилактики или лечения заболевания или состояния, опосредованного FGFR киназой, при этом указанное соединение имеет формулу (I), определенную в настоящем описании.

Применение соединения формулы (I), определенного в настоящем описании, для получения лекарственного средства для профилактики или лечения, в частности лечения, рака.

Применение соединения формулы (I), определенного в настоящем описании, для получения лекарственного средства для модуляции (например, ингибирования) активности FGFR.

Применение соединения формулы (I), определенного в настоящем описании, для получения лекарственного средства для профилактики или лечения заболевания или состояния, характеризующегося повышенной регуляцией FGFR киназы (например, FGFR1, или FGFR2, или FGFR3, или FGFR4).

Применение соединения формулы (I), определенного в настоящем описании, для получения лекарственного средства для профилактики или лечения рака, где рак представляет собой такой, который характеризуется повышенной регуляцией FGFR киназы (например, FGFR1, или FGFR2, или FGFR3, или FGFR4).

Применение соединения формулы (I), определенного в настоящем описании, для получения лекарственного средства для профилактики или лечения рака у пациента, выбранного из субпопуляции, имеющей генетические aberrации FGFR3 киназы.

Применение соединения формулы (I), определенного в настоящем описании, для получения лекарственного средства для профилактики или лечения рака у пациента, который был установлен как составляющий часть субпопуляции, имеющей генетические aberrации FGFR3 киназы.

В одном варианте воплощения, заболевание, опосредованное FGFR киназами, представляет собой онкологическое заболевание (например, рак). В одном варианте воплощения, заболевание, опосредованное FGFR киназами, представляет собой неонкологическое заболевание (например, любое заболевание, раскрытое в настоящем описании, за исключением рака). В одном варианте воплощения заболевание, опосредованное FGFR киназами, представляет собой состояние, описанное в настоящем документе. В одном варианте воплощения заболевание, опосредованное FGFR киназами, представляет собой скелетное состояние, описанное в настоящем документе. Конкретные отклонения развития скелета человека включают аномальную оксификацию краниальных швов (краниосиносто́з), синдром Аперта (AP), синдром Крузона, синдром Джексона-Вайсса, синдром Беаре-Стивенсона cutis gyrate, синдром Пфайфера, ахондроплазию и летальную карликовость (также известную как летальная дисплазия).

Мутантные киназы.

Лекарственно-резистентные мутации киназ могут возникать в популяциях пациентов, принимающих лечение ингибиторами киназы. Они возникают частично в областях белка, который связывается или взаимодействует с конкретным ингибитором, используемым в терапии. Такие мутации уменьшают или повышают способность ингибитора к связыванию и ингибированию конкретной рассматриваемой киназы. Это может возникать на любом из аминокислотных остатков, которые взаимодействуют с ингибитором или являются важными для поддержания связывания указанного ингибитора мишенью. Ингибитор, который связывается с киназой-мишенью, не требуя при этом взаимодействия с мутантным аминокислотным остатком, вероятно, не будет затронут мутацией и останется эффективным ингибитором фермента.

Исследование образцов, взятых у пациентов с гастральным раком, показало присутствие двух мутаций в FGFR2, Ser167Pro в экзоне IIIa и сплайсированной мутации в сайте 940-2A-G в экзоне IIIc. Эти мутации идентичны активирующим мутациям зародышевой линии клеток, которые вызывают синдромы краниосиносто́за и которые наблюдали в 13% исследуемых тканей первичного гастрального рака. Кроме того, активирующие мутации в FGFR3 наблюдали в 5% исследуемых образцов, взятых у пациентов, и чрезмерную экспрессию FGFR соотносят с плохим прогнозом в этой группе пациентов.

Кроме того, существуют хромосомные транслокации или точечные мутации, наблюдаемые в FGFR, которые приводят к приобретению функции, чрезмерной экспрессии или конститутивно активным биологическим состояниям.

Соединения по настоящему изобретению поэтому могут найти конкретное применение в отношении раковых заболеваний, которые экспрессируют мутантную молекулярную мишень, такую как FGFR. Диагностику опухолей с такими мутациями можно осуществить с использованием способов, известных специалистам в данной области, и способов, описанных в настоящем документе, таких как RTPCR и FISH.

Было сделано предположение, что мутации консервативного треонинового остатка в АТФ сайте связывания FGFR могут привести к резистентности к ингибитору. Аминокислота валин 561 мутировала до метионина в FGFR1, что соответствует мутации, о которой сообщалось ранее, обнаруженной в Abl (T315) и EGFR (T766), которая, как было показано, сообщает резистентность к селективным ингибиторам. Данные анализа для FGFR1 V561M показали, что эта мутация сообщает резистентность к ингибитору тирозиновой киназы, в отличие от дикого типа.

Способы диагностики.

Перед введением соединения формулы (I) пациент может пройти скрининг для определения, является ли заболевание или состояние, от которого страдает или возможно может страдать пациент, таким, которое будет поддаваться лечению соединением, обладающим активностью против FGFR и/или VEGFR.

Например, биологический образец, взятый у пациента, можно подвергнуть анализу для определения, является ли состояние или заболевание, такое как рак, от которого страдает или возможно может страдать пациент, таким, которое характеризуется генетическим отклонением или аномальной экспрессией белка, которая приводит к повышающей регуляции уровней или активности FGFR и/или VEGFR, или к сенсбилизации пути к нормальному FGFR и/или активности VEGFR, или к повышающей регуляции этих сигнальных путей фактора роста, таких как уровни лигандов фактора роста или активность лигандов фактора роста, или к повышающей регуляции биохимического пути ниже от FGFR и/или активации VEGFR.

Примеры таких отклонений, которые приводят к активации или сенсбилизации FGFR и/или VEGFR сигнала, включают потерю или ингибирование апоптических путей, повышающую регуляцию рецепторов или лигандов или присутствие мутантных вариантов рецепторов или лигандов, например

РТК вариантов. Опухоли с мутантами FGFR1, FGFR2, или FGFR3, или FGFR4 или повышающей регуляцией, в частности чрезмерной экспрессией FGFR1, или мутанты с приобретенными функциями FGFR2 или FGFR3 могут быть особенно чувствительными к ингибиторам FGFR.

Например, точечные мутации, приводящие к приобретению новой функции в FGFR2, были идентифицированы в некоторых состояниях. В частности, активирующие мутации в FGFR2 были идентифицированы в 10% эндометриальных опухолей.

Кроме того, были идентифицированы генетические aberrации тирозиновой киназы FGFR3 рецептора, такие как хромосомные транслокации или точечные мутации, приводящие к эктопически экспрессируемым или нерегулируемым конститутивно активным FGFR3 рецепторам, и они связаны с подгруппой множественных миелом, карцином мочевого пузыря и цервикальных карцином. Конкретная мутация T674I рецептора PDGF была идентифицирована у пациентов, которых лечили иматинибом. Кроме того, амплификация гена *8p12-p11.2* была продемонстрирована в ~50% случаев лобулярного рака молочной железы (CLC), и было показано, что она связана с повышенной экспрессией FGFR1. Предварительные исследования с si-РНК, направленной против FGFR1, или малой молекулой-ингибитором рецептора показали, что клеточные линии, имеющие эту амплификацию, являются особенно чувствительными к ингибированию этого сигнального пути.

Альтернативно, биологический образец, взятый у пациента, можно подвергнуть анализу на потерю отрицательного регулятора или супрессора FGFR или VEGFR. В данном контексте, термин "потеря" охватывает делецию гена, кодирующего регулятор или супрессор, усечение гена (например, посредством мутации), усечение транскрибированного продукта гена или инактивацию транскрибированного продукта (например, посредством точечной мутации) или секвестрацию другим генным продуктом.

Термин "повышающая регуляция" включает повышенную экспрессию или чрезмерную экспрессию, включая генную амплификацию (т.е. множество копий гена) и повышенную экспрессию посредством транскрипционного эффекта, и гиперактивность и активацию, включая активацию посредством мутации. Таким образом, пациент может подвергаться диагностическому испытанию для определения показательной характеристики повышающей регуляции FGFR и/или VEGFR.

Термин "диагноз" включает скрининг. "Маркер" включает генетические маркеры, включая, например, измерение состава ДНК для определения мутаций FGFR и/или VEGFR. Термин "маркер" также включает маркеры, которые являются характерными для повышающей регуляции FGFR и/или VEGFR, включая активность фермента, уровни фермента, состояние фермента (например, фосфорилированный или нет) и уровни мРНК указанных выше белков.

Диагностические испытания и скрининги типично осуществляют на биологическом образце, выбранном из образцов биопсии опухоли, образцов крови (выделение и обогащение депонированных опухолевых клеток), биопсий фекалий, слюны, анализа хромосом, плевральной жидкости, перитонеальной жидкости, мазков соскоба щек, биопсии или мочи.

Способы идентификации и анализа мутаций и повышающей регуляции белков известны специалистам в данной области. Способы скрининга могут включать, но не ограничиваются этим, стандартные способы, такие как обратная транскриптаза-полимеразная цепная реакция (RT-PCR) или *in situ* гибридизация, такая как флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH).

Идентификация субъекта, имеющего мутацию в FGFR и/или VEGFR, может означать, что пациент будет особенно подходящим для лечения ингибитором FGFR и/или VEGFR. Предпочтительно опухоли можно скринировать на присутствие FGFR и/или VEGFR варианта до начала лечения. Процесс скрининга типично включает прямое секвенирование, анализ олигонуклеотидной микроматрицы или мутант-специфического антитела. Кроме того, диагностику опухолей с такими мутациями можно осуществить с использованием способов, известных специалистам в данной области, и способов, описанных в настоящем документе, таких как RT-PCR и FISH.

Кроме того, мутантные формы, например FGFR или VEGFR2, можно идентифицировать путем прямого секвенирования, например биопсий опухолей с использованием PCR и способов секвенирования PCR продуктов непосредственно, как описано выше. Специалистам в данной области должно быть понятно, что все такие хорошо известные способы детекции чрезмерной экспрессии, активации или мутаций указанных выше белков могут быть применимы в данном случае.

В скрининге при помощи RT-PCR уровень мРНК в опухоли определяют путем создания копии кДНК мРНК с последующей амплификацией кДНК при помощи PCR. Способы PCR амплификации, выбор праймеров и условия амплификации известны специалистам в данной области. Манипуляции с нуклеиновыми кислотами и PCR осуществляют стандартными способами, описанными, например, в Ausubel, F.M. et al., eds. (2004), *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc. или в Innis, M.A. et al., eds. (1990), *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, Academic Press, San Diego. Реакции и манипуляции, включающие процедуры с использованием нуклеиновых кислот, также описаны в Sambrook et al. (2001), 3rd Ed., *Molecular Cloning: Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Альтернативно, можно использовать коммерчески доступный набор для RT-PCR (например, Roche Molecular Biochemicals) или методику, описанную в патентах США № 4666828; 4683202; 4801531; 5192659; 5272057; 5882864 и 6218529 и включенную в настоящее описание посредством ссылки. Приме-

ром метода *in situ* гибридизации для оценки экспрессии мРНК может быть флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) (см. Angerer (1987), *Meth. Enzymol.*, 152: 649).

Как правило, *in situ* гибридизация включает следующие основные стадии: (1) фиксация ткани, анализ которой осуществляют; (2) предгибризационная обработка образца для большей доступности, являющейся мишенью нуклеиновой кислоты, и для уменьшения неспецифического связывания; (3) гибридизация смеси нуклеиновых кислот с нуклеиновой кислотой в биологической структуре или ткани; (4) постгибризационные промывки для удаления фрагментов нуклеиновых кислот, оставшихся несвязанными при гибридизации; и (5) детекция гибридизованных фрагментов нуклеиновых кислот. Зонды, используемые для таких целей, типично являются мечеными, например, радиоизотопами или флуоресцентными репортерами. Предпочтительные зонды являются достаточно длинными, например от около 50, 100 или 200 нуклеотидов до около 1000 или более нуклеотидов, для обеспечения возможности специфической гибридизации с являющейся мишенью нуклеиновой кислотой (кислотами) в жестких условиях. Стандартные способы осуществления FISH описаны в Ausubel, F.M. et al., eds. (2004), *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc. и в *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview* by John M. S. Bartlett in *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, p. 077-088; Series: *Methods in Molecular Medicine*.

Способы определения профиля генной экспрессии описаны в (DePrimo et al. (2003), *BMC Cancer*, 3:3). Вкратце, протокол включает следующее: двухцепочечную кДНК синтезируют из целой РНК с использованием (dT) 24 олигомера для стимуляции синтеза первой цепочки кДНК, с последующим синтезом второй цепочки кДНК с использованием рандомизированных гексамерных праймеров. Двухцепочечную кДНК используют в качестве матрицы для *in vitro* транскрипции кРНК с использованием биотинилированных рибонуклеотидов. кРНК является химически фрагментированной в соответствии с протоколами, описанными Affymetrix (Santa Clara, CA, USA) и затем гибридизованных в течение ночи на *Human Genome Arrays*.

Альтернативно, белковые продукты, экспрессируемые из мРНК, можно анализировать при помощи иммуногистохимии образцов опухоли, твердофазного иммуноанализа с использованием микротитровальных планшетов, вестерн-блоттинга, 2-мерного гель-электрофореза на SDS-полиакриламидном геле, ELISA, проточной цитометрии и других способов, известных из уровня техники для детекции специфических белков. Способы детекции включают использование сайт-специфических антител. Специалисту должно быть понятно, что все такие хорошо известные способы детекции повышающей регуляции FGFR и/или VEGFR или детекции вариантов или мутантов FGFR и/или VEGFR применимы в данном случае.

Аномальные уровни белков, таких как FGFR или VEGFR, можно измерить с использованием стандартных ферментных анализов, например анализов, описанных в настоящем документе. Активацию или чрезмерную экспрессию также можно определить в образце ткани, например опухолевой ткани, путем измерения активности тирозиновой киназы с использованием анализа, такого как анализ от Chemicon International. Представляющую интерес тирозиновую киназу получают путем иммунопреципитации из лизата образца и измеряют ее активность.

Альтернативные способы для измерения чрезмерной экспрессии или активации FGFR или VEGFR, включая их изоформы, включают измерение плотности микрососудов., Это, например, можно измерить с использованием способов, описанных Orre и Rogers (*Int. J. Cancer* (1999), 84(2), 101-8). Методы анализа также включают использование маркеров, например, в случае VEGFR они включают CD31, CD34 и CD105.

Поэтому все эти способы также можно использовать для определения опухолей, особенно подходящих для лечения соединениями по настоящему изобретению.

Соединения по настоящему изобретению являются особенно полезными для лечения пациента, имеющего мутантный FGFR. G697C мутацию в FGFR3 наблюдают в 62% случаев оральных сквамозноклеточных карцином, и она вызывает конститутивную активацию активности киназы. Активирующие мутации FGFR3 также были идентифицированы в случаях карциномы мочевого пузыря. Эти мутации были 6 типов с различной степенью преваляирования: R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q. Кроме того, было обнаружено, что Gly388Arg полиморфизм в FGFR4 связан с повышенным числом случаев и агрессивностью рака предстательной железы, прямой кишки, легкого, печени (HCC) и молочной железы.

Поэтому в следующем аспекте настоящее изобретение включает применение соединения в соответствии с настоящим изобретением для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или состояния у пациента, который был обследован и определен как страдающий от или имеющий риск развития, заболевания или состояния, которое будет поддаваться лечению соединением, обладающим активностью против FGFR.

Конкретные мутации, наличие которых у пациента выявляют путем обследования, включают G697C, R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q мутации в FGFR3 и Gly388Arg полиморфизм в FGFR4.

В другом аспекте настоящее изобретение включает соединение по настоящему изобретению для применения в профилактике или лечении рака у пациента, выбранного из субпопуляции, имеющей вари-

ант FGFR гена (например, G697C мутация в FGFR3 и Gly388Arg полиморфизм в FGFR4).

MRI определение сосудистой нормализации (например, с использованием MRI градиентного эхо, спинного эхо и контрастного усиления для измерения объема крови, относительного размера сосуда и сосудистой проницаемости) в сочетании с циркулирующими биомаркерами (циркулирующие клетки-предшественники (CPC), CEC, SDF1 и FGF2) также можно использовать для определения VEGFR2-резистентных опухолей для лечения соединением по настоящему изобретению.

Фармацевтические композиции и комбинации.

Учитывая их полезные фармакологические свойства, соединения по настоящему изобретению можно сформулировать в различные фармацевтические формы для введения.

В одном варианте воплощения фармацевтическая композиция (например, препарат) содержит по меньшей мере одно активное соединение по настоящему изобретению вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, адьювантами, эксципиентами, разбавителями, наполнителями, буферами, стабилизаторами, консервантами, смазывающими веществами или другими веществами, хорошо известными специалистам в данной области, и необязательно другими терапевтическими или профилактическими средствами.

Для получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению эффективное количество соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента объединяют в тесной смеси с фармацевтически приемлемым носителем, при этом такой носитель может принимать разнообразные формы, в зависимости от формы препарата, желательной для введения. Фармацевтические композиции могут быть в любой форме, подходящей для перорального, парентерального, местного, интраназального, внутриглазного, внутриушного, ректального, внутривагинального или чрескожного введения. Эти фармацевтические композиции желательны в стандартной дозированной форме, подходящей предпочтительно для введения пероральным, ректальным, чрескожным путем или путем парентеральной инъекции. Например, для получения композиций в пероральной дозированной форме можно использовать любую обычную фармацевтическую среду, такую как, например, вода, гликоли, масла, спирты и подобные в случае пероральных жидких препаратов, таких как суспензии, сиропы, эликсиры и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, смазывающие вещества, связующие, разрыхлители и подобные в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток.

Учитывая простоту их введения, таблетки и капсулы представляют наиболее предпочтительную пероральную стандартную дозированную форму, в этом случае очевидно использование твердых фармацевтических носителей. Для парентеральных композиций носитель обычно включает стерильную воду, по меньшей мере большей частью, хотя могут быть включены другие ингредиенты, например, способствующие растворению. Можно получить, например, растворы для инъекций, в которых носитель включает физиологический солевой раствор, раствор глюкозы или смесь физиологического солевого раствора и раствора глюкозы. Также можно получить суспензии для инъекций, в этом случае можно использовать подходящие жидкие носители, суспендирующие вещества и подобные. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель необязательно включает агент усиления проникновения и/или подходящее смачивающее вещество, необязательно объединенные с подходящими добавками любой природы в минорных пропорциях, которые не оказывают какого-либо существенного действия на кожу. Указанные добавки могут способствовать нанесению на кожу и/или могут быть полезными для получения желаемых композиций. Эти композиции можно вводить различными путями, например в виде чрескожного пластыря, нанесением в виде пятна, в виде мази. Особенно предпочтительно, когда указанные выше фармацевтические композиции сформулированы в виде стандартной дозированной формы для простоты введения и равномерного дозирования. Стандартная дозированная форма, как это используется в описании и формуле изобретения, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве стандартных доз, при этом каждая единица содержит предварительно определенное количество активного ингредиента, рассчитанное для обеспечения желаемого терапевтического эффекта, в ассоциации с необходимым фармацевтическим носителем. Примеры таких стандартных дозированных форм включают таблетки (включая таблетки с насечкой или таблетки с покрытием), капсулы, пилюли, пакетики с порошком, пастилки, растворы или суспензии для инъекций, препараты, отмеряемые чайными ложками, столовыми ложками и подобные, и дробные доли вышеуказанных.

Соединение по настоящему изобретению вводят в количестве, достаточном для проявления его противоопухолевой активности.

Специалист в данной области легко сможет определить эффективное количество на основании результатов испытаний, представленных далее в настоящем описании. Как правило, считается, что терапевтически эффективное количество составляет от 0,005 до 100 мг/кг массы тела, в частности от 0,005 до 10 мг/кг массы тела. Может быть подходящим введение необходимой дозы в виде одной, двух, трех, четырех или более отдельных дробных доз с подходящими интервалами в течение дня. Указанные раздельные дробные дозы можно сформулировать в виде стандартных дозированных форм, например, содержащих от 0,5 до 500 мг, в частности от 1 до 500 мг, более конкретно от 10 до 500 мг активного ингредиента на стандартную единицу дозированной формы.

В зависимости способа введения, фармацевтическая композиция предпочтительно включает от 0,05 до 99 мас.%, более предпочтительно от 0,1 до 70 мас.%, еще более предпочтительно от 0,1 до 50 мас.% соединения по настоящему изобретению и от 1 до 99,95 мас.%, более предпочтительно от 30 до 99,9 мас.%, еще более предпочтительно от 50 до 99,9 мас.% фармацевтически приемлемого носителя, все проценты указаны в расчете на общую массу композиции.

В качестве еще одного аспекта настоящего изобретения предусматривается комбинация соединения по настоящему изобретению с другим противораковым средством, в частности для применения в качестве лекарственного средства, более конкретно, для применения для лечения рака или связанных с этим заболеваний.

Для лечения указанных выше состояний соединения по настоящему изобретению предпочтительно можно использовать в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами, более конкретно, с другими противораковыми средствами или адьювантами в лечении рака. Примеры противораковых средств или адьювантов (поддерживающие средства в терапии) включают, но не ограничиваются этим:

- платиновые координационные соединения, например цисплатин, необязательно в сочетании с амифостином, карбоплатином или оксалиплатином;

- таксановые соединения, например паклитаксел, паклитаксел-белок связанные частицы (AbraXane™) или доцетаксел;

- ингибиторы топоизомеразы I, такие как камптотecin соединения, например иринотекан, SN-38, топотекан, топотекан hcl;

- ингибиторы топоизомеразы II, такие как противоопухолевые эпиподофиллотоксины или производные подофиллотоксинов, например этопозид, этопозид фосфат или тенипозид;

- противоопухолевые алкалоиды барвинка, например винбластин, винкристин или винорелбин;

- противоопухолевые нуклеозидные производные, например 5-фторурацил, лейковорин, гемцитабин, гемцитабин hcl, капецитабин, кладрибин, флударабин, неларабин;

- алкилирующие средства, такие как азотный иприт или нитрозомочевина, например циклофосфамид, хлорамбуцил, кармустин, тиотепа, мефалан (мелфалан), ломустин, алтретамин, бусульфан, дакарбазин, эстрамустин, ифосфамид, необязательно в сочетании с месна, пипоброманом, прокарбазином, стрептозоцином, телозомидом, урацилом;

- противоопухолевые антрациклиновые производные, например даунорубин, доксорубин, необязательно в сочетании с декстразоксаном, доксилом, идарубицином, митоксантроном, эпирубицином, эпирубицином hcl, валрубицином;

- молекулы, мишенью которых является IGF-1 рецептор например пикроподофилин;

- производные тетракарцина, например тетрокацин А;

- глюкокортикокоиден, например преднизон;

- антитела например трастузумаб (HER2 антитело), ритуксимаб (CD20 антитело), гемтузумаб, гемтузумаб озогамин, цетуксимаб, пертузумаб, бевацизумаб, алемтузумаб, экулизумаб, ибритузумаб тиуксетан, нофетумаб, панитумумаб, тозитумумаб, CNTO 328;

- антагонисты эстрогенового рецептора, или селективные модуляторы эстрогенового рецептора, или ингибиторы синтеза эстрогена, например тамоксифен, фулвестрант, торемифен, дролоксифен, фаслодекс, ралоксифен или летрозол;

- ингибиторы ароматазы, такие как эксместан, анастрозол, летрозол, тестолактон и ворозол;

- агенты дифференциации, такие как ретиноиды, витамин D или ретиноевая кислота и средства, блокирующие метаболизм ретиноевой кислоты (RAMBA), например аккутан;

- ингибиторы метилтрансферазы ДНК, например азацитидин или децитабин;

- антифолаты, например преметрексед динатрий;

- антибиотики, например антиномицин D, блеомицин, митомицин C, дактиномицин, карминомицин, дауномицин, левамизол, пликамицин, митрамицин;

- антиметаболиты, например клофарабин, аминоптерин, цитозин арабинозид или метотрексат, азацидин, цитарабин, флоксуридин, пентостатин, тиогуанин;

- апоптоз-индуцирующие средства и антиангиогенные средства, такие как ингибиторы Bcl-2, например YC 137, BH 312, AVT 737, госсипол, HA 14-1, TW 37 или декановая кислота;

- тубулинсвязывающие средства, например комбрестатин, колхицины или нокодазол;

- ингибиторы киназы (например, ингибиторы EGFR (рецептор эпителиального фактора роста), МТК1 (ингибиторы киназы, имеющие несколько мишеней), ингибиторы mTOR), например флавоперидол, иматиниб мезилат, эрлотиниб, gefитиниб, дасатиниб, лапатиниб, лапатиниб дитозилат, сорафениб, сунитиниб, сунитиниб малеат, темсиролимус;

- ингибиторы фарнезилтрансферазы, например типифарниб;

- ингибиторы гистон-деацетилазы (HDAC) например бутират натрия, субероиланилидгидроксамовая кислота (SANA), депсипептид (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, трихостатин А, вориностаг;

- ингибиторы убихитин-протеасомного пути, например PS-341, MLN.41 или бортезомиб;

ионделис;
 ингибиторы теломеразы, например теломестатин;
 ингибиторы металлопротеиназы матрикса, например батимастат, маримастат, приностаат или метастат;
 рекомбинантные интерлейкины, например алдеслейкин, денилейкин дифтитокс, интерферон альфа 2а, интерферон альфа 2b, пэгинтерферон альфа 2b;
 ингибиторы МАРК;
 ретиноиды, например алитретиноин, бексаротен, третиноин;
 триоксид мышьяка;
 аспарагиназа;
 стероиды, например дромостанолон пропионат, мегестрол ацетат, нандролон (деканоат, фенпропионат), дексаметазон;
 агонисты или антагонисты гонадотропин-высвобождающего гормона, например абареликс, госерелин ацетат, гистрелин ацетат, леупролид ацетат;
 талидомид, леналидомид;
 меркаптопурин, митотан, памидронат, пегадемаза, пегаспаргаза, расбуриказ;
 ВНЗ миметики, например АВТ-737;
 ингибиторы МЕК, например PD98059, AZD6244, CI-1040;
 аналоги колониестимулирующего фактора, например филграстим, пэгфилграстим, сарграмостим; эритропозтин или его аналоги (например, дарбепозтин альфа); интерлейкин 11; опрелвекин; золедронат, золедроновая кислота; фентанил; бисфосфонат; палифермин;
 стероидный ингибитор 17альфа-гидроксилаза-17,20-лиазы цитохрома P450 (CYP17), например абиратерон, абиратерон ацетат.

Соединения по настоящему изобретению также находят терапевтические применения в сенсбилизации опухолевых клеток для лучевой терапии и химиотерапии.

Следовательно, соединения по настоящему изобретению можно использовать в качестве "радиосенсибилизатора" и/или "хемосенсибилизатора" или их можно вводить в сочетании с другим "радиосенсибилизатором" и/или "хемосенсибилизатором".

Термин "радиосенсибилизатор", как он используется в настоящем описании, определяется как молекула, предпочтительно низкомолекулярная молекула, которую вводят животным в терапевтически эффективных количествах для повышения чувствительности клеток к ионизирующему излучению и/или для стимулирования лечения заболеваний, которые лечатся при помощи лучевой терапии.

Термин "хемосенсибилизатор", как он используется в настоящем описании, определяется как молекула, предпочтительно низкомолекулярная молекула, которую вводят животным в терапевтически эффективных количествах для повышения чувствительности клеток к химиотерапии и/или для стимулирования лечения заболеваний, которые лечатся химиотерапевтическими средствами.

Некоторые предположительные механизмы действия радиосенсибилизаторов описаны в литературе, включая гипоксические клеточные радиосенсибилизаторы (например, 2-нитроимидазольные соединения и бензотриазиндиоксидные соединения), имитирующие кислород или, альтернативно, действующие как биоредуктивные средства в гипоксических условиях; негипоксические клеточные радиосенсибилизаторы (например, галогенированные пиримидины) могут быть аналогичными ДНК основаниям и предпочтительно инкорпорируют в ДНК раковых клеток, промотируя, таким образом, индуцируемое облучением разрушение молекул ДНК и/или предотвращая обычные механизмы репарации ДНК; и были предложены различные другие потенциальные механизмы действия радиосенсибилизаторов в лечении заболевания.

Многие протоколы лечения рака в настоящее время используют радиосенсибилизаторы в сочетании с рентгеновским облучением. Примеры активирующих рентгеновское облучение радиосенсибилизаторов включают, но не ограничиваются этим, следующие: метронидазол, мисонидазол, десметилмисонидазол, пимонидазол, этанидазол, ниморазол, митомицин С, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, никотинамид, 5-бромдезоксисуридин (BUdR), 5-йоддезоксисуридин (IUdR), бромдезоксцитидин, фтордезоксисуридин (FudR), гидроксимочевину, цисплатин и терапевтически эффективные аналоги и производные указанных средств.

Фотодинамическая терапия (PDT) рака включает использование видимого света как активатора излучения сенсбилизующего средства. Примеры фотодинамических радиосенсибилизаторов включают следующие, но не ограничиваются этим: производные гематопорфирина, фотофрин, производные бензопорфирина, олово тиопорфирин, феоборбид-а, бактериохлорофилл-а, нафтгалоцианины, фталоцианины, цинк фталоцианины и терапевтически эффективные аналоги и производные указанных средств.

Радиосенсибилизаторы можно вводить в сочетании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких других соединений, включая, но не ограничиваясь этим, соединения, которые способствуют инкорпированию радиосенсибилизаторов в клетки-мишени; соединения, которые контролируют поток терапевтических средств, питательных веществ и/или кислорода в клетки-мишени; химиотерапевтические средства, которые действуют на опухоль с или без дополнительного облучения; или

другие терапевтически эффективные соединения для лечения рака или других заболеваний.

Хемосенсибилизаторы можно вводить в сочетании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких других соединений, включая, но не ограничиваясь этим, соединения, которые способствуют инкорпорированию хемосенсибилизаторов в клетки-мишени; соединения, которые контролируют поток терапевтических средств, питательных веществ и/или кислорода в клетки-мишени; химиотерапевтические средства, которые действуют на опухоль, и другие терапевтически эффективные соединения для лечения рака или других заболеваний. Было обнаружено, что антагонисты кальция, например верапамил, являются полезными в сочетании с антинеопластическими средствами для установления хемочувствительности в опухолевых клетках, резистентных к общепринятым химиотерапевтическим средствам и для усиления эффективности таких соединений в лекарственно-чувствительных злокачественных опухолях.

Учитывая их полезные фармакологические свойства, компоненты комбинаций в соответствии с настоящим изобретением, т.е. одно или несколько других лекарственных средств и соединение в соответствии с настоящим изобретением, могут быть сформулированы в виде различных фармацевтических форм, предназначенных для введения. Компоненты могут быть сформулированы раздельно в отдельные фармацевтические композиции или в виде единой фармацевтической композиции, содержащей все компоненты.

Настоящее изобретение поэтому также относится к фармацевтической композиции, включающей одно или несколько других лекарственных средств и соединение в соответствии с настоящим изобретением вместе с фармацевтическим носителем.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к применению комбинации в соответствии с изобретением для получения фармацевтической композиции для ингибирования роста опухолевых клеток.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к продукту, содержащему в качестве первого активного ингредиента соединение в соответствии с настоящим изобретением и в качестве дополнительного активного ингредиента одно или несколько противораковых средств, в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения для лечения пациентов, страдающих от рака.

Одно или несколько других лекарственных средств и соединение в соответствии с настоящим изобретением можно вводить одновременно (например, в виде отдельных композиций или единой композиции) или последовательно в любом порядке. В последнем случае два или более соединений можно вводить в течение периода времени, и в количестве, и способом, которые являются достаточными для обеспечения достижения преимущественного или синергического эффекта. Должно быть понятно, что предпочтительный способ и порядок введения и соответствующих количеств и схем введения доз для каждого компонента комбинации зависит от конкретного другого вводимого лекарственного средства и соединения по настоящему изобретению, пути их введения, конкретной опухоли, подлежащей лечению, и конкретного хозяина, принимающего лечение. Оптимальный способ и порядок введения и количества и схемы введения доз легко сможет определить специалист в данной области с использованием традиционных способов и в свете информации, изложенной в настоящем описании.

Массовое соотношение соединения в соответствии с настоящим изобретением и одного или нескольких других противораковых средств при введении в виде комбинации может определить специалист в данной области. Указанное соотношение и точная доза и частота введения зависит от конкретного соединения в соответствии с настоящим изобретением и другого используемого противоракового средства(средств), конкретного состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, подлежащего лечению, возраста, массы тела, пола, режима питания, времени введения и общего физического состояния конкретного пациента, способа введения, а также другого лечения, которое может принимать субъект, как хорошо известно специалистам в данной области. Кроме того, очевидно, что эффективное суточное количество можно уменьшить или увеличить в зависимости от ответа принимающего лечение субъекта и/или в зависимости от суждения лечащего врача, назначающего соединения по настоящему изобретению. Конкретное массовое соотношение для соединения по настоящему изобретению формулы (I) и другого противоракового средства может находиться в пределах от 1/10 до 10/1, более конкретно, от 1/5 до 5/1, еще более конкретно, от 1/3 до 3/1.

Платиновое координационное соединение предпочтительно вводят при дозе от 1 до 500 мг/м² площади поверхности тела, например от 50 до 400 мг/м², в частности цисплатин вводят при дозе от около 75 мг/м² и карбоплатин вводят около 300 мг/м² на курс лечения.

Таксановое соединение предпочтительно вводят при дозе от 50 до 400 мг/м² площади поверхности тела, например от 75 до 250 мг/м², в частности паклитаксел вводят при дозе около 175-250 мг/м² и доцетаксел вводят около 75-150 мг/м² на курс лечения.

Камптотециновое соединение предпочтительно вводят при дозе от 0,1 до 400 мг/м² площади поверхности тела, например от 1 до 300 мг/м², в частности иринотекан вводят при дозе около 100-350 мг/м² и топотекан вводят около 1-2 мг/м² на курс лечения.

Противоопухолевое подофиллотоксиновое производное предпочтительно вводят при дозе от 30 до 300 мг/м² площади поверхности тела, например от 50 до 250 мг/м², в частности этопозид вводят при дозе

около 35-100 мг/м² и тенипозид вводят при дозе около 50-250 мг/м² на курс лечения.

Противоопухолевый алкалоид барвинка предпочтительно вводят при дозе от 2 до 30 мг/м² площади поверхности тела, в частности винбластин вводят при дозе около 3-12 мг/м², винкристин при дозе около 1-2 мг/м² и винорелбин при дозе около 10-30 мг/м² на курс лечения.

Противоопухолевое нуклеозидное производное предпочтительно вводят при дозе от 200 до 2500 мг/м² площади поверхности тела, например от 700 до 1500 мг/м², в частности 5-FU вводят при дозе от 200 до 500 мг/м², гемцитабин при дозе около 800-1200 мг/м² и капецитабин около 1000-2500 мг/м² на курс лечения.

Алкилирующие агенты, такие как азотный иприт или нитрозомочевина, предпочтительно вводят при дозе от 100 до 500 мг/м² площади поверхности тела, например от 120 до 200 мг/м², в частности циклофосфамид вводят при дозе около 100-500 мг/м², хлорамбуцил при дозе около 0,1-0,2 мг/кг, кармустин при дозе около 150-200 мг/м² и ломустин при дозе около 100-150 мг/м² на курс лечения.

Противоопухолевое антрациклиновое производное предпочтительно вводят при дозе от 10 до 75 мг/м² площади поверхности тела, например от 15 до 60 мг/м², в частности доксорубицин вводят при дозе около 40-75 мг/м², даунорубицин при дозе около 25-45 мг/м² и идарубицин при дозе около 10-15 мг/м² на курс лечения.

Антиэстрогеновое средство предпочтительно вводят при дозе от около 1 до 100 мг в сутки, в зависимости от конкретного средства и состояния, подлежащего лечению. Тамоксифен предпочтительно вводят перорально при дозе от 5 до 50 мг, предпочтительно от 10 до 20 мг два раза в день, продолжая лечение в течение времени, достаточного для достижения и поддержания терапевтического эффекта. Торемифен предпочтительно вводят перорально при дозе около 60 мг раз в день, продолжая лечение в течение времени, достаточного для достижения и поддержания терапевтического эффекта. Анастрозол предпочтительно вводят перорально при дозе около 1 мг раз в день. Дролоксифен предпочтительно вводят перорально при дозе около 20-100 мг раз в день. Ралоксифен предпочтительно вводят перорально при дозе около 60 мг раз в день. Экземестан предпочтительно вводят перорально при дозе около 25 мг раз в день.

Антитела предпочтительно вводят при дозе около 1-5 мг/м² площади поверхности тела или, как известно из уровня техники, если по-другому. Трастузумаб предпочтительно вводят при дозе от 1 до 5 мг/м² площади поверхности тела, в частности от 2 до 4 мг/м² на курс лечения.

Эти дозы можно вводить, например, один раз, два раза или более в расчете на курс лечения, который можно повторять, например, через каждые 7, 14, 21 или 28 дней.

Соединения формулы (I), их фармацевтически приемлемые аддитивные соли, в частности фармацевтически приемлемые кислотные аддитивные соли, и их стереоизомерные формы могут иметь ценные диагностические свойства, и поэтому их можно использовать для детекции или идентификации образования комплекса между меченым соединением и другими молекулами, пептидами, белками, ферментами или рецепторами.

В способах детекции или идентификации можно использовать соединения, которые являются мечеными, используемыми для мечения средствами, такими как радиоизотопы, ферменты, флуоресцентные вещества, люминесцентные вещества и т.п. Примеры радиоизотопов включают ¹²⁵I, ¹³¹I, ³H и ¹⁴C. Ферменты обычно пригодны для детекции при конъюгировании с подходящим субстратом, который, в свою очередь, катализирует обнаруживаемую реакцию. Их примеры включают, например, бета-галактозидазу, бета-глюкозидазу, щелочную фосфатазу, пероксидазу и малеат-дегидрогеназу, пероксидазу хрена. Люминесцентные вещества включают, например, люминол, производные люминола, люциферин, экворин и люциферазу.

Биологические образцы можно определить как ткани организма или жидкости организма. Примерами жидкостей организма являются цереброспинальная жидкость, кровь, плазма, сыворотка, моча, мокрота, слюна и подобные.

Общие пути синтеза.

Следующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение, являются только примерами и не предназначены для какого-либо ограничения объема формулы изобретения.

Экспериментальная часть

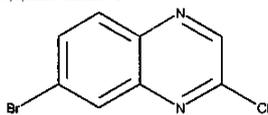
Далее в настоящем описании используемые термины обозначают следующее:

"CH₃CN" - ацетонитрил,
 "DCM" - дихлорметан,
 "TBAF" - тетрабутиламмонийфторид,
 "K₂CO₃" - карбонат калия,
 "MgSO₄" - сульфат магния,
 "MeOH" - метанол,
 "EtOH" - этанол,
 "EtOAc" - этилацетат,
 "Et₃N" - триэтиламин,
 "HOBT" - 1-гидрокси-1Н-бензотриазол,
 "DPPP" - 1,3-пропандиил-бис-[дифенилфосфин],
 "DIPE" - простой диизопропиловый эфир,
 "ТГФ" - тетрагидрофуран,
 "NH₄Cl" - хлорид аммония,
 "Pd(PPh₃)₄" - тетраakis-(трифенилфосфин)палладий,
 "DIPEA" - N-этил-N-(1-метилэтил)-2-пропиламин,
 "DMF" - N,N-диметилформамид,
 "NaH" - гидрид натрия,
 "Pd₂(dba)₃" - трис-(добензилиденацетон)дипалладий(0),
 "HOAc" - уксусную кислоту,
 "PPh₃" - трифенилфосфин,
 "NH₄OH" - гидроксид аммония,
 TBDMSCl - трет-бутилдиметилсилилхлорид,
 "S-Phos" - дициклогексил(2',6'-диметокси[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин,
 "X-Phos" означает
 дициклогексил[2',4',6'-трис-(1-метилэтил)[1,1'-бифенил]-2-ил]фосфин,
 "Na₂SO₄" - сульфат натрия,
 "i-PrOH" - 2-пропанол,
 "t-BuOH" - 2-метил-2-пропанол,
 "K₃PO₄" - фосфат калия,
 Т.пл. - температуру плавления.

А. Получение промежуточных соединений.

Пример А1.

а-1) Получение промежуточного соединения 1

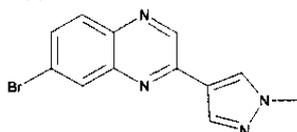


7-Бром-2(1H)-хиноксалинон (47,2 г; 210 ммоль) добавляли к оксихлориду фосфора (470 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и упаривали досуха. Осуществляли поглощение неочищенного продукта в DCM и выливали на лед, воду и K₂CO₃ порошок. Смесь фильтровали через целит. Целит промывали два раза при помощи DCM. Органический слой декантировали, сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали досуха с получением 49 г (96%) промежуточного соединения 1 (серое твердое вещество). Т.пл.: 146°C.

Промежуточное соединение 1 также альтернативно получали с использованием следующей процедуры.

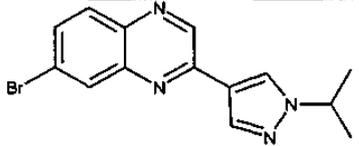
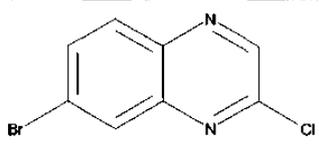
Тионилхлорид (407,5 мл; 5,59 моль), затем N,N-диметилформамид (34,6 мл; 0,45 моль) добавляли по каплям к смеси 7-бром-2(1H)-хиноксалинона (500 г; 2,24 моль) в толуоле (7,61 л). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 17 ч, затем охлаждали до 35°C и выливали осторожно в воду. Бифазную смесь перемешивали в течение 30 мин и затем декантировали. Органический слой упаривали досуха и остаток кристаллизовали в метил-трет-бутиловом эфире, фильтровали и осадок промывали метил-трет-бутиловым эфиром и сушили с получением 407 г (74,7%) промежуточного соединения 1. Фильтрат упаривали и перекристаллизовывали в метил-трет-бутиловом эфире с получением второй фракции 72 г (13,2%) промежуточного соединения 1.

б-1) Получение промежуточного соединения 2

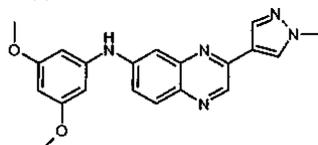


В атмосфере N_2 промежуточное соединение 1 (20 г; 82,1 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (17,1 г; 82,1 ммоль), 2 М водный раствор карбоната натрия (41,1 мл; 82,1 ммоль) в этиленгликоль-диметиловом эфире (200 мл) дегазировали путем барботирования смеси азотом в течение 15 мин. Добавляли тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) (0,95 г; 0,82 ммоль) и нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 15 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой сушили над $MgSO_4$ фильтровали и упаривали досуха с получением 29,9 г. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 20-45 мкм, 1000г MATREX; подвижная фаза 0,1% NH_4OH , 98% DCM, 2% CH_3OH). Чистые фракции собирали и концентрировали досуха с получением 19,5 г (82%) промежуточного соединения 2. Т.пл.: 172°C.

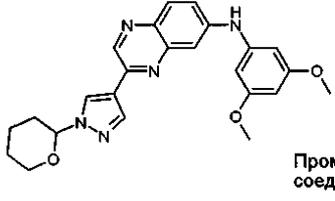
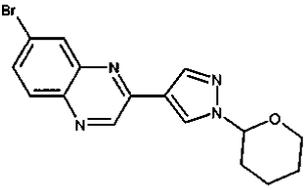
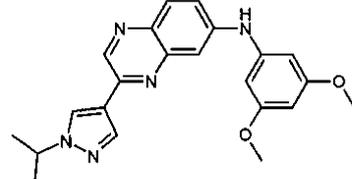
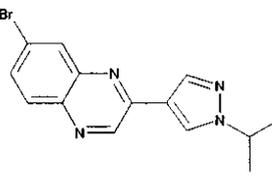
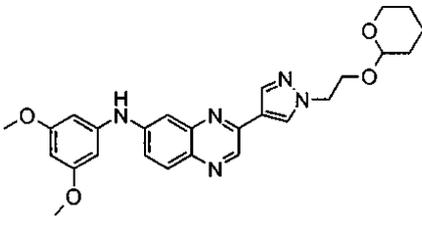
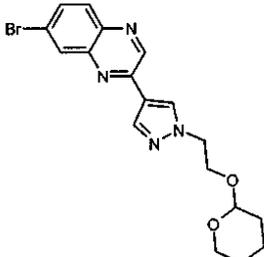
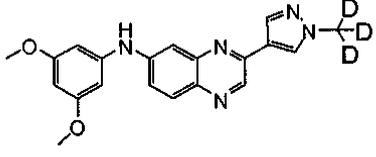
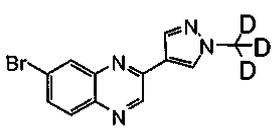
Промежуточное соединение 2 также альтернативно получали с использованием следующей процедуры. Промежуточное соединение 1 (502 г; 2,06 моль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (450,42 г; 2,16 моль), трифенилфосфин (10,82 г; 0,041 моль) и ацетат палладия(II) добавляли к смеси карбоната натрия (240,37 г; 2,267 моль), 1,2-диметоксиэтана (5,48 л) и воды (1,13 л). Реакционную смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 20 ч, затем добавляли 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (42,9 г; 0,206 моль) и реакционную смесь подвергали кипячению с обратным холодильником до завершения преобразования (4 ч). Реакционную смесь выливали в воду, перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, фильтровали и осадок промывали водой. Осадок затем растирали в порошок в метаноле и фильтровали. Осадок промывали метанолом и сушили с получением 532,2 г (89%) промежуточного соединения 2 (не совсем белый порошок).

Промежуточное соединение, полученное в соответствии с описанным выше протоколом	Исходя из
	

с-1) Получение промежуточного соединения 3



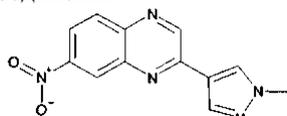
Смесь промежуточного соединения 2 (20 г; 69,2 ммоль), 3,5-диметоксианилина (10,6 г; 69,2 ммоль), трет-бутоксид натрия (20 г; 0,21 моль) и 1,1'-[1,1'-бинафталин]-2,2'-диил-бис-[1,1-дифенилфосфина] (2,2 г; 3,5 ммоль) в диоксане (500 мл) дегазировали при комнатной температуре под потоком N_2 . Через 10 мин добавляли по порциям ацетат палладия(II) (0,78 г; 3,5 ммоль) при комнатной температуре под потоком N_2 . Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между водой и EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением 40 г неочищенного соединения. Этот остаток брали для поглощения в DCM/ Et_2O (3/7) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Осадок отфильтровывали и сушили с получением 20 г промежуточного соединения 3 (коричневое твердое вещество). Фильтрат упаривали досуха с получением 40 г неочищенного соединения, которое очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 20-45 мкм, 450 г MATREX; Подвижная фаза 0,1% NH_4OH , 98% DCM, 2% CH_3OH). Чистые фракции концентрировали с получением 4,2 г промежуточного соединения 3 (коричневое твердое вещество). Т.пл.: 199°C (DSC). Общий выход = 96,8%.

Промежуточное соединение, полученное в соответствии с описанным выше протоколом	Исходя из
 <p>Промежуточное соединение 49</p>	
	
	
 <p>D=дейтерий</p>	

Промежуточное соединение 3 также альтернативно получали с использованием следующей процедуры. Смесь промежуточного соединения 2 (80 г; 277 ммоль), 3,5-диметоксианилина (47,6 г; 304 ммоль) и карбоната цезия (108,2 г; 332 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (1,1 л) перемешивали при 80°C под потоком N₂ и затем охлаждали до комнатной температуры (раствор А). В другой колбе в атмосфере N₂ смесь ацетата палладия(II) (0,62 г; 2,8 ммоль) и рацемического -2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (1,76 г; 2,8 ммоль) перемешивали при 40°C в течение 15 мин и затем добавляли к раствору А при 35°C. Новую реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 20 ч, охлаждали до 50°C и добавляли воду (1,11 л). В реакционную смесь вносили в качестве затравки кристаллы промежуточного соединения 3 и добавляли дополнительное количество воды (0,55 л) перед охлаждением до комнатной температуры. Осадок отфильтровывали и промывали водой, затем перекристаллизовывали в изопропиловом спирте (с затравкой). Осадок отфильтровывали, промывали диизопропиловым эфиром и сушили с получением 79,2 г (79,2%) промежуточного соединения 3.

Промежуточное соединение 3 также альтернативно получали с использованием следующей процедуры.

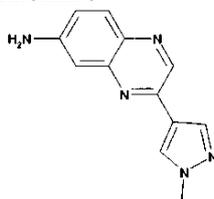
а-2) Получение промежуточного соединения 4



2-Хлор-7-нитрохиноксалин (27,8 г, 133 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (30,4 г, 146 ммоль), водный раствор 2 М Na₂CO₃ (66,3 мл, 133 ммоль) в этиленгликоль-диметиловом эфире (330 мл) дегазировали при помощи N₂ в течение 15 мин. Добавляли тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) (1,5 г, 1,33 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 7 ч. Реакционную смесь выливали в воду. Осадок отфильтровывали, поглощали в EtOAc, затем фильтровали и сушили в условиях вакуума с получением 31,4 г (93%) промежуточного соединения 4 (желтое твердое вещество). Т.пл.: 231°C (DSC).

Промежуточное соединение, полученное в соответствии с описанным выше протоколом	Исходя из

b-2) Получение промежуточного соединения 5



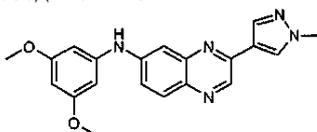
Смесь промежуточного соединения 4 (15,7 г, 61,5 ммоль) и никеля Ренея (16 г) в CH_3OH (380 мл) и ТГФ (60 мл) гидрировали при давлении 3 бар в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, который промывали 3 раза при помощи $\text{CH}_3\text{OH}/\text{DCM}$ (50/50), затем несколько раз смесью MeOH /ацетон. Объединенные фильтраты упаривали досуха с получением 13,1 г (95%) промежуточного соединения 5 (коричневое твердое вещество). Т.пл.: 240°C (DSC).

Промежуточное соединение, полученное в соответствии с описанным выше протоколом	Исходя из

Промежуточное соединение 5 также альтернативно получали с использованием следующей процедуры.

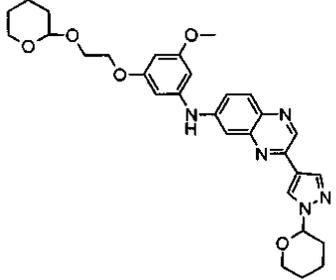
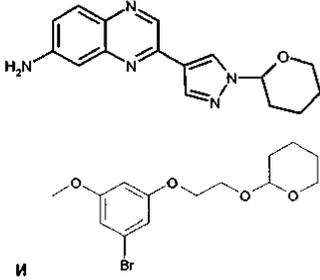
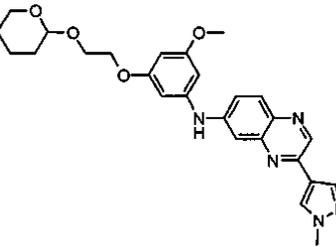
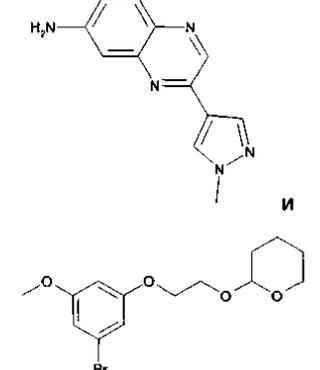
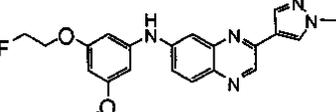
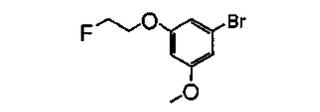
В 200-мл автоклав из нержавеющей стали загружали в атмосфере N_2 промежуточное соединение 2 (5 г, 17,3 ммоль), NH_4OH (100 мл) и Cu_2O (0,1 г). Автоклав закрывали и осуществляли реакцию в течение 16 ч при температуре 150°C. Реакционную смесь экстрагировали при помощи DCM , органический слой промывали водой, сушили (MgSO_4) и фильтровали. Фильтрат упаривали досуха и остаток очищали хроматографией на силикагеле (kromasil C18 100A 5 мкм, Ека nobel; подвижная фаза, от 90% 0,25% раствора бикарбоната аммония в воде, 10% MeOH до 100% MeOH). Чистые фракции собирали с получением 2,4 г (61,6%) промежуточного соединения 5.

c-2) Получение промежуточного соединения 3

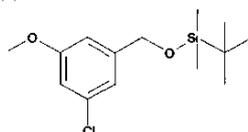


Эксперимент осуществляли 3 раза с использованием следующего количества.

Смесь промежуточного соединения 5 (2,12 г, 9,4 ммоль), 1-бром-3,5-диметоксибензола (2,25 г, 10,4 ммоль), трет-бутоксид натрия (2,71 г, 28,3 ммоль) и 1,1'-[1,1'-бинафталин]-2,2'-диил-бис-[1,1-дифенилфосфин] (0,29 г, 0,47 ммоль) в этиленгликоль-диметилевоом эфире (40 мл) дегазировали при помощи N_2 в течение 10 мин. Добавляли ацетат палладия(II) (0,21 г, 0,94 ммоль) и смесь нагревали при 135°C в течение 60 мин в условиях микроволнового облучения. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в H_2O и EtOAc . Три эксперимента объединяли для завершающей обработки. Смесь фильтровали через целит. Фильтрат экстрагировали при помощи EtOAc . Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали досуха с получением 11,3 г неочищенного соединения. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH , 20-45 мкм, (450 г) MATREX; подвижная фаза 0,1% NH_4OH , 95% DCM , 5% $i\text{-PrOH}$). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 7,6 г (74%) промежуточного соединения 3 (коричневое твердое вещество).

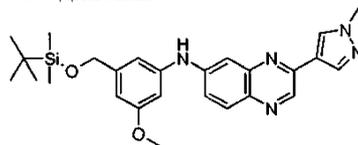
Промежуточное соединение, полученное в соответствии с описанным выше протоколом	Исходя из
	
	
	

а-4) Получение промежуточного соединения 6



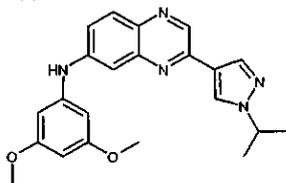
трет-Бутилдиметилсиллхлорид (2,096 г, 13,9 ммоль) добавляли к 3-хлор-5-метоксибензолметанолу (2 г, 11,6 ммоль) в DCM (40 мл) при 0°C, с последующим добавлением имидазола (2,5 г, 36,85 ммоль). Реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Две фазы разделяли, органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением масла, которое отверждалось при выстаивании. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 90 г; подвижная фаза 30% EtOAc, 70% пентана). Фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 2,56 г (77%) промежуточного соединения 6.

б-4) Получение промежуточного соединения 7



Промежуточное соединение 6 (1,39 г, 3,9 ммоль), промежуточное соединение 5 (0,7 г, 3,1 ммоль), Cs₂CO₃ (3 г, 0,3 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладий (0,28 г, 0,3 ммоль) и X-Phos (0,33 г, 0,68 ммоль) в t-BuOH (20 мл) перемешивали при 100°C в условиях микроволнового облучения в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали до ~1/3 исходного объема. Добавляли H₂O и EtOAc и органическую фазу отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (Hyperprep C18 HS BDS 100A 8mu (Shandon); подвижная фаза: градиент от 70% 0,25%-ного раствора бикарбоната аммония в воде/30% CH₃CN до 10% 0,25%-ного раствора бикарбоната аммония в воде/90% CH₃CN). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 418 мг промежуточного соединения 7.

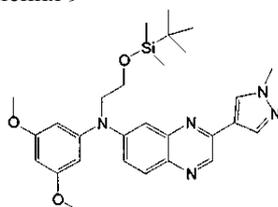
а-5) Получение промежуточного соединения 8



Смесь промежуточного соединения 13 (см. далее в настоящем описании) (9,45 г, 29,9 ммоль), 1-(1-метилэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (8,48 г, 35,9 ммоль), фосфата калия (15,88 г, 74,8 ммоль) и дициклогексил(2',6'-диметокси[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (1,23 г, 3 ммоль) в диоксане (125 мл) и H₂O (25 мл) дегазировали при комнатной температуре под потоком N₂. Через 10 мин добавляли по порциям Pd(PPh₃)₄ (1,73 г, 1,5 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали при 80°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду. Добавляли EtOAc и органический слой промывали водой, затем насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (20,2 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 20-45 мкм, 1000 г MATREX; подвижная фаза 95% DCM, 5% MeOH, 0,1% NH₄OH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 10 г (85%) промежуточного соединения 8.

Пример А2.

Получение промежуточного соединения 9

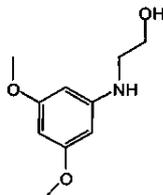


NaH (1,77 г; 44,27 ммоль) добавляли по порциям к раствору промежуточного соединения 3 (8 г; 22,13 ммоль) в N,N-диметилформамиде (160 мл) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч. Затем добавляли по каплям (2-бромэтокси)-трет-бутилдиметилсилан (9,5 мл; 44,27 ммоль) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 5°C, затем давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха с получением 17 г остатка, который очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 200 г; подвижная фаза: градиент от 100% DCM до 96% DCM, 4% MeOH).

Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 11 г (95%) промежуточного соединения 9.

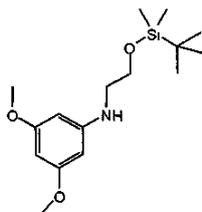
Промежуточное соединение 9 также альтернативно получали с использованием следующей процедуры.

а) Получение промежуточного соединения 40



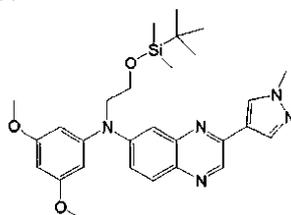
Смесь 3,5-диметоксифениламина (250 г; 1,63 моль), карбоната цезия (319 г; 0,98 моль) и воды (0,33 л) в 1,2-диметоксиэтаноле (2 л) нагревали до 60°C. Затем при этой температуре течение 1 ч добавляли по каплям хлоругольную кислоту, 2-хлорэтиловый эфир (250 г; 1,75 моль). Добавляли раствор гидроксида калия (458 г; 8,2 моль) в воде (1,3 л) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 30 мин, затем нагревали при 100°C для отгонки 1,2-диметоксиэтанола с использованием ловушки Дина-Старка. Остаток охлаждали до 50°C и экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (1,14 л). Органический слой промывали водой, сушили (MgSO₄), фильтровали и фильтрат упаривали досуха. Остаток кристаллизовали в смеси метил-трет-бутилового эфира и гептана. Осадок отфильтровывали и сушили с получением 241,8 г (75%) промежуточного соединения 40.

b) Получение промежуточного соединения 41



TBDMSCl (262,7 г; 1,74 моль) добавляли по порциям в течение 10 мин в атмосфере N_2 к раствору промежуточного соединения 40 (327,4 г/ 1,66 моль) и 1H-имидазола (124,3 г; 1,825 моль) в DCM (3,3 л) при комнатной температуре. После завершения реакции добавляли воду (3,3 л) и органический слой декантировали, промывали водой (3,3 л), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и фильтрат фильтровали на силикагеле и концентрировали с получением 496 г (95,9%) промежуточного соединения 41, которое использовали неочищенным на следующей стадии.

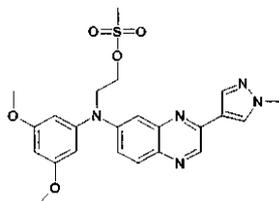
c) Получение промежуточного соединения 9



В инертной атмосфере, раствор ацетата палладия(II) (1,16 г; 5,2 ммоль), рацемического 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (4,4 г; 6,9 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (52 мл) добавляли при комнатной температуре к раствору промежуточного соединения 2 (100 г; 346 ммоль), промежуточного соединения 41 (118,5 г; 380,5 ммоль) и карбоната цезия (135 г; 415 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (1,4 л). Реакционную смесь нагревали при $80^\circ C$ течение 1 ч, перемешивали при этой температуре в течение 2 ч и нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение ночи. Затем добавляли воду (0,5 л) и DCM (1,5 л) при комнатной температуре и органический слой отделяли, промывали водой и упаривали досуха с получением неочищенного промежуточного соединения 9 (211 г), которое можно непосредственно использовать на следующей стадии.

Пример А3.

Получение промежуточного соединения 10

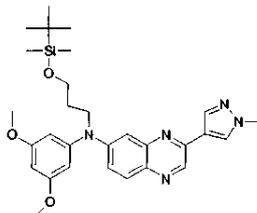


Метансульфонилхлорид (3,8 мл; 49,33 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 1 (10 г; 24,66 ммоль) и Et_3N (8,58 мл; 61,67 ммоль) в DCM (250 мл) при $5^\circ C$ под потоком N_2 . Реакционную смесь перемешивали при $5^\circ C$ в течение 1 ч, затем в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли DCM. Органический слой отделяли, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали досуха ($30^\circ C$). Остаток осаждали путем добавления DIPE. Твердое вещество фильтровали с получением, после сушки, 10,09 г (94%) промежуточного соединения 10 (красное твердое вещество). Т.пл.: $161^\circ C$ (Kofler).

Промежуточное соединение, полученное в соответствии с описанным выше протоколом	Исходя из
<p>Промежуточное соединение 17a</p>	соединение 3

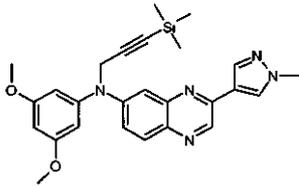
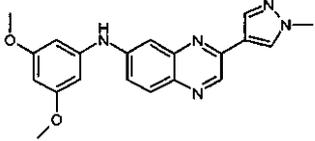
Пример А4.

а-1) Получение промежуточного соединения 11



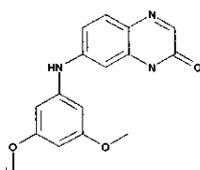
NaH (1,1 г; 21,61 ммоль) добавляли по порциям к раствору промежуточного соединения 3 (5 г; 13,83 ммоль) в N,N-диметилформамиде (80 мл) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч, затем добавляли по каплям (3-бромпропокси)(1,1-диметилэтил)диметилсилан (6,41 мл, 27,67 ммоль) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 5°C, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха с получением неочищенного остатка (9,1 г). Очистка хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм; подвижная фаза: градиент от 100% DCM до 98% DCM, 2% MeOH) давала после концентрирования чистых фракций 7 г (94%) промежуточного соединения 11.

Промежуточное соединение 11 также альтернативно получали с использованием следующей процедуры. NaH (31,65 г, 60 мас.%/масс в масле; 0,79 моль) добавляли по порциям в течение 15 мин к охлажденному (-2°C) раствору промежуточного соединения 3 (130 г; 0,36 моль) в N,N-диметилацетамиде. Реакционную смесь перемешивали при -2°C в течение 30 мин, затем добавляли (3-бромпропокси)(1,1-диметилэтил)диметилсилан (100,2 г; 0,4 моль). Реакционную смесь продолжали перемешивать при -2°C в течение 1,5 ч и в течение ночи при комнатной температуре после удаления охлаждающей системы. Реакционную смесь затем выливали в воду (2,5 л), добавляли DCM (1 л) и pH доводили до 6 при помощи уксусной кислоты. Слои разделяли, органический слой промывали водой, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали досуха с получением 167,2 г (87%) промежуточного соединения 11.

Промежуточное соединение, полученное в соответствии с описанным выше протоколом	Исходя из
 <p>Промежуточное соединение 62</p>	 <p>Промежуточное соединение 3</p>

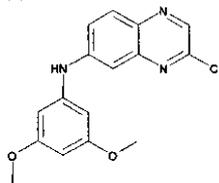
Промежуточное соединение 11 также альтернативно получали с использованием следующей процедуры.

а-2) Получение промежуточного соединения 12



7-Бром-2(1H)-хиноксалинон (25 г; 0,11 моль), 3,5-диметоксианилин (20,42 г; 0,133 моль), трет-бутоксид натрия (32 г; 0,333 моль), 1,1'-[1,1'-бинафталин]-2,2'-диил-бис-[1,1-дифенилфосфин] (6,9 г; 0,011 моль) в этиленгликоль-диметилевоом эфире (400 мл) дегазировали при помощи N₂ в течение 10 мин. Добавляли ацетат палладия(II) (2,5 г; 0,011 моль) и смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель концентрировали в условиях вакуума до 150 мл. Остаток выливали в ледяную воду (1,5 л) при перемешивании и добавляли EtOAc (100 мл). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и осадок отфильтровывали, промывали водой, затем CH₃CN и сушили с получением 33 г промежуточного соединения 12.

b-2-a) Получение промежуточного соединения 13

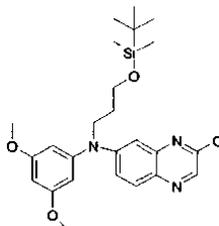


Промежуточное соединение 12 (30 г; 0,1 моль) добавляли по порциям при комнатной температуре к оксихлориду фосфора (415 мл). Затем реакционную смесь нагревали при 80°C и перемешивали при этой температуре в течение 40 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и оксихлорид фосфора удаляли в условиях вакуума. Остаток осторожно выливали в водный раствор K₂CO₃. Водный слой экстрагировали при помощи DCM. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 450 г; подвижная фаза, градиент от 100% DCM до 98% DCM, 2% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 22,6 г (70%) промежуточного соединения 13. Т.пл.: 137°C (Kofler).

Промежуточное соединение 13 также альтернативно получали с использованием следующей процедуры.

b-2-b) N-Хлорсукцинимид (11,23 г; 84,08 ммоль) добавляли по порциям при комнатной температуре к суспензии PPh₃ (22,05 г, 84,08 ммоль) в диоксане (500 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли промежуточное соединение 12 (5 г; 16,8 ммоль) и реакционную смесь подвергали кипячению с обратным холодильником в течение 5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и подщелачивали при помощи Et₃N (10 мл) при перемешивании. Суспензию перемешивали в течение ночи и нерастворимое вещество удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали и остаток (35 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 400 г; подвижная фаза 100% DCM). Чистые фракции собирали и упаривали досуха, с получением 2 г (37%) промежуточного соединения 13.

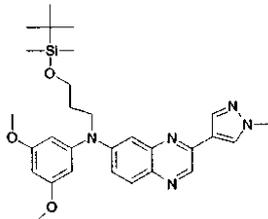
c-2) Получение промежуточного соединения 14



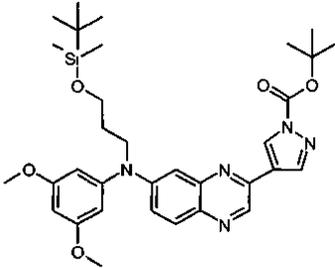
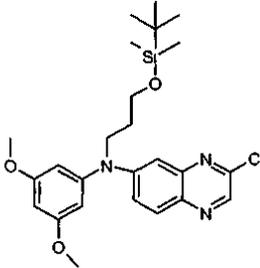
NaH (1,48 г; 37,1 ммоль) добавляли по порциям к раствору промежуточного соединения 13 (9 г; 28,50 ммоль) в DMF (100 мл) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч, затем добавляли по каплям (3-бромпропокси)(1,1-диметилэтил)диметилсилан (8,58 мл; 37,1 ммоль) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 5°C, затем давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (17,5 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 20-45 мкм, 1000 г, MATREX; подвижная фаза 98% DCM, 2% Циклогексана). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 13,3 г (95%) промежуточного соединения 14.

Промежуточное соединение, полученное в соответствии с описанным выше протоколом	Исходя из

d-2) Получение промежуточного соединения 11

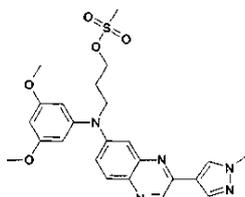


Смесь промежуточного соединения 14 (15,5 г; 31,8 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (9,9 г; 47,6 ммоль), фосфата калия (13,5 г; 63,5 ммоль) и дициклогексил(2',6'-диметокси[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (1,3 г; 3,2 ммоль) в диоксане (380 мл) и H₂O (150 мл) перемешивали при комнатной температуре под потоком N₂. Через 10 мин добавляли по порциям Pd₂(dba)₃ (1,45 г; 1,6 ммоль) при комнатной температуре под потоком N₂. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду. Смесь фильтровали через целит. Целит промывали при помощи DCM. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали с получением 21 г (99%) промежуточного соединения 11.

Промежуточное соединение, полученное в соответствии с описанным выше протоколом	Исходя из
 <p data-bbox="539 1088 683 1126">Промежуточное соединение 56</p>	 <p data-bbox="842 1088 1208 1126">(Промежуточное соединение 14=A4 c-2)</p>

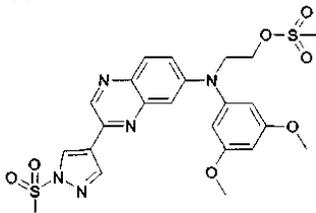
Пример A5.

а) Получение промежуточного соединения 15

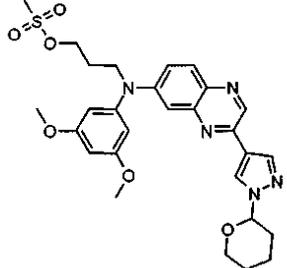
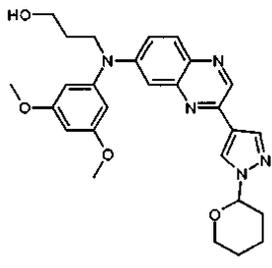


Метансульфонилхлорид (3,53 мл, 45,77 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 3 (9,6 г, 22,88 ммоль) и триэтиламина (7,96 мл, 57,21 ммоль) в DCM (250 мл) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, давая температуре повыситься до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли DCM. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Неочищенный остаток брали для поглощения в DIPE. Осадок фильтровали с получением, после сушки, 10,5 г (92%) промежуточного соединения 15.

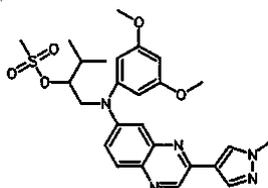
б) Получение промежуточного соединения 16



Метансульфонилхлорид (0,97 мл, 12,52 ммоль) добавляли по каплям к суспензии соединения 2 (0,98 г, 2,50 ммоль) и Et₃N (2,09 мл, 15,02 ммоль) в DCM (50 мл) при 5°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Раствор упаривали при комнатной температуре с получением 1,38 г промежуточного соединения 16. Остаток использовали без очистки на следующей стадии.

Промежуточное соединение, полученное в соответствии с описанным выше протоколом	Исходя из
 <p data-bbox="459 560 746 593">Промежуточное соединение 48</p>	 <p data-bbox="933 560 1085 593">Соединение 49</p>

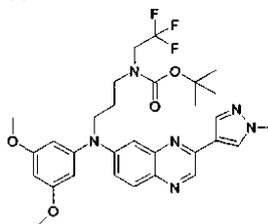
с) Получение промежуточного соединения 143



Метансульфонилхлорид (519 мкл, 6,7 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 389 (1,5 г, 3,35 ммоль), триэтиламина (1,2 мл, 8,4 ммоль), 4-диметиламинопиридина (40,95 мг, 0,335 ммоль) в DCM (50 мл) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч, затем при комнатной температуре в течение 36 ч. Добавляли воду и DCM и органический слой промывали водой, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток кристаллизовали из ацетонитрила и Et₂O. Полученное твердое вещество фильтровали и сушили с получением 622 мг (35%) промежуточного соединения 143 в виде желтого твердого вещества.

Пример А6.

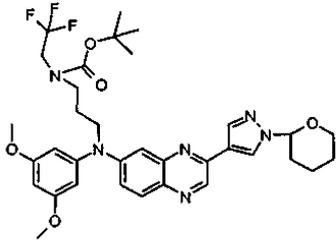
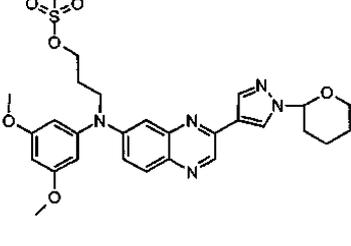
а-1) Получение промежуточного соединения 17



NaH (16,88 г; 0,42 моль) в суспензии в гептане медленно добавляли к раствору промежуточного соединения 17а (100 г; 0,201 моль) и 1,1-диметилэтилового эфира N-(2,2,2-трифторэтил)карбаминовой кислоты (48,03 г; 0,241 моль) в N,N-диметилацетамиде (1 л) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, давали нагреться до комнатной температуры в течение 1 ч и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь осторожно гасили водой (1 л) и раствор экстрагировали два раза при помощи DCM. Объединенные органические слои промывали водой, декантировали и упаривали досуха. Остаток растворяли в толуоле, органический слой промывали водой и упаривали досуха с получением 147 г промежуточного соединения 17, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

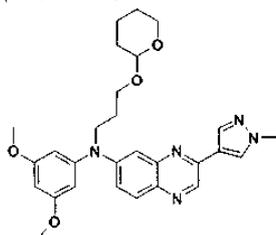
Промежуточное соединение 17 также альтернативно получали с использованием следующей процедуры

а-2) NaH (1 г; 24,94 ммоль) добавляли по порциям к раствору промежуточного соединения 3 (4,5 г; 12,47 ммоль) и промежуточного соединения 69 (5,02 г; 14,96 ммоль) в DMF (47 мл) при 5°C. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду и экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой декантировали, промывали водой, затем насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток объединяли с аналогично полученной фракцией продукта (с использованием 1,4 г промежуточного соединения 3) и затем очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15/40 мкм) подвижная фаза: градиент от 99% DCM/1% CH₃OH до 97% DCM/3% MeOH). Чистые фракции собирали и упаривали досуха с получением 5,8 г (77%) промежуточного соединения 17. Т.пл.: 113°C.

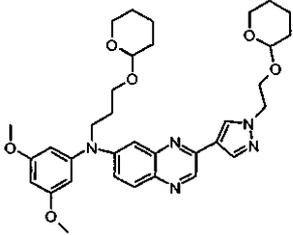
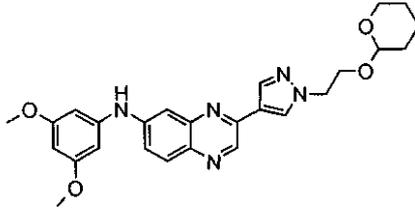
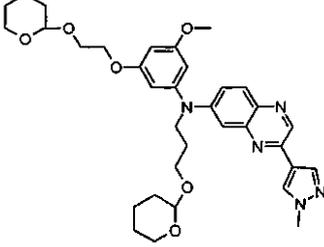
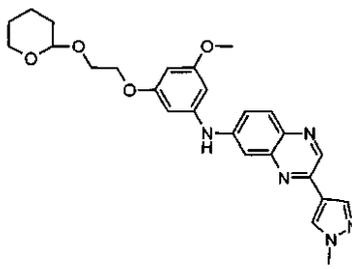
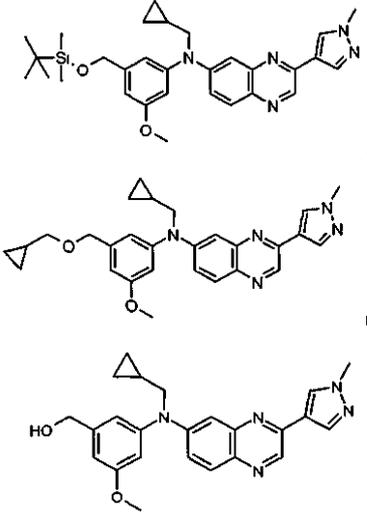
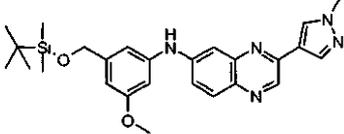
Промежуточное соединение, полученное в соответствии с описанным выше протоколом	Исходя из
 <p data-bbox="478 548 782 593">Промежуточное соединение 50</p>	 <p data-bbox="861 548 1165 593">Промежуточное соединение 48 (получали согласно A5b)</p>

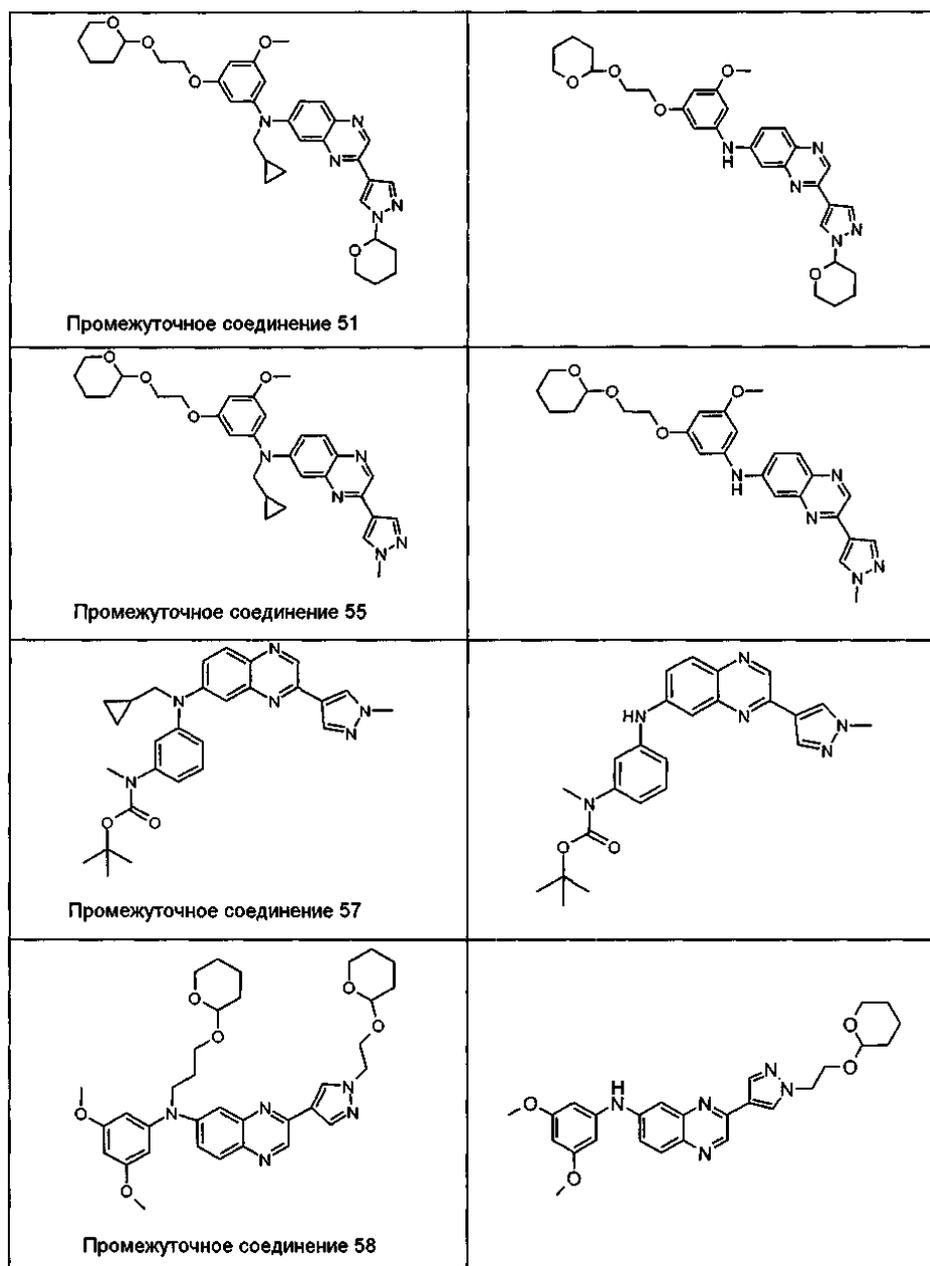
Пример A7.

а) Получение промежуточного соединения 18



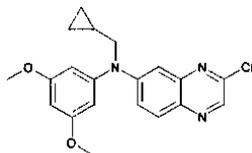
NaH (830 мг; 20,75 ммоль) добавляли по порциям к раствору промежуточного соединения 3 (5 г; 13,84 ммоль) в N,N-диметилформамиде (150 мл) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч, затем добавляли по каплям раствор 2-(3-бромпропокси)тетрагидро-2H-пирана (3,5 мл; 20,75 ммоль) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 5°C, затем давали нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали с получением 8,46 г промежуточного соединения 18.

Промежуточное соединение, полученное в соответствии с описанным выше протоколом	Исходя из
	
 <p data-bbox="414 806 702 840">Промежуточное соединение 59</p>	
<p data-bbox="534 862 598 884">смесь</p>  <p data-bbox="438 1422 726 1456">Промежуточное соединение 60</p>	



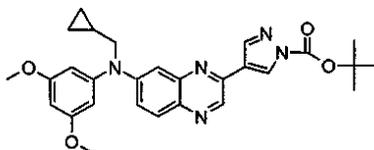
Пример А8.

а) Получение промежуточного соединения 19



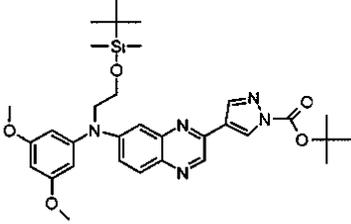
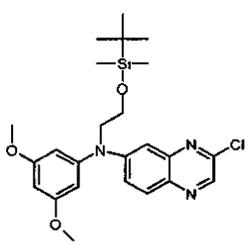
NaH (882 мг; 22,04 ммоль) добавляли по порциям к раствору промежуточного соединения 13 (5,8 г; 18,4 ммоль) в DMF (100 мл) в атмосфере N₂ при 5°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин и добавляли по каплям (бромметил)циклопропан (2,2 мл; 22,04 ммоль). Смесь перемешивали еще в течение 20 мин при 5°C, затем при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь выливали в H₂O и экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха с получением 6,7 г (98%) промежуточного соединения 19.

б) Получение промежуточного соединения 20



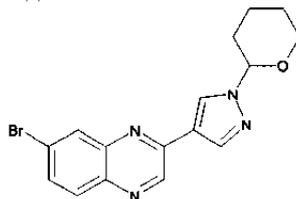
Смесь промежуточного соединения 19 (3 г; 8,1 ммоль), пинаколового эфира 1-Вос-пирозол-4-борной кислоты (2,86 г; 9,7 ммоль), фосфата калия (3,44 г; 16,2 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенила (0,33 г; 0,811 ммоль) в диоксане (60 мл) и H₂O (6 мл) перемешивали при комнатной температуре под потоком N₂. Через 10 мин добавляли по порциям трис-(дибензилиденацетон)дипалладий (0,3 г; 0,41 ммоль) при комнатной температуре и смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду. Добавляли EtOAc и смесь фильтровали через слой целита. Целит промывали при помощи EtOAc, затем фильтрат экстрагировали при помощи EtOAc, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 300 г MERCK; подвижная фаза 0,05% NH₄OH, 99% DCM, 1% i-PrOH).

Чистые фракции собирали и упаривали досуха с получением 1,48 г (36%) промежуточного соединения 20.

Промежуточное соединение, полученное в соответствии с описанным выше протоколом	Исходя из
 <p data-bbox="454 922 750 952">Промежуточное соединение 47</p>	

Пример А9.

а-1) Получение промежуточного соединения 21

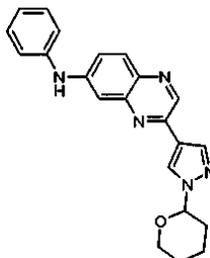


7-Бром-2-хлорхиноксалин (10 г, 41,1 ммоль), 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирозол (11,42 г, 41,1 ммоль), карбонат натрия 2 М (20,5 мл, 41,1 ммоль) в этиленгликоль-диметиловом эфире (100 мл) дегазировали при помощи N₂ в течение 15 мин, добавляли Pd(PPh₃)₄ (1,4 г, 1,2 ммоль) и нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в H₂O и EtOAc. Осадок фильтровали и сушили в условиях вакуума с получением 12 г (84%) промежуточного соединения 21.

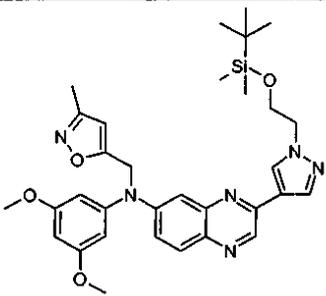
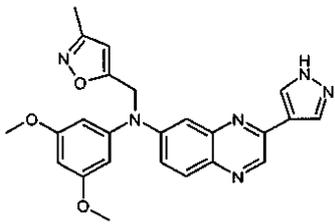
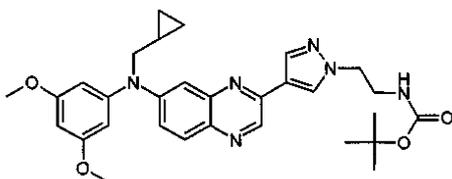
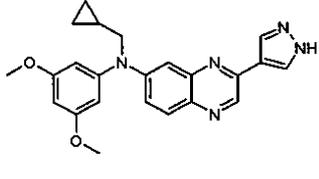
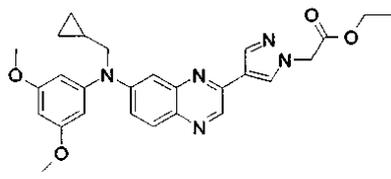
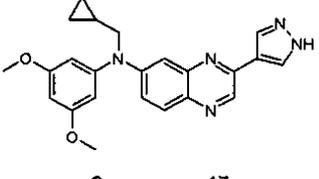
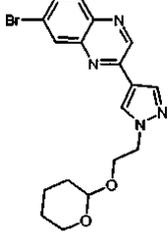
Промежуточное соединение 21 также альтернативно получали с использованием следующей процедуры.

а-2) Трифторуксусную кислоту (5,55 мкл; 0,075 ммоль) добавляли по каплям к раствору 7-бром-2-(1H-пирозол-4-ил)хиноксалина (410 мг; 1,5 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пирана (0,16 мл; 1,8 ммоль) в толуоле (4 мл) и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 2 дней, затем охлаждали до комнатной температуры и упаривали досуха с получением 550 мг промежуточного соединения 21.

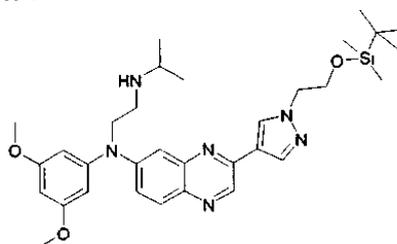
б) Получение промежуточного соединения 22



Смесь промежуточного соединения 21 (1,5 г; 4,2 ммоль), анилина (0,58 мл; 6,23 ммоль), трет-бутоксид натрия (1,2 г; 12,5 ммоль) и 1,1'-[1,1'-бинафталин]-2,2'-диил-бис-[1,1-дифенилфосфин] (260 мг; 0,42 ммоль) в этиленгликоль-диметиловом эфире (45 мл) дегазировали при помощи N₂ в течение 30 мин, затем добавляли ацетат палладия(II) (93,7 мг; 0,42 ммоль). Реакционную смесь подвергали кипячению с обратным холодильником в течение 4 ч. Добавляли H₂O/лед и продукт экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой промывали H₂O, насыщенным водным раствором NaCl, сушили

Промежуточное соединение, полученное в соответствии с описанным выше протоколом	Исходя из
 <p data-bbox="448 593 774 629">Промежуточное соединение 54</p>	
 <p data-bbox="448 869 774 909">Промежуточное соединение 52</p>	 <p data-bbox="943 869 1086 909">Соединение 17</p>
 <p data-bbox="448 920 774 960">Промежуточное соединение 65</p>	 <p data-bbox="967 1115 1110 1155">Соединение 17</p>
	<p data-bbox="858 1279 1214 1319">7-бром-2-(1H-пиразол-4-ил)хиноксалин</p>

Промежуточное соединение 691



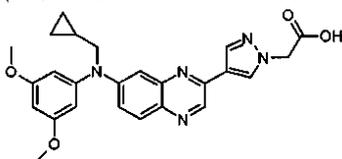
используемое для получения соединения 691 в соответствии с B14A, получали аналогичным способом:

Эксперимент осуществляли 4 раза с использованием следующих количеств.

Смесь соединения 137 (HCl соль) (2 г; 4,6 ммоль), 2-бромэтокси-трет-бутилдиметилсилан (1,3 мл; 7,4 ммоль) и K_2CO_3 (1,3 г; 9,3 ммоль) в CH_3CN (80 мл) перемешивали при $80^\circ C$ в течение 24 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органические слои объединяли, выделяли и промывали насыщенным соевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (12,3 г) очищали хроматографией на силикагеле ($SiOH$ 15-40 мкм, 450; подвижная фаза: градиент от 0,5% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH до 0,5% NH_4OH , 90% DCM, 10% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 6 г промежуточного соединения 691/

Пример A10.

Получение промежуточного соединения 24

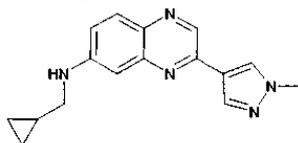


К раствору промежуточного соединения 65 (1,1 г; 2,25 ммоль) в ТГФ (15 мл) и H₂O (15 мл) добавляли гидроксид лития моногидрат (0,34 г; 4,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. ТГФ выпаривали и добавляли H₂O и HCl. Осадок фильтровали и сушили с получением 976 мг (94%) промежуточного соединения 24.

Промежуточное соединение, полученное в соответствии с описанным выше протоколом	Исходя из
<p>Промежуточное соединение 53</p>	

Пример A11.

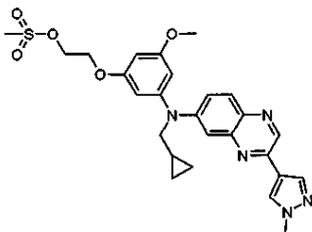
Получение промежуточного соединения 25



Раствор промежуточного соединения 2 (1 г; 0,35 ммоль), циклопропанметиламина (0,51 г, 6,9 ммоль) 1,1'-[1,1'-бинафталин]-2,2'-диил-бис-[1,1-дифенилфосфин] (0,215 г, 0,35 ммоль) и трет-бутоксид натрия (1,0 г, 10,4 ммоль) в этиленгликоль-диметилевоом эфире (15 мл) дегазировали при помощи N₂ в течение 10 мин. Затем добавляли ацетат палладия(II) (47% Pd) (77,6 мг, 0,35 ммоль) и реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения до 135°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем выливали в водный раствор K₂CO₃ и экстрагировали при помощи EtOAc. Органические слои объединяли и сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм; подвижная фаза, градиент от 10% DCM до 95% DCM/5% MeOH/0,1% NH₄OH). Чистые фракции собирали и упаривали с получением 710 мг (74%) промежуточного соединения 25. Т.пл.: 149°C (Kofler).

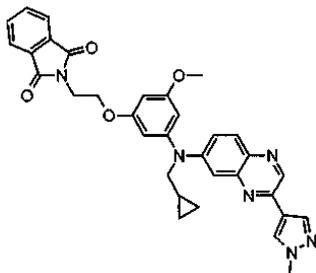
Пример A12.

а) Получение промежуточного соединения 26



Метансульфонилхлорид (61 мкл, 0,78 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 24 (0,13 г, 0,26 ммоль), Et₃N (0,18 мл, 1,3 ммоль) в DCM (10 мл) при 5°C в атмосфере N₂. Раствор перемешивали в течение 1,5 ч при 10°C. Раствор выливали в ледяную воду, органический слой экстрагировали, сушили (MgSO₄) и упаривали досуха при комнатной температуре с получением 137 мг промежуточного соединения 26.

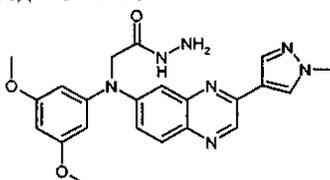
b) Получение промежуточного соединения 27



Раствор промежуточного соединения 26 (0,31 г; 0,0006 моль), фталимида (0,17 г, 0,0012 моль) и K_2CO_3 (0,21 г; 0,0015 моль) в 1-метил-2-пирролидиноне (10 мл) нагревали при $150^\circ C$ в течение 15 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали досуха. Осуществляли поглощение остатка в DCM, затем добавляли водный раствор K_2CO_3 (10%). Органический слой отделяли, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (Spherical $SiOH$, 10 мкм, 60 г PharmPrep MERCK; подвижная фаза 0,1% $NH_4OH/99\%$ DCM/1% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 212 мг (63%) промежуточного соединения 27.

Пример A13.

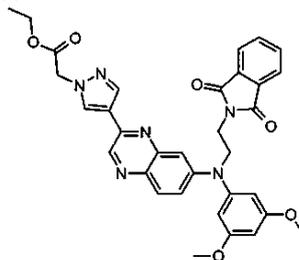
a) Получение промежуточного соединения 28



Гидразин моногидрат (2,57 мл, 0,083 моль) добавляли к раствору соединения 65 (3,71 г, 8,29 ммоль) в EtOH (35 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при температуре кипения с обратным холодильником. Снова добавляли гидразин моногидрат (2,57 мл, 0,083 моль) и смесь подвергали кипячению с обратным холодильником в течение 15 ч. После охлаждения до комнатной температуры осадок отфильтровывали, промывали при помощи EtOH и сушили с получением 2,6 г (72%) промежуточного соединения 28.

Пример A14.

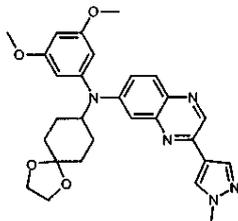
a) Получение промежуточного соединения 29



NaN (0,077 г; 2 ммоль) добавляли по порциям к раствору соединения 107 (0,63 г; 1,2 ммоль) в DMF (10 мл). Смесь перемешивали при $10^\circ C$ в течение 60 мин, затем добавляли этилбромацетат (0,16 мл, 1,45 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь выливали в воду и продукт экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали досуха. Остаток (1 г) кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок фильтровали и сушили с получением 0,55 г (75%) промежуточного соединения 29.

Пример A15.

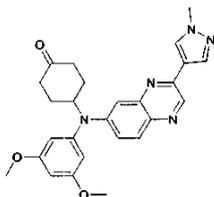
a) Получение промежуточного соединения 30



Смесь промежуточного соединения 2 (700 мг; 2,4 ммоль), промежуточного соединения 39 (781 мг; 2,66 ммоль), трет-бутоксид натрия (698 мг; 7,3 ммоль), 1,1'-[1,1'-бинафталин]-2,2'-диил-бис-[1,1-

дифенилфосфин] (151 мг; 0,24 ммоль) в диоксане (12 мл) дегазировали при комнатной температуре под потоком N_2 . Через 10 мин добавляли ацетат палладия(II) (109 мг; 0,48 ммоль) при комнатной температуре под потоком N_2 . Реакцию осуществляли в условиях микроволнового облучения при 130°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и фильтровали через целит. Целит промывали при помощи DCM. Органический слой декантировали, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 300 г MERCK; подвижная фаза 0,1% NH_4OH , 97% DCM, 3% i-PrOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 320 мг (26%) промежуточного соединения 30.

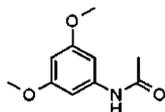
b) Получение промежуточного соединения 31



Промежуточное соединение 30 (300 мг, 0,598 ммоль) в HCl (3н.) (10,96 мл, 33 ммоль) и ТГФ (10 мл) перемешивали при 65°C в течение 2 ч, затем в течение 6 ч при 70°C и выливали на лед. Раствор подщелачивали при помощи K_2CO_3 в виде порошка и экстрагировали при помощи DCM. Органический слой сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали с получением 270 мг (98%) промежуточного соединения 31.

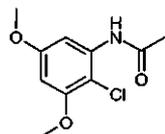
Пример А16.

a) Получение промежуточного соединения 32



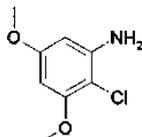
Укусный ангидрид (3,24 мл) добавляли по порциям в течение 10 мин к перемешиваемой суспензии 3,5-диметоксианилина (5 г, 32,64 ммоль) в толуоле (25 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 17 ч добавляли петролейный эфир и осадок собирали вакуумным фильтрованием и сушили в условиях вакуума. Неочищенный продукт (6,1 г, 96%) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

b) Получение промежуточного соединения 33



N-(3,5-Диметоксифенил)ацетамид(промежуточное соединение 32) (15 г, 76,8 ммоль) растворяли в AcOH (50 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли 32% водный раствор хлористо-водородной кислоты (41 мл, 461 ммоль). Добавляли раствор хлората натрия (3,5 г, 33 ммоль) в воде (4 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Реакционную смесь выливали на лед и воду и подщелачивали при помощи K_2CO_3 в виде порошка. Осадок отфильтровывали и промывали водой. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 300 г MERCK; подвижная фаза 80% DCM, 20% EtOAc) с получением 8,8 г (50%) промежуточного соединения 33.

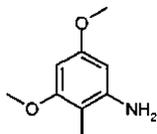
c) Получение промежуточного соединения 34



Гидроксид калия (10,7 г, 192 ммоль) добавляли к раствору N-(2-хлор-3,5-диметоксифенил)ацетамида (промежуточное соединение 33) (8,8 г, 38,3 ммоль) в EtOH (500 мл) и воде (50 мл) и реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 18 ч. После охлаждения добавляли воду (~30 мл) и EtOH удаляли в вакууме. Остаток затем распределяли между водой и диэтиловым эфиром. Органический слой отделяли, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали с получением 7 г (97%) промежуточного соединения 34 (белое твердое вещество).

Пример А17.

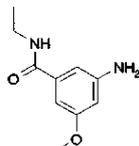
Получение промежуточного соединения 35



Смесь 2,4-диметокси-6-нитротолуола (2 г, 10,1 ммоль) и никеля (2 г) в MeOH (30 мл) гидрировали при давлении 3 бар в течение 6 ч. Продукт фильтровали через слой целита, который промывали 3 раза раствором MeOH/DCM (50/50). Объединенные фильтраты упаривали досуха с получением 1,68 г (99%) промежуточного соединения 35.

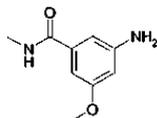
Пример A18.

а) Получение промежуточного соединения 36



Смесь 3-амино-5-метоксибензойной кислоты (300 мг, 1,8 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (292 мг, 2,1 ммоль), гидрохлорида N-этил-N'-(3-диметиламинокарбодиимида) (413 мг, 2,1 ммоль) и этиламина (2,7 мл, 5,4 ммоль, 2 М в MeOH) в диметилформамиде (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривали в условиях вакуума и остаток распределяли между DCM и водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали дополнительным количеством DCM. Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя при помощи 2% MeOH/DCM. Фракции, содержащие искомый продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 150 мг (43%) промежуточного соединения 36 (бесцветное масло).

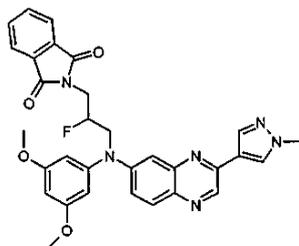
б) Получение промежуточного соединения 135



Смесь 3-амино-5-фторбензойной кислоты (10 г; 64,5 ммоль), метиламина в ТГФ (96,7 мл; 193,4 ммоль), гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (14,8 г; 77,4 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (10,5 г; 77,4 ммоль) в N,N-диметилформамиде (150 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в 1 н раствор гидроксида натрия и добавляли DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Водный слой нейтрализовали при помощи концентрированной HCl и экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха с получением 5 г 3-амино-5-метокси-N-метил-бензамида (промежуточное соединение 135).

Пример A19.

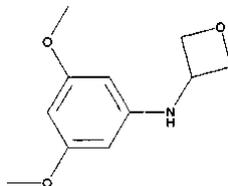
Получение промежуточного соединения 37



Раствор дезоксофтора в толуоле (0,478 ммоль; 0,176 мл) добавляли по каплям к раствору соединения 124 (0,159 ммоль; 90 мг) в DCM (8 мл) при 5°C под потоком N₂. Через 5 мин добавляли EtOH (1 каплю). Смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч, затем в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли DCM, смесь подщелачивали 10% раствором K₂CO₃ и органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Полученный остаток (0,090 г) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15/40 мкм, 30 г; подвижная фаза: градиент от 100% DCM до 97% DCM/3% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали. Остаток (0,070 г, 77%) кристаллизовали из диэтилового эфира/CH₃CN, фильтровали и сушили в вакууме с получением 0,055 г (60%) промежуточного соединения 37.

Пример A20.

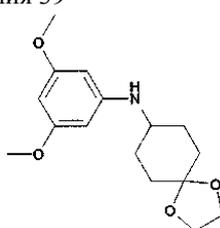
Получение промежуточного соединения 38



В круглодонной колбе, 3,5-диметоксибензенамин (500 мг, 3,26 ммоль), 3-оксетанон (588 мг, 8,16 ммоль) и уксусную кислоту (374 мкл, 6,53 ммоль) разбавляли в MeOH (21 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли цианоборогидрид натрия (410 мг, 6,53 ммоль) в MeOH (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем добавляли NaOH 3н. (15 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь распределяли между водой и DCM. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток (1 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм; подвижная фаза 100% DCM). Искомые фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 377 мг (55%) промежуточного соединения 38 (бесцветное масло).

Пример A21.

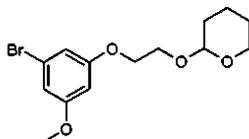
Получение промежуточного соединения 39



Цианоборогидрид натрия (4,55 г, 72,5 ммоль) добавляли к раствору 3,5-диметоксианилина (3,7 г, 24,15 ммоль), 1,4-циклогександион моно-этиленкетала (15 г, 96,6 ммоль) и уксусной кислоты (5,5 мл, 96 ммоль) в CH₃CN (50 мл) при комнатной температуре (наблюдали экзотерму). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли водный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали два раза при помощи EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и сушили. Остаток (21 г) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (нестандартный SiO₂, 15-40 мкм, 90 г; подвижная фаза: градиент от 100% DCM до 7% CH₃OH/93% DCM). Чистые фракции собирали и упаривали досуха с получением 4,2 г (59%) промежуточного соединения 39.

Пример A22.

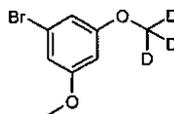
Получение промежуточного соединения 42



Раствор 3-бром-5-метоксифенола (3,12 г; 15,4 ммоль), 2-(2-бромэтокситетрагидро-2H-пирана (2,66 мл; 16,9 ммоль) и K₂CO₃ (1,63 г; 11,8 ммоль) нагревали при 80°C в CH₃CN (40 мл) в течение ночи. Раствор охлаждали и смесь выливали в охлажденную воду, продукт экстрагировали при помощи EtOAc, органический слой промывали при помощи H₂O и сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха (5,5 г). Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 200 г; подвижная фаза 80% циклогексана, 20% EtOAc). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 3,7 г (73%) промежуточного соединения 42.

Пример A23.

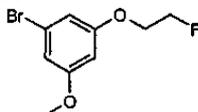
Получение промежуточного соединения 43



Гидрид натрия (1,03 г, 25,86 ммоль) добавляли по порциям к раствору 3-бром-5-метоксифенола (3,5 г, 17,24 ммоль) в DMF (20 мл) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 0,5 ч, затем добавляли по каплям раствор дейтерированного йодметана (1,29 мл, 20,69 ммоль) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 5°C, затем давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали с получением 4 г промежуточного соединения 43, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Пример A24.

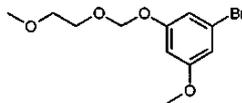
Получение промежуточного соединения 44



Раствор 3-бром-5-метоксифенола (2 г, 9,85 ммоль), 1-бром-2-фторэтана (1,56 г, 0,012 моль) и K_2CO_3 (1,4 г, 10 ммоль) нагревали при $80^\circ C$ в CH_3CN (30 мл) в течение ночи. Раствор охлаждали и смесь выливали в охлажденную воду, продукт экстрагировали при помощи Et_2O . Органический слой сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали досуха с получением 2,27 г промежуточного соединения 44, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Пример A25.

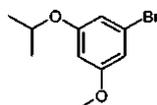
Получение промежуточного соединения 45



В атмосфере N_2 при $10^\circ C$ основание Хунига (9,64 мл; 55,16 ммоль) добавляли к раствору 3-бром-5-метоксифенола (5,6 г, 27,58 ммоль) в ТГФ (100 мл). Добавляли 2-метоксиэтоксиметилхлорид (CAS 3970-21-6) (6,3 мл, 55,16 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор выливали в охлажденную воду и продукт экстрагировали при помощи $EtOAc$. Органический слой сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали досуха с получением 8 г (99,6%) промежуточного соединения 45, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Пример A26.

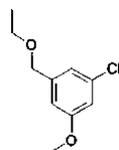
Получение промежуточного соединения 46



Раствор 3-бром-5-метоксифенола (0,3 г, 1,5 ммоль), 2-иодпропана (0,21 мл, 1,6 ммоль) и K_2CO_3 (1,63 г, 12 ммоль) нагревали при $80^\circ C$ в CH_3CN (20 мл) в течение 24 ч. Раствор охлаждали и смесь выливали в охлажденную воду, продукт экстрагировали при помощи $EtOAc$. Органический слой промывали при помощи H_2O и сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали досуха с получением 350 мг (97%) промежуточного соединения 46, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии

Пример A26A.

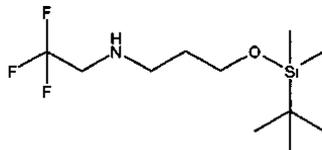
Получение промежуточного соединения 136



NaN (0,74 г; 18,4 ммоль) добавляли по порциям к раствору (3-хлор-5-метоксифенил)метанола (2,9 г; 16,7 ммоль) в N,N -диметилформамиде (30 мл) при $5^\circ C$ под потоком N_2 . Реакционную смесь перемешивали при $5^\circ C$ в течение 1 ч. Затем добавляли по каплям этилийодид (0,96 мл; 12 ммоль) при $5^\circ C$ под потоком N_2 . Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли $EtOAc$. Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали досуха с получением 0,8 г (25%) промежуточного соединения 136.

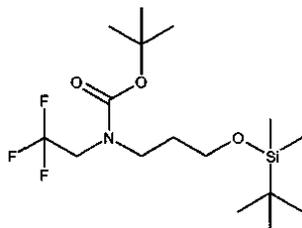
Пример A27.

а) Синтез промежуточного соединения 66



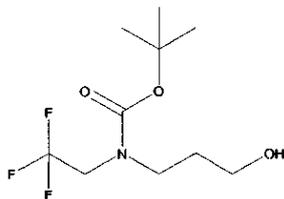
Смесь (3-бромпропокси)-трет-бутилдиметилсилана (20 г; 79 ммоль) и 2,2,2-трифторэтиламина (31 мл; 395 ммоль) в $DMSO$ (140 мл) нагревали при $80^\circ C$ в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и смесь экстрагировали при помощи Et_2O . Органический слой сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали досуха с получением 19,5 г (91%) промежуточного соединения 66.

b) Синтез промежуточного соединения 67



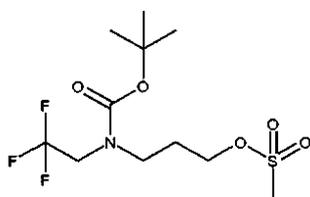
Ди-трет-бутил-дикарбонат (7,96; 36,5 ммоль), триэтиламин (6 мл; 43,11 ммоль) и N,N-диметил-4-аминопиридин (202 мг; 1,7 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 66 (9 г; 33,16 ммоль) в DCM (90 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, разбавляли при помощи DCM и воды. Органический слой декантировали, промывали последовательно водой, раствором HCl (0,5н.) и водным раствором K₂CO₃ (10%). Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха с получением 11,3 г (92%) промежуточного соединения 67.

c) Синтез промежуточного соединения 68



Смесь промежуточного соединения 67 (10,8 г; 29,1 ммоль) и тетрабутиламмонийфторида (34,9 мл 1 М раствора в ТГФ; 34,9 ммоль) в ТГФ (80 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали при помощи DCM. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 80 г; подвижная фаза, градиент от 99% DCM, 1% MeOH до 96% DCM, 4% MeOH). Чистые фракции собирали и упаривали досуха с получением 3,65 г (49%) промежуточного соединения 68.

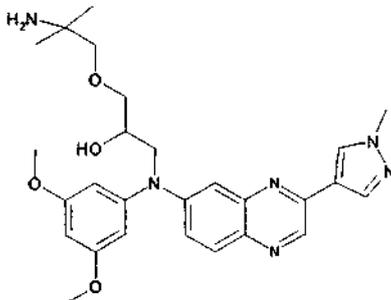
d) Синтез промежуточного соединения 69



Метансульфонилхлорид (431 мкл; 5,8 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 68 (1 г; 3,9 ммоль) и триэтиламина (811 мкл; 5,8 ммоль) в DCM (15 мл) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали досуха и полученное промежуточное соединение 69 использовали без дополнительной очистки на следующей стадии

Пример A28.

a) Получение промежуточного соединения 70

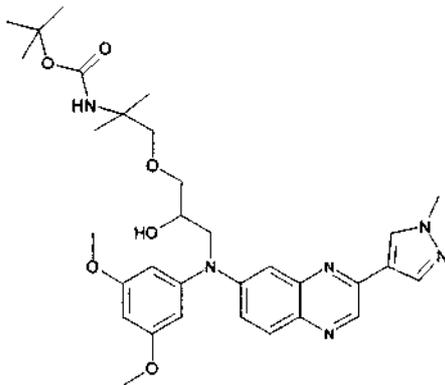


Эксперимент осуществляли 5 раз с использованием следующего количества.

NaN (0,25 г; 5,4 ммоль) добавляли по порциям к раствору 2-амино-2-метил-1-пропанола (1,54 мл; 16,1 ммоль) в N,N-диметилформамиде (12 мл) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 15 мин. Затем добавляли по каплям соединение 76 (1,4 г; 3,35 ммоль) при 5°C под потоком N₂. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха с получением 10,5 г остатка, который очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный

SiOH, 15-40 мкм, 300 г; подвижная фаза 1% NH₄OH, 90% DCM, 10% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 3,6 г (42%) промежуточного соединения 70.

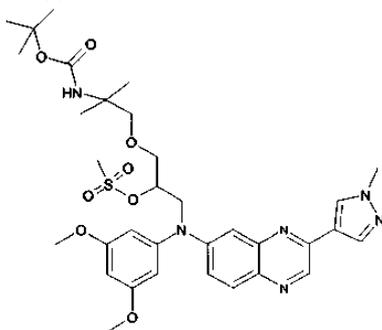
b) Получение промежуточного соединения 71



Ди-трет-бутилдикарбонат (0,24 г; 1,1 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 70 (0,62 г; 1,1 ммоль) и NaHCO₃ (0,19 г; 2,3 ммоль) в диоксане (15 мл) и воде (15 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли

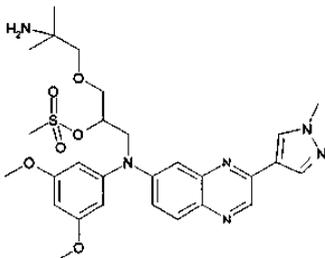
DCM. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (0,8 г) очищали хроматографией на силикагеле (SiOH, 5 мкм 150×30 мм; подвижная фаза 0,2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 0,59 г (85%) промежуточного соединения 71.

c) Получение промежуточного соединения 72



Метансульфонилхлорид (0,96 мл; 12,4 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 71 (2,7 г; 4,45 ммоль) и триэтиламина (1,86 мл; 13,35 ммоль) в DCM (25 мл) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч, давая температуре повыситься до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли DCM. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (4,1 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 20-45 мкм, 450 г; подвижная фаза 0,2% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 3 г (100%) промежуточного соединения 72.

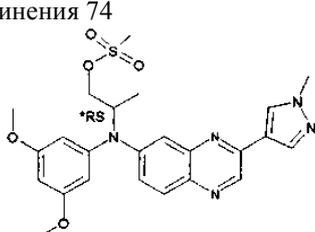
d) Получение промежуточного соединения 73



Трифторуксусную кислоту (0,97 мл; 13,1 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 72 (0,6 г; 0,87 ммоль) в DCM (12,5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выливали в ледяную воду и добавляли DCM. Смесь подщелачивали при помощи раствора NaHCO₃ и органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали с получением 597 мг промежуточного соединения 73, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Пример А29.

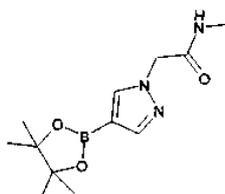
Получение промежуточного соединения 74



Метансульфонилхлорид (3,32 мл; 42,9 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 606 (6 г; 14,3 ммоль) и триэтиламина (10 мл; 71,5 ммоль) в DCM (240 мл) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 5°C и давали нагреться до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли DCM. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха с получением 9,6 г промежуточного соединения 74, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии

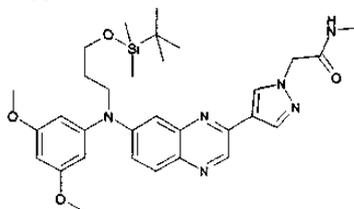
Пример А30.

а) Получение промежуточного соединения 75



NaH (11,4 г; 82,5 ммоль) добавляли по порциям к раствору 4,4,5,5-тетраметил-2-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,2-диоксаборолана (4 г; 20,6 ммоль) в ацетоне (60 мл) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 15 мин. Затем добавляли по каплям N-метил-2-бромацетамид (6,3 г; 41,3 ммоль) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Осадок отфильтровывали и промывали при помощи DCM. Фильтрат упаривали досуха, осуществляли поглощение в DIPE/диэтиловом эфире и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Осадок отфильтровывали и промывали при помощи DCM. Фильтрат упаривали досуха с получением 9 г промежуточного соединения 75, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

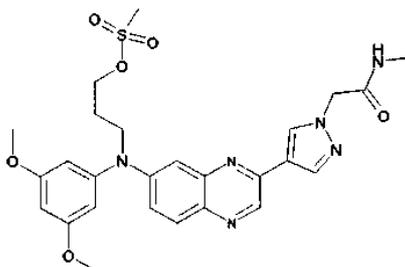
б) Получение промежуточного соединения 76



Смесь промежуточного соединения 14 (5,7 г; 11,7 ммоль), промежуточного соединения 75 (N-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-ацетамид) (6,2 г; 23,5 ммоль), фосфата калия (7,5 г; 35,2 ммоль) и дидициклогексил(2',6'-диметокси[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (0,482 г; 1,2 ммоль) в диоксане (140 мл) и H₂O (60 мл) перемешивали при комнатной температуре под потоком N₂. Через 10 мин добавляли по порциям Pd₂(dba)₃ (1 г; 1,2 ммоль) при комнатной температуре под потоком N₂. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду. Смесь фильтровали через слой целита®, промывали при помощи DCM. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (8,3 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 20-40 мкм, 450 г; подвижная фаза 0,1% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 3,5 г (51%) промежуточного соединения 76.

Пример А31.

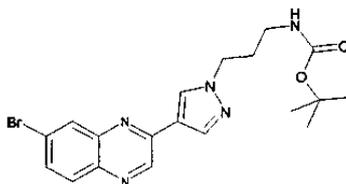
Получение промежуточного соединения 77



Метансульфонилхлорид (0,73 мл; 9,4 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 614 (1,5 г; 3,15 ммоль) и триэтиламина (2,2 мл; 15,7 ммоль) в DCM (40 мл) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 5°C и давали температуре повыситься до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли DCM. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха с получением 2,5 г промежуточного соединения 77, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

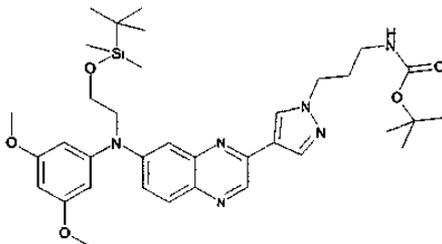
Пример А32.

а) Получение промежуточного соединения 78



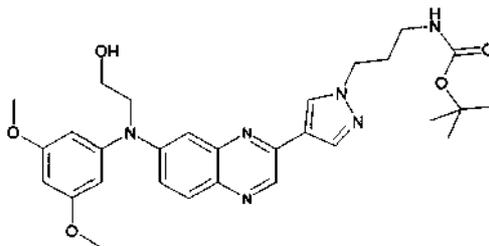
NaH (0,44 г; 10,9 ммоль) добавляли по порциям к раствору 7-бром-2-(1H-пиразол-4-ил)хиноксалина (1,5 г; 5,45 ммоль) в N,N-диметилформамиде (40 мл) при 0°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 15 мин. Затем добавляли по каплям N-(3-бромпропил)-1,1-диметилэтиловый эфир карбаминной кислоты (2,6 г; 10,9 ммоль) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой, диэтиловым эфиром, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали с получением 1,3 г промежуточного соединения 78, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

б) Получение промежуточного соединения 79



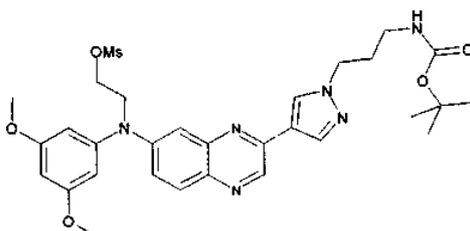
В инертной атмосфере, раствор ацетата палладия (0,11 г; 0,48 ммоль), рацемического 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (0,3 г; 0,48 ммоль) добавляли при комнатной температуре к раствору промежуточного соединения 41 (3,3 г; 10,6 ммоль), промежуточного соединения 78 (4,2 г; 9,63 ммоль) и карбоната цезия (3,8 г; 11,6 ммоль) в диметоксизтане (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 3 дней. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду, добавляли 10% раствор K₂CO₃ и EtOAc. Смесь фильтровали через слой целита®. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (8,5 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 20-40 мкм, 450 г; подвижная фаза 0,1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 3,3 г (52%) промежуточного соединения 79.

с) Получение промежуточного соединения 80



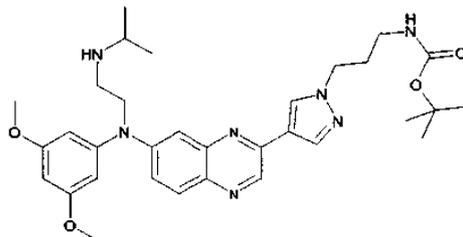
1 М раствор тетрабутиламмонийфторида в ТГФ (5,5 мл; 5,5 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 79 (3,3 г; 5 ммоль) в ТГФ (60 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Смесь подщелачивали при помощи 10% раствора K_2CO_3 и органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток кристаллизовали из диэтилового эфира/ CH_3CN . Осадок отфильтровывали, сушили в вакууме с получением 2 г (73%) промежуточного соединения 80.

d) Получение промежуточного соединения 81



Метансульфонилхлорид (0,85 мл/ 10,9 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 80 (2 г; 3,65 ммоль) и триэтиламина (2,54 мл; 18,2 ммоль) в DCM (50 мл) при $5^\circ C$ под потоком N_2 . Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при $5^\circ C$ и давали температуре повыситься до комнатной температуры в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли DCM. Органический слой отделяли, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали досуха с получением 2,5 г промежуточного соединения 81, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

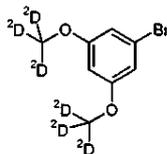
e) Получение промежуточного соединения 82



Смесь промежуточного соединения 81 (2,5 г; 4 ммоль) и изопропиламина (5,2 мл; 59,9 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) нагревали при $100^\circ C$ в герметично закрытом сосуде в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали раствором $NaHCO_3$, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали досуха. Остаток (3 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный $SiOH$, 20-40 мкм, 450 г; подвижная фаза от 0,1% NH_4OH , 95% DCM, 5% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 1,1 г (47%) промежуточного соединения 82.

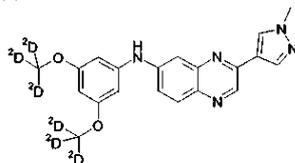
Пример A33.

а) Получение промежуточного соединения 83



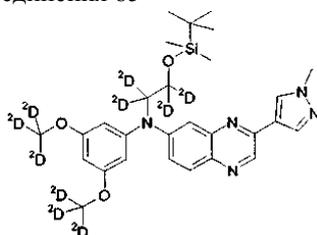
Смесь 5-бром-бензол-1,3-диола (7,3 г; 38,6 ммоль), карбоната цезия (37,75 г; 115,9 ммоль) и йодметана- D_3 (4,8 мл; 77,25 ммоль) в CH_3CN (150 мл) перемешивали при $80^\circ C$ в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали с получением 5,3 г промежуточного соединения 83, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

b) Получение промежуточного соединения 84



В инертной атмосфере раствор ацетата палладия (0,21 г; 0,9 ммоль), рацемического 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (0,57 г; 0,9 ммоль) добавляли при комнатной температуре к раствору промежуточного соединения 5 (2 г; 10,6 ммоль), промежуточного соединения 83 (2,45 г; 11 ммоль) и трет-бутоксид натрия (2,64 г; 27,4 ммоль) в диоксане (150 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 дней. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Смесь фильтровали через слой целита®. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (6 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 300 г; подвижная фаза 0,1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали. Остаток (4 г) кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывали, сушили в вакууме с получением 3,6 г (90%) промежуточного соединения 84. Т.пл.: 198°C (DSC).

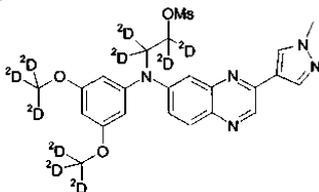
c) Получение промежуточного соединения 85



NaN (0,107 г; 2,69 ммоль) добавляли по порциям к промежуточному соединению 84 (0,49 г; 1,35 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч. Затем добавляли по каплям раствор дейтерированного (2-бромэтокси)(1,1-диметилэтил)диметилсилана (дейтерированный вариант CAS 86864-60-0; получен известным способом дейтерирования) (0,65 г; 2,7 ммоль) при 5°C под потоком N₂. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли и промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали с получением 0,88 г промежуточного соединения 85, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Пример A34.

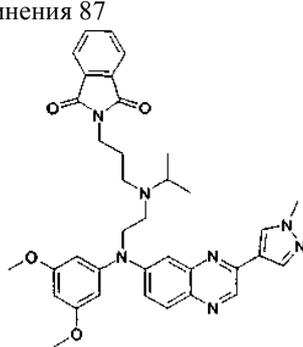
Получение промежуточного соединения 86



Метансульфонилхлорид (0,17 мл, 2,1 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 617 (0,294 г, 0,7 ммоль) и триэтиламина (0,49 мл, 3,5 ммоль) в DCM (5 мл) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 5°C и давали температуре повыситься до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли DCM. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха с получением 0,45 г промежуточного соединения 86, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Пример А35.

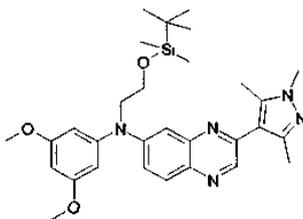
Получение промежуточного соединения 87



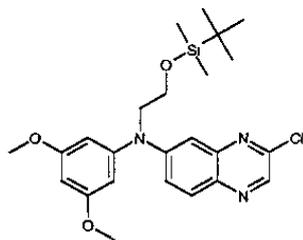
Смесь соединения 4 (1,3 г; 2,9 ммоль), N-(3-бромпропил) фталимида (1,56 г; 5,8 ммоль) и K_2CO_3 (0,805 г; 5,8 ммоль) в CH_3CN (100 мл) перемешивали при $80^\circ C$ в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (0,566 г) очищали хроматографией на силикагеле ($SiOH$, 15-40 мкм, 50 г; подвижная фаза 0,1% NH_4OH , 96% DCM, 4% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 1,26 г (34%) промежуточного соединения 87.

Пример А36А.

Получение промежуточного соединения 88



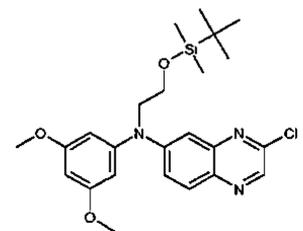
Смесь промежуточного соединения 88b



(см. А4с-2) (0,53 г; 1,1 ммоль), 1,3,5-триметил-4-(трибутилстаннил)-1H-пиразола (Synthesis, (13), 1949-1958; 2001) (1,33 г; 3,33 ммоль) и тетракис-(трифенилфосфин)палладия(0) (0,064 г; 0,055 ммоль) в толуоле (3 мл) перемешивали при $160^\circ C$ в течение 40 мин с использованием одномодового микроволнового устройства (Biotage). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный $SiOH$, 40 мкм; подвижная фаза: градиент от 90% DCM, 10% гептана до 100% DCM, затем 99% DCM 1% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 0,41 г (68%) промежуточного соединения 88.

Промежуточное соединение 88а.

Раствор тетрабутиламмонийфторида (3,016 ммоль; 3,016 мл) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 88b



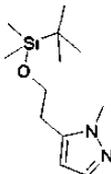
(2,742 ммоль; 1,30 г) в ТГФ (25 мл).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, добавляли EtOAc и органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($SiO_2=30$ г-15/40 мкм). Элюент: CH_2Cl_2 100 до CH_2Cl_2 98/MeOH 2 с получением промежуточного соединения 88а.

Альтернативные пиразольные производные, которые можно использовать в описанном выше протоколе, можно получить следующим способом:

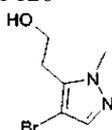
А)

а) Получение промежуточного соединения 125



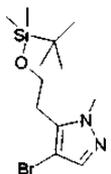
н-Бутиллитий 1,6 М в гексане (33,5 мл; 53,6 ммоль) добавляли по каплям к раствору 1-метилпиразола (4 г; 48,8 ммоль) в ТГФ (66 мл) при -78°C под потоком N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 0°C , затем к раствору добавляли (2-бромэтокси)-трет-бутилдиметилсилан (12,5 мл; 58,5 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 1 ч. Температуру реакционной смеси давали повыситься до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (16 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 20-45 мкм, 1000 г; подвижная фаза 65% гептана, 35% EtOAc). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 3 г (25%) промежуточного соединения 125.

б) Получение промежуточного соединения 126



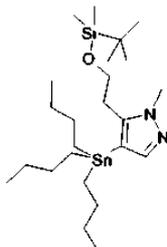
Пиридинийбромид пербромид 95% (3,5 г; 10,8 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 125 (2,6 г; 10,8 ммоль) в MeOH (130 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель выпаривали и остаток выливали в воду и 10% раствор K_2CO_3 . Добавляли DCM и органический слой отделяли, сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (2,5 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 20-40 мкм, 300 г; подвижная фаза 0,1% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 2 г (92%) промежуточного соединения 126.

с) Получение промежуточного соединения 127



трет-Бутилдиметилсиланхлорид (1,9 г; 12,7 ммоль), имидазол (1,6 г; 23,4 ммоль) последовательно добавляли к раствору промежуточного соединения 126 (2 г; 9,7 ммоль) в N,N-диметилформамиде (7 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали при помощи Et_2O . Органический слой декантировали, промывали водой, затем насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (SiOH, 10-40 мкм, 90 г; подвижная фаза от 100% DCM до 97% DCM, 3% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 2,8 г (90%) промежуточного соединения 127.

д) Получение промежуточного соединения 128

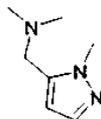


Раствор н-бутиллития 1,6 М в гексане (0,22 мл; 0,35 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 127 (0,102 г; 0,32 ммоль) в Et_2O (1,5 мл) при -78°C под потоком N_2 . Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем к раствору добавляли хлорид трибутилолова (0,095 мл; 0,35 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли Et_2O . Органический слой отделяли, сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (0,160 г) очищали хроматографией на силикагеле (Spherical SiOH,

10 мкм, 60 г; подвижная фаза 80% гептана, 20% EtOAc). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 0,055 г (32%) промежуточного соединения 128.

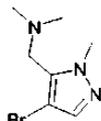
В)

а) Получение промежуточного соединения 129



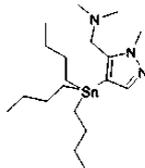
Раствор н-бутиллития 1,6 М в гексане (25 мл; 40,2 ммоль) добавляли по каплям к раствору 1-метилпиразола (3 мл; 35,5 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -78 °С под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при 0°С, затем к раствору добавляли соль Эшенмозера (8,1 г; 43,85 ммоль) при -78°С и перемешивали в течение 1 ч. Температуре реакционной смеси давали повыситься до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали с получением 3,1 г промежуточного соединения 129.

б) Получение промежуточного соединения 130



Бромид пиридиния пербромид 95% (6,9 г; 21,6 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 130 (3 г; 21,6 ммоль) в MeOH (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 1 ч и комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель выпаривали и остаток выливали в воду и 10% раствор K₂CO₃. Добавляли DCM и органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (3,1 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 20-40 мкм, 450 г; подвижная фаза 0,1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 1,35 г (29%) промежуточного соединения 130.

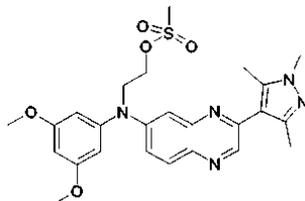
с) Получение промежуточного соединения 131



Раствор н-бутиллития 1,6 М в гексане (0,8 мл; 1,26 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 130 (0,25 г; 1,15 ммоль) в Et₂O/ТГФ (1/2) (3 мл) при -78°С под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем к раствору добавляли хлорид трибутилолова (1,58 мл; 5,8 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли Et₂O. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха с получением 0,52 г промежуточного соединения 131, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Пример А36В.

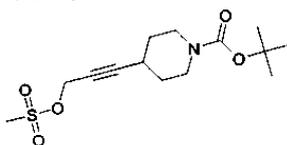
Получение промежуточного соединения 89



Метансульфонилхлорид (0,066 мл; 0,85 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 622 (0,185 г; 0,43 ммоль), триэтиламина (0,14 мл; 0,98 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (0,005 г; 0,043 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 5°С под потоком N₂. Температуре реакционной смеси давали повыситься до комнатной температуры в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли DCM. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха с получением 0,26 г (желтое масло) промежуточного соединения 89, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Пример А37.

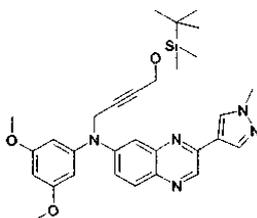
Получение промежуточного соединения 91



Метансульфонилхлорид (1 мл; 12,8 ммоль) добавляли по каплям к раствору 1,1-диметилэтилового эфира 4-(3-гидрокси-1-пропинил)-1-пиперидинкарбоновой кислоты (2 г; 8,5 ммоль), триэтиламина (1,8 мл; 12,8 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (10,4 г; 85 ммоль) в DCM (20 мл) при 5°C под потоком N₂. Температуре реакционной смеси давали повыситься до комнатной температуры в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли DCM. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха с получением 1,41 г промежуточного соединения 91, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Пример А38.

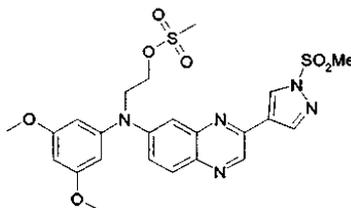
Получение промежуточного соединения 92



NaH (0,24 г; 6 ммоль) добавляли по порциям к промежуточному соединению 3 (1 г; 3 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Затем добавляли по каплям 1-метансульфонат 4-[[[1,1-диметилэтил]диметилсилил]окси]-2-бутин-1-ола (4,2 г; 15 ммоль) под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли и промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (4,2 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH 15-40 мкм, 300 г; подвижная фаза 60% гептана, 4% MeOH, 36% EtOAc). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 0,185 г (11%) промежуточного соединения 92.

Пример А39.

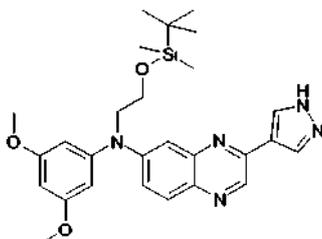
Получение промежуточного соединения 93

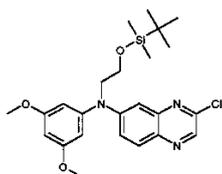


Метансульфонилхлорид (9,9 мл; 127,7 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 2 (10 г; 25,55 ммоль), триэтиламина (24,9 мл; 178,8 ммоль) в DCM (400 мл) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли DCM. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха с получением 17,6 г промежуточного соединения 93, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Пример А40.

Получение промежуточного соединения 94

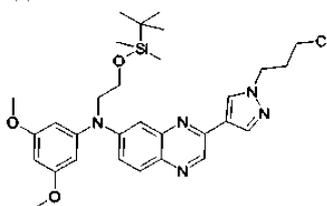




(см. A4с-2)(9,5 г; 20 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,2-диоксаборолан (4,3 г; 22 ммоль), фосфат калия (8,5 г; 40 ммоль) в диоксане (1 л) и воде (120 мл) дегазировали при помощи N₂ в течение 15 мин, затем добавляли S-Phos (0,83 г; 2 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (7,6 г; 6,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, добавляли EtOAc и отфильтровывали через слой целита®. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток (18,5 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH 20-45 мкм, 1000 г; подвижная фаза 96% DCM, 4% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 5,1 г (51%) промежуточного соединения 94.

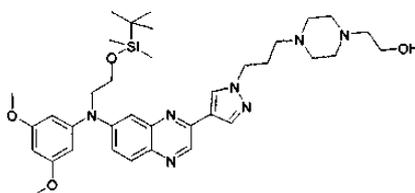
Пример A41.

а) Получение промежуточного соединения 95



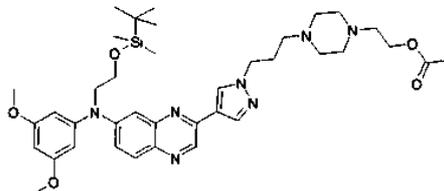
NaH (0,2 г; 4,75 ммоль) добавляли по порциям к промежуточному соединению 94 (2 г; 4 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Затем добавляли по каплям 1-бром-3-хлорпропан (0,5 мл; 4,75 ммоль) под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли и промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали с получением 2,5 г промежуточного соединения 95, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

б) Получение промежуточного соединения 96



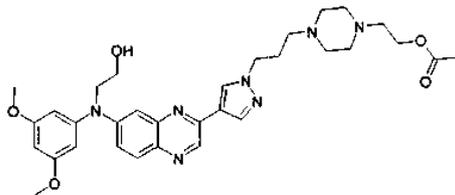
Смесь промежуточного соединения 95 (1,1 г; 1,48 ммоль), 1-(2-гидроксиэтил)пиперазина (0,407 г; 2,95 ммоль), K₂CO₃ (1,92 г; 14,74 ммоль) в CH₃CN (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха с получением 0,9 г промежуточного соединения 96, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

с) Получение промежуточного соединения 97



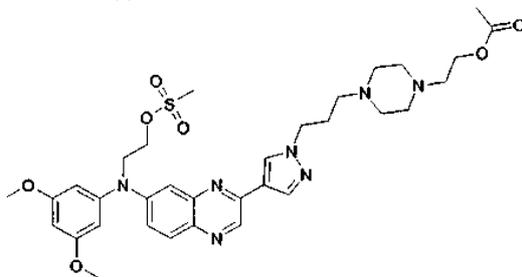
Смесь промежуточного соединения 96 (0,56 г; 0,83 ммоль), ацетилхлорида (0,12 мл; 1,66 ммоль), триэтиламина (0,27 мл; 1,9 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (0,01 г; 0,083 ммоль) перемешивали в DCM (10 мл) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали до комнатной температуры в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли DCM. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха с получением 0,85 г промежуточного соединения 97, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

d) Получение промежуточного соединения 98



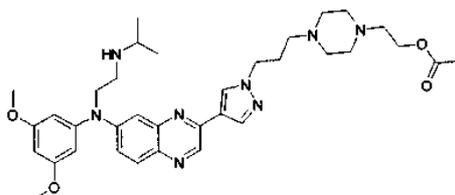
1 М раствор тетрабутиламмонийфторида в ТГФ (2,5 мл, 2,5 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 97, (0,75 г, 0,84 ммоль) в ТГФ (5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь выливали в ледяную воду, подщелачивали при помощи 10% раствора K_2CO_3 и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Добавляли DCM и небольшое количество MeOH, затем нерастворимую фракцию отфильтровывали и фильтрат упаривали. Остаток и осадок объединяли и растворяли в DCM. Органический слой промывали водой, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (0,5 г) очищали хроматографией на силикагеле (SiOH, 15-40 мкм, 90 г; подвижная фаза от 0,3% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH до 1% NH_4OH , 90% DCM, 10% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 0,238 г (47%) промежуточного соединения 98.

e) Получение промежуточного соединения 99



Метансульфонилхлорид (0,1 мл; 1,3 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 98 (0,19 г; 0,26 ммоль) и триэтиламина (0,11 мл; 0,78 ммоль) в DCM (5 мл) при 5°C под потоком N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли DCM. Органический слой отделяли, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали досуха с получением 0,51 г промежуточного соединения 99-AAA, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

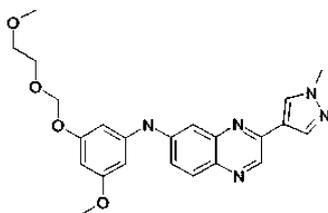
f) Получение промежуточного соединения 100



Смесь промежуточного соединения 99 (0,51 г; 0,26 ммоль) и изопропиламина (5,9 мл; 68,9 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) нагревали при 100°C в герметично закрытом сосуде в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, добавляли DCM. Органический слой отделяли, промывали, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали досуха. Остаток (0,59 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 30 г; подвижная фаза 0,7% NH_4OH , 93% DCM, 7% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 0,09 г (54%) промежуточного соединения 100.

Пример A42.

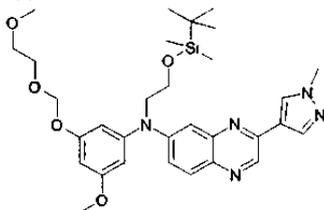
a) Получение промежуточного соединения 101



Смесь промежуточного соединения 5 (3 г; 13,3 ммоль), промежуточного соединения 45 (3,9 г; 13,3 ммоль), трет-бутоксид натрия (3,9 г; 40 ммоль) и 1,1'-[1,1'-бинафталин]-2,2'-диил-бис-[1,1-дифенилфосфина] (0,83 г; 1,33 ммоль) в этиленгликоль-диметилево эфире (100 мл) дегазировали при

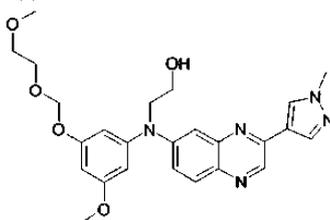
помощи N_2 в течение 10 мин. Добавляли ацетат палладия(II) (0,3 г; 1,33 ммоль) и смесь перемешивали при $90^\circ C$ в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в H_2O и DCM. Смесь отфильтровывали через слой целита®. Фильтрат экстрагировали при помощи DCM. Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали досуха с получением 5 г неочищенного соединения. Остаток очищали хроматографией на силикагеле ($SiOH$, 20-45 мкм, 40 г; Подвижная фаза 0,1% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 3,6 г (62%) промежуточного соединения 101.

b) Получение промежуточного соединения 102



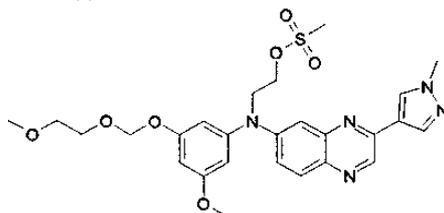
NaH (0,37 г; 9,2 ммоль) добавляли по порциям к раствору промежуточного соединения 101 (2 г; 4,6 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) при $5^\circ C$ под потоком N_2 . Реакционную смесь перемешивали при $5^\circ C$ в течение 30 мин. Затем добавляли по каплям (2-бромэтокси)-трет-бутилдиметилсилан (1,3 мл; 6 ммоль) при $5^\circ C$ под потоком N_2 . Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали досуха с получением 3 г промежуточного соединения 102.

c) Получение промежуточного соединения 103



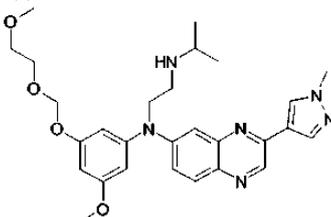
1 М раствор тетрабутиламмонийфторида в ТГФ (5 мл; 5 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 102 (3 г; 5 ммоль) в ТГФ (50 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Смесь выливали в ледяную воду, подщелачивали при помощи 10% раствора K_2CO_3 и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили ($MgSO_4$) и растворитель выпаривали досуха. Остаток (3 г) очищали хроматографией на силикагеле ($SiOH$, 15-40 мкм, 40 г; подвижная фаза 0,1% NH_4OH , 95% DCM, 5% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 2,2 г (61%) промежуточного соединения 103.

d) Получение промежуточного соединения 104



Метансульфонилхлорид (0,7 мл; 9,2 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 103 (2,2 г; 4,6 ммоль), триэтиламина (1,6 мл; 11,5 ммоль) в DCM (30 мл) при $5^\circ C$ под потоком N_2 . Реакционную смесь перемешивали при $10^\circ C$ в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли DCM. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали досуха с получением 2,8 г промежуточного соединения 104, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

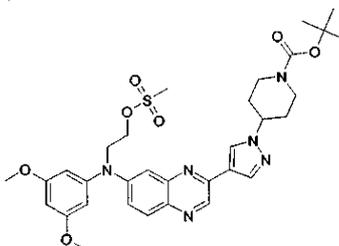
e) Получение промежуточного соединения 105



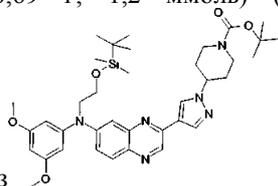
Смесь промежуточного соединения 104 (2 г; 3,6 ммоль) и 2-пропанамина (1,6 мл; 17,9 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) нагревали при 100°C в герметично закрытом сосуде в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток (2,2 г) очищали хроматографией на силикагеле (SiOH, 15-40 мкм, 40 г; подвижная фаза 0,1% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 0,8 г (43%) промежуточного соединения 105.

Пример A43.

Получение промежуточного соединения 107



Метансульфонилхлорид (0,19 мл; 2,4 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 625 (0,69 г; 1,2 ммоль) (полученное в соответствии с процедурой, описанной в В39, исходя

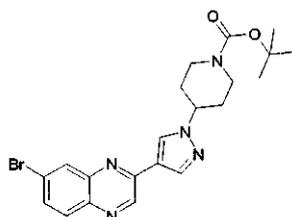


из соединения 625, которое получают в соответствии с процедурой, описанной в A2c), исходя из промежуточного соединения 41 и промежуточного соединения 106), триэтиламина (0,4 мл; 3 ммоль) в DCM (10 мл) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли DCM. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха с получением 0,8 г промежуточного соединения 107 в виде оранжевого масла, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Промежуточное соединение 107 преобразовывали в соединение 650 в соответствии с процедурой, описанной в В3 (первый альтернативный протокол).

Пример A43A.

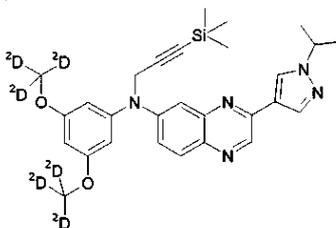
Получение промежуточного соединения 106



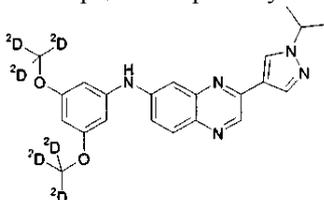
NaH (0,3 г; 7,2 ммоль) добавляли по порциям к раствору 7-бром-2-(1H-пиразол-4-ил)хиноксалина (1,6 г; 6 ммоль) в N,N-диметилформамиде (100 мл) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч. Затем добавляли по каплям 4-метилсульфилокси-1-пиперидинкарбоксилат CAS [141699-59-4] (3,5 г; 12,6 ммоль) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 100°C. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (8,4 г) очищали хроматографией на силикагеле (Не-стандартный, SiOH, 20-40 мкм; 450 г; подвижная фаза 0,1% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 3,7 г (67%) промежуточного соединения 106 (желтое масло).

Пример А44.

Получение промежуточного соединения 109



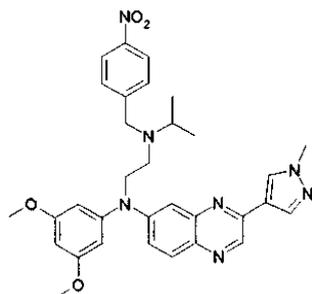
NaH (0,29 г; 7,4 ммоль) добавляли по порциям к промежуточному соединению 108



(1,5 г; 3,7 ммоль) (полученное в соответствии с процедурой, описанной в А33b) в N,N-диметилформамиде (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем добавляли по каплям 3-бром-(1-триметилсилил)-1-пропин (1,6 мл; 10,2 ммоль) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли и промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (2 г) очищали хроматографией на силикагеле (SiOH 15-40 мкм, 80 г подвижная фаза 98% DCM, 2% MeOH) с получением 1,4 г промежуточного соединения 109.

Пример А45.

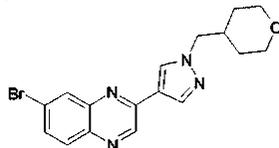
Получение промежуточного соединения 110



Смесь соединения 4 (0,5 г; 1,2 ммоль), 4-нитробензилбромида (0,29 г; 1,35 ммоль) и K₂CO₃ (0,24 г; 51,8 ммоль) в CH₃CN (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (0,8 г) очищали хроматографией на силикагеле (неподвижный SiOH, 5 мкм, 150×30 мм; подвижная фаза: градиент от 71% гептана, 1% MeOH, 28% EtOAc до 20% MeOH, 80% EtOAc). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 0,34 г (52%) промежуточного соединения 110.

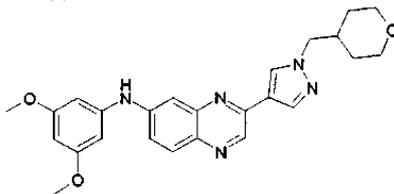
Пример А46.

а) Получение промежуточного соединения 113



NaH (0,52 г; 13 ммоль) добавляли по порциям к 7-бром-2-(1H-пиразолил-4-ил)хиноксалину (3 г; 11 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч. Затем добавляли по каплям 4-бромметилтетрагидропиран (2,4 мл; 13 ммоль) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч, затем давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли и промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток кристаллизовали из DIPE и CH₃CN. Осадок фильтровали и сушили с получением 2,6 г (64%) промежуточного соединения 113.

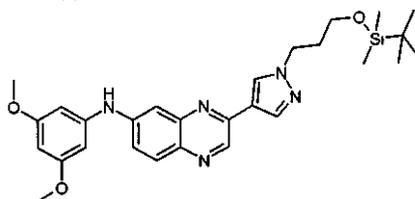
b) Получение промежуточного соединения 112



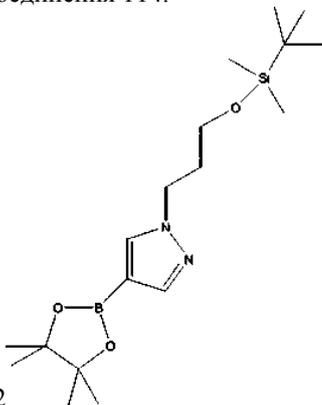
В инертной атмосфере, раствор ацетата палладия (0,08 г; 0,35 ммоль), рацемического 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (0,22 г; 0,35 ммоль) добавляли при комнатной температуре к раствору промежуточного соединения 113 (2,6 г; 7 ммоль), 3,5-диметоксианилина (1 г; 7 ммоль) и трет-бутоксид натрия (2 г; 21 ммоль) в диоксане (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду и добавляли DCM. Смесь фильтровали через слой целита®. Органический слой промывали водой, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (3,5 г) очищали хроматографией на силикагеле (SiOH, 15-40 мкм, подвижная фаза 98% DCM, 2% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 1,6 г (63%) промежуточного соединения 112.

Пример А47.

a) Получение промежуточного соединения 114



Промежуточное соединение 13 (9 г; 28,5 ммоль), промежуточное соединение 132 (20,9 г; 57 ммоль), фосфат калия (12,1 г; 57 ммоль) в диоксане (200 мл) и воде (80 мл) дегазировали при помощи N₂ в течение 15 мин, затем добавляли S-Phos (1,2 г; 2,9 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (1,3 г, 1,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, добавляли EtOAc и фильтровали через слой целита®. Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток (28 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH 20-45 мкм, 1000 г; подвижная фаза 99% DCM, 1% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 13,6 г (92%) промежуточного соединения 114.

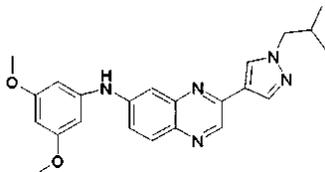


Промежуточное соединение 132

получали следующим способом.

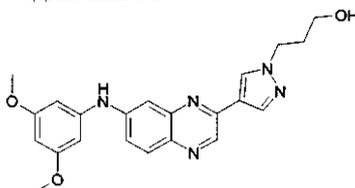
NaH (77,3 ммоль; 3 г) добавляли к раствору 4,4,5,5 тетраметил-2-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,2-диоксаборолана (10 г; 51,5 ммоль) в N,N-диметилформамиде (150 мл) при комнатной температуре под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли по каплям раствор (3-бромпропокси)-трет-бутилдиметилсилана (18,5 мл; 77,3 ммоль) при комнатной температуре под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали с получением 23,8 г (70%) промежуточного соединения 132, которое использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение



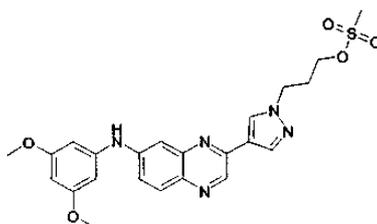
получали в соответствии с протоколом, описанным выше для промежуточного соединения 114.

b) Получение промежуточного соединения 115



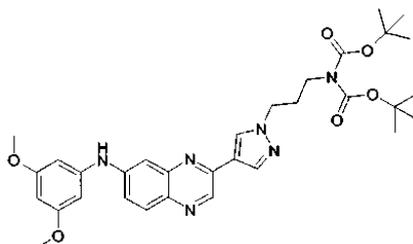
1 М раствор тетрабутиламмонийфторида в ТГФ (24 мл; 24 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 114 (12,5 г; 24 ммоль) в ТГФ (250 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь выливали в ледяную воду, подщелачивали при помощи 10% раствора K_2CO_3 и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывали и сушили с получением 8,8 г (90%) промежуточного соединения 115. Т.пл.: 118°C (Kofler).

c) Получение промежуточного соединения 116



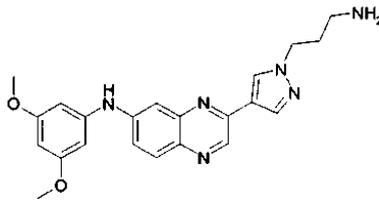
Метансульфонилхлорид (1,9 мл; 24,7 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 115 (2 г; 5 ммоль), триэтиламина (4,9 мл; 34,5 ммоль) в DCM (80 мл) при 5°C под потоком N_2 . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли DCM. Органический слой отделяли, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали досуха с получением 3,4 г промежуточного соединения 116, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

d) Получение промежуточного соединения 117



NaH (0,42 г; 10,4 ммоль) добавляли по порциям к ди-трет-бутил-иминокарбоксилату (2,3 г; 10,4 ммоль) в N,N -диметилформамиде (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 30 мин. Затем добавляли по каплям промежуточное соединение 116 (2,5 г; 5,2 ммоль) под потоком N_2 . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли и промывали насыщенным солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (4 г) очищали хроматографией на силикагеле (15-40 мкм; 80 г; подвижная фаза 98% DCM, 20% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 1,7 г (54%) промежуточного соединения 117.

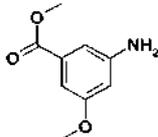
е) Получение промежуточного соединения 118



Трифторуксусную кислоту (3 мл; 39,7 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 117 (1,5 г; 2,5 ммоль) в DCM (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, подщелачивали при помощи 10% раствора K_2CO_3 , добавляли EtOAc. Слои разделяли, затем водный слой упаривали досуха. Остаток растворяли в MeOH. Осадок отфильтровывали и фильтрат упаривали досуха. Остаток растворяли в DCM. Осадок отфильтровывали и фильтрат упаривали досуха с получением 0,45 г (45%) промежуточного соединения 118. Т.пл.: 96°C (Kofler).

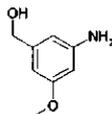
Пример А48.

а) Получение промежуточного соединения 119



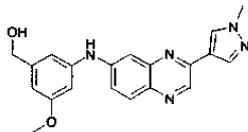
Тионилхлорид (26 мл; 359 ммоль) добавляли по каплям к раствору 3-амино-5-метоксибензойной кислоты (10 г; 59,82 ммоль) в MeOH (150 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали, промывали при помощи DIPE и сушили в вакууме при 50°C с получением 8,6 г (79%) промежуточного соединения 119 (белое твердое вещество).

б) Получение промежуточного соединения 120



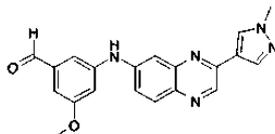
Раствор алюмогидрида лития 2,4 М в ТГФ (35,8 мл; 85,9 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 119 (8,62 г; 39,6 ммоль) в безводном ТГФ (150 мл) при 0°C под потоком N_2 . Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали при помощи NH_4Cl и перемешивали в течение 10 мин при 0°C. Осадок отфильтровывали и промывали при помощи EtOAc. Фильтрат отделяли и органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (6 г) очищали хроматографией на силикагеле (200 г; подвижная фаза: градиент от 100% DCM до 7% MeOH в DCM). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 3,26 г промежуточного соединения 120.

с) Получение промежуточного соединения 121



В инертной атмосфере раствор трис-(добензилацетон)палладия(0) (1,12 г; 1,2 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три-изопропил-1,1'-бифенила (1,28 г; 2,7 ммоль) добавляли при комнатной температуре к раствору промежуточного соединения 2 (3,52 г; 12,2 ммоль), промежуточного соединения 120 (3,3 г; 17,45 ммоль) и карбоната цезия (11,9 г; 36,49 ммоль) в t-BuOH (80 мл). Реакционную смесь перемешивали при 105°C в течение 1 ч с использованием одного одномодового микроволнового излучателя. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду (400 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Осадок отфильтровывали и промывали водой. Осадок растворяли в DCM/MeOH (95/5) и нерастворимый продукт отфильтровывали и сушили с получением 4,7 г промежуточного соединения 121, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

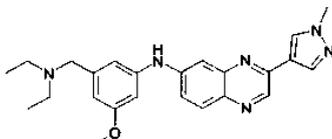
д) Получение промежуточного соединения 122



MnO_2 (5,65 г; 65 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 121 (4,7 г; 13 ммоль) в ТГФ (270 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцион-

ную смесь фильтровали через слой целита®. Фильтрат упаривали с получением 1,5 г (32%) промежуточного соединения 122, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

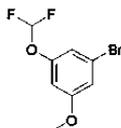
е) Получение промежуточного соединения 123



Промежуточное соединение 122 (0,3 г; 0,64 ммоль) и диэтиламин (0,14 г; 1,9 ммоль) добавляли к Pd/C 10% (0,05 г) и 0,2 мл 4% раствора тиофена в DIPE в MeOH/ТГФ (100 мл) под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в H₂ атмосфере (75 атм) до поглощения 1 экв. водорода. Реакционную смесь фильтровали через слой целита®. Фильтрат упаривали с получением 0,354 г промежуточного соединения 123.

Пример А49.

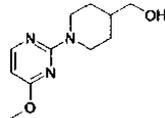
Получение промежуточного соединения 124



Смесь 3-бром-5-метоксифенола (2 г; 9,8 ммоль), карбоната цезия (6,4 г; 19,7 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) и воде (4 мл) дегазировали под потоком N₂ в течение 1 ч, затем добавляли натриевую соль 2-хлор-2,2-дифтор-уксусной кислоты (5,3 г; 34,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 дней. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли и промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (2,5 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 300 г; подвижная фаза: градиент от 95% гептана, 5% EtOAc до 90% гептана, 10% EtOAc). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 0,56 г (23%) промежуточного соединения 124.

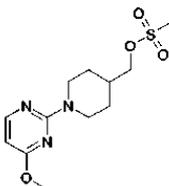
Пример А50.

а) Получение промежуточного соединения 133



Смесь 2-хлор-4-метоксипиримидина (1,24 г; 8,5 ммоль), 4-пиперидинметанола (1,2 г; 10,25 ммоль) и K₂CO₃ (2,4 г; 17 ммоль) в CH₃CN (15 мл) перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли DCM. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (1,8 г) очищали хроматографией на силикагеле (SiOH 15-40 мкм, 40 г; подвижная фаза 0,1% NH₄OH, 99% DCM, 1% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 1,6 г (83%) промежуточного соединения 133.

б) Получение промежуточного соединения 134

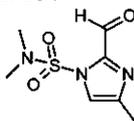


Метансульфонилхлорид (0,94 мл; 12,1 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 133 (0,54 г; 2,42 ммоль), триэтиламина (2,4 мл; 16,9 ммоль) в DCM (15 мл) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли DCM. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (1,1 г) очищали хроматографией на силикагеле (SiOH 15-40 мкм, 40 г; подвижная фаза от 99% DCM, 1% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 0,5 г (69%) промежуточного соединения 134.

Это промежуточное соединение использовали для получения соединения 839.

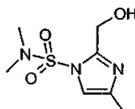
Пример А51.

а) Получение промежуточного соединения 137



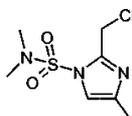
4-Метил-1-диметилсульфамоилимидазол (2,9 г, 15,6 ммоль) разбавляли в ТГФ (105 мл). Полученный раствор охлаждали до -78°C и добавляли по каплям 2 М раствор *n*-бутиллития в циклогексане (11,7 мл, 18,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C , добавляли *N,N*-диметилформамид (7,6 мл, 98 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C , затем давали нагреться до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали при помощи водного раствора NH_4Cl и затем выливали в воду и EtOAc . Органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением 3,7 г промежуточного соединения 137.

b) Получение промежуточного соединения 138



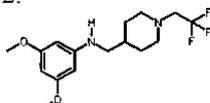
Смесь промежуточного соединения 137 (3,7 г; 17 ммоль) растворяли в MeOH (32 мл). Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли борогидрид натрия (0,6 г; 17 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C . Реакционную смесь затем концентрировали, выливали в воду и EtOAc . Органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением 2,9 г (78%) промежуточного соединения 138. Это соединение непосредственно использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

с) Получение промежуточного соединения 139



Промежуточное соединение 138 (3,2 г; 14,3 ммоль) растворяли в ТГФ (26 мл) и *N,N*-диметилформамиде (13 мл). Затем раствор охлаждали до 0°C и последовательно добавляли триэтиламин (4,1 мл; 28,6 ммоль), затем метансульфонилхлорид (1,3 мл; 17,2 ммоль) и хлорид лития (1,8 г; 43 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в EtOAc и воду. Органический слой промывали один раз насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток (3,5 г) очищали хроматографией на силикагеле (подвижная фаза: градиент от 100% DCM до 0,1% NH_4OH , 99% DCM , 1% MeOH). Чистые фракции собирали, растворитель выпаривали с получением 2,2 г (70%) промежуточного соединения 139, которое использовали для получения соединения 695.

Пример A52.

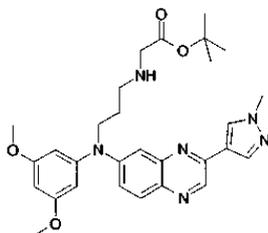


Получение

Смесь 3,5-диметоксиборной кислоты (18,5 г; 101,5 ммоль), 1-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиперидинметанамина (16,6 г; 61,7 ммоль), ацетата меди(II) (18,5 г; 101,5 ммоль) и триэтиламина (59,8 мл; 425 ммоль) в DCM (350 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь фильтровали и фильтрат упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (подвижная фаза: градиент от 89% петролейного эфира/11% этилацетата до 45% петролейного эфира/55% этилацетата). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 3,8 г (19%) соединения.

Пример A53.

Получение промежуточного соединения 142

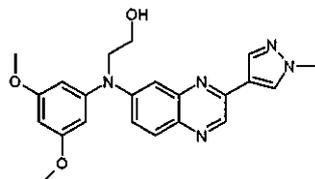


Смесь промежуточного соединения 15 (1,8 г; 3,6 ммоль) и трет-бутилового эфира глицина (2,5 г; 18 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (25 мл) перемешивали при 80°C в течение 6 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc . Органический слой отделяли и промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (2,52 г) очищали хроматографией на силикагеле (SiOH 20-45 мкм, 450 г; подвижная фаза 0,1% NH_4OH , 96% DCM , 4% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 0,96 г (50%) промежуточного соединения 142, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

В. Получение соединений.

Пример В1.

Получение соединения 1

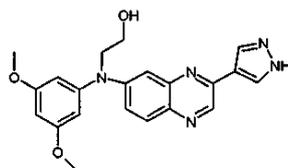


Тетрабутиламмонийфторид (38,5 мл, 38,5 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 9 (20 г, 38,5 ммоль) в ТГФ (350 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Смесь подщелачивали при помощи 10% раствора K_2CO_3 и органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток растирали в порошок из диэтилового эфира, фильтровали и сушили в вакууме с получением 11,7 г (75%) соединения 1. Т.пл.: 153°C (DSC).

Соединение 1 альтернативно получали с использованием следующей процедуры.

525 г (1,01 моль) промежуточного соединения 9 растворяли в смеси ТГФ (0,89 л), уксусной кислоты (2,68 л) и воды (0,89 л) и реакционную смесь перемешивали при 50°C до полного преобразования в спирт. Реакционную смесь упаривали досуха. Осуществляли поглощение остатка в DCM (3,68 л) и воду (3,68 л) и pH смеси доводили до 7 с использованием аммиака. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали при помощи DCM (0,5 л) и органические слои объединяли, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали досуха. Остаток кристаллизовали из толуола. Осадок отфильтровывали, промывали толуолом и сушили с получением 204 г (выход 49,8%) соединения 1.

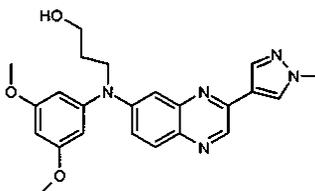
а) Получение соединения 2



Смесь промежуточного соединения 47 (1,50 г; 2,476 ммоль), HCl 3н. (2 мл) в диоксане (25 мл) нагревали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду. Добавляли EtOAc и смесь подщелачивали при помощи водного раствора K_2CO_3 (10%). Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали. Соединение растирали в порошок из диэтилового эфира, фильтровали и сушили в вакууме с получением 0,790 г (81%) соединения 2. Т.пл.: 169°C (DSC).

Пример В2.

а) Получение соединения 3



Тетрабутиламмонийфторид (14,6 мл, 14,6 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 11 (6,5 г, 12,2 ммоль) в ТГФ (100 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Смесь подщелачивали при помощи водного раствора K_2CO_3 (10%) и органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали досуха с получением 7,8 г неочищенного соединения, которое очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 20-45 мкм, 450 г MATREX; подвижная фаза 0,1% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH). Чистые фракции собирали и упаривали с получением 4,9 г (96%) соединения 3. Соединение кристаллизовали из Et_2O/CH_3CN , осадок фильтровали и сушили с получением 4,37 г (85%) соединения 3. Т.пл.: 168°C (Kofler).

Соединение 3 также альтернативно получали с использованием следующей процедуры.

Промежуточное соединение 11 (167,2 г; 313 ммоль) добавляли к смеси уксусной кислоты (846 мл), ТГФ (282 мл) и воды (282 мл) и смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч и упаривали досуха. Неочищенное соединение 3 использовали без дополнительной очистки для получения промежуточного соединения 17а.

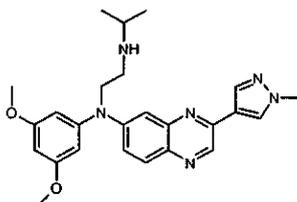
Соединение 3 также альтернативно получали с использованием следующей процедуры В2b.

б) HCl/i-PrOH (11,3 мл; 56,5 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения

18 (8,5 г; 16,87 ммоль) в CH_3OH (100 мл) при 10°C и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. К раствору добавляли ледяную воду и раствор подщелачивали при помощи NH_4OH . Продукт экстрагировали при помощи DCM. Органический слой сушили (MgSO_4) и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH , 15-40 мкм, 200 г; подвижная фаза, 97% DCM, 3% CH_3OH , 0,1% NH_4OH). Чистые фракции собирали и упаривали досуха с получением 3,7 г (52%) соединения 3 и 1,2 г неочищенной фракции. Эту неочищенную фракцию очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH , 15-40 мкм, 300 г MERCK; подвижная фаза 0,5% NH_4OH , 97% DCM, 3% CH_3OH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 700 мг (10%) соединения 3.

Пример В3.

Получение соединения 4



Смесь промежуточного соединения 10 (8,7 г; 17,99 ммоль) и изопропиламина (61,3 мл, 719,68 ммоль) нагревали при 90°C в течение 3 ч в герметично закрытом сосуде. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и смесь упаривали досуха. Добавляли DCM и воду и органический слой отделяли, промывали водой, сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (8 г) кристаллизовали из $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, фильтровали и сушили в условиях вакуума при 60°C с получением 6,68 г (83%) соединения 4. Т.пл.: 142°C (DSC).

Соединение 4 альтернативно получали с использованием следующей процедуры.

Смесь промежуточного соединения 10 (322 г; 666 ммоль) и 2-пропанамина (196,8 г; 3,3 моль) в ацетонитриле (2,66 л) нагревали при 100°C в герметично закрытом сосуде в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до ~30% исходного объема. Добавляли воду (1,5 л), 2-метилтетрагидрофуран (2,5 л) и NaHCO_3 (50 г). Слои разделяли, органический слой промывали раствором 50 г NaHCO_3 в воде (1 л), сушили (MgSO_4), фильтровали на силикагеле и упаривали досуха. Остаток кристаллизовали из 2-пропанола. Осадок отфильтровывали, сушили в вакууме с получением 257,2 г (86,5%) соединения 4.

Соединение 4 альтернативно получали с использованием следующей процедуры.

Промежуточное соединение 3 (20,0 г; 55,3 ммоль), затем тетра-N-бутиламмонийбромид (9,06 г; 27,7 ммоль) добавляли при 2°C в инертной атмосфере к раствору гидроксида калия (46,6 г; 830 ммоль) в ТГФ (387 мл) и воде (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч перед добавлением по порциям N-(2-хлорэтил)-2-пропанамина HCl (CAS[6306-61-2]) и затем при 50°C до полного преобразования. Добавляли воду, слои разделяли и органический слой концентрировали, осуществляли поглощение в DCM/воду,

нейтрализовали при помощи HCl до нейтрального pH. Органический слой промывали водой, сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали досуха с получением 2 6,6 г соединения 4.

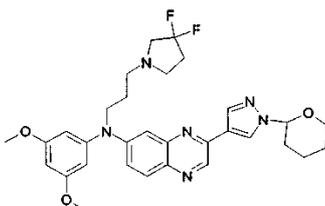
Соединение 4 в виде соли HCl (.1 HCl) получали с использованием следующей процедуры.

К перемешиваемой смеси 2-метилтетрагидрофурана (1,5 л) и KOH (140 г, 250 ммоль) добавляли воду (30 мл). Затем добавляли промежуточное соединение 3 (60 г, 166 ммоль) и тетрабутиламмонийбромид (13,4 г, 41 ммоль) и смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч при перемешивании. Затем добавляли N-(2-хлорэтил)-2-пропанамина HCl (CAS[6306-61-2]) (48 г, 299 ммоль) в 1 порцией. Смесь перемешивали в течение 18 ч при 50°C . После завершения преобразования к реакционной смеси добавляли воду (600 мл). Слои разделяли и органический слой концентрировали. Остаток растворяли в 2-пропаноле (120 мл) и добавляли HCl в 2-пропаноле при 60°C . После охлаждения HCl -соль выделяли фильтрованием. После сушки при 50°C в вакуумной сушильной печи HCl -соль получали с 83% выходом (соединение 4а).

К 51,69 г (107 ммоль) HCl соли с предыдущей стадии добавляли воду (258 мл) и DCM (258 мл). pH реакционной смеси доводили с использованием гидроксида аммония (17,25 мл) до pH 9,5. Слои разделяли и органический слой концентрировали. Остаток кристаллизовали из 2-пропанола (258 мл). После сушки при 50°C в условиях вакуума соединение 4 получали с выходом 91% (43,4 г).

Пример В3А.

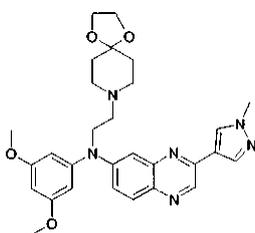
Получение соединения 6



Промежуточное соединение 48 (7,2 г; 12,7 ммоль), гидрохлорид 3,3-дифторпирролидина (7,3 г; 50,7 ммоль), карбонат натрия (6,72 г; 63,42 ммоль), йодид калия (2,1 г; 12,7 ммоль) в 1-бутаноле (220 мл) нагревали до 90°C в течение 15 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в H₂O/K₂CO₃ и экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 35-40 мкм, Grace Resolv; подвижная фаза: градиент от 100% DCM до 95% DCM, 5% MeOH, 0,1% NH₄OH). Фракцию, содержащую желаемый продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 3,2 г (44%) соединения 6.

Пример В3В.

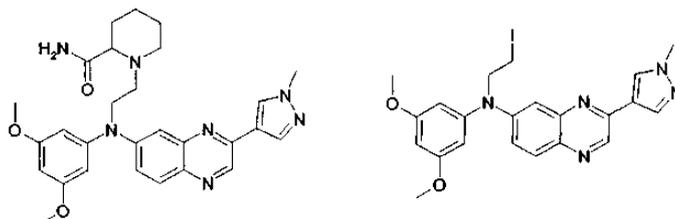
Получение соединения 580



Смесь промежуточного соединения 10 (2,8 г; 5,8 ммоль) и 1,4-диокса-8-азаспиро[4-5]декана (1,5 г; 18 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (10 мл) в герметично закрытой пробирке нагревали при 140°C с использованием одного одномодового микроволнового излучателя (Biotage Initiator EXP 60) в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали досуха. Неочищенный продукт (6 г) очищали хроматографией на силикагеле (15-40 мкм 300 г; подвижная фаза 0,2% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали досуха с получением 1,9 г (61%) соединения 580.

Пример В3С.

Получение соединений 666 и 665

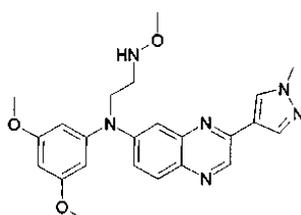


Смесь промежуточного соединения 10 (0,3 г; 0,6 ммоль), 2-пиперидин-2-карбоксамид (0,32 г; 2,5 ммоль), йодида калия (0,1 г; 0,6 ммоль) и карбоната натрия (0,41 г; 4,4 ммоль) в 1-бутаноле (12 мл) перемешивали при 85°C в течение 4 дней. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток (0,33 г) очищали при помощи препаративной ЖХ на (нестандартный, SiOH 15-40 мкм, 30 г, подвижная фаза: градиент от 0,1% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH до 0,1% NH₄OH, 96% DCM, 4% MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали. Первый продукт (0,1 г) кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок фильтровали и сушили с получением 0,081 г (25%) соединения 665. Т.пл.: 206°C (Kofler).

Второй продукт (0,1 г) кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок фильтровали и сушили с получением 0,082 г (25%) соединения 666. Т.пл.: 163°C (Kofler).

Пример В3D.

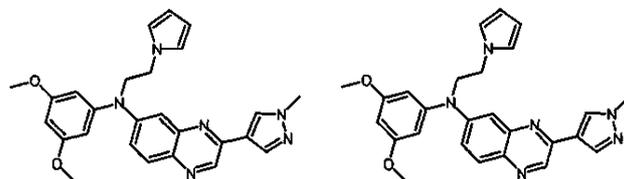
Получение соединения 677



Промежуточное соединение 10 (1,3 г; 2,7 ммоль), гидрохлорид метоксиламина (2,3 г; 26,9 ммоль) в триэтиламин (15 мл; 107,5 ммоль) нагревали при 90 °С в течение 5 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь выливали в ледяную воду. Органический слой отделяли и промывали водой, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (2 г) очищали хроматографией на силикагеле ($SiOH$, 15-40 мкм, 300 г; подвижная фаза, 96% DCM, 4% *i*-PrOH). Чистые фракции собирали и концентрировали. Остаток (0,38 г) кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок фильтровали и сушили с получением 0,32 г (27%) соединения 677. Т.пл.: 177°C (DSC).

Пример В3Е.

Получение соединения 923 (свободное основание) и соединения 886 (HCl соль)



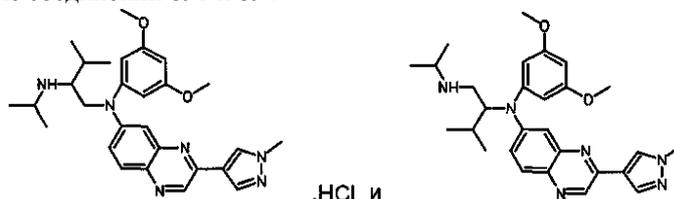
и

в виде HCl соли.

Смесь промежуточного соединения 10 (1,0 г; 2,07 ммоль) и 3-пирролина (628 мкл, 8,3 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) нагревали при 90°C в течение 90 мин в микроволновом устройстве biotage. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и смесь упаривали досуха. Добавляли DCM и воду и органический слой отделяли, промывали водой, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле (5 мкм, подвижная фаза: градиент от NH_4OH 0,2%, DCM 98%, MeOH 2% до NH_4OH 0,8%, DCM 92%, MeOH 8%). Полученные в результате элюирования фракции упаривали и остаток растворяли в DCM и перемешивали при комнатной температуре при продувке воздухом в течение 24 ч. Растворитель выпаривали с получением желтого пенообразного вещества, которое хроматографировали на силикагеле ($SiOH$ 10 мкм 60 г, подвижная фаза 0,1% NH_4OH , 98% DCM, 2% MeOH). Фракции, содержащие искомый продукт, упаривали с получением 100 мг (11%) соединения 923. Это соединение преобразовывали в HCl соль в MeOH. Осадок отфильтровывали, промывали при помощи MeOH и сушили с получением 41 мг (4%) соединения 886.

Пример В3F.

Получение соединений 891 и 894



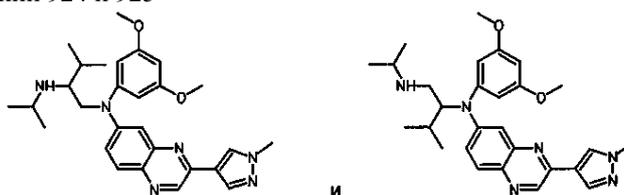
.HCl и

соединение 891

соединение 894

в виде HCl соли.

Получение соединений 924 и 925



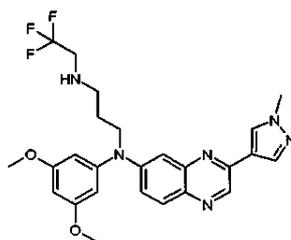
соединение 924

соединение 925

Смесь промежуточного соединения 143 (622 мг, 1,2 ммоль) в изопропиламин (8,06 мл, 94,6 ммоль) нагревали при 120°C в герметично закрытом сосуде в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли DCM. Органический слой промывали водой, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали с получением желтого масла. Этот остаток очищали хроматографией на силикагеле (5 мкм, подвижная фаза: градиент от 100% DCM до 0,7% NH_4OH , 93% DCM, 7% MeOH). Фракции, содержащие искомый продукт, собирали и упаривали с получением 33 мг (6%) соединения 924 и 40 мг (7%) соединения 925. Соединение 924 преобразовывали в HCl соль в MeOH. Осадок отфильтровывали, промывали при помощи Et_2O и сушили с получением 25 мг (4%) соединения 891. Соединение 925 преобразовывали в HCl соль в MeOH. Растворитель выпаривали, остаток растирали в порошок в Et_2O , отфильтровывали, промывали при помощи Et_2O и сушили с получением 51 мг (7%) остатка. Эту фракцию брали для поглощения в MeOH и перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Растворитель выпаривали досуха. Продукт растирали в порошок и сушили с получением 24 мг (3%) соединения 894.

Пример В4.

а) Получение соединения 5



Раствор промежуточного соединения 17а (0,2 г; 0,402 ммоль) в 2,2,2-трифторэтиламине (2 мл; 25 ммоль) нагревали при 90°C в герметично закрытой пробирке в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду. Добавляли EtOAc и органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (Spherical SiOH, 10 мкм, 60 г PharmPrep MERCK; подвижная фаза 98% DCM, 2% CH₃OH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (0,14 г, 69%) кристаллизовали из смеси DiPE/диэтиловый эфир/пентан (1/1/1). Осадок фильтровали и сушили в вакууме с получением 0,134 г (67%) соединения 5. Т.пл.: 126°C (DSC).

Соединение 5 также альтернативно получали с использованием следующей процедуры В4b.

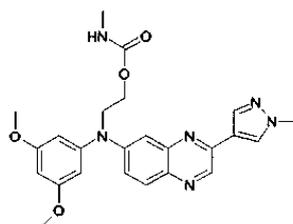
б) 3 М HCl (60 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 17 (9,49 ммоль; 5,7 г) в CH₃OH (120 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли при помощи DCM и выливали на ледяной раствор K₂CO₃ (10%). Смесь перемешивали в течение 30 мин и органический слой декантировали, промывали водой, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали при помощи ВЭЖХ. Остаток (5,3 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 300 г MERCK; подвижная фаза 0,1% NH₄OH, 98% DCM, 2% CH₃OH). Чистые фракции собирали и упаривали досуха. Маслянистый остаток (3,93 г, 83%) кристаллизовали из смеси DiPE/диэтиловый эфир/CH₃CN. Осадок отфильтровывали и сушили с получением 3,7 г (78%) соединения 5.

Соединение 5 также альтернативно получали с использованием следующей процедуры.

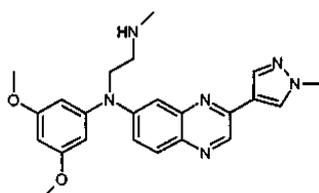
Смесь промежуточного соединения 17 (268,5 г; 447 ммоль) и трифторуксусной кислоты (0,5 л) в DCM (2,24 л) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и затем при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали досуха, осуществляли поглощение в толуол (0,3 л) и упаривали снова. Остаток растворяли в DCM (3 л) и воде (2 л) и pH доводили до нейтрального значения при помощи аммиака. Слои разделяли, водный слой экстрагировали при помощи DCM (0,3 л) и органические слои объединяли и упаривали досуха. Остаток растворяли в EtOAc (1,5 л) и перемешивали в течение 1 ч со смесью силикагеля (275 г). Силикагель отфильтровывали, промывали при помощи EtOAc и фильтрат упаривали досуха с получением 226 г соединения 5. Это соединение кристаллизовали из 2-пропанола, фильтровали и сушили с получением 180,8 г (80%) соединения 5.

Пример В4А.

Получение соединения 7



и соединения 8



Раствор метиламина в абсолютном этиловом спирте (5,15 мл, 33 мас.%/масс, 41,4 ммоль) добавляли по каплям к суспензии промежуточного соединения 10 (2 г, 4,1 ммоль), K₂CO₃ (2,86 г, 20,7 ммоль) в безводном CH₃CN (40 мл) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 80°C в течение ночи в герметично закрытом сосуде. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду. Добавляли EtOAc и органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (1,85 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 300 г MERCK; подвижная фаза: градиент от 0,1%

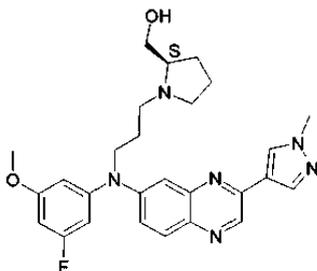
NH_4OH , 95% DCM, 5% MeOH до 0,1% NH_4OH , 90% DCM, 10% MeOH). Искомые фракции собирали и растворители выпаривали с получением 0,30 г фракции I (15%) и 1,25 г фракции II (72%).

Фракцию I кристаллизовали из диэтилового эфира, фильтровали и сушили в вакууме с получением 0,240 г (12%) соединения 7. Т.пл.: 160-162°C.

Фракцию II брали для поглощения в DCM и водном растворе K_2CO_3 (10%). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем органический слой отделяли, сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали. Продукт кристаллизовали из диэтилового эфира/ CH_3CN , фильтровали и сушили в условиях вакуума при 60°C с получением 1,05 г (59%) соединения 8. Т.пл.: 180-182°C (Kofler).

Пример В4В.

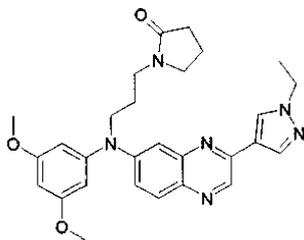
Получение соединения 679



Смесь промежуточного соединения 3-{(3-фтор-5-метоксифенил)[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]амино}пропилметансульфоната, полученного в соответствии с А3 (0,35 г; 0,72 ммоль), (S)-(+)-2-пирролидинметанола (0,1 мл; 1 ммоль) и триэтиламина (0,4 мл; 2,9 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (1 мл) нагревали при 140°C в течение нескольких дней в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли и промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (0,12 г) очищали хроматографией на силикагеле (SiOH 5 мкм; подвижная фаза: градиент от 0,52% NH_4OH , 98% DCM, 2% MeOH до 0,8% NH_4OH , 92% DCM, 8% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 0,031 г (9%) соединения 679.

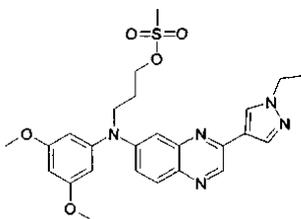
Пример В4С.

Получение соединения 694



в виде HCl соли.

NaN (0,24 г; 5,9 ммоль) добавляли по порциям к 2-пирролидинону (0,46 мл; 5,9 ммоль) в N,N -диметилформамиде (30 мл) при 5°C под потоком N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч, затем добавляли промежуточное соединение

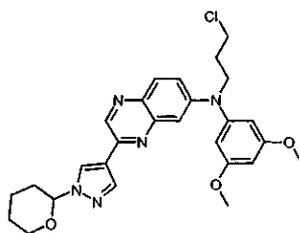


полученное в соответствии с А5 (1 г; 2 ммоль), при 5°C под потоком N_2 .

Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду. Осадок фильтровали, промывали водой. Органический слой отделяли и промывали водой, сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (0,8 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH , 15-40 мкм, 300 г; подвижная фаза 0,1% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали. Остаток растворяли в изопропиловом спирте и перемешивали при 0°C, затем добавляли по каплям 0,5 мл 5н. раствора HCl в i -PrOH. Добавляли диэтиловый эфир и раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч и осадок фильтровали и сушили с получением 0,33 г (26%) соединения 694. Т.пл.: 197°C (DSC).

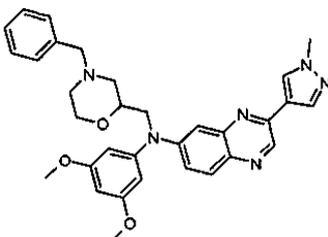
Пример В5.

Получение соединения 9



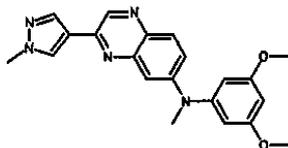
NaH (0,556 г; 13,9 ммоль) добавляли по порциям к раствору промежуточного соединения 49 (3 г; 6,95 ммоль) в DMF (85 мл) при 5°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли по каплям 1-бром-3-хлорпропан (2 мл; 20,9 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре, затем выливали в H₂O/K₂CO₃ и экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH 15-40 мкм, 90 г MERCK; подвижная фаза: градиент от 100% DCM до 97% DCM, 3% MeOH, 0,1% NH₄OH). Фракции, содержащие искомый продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 2,94 г (86%) соединения 9.

а) Получение соединения 10



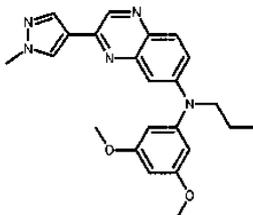
NaH (925 мг, 23,1 ммоль) добавляли по порциям к раствору промежуточного соединения 3 (4,18 г, 11,6 ммоль) в DMF (52 мл) при 5°C. Смесь перемешивали при 5°C в течение 30 мин, затем добавляли раствор (4-бензилморфолин-2-ил)метилметансульфоната (4,95 г, 17,3 ммоль) в DMF (13,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 18 ч. Смесь выливали в воду и продукт экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 300 г MERCK; подвижная фаза 0,1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH). Фракцию, содержащую желаемый продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 2,74 г (43%, чистота 90%) желтого пенообразного вещества. Образец (440 мг) очищали при помощи ахиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (АМИНО 6 мкм 150×21,2мм; подвижная фаза, 0,3% 2-пропиламина, 20% MeOH, 80% CO₂). Фракцию, содержащую желаемый продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 356 мг остатка, который кристаллизовали при помощи смеси DCM/ацетон/диэтиловый эфир. Осадок отфильтровывали и сушили с получением 188 мг соединения 10. Т.пл.: 134°C (Kofler).

b-1) Получение соединения 11



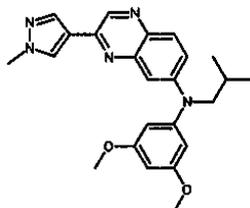
К раствору промежуточного соединения 3 (67 мг, 0,18 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли NaH (12 мг, 0,28 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре вплоть до полного исчезновения пузырьков, охлаждали до 0°C и добавляли по каплям метилйодид (0,08 мл, 1,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли при помощи EtOAc и промывали насыщенным соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 38 мг (54%) соединения 11 (желтый порошок).

b-2) Получение соединения 12



К раствору промежуточного соединения 3 (100 мг, 0,277 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли гексаметилдисилазид калия (0,5М в толуоле, 12 мг, 0,831 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляли по каплям пропилбромид (0,30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 3 ч и разбавляли при помощи DCM и воды. Твердый остаток удаляли фильтрованием, растворяли в MeOH и объединяли с другими органическими экстрактами, сушили ($MgSO_4$) и затем концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 10 мг (9%) соединения 12 (желтый порошок).

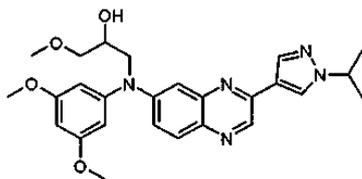
b-3) Получение соединения 13



Смесь промежуточного соединения 3 (50 мг, 0,139 ммоль), карбоната цезия (226 мг, 0,693 ммоль) и 1-бром-2-метилпропана (95 мг, 0,693 ммоль) в CH_3CN (1 мл) нагревали. Реакционную смесь нагревали в микроволновом устройстве CEM Discovery при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения реакционную смесь распределяли между DCM и водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали дополнительным количеством DCM. Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 5 мг (9%) соединения 13 (желтый порошок).

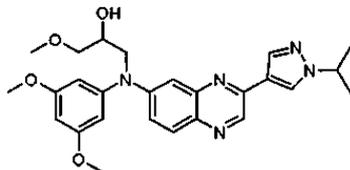
Пример В6.

Получение соединения 14



и

соединения 14a

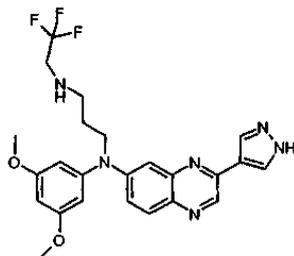


в виде HCl соли.

NaH (513,5 мг, 12,8 ммоль) добавляли по порциям к раствору промежуточного соединения 8 (2,5 г, 6,4 ммоль) в DMF (25 мл) при 5°C под потоком N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч, затем добавляли по каплям глицидилметилэфир (1,1 мл, 12,8 ммоль) при 5°C под потоком N_2 . Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 5°C, затем давали нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 300 г MERCK; подвижная фаза 0,1% NH_4OH , 97,5% DCM, 2,5% MeOH). Фракции, содержащие искомым продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 0,66 г (21,5%) соединения 14, которое преобразовывали в HCl соль при помощи HCl/2-пропанола (5-6н) в MeOH. Смесь упаривали и полученное; твердое вещество растирали в порошок в диэтиловом эфире, фильтровали и сушили с получением 0,488 г (15%) соединения 14a (0,95 экв. HCl). Т.пл.: 110°C, Kofler).

Пример В7.

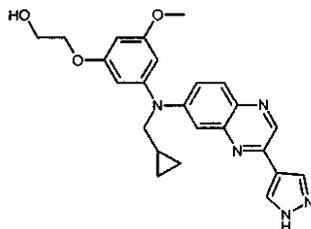
Получение соединения 15



HCl 3n. (13,5 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 50 (2 г, 2,98 ммоль) в CH₃OH (65 мл) при 5°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч, затем нагревали при 60°C в течение ночи. Раствор выливали в ледяную воду и подщелачивали при помощи водного раствора K₂CO₃ (10%). Продукт экстрагировали при помощи DCM. Органический слой промывали водой, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 20-45 мкм, 450 г MATREX; подвижная фаза 0,1% NH₄OH, 96% DCM, 4% MeOH). Искомые фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток очищали при помощи ахиральной сверхкритической жидкостной хроматографии на (диэтиламинопропил 5 мкм 150×21,2 мм; подвижная фаза 0,3% 2-пропиламина, 80% CO₂, 20% MeOH). Искомые фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток кристаллизовали из CH₃CN/DIPE, осадок отфильтровывали и сушили с получением 760 мг (53%) соединения 15. Т.пл.: 121°C (DSC).

Пример В8.

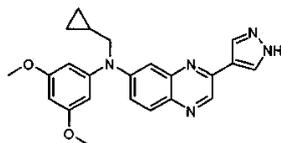
Получение соединения 16



HCl/i-PrOH (0,33 мл, 0,0017 моль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 51 (0,25 г, 0,0004 моль) в CH₃OH (6 мл) при 10°C. Затем смесь перемешивали в течение 3 ч. Раствор концентрировали, осуществляли поглощение в ледяную воду, подщелачивали при помощи NH₄OH и продукт экстрагировали при помощи DCM. Органический слой сушили (MgSO₄) и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм 30 г; подвижная фаза 1% NH₄OH, 92% DCM, 8% MeOH). Фракцию, содержащую желаемый продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 138 мг (78%) соединения 16. Т.пл.: 80°C (Kofler).

Пример В9.

а) Получение соединения 17



3n. раствор HCl (4 мл) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 20 (1,5 г, 3 ммоль) в диоксане (20 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду. Добавляли EtOAc и смесь подщелачивали при помощи водного раствора K₂CO₃ (10%). Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Соединение кристаллизовали из диэтилового эфира, фильтровали и сушили в условиях вакуума при 60°C с получением 1 г (83%) соединения 17. Т.пл.: 158-160°C (Kofler).

Соединение 17 также альтернативно получали с использованием следующей процедуры В9b.

б) В атмосфере N₂ промежуточное соединение 19 (3,0 г; 8,1 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (1,9 г; 9,7 ммоль), карбонат натрия 2 М (6,1 мл; 12,2 ммоль) в этиленгликоль-диметилево м эфире (30 мл) дегазировали путем барботирования смеси азотом в течение 10 мин. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,75 г; 0,65 ммоль) и смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 15 ч. Остаток выливали в ледяную воду и экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 90 г; подвижная фаза: градиент от 100% DCM до 95% DCM, 5% MeOH, 0,1% NH₄OH) 15-40 мкм, 90 г). Чистые фракции собирали и упаривали досуха. Полученный остаток кристаллизовали в DIPE, фильтровали и сушили с получением 1,66 г (51%) соединения 17.

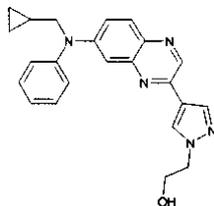
Соединение 17 также альтернативно получали с использованием следующей процедуры В9с.

с) Смесь промежуточного соединения 19 (3,3 г, 8,9 ммоль), 1,1-диметилэтилового эфира 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоновой кислоты (3,15 г, 10,7 ммоль), фосфата калия (3,79 г, 17,8 ммоль), дициклогексил(2',6'-диметокси[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (0,37 г, 0,9 ммоль) в диоксане (60 мл) и H₂O (6 мл) перемешивали при комнатной температуре под потоком N₂. Через 10 мин добавляли по порциям Pd₂(dba)₃ (0,408 г, 0,446 ммоль) при комнатной температуре и смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду. Добавляли EtOAc и смесь фильтровали через слой целита. Целит промывали при помощи EtOAc, затем фильтрат экстрагировали при помощи EtOAc, промывали насыщенным солевым

раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH , 15/40 мкм 30 г MERCK; подвижная фаза: градиент 100% DCM до 97% DCM, 3% MeOH). Фракцию, содержащую желаемый продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 3,30 г (73%) соединения 17.

Пример В10

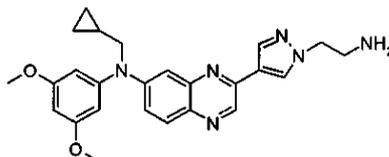
Получение соединения 18



При 5°C , $\text{HCl}/i\text{-PrOH}$ 5/6н. (213 мкл; 1,06 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 23 (250 мг; 0,53 ммоль) в CH_3OH (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 3 ч. Добавляли H_2O и лед. Добавляли водный раствор K_2CO_3 (10%) до достижения щелочного значения pH и продукт экстрагировали при помощи DCM. Органический слой промывали H_2O , насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали. Осуществляли поглощение неочищенного продукта в диэтиловый эфир, фильтровали и сушили в вакууме, с получением: 64 мг (31%) соединения 18. Т.пл.: 132°C (Kofler).

Пример В11.

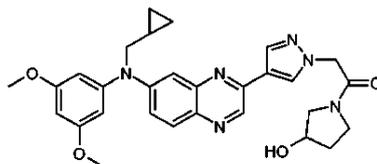
Получение соединения 19



Смесь промежуточного соединения 52 (0,99 г, 1,8 ммоль) в HCl 3н. (3 мл) и диоксане (17 мл) нагревали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc . Раствор подщелачивали при помощи водного раствора K_2CO_3 (10%) и органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH , 15-40 мкм 30 г MERCK; подвижная фаза, градиент 100% DCM до 98% DCM, 2% MeOH). Чистые фракции собирали и упаривали досуха с получением 782 мг (97%) соединения 19. Т.пл.: 130°C (Kolfer).

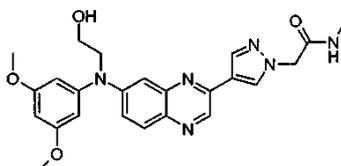
Пример В12.

Получение соединения 20



Гидрохлорид N3-(этилкарбонимидоил)-N1,N1-диметил-1,3-пропандиамина (1:1) (0,12 г, 0,76 ммоль) добавляли по порциям к раствору промежуточного соединения 24 (0,23 г, 0,505 ммоль), 3-пирролидинола (0,061 г, 0,76 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (0,1 г, 0,76 ммоль), Et_3N (0,105 мл, 0,76 ммоль) в DCM (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч. Смесь выливали в H_2O и экстрагировали при помощи DCM. Органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали досуха. Остаток кристаллизовали в DIPE, фильтровали и сушили. Содержащую продукт фракцию очищали хроматографией на силикагеле (Spherical SiOH , 10 мкм 60 г, PharmPrep MERCK; подвижная фаза 0,5% NH_4OH , 94% DCM, 6% MeOH). Чистые фракции собирали и упаривали досуха. Остаток кристаллизовали при помощи DIPE, фильтровали и сушили с получением 186 мг (70%) соединения 20. Т.пл.: $203,4^\circ\text{C}$ (DSC).

а) Получение соединения 21



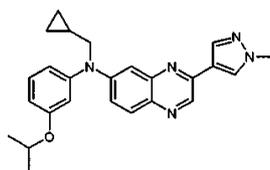
Гидрохлорид N3-(этилкарбонимидоил)-N1,N1-диметил-1,3-пропандиамина (1:1) (227 мг; 1,46 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения 53 (550 мг; 0,98 ммоль), гидрохлорида метиламина (329 мг; 4,88 ммоль), Et_3N (0,95 мл; 6,83 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (198 мг;

1,46 ммоль) в DCM (40 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч, затем перемешивали в течение 2 дней, выливали в H₂O и экстрагировали при помощи DCM. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 30 г MERCK; подвижная фаза, градиент от 100% DCM до 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH₄OH). Фракцию, содержащую желаемый продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 76 мг (17%) соединения 21, которое кристаллизовали в диэтиловом эфире с получением 59 мг (13%) соединения 21. Т.пл.: 204,5°C (DSC).

Соединение 21 также можно получить из соответствующего -O-Si(CH₃)₂-C(CH₃)₃ промежуточного соединения в соответствии с процедурами, описанными выше, например, в примере В2.

Пример В13.

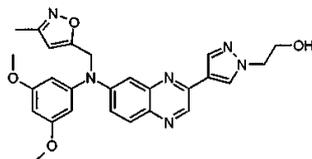
Получение соединения 22



Смесь промежуточного соединения 25 (0,4 г, 1,43 ммоль), 1-бром-3-изопропоксibenзола (0,46 мл, 2,86 ммоль), трет-бутоксид натрия (0,032 г, 0,14 ммоль) и 1,1'-[1,1'-бинафталин]-2,2'-диил-бис-[1,1-дифенилфосфин] (0,413 г, 4,30 ммоль) в этиленгликоль-диметиловом эфире (3 мл) дегазировали при помощи N₂ в течение 10 мин. Добавляли ацетат палладия(II) (47% Pd) (0,032 г, 0,14 ммоль) и смесь нагревали при 135°C в условиях микроволнового облучения в течение 60 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в H₂O/K₂CO₃ и экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм 30 г; подвижная фаза, градиент от 40% 0,5% раствора NH₄HCO₃ в воде, 60% CH₃CN до 100% CH₃CN). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (X-Bridge-C18 5 мкм 30×150 мм; подвижная фаза, градиент от 40% 0,5% раствора NH₄HCO₃ в воде, 60% CH₃CN до 100% CH₃CN). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (0,187 г) кристаллизовали из DIPE/пентана (80/20), затем осадок фильтровали и сушили в вакууме с получением 0,128 г (22%) соединения 22. Т.пл.: 109°C (DSC).

Пример В14.

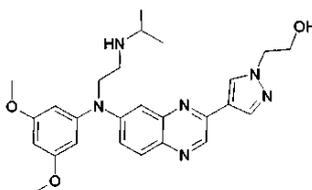
Получение соединения 23



Раствор промежуточного соединения 54 (0,4 г, 0,666 ммоль) и тетрабутиламмонийфторида (0,73 мл, 0,73 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли воду и EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой, затем насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (0,4 г) сначала очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH 15-40 мкм 300 г MERCK; подвижная фаза, градиент от 98% DCM, 2% MeOH до 95% DCM, 5% MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток затем очищали при помощи ахиральной сверхкритической жидкостной хроматографии на (АМИНО 6 мкм 150×21,2 мм; подвижная фаза, 0,3% 2-пропиламина, 80% CO₂, 20% EtOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (0,165 г, 51%) кристаллизовали из DIPE, осадок фильтровали и сушили в вакууме с получением 0,150 г (46%) соединения 23. Т.пл.: 134°C (Kofler).

Пример В14А.

Получение соединения 691

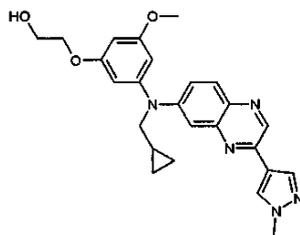


1 М раствор тетрабутиламмонийфторида в ТГФ (12,7 мл; 12,7 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 691 (5 г; 8,5 ммоль) в ТГФ (50 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Смесь подщелачивали при помощи 10% раствора K₂CO₃ и органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (3,5 г) кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывали,

сушили в вакууме с получением 3,2 г (80%) соединения 691. Т.пл.: 99°C (DSC).

Пример В15.

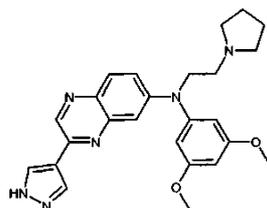
Получение соединения 24



HCl/*i*-PrOH (276 мкл, 1,38 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 55 (183 мг, 0,35 ммоль) в CH₃OH (2 мл) при 10°C и затем смесь перемешивали с выходом 3 ч. Добавляли диэтиловый эфир и осадок фильтровали и сушили с получением 126 мг (76%) соединения 24. Т.пл.: 80°C.

Пример В16.

Получение соединения 25

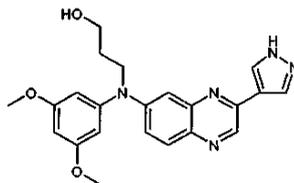


в виде HCl соли

Смесь промежуточного соединения 16 (1,37 г, 2,5 ммоль) в пирролидине (30 мл) нагревали при 80°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали досуха. Осуществляли поглощение остатка в DCM и H₂O. Органический слой экстрагировали при помощи DCM, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток (3 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 90 г MERCK; подвижная фаза, градиент от 98% DCM, 2% MeOH до 95% DCM, 5% MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали с получением свободного основания. Остаток растворяли в *i*-PrOH, затем добавляли по каплям 1,04 мл HCl 5н. /*i*-PrOH (4 экв.) при 5°C. Соль фильтровали, промывали при помощи DIPE и сушили в условиях вакуума при 60°C с получением 0,53 г (40%) соединения 25. Т.пл.: 259°C (DSC).

Пример В17.

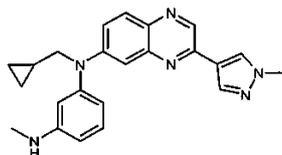
Получение соединения 26



3н. раствор HCl (2 мл) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 56 (0,3 г, 0,484 ммоль) в диоксане (8 мл). Раствор нагревали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду. Добавляли EtOAc и смесь подщелачивали при помощи водного раствора K₂CO₃ (10%). Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (0,19 г) кристаллизовали из DIPE/CH₃CN. Осадок фильтровали и сушили в вакууме с получением 0,112 г (56%) соединения 26. Т.пл.: 202°C (DSC).

Пример В18.

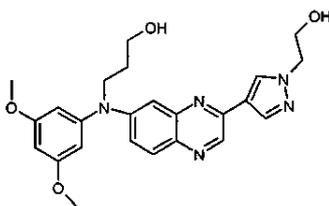
Получение соединения 27



Промежуточное соединение 57 (0,425 г; 0,88 ммоль), 3н. раствор HCl (3 мл) и диоксан (8 мл) нагревали до 60°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в H₂O и подщелачивали при помощи K₂CO₃. Продукт экстрагировали при помощи EtOAc, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха с получением 322 мг (95%) соединения 27. Т.пл.: 178°C (DSC).

Пример В19.

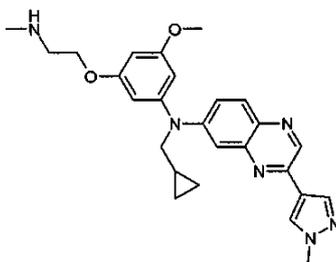
Получение соединения 28



Смесь промежуточного соединения 58 (0,3 г, 0,486 ммоль) и ионообменной смолы amberlyst 15 (0,03 г) в MeOH (8 мл) перемешивали при 45°C в течение 3 ч. Смолу фильтровали. Фильтрат выливали в воду и подщелачивали при помощи водного раствора K₂CO₃ (10%). Добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (0,2 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 30 г MERCK; подвижная фаза, градиент от 98% DCM, 2% MeOH до 95% DCM, 5% MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (0,18 г) кристаллизовали из DIPE/CH₃CN (80/20). Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 0,114 г (52%) соединения 28. Т.пл.: 142°C (DSC).

Пример В20.

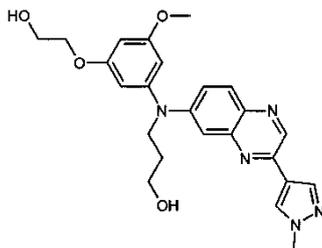
Получение соединения 29



2 М раствор метиламина в ТГФ (4,8 мл, 0,0097 моль) добавляли к раствору промежуточного соединения 26 (0,14 г, 0,0003 моль) и K₂CO₃ (0,1 г, 0,0007 моль) в ТГФ (5 мл). Раствор нагревали до 100°C в герметично закрытой пробирке в течение 24 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в H₂O/NaCl. Смесь экстрагировали при помощи DCM. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 30 г; подвижная фаза, 95% DCM, 5% MeOH, 0,1% NH₄OH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 103 мг (86%) соединения 29. Т.пл.: 80°C (Kofler).

Пример В21.

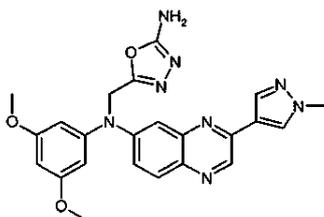
Получение соединения 30



HCl/i-PrOH (0,4 мл, 0,002 моль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 59 (0,31 г, 0,0005 моль) в CH₃OH (5 мл) при 10°C и смесь перемешивали в течение 2 ч. Раствор упаривали досуха, затем осуществляли поглощение остатка в ледяную воду, смесь подщелачивали при помощи NH₄OH и продукт экстрагировали при помощи DCM. Органический слой сушили (MgSO₄) и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (Sunfire Silica 5 мкм 150×30 мм); подвижная фаза, градиент от 0,2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH до 1,1% NH₄OH, 89% DCM, 11% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 106 мг (47%) соединения 30. Т.пл.: 80°C (Kofler).

Пример В22.

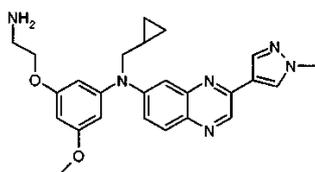
Получение соединения 31



К промежуточному соединению 28 (0,4 г, 0,92 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляли цианогенбромид (0,099 г, 0,93 ммоль) при комнатной температуре. Затем добавляли гидрокарбонат натрия (0,0775 г, 0,92 ммоль) в H₂O (дистиллированная, 4,8 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь экстрагировали при помощи EtOAc и сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Осуществляли поглощение остатка в диэтиловый эфир, фильтровали и сушили с получением 0,42 г (99%) соединения 31. Т.пл.: 254°C (Kofler).

Пример В23.

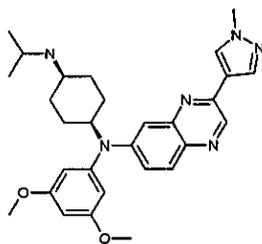
Получение соединения 32



Гидразин моногидрат (81 мкл, 2,58 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 27 (0,21 г, 0,37 ммоль) в EtOH (10 мл). Смесь нагревали при 80°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, упаривали и остаток выливали в воду. Водный слой экстрагировали при помощи DCM, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 10 г; подвижная фаза, 95% DCM - 5% MeOH - 0,5% NH₄OH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 97 мг (59%) соединения 32. Т.пл.: 80°C (Kofler).

Пример В24.

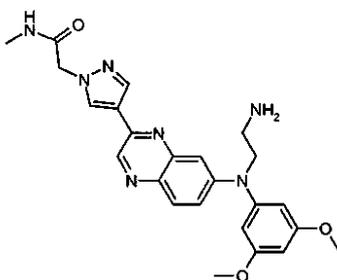
Получение соединения 33



Промежуточное соединение 31 (270 мг, 0,59 ммоль), триацетатогидроборат натрия (312 мг, 1,475 ммоль) и изопропиламин (100 мкл, 1,2 ммоль) в CH₃CN (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Добавляли изопропиламин (500 мкл, 5,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, затем добавляли триацетатогидроборат натрия (312 мг, 1,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. Добавляли 10% водный раствор K₂CO₃. Реакционную смесь экстрагировали два раза при помощи DCM, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Остаток (437 мг) очищали хроматографией на силикагеле (Sunfire Silica 5 мкм 150×30 мм; подвижная фаза, градиент от 0,2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH до 0,8% NH₄OH, 92% DCM, 8% MeOH). Фракцию, содержащую желаемый продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 113 мг соединения 33 (cis).

Пример В25.

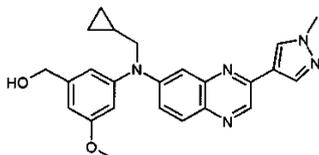
Получение соединения 34



Промежуточное соединение 29 (0,5 г, 0,8 ммоль) и 40% раствор метиламина в H₂O (28 мл, 0,33 моль) нагревали в диоксане (20 мл) при 120°C в герметично закрытой пробирке в течение 5 ч. Раствор охлаждали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (Sunfire Silica 5 мкм 150×30 мм; подвижная фаза, градиент от 0,2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH до 1,4% NH₄OH, 86% DCM, 14% MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали. Продукт кристаллизовали при помощи диэтилового эфира. Осадок фильтровали и сушили с получением 118 мг (31%) соединения 34. Т.пл.: 174°C (DSC).

Пример В26.

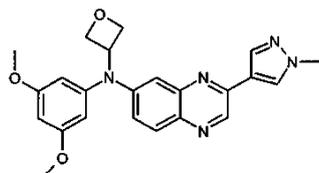
Получение соединения 35



К смеси промежуточного соединения 60 (268 мг, 0,51 ммоль) добавляли ТГФ (20 мл) с последующим добавлением тетрабутиламмонийфторида (2,53 мл, раствор 1 М в ТГФ; 2,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали. Добавляли EtOAc и H₂O и две фазы разделяли. Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (Hupergrep C18 HS BDS 100A 8 мкм (Shandon); подвижная фаза, градиент от 90% 0,25%-ного раствора бикарбоната аммония в воде, 10% CH₃CN до 100% CH₃CN). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали. Остаток растворяли в CH₃CN/H₂O и лиофилизировали с получением 55 мг соединения 35.

Пример В27.

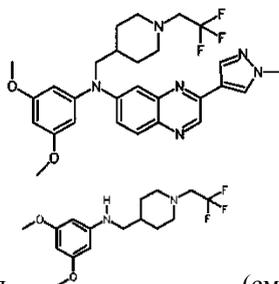
Получение соединения 36



Смесь 7-бром-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалина (521 мг, 1,8 ммоль), промежуточного соединения 38 (377 мг, 1,8 ммоль), трет-бутоксид натрия (520 мг, 5,4 ммоль) в диоксане (10 мл) дегазировали при комнатной температуре под потоком N₂. Через 10 мин добавляли по порциям ацетат палладия(II) (47% Pd) (20 мг, 0,09 ммоль) и 1,1'-[1,1'-бинафталин]-2,2'-диил-бис-[1,1-дифенилфосфин] (56 мг, 0,09 ммоль) при комнатной температуре под потоком N₂. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и распределяли между водой и DCM. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 30 г подвижная фаза, 98% DCM, 2% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали. Остаток снова очищали при помощи ахиральной сверхкритической жидкостной хроматографии на (2-этилпиридин 6 мкм 150×21,2 мм, подвижная фаза, 0,3% 2-пропиламина, 15% MeOH, 85% CO₂). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали. Осуществляли поглощение остатка в диэтиловый эфир, фильтровали и сушили с получением 0,209 г (27%) соединения 36. Т.пл.: 164°C (Kofler).

Пример В27А.

Получение соединения 920



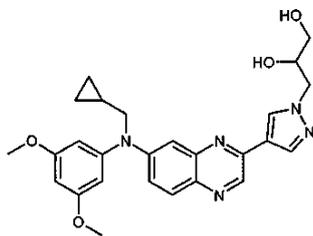
Смесь промежуточного соединения (см. А52).

(0,5 г; 1,5 ммоль), промежуточного соединения 2 (0,36 г; 1,3 ммоль) и трет-бутоксид натрия (0,36 г; 1,3 ммоль) в безводном диоксане (40 мл) дегазировали при комнатной температуре под потоком N₂. Через 10 мин добавляли 2-дциклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил (50 мг; 0,13 ммоль) и трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (115 мг; 0,13 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в смесь воды и насыщенного солевого раствора, фильтровали через слой целита®, экстрагировали при помощи EtOAc, промывали водой, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха с получением 1,1 г остатка. Оста-

ток очищали хроматографией на силикагеле (5 мкм, подвижная фаза: градиент от 71% гептана, 1% MeOH, 28% AcOEt до 20% MeOH, 80% AcOEt). Искомые фракции собирали и упаривали с получением 240 мг остатка. Осуществляли поглощение остатка в Et₂O, фильтровали и сушили с получением 144 мг соединения 920. Т.пл.: 123°C (DSC).

Пример В28.

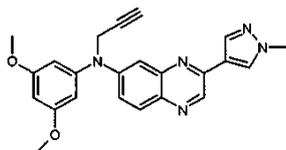
Получение соединения 37



При 0°C перманганат калия (0,117 г, 0,738 ммоль) добавляли к раствору соединения 51 (0,326 г, 0,738 ммоль) в ацетоне (10 мл) и H₂O (2,5 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем выливали в ледяную воду. Добавляли DCM и смесь фильтровали через слой целита. Органический слой экстрагировали, сушили (MgSO₄) и упаривали досуха. Остаток (0,23 г) очищали хроматографией на силикагеле (Spherical SiOH, 10 мкм, 60 г PharmPrep MERCK; подвижная фаза, 95% DCM, 5% MeOH, 0,1% NH₄OH). Фракцию, содержащую желаемый продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 0,150 г соединения 37, которое кристаллизовали в DIPE, фильтровали и сушили с получением 0,139 г (40%) соединения 37. Т.пл.: 154°C (DSC).

Пример В29.

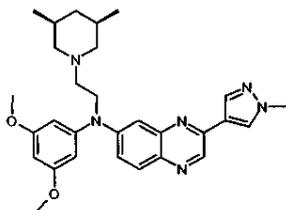
Получение соединения 38



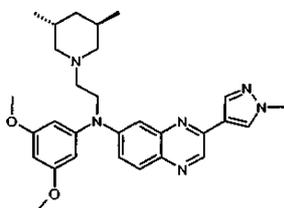
Смесь промежуточного соединения 62 (3,9 г, 8,3 ммоль) и K₂CO₃ (1,15 г, 8,3 ммоль) в MeOH (150 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали при помощи DCM. Органический слой декантировали, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Осуществляли поглощение твердого остатка в диэтиловый эфир и осадок отфильтровывали и сушили с получением 2,84 г (85%) соединения 38. Т.пл.: 168°C, (Kofler).

Пример В30.

Получение соединения 39



и соединения 40



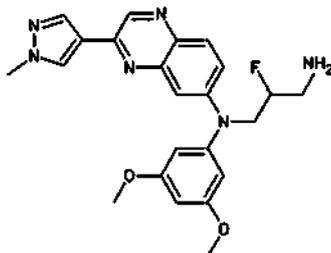
в виде соли HCl.

Промежуточное соединение 10 (365 мг, 0,75 ммоль) в 3,5-диметилпиперидине (5 мл) нагревали до 80°C в течение ночи. Затем к раствору добавляли 5 мл 3,5-диметилпиперидина и нагревали при 80°C в течение 5 ч. Раствор упаривали досуха, затем остаток выливали в H₂O и экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Остаток (853 мг) очищали хроматографией на силикагеле (Sunfire Silica 5 мкм 150×30 мм; подвижная фаза, градиент от 0,1% NH₄OH, 99% DCM, 1% MeOH до 0,8% NH₄OH, 92% DCM, 8% MeOH). Фракции, содержащие искомый продукт, собирали и растворители выпаривали с получением 41,8 мг (11%) фракции I и 115,7 мг (31%) соединения 39. Т.пл.: 80°C (Kofler) (смолистое). Фракцию I растворяли в изопропиловом спирте. Смесь перемешивали при 0°C, затем к смеси добавляли по каплям 67 мкл (4 экв.) 5н. раствора HCl в изопропиловом спирте.

К раствору добавляли диэтиловый эфир и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Осадок фильтровали и сушили с получением 38,3 мг (10%) соединения 40. Т.пл.: 80°C (Kofler) (смолистое).

Пример В31.

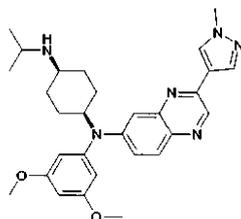
Получение соединения 41



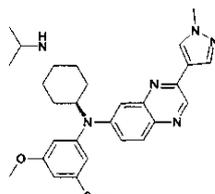
Смесь промежуточного соединения 37 (0,22 г, 0,39 ммоль), гидразин моногидрата (0,085 мл, 2,72 ммоль) в EtOH (5 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду. Добавляли EtOAc и органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (0,250 г) очищали хроматографией на силикагеле (сферические частицы SiOH, 10 мкм, 60 г PharmPrep MERCK; подвижная фаза 0,1% NH₄OH, 96% DCM, 4% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали. Остаток (0,120 г, 70%) кристаллизовали из диэтилового эфира/CH₃CN, фильтровали и сушили в условиях вакуума при 60°C с получением 0,110 г (65%) соединения 41. Т.пл.: 168°C (Kofler); 169°C (DSC).

Пример В32.

Получение соединения 33



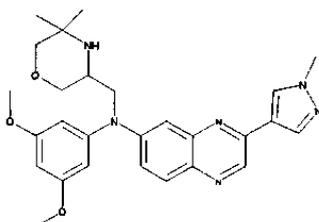
и соединения 43



Промежуточное соединение 31 (270 мг, 0,59 ммоль), триацетоксиборогидрид натрия (312 мг, 1,48 ммоль) и изопропиламин (100 мкл, 1,2 ммоль) в CH₃CN (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Добавляли изопропиламин (500 мкл, 5,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (312 мг, 1,5 ммоль) и смесь перемешивали в течение 24 ч. Добавляли 10% водный раствор K₂CO₃. Реакционную смесь экстрагировали два раза при помощи DCM, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Остаток (437 мг) очищали хроматографией на силикагеле (Sunfire Silica 5 мкм 150×30 мм; подвижная фаза, градиент от 0,2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH до 0,8% NH₄OH, 92% DCM, 8% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 113 мг (38%) соединения 33 и 42 мг (14%) соединения 43

Пример В33.

Получение соединения 604

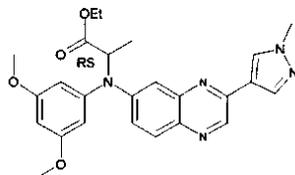


N,N-Диизопропилэтиламин (0,86 мл; 5,2 ммоль) и триэтиламин (0,73 мл; 5,2 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 73 (0,6 г; 0,87 ммоль) в метаноле (7,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 15 ч, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли при помощи

DCM и воды. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (сферические частицы $SiOH$, 10 мкм, 60 г; подвижная фаза 0,1% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH). Чистые фракции собирали, растворитель выпаривали. Остаток (0,25 г, 59%) кристаллизовали из диэтилового эфира/ CH_3CN . Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 215 мг (51%) соединения 604. Т.пл.: 157°C (DSC).

Пример В34.

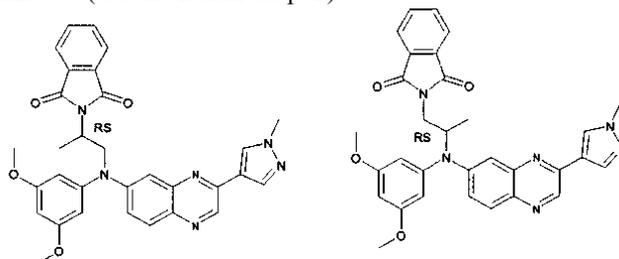
Получение соединения 605



NaN (1,1 г; 27,7 ммоль) добавляли по порциям к N,N -диметилформамиду (100 мл), через несколько мин добавляли по порциям промежуточное соединение 3 (5 г; 13,8 ммоль) при 5°C под потоком N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 30 мин. Затем добавляли по каплям раствор этил-2-бромпропионата (3,6 мл; 27,7 ммоль) в N,N -диметилформамиде (7 мл) при 5°C под потоком N_2 . Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду. Осадок фильтровали, промывали водой. Органический слой отделяли и промывали водой, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (7,51 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный $SiOH$, 20-40 мкм, 450 г; подвижная фаза 0,1% NH_4OH , 98% DCM, 2% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 5,3 г (84%) соединения 605.

Пример В35.

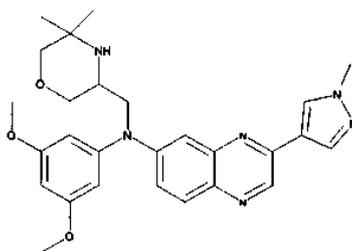
Получение соединения 607 (смесь энантиомеров)



Раствор промежуточного соединения 74 (8 г; 16,08 ммоль) и фталимида калия (6 г; 32,16 ммоль) в CH_3CN (110 мл) нагревали при 120°C в течение 2 ч с использованием одного одномодового микроволнового излучателя. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду. Осадок фильтровали, промывали водой и DCM. Органический слой отделяли и промывали водой, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали с получением 7,4 г соединения 607, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Пример В36.

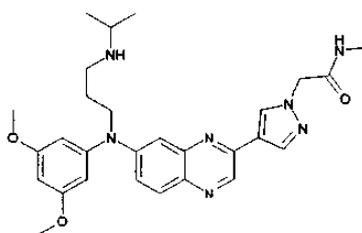
Получение соединения 313



1 М раствор тетрабутиламмонийфторида в ТГФ (7,7 мл; 7,7 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 76 (3,5 г; 5,9 ммоль) в ТГФ (75 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь выливали в ледяную воду и добавляли $EtOAc$. Смесь подщелачивали при помощи 10% раствора K_2CO_3 и органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (4,4 г) кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывали, сушили в вакууме с получением 2,62 г (93%) соединения 313. Т.пл.: 176°C (DSC).

Пример В37.

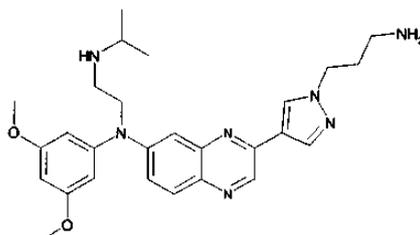
Получение соединения 615



Смесь промежуточного соединения 77 (2 г; 3,6 ммоль) и изопропиламина (1,55 г; 18 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) нагревали при 100°C в герметично закрытом сосуде в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали раствором NaHCO₃, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток (2,5 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 20-40 мкм, 450 г; подвижная фаза 0,5% NH₄OH, 90% DCM, 10% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали. Остаток (0,85 г) кристаллизовали из диэтилового эфира, осадок отфильтровывали, сушили в вакууме с получением 0,76 г (41%) соединения 615. Т.пл.: 134°C (DSC).

Пример В38.

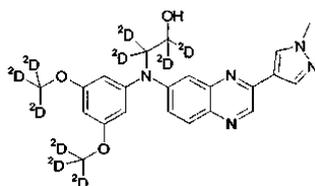
Получение соединения 616



Трифторуксусную кислоту (6,5 мл/ 84,8 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 82 в DCM (50 мл) при 10°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали, остаток поглощали в DCM, промывали при помощи 10% раствора K₂CO₃. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывали, сушили в вакууме с получением 0,65 г (65%) соединения 616. Т.пл.: 170°C (Kofler).

Пример В39.

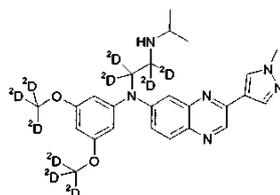
Получение соединения 617



1 М раствор тетрабутиламмонийфторида в ТГФ (1,82 мл, 1,8 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 85 (0,88 г, 1,65 ммоль) в ТГФ (20 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Смесь подщелачивали при помощи 10% раствора K₂CO₃, органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (0,68 г) очищали хроматографией на силикагеле (сферические частицы SiOH, 10 мкм, 60 г; подвижная фаза 0,1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали. Остаток (0,54 г) кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывали, сушили в вакууме с получением 0,444 г (65%) соединения 617. Т.пл.: 149°C (DSC).

Пример В40.

Получение соединения 618

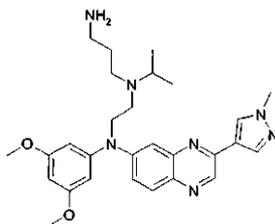


Смесь промежуточного соединения 86 (0,446 г; 0,91 ммоль) и изопропиламина (6,2 мл; 72,3 ммоль) в ацетонитриле (14 мл) нагревали при 140°C в герметично закрытом сосуде в течение 1 ч с использова-

нием одного одномодового микроволнового излучателя. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали раствором NaHCO_3 , сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали досуха. Остаток (0,423 г) очищали хроматографией на силикагеле (сферические частицы SiOH , 10 мкм, 60 г; подвижная фаза 0,5% NH_4OH , 95% DCM, 5% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали. Остаток (0,3 г) кристаллизовали из диэтилового эфира, осадок отфильтровывали, сушили в вакууме с получением 0,21 г (52%) соединения 618. Т.пл.: 139°C (DSC).

Пример В41.

Получение соединения 619

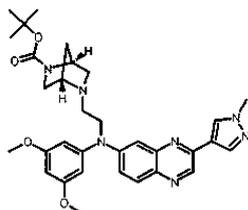


в виде HCl соли.

Смесь промежуточного соединения 87 (1,26 г; 0,99 ммоль), гидразин моногидрата (0,22 мл; 7 ммоль) в EtOH (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (0,566 г) очищали хроматографией на силикагеле (SiOH , 5 мкм, 150×30 мм; подвижная фаза: градиент 0,2% NH_4OH , 98% DCM, 2% MeOH до 1,2% NH_4OH , 88% DCM, 12% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали. Остаток (0,385 г, 77%) растворяли в изопропиловом спирте. Реакционную смесь перемешивали при 0°C, затем к раствору добавляли по каплям 0,6 мл 5н. раствора HCl в изопропиловом спирте. К раствору добавляли диэтиловый эфир и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Осадок отфильтровывали, сушили в вакууме с получением 0,42 г (69%) соединения 619. Т.пл.: 210°C (Kofler).

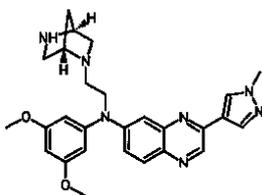
Пример В42.

а) Получение соединения 620



Смесь промежуточного соединения 10 (1,4 г; 2,9 ммоль), трет-бутил (1S,4S)-(-)-2,5-дизабацикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилата (0,69 г; 3,5 ммоль) и K_2CO_3 (0,8 г; 5,8 ммоль) в CH_3CN (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (1,6 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH , 20-45 мкм, 450 г; подвижная фаза 0,1% NH_4OH , 94% DCM, 6% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали. Остаток (0,74 г) очищали при помощи сверхкритической жидкостной хроматографии (амино 6 мкм, 150×21,1 мм; подвижная фаза 90% CO_2 , 10% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали. Остаток (0,6 г, 36%) кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывали, сушили в вакууме с получением 0,444 г (26%) соединения 620. Т.пл.: 114°C (Kofler).

б) Получение соединения 621

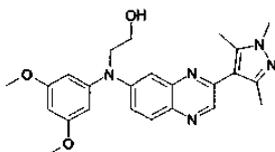


в виде HCl соли.

5н. раствор HCl в *i*-PrOH (0,48 мл, 2,4 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 620 (0,35 г, 0,6 ммоль) в CH_3OH (10 мл) при 5°C и смесь затем перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре. Добавляли диэтиловый эфир и осадок отфильтровывали, сушили в условиях вакуума с получением 0,33 г (94%) соединения 621. Т.пл.: >260°C (Kofler).

Пример В43.

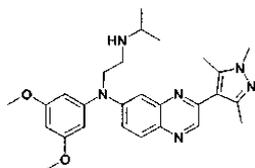
а) Получение соединения 622



1 М раствор тетрабутиламмонийфторида в ТГФ (1,1 мл; 1,1 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 88 (0,43 г; 0,79 ммоль) в ТГФ (6 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь выливали в ледяную воду. Осадок отфильтровывали, промывали водой и CH_3CN и сушили с получением 0,13 г (40%) соединения 622. Т.пл.: 190°C (Kofler).

Пример В44.

Получение соединения 623

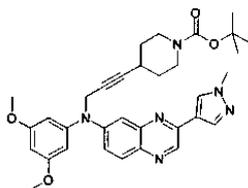


в виде HCl соли.

Смесь промежуточного соединения 89 (0,26 г; 0,43 ммоль) и изопропиламина (5 мл) в ацетонитриле (2 мл) нагревали при 90°C в герметично закрытом сосуде в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, добавляли DCM. Органический слой отделяли, промывали, сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали досуха. Остаток (0,28 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 30 г; подвижная фаза 0,4% NH_4OH , 96% DCM, 4% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали. Остаток (0,156 г, 77%) растворяли в CH_3CN . К раствору добавляли по каплям 5н. раствор HCl в изопропиловом спирте. Растворитель выпаривали, сушили в вакууме с получением 0,162 г (70%) соединения 623. Т.пл.: 133°C (Kofler).

Пример В45.

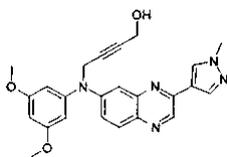
Получение соединения 630



NaH (0,54 г; 13,3 ммоль) добавляли по порциям к промежуточному соединению 3 (2,4 г; 6,66 ммоль) в N,N-диметилформамиде (36 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем добавляли по каплям промежуточное соединение 91 (2,2 мл; 10 ммоль) при 5°C под потоком N_2 . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли и промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (4,2 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH 15-40 мкм, 300 г; подвижная фаза 0,1% NH_4OH , 98,5% DCM, 1,5% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 0,793 г (21%) соединения 630. Т.пл.: 67°C (Kofler).

Пример В46.

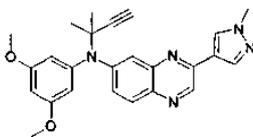
Получение соединения 632



Трифторуксусную кислоту (0,073 мл; 0,25 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 92 (0,135 г; 0,25 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду; добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (0,151 г) очищали хроматографией на силикагеле (SiOHSiOH, 5 мкм, 150×30 мм; подвижная фаза: градиент от 70% гептана, 2% MeOH, 28% EtOAc до 20% MeOH, 80% EtOAc). Чистые фракции собирали и концентрировали. Остаток (0,04 г) кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок фильтровали и сушили с получением 0,033 г (31%) соединения 632. Т.пл.: 156°C (DSC).

Пример В47.

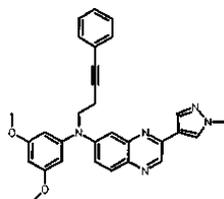
Получение соединения 638



NaH (0,65 г; 16,6 ммоль) добавляли по порциям к промежуточному соединению 3 (3 г; 8,3 ммоль) в N,N-диметилформамиде (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 30 мин. Затем добавляли по каплям 3-хлор-3-метил-1-бутин (1,2 г; 10,8 ммоль) под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли и промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (4 г) очищали хроматографией на силикагеле (подвижная фаза: градиент от 71% гептана, 1% MeOH, 28% EtOAc до 20% MeOH, 80% EtOAc). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 0,152 г (4%) соединения 638, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Пример В47А.

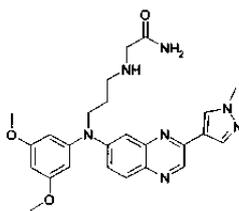
Получение соединения 919



Гидрид натрия (0,24 г; 6,1 ммоль) добавляли по порциям к раствору промежуточного соединения 3 (1,1 г/ 3 ммоль) в DMF (10 мл) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 30 мин. Затем добавляли по каплям раствор (4-хлор-2-бутин-1-ил)-бензола (1 г; 6,1 ммоль) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 5°C, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (SiOH 15-40 мкм 300 г, подвижная фаза: 0,1% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH). Искомые фракции собирали и упаривали с получением 0,66 г остатка, который затем очищали при помощи ахиральной сверхкритической жидкостной хроматографии на (5 мкм, подвижная фаза, 60% CO₂, 40% смесь MeOH/i-PrOH 50/50 об./об.). Желаемые фракции собирали и упаривали с получением 282 мг (19%) соединения 919. Эту фракцию кристаллизовали из Et₂O с получением 143 мг соединения 919 (Т.пл.: 130°C).

Пример В48.

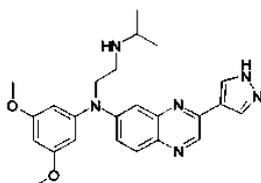
Получение соединения 641



Смесь промежуточного соединения 17а (0,3 г; 0,6 ммоль), гидрохлорида глицинамида (0,2 г; 1,8 ммоль), йодида калия (0,1 г; 0,6 ммоль), карбоната натрия (0,32 г; 3 ммоль) в 1-BuOH (12 мл) перемешивали при 85°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли и промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (0,28 г) очищали хроматографией на силикагеле (SiOH 5 мкм, 150*30 мм; подвижная фаза: градиент от 0,2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH до 0,9% NH₄OH, 91% DCM, 9% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали. Остаток (0,100 г) кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок фильтровали и сушили с получением 0,081 г (28%) соединения 641. Т.пл.: 155°C (DSC).

Пример В49.

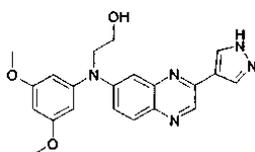
Получение соединения 137



Смесь промежуточного соединения 93 (12,8 г; 23,4 ммоль) и изопропиламина (61 мл; 500 ммоль) в ацетонитриле (500 мл) нагревали при 100°C в герметично закрытом сосуде в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали на силикагеле и упаривали досуха. Остаток (13 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH 20-40 мкм, 1000 г; подвижная фаза 0,5% NH₄OH, 95% DCM, 10% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 8 г (55%) свободного основания, которое преобразовывали в HCl соль в виде соединения 137.

Пример В50.

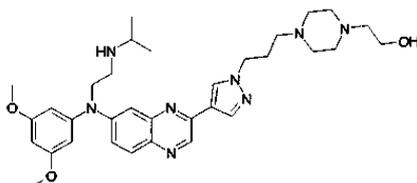
Получение соединения 2



1 М раствор тетрабутиламмонийфторида в ТГФ (30,3 мл; 30,3 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 94 (10,2 г; 20,2 ммоль) в ТГФ (70 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь выливали в ледяную воду, подщелачивали при помощи 10% раствора K₂CO₃ и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывали и сушили с получением 5,9 г (75%) соединения 2. Т.пл.: 169°C (DSC).

Пример В51.

Получение соединения 644

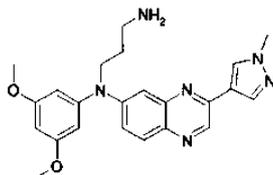


в виде HCl соли

Смесь промежуточного соединения 100 (0,09 г; 0,14 ммоль) и K₂CO₃ (0,058 г; 0,42 ммоль) в MeOH (1,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли DCM. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (0,2 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH 15-40 мкм, 30 г; подвижная фаза 0,5% NH₄OH, 93% DCM, 7% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали. Остаток растворяли в EtOH/CH₃CN и подкисляли при помощи HCl/i-PrOH 5н. Осадок отфильтровывали и сушили с получением 0,053 г (46%) соединения 644 в виде хлоргидрата.

Пример В52.

Альтернативное получение соединения 93

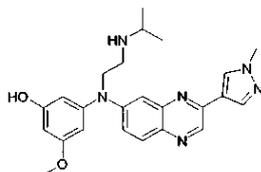


Промежуточное соединение 3 (10 г; 27,7 ммоль) добавляли к раствору гидроксида калия (27,4 г; 415 ммоль), тетрабутиламмонийбромид (1,34 г; 4 ммоль) в (280 мл) и воды (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 30 мин, затем добавляли по порциям гидрохлорид 3-бромпропиламина (9,7 г; 44,3 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли и промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (20 г) очищали хроматографией (нестандартный SiOH 20-45 мкм, 1000 г; подвижная фаза 1% NH₄OH, 90% DCM, 10% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали. Остаток

кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок фильтровали и сушили с получением 10,5 г (90%) соединения 93. Т.п.: 178°C (DSC).

Пример B53.

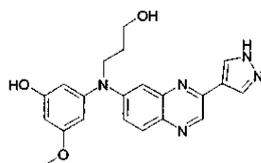
Получение соединения 645



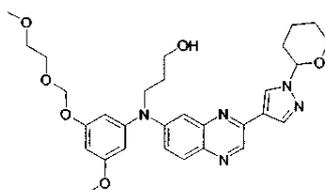
5н. раствор HCl в i-PrOH (2,5 мл; 12,5 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 105 (0,8 г, 1,54 ммоль) в CH₃OH (25 мл) при 10°C и затем смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Красный осадок фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и сушили. Осуществляли поглощение осадка в DCM и промывали раствором 1 М NaOH. Органический слой промывали водой, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок фильтровали и сушили в вакууме с получением 0,22 г (34%) соединения 645. Т.пл.: 188°C (DSC).

Пример B54.

Получение соединения 646



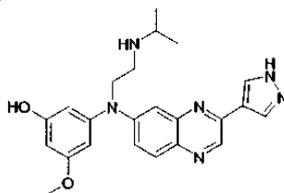
5н. раствор HCl в i-PrOH (1,1 мл; 5,7 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения



(0,8 г; 1,4 ммоль) (полученного в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения 103 в A42a-c) в CH₃OH (20 мл) при 10°C и затем смесь перемешивали в течение 18 ч. Осуществляли поглощение реакционной смеси в DCM и промывали 1 М раствором гидроксида натрия, органический слой промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали досуха. Остаток (1,3 г) очищали хроматографией на силикагеле (Нестандартный, SiOH, 15-40 мкм, 300 г; подвижная фаза от 0,5% NH₄OH, 93% DCM, 7% MeOH до 1% NH₄OH, 90% DCM, 10% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали. Остаток кристаллизовали из диэтилового эфира, осадок фильтровали и сушили в вакууме с получением 0,11 г (19%) соединения 646. Т.пл.: 125°C (Kofler).

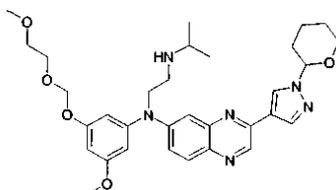
Пример B55.

Получение соединения 647



в виде HCl соли.

5н. раствор HCl в i-PrOH (0,7 мл; 3,4 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения

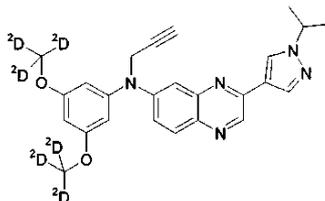


(0,5 г; 0,8 ммоль) (полученного в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения 105 в A42e) в CH₃OH (20 мл) при 10°C и затем смесь перемешивали 18 ч. Реакционную смесь упаривали досуха и осуществляли поглощение остатка в DCM и подщелачивали 1н. раствором гидроксида натрия. Органический слой промывали водой, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха.

Остаток кристаллизовали из диэтилового эфира и 1 мл 3н. раствора HCl. Осадок фильтровали и сушили с получением 0,2 г (49%) соединения 647. Т.пл.: 133°C (Kofler).

Пример B56.

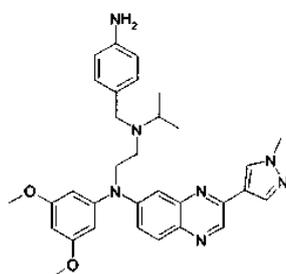
Получение соединения 655



K_2CO_3 (0,38 г; 2,7 ммоль) добавляли к промежуточному соединению 109 (1,4 г; 2,7 ммоль) в MeOH (40 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду и добавляли EtOAc. Органический слой сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали досуха с получением 1,2 г соединения 655.

Пример B57.

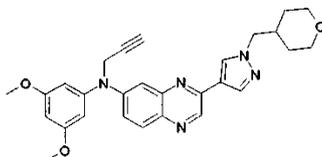
Получение соединения 658



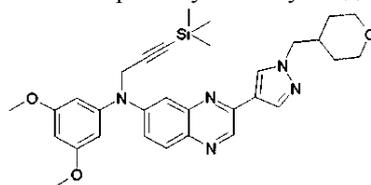
Промежуточное соединение 110 (0,4 г; 0,67 ммоль) гидрировали при комнатной температуре в MeOH (20 мл) с использованием никеля Ренея (0,4 г; 6,88 ммоль) в качестве катализатора в сосуде высокого давления (3 бар). Через 5 ч катализатор отфильтровывали через слой целита® и фильтрат концентрировали в вакууме досуха. Остаток (0,32 г) очищали хроматографией на силикагеле (сферические частицы SiOH, 10 мкм, 60 г; подвижная фаза, 0,1% NH_4OH , 98% DCM, 2% MeOH). Чистые фракции собирали и упаривали досуха. Остаток (0,19 г) кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок фильтровали и сушили с получением 0,16 г (42%) соединения 658. Т.пл.: 152°C (DSC).

Пример B58.

Получение соединения 659



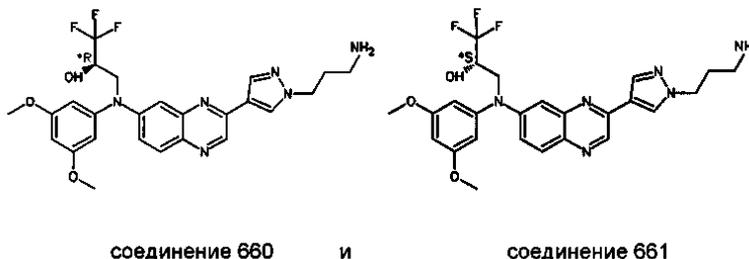
K_2CO_3 (0,17 г, 1,19 ммоль) добавляли к промежуточному соединению 111



(0,66 г, 1,19 ммоль) (полученному в соответствии с процедурой, описанной в A44, исходя из промежуточного соединения 112) в MeOH (20 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду и добавляли EtOAc. Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали досуха. Остаток кристаллизовали из CH_3CN и диэтилового эфира, осадок фильтровали и сушили с получением 0,25 г (44%) соединения 659. Т.пл.: 106°C (DSC).

Пример В59.

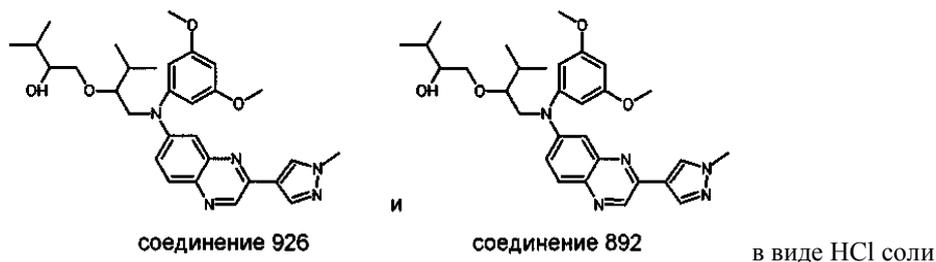
Получение соединений 660 и 661



NaH (0,19 г; 4,7 ммоль) добавляли по порциям к промежуточному соединению 118 (0,95 г; 2,4 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч. Затем добавляли по каплям 1,2-эпокси-3,3,3-трифторпропан (0,4 мл; 4,7 ммоль) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч, затем давали нагреться до комнатной температуры, перемешивали в течение 18 ч и в течение 3 ч при 60°C. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (1,44 г) очищали хроматографией на силикагеле (Нестандартный, SiOH 20-45 мкм, 450 г, подвижная фаза: градиент от 0,5% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH до 1% NH₄OH, 88% DCM, 12% MeOH). Чистые фракции собирали и упаривали с получением 1,44 г остатка. Энантиомеры разделяли при помощи хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (CHIRALPAK AD-H 5 мкм 250×20 мм; подвижная фаза, 0,3% 2-пропиламина, 55% CO₂, 45% MeOH). Фракции, содержащие искомый продукт, собирали и растворитель выпаривали. Первый элюирующий энантиомер (0,15 г) кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок фильтровали и сушили с получением 0,11 г (9%) соединения 660 (R*. Т.пл.: 154°C (DSC)). Второй элюирующий энантиомер (0,15 г) кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок фильтровали и сушили с получением 0,116 г (10%) соединения 661 (S*. Т.пл.: 151°C (DSC)).

Пример В59А.

Получение соединений 926 (свободное основание) и 892 (HCl соль)

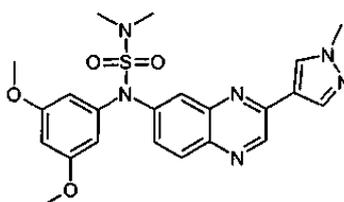


Следующую реакцию осуществляли два раза.

Гидрид натрия (2,0 г, 49,8 ммоль) добавляли по порциям к раствору промежуточного соединения 3 (9 г, 24,9 ммоль) в DMF (140 мл) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч, затем добавляли по каплям 1,2-эпокси-3-метилбутан (5,3 мл, 49,8 ммоль) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 5°C, затем перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали с получением коричневого масла. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (SiOH 20-45 мкм, подвижная фаза (0,1% NH₄OH, 97,5% DCM, 2,5% MeOH). Фракцию, содержащую желаемый продукт, собирали и упаривали с получением 1,2 г (11%) соединения 389 и 3,36 г (25%) соединения 926. Эту последнюю фракцию снова очищали хроматографией на силикагеле (SiOH 20-45 мкм 450 г, подвижная фаза 0,1% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH). Содержащую продукт фракцию собирали и упаривали с получением 1,1 г (8%) соединения 926. Фракцию (300 мг) преобразовывали в HCl соль в MeOH. Твердое вещество фильтровали, промывали при помощи Et₂O и сушили с получением 159 мг соединения 892 в виде красного порошка.

Пример В60.

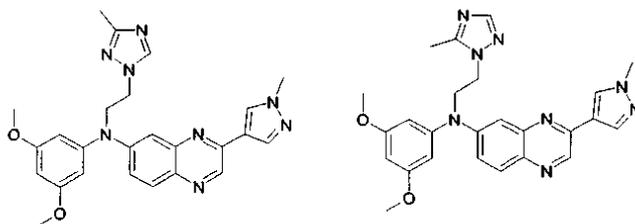
Получение соединения 664



NaH (0,11 г; 2,8 ммоль) добавляли по порциям к промежуточному соединению 3 (0,5 г; 1,4 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч. Затем добавляли по каплям диметилсульфоилхлорид (0,3 мл; 2,8 ммоль) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч, затем давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (0,8 г) очищали хроматографией на силикагеле (SiOH 5 мкм, 150×30 мм, подвижная фаза: градиент от 100% DCM до 0,4% NH₄OH, 96% DCM, 4% MeOH). Чистые фракции собирали и упаривали. Остаток (0,05 г) кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок фильтровали и сушили с получением 0,046 г (7%) соединения 664. Т.пл.: 80°C (Kofler).

Пример В61.

Получение соединения 667 и 668

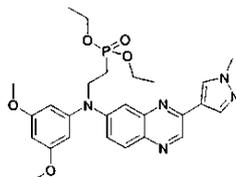


соединение 667 и соединение 668

Раствор промежуточного соединения 10 (1 г; 2 ммоль), 3-метил-1H-1,2,4-триазола (0,35 г, 4,2 ммоль) и K₂CO₃ (0,72 г; 5,2 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (35 мл) перемешивали при 135°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc и водой. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток (1,8 г) очищали хроматографией на силикагеле (SiOH 20-45 мкм, 450 г; подвижная фаза 0,1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (0,72 г) разделяли при помощи хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (CHIRALPAK AD-H 5 мкм 250×20 мм; подвижная фаза, 0,3% 2-пропиламина, 50% CO₂, 50% изопропанола). Фракции, содержащие искомый продукт, собирали и растворитель выпаривали. Первый продукт кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок фильтровали и сушили с получением 0,25 г (26%) соединения 667. Т.пл.: 181°C (DSC). Второй продукт кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок фильтровали и сушили с получением 0,27 г (28%) соединения 668. Т.пл.: 137°C (DSC).

Пример В62.

Получение соединения 669

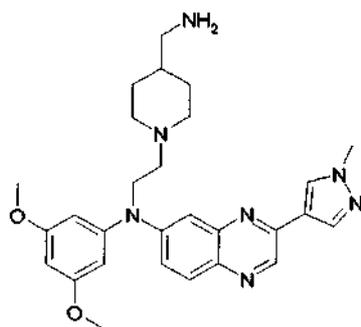


Эксперимент осуществляли 6 раз с использованием следующих количеств.

Смесь промежуточного соединения 3 (0,5 г; 1,4 ммоль), диэтил(винил)фосфоната (0,5 мл; 3 ммоль) и три-N-бутилфосфина (0,035 мл; 0,1 ммоль) в CH₃CN (2 мл) перемешивали при 140°C в течение 15 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли при помощи DCM и воды. Органические слои отделяли, объединяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток (7 г) очищали хроматографией на силикагеле (SiOH 20-45 мкм, 450 г; подвижная фаза 0,1% NH₄OH, 95% DCM, 5% i-PrOH). Чистые фракции собирали, растворитель выпаривали. Остаток (3,1 г) кристаллизовали из CH₃CN и диэтилового эфира, осадок отфильтровывали и сушили с получением 0,88 г (21%) соединения 669. Т.пл.: 122°C (DSC).

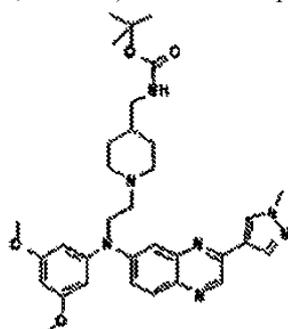
Пример В63.

Получение соединения 693



в виде HCl соли

Трифторуксусную кислоту (7 мл; 94,7 ммоль) добавляли к раствору

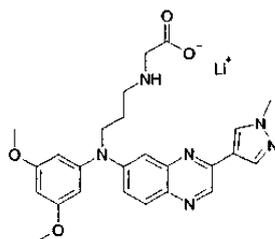


в соответствии с протоколом, описанным в В3В (1,2 г; 2 ммоль), в DCM (60 мл).

Затем раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и подщелачивали при помощи NH_4OH . Продукт экстрагировали при помощи DCM. Органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток кристаллизовали из диэтилового эфира и осадок отфильтровывали. Осадок растворяли в изопропиловом спирте и перемешивали при 0°C , затем добавляли по каплям 0,8 мл HCl i-PrOH 5н. Добавляли диэтиловый эфир и раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Осадок фильтровали и сушили с получением 0,48 г (35%) соединения 693 Т.пл.: 151°C (DSC).

Пример В64.

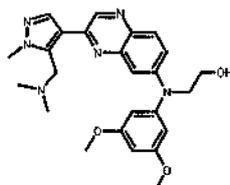
Получение соединения 846



Гидроксид лития моногидрат (0,085 г; 2 ммоль) добавляли по порциям к раствору промежуточного соединения 142 (0,72 г; 1,4 ммоль) в ТГФ (20 мл) и H_2O (6 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 24 ч. Реакционную смесь упаривали досуха. Осуществляли поглощение остатка в диэтиловый эфир. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 0,577 г (88%) соединения 846. Т.пл.: 170°C (Kofler).

Пример В65.

Получение соединения 763



Реакцию осуществляли в микроволновом устройстве (biotage) в герметично закрытой пробирке.

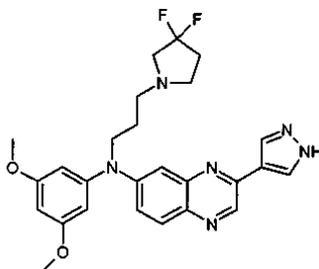
Промежуточное соединение 88a (198,6 мг, 0,552 ммоль), промежуточное соединение 131 (520 мг, 1,21 ммоль) и тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) (31,89 мг, 0,028 ммоль) в толуоле (2,6 мл) перемешивали при 160°C в течение 40 мин. Добавляли толуол (2,6 мл) и реакционную смесь перемешивали при 160°C в течение 40 мин. Добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали при помощи AcOEt.

Органический слой сушили ($MgSO_4$), фильтровали и сушили с получением желтого масла. Это масло кристаллизовали из CH_3CN . Кристаллы сушили (комнатная температура) с получением соединения 763 в виде желтого порошка. Т.пл.: $176^\circ C$.

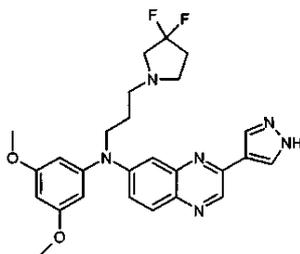
С. Реакции химического преобразования.

Преобразование 1.

Получение соединения 44а



и соединения 44

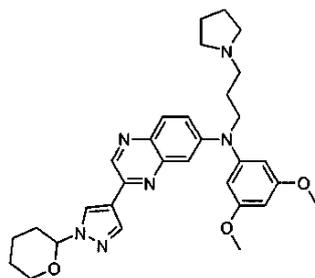


HCl

HCl (5,53 мл; 27,65 ммоль) добавляли к раствору соединения 6 (3,2 г; 5,53 ммоль) в CH_3OH (70 мл) и нагревали до $60^\circ C$ в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в H_2O , подщелачивали при помощи K_2CO_3 и экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм 30 г MERCK; подвижная фаза, градиент 100% DCM до 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH_4OH). Желаемую фракцию собирали и растворитель выпаривали. Соединение 44а 1,95 г (71%) растворяли в диизопропиловом спирте и HCl (5-6 н раствор в спирте) (3 мл), перемешивали в течение 30 мин и упаривали досуха. Остаток кристаллизовали в диэтиловом эфире с получением 1,537 г (47%) соединения 44. Т.пл.: $215,29^\circ C$ (DSC).

Преобразование 2.

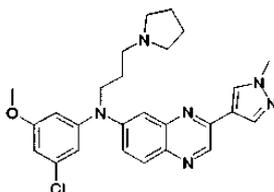
Получение соединения 45



Соединение 9 (3,02 г; 5,95 ммоль) в пирролидине (50 мл) нагревали при $70^\circ C$ в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали досуха. Остаток выливали в H_2O и экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали досуха. Остаток (4,04 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 90 г; подвижная фаза, градиент от 100% DCM до 90% DCM/10% MeOH/0,1% NH_4OH). Искомые фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 1,83 г (57%) соединения 45.

Преобразование 2А.

Получение соединения 344



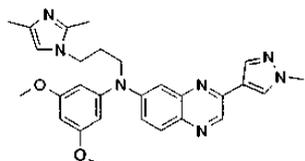
в виде HCl соли

Раствор соединения 310 (0,93 г; 2,1 ммоль), пирролидина (0,52 мл; 6,4 мл), K_2CO_3 (0,3 г; 2,2 ммоль) в CH_3CN (50 мл) перемешивали при $80^\circ C$ в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной

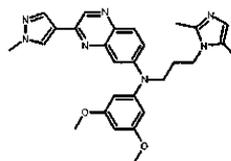
температуры, выливали в ледяную воду и экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой отделяли и промывали водой, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (0,9 г) очищали хроматографией на силикагеле ($SiOH$, 5 мкм; подвижная фаза: градиент от 0,2% NH_4OH , 98% DCM, 2% MeOH до 1,3% NH_4OH , 87% DCM, 13% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали. Остаток (0,52 г) растворяли в MeOH и преобразовывали в соль хлористо-водородной кислоты при помощи HCl/2-пропанола. Добавляли Et_2O и осадок перемешивали в течение 30 мин, отфильтровывали и сушили с получением 0,55 г (47%) соединения 344. Т.пл.: 162°C (DSC).

Преобразование 2В.

Получение соединений 692 и 563



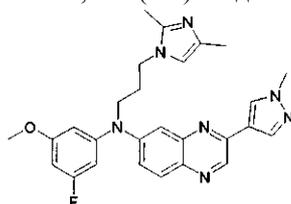
в виде HCl соли



в виде HCl соли

NaH (0,13 г; 3,3 ммоль) добавляли по порциям к 2,4-диметилимидазолу (0,3 г; 3 ммоль) в N,N-диметилформамиде (25 мл) при 5°C под потоком N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 30 мин, затем добавляли соединение 236 (1 г; 2,4 ммоль) при 5°C под потоком N_2 . Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду. Органический слой отделяли и промывали водой, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (1,8 г) очищали хроматографией на силикагеле ($SiOH$, 15-40 мкм, 300 г; подвижная фаза 0,5% NH_4OH , 95% DCM, 5% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали. Остаток (1 г) очищали при помощи ахиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (амино 6 мкм; подвижная фаза 0,3% изопропиламина, 15% MeOH, 85% CO_2). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали досуха. Первую фракцию (0,44 г) дополнительно очищали хроматографией на силикагеле ($SiOH$, 5 мкм; подвижная фаза: градиент от 0,4% NH_4OH , 96% DCM, 4% MeOH до 1,5% NH_4OH , 85% DCM, 15% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали. Остаток (0,38 г) растворяли в ацетоне, затем добавляли по каплям 4н. раствор HCl в диоксане. Добавляли диэтиловый эфир и осадок фильтровали и сушили с получением 0,39 г (27%) соединения 692. Т.пл.: 157°C (DSC).

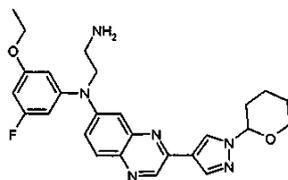
Вторую фракцию растворяли в CH_3CN , затем добавляли по каплям 4 н раствор HCl в диоксане. Осадок фильтровали и сушили с получением 0,11 г (8%) соединения 563. Т.пл.: 201°C (DSC).



можно получить в соответствии с описанным выше протоколом.

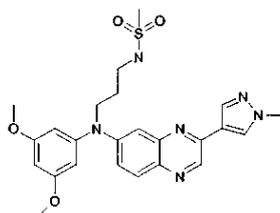
Преобразование 3.

Получение соединения 46



Гидразин моногидрат (0,15 мл; 4,8 ммоль) добавляли к раствору соединения 47 (0,420 г; 0,7 ммоль) в EtOH (20 мл). Смесь нагревали при 80°C в течение 24 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, упаривали и остаток выливали в воду. Органический слой экстрагировали при помощи DCM, промывали насыщенным соевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали досуха. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (Sunfire Silica 5 мкм 150×30 мм; подвижная фаза, градиент от 0% NH_4OH , 100% DCM, 0% MeOH до 0,8% NH_4OH , 92% DCM, 8% MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали досуха с получением 56 мг (71%) соединения 46.

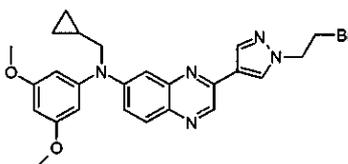
Преобразование 4.
Получение соединения 48



Метансульфонилхлорид (0,093 мл, 1,2 ммоль) добавляли к раствору соединения 93 (250 мг, 0,6 ммоль) и Et₃N (0,25 мл, 1,8 ммоль) в DCM (10 мл) при 5°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли DCM. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенный продукт кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок фильтровали и сушили в условиях вакуума с получением 118 мг (40%) соединения 48. Т.пл.: 189°C (DSC).

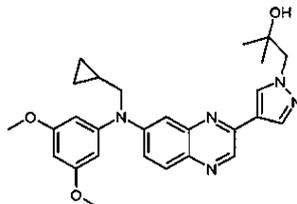
Преобразование 5.

а) Получение соединения 50



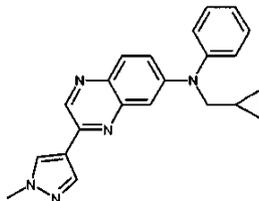
NaH (44,8 мг, 1,12 ммоль) добавляли по порциям к раствору соединения 17 (0,3 г, 0,75 ммоль) в DMF (5 мл) при 5°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли по каплям 1,2-дибромэтан (0,194 мл, 2,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем выливали в H₂O/K₂CO₃ и экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм MERCK; подвижная фаза, градиент 100% DCM до 97% DCM, 3% MeOH, 0,1% NH₄OH). Чистые фракции собирали и упаривали досуха с получением 0,236 г (63%) соединения 50.

б) Получение соединения 52



Соединение 17 (214 мг; 0,53 ммоль), 1-хлор-2-метил-2-пропанол (0,13 мл; 1,28 ммоль), K₂CO₃ (147 мг; 1,1 ммоль) в DMF (9 мл) нагревали до 120°C в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в H₂O/K₂CO₃ и экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток (277 мг) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 30 г; подвижная фаза, градиент от 100% DCM до 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH₄OH), чистые фракции собирали и упаривали Досуха. Остаток (226 мг) кристаллизовали в диэтиловом эфире с получением 178 мг (90%) соединения 52. Т.пл.: 159°C (DSC).

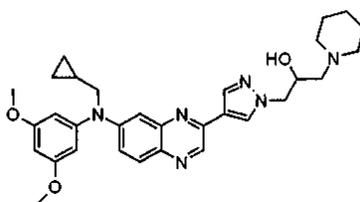
с) Получение соединения 53



Смесь соединения 54 (130 мг; 0,38 ммоль), йодметана (23,7 мкл; 0,38 ммоль) и K₂CO₃ (105,3 мг; 0,76 ммоль) в CH₃CN (10 мл) нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение ночи. Добавляли дополнительное количество йодметана (23,7 мкл; 0,38 ммоль) и K₂CO₃ (105,3 мг; 0,76 ммоль) и реакцию смесь подвергали кипячению с обратным холодильником еще в течение 8 ч. Реакционную смесь выливали в воду и продукт экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), отфильтровывали и растворитель выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 30 г; подвижная фаза, 0,1% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали досуха. Остаток кристаллизовали в диэтиловом эфире, фильтровали и сушили с получением 29 мг

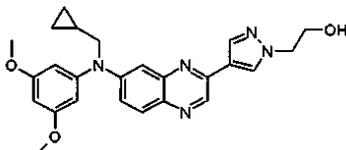
(21%) соединения 53.

d) Получение соединения 55



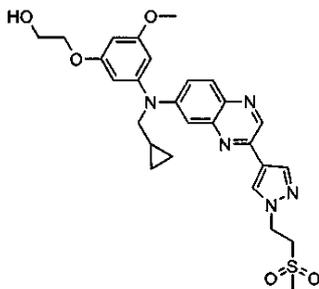
NaH (0,59 г, 1,495 ммоль) добавляли по порциям к раствору соединения 17 (0,3 г, 0,75 ммоль) в DMF (6 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем добавляли 1-(2-оксиранилметил)-пиперидин (0,316 мг, 2,24 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч и при 90°C в течение ночи. Смесь выливали в воду и экстрагировали при помощи DCM. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (сферические частицы SiOH, 10 мкм, 60 г PharmPrep MERCK; подвижная фаза, 0,7% NH₄OH, 93% DCM, 7% MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 0,045 г (11%) соединения 55.

e) Получение соединения 56



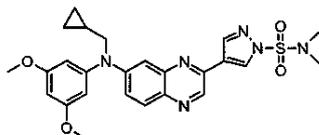
NaH (179,3 мг, 4,5 ммоль) добавляли по порциям к раствору соединения 17 (1,5 г, 3,7 ммоль) в DMF (20 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем добавляли (2-бромэтокси)-трет-бутилдиметилсилан (0,96 мл, 0,45 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали при помощи DCM. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали досуха с получением 2,1 г неочищенного остатка. Тетрабутиламмонийфторид (3,75 мл, 1 М раствор в ТГФ, 3,75 ммоль) добавляли по каплям к раствору указанного выше остатка в ТГФ (25 мл) при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, подщелачивали при помощи K₂CO₃ и экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм 50 г; подвижная фаза, градиент 100% DCM до 97% DCM, 3% MeOH, 0,1% NH₄OH). Фракции, содержащие искомый продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 1,3 г (77%) соединения 56, которое растирали в порошок в Et₂O, фильтровали и сушили в условиях вакуума при 60°C с получением 1,22 г (73%) соединения 56. Т.пл.: 147,5°C (DSC).

f) Получение соединения 57



Соединение 16 (0,02 г, 0,046 ммоль), метилвинилсульфон (33 мкл, 0,4 ммоль), Et₃N (15,5 мл, 0,11 ммоль) в CH₃OH (2 мл) нагревали до 120°C в условиях микроволнового облучения в течение 30 мин. Смесь упаривали досуха и очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 30 г; подвижная фаза 95% DCM, 5% MeOH, 0,5% NH₄OH). Искомые фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 22,3 мг (90%) соединения 57. Т.пл.: 80°C (Kofler).

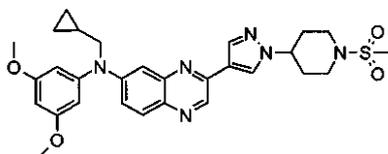
g) Получение соединения 58



Диметилсульфоилхлорид (0,06 мл, 0,56 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 17 (0,15 г, 0,37 ммоль), 4-метиламинопиридина (0,0045 г, 0,037 ммоль), Et₃N (0,104 мл, 0,75 ммоль) в DCM (5 мл) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч, затем в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли DCM. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали

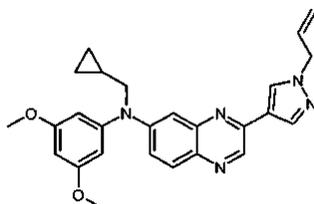
хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15/40 мкм, 30 г MERCK; подвижная фаза, градиент 100% DCM до 97% DCM, 3% MeOH). Искомые фракции собирали и растворитель выпаривали. Соединение кристаллизовали из диэтилового эфира, фильтровали и сушили в условиях вакуума при 60°C с получением 0,065 г (34%) соединения 58. Т.пл.: 163°C (DSC).

h) Получение соединения 59



Соединение 60 (полученное в соответствии с преобразованием 7 из соединения 127) (0,073 г, 0,15 ммоль) растворяли в DCM (5 мл), добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,037 мл, 0,23 ммоль). К этому раствору добавляли по каплям метансульфонилхлорид (0,035 мл, 0,23 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли воду и DCM. Органический слой экстрагировали при помощи DCM. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток (0,1 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 30 г MERCK; подвижная фаза, 98% DCM, 2% MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (0,089 г) кристаллизовали из DIPE. Осадок фильтровали, сушили в вакууме с получением 0,04 г (47%) соединения 59. Т.пл.: 200°C (Kofler).

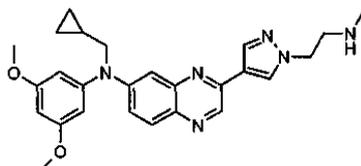
i) Получение соединения 51



NaH (0,25 ммоль) добавляли по порциям к раствору соединения 17 (0,125 ммоль) в DMF (4 мл). Смесь перемешивали при 5°C в течение 30 мин, затем добавляли аллилбромид (0,19 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь выливали в воду и продукт экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха с получением 60 мг (100%) соединения 51.

Преобразование 6.

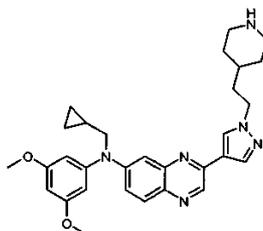
Получение соединения 61



Соединение 50 (0,319 г, 0,63 ммоль), K₂CO₃ (0,347 г, 2,51 ммоль), метиламин в 2 М ТГФ (0,94 мл, 1,88 ммоль) в CH₃CN (25 мл) нагревали при 80°C в течение 15 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в H₂O/K₂CO₃ и экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (сферические частицы SiOH, 10 мкм, 60 г PharmPrep MERCK; подвижная фаза, градиент от 0,2% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH до 0,2% NH₄OH, 90% DCM, 10% MeOH). Чистые фракции собирали и упаривали досуха. Продукт кристаллизовали при помощи DIPE и пентана, фильтровали и сушили с получением 157 мг (55%) соединения 61. Т.пл.: 103°C (DSC).

Преобразование 7.

Получение соединения 62

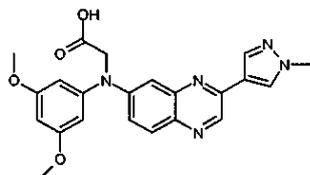


Соединение 63 (0,280 г, 0,46 ммоль), 3н. раствор HCl (4 мл) и диоксан (4 мл) нагревали до 60°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в H₂O и подщелачивали при помощи K₂CO₃. Продукт экстрагировали при помощи EtOAc, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток кристаллизовали при помощи DIPE и диэтилового эфира, фильтровали и сушили с получением

нием 100 мг (43%) соединения 62. Т.пл.: 221°C (DSC).

Преобразование 8.

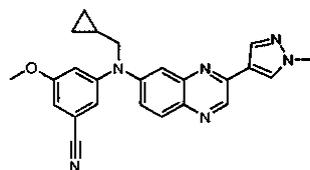
Получение соединения 64



Гидроксид лития моногидрат (43 мг; 1 ммоль) добавляли по порциям к раствору соединения 65 (230 мг; 0,5 ммоль) в ТГФ (5 мл) и H₂O (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь упаривали досуха. Осуществляли поглощение остатка в воду и смесь подкисляли 3н. раствором HCl. После перемешивания осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме с получением 0,206 г (88%) соединения 64.

Преобразование 9.

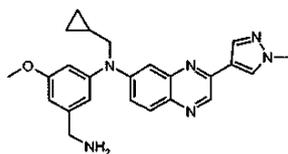
Получение соединения 66



Смесь соединения 67 (0,245 г, 0,53 ммоль), цианида цинка (0,093 г, 0,79 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,024 г, 0,026 ммоль), цинка (0,017 г, 0,26 ммоль) и 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцена (0,036 г, 0,066 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (2 мл) нагревали при 140°C в течение 1 ч в условиях микроволнового облучения. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли DCM. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (0,27 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 30 г MERCK; подвижная фаза, градиент от 98% DCM, 2% MeOH до 94% DCM, 6% MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (0,2 г, 92%) кристаллизовали из DIPE. Осадок фильтровали, сушили в вакууме с получением 0,046 г (21%) соединения 66. Т.пл.: 143°C.

Преобразование 10.

Получение соединения 68

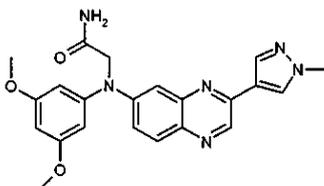


в виде HCl соли

Раствор соединения 66 (0,1 г, 0,24 ммоль) и никеля (0,1 г, 1,70 ммоль) в аммиаке и MeOH (4 мл 7н. раствора) гидрировали под давлением H₂ (2 атм) в течение 3 ч при комнатной температуре с использованием никеля в качестве катализатора. Катализатор удаляли фильтрованием через целит, промывали при помощи DCM и фильтрат концентрировали. Остаток (0,1 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 30 г MERCK; подвижная фаза: градиент от 98% DCM, 2% MeOH до 94% DCM, 6% MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (0,075 г, 74%) растворяли в i-PrOH, добавляли по каплям 0,11 мл 5н. раствора HCl/i-PrOH при 5°C. Соль фильтровали, промывали при помощи DIPE и сушили в вакууме при 60°C с получением 0,032 г (29%) соединения 68.

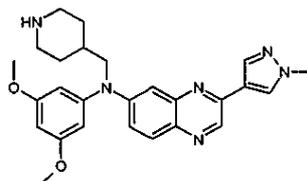
Преобразование 11.

Получение соединения 69



Смесь соединения 64 (Li-соль) (500 мг, 1,18 ммоль), 1,1,1-триметил-N-(триметилсилил)силанамин (0,5 мл, 2,35 ммоль), N3-(этилкарбонимидоил)-N1,N1-диметил-1,3-пропандиамин гидрохлорид (1:1) (365 мг, 2,35 ммоль), HOBT (318 мг, 2,35 ммоль), Et₃N (0,33 мл, 2,35 ммоль) в DMF (80 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (167 мг) растирали в порошок из диэтилового эфира, фильтровали и сушили в условиях вакуума с получением 141 мг (29%) соединения 69. Т.пл.: 264°C (DSC).

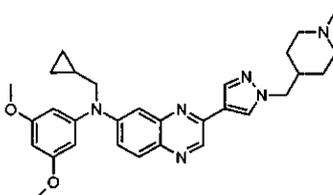
Преобразование 12.
Получение соединения 70



в виде HCl соли

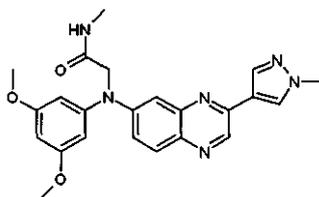
HCl (0,496 мл; 2,5 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 71 (277 мг; 0,50 ммоль) в изопропиловом спирте (20 мл). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 4 ч, затем при 70°C в течение 4 ч. Смесь выливали в H₂O и подщелачивали при помощи K₂CO₃, затем экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, MERCK; подвижная фаза, градиент 100% DCM до 80% DCM, 20% MeOH, 0,1% NH₄OH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали. Остаток (110 мг) растворяли в диизопропиловом спирте и добавляли HCl (0,2 мл 5-6н. раствор в изопропиловом спирте). Смесь перемешивали в течение 30 мин и упаривали досуха. Затем остаток кристаллизовали в диэтиловом эфире с получением 110 мг (39%) соединения 70. Т.пл.: 163°C (DSC).

Преобразование 13.
Получение соединения 72



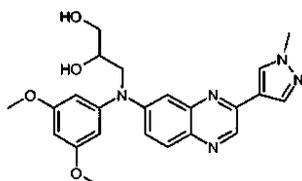
Формальдегид (0,045 мл, 0,60 ммоль) добавляли к раствору соединения 73 (полученное в соответствии с преобразованием 7 из соединения 128) (0,15 г, 0,30 ммоль) в MeOH (2 мл) и ТГФ (2 мл) при комнатной температуре. Затем добавляли цианоборогидрид натрия (0,028 г, 0,45 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выливали на лед. Органический слой экстрагировали при помощи DCM, сушили (MgSO₄), отфильтровывали и упаривали досуха. Остаток (0,1 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 30 г MERCK; подвижная фаза, градиент от 95% DCM, 5% MeOH до 80% DCM, 20% MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (60 мг, 39%) кристаллизовали из DIPE/диэтилового эфира. Осадок фильтровали, сушили в вакууме с получением 0,046 г (30%) соединения 72. Т.пл.: 120°C (Kofler).

Преобразование 14.
Получение соединения 74



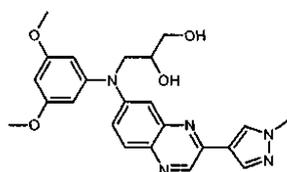
Смесь соединения 64 (0,14 г, 0,33 ммоль), гидрохлорида метиламина (0,052 г, 1,67 ммоль), гидрохлорида N3-(этилкарбонимидоил)-N1,N1-диметил-1,3-пропандиамина (1:1) (0,077 г, 0,50 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (0,068 г, 0,50 ммоль), триэтиламина (0,325 мл, 2,34 ммоль) в DCM (14 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли DCM. Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (неподвижный диоксид кремния 5 мкм 150×30 мм; подвижная фаза, градиент от 0% NH₄OH, 100% DCM, 0% MeOH до 0,7% NH₄OH, 93% DCM, 7% MeOH). Содержащую продукт фракцию собирали и растворитель выпаривали. Остаток растирали в порошок из диэтилового эфира, фильтровали и сушили в условиях вакуума при 60°C с получением 0,078 г (54%) соединения 74. Т.пл.: 252-254°C (Kofler).

Преобразование 15.
Получение соединения 75



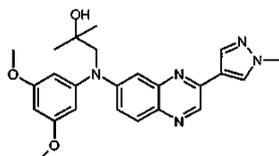
Трифторуксусную кислоту (1,07 мл; 14,37 ммоль) добавляли к раствору соединения 76 (2 г; 4,79 ммоль) в H₂O (19,5 мл) и диоксане (80 мл). Реакционную смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 5 ч, выливали в H₂O и подщелачивали при помощи K₂CO₃, экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 35-40 мкм, 80g Grace Resolv; подвижная фаза, градиент 100% DCM до 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH₄OH). Содержащую продукт фракцию собирали и растворитель выпаривали. Остаток (2,1 г) кристаллизовали в Et₂O и CH₃CN с получением 1,61 г (77%) соединения 75. Т.пл.: 187°C (DSC).

Преобразование 16.
Получение соединения 75



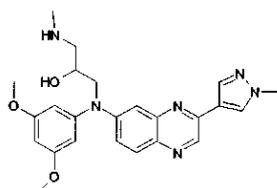
При 0°C, перманганат калия (0,11 г, 0,7 моль) добавляли к раствору соединения 121 (0,28 г, 0,0007 моль) в ацетоне (8 мл)/H₂O(2,5 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и затем выливали в ледяную воду. Добавляли DCM и смесь фильтровали через слой целита. Органический слой экстрагировали, сушили (MgSO₄) и упаривали досуха. Остаток (200 мг) очищали хроматографией на силикагеле (неподвижный диоксид кремния 5 мкм 150×30 мм; подвижная фаза: градиент от 0,2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH до 1,1% NH₄OH, 89% DCM, 11% MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (100 мг, 33%) кристаллизовали из CH₃CN/диэтилового эфира с получением 77 мг (25%) соединения 75. Т.пл.: 186°C (DSC).

Преобразование 17.
Получение соединения 78



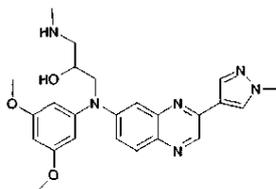
Йодметан (0,5 мл, 8 ммоль) добавляли очень медленно к суспензии Mg (0,196 г, 8 ммоль) в диэтиловом эфире (2 мл) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Когда начинал действовать реагент Гриньяра, добавляли диэтиловый эфир (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Эту смесь добавляли по каплям к раствору соединения 65 (0,240 г, 0,54 ммоль) в ТГФ (12 мл) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь подвергали кипячению с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь выливали в H₂O/NH₄Cl и экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха с получением неочищенного остатка (0,248 г), который очищали при помощи сверхкритической жидкостной хроматографии (ЦИАНО 6 мкм 150×21,1 мм; подвижная фаза, 0,3% изопропиламин, 7% MeOH, 93% CO₂). Чистые фракции упаривали с получением 90 мг соединения 78, которое кристаллизовали в Et₂O с получением 57 мг (24%) соединения 78. Т.пл.: 162°C (DSC).

Преобразование 18.
Получение соединения 79а



соединения 79

и

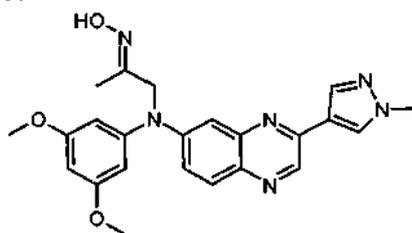


в виде HCl соли

Смесь соединения 76 (0,505 г; 1,21 ммоль) и метиламина в 2 М ТГФ (6,05 мл, 12,1 ммоль) в DMF (8 мл) нагревали при 100°C в течение 15 ч в герметично закрытом сосуде, охлаждали до комнатной температуры и выливали в H₂O и K₂CO₃, экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм 30 г MERCK; подвижная фаза, градиент от 100% DCM до 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH₄OH). Чистые фракции упаривали с получением 0,406 г (75%) соединения 79а, которое растворяли в диизопропиловом спирте. Добавляли HCl (5-6 н раствор). Смесь перемешивали в течение 30 мин, упаривали досуха. Затем остаток кристаллизовали в Et₂O с получением 0,4 г (62%) соединения 79. Т.пл.: 224°C (DSC).

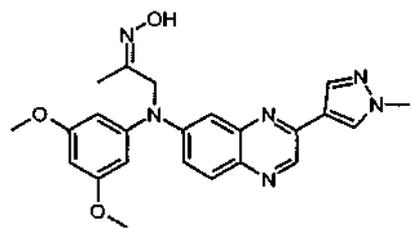
Преобразование 19.

Получение соединения 80



(E-изомер)

и соединения 81



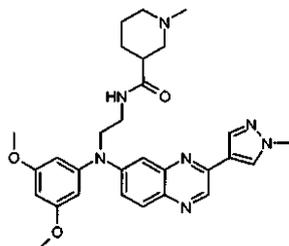
(Z-изомер)

Гидрохлорид гидросиламина (0,043 г, 0,62 ммоль) добавляли к раствору соединения 82 (0,13 г, 0,31 ммоль) и пиридина (0,13 мл) в EtOH (4 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (сферические частицы SiOH, 10 мкм, 60 г PharmPrep MERCK; подвижная фаза, 0,1% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH). Два разных остатка собирали и из каждого выпаривали растворитель. Первый остаток кристаллизовали из DIPE/CH₃CN (90/10). Осадок фильтровали и сушили в вакууме с получением 0,087 г (64%) соединения 80 (E-изомер). Т.пл.: 144°C (Kofler).

Второй остаток (0,068 г) кристаллизовали из DIPE/CH₃CN (90/10). Осадок фильтровали и сушили в вакууме с получением 0,051 г (38%) соединения 81 (Z-изомер). Т.пл.: 199°C (Kofler).

Преобразование 20.

Получение соединения 83

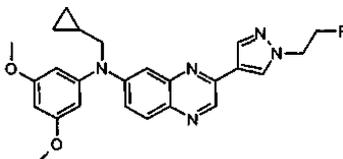


Гидрохлорид N3-(этилкарбонимидоил)-N1,N1-диметил-1,3-пропандиамина (1:1) (12 9 мг; 0,83 ммоль) добавляли к раствору соединения 84 (223 мг; 0,55 ммоль), гидрохлорида 1-метил-3-пиперидинкарбоновой кислоты (1:1) (148,8 мг; 0,82 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (112 мг; 0,615 ммоль), 4-метилпорфолина (182 мкл; 1,66 ммоль) в DMF (8 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч, затем выливали в H₂O/K₂CO₃ и экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали

хроматографией на силикагеле (сферические частицы SiOH, 10 мкм, 60 г PharmPrep MERCK; подвижная фаза, 0,5% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали. Остаток кристаллизовали в диэтиловом эфире с получением 122 мг (42%) соединения 83. Т.пл.: 142°C (DSC).

Преобразование 21.

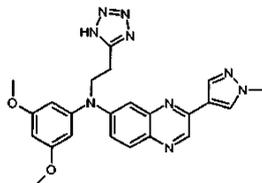
Получение соединения 85



При 0°C в атмосфере N₂ трифторид диэтиламиносеры (0,224 мл, 1,68 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли по каплям к раствору соединения 56 (0,250 г, 0,56 ммоль) в DCM (4 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли водный раствор K₂CO₃ (10%). Смесь экстрагировали при помощи DCM. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (246 мг) очищали хроматографией на силикагеле (Sunfire диоксид кремния 5 мкм 150×30 мм; подвижная фаза, градиент от 0% NH₄OH, 100% DCM, 0% MeOH до 0,3% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH). Чистые фракции собирали и упаривали досуха. Остаток (58 мг) кристаллизовали при помощи DIPE, фильтровали и сушили с получением 36 мг (14%) соединения 85.

Преобразование 22.

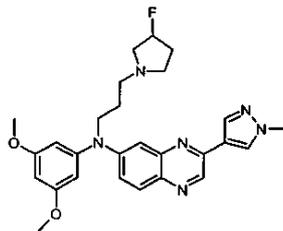
Получение соединения 86



Смесь соединения 122 (0,5 г, 1,21 ммоль), азида натрия (0,235 г, 3,62 ммоль), хлорида аммония (194 мг; 3,62 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) нагревали при 140°C в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду. Добавляли EtOAc и органический слой отделяли. Водный слой подкисляли при помощи 3н. раствора HCl. Добавляли EtOAc и смесь перемешивали. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (0,42 г) очищали хроматографией на силикагеле (сферические частицы SiOH, 10 мкм, 60 г PharmPrep MERCK; подвижная фаза, 93% DCM, 7% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали. Остаток (0,110 г, 20%) кристаллизовали из диэтилового эфира/CH₃CN, фильтровали и сушили в условиях вакуума при 60°C с получением 0,070 г (12%) соединения 86. Т.пл.: 196°C (DSC).

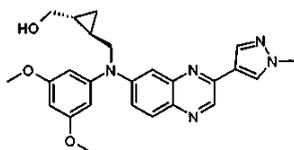
Преобразование 23.

Получение соединения 87



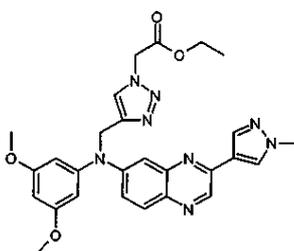
Трифторид диэтиламиносеры (276 мкл; 2,25 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 88 (550 мг; 1,12 ммоль) в DCM (14 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем выливали в H₂O/K₂CO₃. Органический слой экстрагировали, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток (629 мг) очищали хроматографией на силикагеле (сферические частицы SiOH, 10 мкм, 60 г PharmPrep MERCK; подвижная фаза 0,5% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали. Остаток (100 мг) очищали при помощи ахиральной сверхкритической жидкостной хроматографии на (2-этилпиридин 6 мкм 150×21,2 мм; подвижная фаза, 0,3% 2-пропиламина, 87% CO₂, 13% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали. Остаток (0,08 г) кристаллизовали в Et₂O с получением 72 мг (15%) соединения 87.

Преобразование 24.
Получение соединения 89



LiAlH₄ (0,031 г, 0,82 ммоль) добавляли по порциям к смеси соединения 90 (0,2 г, 0,41 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 5°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 5°C в течение 3 ч. К смеси добавляли по каплям EtOAc, затем H₂O при -5°C. Суспензию пропускали через короткую пробку из целита. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (Sunfire диоксид кремния 5 мкм 150×30 мм/ подвижная фаза, градиент от 0% NH₄OH, 100% DCM, 0% MeOH до 0,8% NH₄OH, 92% DCM, 8% MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток кристаллизовали из DIPE. Осадок фильтровали и сушили в вакууме с получением 73 мг (40%) соединения 89. Т.пл.: 126°C (DSC).

Преобразование 25.
Получение соединения 91

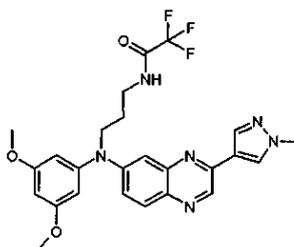


Йодид меди(I) (52,697 мг, 0,28 ммоль), затем N,N-диизопропилэтиламин (0,829 мл, 4,75 ммоль) добавляли при 5°C к раствору соединения 38 (1,105 г, 2,78 ммоль) и этилазидаоацетата (1,38 мл, 5,53 ммоль) в ТГФ (35 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь гасили водой и экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой декантировали, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 300 г MERCK; подвижная фаза, 0,1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH). Фракции собирали с получением 430 мг остатка, который дополнительно очищали при помощи ахиральной сверхкритической жидкостной хроматографии на (амино 6 мкм 150×21,2 мм; подвижная фаза, 0,3% 2-пропиламина, 90% CO₂, 10% MeOH). Чистые фракции собирали и упаривали досуха с получением двух фракций.

Первую фракцию (90 мг) кристаллизовали из CH₃CN/DiPE. Осадок отфильтровывали и сушили с получением 74 мг (5%) соединения 91. Т.пл.: 88°C (DSC).

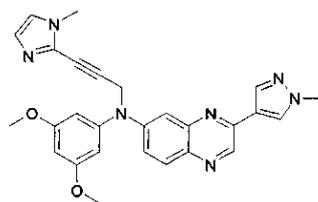
Вторая фракция давала 360 мг (25%) соединения 91.

Преобразование 26.
Получение соединения 92



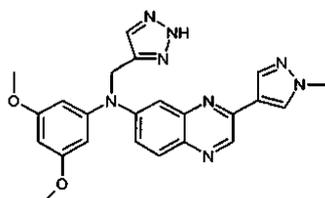
Соединение 93 (740 мг, 1,77 ммоль), Et₃N (0,54 мл, 3,89 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (0,37 мл, 2,65 ммоль) в ТГФ (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали при помощи DCM. Органический слой промывали водным раствором K₂CO₃ (10%), затем водой, затем сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток (800 мг) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 30 г; подвижная фаза, 0,2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали. Остаток (730 мг) кристаллизовали из диэтилового эфира/DiPE с получением 465 мг (51%) соединения 92. Т.пл.: 139°C (DSC).

Преобразование 27.
Получение соединения 300



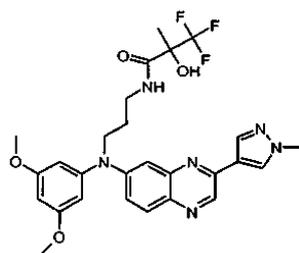
Суспензию соединения 38 (1,38 г; 3,46 ммоль), 2-йод-1-метил-1H-имидазола (0,45 г; 2,16 ммоль) и Et₃N (3,0 мл; 21,6 ммоль) в DMSO (25 мл) дегазировали в атмосфере N₂. Добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (304 мг; 0,43 ммоль) и йодид меди(1) (41 мг; 0,22 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой декантировали, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 300 г MERCK; подвижная фаза, 0,4% NH₄OH, 96% DCM, 4% MeOH). Чистые фракции собирали и упаривали досуха. Остаток (780 мг) затем очищали при помощи ахиральной сверхкритической жидкостной хроматографии на (2-амино 6 мкм 150×21,2 мм; подвижная фаза, 0,3% 2-пропиламина, 80% CO₂, 20% MeOH). Чистые фракции собирали и упаривали досуха с получением 430 мг (41%) соединения 300. Эту фракцию брали для поглощения в CH₃CN. Осадок отфильтровывали и сушили с получением 377 мг (36%) соединения 300. Т.пл.: 192°C (DSC).

Преобразование 28.
Получение соединения 94

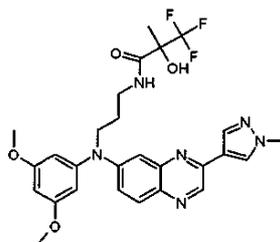


Смесь соединения 109 (2,5 г, 5,29 ммоль) в 3 М NaOH (7 мл) и ТГФ (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили при помощи 10% раствора NH₄Cl и добавляли EtOAc. pH доводили до 4,5 путем добавления 3н. раствора HCl. Органический слой декантировали, промывали насыщенным раствором NH₄Cl, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток кристаллизовали из EtOH. Осадок отфильтровывали, промывали при помощи EtOH, затем диэтиловым эфиром и сушили с получением 2,02 г (86%) соединения 94. Т.пл.: 101°C (DSC).

Преобразование 29.
Получение соединения 95а



и соединения 95



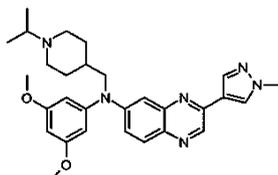
в виде HCl соли

Смесь соединения 93 (0,15 г, 0,36 ммоль), 3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты (0,085 г, 0,54 ммоль), гидрохлорида N3-(этилкарбонимидоил)-N1,N1-диметил-1,3-пропандиамина (1:1) (0,083 г, 0,54 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (0,073 г, 0,54 ммоль), Et₃N (0,075 мл, 0,54 ммоль) в DCM (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли DCM. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором,

сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (0,250 г) очищали хроматографией на силикагеле (сферические частицы SiOH , 10 мкм, 60 г PharmPrep MERCK; подвижная фаза, 0,1% NH_4OH , 98% DCM, 2% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали. Соединение 95 растворяли в CH_3CN , охлаждали до 5°C и добавляли по каплям раствор 5н. $\text{HCl}/i\text{-PrOH}$ (0,3 мл). Смесь упаривали досуха при комнатной температуре. Осуществляли поглощение смеси в диэтиловый эфир, затем осадок отфильтровывали и сушили в условиях вакуума при 60°C с получением 0,172 г (80%) соединения 95.

Преобразование 30.

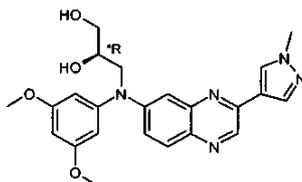
Получение соединения 96



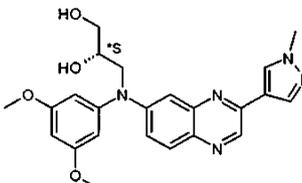
Ацетон (0,322 мл, 4,361 ммоль) добавляли к раствору соединения 70 (0,2 г, 0,436 ммоль) в MeOH (5 мл) и ТГФ (5 мл) при комнатной температуре. Затем добавляли цианоборогидрид натрия (0,055 г, 0,872 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли ацетон (0,129 мл, 1,745 ммоль) и цианоборогидрид натрия (0,055 г, 0,872 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение уикэнда. Смесь выливали на лед, затем органический слой экстрагировали при помощи DCM, сушили (MgSO_4), отфильтровывали и упаривали досуха. Остаток (254 мг) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH , 15-40 мкм, 300 г MERCK; подвижная фаза, градиент от 100% DCM до 90% DCM, 10% CH_3OH , 0,1% NH_4OH). Чистые фракции собирали и упаривали досуха. Продукт (236 мг) кристаллизовали при помощи DIPE, фильтровали и сушили с получением 186 мг (85%) соединения 96. Т.пл.: 168°C (DSC).

Преобразование 31.

Получение соединения 97



и соединения 98



* Означает относительную стереохимию.

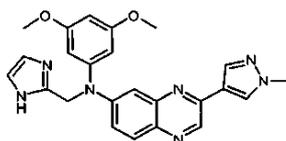
Энантиомеры соединения 75 (5,4 г) разделяли при помощи хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (CHIRALPAK AD-H 5 мкм 250×20 мм; подвижная фаза, 0,3% 2-пропиламина, 40% CO_2 , 60% MeOH). Фракции, содержащие искомый продукт, собирали и растворитель выпаривали.

Первый элюирующий энантиомер (2,1 г) кристаллизовали в диэтиловом эфире с получением 1,965 г (36%) соединения 97 (R^* . Т.пл.: 188°C (DSC)).

Второй энантиомер (2,1 г) кристаллизовали в диэтиловом эфире с получением 2 г (37%) соединения 98 (S^* . Т.пл.: 186°C (DSC)).

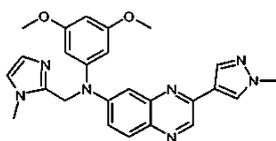
Преобразование 32.

Получение соединения 99



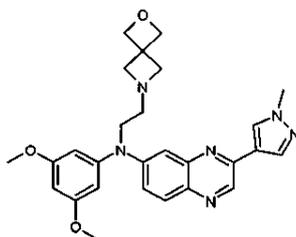
Смесь соединения 100 (0,5 г, 0,91 ммоль) в растворе 4 М HCl в диоксане (2 мл) и CH_3CN (10 мл) нагревали при 50°C в течение ночи. Смесь выливали на лед, подщелачивали при помощи K_2CO_3 и экстрагировали при помощи DCM. Органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали досуха с получением 0,4 г (99%) соединения 99.

Преобразование 33.
Получение соединения 101



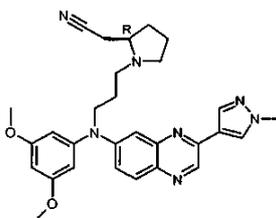
Гидрид натрия (0,054 г, 1,36 ммоль) добавляли по порциям к раствору соединения 99 (0,4 г, 0,9 ммоль) в DMF (4 мл) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч, затем добавляли по каплям йодметан (68 мкл, 1,09 ммоль) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 5°C, затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали на лед и экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток (0,71 г) очищали хроматографией на силикагеле (Sunfire диоксид кремния 5 мкм 150×30 мм; подвижная фаза, градиент от 0,2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH до 0,8% NH₄OH, 92% DCM, 8% MeOH). Чистые фракции упаривали досуха. Остаток кристаллизовали из диэтилового эфира и сушили с получением 0,172 г (42%) соединения 101. Т.пл.: 186°C (Kofler).

Преобразование 34.
Получение соединения 102



3,3-бис-(Бромметил)оксетан (1,592 г, 6,52 ммоль) добавляли к соединению 84 (2,2 г, 5,44 ммоль) и карбонату натрия (0,961 г, 9,1 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 7 дней, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (подвижная фаза, градиент от 99% DCM, 1% раствора NH₃ в MeOH до 97,5% DCM, 2,5% раствора NH₃ в MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 880 мг (33%) соединения 102.

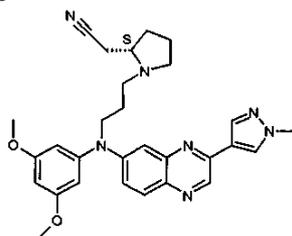
Преобразование 35.
Получение соединения 103



в виде HCl соли

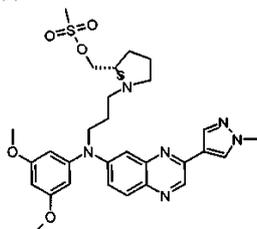
Цианид натрия (0,094 г, 1,92 ммоль) добавляли по порциям к раствору соединения 104 (0,5 г, 0,96 ммоль) в EtOH (10 мл) и H₂O (3 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду. Добавляли EtOAc и раствор подщелачивали при помощи водного раствора K₂CO₃ (10%). Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (0,63 г) очищали хроматографией на силикагеле (сферические частицы SiOH, 10 мкм 60 г PharmPrep MERCK; подвижная фаза 0,1% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 0,37 г соединения (75%). Это соединение дополнительно очищали при помощи хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии на (CHIRALPAK AD-H 5 мкм 250×20 мм; подвижная фаза, 0,3% 2-пропиламина, 60% EtOH, 40% CO₂). Фракции, содержащие искомый продукт, собирали и растворитель выпаривали. Остаток (0,240 г, 49%) растворяли в CH₃CN и охлаждали при 5°C. Добавляли по каплям 5н. раствор HCl/i-PrOH (0,28 мл) при 5°C. Раствор упаривали досуха. Остаток растирали в порошок с диэтиловым эфиром, фильтровали и сушили в условиях вакуума при 60°C с получением 0,250 г (42%) соединения 103.

Получение соединения 105

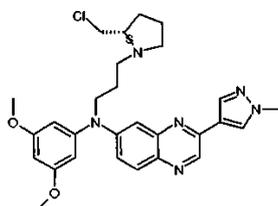


в виде HCl соли

a-1) Получение промежуточного соединения 63



и соединения 126

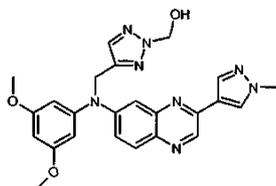


Метансульфонилхлорид (0,18 мл; 2,31 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 108 (580 мг; 1,15 ммоль), Et₃N (0,4 мл; 2,88 ммоль) в DCM (10 мл) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли DCM. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали с получением 0,65 г (97%) промежуточного соединения 63 и соединения 126.

a-2) Цианид натрия (0,110 г, 2,24 ммоль) добавляли по порциям к раствору промежуточного соединения 63 (0,65 г, 1,12 ммоль) в EtOH (10 мл) и H₂O (3 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду. Добавляли EtOAc и раствор подщелачивали при помощи водного раствора K₂CO₃ (10%). Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (Sunfire диоксид кремния 5 мкм 150×30 мм; подвижная фаза, градиент от 0% NH₄OH, 100% DCM до 0,5% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток дополнительно очищали при помощи хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (CHIRALPAK AD-H 5 мкм 250×20 мм; подвижная фаза, 0,3% 2-пропиламина, 40% EtOH, 60% CO₂). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали. Остаток (0,220 г, 38%) растворяли в CH₃CN и охлаждали при 5°C. Добавляли по каплям 5н. раствор HCl/i-PrOH (0,258 мл) при 5°C и смесь упаривали досуха. Остаток растирали в порошок из диэтилового эфира, фильтровали и сушили в условиях вакуума при 60°C с получением 0,215 г (32%) соединения 105.

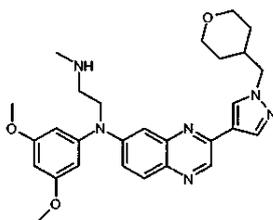
Преобразование 36.

Получение соединения 109



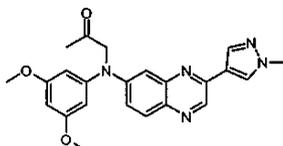
Азид натрия (84,1 мг, 1,29 ммоль) добавляли при 5°C к раствору формальдегида (0,65 мл, 8,62 ммоль) и HOAc (74 мкл, 1,29 ммоль) в диоксане (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин и добавляли раствор соединения 38 (310 мг, 0,78 ммоль) в диоксане (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 10 мин, затем добавляли L-аскорбат натрия (34 мг, 0,17 ммоль) с последующим добавлением раствора сульфата меди в воде (0,53 мл, 0,043 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой декантировали, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха с получением 367 мг (100%) соединения 109.

Преобразование 37.
Получение соединения 110



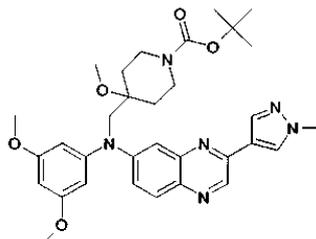
К раствору соединения 111 (полученное в соответствии с преобразованием 5а из соединения 129) (170 мг, 0,29 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли 1-хлорэтилхлорформат (37 мкл, 0,34 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли MeOH (20 мл) и раствор нагревали до 40°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали при пониженном давлении с получением красного твердого вещества. Остаток (170 мг) очищали хроматографией на силикагеле (Нурергрер C18 HS BDS 100A 8 мкм (Shandon); подвижная фаза, градиент от 80% 0,5%-ого раствора карбоната аммония в воде, 20% MeOH до 20% 0,5%-ого раствора карбоната аммония в воде, 80% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 64 мг (44%) соединения 110.

Преобразование 38.
Получение соединения 82



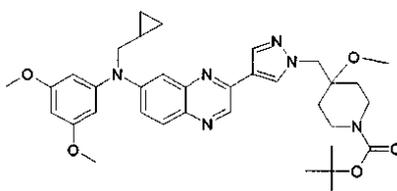
Периодинан Dess-Martin (5,16 мл, 1,55 ммоль) добавляли по каплям при 0°C к соединению 113 (0,59 г, 1,41 ммоль) в DCM (10 мл) под потоком N₂. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, выливали на лед и подщелачивали при помощи водного раствора K₂CO₃ (10%). Органический слой экстрагировали при помощи DCM, сушили (MgSO₄), отфильтровывали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм; подвижная фаза, градиент от 98% DCM/2% MeOH до 95% DCM/5% MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 0,47 г (65%) соединения 82.

Преобразование 39.
Получение соединения 114



Гидрид натрия (104 мг; 2,61 ммоль) добавляли по порциям к раствору соединения 115 (500 мг; 0,87 ммоль) в N,N-диметилформамиде (8 мл) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч, затем добавляли по каплям раствор иодметана (0,16 мл; 2,61 ммоль) при 5°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Полученный остаток (0,55 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15/40 мкм, 30 г; подвижная фаза, градиент от 100% DCM до 96% DCM, 4% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 0,39 г (76%) соединения 114.

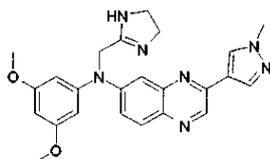
Преобразование 40.
Получение соединения 116



Гидрид натрия (0,066 г, 1,66 ммоль) добавляли по порциям к раствору соединения 117 (0,51 г, 0,83 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) при 5°C под потоком N₂. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 5°C, затем добавляли по порциям йодметан (0,103 мл, 1,66 ммоль) при 5°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 5°C, затем нагревали до комнатной температуры. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15/40 мкм, 30 г MERCK; подвижная фаза, градиент от 100% DCM до 98% DCM, 2% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 0,400 г (76%) соединения 116.

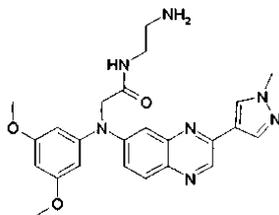
Преобразование 41.

а) Получение соединения 118



К перемешиваемой смеси этилендиамина (0,226 мл, 3,38 ммоль) и безводного толуола (15 мл), охлажденной на ледяной бане, в атмосфере азота добавляли по каплям триметилалюминий в гептане (1 M, 4 мл, 4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин и затем добавляли соединение 65 (300 мг, 0,670 ммоль) в безводном толуоле (7 мл). Смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 3 ч и затем давали охладиться до комнатной температуры. Осторожно добавляли MeOH (50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин и затем фильтровали через Целит. Органические слои концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле. Искомые фракции собирали и растворитель выпаривали с получением соединения 118 ((4,5-дигидро-1H-имидазол-2-илметил)-(3,5-диметоксифенил)-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]амин) (100 мг).

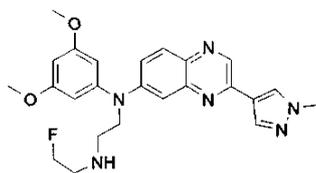
б) Получение соединения 119



Соединение 118 нагревали до 100°C в водном растворе гидроксида натрия (2н., 5 мл) в течение ночи для активирования реакции раскрытия кольца. Добавляли 1,4-диоксан (5 мл) и реакцию продолжали еще в течение 10 ч при 100°C. Реакционной смеси давали охладиться и экстрагировали при помощи EtOAc (2×). Органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Добавляли раствор хлористоводородной кислоты в MeOH и продукт осаждали при помощи диэтилового эфира. Ярко-красное твердое вещество выделяли фильтрованием и сушили в вакуумной печи с получением соединения 119 (N-(2-аминоэтил)-2-((3,5-диметоксифенил)-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]амино)ацетамид) (80 мг).

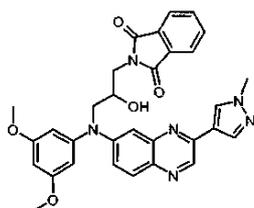
Преобразование 42.

Получение соединения 120



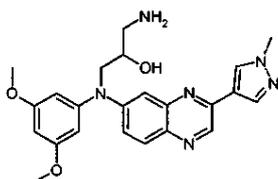
К раствору соединения 84 (36 мг, 0,89 ммоль) в диоксане (3 мл) и DMF (1,5 мл) добавляли 1-йод-2-фторэтан (16 мг, 0,89 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 1,78 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 5,5 ч и добавляли дополнительное количество DMF (1,5 мл), реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 1,5 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении и реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Слои разделяли, сушили (MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали при помощи ВЭЖХ с получением соединения 120 (17 мг).

Преобразование 43.
Получение соединения 124



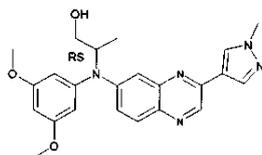
Раствор соединения 76 (0,254 г; 0,608 ммоль), фталимида калия (0,68 г, 3,65 ммоль) в N-метилпирролидоне (5 мл) нагревали в условиях микроволнового облучения в течение 1,5 ч при 150°C. Раствор охлаждали и смесь выливали в охлажденную воду. Продукт экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой промывали при помощи H₂O, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха с получением соединения 124, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Преобразование 44.
Получение соединения 125



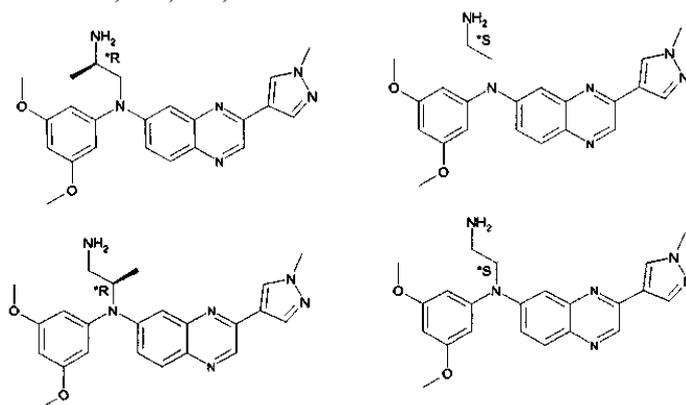
Соединение 124 нагревали в EtOH (20 мл) с гидразин моногидратом (0,57 мл; 18,25 ммоль) при 80°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, упаривали и остаток выливали в воду. Органический слой экстрагировали при помощи DCM, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха с получением 400 мг неочищенного продукта. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (сферические частицы SiOH, 10 мкм, 60 г, PharmPrep MERCK; подвижная фаза 0,5% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Чистые фракции собирали и упаривали с получением 140 мг (53%) соединения 125. Т.пл.: 99°C (DSC).

Преобразование 45.
Получение соединения 606



Раствор соединения 605 (5,3 г; 11,55 ммоль) в безводном ТГФ (105 мл) добавляли по каплям к раствору литийалюминийгидрида (0,789 г; 20,79 ммоль) в безводном ТГФ (105 мл) при 0°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C. К реакционной смеси добавляли по каплям EtOAc, затем добавляли по каплям воду. Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (5 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 20-45 мкм, 1000 г; подвижная фаза: градиент от 0,1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH до 0,1% NH₄OH, 94% DCM, 6% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали. Остаток (4 г, 75%) кристаллизовали из DIPE. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 3,5 г (65%) соединения 606. Т.пл.: 97°C (DSC).

Преобразование 46.
Получение соединений 608, 609, 610, 611



*Означает относительную стереохимию.

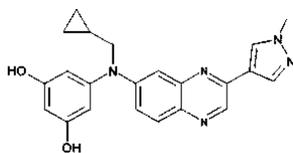
Соединение 607 (7,4 г; 6,74 ммоль), гидразин моногидрат (2,52 мл; 80,94 ммоль) в EtOH (240 мл) нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду. Добавляли DCM и органический слой отделяли, промывали водой, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (5,1 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный; SiOH 20-45 мкм; 450 г; подвижная фаза 0,51 NH₄OH, 93% DCM, 7% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 1,1 г фракции I = соединение 896 (энантиомерная смесь) и 1,1 г фракции II = соединение 897 (энантиомерная смесь).

Энантиомеры фракции I и II разделяли при помощи хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (CHIRALPAK AD-H 5 мкм 250×20 мм; подвижная фаза, 0,3% 2-пропиламина, 60% CO₂, 40% изопропанола). Фракции, содержащие искомым продукт, собирали и растворитель выпаривали. Первый элюирующий энантиомер фракции I (0,52 г) кристаллизовали в CH₃CN с получением 0,325 г (12%) соединения 608 (R*. Т.пл.: 159°C (DSC)). Второй энантиомер фракции I (0,53 г) кристаллизовали в CH₃CN с получением 0,284 г (10%) соединения 609 (S*. Т.пл.: 155°C (DSC)).

Первый элюирующий энантиомер фракции II (0,47 г) кристаллизовали в CH₃CN/диэтиловом эфире с получением 0,327 г (12%) соединения 610 (R*. Т.пл.: 150°C (DSC)). Второй энантиомер фракции II (0,475 г) кристаллизовали в CH₃CN с получением 0,258 г (9%) соединения 611 (S*. Т.пл.: 148°C (DSC)).

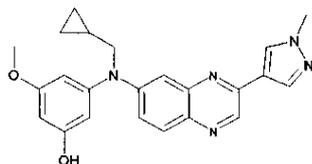
Преобразование 47.

а) Получение соединения 612



Трибромид бора (11,55 мл; 11,55 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 202 в DCM (10 мл) при 0°C. Раствору давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 дней. Реакционную смесь гасили при помощи MeOH при 0°C. Затем добавляли насыщенный раствор NH₃ для нейтрализации реакционной смеси. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (1 г) очищали хроматографией на силикагеле (C18, 10 мкм, 250 г, 5 см; подвижная фаза 0,25% (NH₄)₂CO₃ раствор в воде, CH₃CN). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 0,160 г (22%) соединения 612.

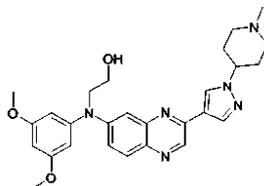
б) Получение соединения 613



Карбонат калия (0,057 г; 0,41 ммоль) добавляли к раствору соединения 612 (0,080 г; 0,21 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляли метилиодид (0,013 мл; 0,21 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до приблизительно 1/3 ее исходного объема. Остаток выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (0,05 г) очищали хроматографией на силикагеле (RP Vydac Denali C18, 10 мкм, 250 г, 5 см; подвижная фаза 0,25% (NH₄)₂CO₃ раствор в воде, CH₃CN). Чистые фракции собирали и концентрировали. Остаток (0,025 г) разделяли при помощи хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (CHIRALPAK Diacel OJ-H 20×250 мм; подвижная фаза, CO₂, MeOH с 0,2% 2-пропиламина). Фракции, содержащие искомым продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 0,007 г (9%) соединения 613.

Преобразование 48.

Получение соединения 625

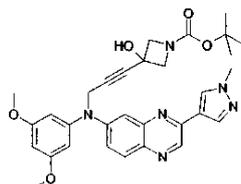


Йодметан (0,096 мл; 1,54 ммоль) добавляли к раствору соединения 624 (0,73 г; 1,54 ммоль) и K₂CO₃ (0,213 г; 1,54 ммоль) в CH₃CN (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (0,666 г) очищали хроматографией на сили-

кагеле (сферические частицы SiOH, 10 мкм, 60 г; подвижная фаза: градиент от 0,5% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH до 1% NH₄OH, 90% DCM, 10% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 0,3 г (38%) соединения 625. Т.пл.: 156°C (DSC).

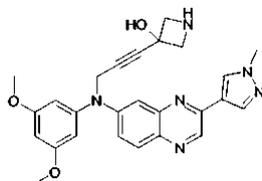
Преобразование 49.

а) Получение соединения 626



Соединение 38 (2 г; 5 ммоль) растворяли в ТГФ (80 мл), затем раствор охлаждали при -78°C и добавляли раствор н-бутиллития 1,6 М в гексане (3,1 мл; 5 ммоль). Реакционной смеси давали медленно нагреться до -30°C и перемешивали в течение 45 мин. К реакционной смеси добавляли 1-Вос-азетидион (0,715 г; 4,17 ммоль) в ТГФ (8 мл) при -78°C и перемешивали в течение 1 ч, затем реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 1 ч. Раствор выливали в ледяную воду и добавляли NH₄Cl, EtOAc. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (2,86 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 20-45 мкм, 450 г; подвижная фаза 0,1% NH₄OH, 96% DCM, 4% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 0,343 г (15%) соединения 626.

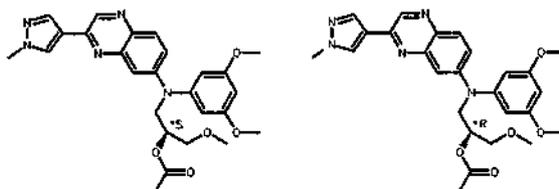
б) Получение соединения 627



Трифторуксусную кислоту (1,4 мл/ 17,9 ммоль) добавляли к раствору соединения 626 (0,17 г; 0,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, добавляли DCM и подщелачивали при помощи NH₄OH. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (0,35 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 30 г; подвижная фаза 0,5% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 0,048 г (34%) соединения 627.

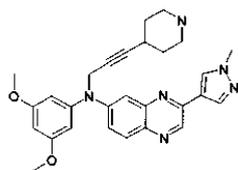
Преобразование 50.

Получение соединений 628 и 629



NaH (0,22 г; 5,56 ммоль) добавляли по порциям к соединению 14 (0,5 г; 1,1 ммоль) в ТГФ (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем добавляли по каплям ацetylхлорид (0,8 мл; 11,1 ммоль) при 5°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли и промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (0,51 г) очищали хроматографией на силикагеле (SiOH 5 мкм, 250×30 мм; подвижная фаза: градиент от 100% DCM до 0,5% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 220 мг продукта. Энантиомеры разделяли при помощи хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (CHIRALPAK AD-H 5 мкм 250×20 мм; подвижная фаза, 60% CO₂, 40% изо-пропанола). Фракции, содержащие искомый продукт, собирали и растворитель выпаривали. Первый элюирующий энантиомер (0,105 г) кристаллизовали в диэтиловом эфире с получением 0,050 г (9%) соединения 628 (S*. Т.пл.: 122°C). Второй энантиомер (0,096 г) кристаллизовали в диэтиловом эфире с получением 0,051 г (9%) соединения 629 (R*. Т.пл.: 124°C).

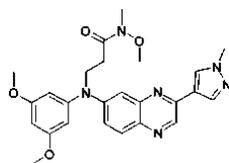
Преобразование 51.
Получение соединения 631



в виде HCl соли

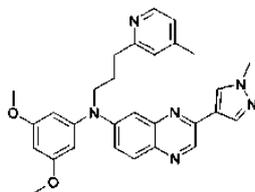
Трифторуксусную кислоту (0,52 мл; 6,9 ммоль) добавляли к раствору соединения 630 (0,4 г; 0,7 ммоль) в DCM (7 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, добавляли DCM и подщелачивали при помощи K_2CO_3 . Органический слой отделяли, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (0,5 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 30 г; подвижная фаза 0,5% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали. 5н. раствор HCl в изопропиловом спирте добавляли по каплям к остатку (0,41 г). Добавляли ацетон и диэтиловый эфир. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 0,383 г (98%) соединения 631. Т.пл.: 189°C (Kofler).

Преобразование 52.
Получение соединения 633



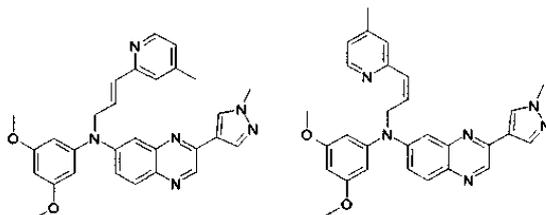
1,1'-Карбонилдиимидазол (1,1 г, 6,6 ммоль) добавляли по порциям к раствору соединения 297 (2,4 г; 5,6 ммоль) в DCM (60 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (0,65 г; 6,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали при помощи DCM. Органический слой декантировали, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали досуха. Остаток (2,6 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH 15-40 мкм, 300 г/ подвижная фаза 0,3% NH_4OH , 98% DCM, 2% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением 0,185 г (11%). Остаток (0,5 г) кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок фильтровали и сушили с получением 0,28 г (11%) соединения 633. Т.пл.: 130°C (DSC).

Преобразование 53.
Получение соединения 635



Соединение 634 (0,26 г; 0,53 ммоль) гидрировали при комнатной температуре в EtOAc (10 мл) с использованием Pd/C (0,05 г) в качестве катализатора при атмосферном давлении. Через 18 ч катализатор отфильтровывали через слой целита® и фильтрат концентрировали в вакууме досуха. Остаток (0,256 г) очищали хроматографией на силикагеле (SiOH/SiOH, 5 мкм, 150*30 мм; подвижная фаза: градиент от 100% DCM до 0,8% NH_4OH , 92% DCM, 8% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали. Остаток (0,085 г) кристаллизовали из $CH_3CN/DIPE$. Осадок фильтровали и сушили с получением 0,075 г (29%) соединения 635. Т.пл.: 110°C (DSC).

Преобразование 54.
Получение соединений 637 и 636



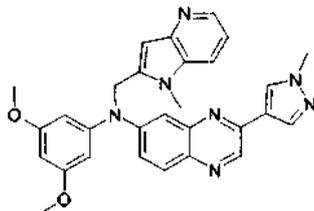
Соединение 634 (0,38 г; 0,78 ммоль) гидрировали при комнатной температуре в EtOAc (40 мл) с использованием катализатора Линдлара (0,075 г) в качестве катализатора при атмосферном давлении. Через 9 ч катализатор отфильтровывали через слой целита®, промывали при помощи DCM/MeOH и фильтрат концентрировали в вакууме досуха. Остаток (0,474 г) очищали хроматографией на силикагеле

(SiOHSiOH, 5 мкм, 150×30 мм; подвижная фаза: градиент от 100% DCM до 0,8% NH₄OH, 92% DCM, 8% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением двух фракций. Первую фракцию (0,135 г) кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок фильтровали и сушили с получением 0,099 г (26%) соединения 636 (Z). Т.пл.: >260°C (Kofler).

Вторую фракцию кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок фильтровали и сушили с получением 0,048 г (13%) соединения 637 (E). Т.пл.: 80°C (Kofler).

Преобразование 55.

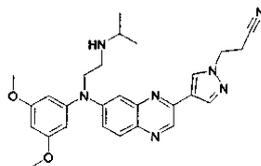
Получение соединения 640



трет-Бутоксид калия (0,054 г; 0,48 ммоль) добавляли к раствору соединения 809 (0,24 г; 0,48 ммоль) в ТГФ (15 мл) и реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли и промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (0,44 г) очищали хроматографией на силикагеле (SiOH 5 мкм, 150*30 мм; подвижная фаза: градиент от 70% гептана, 2% MeOH, 28% EtOAc до 20% MeOH, 80% EtOAc). Чистые фракции собирали и концентрировали. Остаток (0,132 г) кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок фильтровали и сушили с получением 0,087 г (37%) соединения 640. Т.пл.: 241°C (DSC).

Преобразование 56.

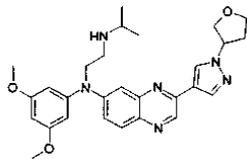
Получение соединения 642



Смесь соединения 137 (0,51 г; 1,1 ммоль), 3-бромпропионитрила (0,11 мл; 1,4 ммоль) и K₂CO₃ (0,8 г; 5,6 ммоль) в CH₃CN (15 мл) перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли и промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (0,5 г) очищали хроматографией на силикагеле (SiOH 5 мкм, 150*30 мм; подвижная фаза: градиент от 0,2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH до 0,9% NH₄OH, 91% DCM, 9% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали. Остаток (0,35 г) кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок фильтровали и сушили с получением 0,257 г (47%) соединения 642. Т.пл.: 127°C (DSC).

Преобразование 57.

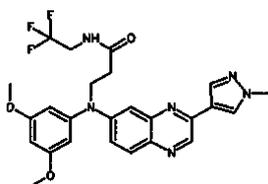
Получение соединения 643



в виде HCl соли

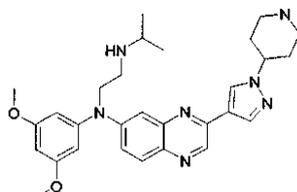
3-Гидрокситетрагидрофуран (0,19 мл; 2,3 ммоль) и трифенилфосфин (0,61; 2,3 ммоль) добавляли к раствору соединения 137 (0,5 г; 1,16 ммоль) в ТГФ (14 мл) под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,46 мл; 2,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли и промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (2 г) очищали хроматографией на силикагеле (SiOH 5 мкм, 150×30 мм; подвижная фаза 0,5% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали. Остаток (0,19 г) растворяли в MeOH, добавляли 2,3 мл раствора HCl/i-PrOH, затем хлоргидрат кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывали и сушили с получением 0,178 г (25%) соединения 643. Т.пл.: 160°C (Kofler).

Преобразование 58.
Получение соединения 648



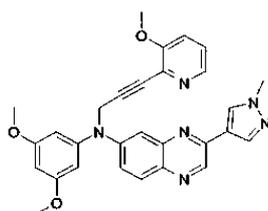
Смесь соединения 297 (1,65 г, 3,8 ммоль), 2,2,2-трифторэтиламина (1,4 мл, 9,4 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (3,6 г, 9,4 ммоль), триэтиламина (1 мл, 7,5 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (3,2 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный диоксид кремния 20×40; подвижная фаза 0,1% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH). Содержащую продукт фракцию собирали и растворитель выпаривали. Остаток растирали в порошок из диэтилового эфира, фильтровали и сушили в условиях вакуума при 60°C с получением 1,15 г (65%) соединения 648. Т.пл.: 196°C (DSC).

Преобразование 59.
Получение соединения 651



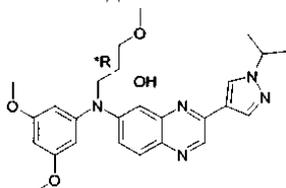
Трифторуксусную кислоту (1 мл; 14,3 ммоль) добавляли к раствору соединения 650 (0,44 г; 0,7 ммоль) в DCM (5,2 мл) при температуре 0-5°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем гасили при помощи 10% раствора K_2CO_3 . Органический слой промывали водой, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали досуха. Остаток (0,45 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный диоксид кремния 15×40; 30 г, подвижная фаза 1% NH_4OH , 90% DCM, 10% MeOH). Содержащую продукт фракцию собирали и растворитель выпаривали. Остаток кристаллизовали из диэтилового эфира/ CH_3CN , фильтровали и сушили в условиях вакуума при 60°C с получением 0,26 г (72%) соединения 651. Т.пл.: 122°C (Kofler).

Преобразование 60.
Получение соединения 652

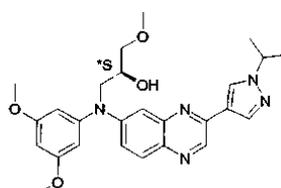


Суспензию соединения 38 (1 г; 3,5 ммоль), 2-бром-3-метоксипиридина (0,25 г; 0,35 ммоль) и Et_3N (3,0 мл; 21,5 ммоль) в DMSO (20 мл) дегазировали под потоком N_2 . Добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (0,25 г; 0,36 ммоль) и йодид меди(I) (0,034 г; 0,18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 40 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и добавляли EtOAc. Смесь отфильтровывали через слой целита®. Органический слой декантировали, промывали насыщенным солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали досуха. Остаток (1,4 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 20-40 мкм, 450 г; подвижная фаза, 0,1% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH). Чистые фракции собирали и упаривали досуха. Остаток кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок фильтровали и сушили с получением 0,6 г (65%) соединения 652. Т.пл.: 144 °C (DSC).

Преобразование 61.
Получение соединений 656 и 657



в виде HCl соли



в виде HCl соли

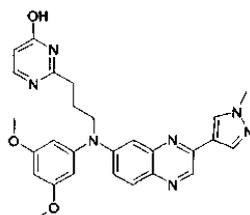
Соединение 14a (3,4 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 15-40 мкм, 300 г; подвижная фаза, 0,1% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH). Чистые фракции собирали и упаривали досуха. Остаток (1 г) разделяли при помощи хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (CHIRALPAK AD-H 5 мкм 250×20 мм; подвижная фаза, 40% 2-пропиламина, 60% CO₂). Фракции, содержащие искомым продукт, собирали и растворитель выпаривали.

Первый элюирующий энантиомер (0,5 г) растворяли в диэтиловом эфире, добавляли 5 экв. HCl в *i*-PrOH и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Осадок фильтровали и сушили с получением 0,29 г (8%) соединения 656 (R*. Т.пл.: 95°C (Kofler)).

Второй энантиомер (0,55 г) очищали при помощи ахиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (АМИНО 6 мкм 150×21,2 мм, подвижная фаза, 90% CO₂, 10% MeOH). Фракции, содержащие искомым продукт, собирали и растворитель выпаривали. Остаток (0,47 г) растворяли в диэтиловом эфире, добавляли 5 эквивалентов HCl в *i*-PrOH и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Осадок фильтровали и сушили с получением 0,36 г (11%) соединения 657 (S*. Т.пл.: 110°C (Kofler)).

Преобразование 62.

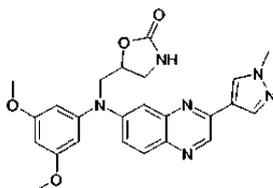
Получение соединения 663



Соединение 662 (0,25 г; 0,49 ммоль) в HCl (1 М в H₂O) (12,2 мл; 12,2 ммоль) перемешивали при 60°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, упаривали досуха. Затем осуществляли поглощение остатка в DCM и промывали 10% раствором K₂CO₃. Органический слой отделяли и сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (0,2 г) очищали хроматографией на силикагеле (SiOH 5 мкм, 150×30 мм, подвижная фаза, градиент от 0,2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH до 1,1% NH₄OH, 89% DCM, 11% MeOH). Чистые фракции собирали и упаривали. Остаток кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок фильтровали и сушили с получением 0,1 г (41%) соединения 663. Т.пл.: 200°C (DSC).

Преобразование 63.

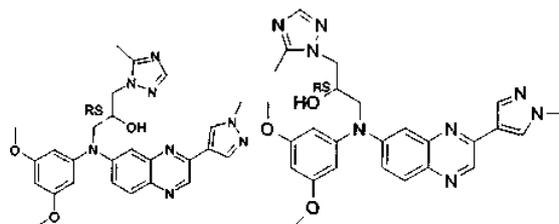
Получение соединения 670



1,1'-Карбонилдимидазол (0,5 г, 3 ммоль) добавляли к раствору соединения 125 (1,2 г, 2,8 ммоль) в ТГФ (20,5 мл) при 0°C под потоком N₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Остаток (1,3 г) очищали хроматографией на силикагеле (нестандартный SiOH, 20-45 мкм, 300 г; подвижная фаза 0,2% NH₄OH, 96% DCM, 4% *i*-PrOH). Чистые фракции собирали, растворитель выпаривали. Остаток (0,98 г) кристаллизовали из CH₃CN и диэтилового эфира. Осадок отфильтровывали и сушили с получением 0,8 г (64%) соединения 670. Т.пл.: 157°C (DSC).

Преобразование 64.

Получение соединения 671 и 672



Смесь соединения 76 (1,5 г; 3,6 ммоль) и 3-метил-1H-1,2,4-триазола (3,7 мл; 28,9 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (4 мл) в герметично закрытой пробирке нагревали при 140°C с использованием одного одномодового микроволнового излучателя (Biotage Initiator EXP 60) в течение 40 мин. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Неочищен-

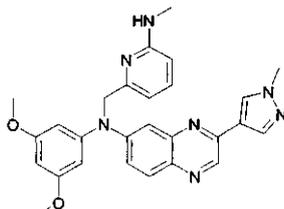
ный продукт (2,1 г) очищали хроматографией на силикагеле (15-40 мкм 300 г; подвижная фаза, 0,5% NH_4OH , 93% DCM, 7% MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (1 г) очищали хроматографией на силикагеле (циано 6 мкм 150×21 мм; подвижная фаза, 90% CO_2 , 10% EtOH). Фракции, содержащие искомым продукт, собирали и растворитель выпаривали.

Первый изомер (0,3 г) кристаллизовали в CH_3CN /диэтиловом эфире с получением 0,26 г (15%) соединения 671. Т.пл.: 144°C (DSC).

Второй изомер (0,34 г) кристаллизовали в CH_3CN /диэтиловом эфире с получением 0,26 г (15%) соединения 672. Т.пл.: 194°C (DSC).

Преобразование 65.

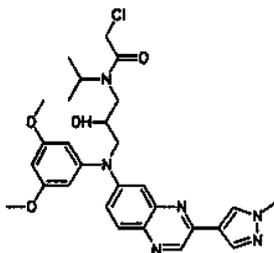
Получение соединения 673



Смесь соединения 584 (0,64 г; 1,2 ммоль) и метиламина в 2 М ТГФ (3 мл; 6 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (5 мл) нагревали при 140°C в течение 24 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Неочищенный продукт (1 г) очищали хроматографией на силикагеле (5 мкм; подвижная фаза: градиент от 100% DCM до 0,6% NH_4OH , 94% DCM, 6% MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали досуха. Остаток кристаллизовали из ацетона и диэтилового эфира. Осадок фильтровали и сушили с получением 0,34 г (58%) соединения 673. Т.пл.: 180°C (Kofler).

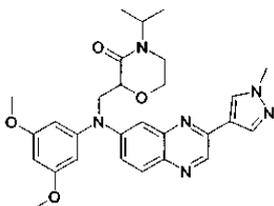
Преобразование 66.

а) Получение соединения 674



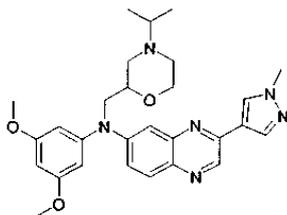
Хлорацетилхлорид (0,23 мл; 2,9 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 409 (1,3 г, 2,7 ммоль) и триэтиламина (1,14 мл, 8,2 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) при 0°C под потоком азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем при 110°C в течение ночи. Добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали при помощи DCM, сушили (MgSO_4), фильтровали и сушили с получением 1,5 г соединения 674, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

б) Получение соединения 675



трет-Бутоксид калия добавляли по порциям к раствору соединения 674 (2,6 г; 4,7 ммоль) в изопропанол (58 мл) и ТГФ (58 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем выливали в ледяную воду и добавляли DCM. Органический слой отделяли, сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Неочищенный продукт (2,1 г) очищали хроматографией на силикагеле (20-45 мкм 450 г; подвижная фаза: градиент от 0,2% NH_4OH , 96,5% DCM, 3,5% MeOH до 1% NH_4OH , 89% DCM, 10% MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (0,61 г) кристаллизовали из диэтилового эфира и CH_3CN . Осадок фильтровали и сушили с получением 0,49 г (21%) соединения 675. Т.пл.: 187°C (Kofler).

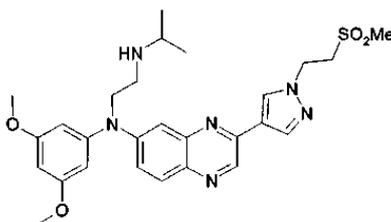
с) Получение соединения 676



Литийалюминийгидрид (0,028 г; 0,73 ммоль) добавляли к раствору соединения 674 (0,25 г; 0,48 ммоль) в ТГФ (20 мл) под потоком N_2 при температуре в пределах 0-5°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре в пределах 0-5°C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли по каплям EtOAc, затем добавляли по каплям воду. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Неочищенный продукт (1 г) очищали хроматографией на силикагеле (5 мкм; подвижная фаза, градиент от 100% DCM до 0,6% NH_4OH , 94% DCM, 6% MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (0,155 г) очищали при помощи ахиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (2-этилпиридин 6 мкм; подвижная фаза 0,3% изопропиламина, 20% MeOH, 80% CO_2). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (0,053 г) очищали хроматографией на силикагеле (15-40 мкм 10 г; подвижная фаза: градиент от 100% DCM до 0,6% NH_4OH , 94% DCM, 6% MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали досуха с получением 0,043 г (18%) соединения 677. Т.пл.: 88°C (Kofler).

Преобразование 67.

а) Получение соединения 678

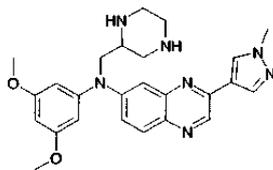


Эксперимент осуществляли 3 раза с использованием следующего количества.

Смесь соединения 137 (HCl соль) (1 г; 2,3 ммоль), 2-бромэтилметилсульфона (0,5 мл; 2,8 ммоль) и K_2CO_3 (0,6 г; 4,6 ммоль) в CH_3CN (33 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органические слои разделяли и промывали насыщенным соевым раствором, объединяли, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (5,2 г) очищали хроматографией на силикагеле (SiOH 15-40 мкм, 450; подвижная фаза: градиент от 0,5% NH_4OH , 96% DCM, 4% MeOH до 0,5% NH_4OH , 90% DCM, 10% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали. Остаток (3,2 г) кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок фильтровали и сушили с получением 2,2 г (78%) соединения 678. Т.пл.: 148°C (DSC).

Преобразование 68.

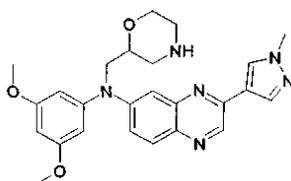
а) Получение соединения 680



Соединение 681 (0,97 г; 1,4 ммоль) в трифторуксусной кислоте (28,5 мл) нагревали при 100°C в течение 24 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь упаривали досуха. Неочищенный продукт разбавляли в DCM и подщелачивали при помощи $NaHCO_3$. Органический слой отделяли и сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (1,2 г) очищали хроматографией на силикагеле (SiOH 15-40 мкм, 300 г; подвижная фаза: градиент от 0,5% NH_4OH , 92% DCM, 8% MeOH до 0,5% NH_4OH , 90% DCM, 10% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали. Остаток (0,4 г) очищали хроматографией на силикагеле (SiOH 10 мкм, 60 г; подвижная фаза 0,5% NH_4OH , 93% DCM, 7% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали. Остаток кристаллизовали из DIPE/ CH_3CN . Осадок фильтровали и сушили с получением 0,29 г (45%) соединения 680. Т.пл.: 167°C (DSC).

Преобразование 69.

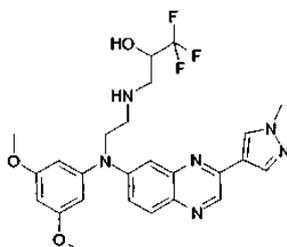
а) Получение соединения 682



10% палладий на углеводе (0,65 г; 6 ммоль) добавляли к раствору соединения 10 (1,5 г; 2,7 ммоль) в MeOH (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре при давлении 3 бар. Через 24 ч катализатор отфильтровывали через слой целита® и фильтрат концентрировали. Остаток (1,2 г) очищали хроматографией на силикагеле (SiOH 20-40 мкм, 450 г; подвижная фаза: градиент от 0,2% NH₄OH, 96% DCM, 4% MeOH до 0,2% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали. Остаток (0,25 г) очищали при помощи ахиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (2-этилпиридин 6 мкм; подвижная фаза 0,3% изопропиламина, 20% MeOH, 80% CO₂). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали досуха. Остаток кристаллизовали из диэтилового эфира и CH₃CN. Осадок отфильтровывали и сушили с получением 0,15 г (12%) соединения 682. Т.пл.: 149°C (Kofler).

Преобразование 70.

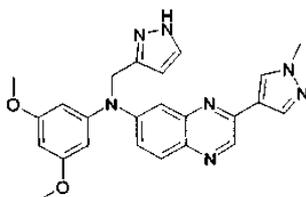
а) Получение соединения 683



Смесь соединения 84 (1 г; 2,5 ммоль) и 1,2-эпокси-3,3,3-трифторпропана (0,4 мл; 4,9 ммоль) в MeOH (15 мл) нагревали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали досуха. Остаток (1,6 г) очищали хроматографией на силикагеле (SiOH, 15-40 мкм, 300 г; подвижная фаза: градиент от 0,1% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH до 0,1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали. Остаток (0,56 г) кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок фильтровали и сушили с получением 0,2 г (16%) соединения 683. Т.пл.: 123°C (DSC).

Преобразование 71.

Получение соединения 685

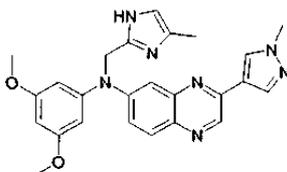


в виде HCl соли

При 5°C 5н. раствор HCl в i-PrOH 5/6н (2,4 мл; 12 ммоль) добавляли к раствору соединения 686 (0,9 г; 1,7 ммоль) в CH₃OH (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 2 ч, затем в течение 15 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 0,425 г (52%) соединения 685. Т.пл.: 203°C (Kofler).

Преобразование 72.

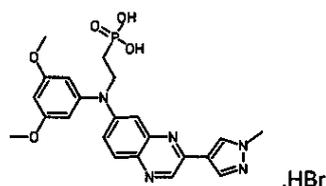
Получение соединения 696



в виде HCl соли

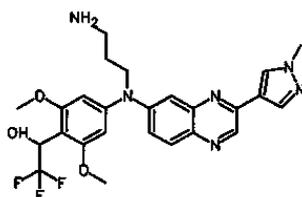
Хлористый водород (4 М в диоксан) (6,8 мл; 27,2 ммоль) добавляли к раствору соединения 695 (1,9 г; 3,4 ммоль) в CH₃CN (37 мл) и перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду. Осадок фильтровали и сушили с получением 0,3 г (15%) соединения 696. Т.пл.: 188°C (Kofler).

Преобразование 73.
Получение соединения 902



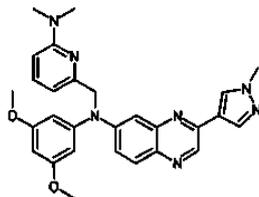
Смесь соединения 669 (200 мг, 0,38 ммоль) и бромтриметилсилана (3,16 мл, 23,975 ммоль) в безводном DCM (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель выпаривали, полученный остаток разбавляли смесью MeOH-вода (1:1, 10 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Осадок фильтровали, промывали при помощи AcOEt и сушили с получением 149 мг (82%) соединения 902.

Преобразование 74.
Получение соединения 906



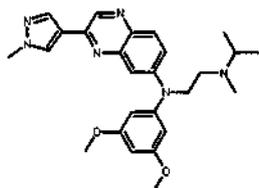
Соединение 93 (340 мг, 0,81 ммоль) добавляли при 0°C к метилгемикеталю трифторацетальдегида (311 мкл, 3,25 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч 30 мин. Смесь упаривали и остаток очищали хроматографией на силикагеле (5 мкм подвижная фаза: градиент от 0,2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH до 1,3% NH₄OH, 87% DCM, 13% MeOH). Фракции, содержащие искомый продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 41 мг. Остаток брали для поглощения в Et₂O, фильтровали и сушили с получением 29 мг соединения 906.

Преобразование 75.
Получение соединения 918



Смесь соединения 584 (397 мг, 0,75 ммоль), диметиламина (3 мл 2,0 М раствора в тетрагидрофуране; 6 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (11 мл) перемешивали при 140°C в течение 24 ч в герметично закрытой пробирке. Смесь выливали на лед-воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и фильтрат упаривали досуха с получением 607 мг остатка, который очищали хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 90 г, подвижная фаза DCM/CH₃OH/NH₄OH: 98/2/0,1). Искомые фракции собирали и упаривали досуха с получением 461 мг остатка, который снова очищали хроматографией на силикагеле (5 мкм, подвижная фаза: градиент от 100% DCM до 0,6% NH₄OH, 94% DCM, 6% MeOH). Искомые фракции собирали и упаривали досуха с получением 390 мг. Этот остаток очищали при помощи ахиральной сверхкритической хроматографии на (диэтиламинопропил 5 мкм, подвижная фаза 0,3% изопропиламина, 92% CO₂, 8% MeOH). Искомые фракции собирали и упаривали досуха с получением 233 мг остатка, который кристаллизовали из Et₂O. Осадок фильтровали и сушили с получением 211 мг (57%) соединения 918.

Преобразование 76.
Получение соединения 757



При 5°C в атмосфере N₂ NaN (447,83 мг, 11,2 ммоль) добавляли к смеси соединения 4 (2 г, 4,48 ммоль) в DMF (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 30 мин, затем добавляли по каплям йодметан (0,335 мл, 5,375 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь выливали в H₂O+NaCl и экстрагировали при помощи AcOEt. Органический слой промывали при помощи H₂O, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха с получением 2 г остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силика-

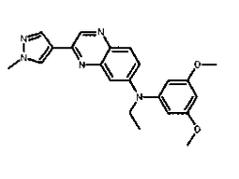
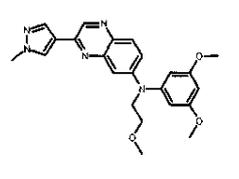
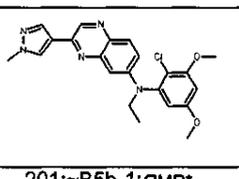
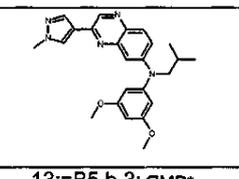
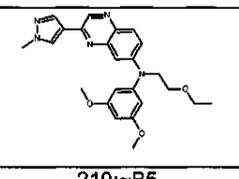
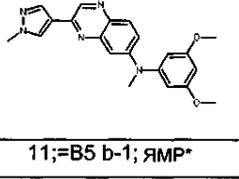
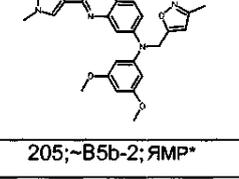
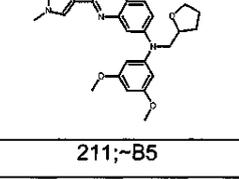
геле (15-40 мкм, 40 г, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 96/4/0,1). Чистые фракции собирали и упаривали досуха с получением 2 фракций: 1,05 г соединения 757 и 0,3 г соединения 757.

Следующие соединения получали в соответствии с протоколами реакций одного из описанных выше Примеров с использованием альтернативных исходных веществ, которые являются подходящими. Для соединений с указанием ЯМР* имеются данные ЯМР, представленные в настоящем описании ниже.

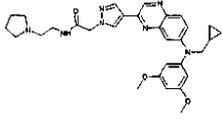
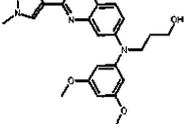
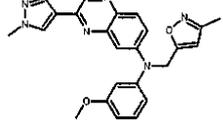
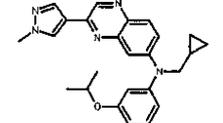
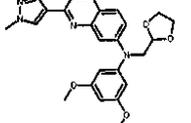
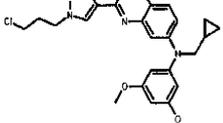
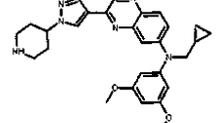
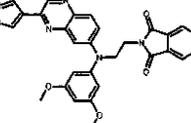
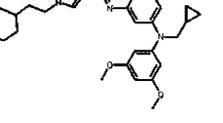
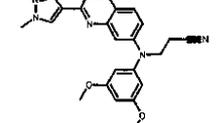
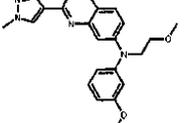
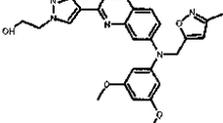
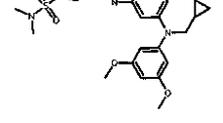
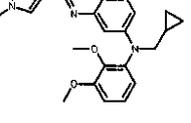
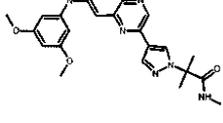
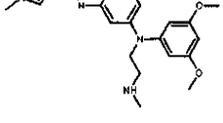
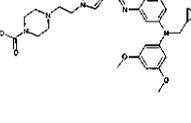
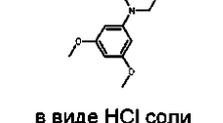
В таблице =CoX (или =BX) указывает, что получение этого соединения описано в Преобразовании X (или Способе BX).

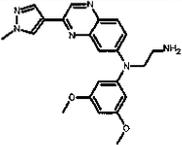
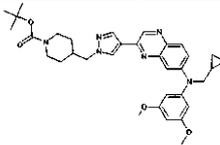
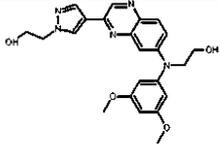
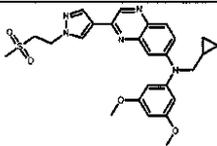
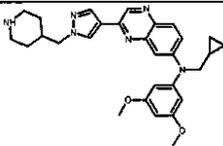
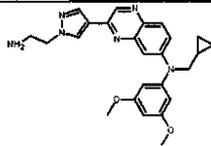
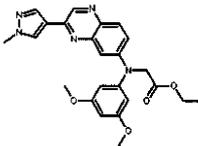
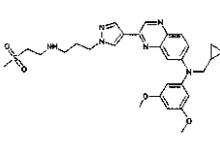
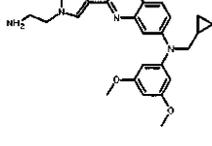
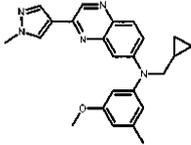
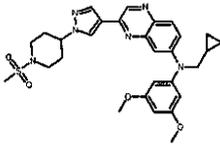
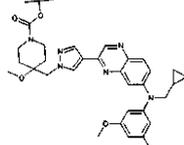
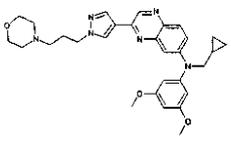
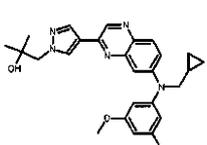
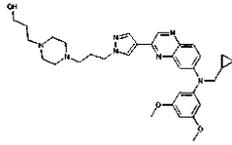
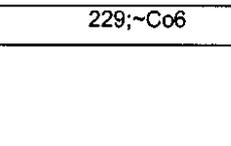
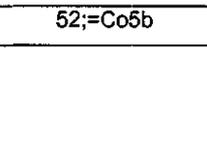
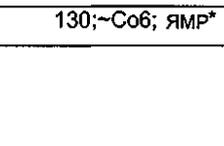
В таблице ~CoX (или ~BX) указывает, что это соединение получают в соответствии с Преобразованием X (или Способом BX).

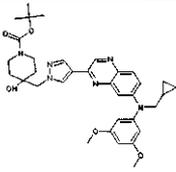
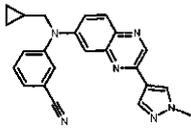
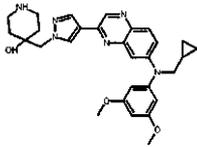
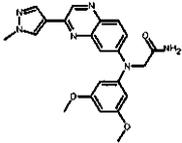
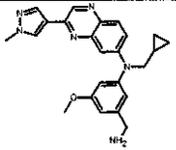
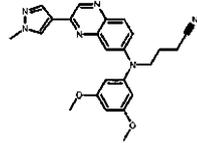
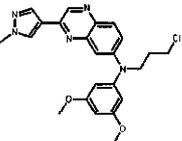
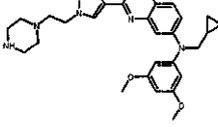
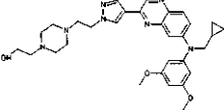
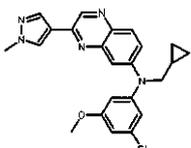
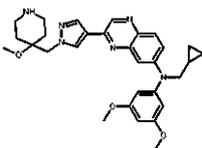
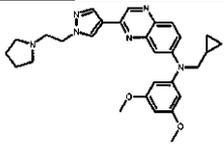
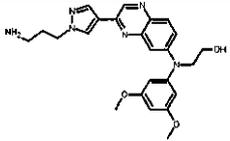
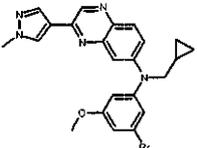
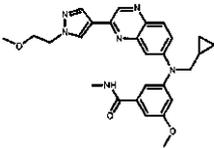
Как должно быть понятно специалистам в данной области, соединения, синтезированные с использованием указанных протоколов, могут существовать в виде сольвата, например гидрата, и/или содержат остаточное количество растворителя или незначительные количества примесей. Соединения, выделенные в форме соли, могут быть целочисленно стехиометрическими, т.е. в виде моно- или дисолей, или могут иметь промежуточную стехиометрию.

		 в виде HCl соли
200;~B5b-1;ЯМР*	204;~B5b-2; ЯМР*	209;~B5
		
201;~B5b-1;ЯМР*	13;=B5 b-3; ЯМР*	210;~B5
		
11;=B5 b-1; ЯМР*	205;~B5b-2; ЯМР*	211;~B5

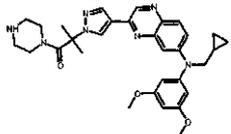
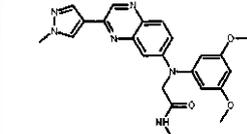
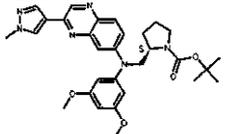
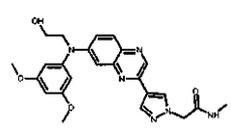
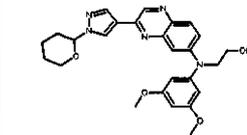
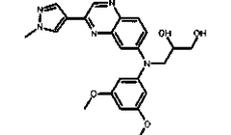
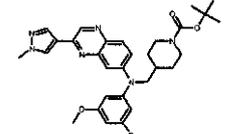
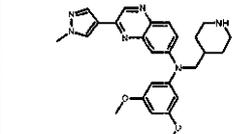
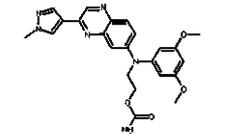
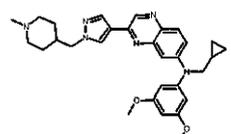
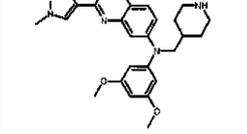
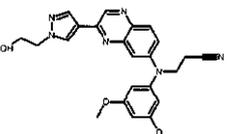
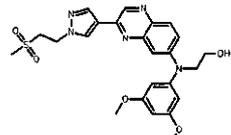
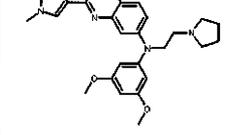
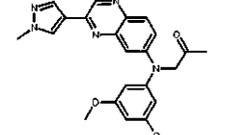
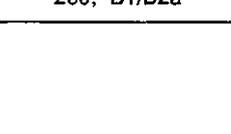
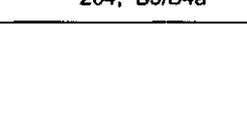
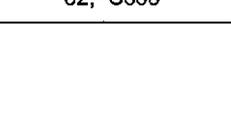
202;~B5/~B5b-1; ЯМР*	206;~Co 5a	1;=B1
12;=B5 b-2; ЯМР*	207;~B11 в виде HCl соли	212;~B12
17;=B9 a/b/c	56;=Co5e/~B14	213;~B12
203;~B9c	208;~B5	127;~B9c
214;~Co5g	217;~B9a	222;~B5
215;~B5	63;~Co5a	223;~Co5a

		
216;~B12	3:=B2 a/b	224;~B5
		
22;~B13	218;~B5	225;~Co5a
		
60;~Co7	219;~B3/B4a	62:=Co7 в виде HCl соли
		
122;~B5	220;~B5	23:=B14
		
58:=Co5g	221;~B5	226;~B12
		
		в виде HCl соли

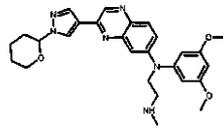
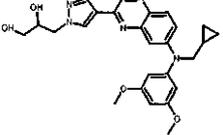
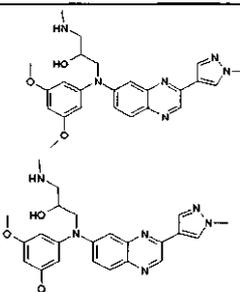
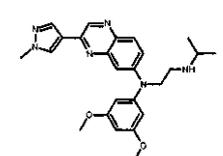
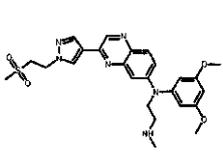
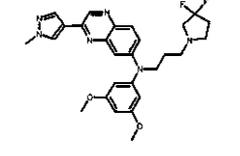
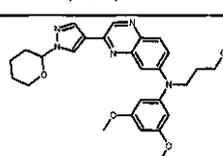
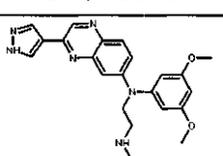
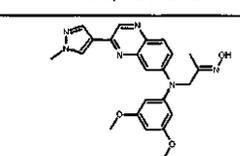
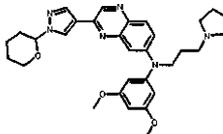
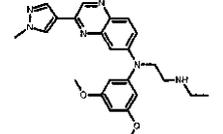
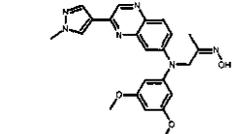
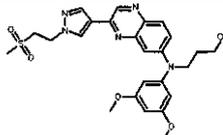
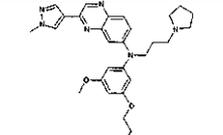
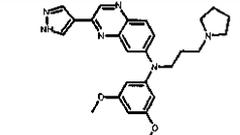
8;~B4A ~B3a/B3/B4a	230;~Co5a	64;=Co8
		
84;~Co3; ЯМР*	128;~Co5a	233;~B1/B2a
		
227;~Co5a	73;~Co7	19;=B11
		 в виде HCl соли
65;~B5 b-1	231;~Co5f	234;=B11
		
228;~B5	59;=Co5h	116;=Co40
		 в виде HCl соли
229;~Co6	52;=Co5b	130;~Co6; ЯМР*
		 в виде HCl соли

		
117;~B9c	232;~B5	235;~Co7
	 в виде HCl соли	
69;=Co11	68;=Co10	242;~B5
	 в виде HCl соли	 в виде HCl соли
236;~B5	239;~Co7	243;~Co6
		 в виде HCl соли
237;~B5	240;~Co7	244;~Co5a
 в виде HCl соли		
238;~B1/B2a	67;~B5	245;~B5

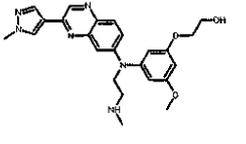
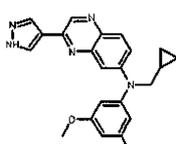
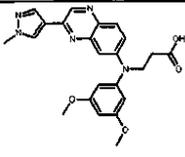
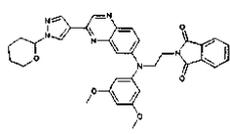
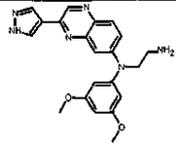
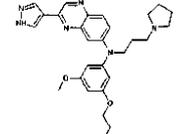
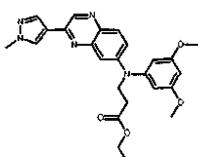
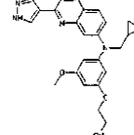
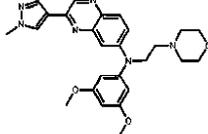
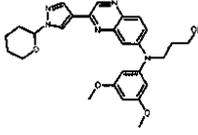
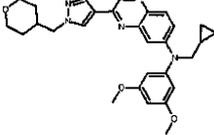
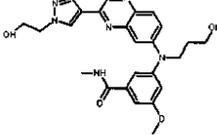
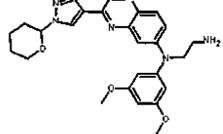
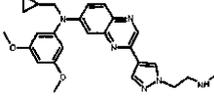
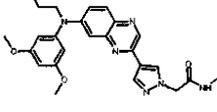
66;=Co9	50;~Co5a	246;~B12
2;~B1a/B17;=B50	241;~Co2/B5 в виде HCl соли	24;=B15
113;~B6	55;=Co5d	247;=B15 в виде HCl соли
248;~B12	252;~B5	256;~B5
249;~B1/B2a	253;~B12	26;=B17

250;~B12	254;~B12	257;~B5
		
251;~Co7	74;=Co14	258;~B13
		
21;=B12a/~B1/B2a	255;~B1/B2a/B3/B4a	75;=Co15/Co16
		
71;~B5	70 ;=Co12	7;~ B3/B3A
		
72;=Co13	в виде HCl соли	259;~B14
		
260;~B1/B2a	70a;=Co12	259;~B14
		
260;~B1/B2a	264;~B3/B4a	82;~Co38
		

27;~B18	265;~B3/B4a	270;~B5
78;~Co16/~B6	266;~B3/B4a в виде HCl соли	271;~Co5g
261;~Co12	76;~B5	272;~Co2
262;~Co4	267;~Co5g	273;~B5
в виде HCl соли		в виде HCl соли
25;~B16	268;~Co4	274;~B5

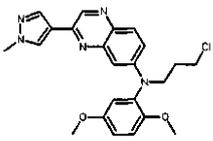
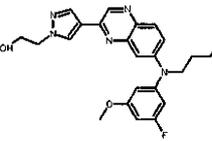
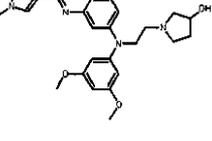
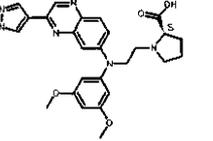
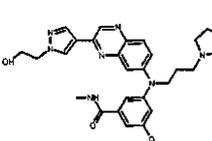
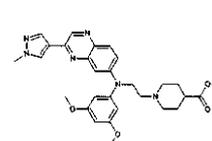
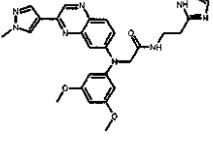
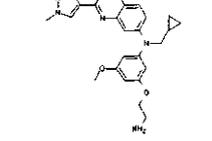
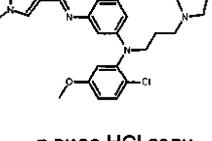
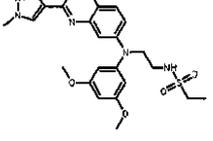
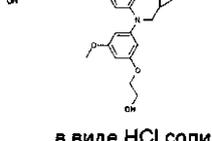
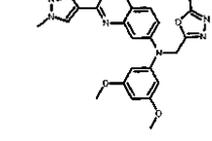
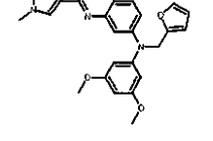
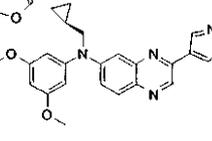
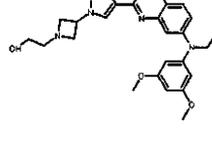
	в виде HCl соли	
263;~B5	269;~B5	121;~B5
		 в виде HCl соли
275;~B3/B4a	37;=B28	79a и 79;=Co18
		 в виде HCl соли
4;=B3;NMR*	278;~B3/B4a	602;~B3/B4a
		
9;~B5	279;~Co1	80;~Co19
		
45;~Co2	280;~B3a/B3/B4a	81;=Co19
		

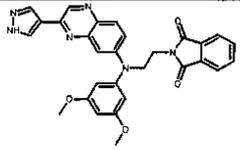
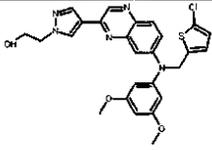
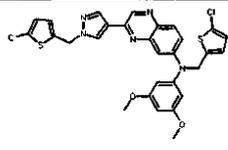
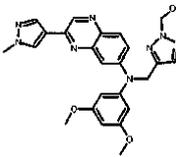
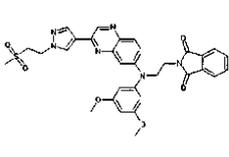
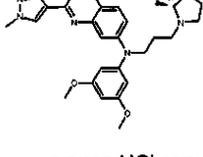
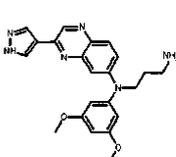
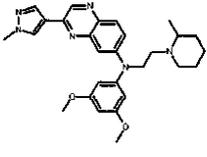
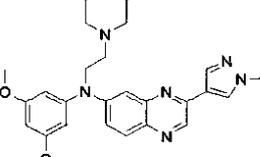
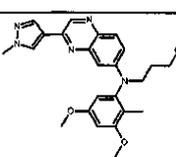
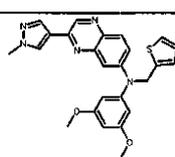
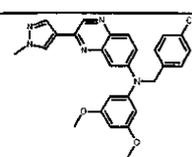
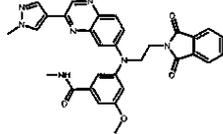
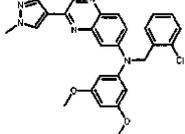
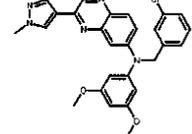
276;~B1/B2a	281;~B15 в виде HCl соли	284;~Co1 в виде HCl соли
28;=B19	282;~B15 в виде HCl соли	285;~Co1
277;~B5	283;~B2b	20;=B12
286;~B3/B4a	88;~Co2/B3/B4a в виде HCl соли	295;~Co5f
287;~B3/B4a	291;~Co2/B3/B4a	296;~Co18
29;=B20	292;~B3/B4a	54; ~Co1 в виде HCl соли

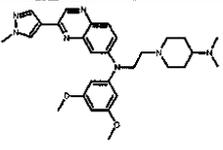
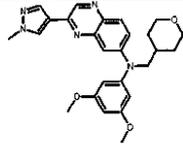
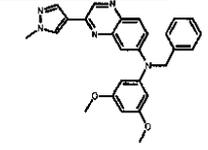
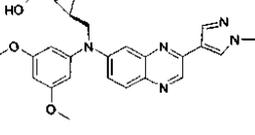
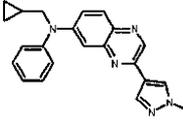
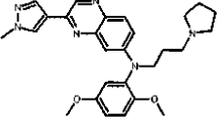
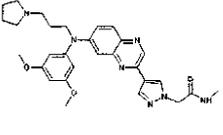
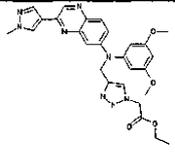
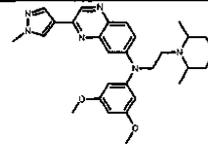
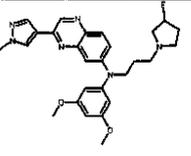
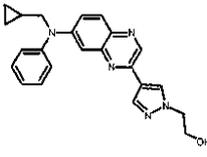
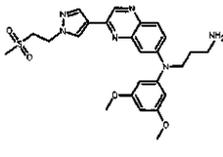
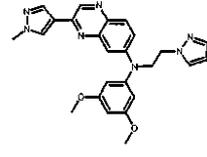
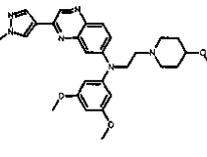
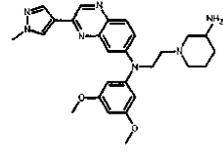
 <p>в виде HCl соли</p> <p>288;~B15</p>	 <p>293;~Co1</p>	 <p>в виде HCl соли</p> <p>297;~Co8</p>
 <p>289;~B3/B4a</p>	 <p>в виде HCl соли</p> <p>294;~Co1</p>	 <p>298;~B8</p>
 <p>290;~B5</p>	 <p>16;=B8</p>	 <p>в виде HCl соли</p> <p>299;~B3/B4a</p>
 <p>49;~B1</p>	 <p>305;~Co5a</p>	 <p>312;~B19</p>
 <p>301;~Co3</p>	 <p>61;=Co6</p>	 <p>313;=B36</p>

93;~Co3;; ЯМР;=B52*	306;~Co14	314;~Co14
в виде HCl соли 302;~B10	307;~Co14	30;=B21
в виде HCl соли 303;~B3/B4a	в виде HCl соли 308;~B10	38;~B29
304;~B10	310;~B5	315;~B10
123;=A9c/~B5	311;~Co1	48;=Co4

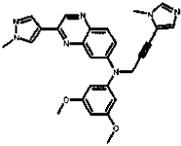
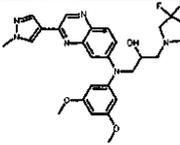
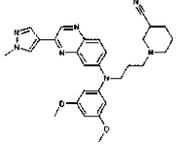
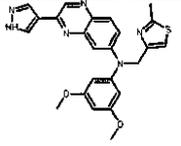
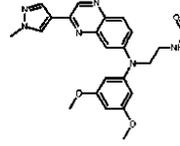
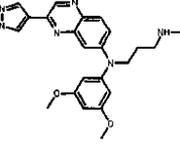
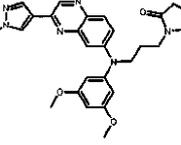
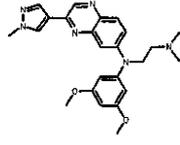
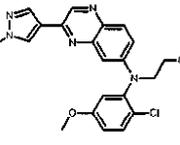
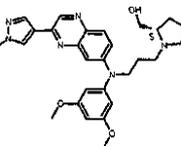
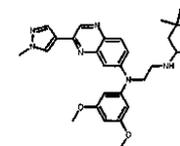
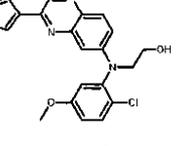
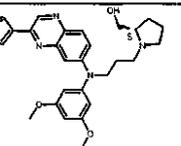
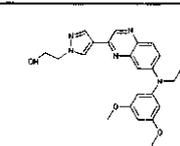
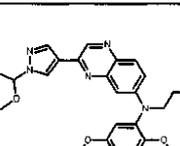
316;~Co4	57;=Co5f	83;=Co20
317;~B3/B4a	323;~B9a	327;~B10
318;~Co1	85;=Co21	328;~B7
319;~B3/B4a	324;~B3/B4a	329;~B7
320;~Co5f	325;~Co14	330;~B3/B4a
321;~B7	86;=Co22	331;~B3/B4a

		 в виде HCl соли
322;~B5	326;~B19	332;~B3/B4a
		 в виде HCl соли
333;~Co8	339;~B10	343;~B3/B4a
		 в виде HCl соли
334;~Co14	32;~B23	344;~Co2A
	 в виде HCl соли	
335;~Co4	131;~B8; ЯМР*	31;~B22
		
336;~B5	90;~B5	345;~B14

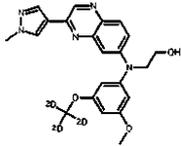
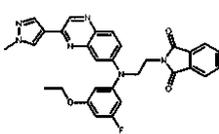
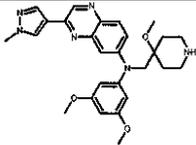
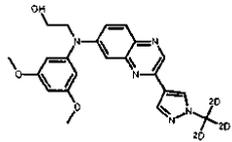
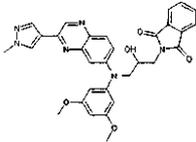
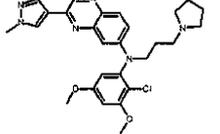
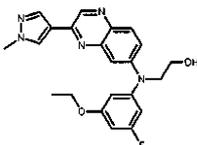
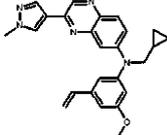
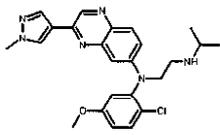
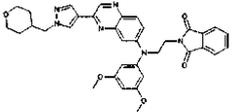
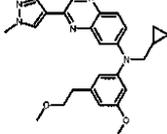
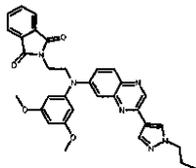
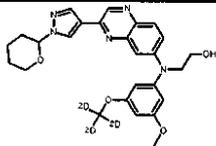
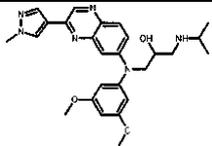
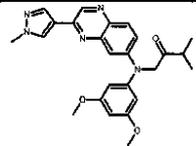
		
337;~Co1	340;~B14	346;~B9
		
109;=Co36	341;~Co5f	347;~B3/B4a в виде HCl соли
		
338;~Co1/Co3	342;~B3/B4a в виде HCl соли	348;~B3/B4a в виде HCl соли
		
349;~B5	354;~B5	358;~B5
		
350;~B3/B4a	355;~B5	359;~B5

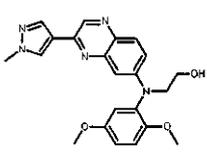
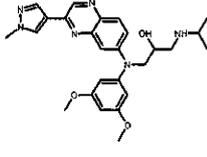
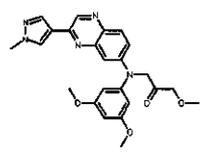
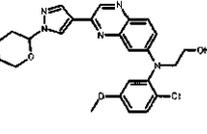
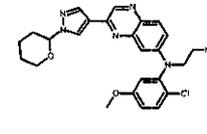
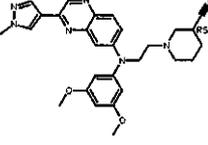
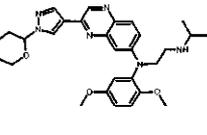
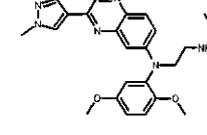
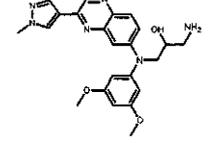
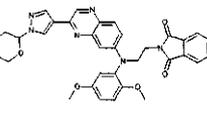
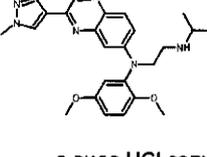
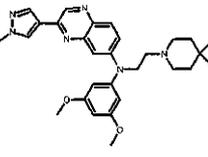
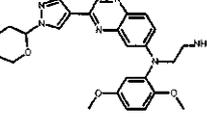
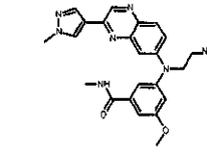
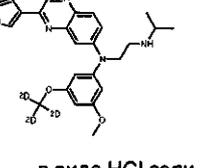
		
351;~B3/B4a	356;~B5	360;~B5
		
89;=Co24	53;=Co5c	361;~Co2 в виде HCl соли
		
352;~B12	91;=Co25	362;~B3/B4a
		
87;=Co23 в виде HCl соли	18;=B10	363;~Co3
		
353;~B3/B4a	357;~B3/B4a	364;~B7

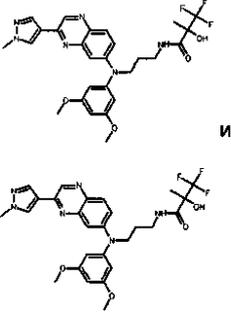
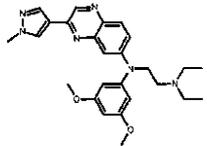
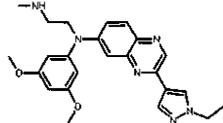
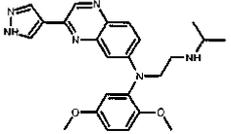
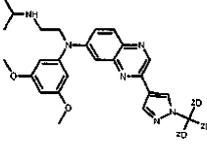
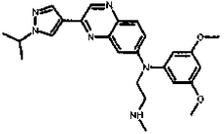
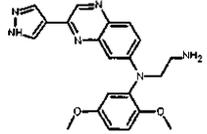
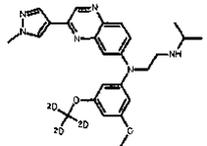
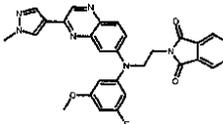
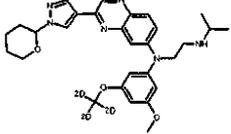
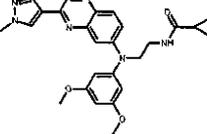
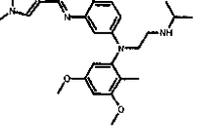
365;~Co3	371;~B3/B4a	376;~B3/B4a в виде HCl соли
366;~B3/B4a в виде HCl соли	372;~B3/B4a в виде HCl соли	377;~B3a
367;~B3/B4a в виде HCl соли	92;=Co26	378;~B3/B4a
300;=Co27	115;~B6	379;~B7
368;~Co3	373;~B15 в виде HCl соли	380;~Co3

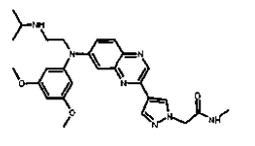
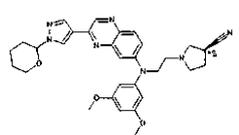
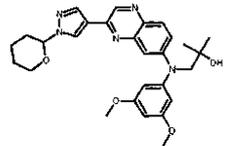
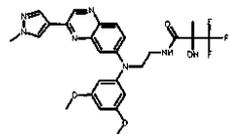
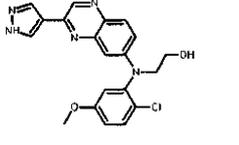
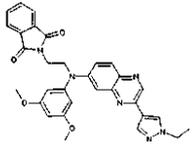
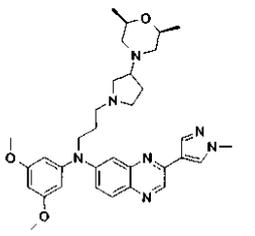
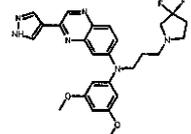
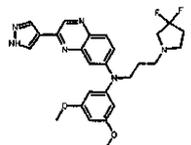
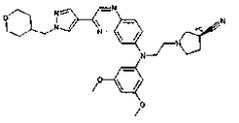
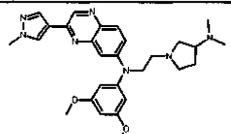
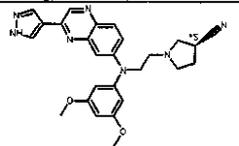
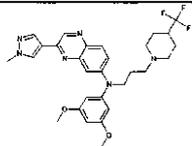
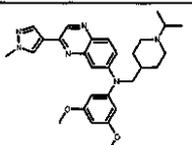
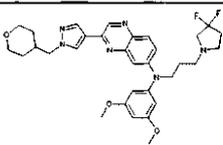
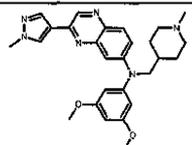
	 в виде HCl соли	
369;~Co27	374;~Co18	381;~B3/B4a
		
370;~B9b	375;~Co26	382;~Co2/B3/B4a
		
132;~B3/B4a; ЯМР*	133;~B3a; ЯМР*	392;~B1/B2a/B3/B4a
		 в виде HCl соли
108;~B3/B4a	386;~B3/B4a	393;~B1/B2a/B3/B4a
 в виде HCl соли		
383;~B3/B4a	387;~B8	394;~B1/B2a

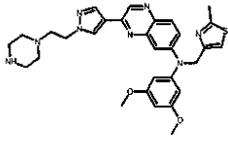
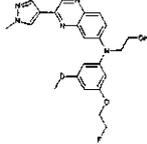
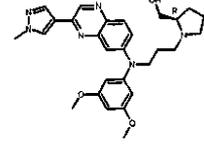
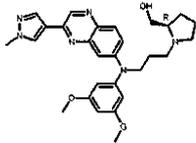
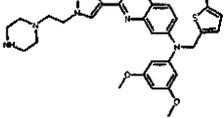
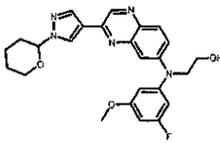
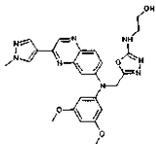
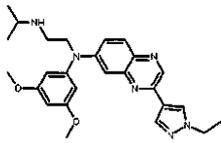
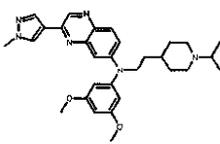
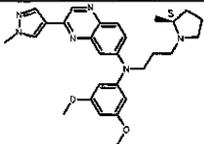
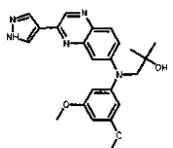
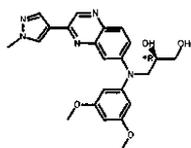
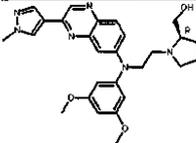
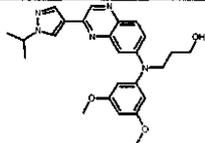
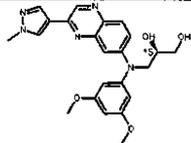
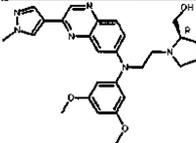
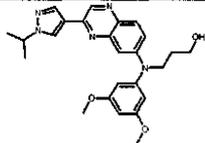
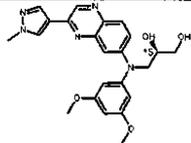
384;~B3/B4a	389;~B6	395;~B3a
385;~Co5c	390;~B3a в виде HCl соли	94;=Co28
39;=B30	114;=Co39	396;~Co2 в виде HCl соли
40;=B30 в виде HCl соли	391;~Co12	397;~B6
398;~Co12	405;~B1/B2a/B3/B4a в виде HCl соли	411;~B13

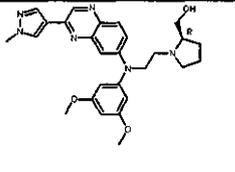
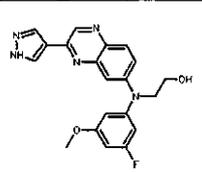
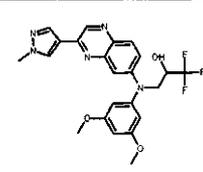
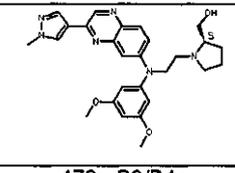
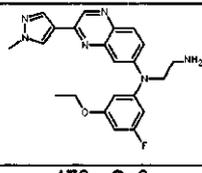
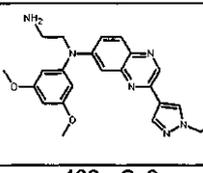
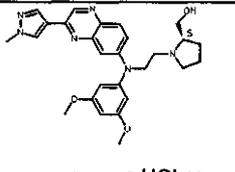
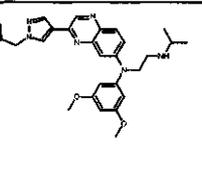
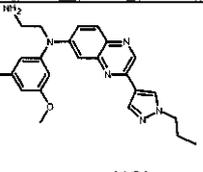
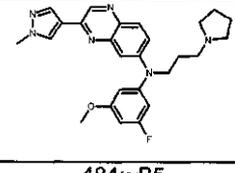
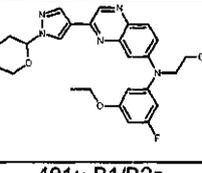
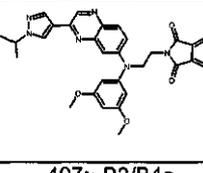
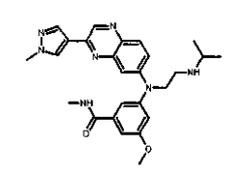
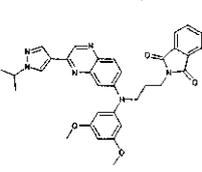
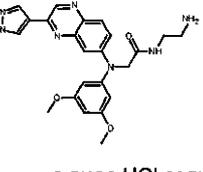
		 в виде HCl соли
399;~B1/B2a	406;~B3/B4a	412;~Co12
		 в виде HCl соли
400;~B1/B2a	124;~B6/Co18	413;~Co2
	 в виде HCl соли	 в виде HCl соли
401;~B1/B2a	407;~B5	414;~B3/B4a
	 в виде HCl соли	
402;~Co5a	408;~B5	415;~Co5a
		
403;~B1/B2a	409;~Co18	416;~Co38

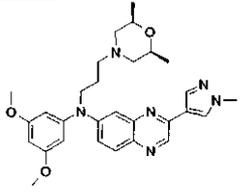
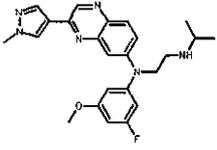
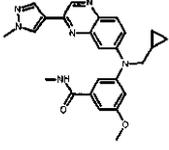
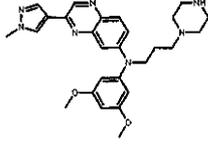
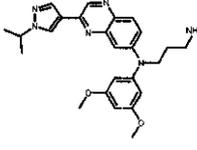
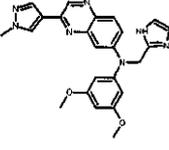
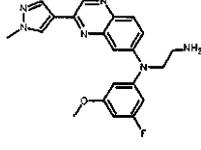
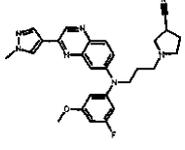
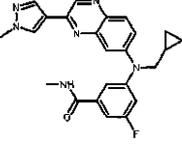
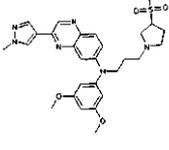
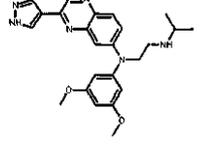
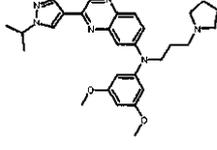
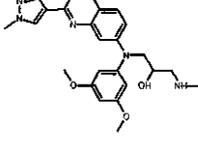
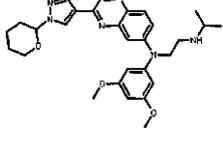
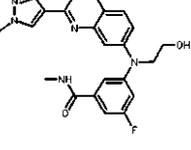
	 в виде HCl соли	
404;~B1/B2a/B3/B4a	410;~Co18	417;~Co38
		
418;~B1/B2a	425;~B3/B4a	430;~B3/B4a
		
419;~B3/B4a	426;~B3/B4a	125;~Co3
	 в виде HCl соли	
420;~ B3/B4a	427;~ B3/B4a	431;~B3a/B3/B4a
		 в виде HCl соли
421;~Co3	428;~Co3	432;~Co1

 <p>и</p> <p>в виде HCl соли</p>		
95a и 95; ~Co29	442; ~B3/B4a	449; ~B3/B4a
		 <p>в виде HCl соли</p>
437; ~B10/Co1	443; ~B3/B4a	450; ~B3a
 <p>в виде HCl соли</p>		
438; ~Co1	444; ~B3/B4a	451; ~B3/B4a
		 <p>в виде HCl соли</p>
439; ~B3/B4a	445; ~Co4	452; ~B3/B4a

 <p>в виде HCl соли</p> <p>134;~B3/B4a; ЯМР*</p>	 <p>446;~B3/B4a</p>	 <p>461;~B6</p>
 <p>454;~Co29</p>	 <p>в виде HCl соли</p> <p>453;~Co1</p>	 <p>462;~Co5c</p>
 <p>в виде HCl соли</p> <p>455;~B3/B4a</p>	 <p>и</p>  <p>в виде HCl соли</p> <p>44a и 44 ;=Co1</p>	 <p>463;~Co5a</p>
 <p>456;~B3/B4a</p>	 <p>458;~Co1</p>	 <p>464;~B3a</p>
		

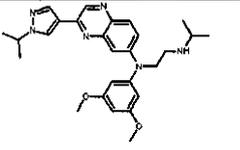
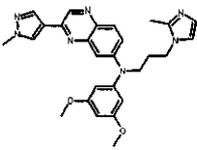
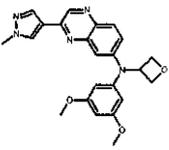
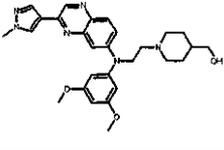
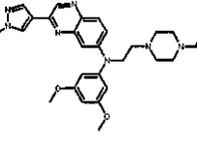
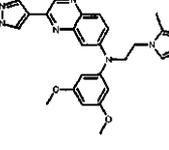
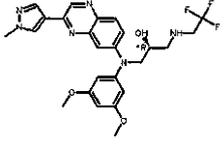
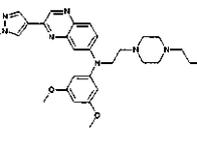
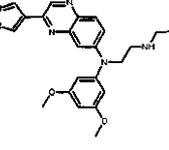
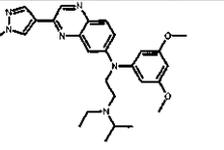
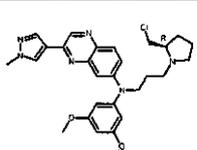
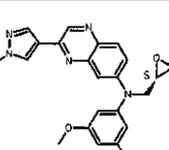
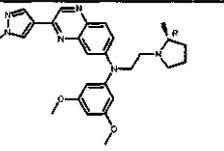
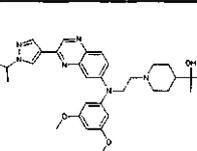
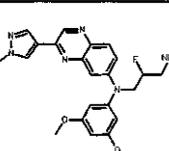
	в виде HCl соли	
96;~Co30	459;~B3a	465;~Co30
		
457;~B9a	460;~B1/B2a/B3/B4a	466;~B3/B4a
		
467;~B3/B4a	474;~B9a	479;~B1
		
468;~B1/B2a	135;~B3/B4a; ЯМР*	480;~Co30
		
в виде HCl соли		
469;~B3/B4a	475;~Co1	97;~Co31/~Co15
		
470;~B3/B4a	476;~B1/B2a	98;~Co31/~Co15; ЯМР*
		

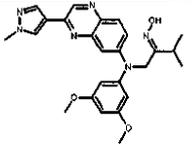
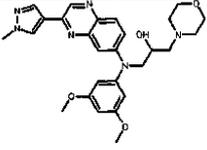
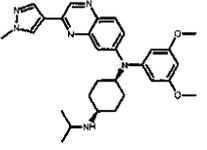
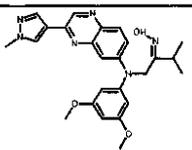
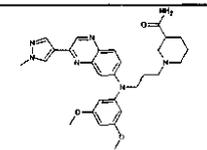
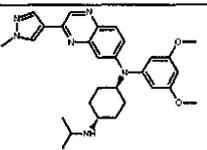
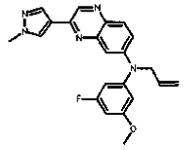
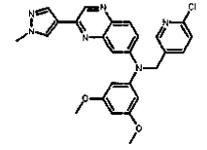
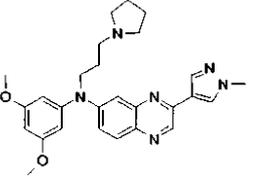
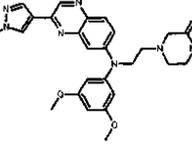
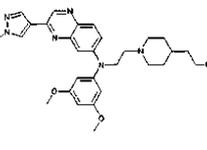
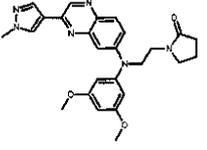
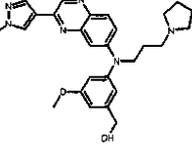
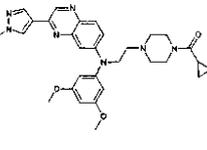
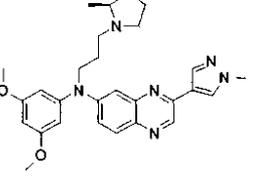
 <p>в виде HCl соли</p> <p>471;~B3/B4a</p>	 <p>477;~Co1</p>	 <p>481;~B6</p>
 <p>472;~B3/B4a</p>	 <p>478;~Co3</p>	 <p>482;~Co3</p>
 <p>в виде HCl соли</p> <p>473;~B3/B4a</p>	 <p>в виде HCl соли</p> <p>136;~B3/B4a; ЯМР*</p>	 <p>в виде HCl соли</p> <p>483;~Co3</p>
 <p>484;~B5</p>	 <p>491;~B1/B2a</p>	 <p>497;~B3/B4a</p>
 <p>485;~B3/B4a</p>	 <p>492;~B3/B4a</p>	 <p>в виде HCl соли</p> <p>119;=Co41b</p>

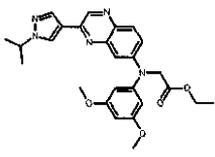
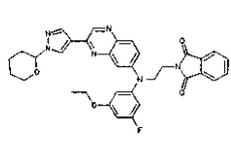
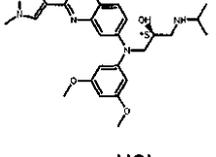
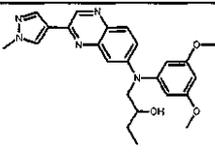
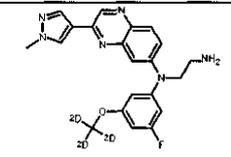
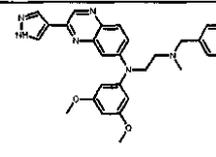
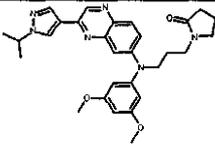
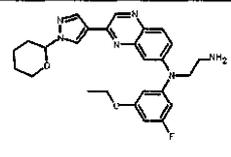
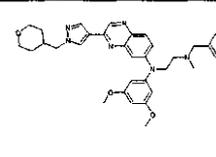
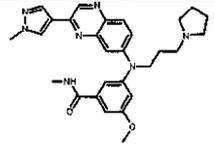
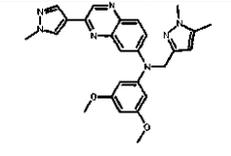
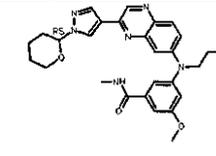
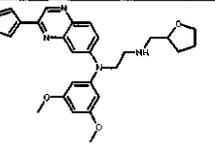
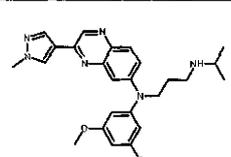
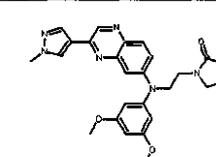
		
486;~B5	493;~B3/B4a	498;~B5b-1
		
487;~B3/B4a	494;~Co3	99;~Co32; ЯМР*
		
488;~Co3	495;~B5	138;~B5b-1; ЯМР*
		
489;~B3a	137;~Co1; ЯМР*;~B49 в виде HCl соли	499;~Co5 в виде HCl соли
		
490;~Co18 в виде HCl соли	496;~B3/B4a	500;~B1/B2a

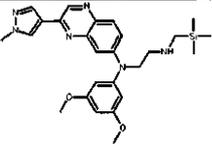
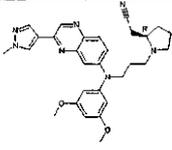
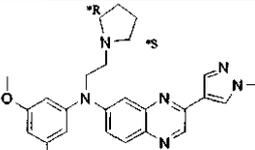
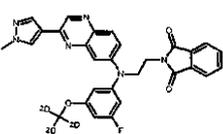
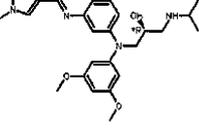
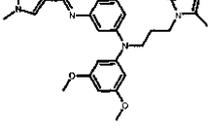
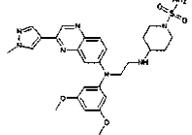
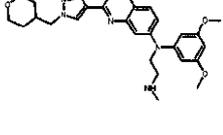
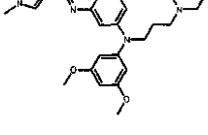
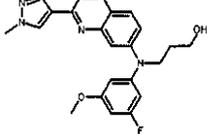
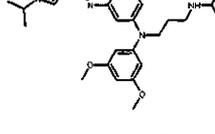
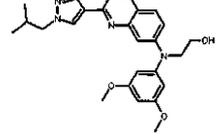
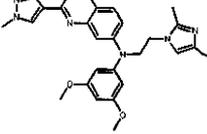
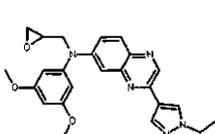
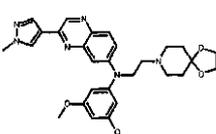
501;~Co18	506;~Co19	512;~B3/B4a
502;~Co18	507;~Co19	513;~B3/B4a
503;~Co4	508;~B5	514;~B3/B4a
139;~Co18; ЯМР *	509;~B3a	515;~B3/B4a
504;~B25	510;~B3/B4a	516;~B5
505;~B25	511;~B3/B4a	517;~B5

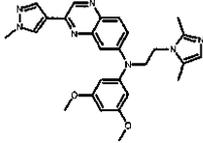
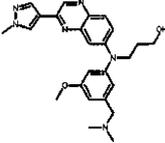
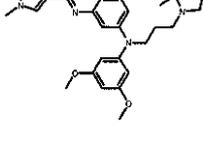
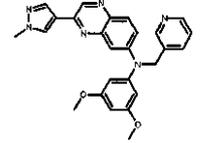
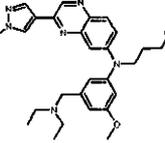
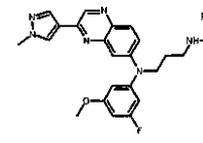
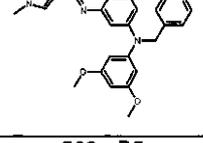
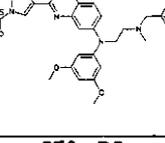
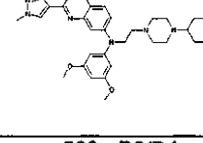
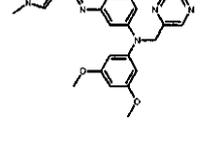
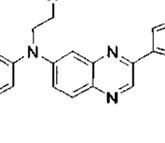
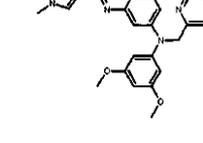
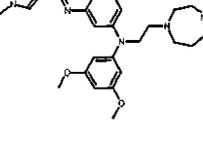
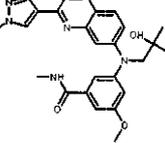
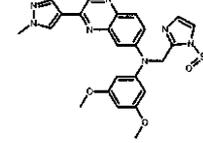
140;~B3/B4a; ЯМР*	141;~B5/B1/B2a; ЯМР*	35;=B26
505;~B1/B2a	511;~B3/B4a;	517;~B3/B4a
в виде HCl соли		
518;~B3/B4a	142;~Co18, ЯМР*	529;~B3a
519;~B3/B4a	524;~Co3	530;~B3/B4a
	в виде HCl соли	
102;=Co34	525;~Co18	10;=B5a
520;~B1/B2a	в виде HCl соли	в виде HCl соли
	526;~Co18	531;~B3/B4a

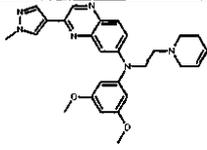
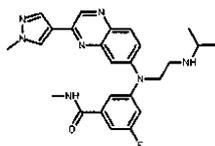
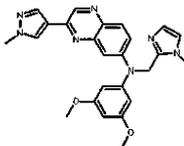
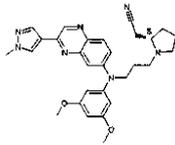
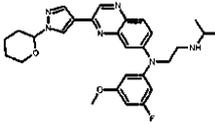
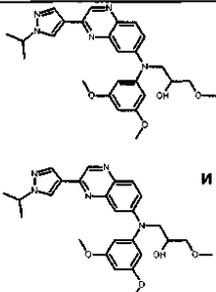
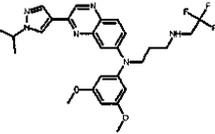
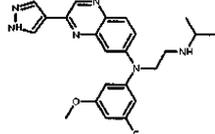
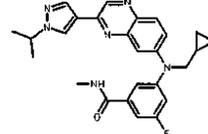
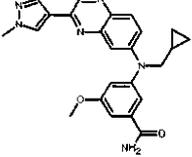
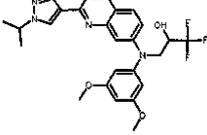
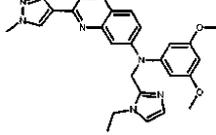
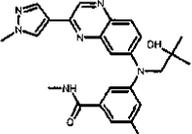
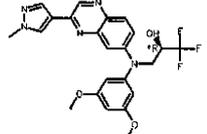
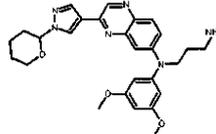
 <p>в виде HCl соли</p> <p>521;~B3/B4a</p>	 <p>527;~Co2</p>	 <p>36;=B27</p>
 <p>522;~B3/B4a</p>	 <p>143;~B3/B4a; ЯМР*</p>	 <p>532;~B3/B4a</p>
 <p>523;~Co18</p>	 <p>528;~B3/B4a</p>	 <p>533;~B3a</p>
 <p>в виде HCl соли</p> <p>534;~B3a</p>	 <p>104;~A5</p>	 <p>545;~B5</p>
 <p>в виде HCl соли</p> <p>535;~B3/B4a</p>	 <p>603;~B3/B4a</p>	 <p>41;= B31</p>

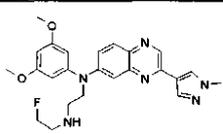
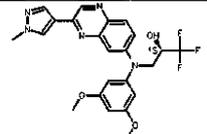
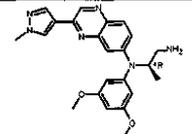
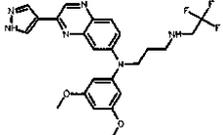
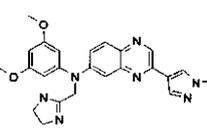
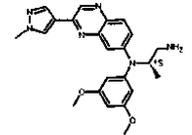
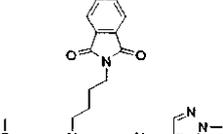
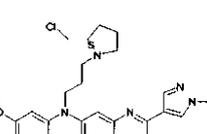
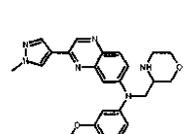
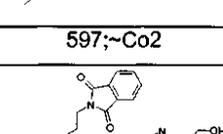
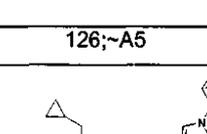
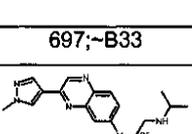
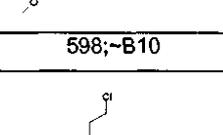
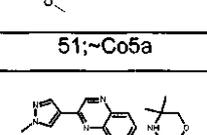
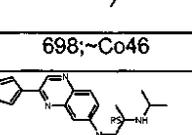
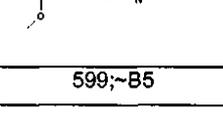
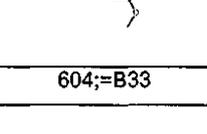
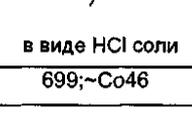
		
536;~Co19	540;~Co18	33;=B32
		
537;~Co19	541;~B3/B4a	43;=B32
		
538;~B5	542;~B5	546;~B3/B4a в виде HCl соли
		
144;~B3/B4a; ЯМР*	543;~B3/B4a	547;~B3/B4a
		
539;~B5	544;~Co4	548;~B3/B4a в виде HCl соли

		 в виде HCl соли
549;~B5	47;~B3/B4a	145;~Co18; ЯМР *
		
550;~B6	556;~Co3	129;~Co1
		
551;~B3/B4a	46;~Co3	111;~Co5a
		
552;~B5	557;~B5a	560;~B1/B2a
 в виде HCl соли		
553;~B3a	558;~Co3	561;~B3/B4a

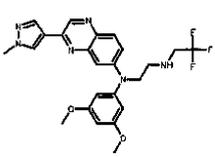
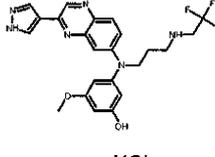
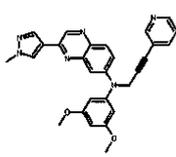
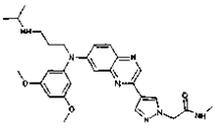
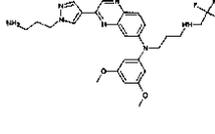
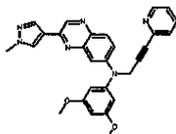
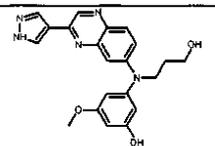
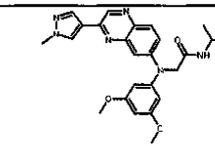
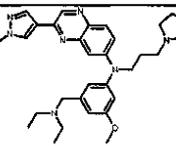
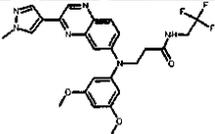
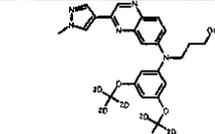
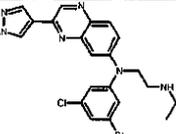
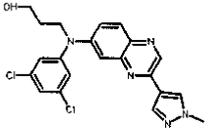
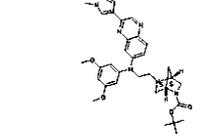
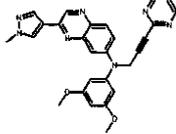
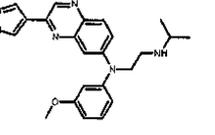
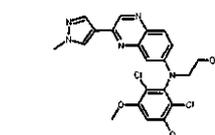
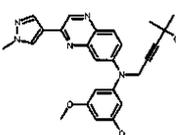
 в виде HCl соли	 в виде HCl соли	 в виде HCl соли
554;~B3/B4a	103 ;=Co35	562;~B3/B4a
 в виде HCl соли	 в виде HCl соли	 в виде HCl соли
555;~B3/B4a	559;~Co18	563;=Co2B
 в виде HCl соли	 в виде HCl соли	 в виде HCl соли
564;~B3/B4a	110;=Co37	578;~B3/B4a
 в виде HCl соли	 в виде HCl соли	 в виде HCl соли
565;~B1/B2a	570;~B3/B4a	579;~B1/B2a
 в виде HCl соли	 в виде HCl соли	 в виде HCl соли
566;~B3/B4a	571;~B5	580;=B3B

		 в виде HCl соли
567;~B3/B4a	574;~B1/B2a	581;~B3a
		
568;~B5	575;~B1/B2a	582;~B3/B4a
		
569;~B5	576;~B5	583;~B3/B4a
		
146;~B5; ЯМР*	577;~B3/B4a	584;~B5a
 .оксалат		
585;~B3/B4a	589;~Co16	100;~B5 b-3

 <p>в виде HCl соли</p>	 <p>590;~B3</p>	 <p>101;=Co33</p>
 <p>в виде HCl соли</p>	 <p>591;~B3/B4a</p>	 <p>и</p> <p>в виде HCl соли</p>
 <p>в виде HCl соли</p>	 <p>в виде HCl соли</p>	
<p>147;~B3/B4a; ЯМР*</p>	<p>592;~Co1</p>	<p>594;~B5</p>
 <p>587;~B5b-1</p>	 <p>593;~B6</p>	 <p>595;~Co5</p>
 <p>587;~B5b-1</p>	 <p>593;~B6</p>	 <p>595;~Co5</p>

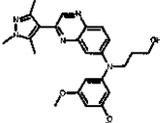
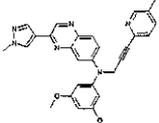
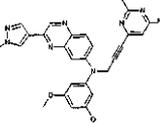
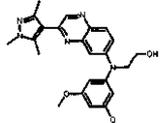
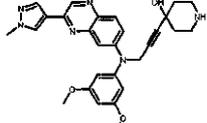
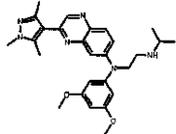
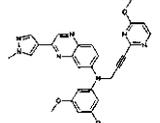
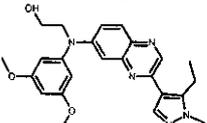
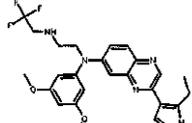
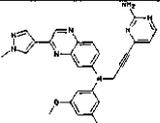
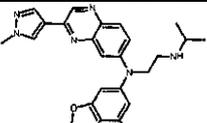
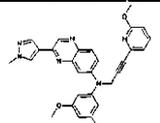
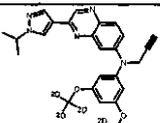
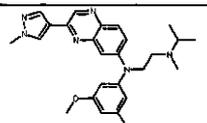
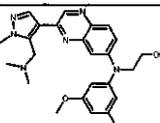
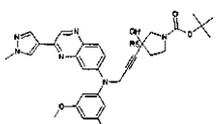
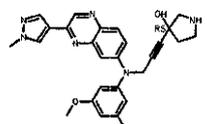
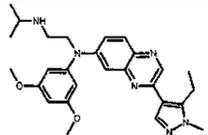
588;~Co16 	148;~B6; ЯМР* 	596;~Co3 
120;=Co42 	149;~B6; ЯМР* 	610;=Co46 
15;~B7 	118;=Co41a 	611;=Co46 
597;~Co2 	126;~A5 	697;~B33 
598;~B10 	51;~Co5a 	698;~Co46 
599;~B5 	604;=B33 	699;~Co46 в виде HCl соли 

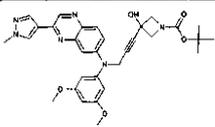
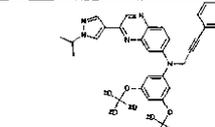
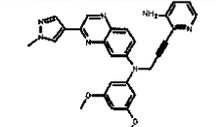
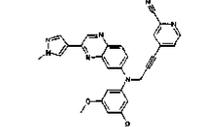
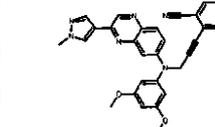
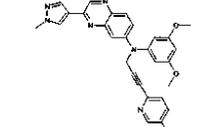
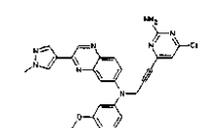
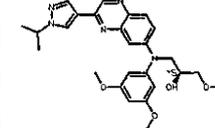
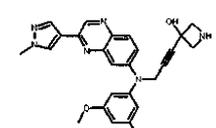
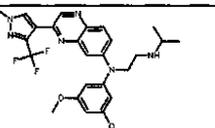
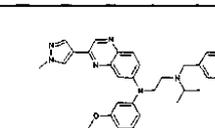
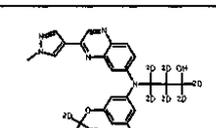
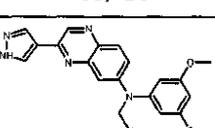
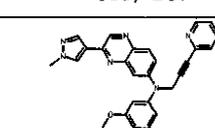
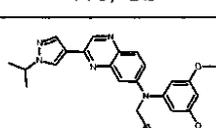
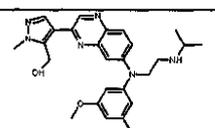
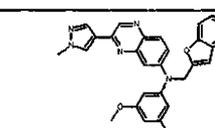
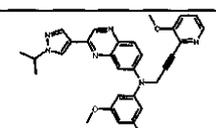
600;~B5	608;=Co46	700;~Co27
601;~B5	609;=Co46	613;=Co47b
701;~B3	705;~B53	712;~B1
702;~Co46	706;~B53	.трифторацетат 616;=B38
703;~Co46	707;~B53	713;~B4
645;=B53	в виде HCl соли 647;B55	в виде HCl соли 619;=B41

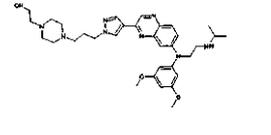
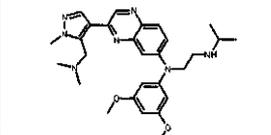
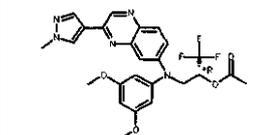
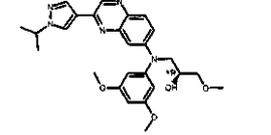
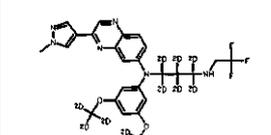
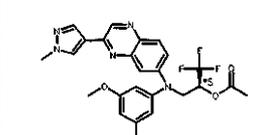
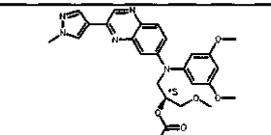
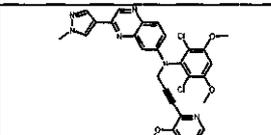
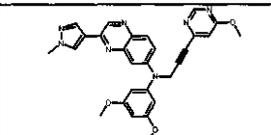
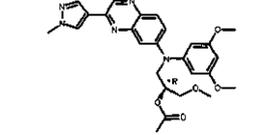
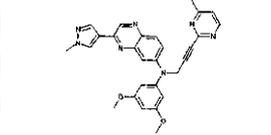
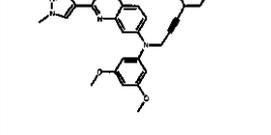
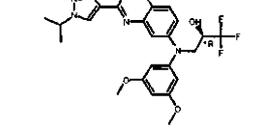
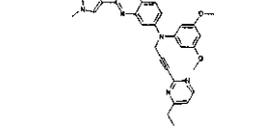
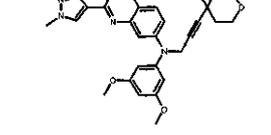
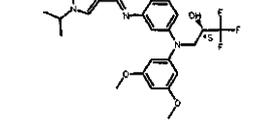
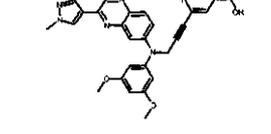
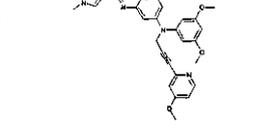
		
704;~B4b	708;~B55 в виде HCl соли	714;~Co27
		
615;=B37	709;~B38 в виде HCl соли	690;~Co27
		
646;B54	710;~Co14	690;~Co27
		
648;=Co58	711;~B39	721;~B4
		
715;~B2	620;=B42a	731;~Co27
		
в виде HCl соли		

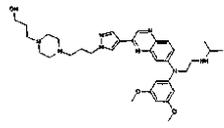
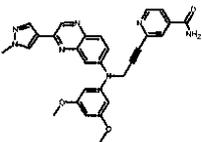
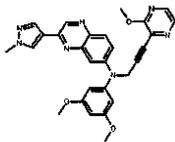
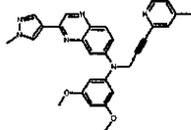
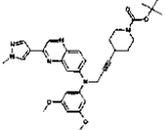
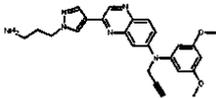
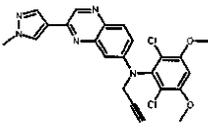
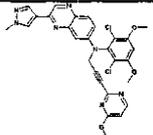
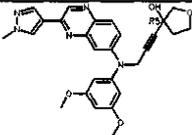
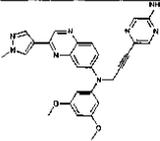
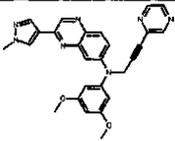
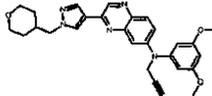
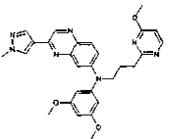
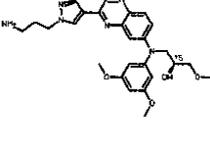
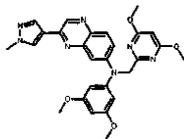
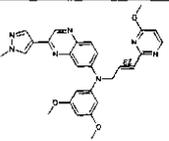
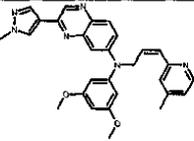
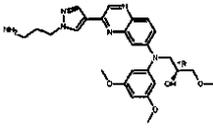
716;~B3 	725;~B1 	732;~Co49
717;~B4a 	726;~B2 	733;~B4b в виде HCl соли
718;~B4a 	727;~B44 	734;~B4b
719;~B4a 	728;~B4b в виде HCl соли	624;~B11
720;~B1 	621;~B42b в виде HCl соли	735;~B5
723;~B43 	729;~B3 в виде трифторацетатной соли	736;~B43

724;~B3	730;~Co1	625;~B1 в виде HCl соли
737;=Co48	651;=Co59	744;~B3
652;=Co60	617;=B39	745;~Co27
650;~B3 (1-й альтерн. протокол)	741;~Co27	746;~B1
738;~Co27	742;~Co27	747;~Co27
739;~Co27	618;=B40	689;~Co27
740;~Co27	743;~B5	748;~B1

		
749;~B43	753;~Co27	760;~Co27
		
622;=B43	754;~Co49b	623;=B44 в виде HCl соли
		
688;~Co60	755;~B1	761;~B4
		
750;~Co27	756;~B3	762;~Co27
		
655;=B56	757;=co76	763;~B65
		
751;~Co49a	758;~Co49b	764;~B44 в виде HCl соли

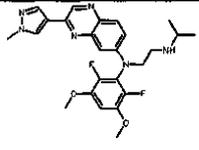
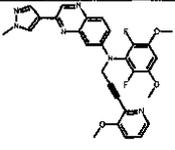
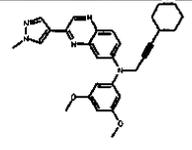
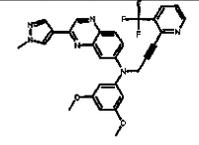
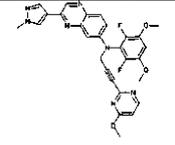
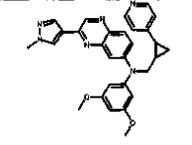
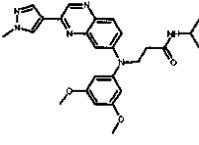
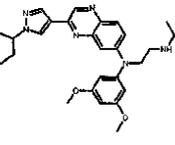
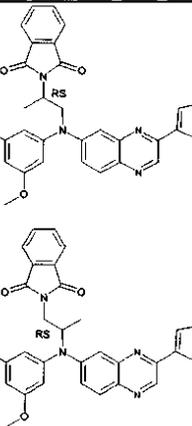
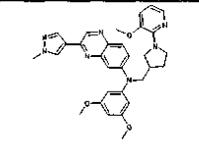
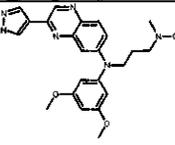
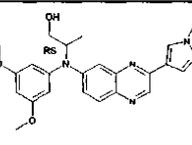
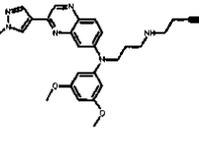
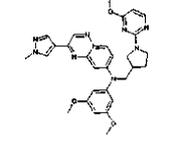
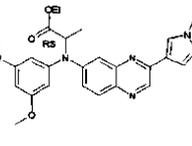
		
626;~Co49a	653;~Co60	765;~Co27
		
752;~Co27	759;~Co27	766;~Co27
		
767;~Co27	в виде HCl соли 657;=Co61	627;=Co49b
		
в виде HCl соли 768;~B3	658;=B57	775;~B2
		
769;~B9/B29	771;~Co27	776;~B29
		
770;~B44	772;~Co27	777;~Co27

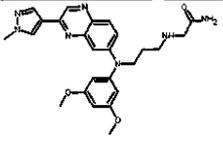
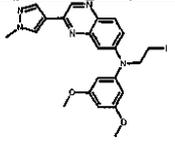
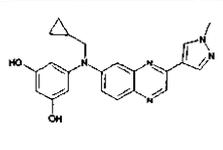
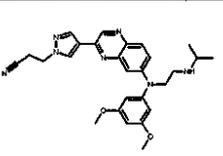
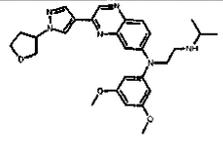
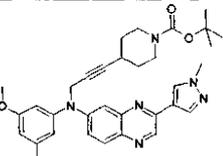
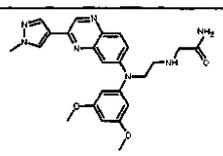
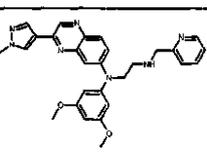
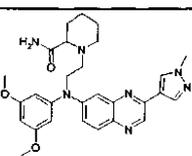
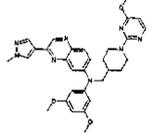
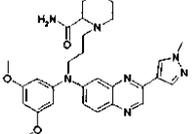
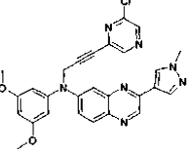
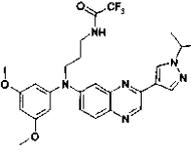
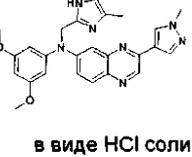
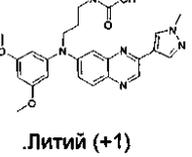
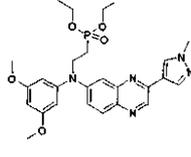
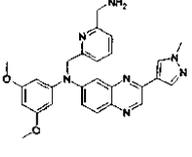
 в виде HCl соли		
644;=B51	773;~B44	778;~Co50
 в виде HCl соли		
656;=Co61	774;~B4	779;~Co50
		
628;=Co50	785;~Co27	793;~Co27
		 в виде HCl соли
629;=Co50	786;~Co27	631;=Co51
		
780;~Co31	787;~Co27	794;~Co49a
		

781;~Co31  в виде HCl соли	788;~Co27 	795;~Co27 
782;~B51 	789;~Co27 	796;~Co27 
634;~Co27 	790;~B45 	797;~A4 
783;~B29 	791;~Co27 	798;~Co49a 
784;~Co27 	792;~Co27 	659;~B58 
662;~Co53 	803;~B6 	801;~B5b 

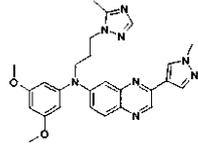
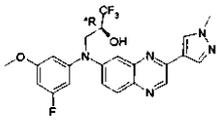
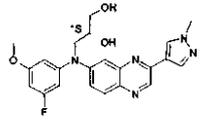
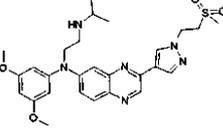
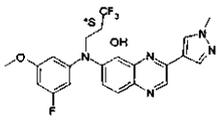
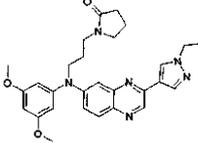
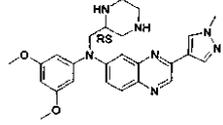
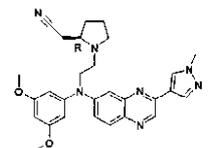
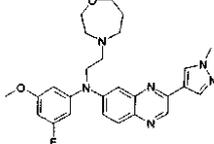
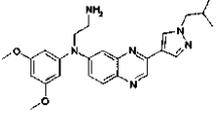
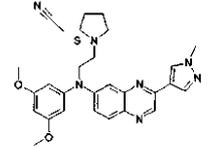
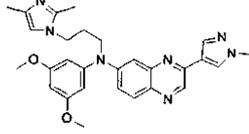
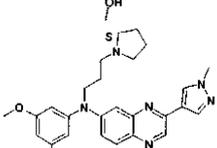
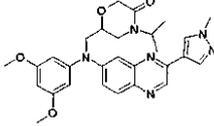
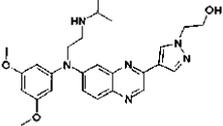
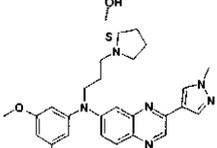
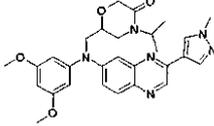
		в виде HCl соли
799;~Co54	636;~Co54	802;~B6
661;=B59	637;~Co54	807;~Co54
660;=B59	804;~Co27	808;~Co54
633;=Co52	805;~Co27	809;~Co27
800;~Co27	806;~Co27	810;~Co53
635;=Co53	811;~Co53	813;~B1
638;=B47	812;~B5	814;~Co27

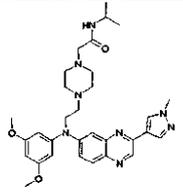
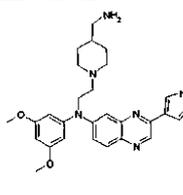
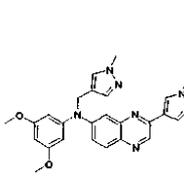
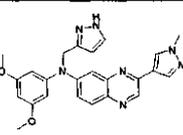
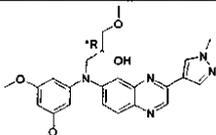
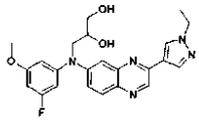
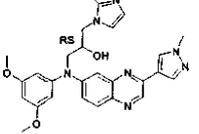
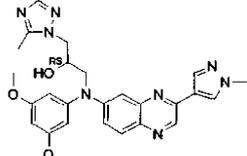
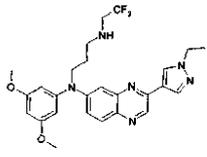
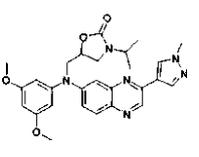
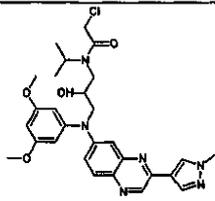
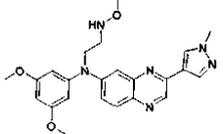
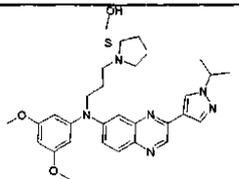
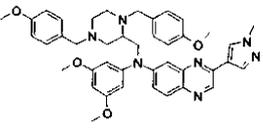
815;~B5	632;~B46	828;~B5b
816;~Co27	821;~B4a	829;~Co27
817;~Co27	822;~B29	830;~Co14
640;~Co55	823;~Co14	663;~Co62
818;~B2	824;~Co14	664;~B60
819;~Co54	825;~Co55	831;~Co27

		
687;~B3	826;~Co27	832;~Co27
		
820;~Co27	827;~Co27	833;~B5a
		
834;~Co14	840;~Co57	607;=B35
		
835;~B5a	841;~B48	606;=Co45
		
837;~B48	842~B5a	605;=B34

		
641;=B48	665;=B3C	612;=Co47a
		
642;=Co56	643;=Co57 в виде HCl соли	630;=B45
		
838;~B48	836;~B48	666;=B3C
		
839;~B5a		844;~B3C
		
845;~Co27	851;~Co26	696;=Co 72 в виде HCl соли
		
846;=B64 .Литий (+1)	669;=B62	856;~B41

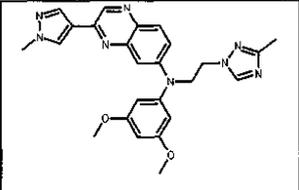
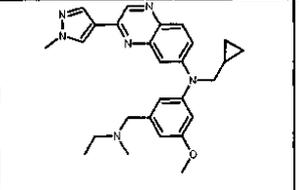
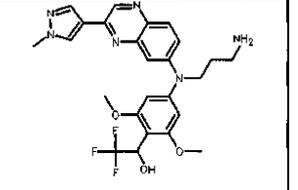
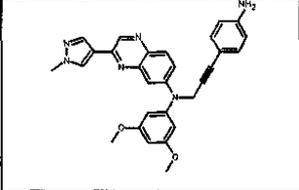
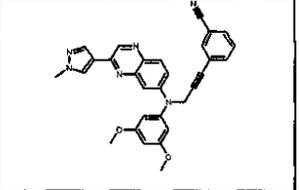
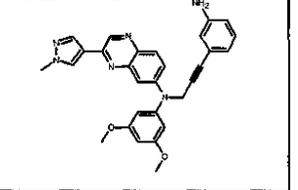
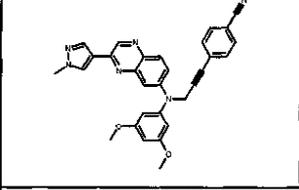
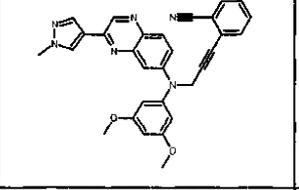
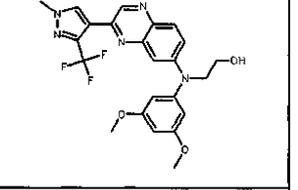
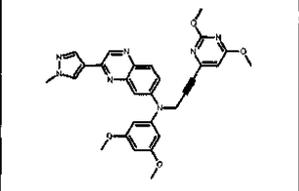
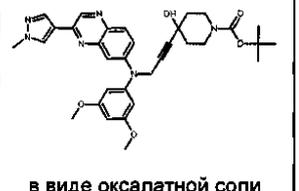
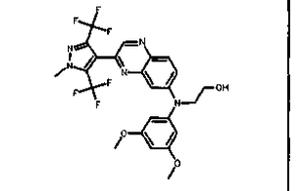
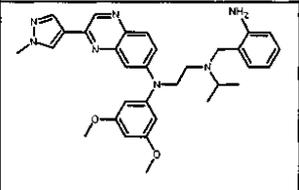
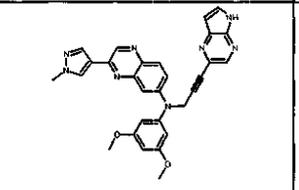
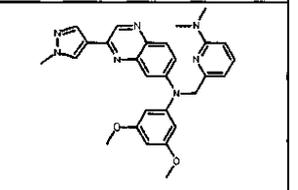
847;~B2	852;~Co58	857;~A15 в виде HCl соли
667;=B61	853;~Co58	671;=Co 64
848;~Co58	670;=Co 63	858;~B3
849;~B3	854;~B5	673;=Co 65
850;~B61	855;~B5	676;=Co 66c)
851;~B61	856;~B5	857;~A15

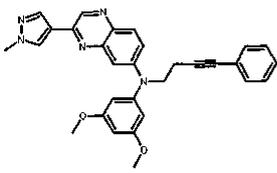
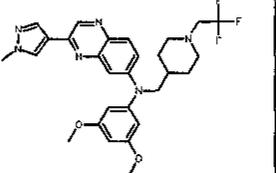
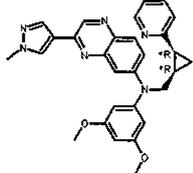
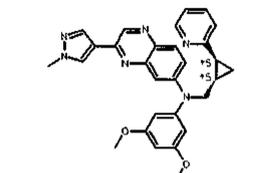
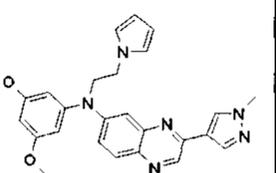
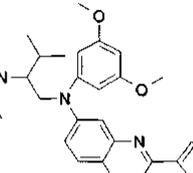
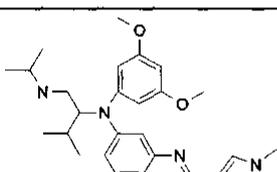
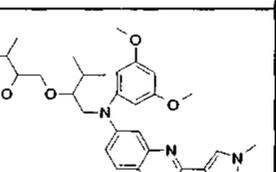
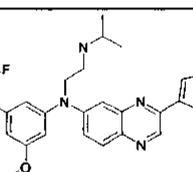
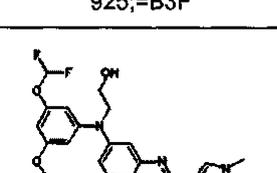
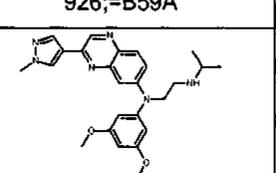
859;~B61 	682;=Co 69 	867;~Co61 
860;~B61 	863;~B59 	868;~Co61 в виде HCl соли 
678;=Co 67 	864;~B59 	694=B4C оксалат 
680;=Co 68 	865;=Co35 	869;~B3 
861;~Co3 в виде HCl соли	866;~Co35 	692;=Co2B 
691;=B14A 	679;=B4B 	675;=Co 66b) 

 <p>в виде HCl соли</p>	 <p>в виде HCl соли</p>	
862;~B3	693;~B63	870;~B5
 <p>в виде HCl соли</p>		 <p>в виде HCl соли</p>
685;~Co 71		875;~Co61
		
871;~B6	877;~Co64	672;~Co 64
		
872;~B4a	878;~Co63	674;~Co 66a)
	 <p>в виде HCl соли</p>	
677;~B3D	879;~B4B	681;~B5a

873;~B3	880;~A2	683;=Co 70
874;~Co61 в виде HCl соли	668;=B61	686;=B5a
695;~B6	882;~B5	884;~B5
881;~B5 в виде HCl соли	883;~B5 в виде HCl соли	885;~B5a
886;~B3E	887;~B3	888;~B3C

889;~Co15	890;~B5b1	891;~B3F в виде HCl соли
892;~B59A в виде HCl соли	893;~B5b1	894;~B3F в виде HCl соли
895;~B3	896;~Co46	897;~Co46
898;~B5b1	899;~Co47	900;~Co11
901;~Co11	902;~Co73 .HBr	903;~B4A

		
904;~B4A	905;~B5b1	906;~Co74
		
907;~Co47	908;~Co47	909;~Co47
		
910;~Co47	911;~Co47	912;~B1
	 в виде оксалатной соли	
913;~Co47	914;~Co49a	915;~B1
		
916;~B57	917;~Co47	918;~Co75

		
919;~B47A	920;~B27A	921;~B5a
		
922;~B5a	923;=B3E	924;=B3F
		
925;=B3F	926;=B59A	927;~B3 в виде HCl соли
		
928;~B1	4a;=B3 в виде HCl соли	

Аналитическая часть

ЖХ/ГХ/ЯМР.

Общая процедура А.

ВЭЖХ измерения осуществляли с использованием Alliance HT 2790 (Waters) системы, включающей четырехкомпонентный насос с дегазатором, автоматический пробоотборник, колоночный нагреватель (установлен на 40°C, если не указано иное), диодно-матричный детектор (DAD) и колонку, указанную в соответствующих способах ниже. Поток из колонки разделяли для отведения к MS спектрометру. MS детектор был сконфигурирован с источником ионизации электрораспылением. Масс-спектры получали путем сканирования от 100 до 1000 за 1 с с использованием времени выдержки 0,1 с. Напряжение на игле капилляра было 3 кВ и температуру источника поддерживали при 140°C. Азот использовали в качестве газа для распыления. Сбор данных осуществляли с использованием системы данных Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Способ 1.

В дополнение к общей процедуре А: Обращенно-фазовую ВЭЖХ осуществляли на колонке Xterra MS C18 (3,5 мкм, 4,6×100 мм) со скоростью потока 1,6 мл/мин. Использовали три подвижные фазы (подвижная фаза А: 95% 25 мМ ацетата аммония + 5% ацетонитрила; подвижная фаза В: ацетонитрил; подвижная фаза С: метанол) для осуществления градиентных условий от 100 до 1% А, 49% В и 50% С в течение 6,5 мин, до 1% А и 99% В в течение 1 мин и выдерживание этих условий в течение 1 мин и снова уравнивание с 100% А в течение 1,5 мин. Использовали объем вводимой пробы 10 мкл. Напряжение на конусе 10 В для режима положительной ионизации и 20 В для режима отрицательной ионизации.

Способ 2.

В дополнение к общей процедуре А: Колоночный нагреватель устанавливали на 45°C. Обращенно-фазовую ВЭЖХ осуществляли на колонке Atlantis C18 (3,5 мкм, 4,6×100 мм) со скоростью потока 1,6 мл/мин. Использовали две подвижные фазы (подвижная фаза А: 70% метанола + 30% H₂O; подвижная фаза В: 0,1% муравьиной кислоты в H₂O/метаноле 95/5) для осуществления градиентных условий от 100% В до 5% В + 95% А в течение 9 мин и выдерживание этих условий в течение 3 мин. Использовали объем вводимой пробы 10 мкл. Напряжение на конусе 10 В для режима положительной ионизации и 20 В для режима отрицательной ионизации.

Способ 3.

В дополнение к общей процедуре А: Обратенно-фазовую ВЭЖХ осуществляли на колонке Xterra MS C18 (3,5 мкм, 4,6×100 мм) со скоростью потока 1,6 мл/мин. Использовали три подвижные фазы (подвижная фаза А: 95% 25 мМ ацетата аммония + 5% ацетонитрила; подвижная фаза В: ацетонитрил; подвижная фаза С: метанол) для осуществления градиентных условий от 100% А до 50% В и 50% С в течение 6,5 мин, до 100% В в течение 1 мин, 100% В в течение 1 мин и снова уравнивание с 100% А в течение 1,5 мин. Использовали объем вводимой пробы 10 мкл. Напряжение на конусе 10 В для режима положительной ионизации и 20 В для режима отрицательной ионизации.

Способ 9.

В дополнение к общей процедуре А: Обратенно-фазовую ВЭЖХ осуществляли на колонке Waters Xterra-RP C18 (3,5 мкм, 4,6×100 мм) со скоростью потока 0,8 мл/мин. Использовали две подвижные фазы (подвижная фаза А: 100% 7 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) для осуществления градиентных условий от 80% А и 20% В (удерживание в течение 0,5 мин) до 90% В в течение 4,5 мин, 90% В в течение 4 мин и снова уравнивание с исходными условиями в течение 3 мин. Использовали объем вводимой пробы 5 мл. Напряжение на конусе 20 В для режима положительной и отрицательной ионизации. Масс-спектры получали путем сканирования от 100 до 1000 в течение 0,4 с с использованием межскановой задержки 0,3 с.

Способ 10.

В дополнение к общей процедуре А: Обратенно-фазовую ВЭЖХ осуществляли на колонке Xterra-MS C18 (3,5 мкм, 4,6×100 мм) со скоростью потока 0,8 мл/мин. Использовали две подвижные фазы (подвижная фаза А: 100% 7 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил; для осуществления градиентных условий от 80% А, 20% В (удерживание в течение 0,5 мин) до 10% А, 90% В в течение 4,5 мин, удерживание при 10% А и 90% В в течение 4 мин и снова уравнивание с исходными условиями в течение 3 мин. Использовали объем вводимой пробы 10 мл. Напряжение на конусе 20 В для режима положительной и отрицательной ионизации. Масс-спектры получали путем сканирования от 100 до 1000 в течение 0,4 с с использованием межскановой задержки 0,3 с.

Общая процедура В.

ЖХ измерения осуществляли с использованием системы Acquity UPLC (Waters), включающей двухкомпонентный насос, пробоотборник, колоночный нагреватель (установлен на 55°C), диодно-матричный детектор (DAD) и колонку, указанную в соответствующих способах ниже. Поток из колонки разделяли для отведения к MS спектрометру. MS детектор был сконфигурирован с источником ионизации электрораспылением. Масс-спектры получали путем сканирования от 100 до 1000 в течение 0,18 с с использованием времени выдержки 0,02 с. Напряжение на игле капилляра было 3,5 кВ, и температуру источника поддерживали при 140°C. Азот использовали в качестве газа для распыления. Сбор данных осуществляли с использованием системы данных Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Способ 4.

В дополнение к общей процедуре В: Обратенно-фазовую UPLC (сверхэффективная жидкостная хроматография) осуществляли на колонке C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм; Waters Acquity) со связанным мостиковой связью гибридом этилсилоксан/диоксид кремния (ВЕН) со скоростью потока 0,8 мл/мин. Использовали две подвижные фазы (подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в H₂O/метаноле 95/5; подвижная фаза В: метанол) для осуществления градиентных условий от 95% А и 5% В до 5% А и 95% В в течение 1,3 мин и удерживание в течение 0,2 мин. Использовали объем вводимой пробы 0,5 мкл. Напряжение на конусе 10 В для режима положительной ионизации и 20 В для режима отрицательной ионизации.

Способ 5.

В дополнение к общей процедуре В: Обратенно-фазовую UPLC (сверхэффективная жидкостная хроматография) осуществляли на колонке C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм; Waters Acquity) со связанным мостиковой связью гибридом этилсилоксан/диоксид кремния (ВЕН) со скоростью потока 0,8 мл/мин. Использовали две подвижные фазы (25 мМ ацетата аммония в H₂O/ацетонитриле 95/5; подвижная фаза В: ацетонитрил) для осуществления градиентных условий от 95% А и 5% В до 5% А и 95% В в течение 1,3 мин и удерживание в течение 0,3 мин. Использовали объем вводимой пробы 0,5 мкл. Напряжение на конусе 30 В для режима положительной ионизации и 30 В для режима отрицательной ионизации.

Общая процедура С.

ЖХ измерения осуществляли с использованием UPLC (сверхэффективная жидкостная хроматография) системы Acquity (Waters), включающей двухкомпонентный насос с дегазатором, автоматический пробоотборник, диодно-матричный детектор (DAD) и колонку, указанную в соответствующих способах ниже, колонку поддерживали при температуре 40°C. Поток из колонки отводили на MS детектор. MS детектор был сконфигурирован с источником ионизации электрораспылением. Напряжение на игле капилляра было 3 кВ, и температуру источника поддерживали при 130°C на Quattro (тройной квадрупольный масс-спектрометр от Waters). Азот использовали в качестве газа для распыления. Сбор данных осуществляли с использованием системы данных Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Способ 6.

В дополнение к общей процедуре С: Обратенно-фазовую UPLC осуществляли на колонке С18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм) Waters Acquity с ВЕН (связанный мостиковой связью гибрида этилсилосан/диоксид кремния) со скоростью потока 0,35 мл/мин. Использовали две подвижные фазы (подвижная фаза А: 95% 7 мМ ацетата аммония/5% ацетонитрила; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) для осуществления градиентных условий от 90% А и 10% В (удерживание в течение 0,5 мин) до 8% А и 92% В в течение 3,5 мин, удерживание в течение 2 мин и снова до исходных условий в течение 0,5 мин, удерживание в течение 1,5 мин. Использовали объем вводимой пробы 2 мкл. Напряжение на конусе 20 В для режима положительной и отрицательной ионизации. Масс-спектры получали путем сканирования от 100 до 1000 в течение 0,2 с с использованием межскановой задержки 0,1 с.

Способ 7.

В дополнение к общей процедуре С: Обратенно-фазовую UPLC осуществляли на колонке С18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм) Waters Acquity с ВЕН (связанный мостиковой связью гибрида этилсилосан/диоксид кремния) со скоростью потока 0,343 мл/мин. Использовали две подвижные фазы (подвижная фаза А: 95% 7 мМ ацетата аммония/5% ацетонитрила; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) для осуществления градиентных условий от 84,2% А и 15,8% В (удерживание в течение 0,49 мин) до 10,5% А и 89,5% В в течение 2,18 мин, удерживание в течение 1,94 мин и возвращение к исходным условиям в течение 0,73 мин, удерживание в течение 0,73 мин. Использовали объем вводимой пробы 2 мл. Напряжение на конусе 20 В для режима положительной и отрицательной ионизации. Масс-спектры получали путем сканирования от 100 до 1000 в течение 0,2 с с использованием межскановой задержки 0,1 с.

Общая процедура D.

ВЭЖХ измерения осуществляли с использованием системы Alliance HT 2795 (Waters), включающей четырехкомпонентный насос с дегазатором, автоматический пробоотборник, диодно-матричный детектор (DAD) и колонку, указанную в соответствующих способах ниже, колонку поддерживали при температуре 30°C. Поток из колонки разделяли для отведения к MS спектрометру. MS детектор был сконфигурирован с источником ионизации электрораспылением. Напряжение на игле капилляра было 3 кВ, и температуру источника поддерживали при 100°C на LCT (времяпролетный масс-спектрометр с электроспремом от Waters). Азот использовали в качестве газа для распыления. Сбор данных осуществляли с использованием системы данных Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Способ 8.

В дополнение к общей процедуре D: Обратенно-фазовую ВЭЖХ осуществляли на Supelco Ascentis Express C18 колонке (2,7 мкм, 3,0×50 мм) со скоростью потока 0,7 мл/мин. Использовали две подвижные фазы (подвижная фаза А: 100% 7 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) для осуществления градиентных условий от 80% А и 20% В (удерживание в течение 0,5 мин) до 5% А и 95% В в течение 2,5 мин, удерживание в течение 4,5 мин и возвращение к исходным условиям в течение 1,5 мин, и удерживание в течение 1 мин. Использовали объем вводимой пробы 5 мкл. Напряжение на конусе 20 В для режима положительной и отрицательной ионизации. Масс-спектры получали путем сканирования от 100 до 1000 в течение 0,4 с с использованием межскановой задержки 0,3 с.

Если физико-химические данные для соединения были получены несколько раз, в этом случае представлены все данные.

Физико-химические данные

Соед №	Т.пл. (°С)	Коллер (К) или DSC	ВЭЖХ Rt (мин)	MS M+ (H ⁺)	Способ ЖХ/ ГХ/ MS
202			1.39 1.25	416 416	4 5
17	159	К	3.83	402	6
203	110	К	4.66	458	5
206	101.91	DSC	4.15	460	6
207	126	К	3.41	459	6
	126	К			
	126	К			
56	147.56 141.67 144	DSC DSC К	3.73 3.73	446 446	6 6
208	158	К	4.57	444	6
209	166.2	DSC	4.14	422	6
210	176.79 176	DSC К	3.89	434	6
211	187.05	DSC	3.79	446	6
1	152.97 152.4 154	DSC DSC К	3.12 3.12	406 406	6 6
212	145.81	DSC	3.8	487	6
213	170.82	DSC	3.7	473	6
214	207.88 209	DSC К	4.29	480	6
215	190	К	3.8	416	6
218	162.91	DSC	3.54	556	6
22	108.61	DSC	4.52	414	6
60	90	К	3.55	485	6
122	202.94	DSC	3.42	415	6
58	165 163.09	К DSC	4.53	509	6
3	168 145	К К	3.22 3.23	420 420	6 6
218	204.29	DSC	3.59	448	6
219	215.88	DSC	3.77	535	6
220	94.96	DSC	3.67	390	6
221	123.95	DSC	4.02	416	6
222	142	К	4.23	404	6
223			3.69	501	6
538			4.04	390	6
144	225.35 222	DSC К	2.96	488	6
539			0.64	473	5
603			1.01		5
540	130.63	DSC	3.19	505	6
541	162.74	DSC	2.99	530	6
542	147.16 155	DSC К	3.85	487	6
543	149.47	DSC	3.04	517	6
544			3.43	542	6
41	168 169.24	К DSC	2.86	437	6
33	83	К	3.02	501	6
43	107	К	3.08	501	6
546	135	К	3.13	501	6
547	217	К	3.22	473	6
548	135	К	3.13	501	6
551			1.02	515	5
552			0.87 0.63	500 500	4 5
553			3.22	489	6
554			3.48	491	6
556			2.72	396	6
557	189	К	3.42	470	6
558	94	К	3	449	6
103	140	К	3.94	512	6
559	98.59	DSC	2.79	477	6
145	94.44	DSC	2.8	477	6
129			1.1 1.13	495 495	4 5
111			1.27 1.33	593 593	5 4

224	128.96	DSC	3.6	427	6
62	220.78	DSC	3.64	513	6
23	134	K	3.33	487	6
226	164.73	DSC	4.04	501	6
8	181	K	2.7	419	6
	185	K	2.75	419	6
	179.61	DSC			
84	от 133.17 до 139.07	DSC	от 2.65 до 2.67	405	6
227	165.51	DSC	3.87	508	6
65			3.7	448	6
228	132	K	4.31	400	6
229	123.16	DSC	4.01	529	6
73			3.5	499	6
231	106.81	DSC	3.72	565	6
59	200	K	4.08	563	6
52	159.08	DSC	3.99	474	6
232			3.84	381	6
64			2.31	420	6
233	183.6	DSC	2.87	436	6
234	130	K	3.44	445	6
130	218	K	3.54	586	6
		DSC	2.76	586	7
235	154.8 154	DSC K	3.37	515	6
69	260.14	DSC	2.8	419	6
	>260	K	2.84	419	6
	263.87	DSC			

			1.27	593	5
			1.27	593	5
			1.28	593	5
560			0.74	547	5
561	219	K	3.19	475	6
562			3.8	487	6
563	193 200.75	K DSC	3.2	498	6
564			2.99	567	6
565	152	K	3.34	408	6
566	183	K	3.09	484	6
567			3.1	484	6
568	164.5 167	DSC K	3.4	453	6
569	139 139.45	K DSC	3.38	453	6
146	163 158.48	K DSC	3.36	454	6
110			0.78	503	5
570			0.88	489	5
575			0.71	475	5
576			1.36	579	5
577			3.57	487	6
578			3.5	485	6
581			3.17	501	6
582	127	K	4.03	489	6
583	136.49	DSC	3	599	6
584	140	K	4.07	531	6

236			1.28	438	5
			1.28	438	5
237	80	K	4.44	420	6
238	133.66	DSC	2.68	449	6
66			3.95	411	6
2	169.26	DSC	2.94	392	6
	169.13	DSC	2.94	392	6
113	177	K	3.27	420	6
68	165	K	2.86	415	6
239	160	K	3.48	514	6
240	132	K	3.55	529	6
	132.96	DSC			
241	167.79	DSC	2.97	473	6
	149.64	DSC	2.96	473	6
55			3.9	543	6
242	196.25	DSC	3.53	429	6
243	146.13	DSC	3.52	558	6
244	155	K	4	499	6
245	70	K	3.37	487	6
246	149.27	DSC	3.78	531	6
24	80	K	3.44	446	6
249			2.63	477	6
250	104.64	DSC	4.13	545	6
251	127.97	DSC	3.7	556	6
21	204.45	DSC	2.86	463	6
	205.05	DSC	2.86	463	6
72	120	K	3.67	513	6
253	167.45	DSC	3.5	503	6
254	173.43	DSC	3.77	517	6
74	253	K	2.97	433	6
70a	163.31	DSC	2.86	459	6
256	171	K	3.69	457	6
	173.42	DSC			
26	202.6	DSC	3.04	406	6
257	140.28	DSC	4.37	492	6
75	186.76	DSC	2.87	436	6

585			2.87	488	6
586			3.82	471	6
105	135	K	3.94	512	6
147			4.25	529	6
592	194	K	2.89	421	6
593	168	K	4.01	502	6
148	149.13	DSC	3.67	474	6
149	146.61	DSC	3.67	474	6
100	73	K	3.63	549	6
			3.63	549	6
101	186	K	3.16	456	6
14 +					
14a	110	K	3.62	478	6
594	214.83	DSC			
595	105	K	3.13	470	8
15	114.76	DSC	3.62	487	6
604	157	DSC	3.16	489	
608	159	DSC	2.66	419	8
609	155	DSC	2.65	419	8
610	150	DSC	2.66	419	8
611	148	DSC	2.68	419	8
697	171	DSC	2.97	461	6
698	111	DSC	3.03	461	6
699	150	DSC	2.99	461	6
700	133	DSC	2.85	477	7
613			1.26	402	4
701	68	DSC	3.18	503	6
702	129	DSC	3.89	501	6
703	80	K	3.92	501	6
645	188	DSC	2.44	433	6
704	151	DSC	3.74	487	6
615	134	DSC	2.62	519	6

	186.1	DSC	2.87	436	6
			2.87	436	6
7			3.31	463	6
259	163.47	DSC	3.14	445	6
	156	K			
260	188.74	DSC	3.03	498	6
27	176.76	DSC	3.94	385	6
78	162.1	DSC	3.38	434	6
	161.7	DSC	3.38	434	6
	165.99	DSC	3.17	434	8
261	180.29	DSC	2.79	445	6
	183	K			
262	130.64	DSC	3.21	483	6
25	245.28	DSC	2.96	445	6
	259.39	DSC	2.96	445	6
263	168.45	DSC	3.74	473	6
264			3.14	459	6
265	190	K	2.51	476	6
	186.88	DSC			
	186.88	DSC			
266	157.15	DSC	2.52	476	6
76	158.57	DSC	3.5	418	6
267	160.27	DSC	4.02	552	6
268	158.2	DSC	3.45	512	6
	177.91	DSC	3.46	512	6
269	155.79	DSC	4.46	444	6
271	181.91	DSC	3.82	523	6
272	178.46	DSC	2.77	433	6
	176.95	DSC	2.78	433	6
	180	K			
273			2.73	540	6
274	176.3	DSC	4.45	456	6
4	от 134	DSC	от 2.95	447	6
	до 142	или K	до 2.99		
276	188.62	DSC	3.12	512	6

646	125	K	2.51	392	6
648	196	DSC	3.42	515	6
705	135	DSC	3.3	487	6
706	182	K	2.58	392	6
707	186	K	2.23	391	6
647	133	K	2.3	419	6
708	152	K	3.1	473	6
709	175	K	3.25	544	6
710	206	DSC	3.24	461	6
711	166	DSC	3.15	426	6
712	124	DSC	3.02	376	6
616	170	K	2.42	248	6
713	127	K	3.83	507	6
619	210	K	3.07	505	6
714	128	K	3.62	477	6
690	138	K	3.63	477	6
716	247	DSC	2.81	417	6
717	125	DSC	3.59	483	6
718	103	DSC	3.66	501	6
719	119	DSC	4.59	509	6
720	175	DSC			
721			0.67	528	4

28	142.35	DSC	2.98	450	6
37	154.05	DSC	3.55	476	6
278			2.66	511	6
279	193.59 199	DSC K	2.58	405	6
281			2.55	503	6
283	128.64	DSC	2.87	487	6
79a + 79			2.81	489	6
602	158.84	DSC	4.07	509	6
80	144	K	3.33	433	6
81	199	K	3.32	433	6
285	183.33	DSC	2.8 2.83	459 459	6 6
286	114.64 114	DSC K	3.24	473	6
287	156 156.77	K DSC	3.49	445	6
29	80	K	3.03	459	6
288	142	K	2.37	449	6
291			2.85	489	6
293			3.96	390	6
294	184	K	2.52 2.54	391 391	6 6
16	80	K	3.21	432	6
20	203.41	DSC	3.53	529	6
295	155.31	DSC	2.91	565	6
296	126.47	DSC	3.03	503	6
54	138	K	3.93	342	6
297	140	K	2.45	434	6
298			2.41	489	6
299	201	DSC	3.41	475	6
49	168.25	DSC	2.85	490	7
93	175.51 176.71	DSC DSC	2.72 2.62	419 419	6 6
302	222.79	DSC	2.77	503	6
303	194.82	DSC	2.8	474	6

722	138	K	3.57	455	6
724	176	DSC	3.07	433	6
620	114	K	3.89	587	6
725	227	DSC	3.11	474	6
727	109	DSC	3.01	461	6
728	109	DSC	3.77	497	6
621	>260	K	2.7	486	6
729	183	DSC	2.99	515	6
730	139	K	3.4	501	6
731	237	DSC	3.39	478	6
732	160	K	3.46	458	6
733	70	K			
734	178	K	3.97	507	6
624	147	K	2.65	475	6
735	143	DSC	3.56	408	6
736	68	K	2.39	450	7
625	104	K	3.06	575	7
737	156	DSC	2.28	489	7
652	142	DSC	2.84	507	7
650	66	K	2.98	616	7
738	197	DSC	2.99	502	7
739	179	DSC	2.99	502	7
740	167	DSC	2.97	483	7
651	122	K	2.05	516	7
617	149	DSC	2.44	416	7
741	85	K	3.34	506	7
742	115	K	3.2	507	7
618	139	DSC	2.3	457	7
743	135	DSC	2.83	481	7
744	200	K	2.23	530	7

304	131.93 130	DSC K	2.54	449	6
305	117.44	DSC	4.26	500	6
61	103.14	DSC	3.57	459	6
306	185 182.27	K DSC	3.07	477	6
307	132 168.8	K DSC	3.33	473	6
308	192	K	2.5	435	6
311	262.42	DSC	3.07	429	6
312	184.29	DSC	2.42	477	6
313	176.49 176.31	DSC DSC	2.95 2.96	477 477	6 6
314	201.43 201	DSC K	2.78	463	6
30	80	K	2.72	450	6
38	168	K	3.63	400	6
315	139	K	2.98	424	6
48	189.27	DSC	3.27	497	6
316	158.73	DSC	3.51	526	6
320	193.76	DSC			
321	265.41	DSC	2.8	474	6
57			3.29	538	6
323	166.37	DSC	4.19	478	6
85		DSC	4.16	448	6
324	144.1	DSC	3.6 3.6	473 473	6 6
325			2.76	516	6
86	195.95	DSC	2.52	458	6
326			3.07	438	6
83	141.79	DSC	2.89	530	6
327			3.86	434	6
329			2.87	488	6
330	139.15	DSC	2.96	502	6
332	141.98	DSC	2.92	475	6
333	150	K	2.56	503	6
334	125	K	2.75	513	6

745	110	K	3.36	476	7
746	62	K	2.44	464	7
747	68	K	2.67	507	7
689	203	DSC	2.77	492	7
749	86	K	2.64	448	7
622	190	K	2.57	434	7
688	175	DSC	6.04	508	7
750	148	DSC	2.61	493	7
655			8.11	506	10
751			2.99	585	7
752	169	K	3.01	502	7
753	155	DSC	3.01	491	7
754	167	K	2.19	499	7
755	152	K	2.72	434	7
756	118	K	2.23	461	7
757	126	K	2.64	461	7
758			2.22	485	7
653	146	DSC	3.11	511	7
759	180	K	2.85	502	7
760	221	K	2.51	507	7
623	133	K	2.43	475	7
761	119	K	3.2	515	7
762	137	K	3.18	507	7
763	176	K	2.27	463	7
764	126	K	2.56	475	7
765	199	DSC	2.65	492	7
766	125	DSC	2.93	507	7
767	220	K	2.9	527	7
768	158	DSC	2.79	515	7
770	130	K	2.27	477	7
644	96	K	2.06	603	7

335	122.79	DSC	3.34	497	6
336	60	K	3.9	442	6
			3.9	442	6
338	198.91	DSC	2.6	405	6
339	187.62	DSC	2.3	530	6
	80	K			
32			2.98	445	6
131	183.2	DSC	3.14	476	6
340	184.2	DSC	3.99	522	6
342	228.85	DSC	3.7	487	6
343	80	K	3.96	545	6
	(199)				(6)
344	161.91	DSC	3.06	477	6
					(6)
31	244	K	2.93	459	6
	250.38	DSC	2.93	459	6
	254	K			
345	115.62	DSC	3.65	501	6
346	131.39	DSC	4.99	608	6
347	135	K	3.1	487	6
348	169.44	DSC	3.8	503	6
350			0.83	562	5
351	110	K	2.89	516	6
89	126.66	DSC	3.33	446	6
352			2.75	530	6
87	125	K	3.63	491	6
353	168	K	3.46	456	6
354	70	K	4.05	458	6
355	184	K	4.44	486	6
	184.23	DSC			
356	154.94	DSC	3.71	460	6
53			4.19	356	6
91			3.44	529	6
18	132	K	3.8	386	6
357	129.47	DSC	3.53	503	6
358	114.12	DSC	4.37	486	6
	110	K			

656	95	K	2.83	478	7
657	110	K	2.83	478	7
658	152	DSC	3.19	552	7
771	93	K	2.56	492	7
772	154	DSC	2.84	493	7
773			2.3	504	7
774	80	K	3	513	7
627			2.2	471	7
775	133	K	2.51	432	7
776			6.62	428	9
777	119	DSC	3.11	535	7
778	148	K	3.13	516	7
779	148	K	3.13	516	7
628	122	K	2.84	492	7
629	124	K	2.84	492	7
780	188	K	3.12	502	7
781	186	K	3.12	502	7
782	170	K	4.31	617	7
634	80	K	6.21	491	7
783	220	K	6.05	468	7
784	163	DSC	2.61	493	7
785	190	K	2.83	575	7
786	125	DSC	2.79	492	7
787	181	DSC	2.95	503	7
788	146	K	2.57	507	7
789	204	K	2.49	520	7
790	67	K	3.47	583	7
791	130	K	2.94	576	7
792	153	DSC	2.82	478	7

359	114.97 126	DSC K	4.34	486	6
360	133.89 130	DSC K	4.15	452	6
361	188	K	2.87	473	6
362	80	K	3.77	501	6
363	172.65 175.38	DSC DSC	2.69 2.68	511 511	6 6
364			2.94 2.91	488 488	6 6
365	164.92	DSC	2.83	433	6
366			3.21	501	6
367			3.17	487	6
300	193.25 191.77 191.77	DSC DSC DSC	3.4 3.4 3.4	480 480 480	6 6 6
368			2.63	497	6
369			3.4	480	6
370	94	K	3.51	459	6
372	176.98	DSC	3.3	556	6
92	148.61 138.58 148.29	DSC DSC DSC	3.67 3.6 3.6	515 515 515	6 6 6
373	165	K	2.34	435	6
374	206.48	DSC	3.65	525	6
375	188.66 229.66	DSC DSC	3.61 3.61	501 501	6 6
376	214.67	DSC	3.5	586	6
377	112.31	DSC	3.89	495	6
378			3.25 3.26	531 531	6 6
379	80 146.1	K DSC	2.8 2.83	488 488	6 6
380	70	K	2.54	449	6
381	132.63	DSC	3.98	512	6
382	118 113	K K	2.91 2.94	461 461	6 6

793	161	DSC	3	508	7
631	194	DSC	2.39	483	7
794			2.6	500	7
795	182	K	2.95	507	7
796	189	DSC	3.04	508	7
797			3.18	443	8
798			2.62	486	7
659	106	DSC	3.05	484	7
662	122	K	3.07	512	7
799	114	DSC	3.05	510	7
661	154	DSC	2.47	518	7
660	151	DSC	2.47	518	7
633	130	DSC	2.69	477	7
800	134	DSC	3.05	512	7
801	127	DSC	3.21	514	7
802	80	K	2.19	493	7
803	80	K	2.19	493	7
636	80	K	3.35	493	7
637	>260	K	3.07	493	7
804	195	DSC	3.1	522	7
805	156	DSC	2.91	535	7
806	182	K	3.19	536	7
807	96	K	3.01	509	7
808	162	DSC	3.25	509	7
809	150	DSC	2.93	506	7

	109.12	DSC	2.95	461	6
	112.07	DSC			
	104.44	DSC			
132	132.47	DSC	3.31	487	6
	130.95	DSC	3.31	487	6
	138	K			
383	120	DSC	2.92	503	6
			2.91	503	6
384	80	K	2.99	489	6
385	119.77	DSC	4.93	488	6
39			4.33	501	6
40			4.66	501	6
133	126.47	DSC	3.55	484	6
	125.21	DSC	3.55	484	6
386	80	K	2.98	544	6
387	162.58	DSC	2.45	466	6
389	156.45	DSC	3.75	448	6
	160	K			
390			3.7	498	6
391	190	K	2.63	475	6
393	193.78	DSC	3.22	410	6
395	118.99	DSC	2.83	475	6
94	115.24	DSC	3.1	443	6
			3.11	443	6
396	156	K	3.14	487	6
397	132.82	DSC	3.24	450	6
398			2.96	473	6
399			3.12	409	6
400			3.12	409	6
401	138	K	3.47	408	6
405	191.73	DSC	3.01	406	6
407	146	K	4.37	412	6
408	130	K	4.1	444	6
410			2.83	477	6
411			8.92	458	2
			5.93	458	1
412	180	K	2.85	489	6

810	131	DSC	2.76	482	7
835	111	DSC	3.11	495	7
811	127	DSC	3.08	511	7
812	170	DSC	2.65	454	7
813	166	K	2.4	442	7
814	160	DSC	2.98	495	7
815	123	DSC	3.24	483	7
816	176	DSC	3.12	555	7
817	155	DSC	3.01	491	7
840	241	DSC	2.71	506	7
819	80	K	2.96	480	7
887	162	DSC	2.23	483	7
820	161	DSC	3.11	545	7
832	157	DSC	2.59	430	7
821	127	K	2.96	537	7
822	135	K	2.78	436	7
823	218	DSC	2.53	526	7
824	212	DSC	2.82	510	7
825	237	DSC	2.55	492	7
826	202	DSC	2.74	543	7
827	187	DSC	2.82	544	7
828	209	DSC	2.56	468	7
829	154	DSC	3.24	536	7
830	241	DSC	2.65	527	7
863	200	DSC	2.38	498	7
864	80	K	2.77	469	7
831	178	DSC	2.84	536	7

413	146	K	3.03	507	6
414			3.1	451	6
422	234.9	DSC	3.28	420	6
424			3.16	440	6
426			2.82	447	6
428			0.56	432	5
34	173.67	DSC	2.46	462	6
430			3.78	498	6
125	99.31	DSC	2.58	435	6
431	147.77	DSC	3.99	509	6
432	251.77	DSC	2.79	436	6
433			2.39	423	6
434			2.96	487	6
435			2.89	447	6
5	от 123.12 до 128	DSC или K	3.63 до 3.91	501	8 or 6
436			2.86	489	6
95a + 95			3.49	559	6
437			2.66	433	6
438	140.67	DSC	2.44	391	6
440			2.9	437	6
441			3.04	481	6
442	120.06	DSC	3.39	461	6
443	138.47	DSC	2.94	450	6
444	137.16	DSC	2.95	450	6
445	182.81 227.95 227.75	DSC DSC DSC	3.31	473	6
447			3.05	447	6
448	80	K	3.6	470	6
449	118.96	DSC	3.05	447	6
450	224.87	DSC	3.6	470	6
452			3.13	461	6
453			3.04	396	6

832	111	DSC	3.67	482	7
833	153	DSC	2.79	493	7
834	198	DSC	2.63	475	7
835	144	DSC	3.24	552	7
837			2.63	472	7
641	155	K	2.27	476	7
642	127	DSC	2.36	486	7
838	171	DSC	2.28	462	7
839	126	DSC	3.49	567	7
840	158	DSC	2.44	517	7
841			3.08	463	7
842	154	DSC	3.24	553	7
665	206	K	3.3	516	7
643	160	K	2.4	503	7
836			2.57	496	7
606	142	K	3.25	420	6
666	163	K	2.68	516	7
844	125	K	2.68	530	7
845	167	DSC	3.18	512	7
846	170	K	2.49	477	6
847			0.79	435	5
667	181	DSC	3.07	471	7
848	223	K	3.13	496	7
849	80	K	3.11	453	7
850	142	DSC	3.67	513	7
851	137	DSC	4	543	7
669	122	DSC	3.55	526	7
852	233	K	3.43	496	7
853	254	K	3.12	496	7
670	157	K	3.03	461	6
855			1.01 0.86	501 501	4 5

134	184	DSC	2.71	504	6
	194	K	2.72	504	6
454	244.06	DSC	3.25	545	8
455	155	K	3.13	586	8
456	143.58	DSC	2.9	502	8
96	168.08	DSC	2.94	501	8
457			3.2	571	6
458	171.31	DSC	3.34	470	6
44a + 44	215.29	DSC	3.84	495	6
459	99.32	DSC	4.23	593	6
460			3.14	438	6
463			3.72	568	6
464			4.39	555	6
465	141.31	DSC	2.91	473	6
467	135	K	2.89	503	6
468	130	K	2.84	503	6
469	135	K	3.05	487	6
471	140	K	3.14	489	6
473	140	K	3.14	489	6
474			3.56	590	6
135	194	DSC	3.13	461	6
		K			
475	152.98	DSC	3.18	420	6
476	170.9	DSC	3.6	448	6
477	80	K	3.05	380	6
478	70	K	2.93	407	6
136	166	DSC	3.14	531	6
480		DSC	3.13	515	6
97	187.39	DSC	2.87	436	6
	187.8	DSC	2.87	436	6
98	186.98	DSC	2.87	436	6
	186.27	DSC	2.87	436	6
481	172.5	DSC	3.67	474	6

696	188	K	3.07	456	6
856	97	K	2.96	482	6
857	180	K	3.43	487	6
671	144	DSC	2.97	501	6
858	154	K	3.58	470	6
673	181	DSC	3.76	482	6
	180	K			
676	88	K	3.71	503	6
859	80	K	3.22	485	6
860	151	DSC	3.21	485	6
678	148	DSC	2.27	539	7
			2.87	539	6
680	167	DSC	2.58	460	6
861	156	K	3.22	447	6
691	99	DSC	2.17	477	7
			2.73	477	6
862	178	K	3.44	573	6
882	149	K	2.86	461	6
863	170	K	3.77	462	6
864	154	K	3.77	462	6
865	146	DSC	3.81	498	6
866	144	DSC	3.81	498	6
679			2.99	491	6
693	151	DSC	2.79	502	6
867	178	K	2.98	424	6
868	178	K	2.98	424	6
694	197	DSC	3.49	501	6
869	138	K	3.46	489	6
692	157	K	3.19	498	6
675	187	K	3.44	517	6
870	173	K	3.34	456	6
685	203	K	3.17	442	6

482	106	K	2.82	419	6
483	134	K	3.01	433	6
484			3.03	461	6
485			0.62	474	5
487	143.13	DSC	4.82	488	1
488	96.65	DSC	2.73	393	6
			2.73	393	6
489	128.03	DSC	3.4	551	6
490	223.8	DSC	2.63	449	6
493	87.6	DSC	3.05	435	6
494	135.12	DSC	3.02	447	6
495			3.83	486	6
137			2.8	433	6
499	130	K	3.34	501	6
500			0.69	421	5
501	154.26	DSC	2.63	449	6
502	153.17	DSC	2.65	449	6
503			3.48	511	6
139			3.53	517	6
504	101.17	DSC	2.53	476	6
	104.18	DSC	2.53	476	6
140	123.19	DSC	3.25	458	6
	128.99	DSC	3.26	458	6
506			3.42	463	6
507			3.36	463	6
508	165.94	DSC	3.49	446	6
509			3.42	634	6
510	70	K	2.77	407	6
141	150	K	3.29	448	8
	171.28	DSC	3.54	448	6
	156.7	DSC			
511			0.74	502	5
512	180	K	3.41	473	6
513	160.65	DSC	3.55	469	6
514	139	K	3.3	489	6
	135.37	DSC			
515			4.78	516	3

871	154	DSC	3.05	450	6
872	89	DSC	4.08	515	6
877	177	DSC	3.44	435	6
873	183	DSC	3.07	457	6
874	107	K	3.24	450	6
875	98	K	3.24	450	6
877	213	DSC	2.94	500	6
878	143	DSC	3.52	503	6
879			0.89	531	5
880	135	DSC	3.45	501	6
868	137	DSC			
672	194	DSC			
683	123	DSC			
881	156.5	DSC	4.53	440	6
882	164	K	4.46	454	6
883	194	DSC	4.35	399	6
884	80	K	3.58	483	6
885	148	DSC	5.13	640	6
886	130	K	3.97	455	6
887	245	DSC	2.81	457	6
888			2.96	500	6
889			0.6		5
890			6.18	444	1
891	186	K	3.89	489	6
892	157	K	4.32	534	6
893			1.05	443	4
894			3.58	489	6
895	182	DSC	3.56	470	6
896	166	DSC	2.74	419	6
897	153	DSC	2.75	419	6

516			0.98	471	5
			1.08	471	4
35			0.92	416	5
517	187.18	DSC			
518	187.66	DSC	3.01	479	6
519	163.93	DSC	3.08	516	6
102			0.89	467	4
521			0.91	475	5
522	134.16	DSC	2.99	503	6
523	125.77	DSC	3.53	517	6
142	126.8	DSC	3.53	517	6
524	122.12	DSC	3	433	6
525	223.34	DSC	3.32	514	6
526	234.8	DSC	3.32	514	6
527	144	K	3.19	484	6
	145.21	DSC			
143	184.72	DSC	3.15	516	6
528	110.16	DSC	2.86	518	6
529	141.1	DSC	3.06	459	6
530	132.62	DSC	2.96	488	6
	132.62	DSC			
10			4.28	551	6
531			3.53	489	6
36	160.14	DSC	3.38	418	6
532	164	K	3.06	470	6
	165	DSC			
533	180.45	DSC	2.71	449	6
	181.17	DSC			
534	205.99	DSC	3.6	475	6
535	180	K	3.4	473	6
	179.19	DSC			
536	209.5	DSC	3.72	461	6
537	201.67	DSC	3.7	461	6

898			6.24	430	1
899			3.6	480	6
900	214	DSC	3.47	475	6
901	208	DSC	3.02	433	6
902	>260	K	2.34	470	6
903	153	DSC	3.65	513	6
904	181	DSC	3.07	471	6
905			0.98	457	5
906			2.83	517	6
907			2.97	491	7
908			3.19	501	7
909			2.99	491	7
910			3.18	501	7
911			3.13	501	7
912	102	K	2.89	474	7
913	170	K	3.1	538	7
914	166	K	3.01	599	7
915			3.22	542	7
916	70	K	3.53	552	7
917	222	DSC	2.73	517	7
918			3.36	496	7
919	130	DSC	3.5	490	7
920	123.5	DSC	3.39	541	7
921	123	DSC	3.07	493	7
922	123	DSC	3.07	493	7
927	152	K	2.52	483	7
928	130	K	5.42	442	9

Данные ЯМР.

Описанные ниже ЯМР эксперименты осуществляли с использованием Bruker Avance 500 и Bruker Avance DRX 400 спектрометров при температуре окружающей среды, с использованием внутреннего дейтериевого затвора, и снабженных измерительной головкой обратного тройного резонанса (^1H , ^{13}C , ^{15}N TXI) для 500 МГц и измерительной головкой обратного двойного резонанса (^1H , ^{13}C , SEI) для 400 МГц. Химические сдвиги (δ) указаны в миллионных долях (м.д.).

Соединение 131.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,01 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,79 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=2,5, 9,1 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,38-6,49 (м, 3H), 4,82 (шир.с, 2H), 4,23 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,96 (т, J=4,9 Гц, 2H), 3,80 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,71-3,75 (м, 5H), 3,69 (т, J=4,9 Гц, 2H), 1,05-1,26 (м, 1H), 0,42-0,51 (м, 2H), 0,16-0,25 (м, 2H).

Соединение 149.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,00 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,80 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=2,5, 9,1 Гц, 1H), 7,25 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,80 (шир.с, 1H), 6,49 (д, J=1,9 Гц, 2H), 6,42 (шир.с, 1H), 4,15-4,31 (м, 2H), 3,89-4,00 (м, 4H), 3,74 (с, 6H).

Соединение 148.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,00 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,80 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=2,5, 9,1 Гц, 1H), 7,25 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,80 (шир.с, 1H), 6,49 (д, J=1,9 Гц, 2H), 6,42 (шир.с, 1H), 4,15-4,31 (м, 2H), 3,89-4,00 (м, 4H), 3,74 (с, 6H).

Соединение 147.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,76 (шир.с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,79 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=2,8, 9,3 Гц, 1H), 7,18 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,36-6,51 (м, 3H), 4,58 (септ., J=6,6 Гц, 1H), 4,03-4,19 (м, 2H), 3,93 (т, J=7,3 Гц, 2H), 3,75 (с, 6H), 3,09-3,20 (м, 2H), 2,08 (тд, J=7,3, 14,5 Гц, 2H), 1,49 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Соединение 146.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,99 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,65 (т, J=1,5 Гц, 1H), 8,51-8,56 (м, 2H), 8,19 (с, 1H), 7,79 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=2,8, 9,1 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,55 (д, J=2,1 Гц, 2H), 6,37 (т, J=2,1 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,72 (с, 6H).

Соединение 145.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,98 (шир.с, 2H), 8,55 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,79 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=2,6, 9,1 Гц, 1H), 7,26 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,55 (д, J=1,9 Гц, 2H), 6,43 (с, 1H), 4,17 (шир.с, 1H), 3,88-3,99 (м, 6H), 3,75 (с, 6H), 3,30 (тд, J=6,3, 11,9 Гц, 1H), 3,02-3,16 (м, 1H), 2,96 (кв., J=9,6 Гц, 1H), 1,22 (д, J=6,3 Гц, 6H).

Соединение 144.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,96 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,77 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,73 (шир.с, 1H), 7,27 (дд, J=2,7, 9,5 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,45 (д, J=2,2 Гц, 2H), 6,38-6,41 (м, 1H), 3,99 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,73 (с, 6H), 3,14 (шир.с, 2H), 3,01 (с, 2H), 2,68 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,63 (т, J=5,2 Гц, 2H).

Соединение 143.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,96 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,77 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=2,5, 9,1 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,44 (д, J=2,2 Гц, 2H), 6,3₂₋₆,42 (м, 1H), 3,98 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,73 (с, 6H), 3,35-3,43 (м, 4H), 2,63 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,44 (т, J=4,9 Гц, 2H), 2,38 (т, J=4,9 Гц, 2H), 1,97 (с, 3H).

Соединение 142.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,95 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,75 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=2,7, 9,5 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,49 (д, J=1,9 Гц, 2H), 6,38 (т, J=1,9 Гц, 1H), 5,16 (д, J=5,1 Гц, 1H), 3,83-4,00 (м, 5H), 3,69-3,78 (м, 7H), 3,19-3,31 (м, 2H), 2,68-2,78 (м, 1H), 2,66 (тд, J=6,1, 12,1 Гц, 1H), 2,30-2,40 (м, 1H).

Соединение 141.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,95 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,76 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=2,5, 9,1 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,34-6,44 (м, 3H), 4,49 (с, 1H), 3,84-3,99 (м, 5H), 3,74 (с, 6H), 1,66-1,86 (м, 2H), 1,16 (с, 6H).

Соединение 140.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,95 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,76 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=2,5, 9,1 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,46 (д, J=1,9 Гц, 2H), 6,41 (т, J=1,9 Гц, 1H), 3,83-3,96 (м, 5H), 3,74 (с, 6H), 2,82 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,78 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,57 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,22 (шир.с, 1H).

Соединение 139.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,95 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,75 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=2,7, 9,5 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,49 (д, J=1,9 Гц, 2H), 6,38 (т, J=1,9 Гц, 1H), 5,16 (д, J=5,1 Гц, 1H), 3,83-4,00 (м, 5H), 3,69-3,78 (м, 7H), 3,19-3,31 (м, 2H), 2,68-2,78 (м, 1H), 2,66 (тд, J=6,1, 12,1 Гц, 1H), 2,30-2,40 (м, 1H).

Соединение 137.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,10 (шир.с, 3H), 8,49 (с, 2H), 7,84 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=2,7, 9,6 Гц, 1H), 7,29 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,52 (д, J=2,1 Гц, 2H), 6,46 (т, J=2,1 Гц, 1H), 4,21 (т, J=7,3 Гц, 2H), 3,76 (с, 6H), 3,35 (м, 1H), 3,15 (шир.с, 2H), 1,25 (д, J=6,1 Гц, 6H).

Соединение 98.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,95 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,75 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=2,5, 9,1 Гц, 1H), 7,25 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,50 (д, J=2,2 Гц, 2H), 6,37 (т, J=2,2 Гц, 1H), 5,01 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,70-4,79 (м, 1H), 4,03 (дд, J=3,6, 14,9 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,81 (шир.с, 1H), 3,73 (с, 6H), 3,68 (дд, J=8,1, 14,9 Гц, 1H), 3,36-3,48 (м, 2H).

Соединение 136.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,03 (шир. с, 2H), 8,58 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,83 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=2,5, 9,5 Гц, 1H), 7,23 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,52 (д, J=1,9 Гц, 2H), 6,46 (т, J=1,9 Гц, 1H), 4,19-4,21 (м, 2H), 4,10 (д, J=6,9 Гц, 2H), 3,84 (дд, J=2,8, 11,7 Гц, 2H), 3,76 (с, 6H), 3,31-3,38 (тд, J=6,1, 11,7, 1H), 3,27 (т, J=11,7 Гц, 2H), 3,14-3,18 (м, 2H), 2,16-2,08 (м, 1H), 1,43 (д, J=11,7 Гц, 2H), 1,18-1,37 (м, 8H).

Соединение 135.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,03 (шир. с, 2H), 8,62 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,83 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=2,5, 9,5 Гц, 1H), 7,25 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,51 (д, J=2,2 Гц, 2H), 6,46 (т, J=2,2 Гц, 1H), 3,76 (с, 6H), 4,12-4,27 (м, 4H), 3,30-3,43 (м, 1H), 3,07-3,19 (м, 2H), 1,44 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,25 (д, J=6,3 Гц, 6H).

Соединение 134.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,05 (с, 1H), 8,93 (м, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,18 (кв., J=4,6 Гц, 1H), 7,83 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=2,5, 9,1 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,52 (д, J=2,2 Гц, 2H), 6,46 (т, J=2,2 Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,19 (т, J=7,6 Гц, 2H), 3,75 (с, 6H), 3,29-3,42 (м, 1H), 3,16 (шир.с, 2H), 2,64 (д, J=4,6 Гц, 3H), 1,25 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Соединение 5.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,95 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,75 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=2,5, 9,1 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,40 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,88 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,74 (с, 6H), 3,11-3,28 (м, 2H), 2,68-2,72 (м, 2H), 2,39-2,48 (м, 1H), 1,78 (квин., J=7,1 Гц, 2H).

Соединение 133.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,97 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,77 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=2,5, 9,5 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,29-6,49 (м, 3H), 3,96 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,74 (с, 6H), 3,19-3,29 (м, 1H), 2,70-2,85 (м, 5H), 2,42-2,46 (м, 1H), 2,10-2,24 (м, 1H), 1,88-1,98 (м, 1H).

Соединение 132.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,96 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,76 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=2,8, 9,3 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,41 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,81 (т, J=7,4 Гц, 2H), 3,74 (с, 6H), 3,23-3,32 (м, 4H), 2,23 (т, J=8,1 Гц, 2H), 1,93 (м, 2H), 1,84 (м, 2H).

Соединение 300.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,05 (с, 1H), 8,54-8,63 (м, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,84 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,41 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=2,5, 9,1 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,50 (с, 2H), 6,42-6,47 (м, 1H), 4,99 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,74 (с, 6H), 3,53 (с, 3H).

Соединение 4.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,95 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,76 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=2,8, 9,1 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,46 (д, J=2,2 Гц, 2H), 6,40 (т, J=2,2 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,88 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,74 (с, 6H), 2,79 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,70 (м, 1H), 1,69 (шир.с, 1H), 0,95 (д, J=6,3 Гц, 6H).

Соединение 84.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,94 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,75 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=2,5, 9,30 Гц, 1H), 7,15 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,45 (д, J=2,2 Гц, 2H), 6,38-6,42 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,82 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,74 (с, 6H), 2,80 (т, J=7,1 Гц, 2H), 1,55 (шир.с, 2H).

Соединение 130.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,00 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,79 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=2,7, 9,5 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,38-6,47 (м, 3H), 5,55 (шир.с, 1H), 4,34 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,62-3,91 (м, 12H), 3,36-3,55 (м, 6H), 3,09-3,31 (м, 4H), 2,28-2,38 (м, 2H), 1,75-1,97 (м, 2H), 1,10-1,23 (м, 1H), 0,43-0,52 (м, 2H), 0,15-0,24 (м, 2H).

Описанные ниже ЯМР эксперименты осуществляли с использованием Bruker Avance AV400 спектрометра, с использованием внутреннего дейтериевого затвора и снабженного 4-ядерно- (^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P)-измерительной головкой. Химические сдвиги (δ) указаны в миллионных долях (м.д.) при 27°C.

Соединение 138.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 9,07 (1H, с), 8,59 (1H, с), 8,56-8,47 (1H, м), 8,27-8,21 (1H, м), 7,87 (1H, д), 7,54-7,47 (1H, м), 7,43-7,32 (3H, м), 7,27-7,18 (1H, м), 3,98-3,89 (3H, м), 3,83 (2H, д), 2,76 (3H, д), 1,23-1,13 (1H, м), 0,50-0,41 (2H, м), 0,22-0,14 (2H, м).

Соединение 99.

^1H ЯМР (400 МГц, Me- d_3 -OD): 8,89 (1H, с), 8,40 (1H, с), 8,23 (1H, с), 7,79 (1H, д), 7,41 (1H, дд), 7,30 (1H, д), 7,01 (2H, с), 6,53 (2H, с), 6,47-6,40 (1H, м), 4,57 (2H, с), 4,01 (3H, с), 3,77 (7H, с).

Соединение 200.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 8,96 (1H, с), 8,56 (1H, с), 8,21 (1H, с), 7,76 (1H, д), 7,25 (1H, дд), 7,11 (1H, д), 6,46-6,36 (3H, м), 3,99-3,82 (5H, м), 3,75 (6H, с), 1,23 (3H, т).

Соединение 201.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 8,92 (1H, с), 8,54 (1H, с), 8,20 (1H, с), 7,76 (1H, д), 6,99 (1H, дд), 6,81 (2H, дд), 6,64 (1H, д), 3,92 (6H, д), 3,88-3,73 (5H, м), 1,24 (3H, т).

Соединение 11.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 8,98 (1H, с), 8,56 (1H, с), 8,22 (1H, с), 7,78 (1H, д), 7,30 (1H, дд), 7,16 (1H, д), 6,43 (2H, д), 6,40 (1H, т), 3,94 (3H, с), 3,74 (6H, с), 3,41 (3H, с).

Соединение 202.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 8,96 (1H, с), 8,56 (1H, с), 8,21 (1H, с), 7,77 (1H, д), 7,26 (1H, дд), 7,13 (1H, д), 6,42 (3H, с), 3,93 (3H, с), 3,82-3,70 (8H, м), 1,24-1,12 (1H, м), 0,53-0,43 (2H, м), 0,26-0,16 (2H, м).

Соединение 12.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 8,96 (1H, с), 8,56 (1H, с), 8,21 (1H, с), 7,76 (1H, д), 7,26 (1H, дд), 7,08 (1H, д), 6,41 (3H, дд), 3,93 (3H, с), 3,79 (2H, т), 3,75 (6H, с), 1,73-1,63 (2H, м), 0,96 (3H, т).

Соединение 204.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 9,00-8,94 (1H, м), 8,59-8,53 (1H, м), 8,25-8,18 (1H, м), 7,77 (1H, д), 7,30 (1H, дд), 7,17 (1H, д), 6,44 (2H, д), 6,40 (1H, т), 4,03 (2H, т), 3,94 (3H, с), 3,74 (6H, с), 3,60 (2H, т), 3,29 (3H, с).

Соединение 13.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 8,97 (1H, с), 8,56 (1H, с), 8,21 (1H, с), 7,77 (1H, д), 7,30 (1H, дд), 7,10 (1H, д), 6,41 (3H, с), 3,93 (3H, с), 3,74 (6H, с), 3,69 (2H, д), 2,09-1,97 (1H, м), 0,98 (6H, д).

Соединение 205.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 9,02 (1H, с), 8,60-8,54 (1H, м), 8,22 (1H, с), 7,82 (1H, д), 7,36 (1H, дд), 7,24 (1H, д), 6,48 (2H, д), 6,40 (1H, т), 6,32 (1H, с), 5,25 (2H, с), 3,97-3,89 (3H, м), 3,78-3,69 (7H, м), 3,29 (3H, с), 2,18 (3H, с).

Фармакологическая часть.

Биологические анализы А.

FGFR1 (ферментный анализ).

В конечном объеме реакции 30 мкл, FGFR1 (h) (25 нг/мл) инкубировали с 50 мМ HEPES pH 7,5, 6 мМ MnCl₂, 1 мМ DTT, 0,1 мМ Na₃VO₄, 0,01% Triton-X-100, 500 нМ Btn-Flt3 и 5 мкМ АТФ в присутствии соединения (конечная концентрация DMSO 1%). После инкубации в течение 60 мин при комнатной температуре реакцию останавливали при помощи 2,27 нМ EU-анти Р-Туг, 7 мМ EDTA, 31,25 нМ SA-XL-665 и 0,02% BSA, который присутствовал в течение 60 мин при комнатной температуре. Затем измеряли сигнал (возбуждение 340 нм. Эмиссия 620 нм, эмиссия 655 нм) переноса резонансной энергии флуоресценции с разрешением по времени (TR-FRET) и результаты выражали в RFU (единицы относительной флуоресценции). В этом анализе определяли ингибиторный эффект различных концентраций соединения (в пределах от 10 мкМ до 0,1 нМ) и использовали для расчета значений ИК₅₀ (М) и рИК₅₀ (-log ИК₅₀).

FGFR2 (ферментный анализ).

В конечном объеме реакции 30 мкл, FGFR2 (h) (150 нг/мл) инкубировали с 50 мМ HEPES pH 7,5, 6 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT, 0,1 мМ Na₃VO₄, 0,01% Triton-X-100, 500 нМ Btn-Flt3 и 0,4 мкМ АТФ в присутствии соединения (конечная концентрация DMSO 1%). После инкубации в течение 60 мин при комнатной температуре реакцию останавливали при помощи 2,27 нМ EU-анти Р-Туг, 7 мМ EDTA, 31,25 нМ SA-XL-665 и 0,02% BSA, который присутствовал в течение 60 мин при комнатной температуре. Затем измеряли сигнал (возбуждение 340 нм. Эмиссия 620 нм, эмиссия 655 нм) переноса резонансной энергии флуоресценции с разрешением по времени (TR-FRET) и результаты выражали в RFU (единицы относительной флуоресценции). В этом анализе определяли ингибиторный эффект различных концентраций соединения (в пределах от 10 мкМ до 0,1 нМ) и использовали для расчета значений ИК₅₀ (М) и рИК₅₀ (-log ИК₅₀).

FGFR3 (ферментный анализ).

В конечном объеме реакции 30 мкл, FGFR3 (h) (40 нг/мл) инкубировали с 50 мМ HEPES pH 7,5, 6 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT, 0,1 мМ Na₃VO₄, 0,01% Triton-X-100, 500 нМ Btn-Flt3 и 25 мкМ АТФ в присутствии соединения (конечная концентрация DMSO 1%). После инкубации в течение 60 мин при комнатной температуре реакцию останавливали при помощи 2,27 нМ EU-анти Р-Туг, 7 мМ EDTA, 1,25 нМ SA-XL-665 и 0,02% BSA, который присутствовал в течение 60 мин при комнатной температуре. Затем измеряли сигнал (возбуждение 340 нм. Эмиссия 620 нм, эмиссия 655 нм) переноса резонансной энергии флуоресценции с разрешением по времени (TR-FRET) и результаты выражали в RFU (единицы относительной флуоресценции). В этом анализе определяли ингибиторный эффект различных концентраций соединения (в пределах от 10 мкМ до 0,1 нМ) и использовали для расчета значений ИК₅₀ (М) и рИК₅₀ (-log ИК₅₀).

FGFR4 (ферментный анализ).

В конечном объеме реакции 30 мкл, FGFR4 (h) (60 нг/мл) инкубировали с 50 мМ HEPES pH 7,5, 6 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT, 0,1 мМ Na₃VO₄, 0,01% Triton-X-100, 500 нМ Btn-Flt3 и 5 мкМ АТФ в присутствии соединения (конечная концентрация DMSO 1%). После инкубации в течение 60 мин при комнатной температуре реакцию останавливали при помощи 2,27 нМ EU-анти Р-Туг, 7 мМ EDTA, 31,25 нМ SA-XL-665 и 0,02% BSA, который присутствовал в течение 60 мин при комнатной температуре. Затем измеряли сигнал (возбуждение 340 нм. Эмиссия 620 нм, эмиссия 655 нм) переноса резонансной энергии флуоресценции с разрешением по времени (TR-FRET) и результаты выражали в RFU (единицы относительной флуоресценции). В этом анализе определяли ингибиторный эффект различных концентраций соединения (в пределах от 10 мкМ до 0,1 нМ) и использовали для расчета значений ИК₅₀ (М) и рИК₅₀ (-log ИК₅₀).

KDR (VEGFR2) (ферментный анализ).

В конечном объеме реакции 30 мкл, KDR (h) (150 нг/мл) инкубировали с 50 мМ HEPES pH 7,5, 6 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT, 0,1 мМ Na₃VO₄, 0,01% Triton-X-100, 500 нМ Btn-Flt3 и 3 мкМ АТФ в присутствии соединения (конечная концентрация DMSO 1%). После инкубации в течение 120 мин при комнатной температуре реакцию останавливали при помощи 2,27 нМ EU-анти Р-Туг, 7 мМ EDTA, 31,25 нМ SA-XL-665 и 0,02% BSA, который присутствовал в течение 60 мин при комнатной температуре. Затем измеряли сигнал (возбуждение 340 нм. Эмиссия 620 нм, эмиссия 655 нм) переноса резонансной энергии флуоресценции с разрешением по времени (TR-FRET) и результаты выражали в RFU (единицы относительной флуоресценции). В этом анализе определяли ингибиторный эффект различных концентраций соединения (в пределах от 10 мкМ до 0,1 нМ) и использовали для расчета значений ИК₅₀ (М) и рИК₅₀ (-log ИК₅₀).

Va/F3-FGFR1 (минус IL3 или плюс IL3) (анализ клеточной пролиферации).

В 384-луночном планшете 100 нл разведения соединения в DMSO разбрызгивали перед добавлением 50 мкл клеточной культуральной среды (не содержащая феноловый красный RPMI-1640, 10% FBS, 2 mM L-глутамин и 50 мкг/мл гентамицин), содержащей 20000 клеток/луночку Va/F3-FGFR1-трансфицированных клеток. Клетки помещали в инкубатор при 37°C и 5% CO₂. Через 24 ч в лунки добавляли 10 мкл раствора Alamar Blue (0,5 mM K₃Fe(CN)₆, 0,5 mM K₄Fe(CN)₆, 0,15 mM Ресазурина и 100 mM фосфатного буфера), инкубировали в течение 4 ч при 37°C и 5% CO₂, затем измеряли RFU (единицы относительной флуоресценции) (возбуждение 540 нм, эмиссия 590 нм) в планшет-ридере для измерения флуоресценции.

В этом анализе определяли ингибиторный эффект различных концентраций соединения (в пределах от 10 мкМ до 0,1 нМ) и использовали для расчета значений ИК₅₀ (M) и рИК₅₀ (-log ИК₅₀). В качестве противопоставления, такой же эксперимент осуществляли в присутствии 10 нг/мл мышиноного IL3.

Va/F3-FGFR3 (минус IL3 или плюс IL3) (анализ клеточной пролиферации).

В 384-луночном планшете, 100 нл разведения соединения в DMSO разбрызгивали перед добавлением 50 мкл клеточной культуральной среды (не содержащая феноловый красный RPMI-1640, 10% FBS, 2 mM L-глутамин и 50 мкг/мл гентамицин), содержащей 20000 клеток/луночку Va/F3-FGFR3-трансфицированных клеток.

Клетки помещали в инкубатор при 37°C и 5% CO₂. Через 24 ч в лунки добавляли 10 мкл раствора Alamar Blue (0,5 mM K₃Fe(CN)₆, 0,5 mM K₄Fe(CN)₆, 0,15 mM Ресазурина и 100 mM фосфатного буфера), инкубировали в течение 4 ч при 37°C и 5% CO₂, затем измеряли RFU (единицы относительной флуоресценции) (возбуждение 540 нм, эмиссия 590 нм) в планшет-ридере для измерения флуоресценции.

В этом анализе определяли ингибиторный эффект различных концентраций соединения (в пределах от 10 мкМ до 0,1 нМ) и использовали для расчета значений ИК₅₀ (M) и рИК₅₀ (-log ИК₅₀). В качестве противопоставления, такой же эксперимент осуществляли в присутствии 10 нг/мл мышиноного EL3.

Va/F3-KDR (минус IL3 или плюс IL3) (анализ клеточной пролиферации).

В 384-луночном планшете, 100 нл разведения соединения в DMSO разбрызгивали перед добавлением 50 мкл клеточной культуральной среды (не содержащая феноловый красный RPMI-1640, 10% FBS, 2 mM L-Глутамин и 50 мкг/мл Гентамицин), содержащей 20000 клеток на лунку Va/F3-KDR-трансфицированных клеток. Клетки помещали в инкубатор при 37°C и 5% CO₂. Через 24 ч в лунки добавляли 10 мкл раствора Alamar Blue (0,5 mM K₃Fe(CN)₆, 0,5 mM K₄Fe(CN)₆, 0,15 mM ресазурина и 100 mM фосфатного буфера), инкубировали в течение 4 ч при 37°C и 5% CO₂, затем измеряли RFU (единицы относительной флуоресценции) (возбуждение 540 нм, эмиссия 590 нм) в планшет-ридере для измерения флуоресценции.

В этом анализе определяли ингибиторный эффект различных концентраций соединения (в пределах от 10 мкМ до 0,1 нМ) и использовали для расчета значений ИК₅₀ (M) и рИК₅₀ (-log ИК₅₀). В качестве противопоставления, такой же эксперимент осуществляли в присутствии 10 нг/мл мышиноного IL3.

Va/F3-Flt3 (минус IL3 или плюс IL3) (анализ клеточной пролиферации).

В 384-луночном планшете, 100 нл разведения соединения в DMSO разбрызгивали перед добавлением 50 мкл клеточной культуральной среды (не содержащая феноловый красный RPMI-1640,

10% FBS, 2 mM L-глутамин и 50 мкг/мл гентамицин), содержащей 20000 клеток на лунку Va/F3-Flt3-трансфицированных клеток. Клетки помещали в инкубатор при 37°C и 5% CO₂. Через 24 ч в лунки добавляли 10 мкл раствора Alamar Blue (0,5 mM K₃Fe(CN)₆, 0,5 mM K₄Fe(CN)₆, 0,15 mM ресазурина и 100 mM фосфатного буфера), инкубировали в течение 4 ч при 37°C и 5% CO₂, затем измеряли RFU (единицы относительной флуоресценции) (возбуждение 540 нм, эмиссия 590 нм) в планшет-ридере для измерения флуоресценции.

В этом анализе определяли ингибиторный эффект различных концентраций соединения (в пределах от 10 мкМ до 0,1 нМ) и использовали для расчета значений ИК₅₀ (M) и рИК₅₀ (-log ИК₅₀). В качестве противопоставления, такой же эксперимент осуществляли в присутствии 10 нг/мл мышиноного IL3.

Данные для соединений по настоящему изобретению в описанных выше анализах представлены в табл. А2.

Таблица А2

Соед. №	FGFR 1	FGFR 2	FGFR 3	FGFR 4	VEGFR 2 (KDR)	BAF3- FGFR1 (MIN IL3)	BAF3- FGFR1 (PLUS IL3)	BAF3- FGFR3 (MIN IL3)	BAF3- FGFR3 (PLUS IL3)	BAF3- KDR (MIN IL3)	BAF3- KDR (PLUS IL3)	BAF3- FLT3 (MIN IL3)	BAF3_ FLT3 (PLUS IL3)
	pIC ₅₀	pIC ₅₀	pIC ₅₀	pIC ₅₀	pIC ₅₀	pIC ₅₀	pIC ₅₀	pIC ₅₀	pIC ₅₀				
200	8.53	8.11	8.73	7.92	7.05	6.41	<5	6.61	<5	5.79	<5	5.2	<5
11	8.36	7.91	8.66	7.76	7.43	6.3	<5	6.43	<5	6.06	<5	5.71	<5
202	8.11	7.71	~8.33	7.61	6.58	5.95	<5	6.1	<5	5.14	<5	<5	<5
	8.18	7.9	8.45	7.6	6.72	6.15	<5	5.93	<5	5.18	<5	<5	<5
17	7.93	7.48	8.15	7.13	6.39	5.95	<5	5.67	<5	<5	<5	<5	<5
203	7.26	7.19	7.75	6.73	6.17	5.49	<5	5.54	<5	<5	<5	<5	<5
204	8.27	7.93	8.47	7.55	6.79	6.53	<5	6.64	<5	5.35	<5	<5	<5
205	8.85	8.46	9	8.55	7.07	6.42	<5	7.09	<5	5.52	<5	5.24	<5
206	8.15	7.91	8.52	7.46	6.67	5.79	<5	6.15	<5	<5	<5	<5	<5
207	8.86	8.32	8.64	7.45	7.18	5.59	<5	~5.56	~5.24	<5	<5	<5	<5
56	8.35	8.19	8.68	7.55	6.92	6.12	<5	5.72	<5	<5	<5	<5	<5
	8.37	8.09	8.55	7.57	6.97	6.28	<5	5.9	<5	5.06	<5	<5	<5
208	7.35	7.21	7.26	6.8	5.82	5.73	<5	5.66	<5	<5	<5	<5	<5
209	5.92	~6.07	6.22	5.29	6.18	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
210	8.37	8.03	8.45	7.75	6.75	6.7	<5	6.53	<5	5.26	<5	<5	<5
211	8.29	7.88	8.13	7.39	6.7	6.44	<5	6.01	<5	5.26	<5	<5	<5
1	8.59	8.5	9.05	8.25	7.07	7.04	<5	6.89	<5	6.03	<5	<5	<5
	8.64	8.41	8.95	8.27	7.1	6.56	<5	6.86	<5	5.6	<5	5.09	<5
212	8.43	8.15	8.86	7.83	6.92	6.36	<5	5.98	<5	~5.02	<5	<5	<5
213	8.33	8.09	8.55	7.74	6.65	6.45	<5	6.06	<5	<5	<5	<5	<5
214	7.16	7	7.39	6.33	5.74	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
216	8.86	8.28	8.58	7.66	6.79	5.69	<5	6.05	~5.02	~5.06	~5.09	~5.26	~5.2
22	5.99	6.07	6.12	<5	5.92	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
60	8.99	8.42	9.01	7.84	7.37	5.8	~5.19	6.15	~5.27	~5.27	~5.26	~5.27	~5.08
122	8.77	8.49	9.1	8.21	7.12	6.36	<5	6.87	<5	5.47	<5	<5	<5
58	6.17	6.39	6.78	<6	<6	<5	<5	~5.09	<5	<5	<5	<5	<5
3	8.71	8.63	9.03	8.29	7.75	7.24	<5	7.1	<5	5.91	<5	5.22	<5
	8.77	8.49	8.97	8.25	7.39								
218	8.42	~8.05	8.29	7.63	6.62	6.71	<5	6.61	<5	<5	<5	<5	<5
219	6.95	6.92	7.23	6.12	<6	5.05	<5	5.23	<5	<5	<5	<5	<5
220	7.27	7.01	7.53	6.59	6.48	5.44	<5	5.34	<5	<5	<5	<5	<5
221	6.63	6.62	7.08	<6	6.97	<5	<5	~5	<5	<5	<5	<5	<5
223	8.74	8.44	9.04	8.37	6.95	6.73	<5	7	<5	5.3	<5	<5	<5
224	7.84	7.83	8.2	7.51	7.19	5.64	<5	5.6	<5	5.37	<5	5.23	<5

62	8.9	8.45	9.06	7.92	7.55	5.88	~5.25	6.06	~5.25	~5.27	~5.27	~5.27	~5.26
23	8.73	8.54	9.15	8.35	6.91	7.02	<5	6.74	<5	5.28	<5	<5	<5
226	8.16	8.07	8.69	7.52	6.46	6	<5	6.11	<5	<5	<5	<5	<5
8	8.84	8.48	8.61	7.98	7.15	5.96	<5	7.12	<5	<5	<5	<5	<5
	8.84	8.82	8.49	7.95	7.55	6.07	<5	7.07	<5	<5	<5	<5	<5
84	8.76	8.55	8.75	8.1	7.43	6.57	<5	6.92	<5	5.63	<5	<5	<5
	8.67	8.8	8.73	8.03	7.56	7.29	<5	7.16	<5	5.96	<5	<5	<5
	8.76	8.61	8.71	8.12	7.44	6.75	<5	6.82	<5	5.73	<5	<5	<5
	8.66	8.71	8.73	7.95	7.43	6.47	<5	7.06	<5	5.75	<5	<5	<5
	8.74	8.48	8.62	7.8	7.3	6.58	<5	7.15	<5	5.57	<5	<5	<5
	8.92	8.47	8.69	7.88	7.08	6.1	<5	7.03	<5	5	<5	<5	<5
	8.96	8.56	8.74	8.06	7.46	6.08	<5	7.07	<5	<5	<5	<5	<5
	8.78	8.4	8.66	7.97	7.52	5.94	<5	7.11	<5	<5	<5	<5	<5
8.81	8.64	8.64	7.98	7.27	6.87	<5	7.29	<5	5.73	<5	<5	<5	
227	8.27	8.03	8.6	7.8	6.78	5.76	<5	6.57	<5	<5	<5	<5	<5
65	8.51	8.19	8.35	7.49	6.46	6	<5	6.56	<5	<5	<5	<5	<5
229	8.53	8.14	8.95	7.64	6.68	5.75	<5	6.39	<5	<5	<5	<5	<5
73	8.73	8.53	8.64	7.46	7.31	6.09	~5.07	6	~5.25	~5.23	~5.24	~5.25	<5
231	8.16	8.29	8.45	7.38	7	5.71	<5	6.23	<5	~5.08	<5	<5	<5
59	7.76	7.95	8.07	6.99	6.59	6.34	<5	6.55	<5	<5	<5	<5	<5
52	8.04	7.82	8.21	7.28	6.91	5.7	<5	6.17	<5	<5	<5	<5	<5
232	<6	<6	6.17	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
64	7.67	7.39	7.29	7.09	<6	6.17	<5	5.75	<5	<5	<5	<6	<5
233	8.76	8.57	8.93	8.13	7.27	6.66	<5	6.97	<5	5.59	<5	<5	<5
19	8.09	8.01	8.17	6.93	6.86	5.2	<5	~5.68	~5.23	<5	<5	~5.18	<5
130	8.32	8.19	8.54	7.37	7.69	6.16	~5.25	6.06	~5.33	~5.62	~5.3	~5.28	~5.26
235	8.78	8.53	8.68	7.42	7.26	5.72	<5	6.15	<5	<5	<5	<5	<5
69	7.72	7.33	7.93	6.95	6.16	5.99	<5	6.29	<5	<5	<5	<5	<5
	7.72	7.43	7.77	7.02	6.05	5.55	<5	6.1	<5	<5	<5	<5	<5
237	6.84	6.99	7.35	6.5	6.14	~5.16	<5	~5.17	<5	<5	<5	<5	<5
238	9.01	8.57	8.88	7.76	7.54	6.2	<5	6.89	<5	5.32	<5	<5	<5
66	6.54	6.96	7.22	6.18	<6	<5	<5	~5.04	<5	<5	<5	<5	<5
2	~8.64	8.48	9.02	8.03	6.86	6.51	<5	7.04	<5	5.41	<5	<5	<5
	8.56	8.33	8.79	7.97	7.34	7.1	<5	7.05	<5	5.49	<5	<5	<5
113	8.35	8.18	8.71	7.8	6.69	6.71	<5	6.95	<5	5.45	<5	<5	<5
68	5.86	5.99	~6.06	<5	5.91	<5	<5	~5.11	~5.15	<5	<5	5.21	<5
239	~8.66	8.5	8.76	7.33	7.14	5.94	<5	5.91	~5.28	5.25	~5.21	~5.26	~5.25
240	8.7	8.26	8.75	7.17	7.01	6.08	<5	5.71	~5.26	~5.14	~5.26	~5.26	<5
241	9.12	8.86	9.05	8.51	7.74	8.02	<5	8.03	~5.06	6.69	<5	~5.09	<5
	9.43	8.78	8.73	8.59	7.61	7.97	<5	8.01	~5.08	6.65	<5	~5.14	<5
55	8.72	8.52	8.75	7.24	7.12	6.1	~5.16	5.95	~5.27	~5.24	~5.25	~5.26	~5.2
242	8.62	8.61	8.9	8.01	7.44	6.96	<5	7	<5	5.77	<5	<5	<5
243	8.66	8.36	8.89	7.61	7.04	6.01	<5	6.01	~5.25	~5.02	~5.2	~5.21	~5.19

244	8.27	8.29	8.49	7	6.76	5.84	<5	5.77	-5.25	-5.05	-5.08	-5.24	<5
245	8.2	8.02	8.37	6.71	6.87	6.91	<5	6.82	<5	5.94	<5	<5	<5
246	8.22	8.09	8.65	7.28	6.47	5.69	<5	6.11	<5	<5	<5	<5	<5
24	7.88	7.94	8.52	7.32	6.82	5.97	<5	5.86	<5	-5.01	<5	<5	<5
249	8.45	8.31	8.65	7.09	7.36	6.55	<5	6.56	<5	5.64	<5	<5	<5
250	8.35	8.08	8.59	7.37	6.49	5.73	<5	6.09	<5	<5	<5	<5	<5
251	7.73	7.73	7.93	6.12	6.34	5.31	<5	-5.29	-5.26	-5.12	-5.23	-5.26	-5.37
21	8.75	8.48	9.07	8.07	6.79	6.75	<5	6.8	<5	5.56	<5	<5	<5
72	8.8	-8.5	8.91	7.33	7.22	6.1	-5.05	6.03	-5.29	-5.28	-5.26	-5.27	-5.19
253	8.54	8.33	8.74	7.6	6.78	5.92	<5	6.07	<5	<5	<5	<5	<5
254	8.41	8.19	8.52	7.52	6.35	6.13	<5	6.11	<5	<5	<5	<5	<5
74	7.78	7.9	8	7.07	<6	6.14	<5	6.42	<5	<5	<5	<5	<5
70a	8.57	8.52	8.23	7.58	7.23	6.91	<5	7.13	<5	5.77	<5	<5	<5
256	9.21	8.54	8.88	8.31	7.28	7	<5	6.89	<5	<5	<5	<5	<5
26	8.76	8.47	8.9	8.11	7.14	6.85	<5	6.76	<5	5.64	<5	5.22	<5
257	7.96	7.58	7.9	7.59	6.49	6.46	<5	6.57	<5	<5	<5	<5	<5
75	8.73	8.42	8.87	8.12	7.15	7.05	<5	6.9	<5	5.7	<5	<5	<5
	8.5	8.42	8.79	8.1	6.77	6.69	<5	7.11	<5	5.5	<5	<5	<5
7	8.3	8.17	8.57	7.92	6.66	6.36	<5	6.58	<5	5.26	<5	<5	<5
259	8.81	8.63	9.1	8.4	7.28	7.24	<5	7.17	<5	5.45	<5	<5	<5
260	8.79	8.51	8.9	8.18	7.47	7.2	<5	6.88	<5	5.58	<5	<5	<5
27	6.13	6.56	6.3	<6	6.4	5.67	<5	<5	<5	6.17	<5	5.32	<5
78	8.13	7.93	8.4	7.42	6.77	6.19	<5	6.12	<5	5.24	<5	<5	<5
	8.22	8.11	8.36	7.45	6.96	6.63	<5	6.46	<5	-5.68	<5	<5	<5
	8.1	8.03	8.43	7.52	6.68	6.26	<5	6.26	<5	5.38	<5	<5	<5
261	8.71	8.5	8.39	8.14	7.38	5.96	<5	7.07	<5	<5	<5	<5	<5
262	9.29		9.35	8.91	7.86	7.74	<5	7.87	<5	6.75	<5	<5	<5
25	9.11	8.64	8.43	7.92	7.04	7.36	<5	7.22	<5	5.73	<5	<5	<5
	8.78	8.61	8.52	7.78	7.11	7.35	<5	7.36	<5	5.86	<5	<5	<5
263	8.75	8.52	8.75	8.14	7.39	6.72	<5	6.75	<5	5.54	<5	<5	<5
264	8.97	8.75	8.45	8.09	7.78	7.47	<5	7.58	<5	6.12	<5	<5	<5
265	8.79	8.59	8.44	8.04	7.05	6.51	<5	6.65	<5	5.24	<5	<5	<5
266	8.76	8.62	8.33	7.97	7.37	5.79	<5	6.9	<5	<5	<5	<5	<5
76	8.46	8.19	8.43	7.65	7.05	7.18	5	6.92	<5	6.08	5.02	5.09	<5
267	7.83	7.7	8	7.43	6.2	5.69	<5	5.76	<5	<5	<5	<5	<5
268	9.43	8.74	9.14	9.05	7.96	7.74	<5	8.09	<5	6.69	<5	<5	<5
	9.25	8.75	9.41	8.78	7.96	7.86	<5	7.89	<5	6.69	<5	<5	<5
269	6.28	6.44	6.51	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
271	8.14	7.87	8.58	7.61	6.75	6.14	<5	6.19	<5	-5.06	<5	<5	<5
272	9.02	8.75	8.82	8.37	7.6	7.36	<5	7.77	<5	6.24	<5	-5.18	<5
273	7.11	7.09	6.71	<6	6.29	5.73	<5	5.68	<5	5.29	<5	<5	<5
274	6.1	6.27	6.65	<6	-6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5

121	8.12	7.86	8.2	7.02	6.63	6.14	<5	~6.06	<5	5.55	<5	5.35	<5
4	9.01	8.35	8.42	8.21	7.32	7.23	<5	7.31	<5	5.48	<5	~5.05	<5
	8.77	8.81	8.49	8.18	7.43	7.08	<5	7.82	<5	6.05	<5	<5	<5
	8.73	8.76	8.5	8.23	7.46	7.72	<5	7.86	<5	6.11	<5	5	<5
	8.96	8.73	8.57	8.31	7.46	7.6	<5	8.05	<5	5.96	<5	<5	<5
	8.92	8.67	8.44	8.25	7.33	8.07	<5	8.07	<5	6.48	<5	<5	<5
	9.09	8.58	8.6	8.29	7.45	7.61	<5	8.13	<5	6.04	<5	<5	<5
	9.01	8.64	8.56	8.33	7.5	7.61	<5	7.98	~5.12	6	<5	<5	<5
	8.99	8.56	8.6	8.18	7.58	7.89	<5	7.8	<5	6.24	<5	<5	<5
276	8.6	8.46	8.93	8.17	7.23	6.99	<5	~7.17	<5	5.65	<5	<5	<5
28	8.62	8.47	8.83	8.09	7.35	7.15	<5	7.14	<5	5.58	<5	<5	<5
37	8.04	7.99	8.62	7.59	7.14	5.88	~5.07	5.82	<5	~5.1	<5	<5	<5
278	8.46	8.34	8.44	7.66	7.18	5.92	<5	7.09	<5	<5	<5	<5	<5
279	8.43	8.3	8.4	7.5	7.16	5.76	<5	7.04	<5	<5	<5	<5	<5
280	8.66	8.39	8.44	7.87	7.31	6.94	<5	7.49	<5	5.34	<5	<5	<5
281	8.41	8.36	8.18	7.59	7.14	7.33	<5	7.1	<5	5.94	<5	~5.15	<5
283	6.39	6.65	6.68	<6	6.31	5.23	<5	~5.21	<5	~5.18	<5	<5	<5
79/79 a	8.62	8.55	8.58	7.82	6.91	7.29	<5	7.58	<5	5.8	<5	<5	<5
602	8.06	8.14	8.13	7.51	7	6.57	<5	6.6	<5	5.28	<5	<5	<5
81	8.21	8.16	8.84	7.48	7.02	6.61	<5	6.43	<5	5.24	<5	<5	<5
80	8.33	8.13	8.72	7.59	6.86	6.69	<5	6.59	<5	5.31	<5	<5	<5
284	9.07	8.8	8.68	8.4	7.39	7.69	<5	7.82	~5.08	5.72	<5	<5	<5
	9.26	8.8	8.8	8.33	7.73	7.56	<5	7.77	~5.01	6.17	<5	~5.1	<5
286	8.75	8.49	8.56	8.14	7.68	7.24	<5	7.32	5.03	5.86	<5	<5	<5
287	8.33	8.3	8.63	7.8	7.69	6.38	<5	6.75	<5	<5	<5	<5	<5
29	~6.1	6.1	6.32	<6	~5.96	<5	<5	5.24	5.28	<5	<5	5.22	<5
288	7.65	~7.77	7.73	7.04	6.76	5.15	<5	6.58	<5	<5	<5	<5	<5
291	8.87	8.71	8.77	8.39	7.97	7.72	<5	7.79	<5	6.65	<5	<5	<5
293	7.01	6.99	7.49	6.49	6.23	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
294	8.67	8.4	8.64	7.69	7.28	5.78	<5	6.9	<5	<5	<5	<5	<5
	8.62	8.6	8.52	7.75	7.07	6.24	<5	6.94	<5	5.4	<5	<5	<5
16	7.81	7.78	8.34	7.39	6.53	6.17	<5	5.78	<5	<5	<5	<5	<5
20	8.25	8.31	8.84	7.85	7.16	6.07	<5	6.06	<5	~5	<5	<5	<5
295	8.86	8.61	8.75	8.14	7.6	7.97	<5	7.79	<5	6.32	<5	<5	<5
296	8.61	8.53	8.46	8	6.87	7.47	<5	7.65	<5	5.96	<5	<5	<5
54	6.16	6.07	6.11	<6	~6.04	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
297	8.19	8.35	8.5	7.66	7.24	5.35	<5	5.56	<5	<5	<5	<5	<5
298	8.42	8.45	8.18	7.65	6.72	6.71	<5	6.37	<5	5.21	<5	<5	<5
299	8.06	8.23	8.48	7.72	7.31	6.81	<5	6.88	<5	5.74	<5	<5	<5
49	8.93	8.34	9.19	8.33	7.53	7.13	<5	7.06	<5	5.58	<5	5.43	<5
93	8.95	8.66	8.86	8.23	7.65	6.98	<5	6.97	<5	5.81	<5	<5	<5
	8.85	8.46	8.64	8.04	7.58	6.8	<5	6.42	<5	5.47	<5	~5.01	<5

302	8.97	8.72	8.68	8.28	7.59	7.93	<5	7.91	<5	6.64	<5	<5	<5
303	8.43	8.48	8.33	7.66	7.92	6.73	<5	6.7	-5.01	6.43	<5	<5	<5
304	8.15	7.82	8.13	7.33	7.13	5.74	<5	7.08	<5	<5	<5	<5	<5
305						6.38	<5	6.67	<5	5.07	<5	<5	<5
61						5.83	-5.19	-5.67	-5.28	-5.15	-5.25	5.12	-5.12
306						5.74	<5	5.64	<5	<5	<5	<5	<5
307						5.74	<5	5.63	<5	<5	<5	<5	<5
308						6.1	<5	6.87	<5	<5	<5	6.84	<5
311						6.38	<5	6.45	<5	5.38	<5	<5	<5
312						5.76	<5	5.86	<5	<5	<5	<5	<5
313	8.67	8.53	9.01	8.27	7.08	6.98	<5	7.1	<5	5.65	<5	<5	<5
						6.56	<5	7.09	<5	5.56	<5	5.09	<5
314						5.92	<5	6.05	<5	<5	<5	<5	<5
30						6.71	<5	6.32	<5	5.42	<5	5.21	<5
38	8.69	8.21	8.55	7.78	7.06	5.93	<5	6.5	<5	5.14	<5	<5	<5
315						6.6	<5	6.07	<5	5.34	<5	<5	<5
48						7.43	<5	7.53	<5	6.45	<5	<5	<5
316						7.44	<5	7.48	<5	6.35	<5	<5	<5
321	8.85	8.7	8.68	7.99	7.72	6.6	<5	6.92	<5	5.81	<5	<5	<5
57	7.97	7.84	8.42	7.35	6.54	5.92	<5	6.31	<5	<5	<5	<5	<5
323	6.58	6.78	6.84	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
85	7.78	7.84	8.18	7.04	6.59	5.56	<5	6.14	<5	<5	<5	<5	<5
324	8.81	8.65	8.5	7.9	7	7.12	<5	7.46	<5	5.63	<5	<5	<5
325	7.57	7.7	7.3	6.51	6.12	5.79	<5	6.26	<5	<5	<5	<5	<5
86	8.39	8.13	8.58	7.85	7.1	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
326	8.04	8.05	8.48	7.46	6.79	6.18	<5	6.39	<5	5.12	<5	<5	<5
83	8.47	8.45	7.97	7.35	6.98	6.68	<5	6.86	<5	5.63	<5	<5	<5
327	6.88	7.11	7.52	6.51	6.16	<5	<5	5	<5	<5	<5	<5	<5
328	9.14	8.71	8.78	8.29	7.7	6.94	<5	7.13	5.11	5.76	<5	-5.12	<5
330	8.85	8.65	8.51	7.75	7.47	6.49	<5	6.7	-5.08	-5.56	-5.08	-5.19	<5
332	8.82	8.67	8.52	7.85	7.33	7.27	<5	7.57	<5	6.04	<5	<5	<5
333	8.47	8.39	8.42	7.86	7.15	5.68	<5	6.13	<5	<5	<5	<5	<5
334	7.37	7.2	7.29	6.61	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
335	9.06	8.84	9.23	8.68	7.67	7.13	<5	7.6	<5	6.09	<5	<5	<5
336	8.51	8.5	8.7	7.88	6.86	6.36	<5	6.85	<5	5.37	<5	<5	<5
338	9.21	-8.93	8.89	8.16	7.43	6.52	<5	7.12	<5	5.53	<5	<5	<5
339	8.24	8.19	8.04	7.16	7.17	5.92	<5	6.11	<5	<5	<5	<5	<5
32	6.56	6.4	6.61	<6	<6	<5	<5	5.37	<5	<5	<5	<5	<5
131	7.94	8.01	8.47	7.35	6.71	6.1	<5	6.31	<5	5.07	<5	<5	<5
340	8.05	8.05	8.39	7.3	6.6	6.54	<5	7.26	<5	5.22	<5	<5	<5
342	8.91	8.6	8.43	7.93	7.26	7.31	<5	7.59	<5	5.83	<5	<5	<5
343	8.55	8.47	8.42	7.6	7.02	6.52	<5	6.56	<5	5.28	<5	<5	<5

344	8.68	8.47	8.18	7.35	7.24	6.9	<5	7.22	<5	5.95	<5	6.12	<5
31	9.01	8.51	9.21	8.42	7.24	6.85	<5	7.41	<5	5.71	<5	5.32	<5
	8.86	8.61	9.06	8.51	7.34	6.96	<5	7.29	<5	5.87	<5	5.53	<5
345	8.38	8.41	8.73	7.63	7.06	5.82	<5	6.32	-5.02	-5.01	<5	-5.01	<5
346	-6.64	6.55	6.45	6.59	<6	5.17	<5	5.68	<5	<5	<5	<5	<5
347	8.85	8.67	8.64	8.24	7.2	7.46	<5	7.99	<5	6.09	<5	-5.12	<5
348	8.07	7.91	8.04	7.37	6.61	6.21	<5	6.61	<5	5.21	<5	<5	<5
351	8.34	8.29	7.8	6.98	7.04	5.93	<5	6.59	<5	-5.38	<5	<5	<5
89	8.43	8.35	8.52	7.6	7.01	6.33	<5	6.82	<5	5.31	<5	<5	<5
352	8.98	8.54	8.64	8.29	7.37	7.5	<5	7.89	<5	5.89	<5	<5	<5
87	9.01	8.73	8.88	8.46	7.62	7.51	<5	7.89	<5	6.39	<5	5.07	<5
353	7.68	7.73	8.07	7.06	6.33	5.64	<5	6.2	<5	<5	<5	<5	<5
354	8.51	8.08	8.43	7.7	6.57	6.2	<5.52	6.68	<5.52	<5.52	<5.52	<5.52	<5.52
355	7.49	7.21	7.19	6.21	6.23	5.19	<5	5.55	<5	<5	<5	<5	<5
356	-8.07	8.06	8.23	7.49	6.83	6.2	<5	6.56	<5	5.22	<5	<5	<5
53	6.45	6.47	6.38	-6.15	6.34	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
91	7.91	7.71	8.25	7.47	6.59	<5	<5	-5.27	<5	<5	<5	<5	<5
18	7.3	6.9	6.98	6.58	6.64	5.44	<5	6.07	<5	<5	<5	<5	<5
357	8.74	8.37	8.38	7.7	7.11	6.91	<5	7.38	<5	5.69	<5	<5	<5
358	6.83	7.01	6.97	6.64	<6	<5	<5	5.12	<5	<5	<5	<5	<5
359	7.65	7.57	7.66	7.12	6.14	5.69	<5	6.15	<5	<5	<5	<5	<5
360	7.87	7.67	7.89	6.9	6.16	5.5	<5	5.98	<5	<5	<5	<5	<5
361	7.47	7.42	7.27	6.15	6.1	5.67	<5	6.05	<5	5.17	<5	5.25	<5
362	8.62	8.26	8.32	7.78	7.09	6.6	<5	7.17	<5	5.54	<5	<5	<5
363	8.92	8.71	8.95	8.36	7.51	6.52	<5	6.7	<5	5.28	<5	<5	<5
	9	8.75	8.84	8.35	7.33	5.8	<5	6.57	<5	5.07	<5	<5	<5
364	8.41	8.19	8.23	7.59	7.69	5.94	<5	6.45	<5	5.8	<5	<5	<5
365	8.64	8.41	8.57	7.97	7.52	6.29	<5	6.94	<5	5.74	<5	<5	<5
366	8.94	8.6	8.62	8.18	7.31	7.23	<5	7.92	<5	5.95	<5	<5	<5
367	9.26	8.86	8.94	8.54	7.47	7.17	<5	7.63	<5	6.02	<5	<5	<5
300	8.15	7.99	8.38	7.9	7.01	>8	<5	>8	<5	5.29	<5	5.09	<5
	8.14	8.46	8.41	7.87	7.2	7.9	5.28	8.18	-5.12	5.56	5.1	5.33	5.17
	8.35	8.41	8.59	7.84	7.02	6.92	<5	7.81	<5	5.21	<5	5.11	<5
368	-8.96	8.7	8.81	8.09	7.23	5.93	<5	6.41	<5	5.14	<5	<5	<5
369	7.76	7.93	7.5	6.73	7.63	5.2	<5	5.57	<5	<5	<5	<5	<5
370	8.68	8.57	8.61	8	6.86	5.95	<5	6.51	<5	<5	<5	<5	<5
371	8.8	8.68	8.42	8.17	7.24	6.04	-5.03	6.64	-5.17	5.58	5.13	-5.22	-5.13
92	9.09	8.57	8.99	8.74	7.64	6.65	<5	7.72	<5	5.79	<5	<5	<5
	8.96	8.6	8.97	8.73	7.81	7.39	<5	7.55	<5	6.16	<5	<5	<5
	9.04	8.45	8.99	8.58	7.65	7.74	<5	7.83	<5	6.23	<5	<5	<5
373	7.96	7.97	7.97	7.26	6.62	5.63	<5	6.1	<5	<5	<5	<5	<5
374						6.55	<5	6.96	<5	5.15	<5	<5	<5

375	8.63	8.59	9.06	8.19	6.99	6.88 7.13	<5 <5	7.36 7.17	<5 <5	5.3 5.84	<5 <5	<5 <5	<5 <5
376						6.92	<5	7.32	<5	5.91	<5	5.04	<5
377						6.26	<5	6.75	<5	5.41	<5	<5	<5
378	8.46	8.41	8.19	7.66	6.86	7.18 7.43	<5 <5	7.37 7.57	<5 <5	5.43 5.83	<5 <5	<5 <5	<5 <5
379	8.23	8.52	8.25	7.51	7.22	6.13 6.48	<5 <5	6.49 6.59	-5.19 5.1	5.14 -5.49	<5 -5.08	<5 -5.16	<5 <5
380						6.69	<5	6.85	<5	5.32	<5	<5	<5
381						6.81	<5	7.14	<5	5.59	<5	<5	<5
382	8.96	8.69	8.67	8.05	6.93	7.29 7.5	<5 <5	7.63 7.69	-5.05 <5	5.56 5.79	<5 <5	<5 <5	<5 <5
132	8.12	8.54	8.43	7.73	7.46	6.26 6.84	<5 <5	6.75 6.65	<5 <5	5.4 5.68	<5 <5	<5 <5	<5 <5
108	9	8.86	8.74	8.19	7.5	7.67 7.45	<5 <5	7.68 7.59	<5 <5	6.15 5.98	<5 <5	5.12 <5	<5 <5
384						7.21	<5	7.51	<5	5.51	<5	<5	<5
385						5.49	<5	5.81	<5	<5	<5	<5	<5
39						6.56	<5	6.8	<5	5.23	<5	<5	<5
40						6.25	<5	6.47	<5	5.19	<5	<5	<5
133	8.52	8.28	8.73	7.94	7.08	6.82 6.74	<5 <5	7.06 7.12	<5 <5	5.62 5.64	<5 <5	<5 <5	<5 <5
386						-5.56	<5	5.79	-5.11	<5	5.05	<5	<5
387						5.25	<5	5.57	<5	<5	<5	<5	<5
389						6.67	<5	6.98	<5	5.23	<5	<5	<5
390						7.17	<5	7.25	<5	5.62	<5	<5	<5
391						5.8	<5	6.13	<5	<5	<5	<5	<5
392	7.91	7.77	8.19	7.14	6.9	5.95	<5	6.05	<5	5.34	<5	5.37	<5
395	9.35	8.81	8.87	8.72	8.08	7.78	<5	7.88	<5	6.75	<5	<5	<5
94	8.76 8.47	8.29 8.47	9.05 8.85	8.2 8.19	7.1 7.07	6.41 6.9	<5 <5	6.74 7.1	<5 <5	5.31 5.62	<5 <5	<5 <5	<5 <5
396	8.66	8.45	8.23	8.05	7.59	7.78	<5	8.02	-5.16	6.62	<5	5.08	<5
397	8.43	8.36	8.96	7.98	6.87	6.75	<5	-7.07	<5	5.26	<5	<5	<5
398	8.85	8.59	8.67	8	7.75	6.44	<5	6.54	-5.25	5.95	<5	-5.16	<5
399	8.58	8.37	9.05	8.24	7.08	6.59	<5.52	6.87	<5	5.65	<5	5.1	<5
400	8.55	8.46	9.01	8.15	7.14	6.55	<5	6.5	<5	5.67	<5	5.1	<5
401	7.75	7.78	8.31	7.14	6.76	5.75	<5	5.93	<5	5.33	<5	<5	<5
405	7.2	6.89	7.08	6.59	<6	5.62	<5	5.79	<5	<5	<5	<5	<5
407	7.21	6.84	7.25	6.35	6.11	<5	<5	-5.08	<5	<5	<5	<5	<5
408	6.41	6.74	6.49	<6	-6	<6	<5	6.38	<5	<5	<5	<5	<5
409	8.84	8.55	8.58	8.11	6.57	6.82	<5	6.78	<5	5.47	<5	<5	<5
411	6.62	6.75	6.75	6	6.13	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
412	8.14	8.36	8.1	7.42	6.93	6.35	<5	6.03	<5	5.31	<5	<5	<5

413	8.74	8.5	8.37	8.17	7.76	7.79	<5	7.94	5.09	6.4	<5	5.11	<5
414	8.54	8.43	8.27	7.64	7.17	6.65	<5	6.57	-5.15	5.89	<5	-5.98	<5
422	8.72	8.42	8.74	8.12	7.49	6.67	<5	7.29	<5	5.84	<5	<5	<5
423	8.73	8.46	8.81	8.18	7.42	7.4	<5	7.65	<5	6.07	<5	-5.07	<5
426	6.94	6.8	6.69	<6	<6	5.43	<5	5.59	<5	<5	<5	-5.05	<5
428	8.52	8.46	8.38	7.17	7.73	5.99	<5	5.8	<5	5.25	<5	<5	<5
34	8.7	8.4	8.54	7.93	7.04	5.88	<5	5.81	<5	<5	<5	<5	<5
430	8.15	8	8.32	7.7	7.26	6.13	<5	6.26	<5	5.25	<5	<5	<5
125	8.49	8.31	8.5	7.84	6.87	6.38	<5	6.38	<5	5.49	<5	<5	<5
431	7.9	7.83	8.01	7.49	6.78	5.8	<5	6.17	<5	-5.13	<5	<5	<5
432	8.91	8.55	8.52	8.22	7.26	7.04	<5	7.32	<5	5.81	<5	<5	<5
433	7.94	7.78	7.99	7.51	7.18	5.67	<5	5.63	<5	5.24	<5	5.1	<5
434	8.66	8.4	8.94	8.33	7.07	6.49	<5	7.03	<5	5.49	<5	5.09	<5
435	8.9	8.73	8.71	8.15	6.9	6.66	<5	6.63	-5.19	5.51	<5	5.28	<5
5	8.14	7.89	8.12	7.6	6.87	-6.13	<5	5.49	<5	<5	<5	<5	<5
	8.12	7.96	8.2	7.82	7.01	6.32	<5	-6.61	<5	5.06	<5	<5	<5
	8.14	7.89	8.31	7.74	7.1	6.33	<5	6.51	<5	5.11	<5	<5	<5
	8.04	8.3	8.54	7.81	6.92	6.45	<5	6.58	<5	5.43	<5	<5	<5
	8.02	8.2	8.66	7.67	6.96	6.08	<5	6.4	<5	5.32	<5	<5	<5
	8.1	8.26	8.59	7.6	7	6.22	<5	6.45	<5	5.37	<5	<5	<5
	7.91	7.94	8.08	7.58	6.66	5.87	<5	6.62	<5	5.23	<5	<5	<5
	8.22	8.26	8.45	7.81	6.86	6.24	<5	6.62	<5	5.29	<5	<5	<5
436	8.93	8.68	8.88	8.19	7.56	6.7	<5	6.72	<5	5.9	<5	<5	<5
95/95 a	8.77	8.55	8.77	8.52	7.68	6.83	<5	6.75	<5	5.97	<5	<5	<5
437	6.81	6.87	6.8	<6	<6	5.31	<5	5.35	<5	<5	-5.66	<5	<5
438	6.91	6.71	6.4	<6	<6	5.26	<5	5.41	<5	<5	<5	<5	<5
440	8.56	8.32	8.07	7.36	7.09	6.62	<5	6.57	-5.02	5.67	<5	5.93	<5
441	8.65	8.46	8.31	8.27	7.75	8.19	<5	8.39	-5.11	6.96	<5	5.1	<5
442	8.79	8.52	8.41	7.98	7.06	7.37	<5	7.37	<5	5.76	-5.61	<5	<5
443	9.06	8.64	8.54	8.32	7.33	7.53	<5	7.86	-5.13	5.89	<5	<5	<5
444	9.04	8.5	8.56	8.36	7.33	7.62	<5	7.85	-5.1	5.96	<5	<5	<5
445	8.58	8.32	8.8	8.22	6.76	6.53	<5	6.85	<5	5.46	<5	<5	<5
447	8.74	8.33	8.92	8.49	6.88	7.08	<5	7.57	<5	5.65	<5	<5	<5
448	8.8	8.41	8.64	7.96	7.31	6.38	<5	6.37	<5	5.57	<5	-5.11	<5
449	8.61	8.45	8.37	7.84	7.2	6.77	<5	6.86	<5	5.63	<5	<5	<5
450	8.69	8.54	8.53	7.97	7.26	7.07	<5	7.21	<5	5.6	<5	<5	<5
452	8.54	8.19	7.9	7.81	7.44	7.81	<5	7.94	-5.16	6.4	<5	5.06	<5
453	7.98	7.74	8	6.88	6.64	5.68	<5	5.76	<5	<5	<5	<5	<5
134	8.72	8.47	8.31	8.08	6.98	7.66	<5	7.69	<5	5.39	<5	<5	<5
	8.63	8.55	8.45	8.21	6.98	7.79	<5	7.95	<5	5.76	<5	<5	<5
454	8.77	8.43	8.67	8.17	7.35	6.74	<5	7.19	<5	5.83	<5	<5	<5
455	8.54	8.34	8.28	8.1	7.21	7.1	<5	7.22	<5	5.74	<5	<5	<5

456	8.74	8.47	8.5	8.05	7.13	6.44	<5	6.6	-5.22	5.69	<5	<5	<5
96	7.6	7.7	7.51	6.74	6.32	5.77	<5	5.9	-5.21	-5.06	<5	-5	<5
457	9.08	8.58	8.85	8.07	7.3	6.19	<5	6.31	-5.25	5.46	<5	-5.11	-5.05
458	8.44	8.31	8.55	7.89	6.97	6.79	<5	6.81	<5	5.28	<5	<5	<5
44/44 a	8.1	7.98	7.84	7.51	6.51	6.06	<5	6.09	<5	5.04	<5	<5	<5
459	8.24	8.06	8.18	7.54	6.76	6.27	<5	6.84	<5	5.15	<5	<5	<5
460	7.76	8.04	8.17	6.94	7.05	6.7	<5	-6.69	<5	5.53	<5	<5	<5
463			8.54	7.65		7.42	<5			6.04	<5	<5	<5
464	8.58	8.65	8.57	8.4	7.88	6.86	<5	7.34	<5	5.71	<5	<5	<5
465	8.31	8.36	8.38	7.4	7.06	6.34	<5	6.73	-5.15	5.35	<5	<5	<5
467	9.05	8.69	8.77	8.33	7.43	7.76	<5	7.95	<5	5.77	<5	<5	<5
468	8.02	7.71	7.72	7.16	6.61	5.52	<5	5.61	<5	-5.04	<5	<5	<5
469	9.23	8.76	8.77	8.52	7.4	8.12	<5	8.08	<5	5.8	<5	<5	<5
470	8.75	8.56	8.55	7.83	7.1	6.6	<5	7.03	<5	5.38	<5	<5	<5
472	8.69	8.61	8.63	8.08	7.58	7.32	<5	7.62	<5	5.57	<5	<5	<5
474	8.39	8.48	8.37	7.75	7.9	5.8	-5.56	6.04	-5.5	-5.62	-5.29	-5.37	-5.38
135	9.11	8.75	8.86	8.47	7.74	7.79	<5	7.83	-5.11	5.82	<5	<5	<5
475	-7.88	7.83	8.35	7.24	6.85	6.08	<5	6.06	<5	5.09	<5	<5	<5
476	8.32	8.6	9.15	8.37	7.57	6.85	<5	7.02	<5	5.46	<5	5.53	<5
477	8.06	7.96	8.39	7.46	6.74	5.92	<5	5.98	<5	<5	<5	<5	<5
478	7.91	7.97	8.06	7.01	7.02	5.44	<5	5.7	<5	5.04	<5	<5	<5
136	8.82	8.66	8.64	8.36	7.63	8.02	<5	8.06	-5.11	5.88	<5	-5.06	<5
480	8.9	8.64	8.68	8	7.57	6.7	-5.24	6.78	-5.36	5.89	-5.1	-5.3	-5.25
97	8.38	8.51	8.94	7.86	6.95	6.96	<5	7	<5	5.62	<5	5.06	<5
	8.13	8.19	8.75	7.9	6.94	6.38	<5	6.8	<5	5.12	<5	<5	<5
98	8.88	8.56	9.03	8.32	7.21	7.01	<5	7.25	<5	5.28	<5	<5	<5
	8.64	8.62	8.96	8.24	6.79	7.13	<5	7.59	<5	5.82	<5	<5	<5
481	8.64	8.49	9.07	8.42	6.92	6.89	<5	7.3	<5	5.27	<5	<5	<5
482	8.95	8.6	8.79	8	7.59	6.49	<5	6.45	<5	5.59	<5	<5	<5
483	8.82	8.74	8.88	8.32	7.69	6.41	<5	6.82	<5	5.68	<5	<5	<5
485	8.25	8.16	7.97	7.3	7.75	7.33	<5	7.39	<5	5.91	<5	5.13	<5
486	8.57	8.45	8.38	7.7	7.01	6.34	<5	6.71	<5	5.17	<5	<5	<5
487	8.35	8.36	8.29	7.62	7.48	6.35	<5	6.4	-5.25	-5.56	<5	-5.14	-5
488	7.99	8.12	8.02	7.26	6.73	6.11	<5	6.5	<5	5.32	<5	<5	<5
	7.92	7.88	8.01	7.41	6.65	5.7	<5	6.58	<5	5.13	<5	<5	<5
489	8.9	8.55	8.79	8.11	7.54	7.42	<5	7.9	<5	6.34	<5	-5.1	<5
490	8.62	8.65	8.5	7.88	6.9	7.02	<5	7.26	<5	5.78	<5	<5	<5
493	8.67	8.53	8.57	7.95	6.99	7.27	<5	7.35	<5	5.79	<5	5.25	<5
494	9.21	8.64	8.99	8.26	7.69	7.11	<5	7.22	<5	6	<5	-5.11	<5
495	8.17	8.35	8.24	7.58	6.93	6.7	<5	6.9	<5	5.47	<5	<5	<5
137	8.79	8.47	8.37	8.12	6.98	7.57	<5	7.74	<5	5.88	<5	<5	<5

119	7.8	7.89	7.64	6.92	6.13	5.71	<5	5.94	<5	<5	<5	<5	<5
498	8.33	8.3	8.42	6.85	7.05	6.73	<5	7.06	<5	5.65	<5	5.01	<5
99	9.07	8.72	9.09	8.95	7.02	7.54	<5	8.12	<5	5.63	<5	<5	<5
	8.99	8.79	9.19	8.79	7.29	7.73	<5	8.11	<5	5.59	<5	<5	<5
138	8.5	8.32	8.56	7.06	7.34	6.92	<5	6.98	<5	6.16	<5	5.39	<5
	8.34	8.3	8.52	7.07	7.16	6.64	<5	7.11	<5	5.81	<5	5.11	<5
	8.53	8.5	8.6	7.13	7.49	6.95	~5.18	6.83	5.25	6.21	5.29	5.61	5.17
499	8.74	8.4	8.56	8.13	7.5	7.39	<5	7.7	<5	6.09	<5	~5.16	<5
500	8.73	8.55	8.58	7.36	7.66	7.06	<5	7.24	<5	6.29	<5	<5	<5
	8.71	8.15	8.62	7.53	7.71								
501	8.7	8.75	8.56	7.95	7.12	7.19	<5	7.08	<5	5.88	<5	<5	<5
502	8.76	8.75	8.62	8.06	7.2	7.44	<5	7.49	<5	5.96	<5	<5	<5
503	8.91	8.74	8.96	8.65	7.83	7.83	<5	7.9	<5	6.32	<5	<5	<5
139	8.18	8.28	8.39	7.87	6.86	7.02	<5	6.97	<5	5.29	<5	<5	<5
504	9.06	8.9	8.93	8.27	7.39	7.01	<5	6.62	<5	5.15	<5	<5	<5
	8.99	8.82	8.83	8.1	7.39	6.95	<5	6.71	<5	5.16	<5	<5	<5
140	8.22	8.33	8.5	8.07	7.12	6.42	<5	7.04	<5	5.5	<5	<5	<5
	8.59	8.68	8.71	8.16	7.48	6.82	<5	7.16	<5	5.53	<5	<5	<5
506	7.55	7.91	7.87	6.92	6.7	6.13	<5	6.27	<5	5.37	<5	<5	<5
507	8.1	8.22	8.22	7.32	6.66	6.51	<5	6.41	<5	5.22	<5	<5	<5
508	7.56	7.89	7.96	6.97	7.07	6.44	<5	6.19	<5	5.31	<5	<5	<5
509			8.57	8.43		>8	<5			7.05	<5	5.31	<5
510	8.25	8.34	8.1	7.34	6.89	6.95	<5	6.76	<5	5.53	<5	<5	<5
141	9.01	8.82	9.22	8.42	7.63	7.49	<5	7.58	<5	6.16	<5	<5	<5
	8.9	8.45	8.92	8.37	7.49	6.86	<5	6.99	<5	5.68	<5	<5	<5
511	8.08	8.13	8	7.55	7.46	7.71	<5	8.1	<5	6.94	<5	5.68	<5
512	8.6	8.62	8.52	7.88	7.13	7.72	<5	7.75	<5	5.73	<5	<5	<5
513	8.86	8.7	9.08	8.17	7.27	7.12	<5	7.15	<5	5.68	<5	<5	<5
514	8.31	8.56	8.45	7.81	7.51	6.91	<5	7	<5	5.94	<5	<5	<5
515	7.77	7.94	7.47	6.73	6.63	6.13	~5.24	6.34	5.29	~5.45	5.19	~5.33	~5.09
35	7.3	7.45	7.32	6.39	6.21	5.72	<5	5.64	<5	5.08	<5	5.41	<5
517	7.95	8.22	8.32	7.54	7.34	6.77	<5	7.01	<5	5.89	<5	<5	<5
518	8.37	8.55	8.2	7.43	7.2	7.02	<5	7.58	5.2	6.08	<5	5.25	<5
519	8.74	8.62	8.62	8.1	7.07	7.5	<5	7.3	<5	5.74	<5	<5	<5
102	8.53	8.47	8.52	7.78	7.24	7.07	<5	7.37	<5	5.93	<5	<5	<5
521	8.76	8.77	8.56	8.42	7.74	8.17	<5	8.19	<5	6.3	<5	5.01	<5
522	8.71	8.51	8.51	7.93	6.98	7.52	<5	7.58	<5	~6.02	<5	<5	<5
523	8.14	8.42	8.44	8.08	6.68	6.6	<5	6.84	<5	5.22	<5	<5	<5
142	8.36	8.39	8.53	7.97	6.75	6.7	<5	6.94	<5	5.48	<5	<5	<5
524	8.75	8.55	8.71	8.11	7.61	6.85	<5	7.2	<5	5.75	<5	<5	<5
525	8.03	8.43	8.49	7.72	6.64	6.73	<5	7.05	<5	5.54	<5	<5	<5
526	8.29	8.47	8.32	7.76	7.07	7.42	<5	7.48	<5	5.86	<5	<5	<5

527	8.18	8.26	8.42	7.77	7.69	6.32	<5	6.67	-5.01	5.94	-5.02	5.11	<5
143	8.01	8.21	7.95	7.3	7.03	6.66	<5	7.02	<5	5.75	<5	<5	<5
528	8.44	8.58	8.24	7.54	7.44	6.89	<5	7.18	<5	6.19	<5	<5	<5
529	8.64	8.52	8.47	8.06	7.35	7.27	<5	7.51	5.13	6.07	-5	5.12	<5
530	8.44	8.59	8.43	7.62	7.46	6.92	<5	7.34	5.21	6.34	<5	5.1	<5
10	8.21	8.12	8.21	7.96	6.43	6.97	<5	7.13	<5	<5	<5	<5	<5
531	8.57	8.67	8.65	7.97	7.34	7.36	<5	7.68	<5	6.24	<5	<5	<5
36	7.97	8.29	8.66	7.6	6.84	6.35	<5	6.59	<5	5.52	<5	5.13	<5
532	7.28	7.36	7.22	6.47	6.24	5.82	<5	6.09	<5	<5	<5	<5	<5
533	8.76	8.65	8.49	8.01	7.34	7.37	<5	7.63	<5	6.31	<5	<5	<5
534	8.63	8.66	8.46	7.92	7.1	7.41	<5	7.74	<5	6.16	<5	<5	<5
535	8.81	8.7	8.4	8.18	7.43	7.48	<5	7.99	5.15	6.35	<5	<5	<5
536	7.03	7.33	7.7	6.76	<6	5.66	<5	5.85	<5	<5	<5	<5	<5
537	8.16	8.14	7.93	7.23	6.95	6.2	<5	6.18	<5	5.33	<5	5.12	<5
538	7.25	7.52	7.8	6.99	6.38	5.39	<5	5.44	<5	5.18	<5	<5	<5
	7.25	7.52	7.8	6.99	6.38	5.39	<5	5.44	<5	5.18	<5	<5	<5
144	7.92	8.31	8.41	7.52	7	6.45	<5	6.58	<5	5.34	<5	<5	<5
539	7.76	8.1	7.79	7.15	6.35	6.5	<5	6.65	<5	5.35	<5	<5	<5
603	8.53	8.56	8.22	7.6	7.14	7.52	<5	7.51	<5	5.74	<5	<5	<5
540	8.32	8.28	8.35	7.57	6.68	7.24	<5	7.37	<5	5.5	<5	<5	<5
541	8.62	8.81	8.66	8.13	7.56	7.67	<5	7.83	<5	6.38	<5	<5	<5
542	8.52	8.5	8.59	8.24	7.14	6.67	<5	6.77	<5	5.11	<5	<5	<5
543	8.7	8.54	8.39	7.73	7.18	7.52	<5	7.62	<5	5.68	<5	<5	<5
544	8.14	8.11	7.71	7.08	6.71	6.66	<5	6.79	<5	5.37	<5	<5	<5
41	8.73	8.78	8.83	8.3	7.57	7.35	<5	7.36	<5	5.93	<5	<5	<5
33	8.73	8.75	8.51	8.17	7.47	7.88	<5	7.87	<5	6.02	<5	5.07	<5
43	8.55	8.62	8.24	7.6	7.16	6.94	-5.26	7.04	-5.34	5.65	-5.3	-5.42	-5.27
546	8.69	8.6	8.45	8.15	6.9	8.31	<5	8.09	<5	5.56	<5	<5	<5
547	7.48	7.62	7.86	6.89	6.58	6.13	<5	6.3	<5	<5	<5	<5	<5
548	8.53	8.71	8.39	8.13	7.18	7.86	<5	7.96	-5.14	5.89	-5.02	5.14	<5
551	8.33	8.51	8.6	7.72	7.63	6.88	<5	7.1	<5	5.95	<5	<5	<5
552	8.14	8.4	8.01	7.11	7.43	7.35	<5	7.07	<5	6.08	<5	5.09	<5
553	8.31	8.36	8.27	7.85	7.17	7.26	<5	7.2	<5	5.88	<5	<5	<5
554	8.14	8.32	8.22	7.89	7.2	7.14	<5	7.07	<5	6	-5.04	5.15	<5
556	7.88	8.15	8.01	7.38	6.93	6.23	<5	6.21	<5	5.16	<5	<5	<5
557	7.82	8.12	8.01	6.97	6.61	6.09	<5	6.22	<5	<5	<5	<5	<5
558	8.39	8.56	8.32	7.66	6.78	7.01	<5	6.99	-5.17	5.55	5.09	5.44	<5
103	8.7	8.73	8.75	8.06	7.47	7.37	<5	7.3	<5	5.95	<5	5.07	<5
559	8.6	8.61	8.39	7.71	6.44	7.3	<5	7.19	<5	5.58	<5	<5	<5
145	8.72	8.72	8.48	7.92	6.7	7.68	<5	7.67	<5	5.52	<5	<5	<5
561	7.5	7.9	8.05	7.03	6.52	6.2	<5	6.31	<5	5.18	<5	<5	<5
562	8.57	8.49	8.3	7.86	7.39	7.49	<5	-7.7	<5	5.9	<5	<5	<5

563	8	8.35	8.11	7.32	7.97	6.23	<5	6.28	<5	5.72	<5	5.09	<5
564	8.37	8.51	8.26	7.71	7.23	7.11	<5	6.91	<5	5.77	<5	<5	<5
565	8.1	8.28	8.47	7.58	6.95	6.44	<5	6.64	<5	5.24	<5	<5	<5
566	7	7.22	7.27	6.51	<6	5.83	<5	5.88	<5	<5	<5	<5	<5
567	7.18	7.23	7.32	6.82	6.17	6.1	<5	6.24	<5	<5	<5	<5	<5
568	8.57	8.65	8.9	7.91	7.11	6.85	<5	7.06	<5	5.52	<5	<5	<5
569	7.77	7.81	7.78	6.93	6.7	5.85	<5	6.05	<5	~5.09	<5	<5	<5
146	8.62	8.67	8.78	7.79	6.96	6.98	<5	7.01	<5	5.23	<5	<5	<5
110	8.25	8.19	8.2	7.66	7.39	7.46	<5	7.81	<5	6.09	<5	<5	<5
570	8.88	8.95	8.71	8.26	7.47	7.46	<5	7.81	~5.03	5.89	<5	5.18	<5
577	8.43	8.42	8.18	7.75	7.28	7.74	<5	7.74	<5	6.26	<5	<5	<5
578	8.76	8.9	8.6	8.22	7.53	8.03	<5	8.11	~5.04	6.51	<5	5.2	<5
581	~8.76	8.72	8.28	7.94	6.95	7.82	<5	7.94	<5	5.82	<5	~5.04	<5
582	7.49	7.68	7.72	7.08	6.57	5.5	<5	5.97	<5	<5	<5	<5	<5
583			7.97	7.22		7.2	<5			5.82	<5	<5	<5
584	7.85	8.08	8.05	7.4	6.57	6.68	<5	6.72	<5	<5	<5	<5	<5
585	8.32	8.36	8.15	7.21	7.4	6.74	<5	6.6	~5.1	6.05	<5	5.25	<5
586	8.54	8.67	8.65	7.94	7.2	7.75	<5	7.62	<5	5.69	<5	<5	<5
105	8.69	8.51	8.74	8.03	7.52	7.99	<5	7.78	<5	5.97	<5	<5	<5
147	7.99	8.2	8.28	7.45	6.9	6.68	<5	6.78	<5	~5.07	<5	<5	<5
588	8.01	7.95	8.04	6.63	7.02								
120	8.71	8.34	8.42	8.13	7.37	6.77	<5	6.93	<5	5.6	<5	<5	<5
589	7.76	7.91	7.99	6.61	6.72								
590	8.64	8.5	8.4	7.95	7.96								
592	8.78	8.68	8.49	8.01	6.87	7.1	<5	7.17	<5	5.71	<5	5.21	<5
593	8.56	8.55	9	8.49	6.87	6.99	<5	7.35	<5	5.49	<5	<5	<5
148	8.93	8.74	9.21	8.6	6.86	7.3	<5	>8	<5	5.49	<5	<5	<5
149	8.36	8.4	8.63	7.93	6.56	6.88	<5	7.26	<5	5.12	<5	<5	<5
100	8.74	8.21	8.43	7.67	6.6	6.28	<5	6.43	<5	<5	<5	<5	<5
101	8.12	7.69	8.05	7.34	6.44	6.59	<5	6.44	<5	~5.01	<5	<5	<5
14/14 a	8.76	8.3	8.75	8.25	7.16	6.93	<5	7.28	<5	5.37	<5	<5	<5
594	8.71	8.29	8.8	7.23	7.48	6.75	<5	~7.11	<5	5.53	<5	5.15	<5
595	8.15	7.55	7.66	7.03	6.52	5.28	<5	5.27	<5	<5	<5	<5	<5
604	9.12	8.47	8.51	8.34	7.65	~7.59	<5	~7.54	<5	6.06	<5	5.07	<5
608	8.33	8.12	8	7.35	6.99	6.7	<5	6.88	<5	5.07	<5	<5	<5
609	8.42	8.13	8.09	7.42	6.91	6.63	<5	6.6	<5	5.22	<5	5.06	5
610	8.68	8.21	8.29	7.68	7.25	6.92	<5	~7.13	<5	5.14	<5	<5	<5
611	8.47	8.12	8.29	7.83	6.57	6.63	<5	6.93	<5	<5	<5	<5	<5
697	8.66	8.37	8.4	7.89	7.26	7.26	<5	6.7	<5	5.82	<5	<5	<5
698	8.85	8.31	8.28	7.94	7.1	7.3	<5	~8.18	<5	5.95	<5	<5	<5
699	8.82	8.36	8.42	7.78	7.19	~7.43	<5	~7.54	<5	5.57	<5	~5	<5

700	9.01	8.47	8.52	8.15	-6	7.98	5.26	8.27	<5	<5	<5	5.25	<5
	8.57	8.09	8.32	7.99	6.5	7.79	5.25	~8.49	<5	<5	<5	5.4	<5
613	8.39	7.91	8.42	7.5	7.08	6.35	<5	~6.61	<5	5.13	<5	<5	<5
701	8.26	8	7.84	6.94	-6.23	6.81	<5	6.89	<5	<5	<5	<5	<5
702	8.1	7.94	8.28	7.49	6.96	6.01	<5	6.57	<5	<5	<5	<5	<5
703	8.32	8.03	8.61	8.25	7.07	6.98	<5	7.22	<5	5.12	<5	<5	<5
645	8.6	8.28	8.66	7.66	7.41	7.27	<5	~6.95	<5	5.83	<5	5.85	<5
704	8.38	8.07	8.59	7.88	7.24	6.26	<5	6.94	<5	5.28	<5	5.07	<5
15	8.15	7.92	8.28	7.41	6.87	6.36	<5	6.53	<5	<5	<5	<5	<5
615	8.83	8.56	8.66	7.98	7	7.56	<5	6.89	<5	5.25	<5	<5	<5
646	8.53	8.37	8.91	7.86	7.31	6.07	<5	~6.18	<5	5.18	<5	4.99	<5
648	9.01	8.69	9.31	8.43	7.27	7.34	<5	7.52	<5	5.64	<5	<5	<5
	8.1	7.99	8.34	7.42	7.21	6	<5	6.58	<5	5.42	<5	5.24	<5
705	8.24	7.92	8.05	7.71	6.86	6.4	<5	6.81	<5	5.27	<5	5.17	<5
	8.28	8.06	8.19	7.6	7.15	6.24	<5	6.76	<5	5.35	<5	5.25	<5
706	8.6	8.41	9.08	7.77	7.32	6.49	<5	6.79	<5	5.59	<5	5.11	<5
707	8.17	7.63	8.23	6.8	7.11	6.09	<5	6.13	<5	<5	<5	<5	<5
647	9.04	8.61	8.92	7.74	7.34	6.88	<5	7.04	<5	<5	<5	5.19	<5
708	8.11	7.85	7.94	7.47	6.65	5.92	<5	6.2	<5	4.99	<5	~5	<5
709	8.45	8.24	8.42	7.7	7.42	6.22	5.04	6.31	~5.02	5.28	<5	5.32	5.14
710	7.55	7.48	7.65	6.81	6.39	5.75	<5	6.08	<5	<5	<5	<5	<5
7011	8.79	8.43	9.02	8.27	7.41	7.24	<5	~7.38	<5	5.79	<5	5.13	<5
712	7.42	7.41	7.69	6.82	6.96	5.65	<5	5.95	<5	5.24	<5	<5	<5
616	9.11	8.24	8.14	7.68	7.39	7.22	<5	~6.99	<5	5.59	<5	5.04	<5
713	7.88	8.01	8.12	7.59	7.01	7.07	<5	6.69	<5	5.33	<5	<5	<5
619	8.49	8.3	7.91	7.5	7.03	7.23	~5.18	6.81	~5.28	5.41	~5.2	~5.35	~5.33
714	7.24	7.38	7.18	7.04	6.06	5.58	<5	~5.6	<5	<5	<5	<5	<5
690	7.98	8.01	7.97	7.53	6.34	7.9	5.02	~7.97	~5.02	<5	<5	5.15	<5
	8.37	7.89	8.24	7.73	6.2	7.49	5.26	~7.62	<5	5.13	5	5.24	5.01
716	8.22	8.14	7.82	7.27	7.01	6.97	<5	~6.57	<5	5.59	<5	5.36	<5
717	8.8	8.36	8.76	8.06	7.32	7.19	<5	~6.69	<5	5.56	<5	<5	<5
718	8.38	8.09	8.19	7.9	6.98	5.61	<5	5.46	<5	<5	<5	5.04	<5
719	6.36	6.36	6.6	6.27	6.08	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
721	6.88	6.99	6.65	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
722	7.96	7.92	7.54	7.35	6.72	5.62	~5.24	5.53	~5.24	5.19	5.21	5.31	~5.23
724	8.81	8.2	8.49	7.77	7.05	7.3	<5	~6.99	<5	5.92	<5	<5	<5
620	7.73	7.5	7.7	6.91	7.02	6.17	<5	6.46	<5	5.11	<5	<5	<5
725	8.72	8.18	8.73	7.75	7.13	7.29	<5	6.96	<5	5.73	<5	5.07	<5
727	8.8	8.33	8.29	8.12	7.04	7.44	5.21	6.91	~5.14	5.8	<5	~5.16	<5
728	8.58	8.42	8.49	7.81	7.22	6.87	<5	6.81	<5	5.53	<5	<5	<5
621	8.57	8.22	8.25	7.66	7.49	6.87	<5	7.02	<5	5.64	<5	<5	<5
729	8.8	8.04	8.01	7.8	7.5	7.68	5.17	7.13	~5.21	6.33	<5	5.33	5.14

730	9.12	8.53	9.11	8.79	7.47	7.52	5.03	6.99	<5	6.13	<5	<5	<5
731	8.08	7.8	8.03	7.64	6.85	7.28	5.15	7.26	5.14	5.21	5.04	5.24	5.12
732	8.84	8.38	8.92	8.16	6.77	6.9	<5	7.09	<5	5.14	<5	<5	<5
733	8.93	8.47	8.7	8.25	7.18	7.8	5.12	6.98	-5.15	5.92	<5	-5.11	<5
734	6.59	6.36	6.46	6.15	6.21	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
624	8.73	8.2	8.78	7.64	7.4								
735	8.56	8.18	8.92	7.77	7.23	6.6	5.52	6.59	<5	<5	<5	5.81	5.2
736	8.19	7.75	8.48	7.72	6.78	6.65	<5	6.4	<5	5.4	<5	5.31	<5
625	8.51	8.12	8.85	8.11	7.33	6.54	<5	6.45	<5	<5	<5	5.22	<5
737	8.7	-8.19	8.85	7.89	7.42	7.21	-5.01	6.72	-5.05	5.71	-5.02	5.45	<5
652	7.31	7.31	7.65	6.96	<6	7.1	<5	7.37	<5	<5	<5	<5	<5
	7.65	7.44	7.46	7.23	6.43	7	<5	-7.4	<5	<5	<5	<5	<5
	7.71	7.41	7.62	7.18	6.45	7.05	<5	7.39	<5	<5	<5	5.15	<5
650	9.17	8.43	8.5	8.19	7.95	7.05	5.35	7	-5.23	6.01	5.42	5.37	5.32
738	8.19	7.91	7.96	7.94	5.78	8.17	5.11	8.59	<5	<5	<5	5.08	<5
	8.67	8.1	8.38	8.29	6.31	8.59	5.53	8.04	<5	5.06	5.03	5.16	<5
739	7.77	7.47	7.6	7.36	6.52	6.51	<5	6.29	<5	<5	<5	<5	<5
740	8.18	8.19	8.1	7.54	6.43	7.68	5.47	7.71	<5	5.46	5.13	5.32	<5
	8.38	7.99	8.21	7.84	6.63	7.77	5.25	7.67	<5	5.34	5.23	5.35	<5
651	9.44	8.54	8.47	8.07	7.7	8.15	<5	7.65	-5.12	5.61	5.75	5.24	<5
617	8.62	8.25	8.82	7.91	7.11	7.21	5.21	7.06	<5	5.86	<5	5.47	<5
741	6.87	6.39	6.77	6.23	<6	5.55	5.08	5.35	<5	5.04	<5	5.08	<5
742	6.92	6.51	6.7	<6	<6	5.98	<5	6.14	<5	<5	<5	<5	<5
618	9.34	8.76	8.55	8.21	7.63	7.81	<5	-7.19	<5	6.04	<5	5.1	<5
743	8.57	8.28	8.64	7.85	7.58	6.58	<5	5.88	<5	5.51	<5	5.01	<5
	8.42	8.14	8.56	7.71	7.57	6.41	-5.02	6.41	<5	5.55	-5	5.11	<5
744	8.85	8.53	8.34	7.71	7.19	7.28	5.37	7.32	-5.25	6.1	5.4	5.41	5.21
745	6.58	6.4	6.54	6.42	<6	5.23	<5	5.15	<5	<5	<5	<5	<5
746	8.26	7.98	8.35	7.84	6.74	6.72	<5	6.95	<5	5.22	<5	5.65	<5
747	7.55	7.33	7.32	7.16	6.4	6.56	-5.06	6.28	<5	5.04	<5	5.06	<5
689	7.48	7.37	7.24	7.04	6.22	6.62	5.12	6.34	<5	5.01	<5	5.21	<5
749	7.31	7.35	7.46	7.11	6.17	5.57	<5	5.92	<5	<5	<5	<5	<5
622	7.26	7.11	7.42	6.92	6.2	5.64	<5	5.91	<5	5.1	<5	<5	<5
688	8.58	8.13	7.9	7.98	6.33	8.7	5.27	8.69	<5	5.1	5.06	5.13	5.04
	8.77	8.37	8.64	8.13	-6.33	8.56	5.32	8.5	-5.03	5.11	5.09	5.2	5.08
	8.96	8.28	8.46	8.18	6.22	8.54	5.2	-7.02	<5	<5	5.04	5.27	5.05
750	8.72	8.26	8.3	7.95	6.51	7.72	5.87	7.51	-5.59	5.65	5.61	5.66	-5.53
752	7.12	6.64	6.79	6.43	6.08	5.85	5.17	5.99	-5.14	5.29	5.21	5.33	5.17
753	6.65	6.49	6.6	6.16	<6	5.38	<5	5.59	<5	<5	<5	5.09	<5
754	8.23	8.15	7.99	6.68	7.01	5.73	<5	5.58	<5	<5	<5	<5	<5
755	8.04	7.77	8.07	7.49	6.75	6.2	5.01	6.29	<5	5.37	<5	5.6	5.02
756	8.87	8.54	8.37	7.89	7.47	7.67	<5	-7.75	<5	6.08	<5	<5	<5

757	8.85	8.41	8.3	7.71	7.37	7.5	<5	-7.44	<5	6.04	<5	<5	<5
758	8.06	8.14	7.75	6.83	6.68	6.11	<5	6.05	<5	5.13	<5	<5	<5
653	8.21	8.02	7.96	7.55	6.46	7.8	5.22	-8.21	-5.08	5.23	5.14	5.31	-5.09
759	8.11	8.07	7.86	7.2	7.52	6.32	5.96	6.45	5.69	5.84	5.81	6.12	5.91
760	8.22	8.35	8.25	7.75	-6.55	7.61	5.85	7.94	5.61	5.76	5.69	5.98	5.74
623	8.09	7.97	7.5	7.42	6.61	6.76	<5	7.03	<5	5.54	<5	<5	<5
761	8	7.75	7.9	7.19	6.99	5.72	<5	5.75	<5	5.09	<5	<5	<5
762	7.04	6.54	6.66	6.18	<6	5.15	<5	5.09	<5	<5	<5	<5	<5
763	7.39	7.14	7.62	6.41	<6	5.75	<5	5.77	<5	<5	<5	<5	<5
764	8.75	8.47	8.15	7.69	<6	7.16	5.17	6.99	-5.08	5.75	-5	5.19	5.02
765	7.98	8.01	8.19	7.54	7.41	7.18	<5	7.63	<5	5.08	<5	5.12	<5
766	6.87	6.64	6.71	6.27	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
767	8.19	7.79	7.89	7.45	6.7	7.07	5.69	7.28	-5.56	<5	5.6	5.67	5.53
768	8.6	8.16	8	7.16	<6	6.46	<5	6.38	<5	5.31	<5	<5	<5
770	8.74	8.48	7.98	7.69	7.78	7.5	<5	-7.62	<5	5.65	-5	<5	<5
644	8.81	8.29	8.62	7.69	<6	7.22	<5	7.1	<5	5.62	<5	<5	<5
656	8.59	8.46	8.96	8.14	6.81	7.16	<5	-7.63	<5	5.49	<5	5.11	<5
	8.73	8.5	9.29	8.38	7.28	7.21	<5	7.46	<5	5.64	<5	5.21	<5
657	8.32	8.27	8.6	7.61	<6	7	<5	7.14	<5	5.56	<5	<5	<5
	8.58	8.38	8.87	7.87	7.32	7.15	<5	7.28	<5	5.49	<5	<5	<5
658	8.41	8.23	7.95	7.48	6.85	7.33	<5	7.31	<5	5.56	<5	<5	<5
771	8.78	8.53	8.48	8.33	6.63	7.98	6.06	8.23	5.63	5.68	5.64	5.77	5.6
772	7.84	7.89	8.11	7.76	<6	6.34	5.73	6.41	<5	5.88	5.36	6.07	5.74
	7.91	7.99	8.33	7.58	6.99	6.32	6.09	6.36	<5	5.91	5.66	6.16	5.71
773	7.9	7.82	7.18	7.02	6.9	6.41	<5	6.51	<5	5.11	<5	<5	<5
774	8	8.12	8.04	7.65	7.08	6.71	<5	6.75	<5	5.37	<5	5.02	<5
627	8.4	8.43	8.21	7.65	6.86	6.75	<5	6.53	<5	5.17	<5	<5	<5
775	8.4	8.47	8.69	7.9	7.44	7.17	<5	7.21	<5	5.74	<5	5.16	<5
777	7.28	7.36	7.55	6.85	-6.54	6.98	<5	7.51	<5	<5	<5	<5	<5
778	7.52	7.44	7.26	6.5	6.17	7.58	<5	7.73	<5	5.25	<5	<5	<5
779	7.41	7.23	7.02	6.32	-6	6.6	<5	6.74	<5	<5	<5	<5	<5
628	7.43	7.32	7.46	6.75	6.69	6.57	<5	6.69	<5	5.16	<5	<5	<5
629	7.59	7.59	7.66	6.7	6.64	6.83	<5	7.04	<5	5.08	<5	<5	<5
780	8.66	8.23	8.46	8.32	7.05	7.7	<5	-7.96	<5	5.37	<5	<5	<5
781	8.23	8.11	8.34	7.78	6.86	7.08	<5	7.15	<5	5.14	<5	<5	<5
782	8.66	8.38	8.13	7.78	7.74	7.59	<5	7.44	<5	5.86	<5	<5	<5
634	8.05	7.82	7.75	7.56	<6	7.96	5.23	8.03	<5	<5	<5	5.05	<5
783	7.69	7.67	7.81	6.73	6.7	6.3	<5	6.24	<5	5.31	<5	<5	<5
784	7.08	7.15	7.21	6.82	6.42	5.4	<5	5.88	<5	<5	<5	<5	<5
785	8.18	7.91	7.84	7.45	7.11	8.58	<5	8.23	<5	5.06	<5	<5	<5
786	7.9	7.79	7.89	7.46	6.32	7.72	5.16	7.97	<5	5.07	5.05	5.13	5.02
787	7.56	7.36	7.48	7.17	6.26	7.31	5.13	7.72	<5	5.11	5.07	5.12	-5

788	8.62	8.34	8.28	7.83	6.27	8.35	5.11	8.47	<5	5.05	<5	5.13	<5
789	8.75	8.23	8.33	8.01	6.1	8.55	<5	8.61	<5	<5	<5	<5	<5
790	6.56	6.59	6.53	<6	<6	5.21	<5	5.23	<5	<5	<5	<5	<5
791	7.9	7.77	7.68	7.83	6.86	8.11	5.17	8.38	<5	5.66	5.04	5.2	<5
792	7.81	7.69	7.73	7.4	6.45	7.33	5.43	7.75	<5	5.51	~5	5.34	5.12
793	7.15	7.05	6.92	6.64	<6	6.94	5.72	7.32	5.38	5.41	5.38	5.5	5.4
631	8.15	8.24	7.53	6.89	6.47	6.51	5.2	6.49	~5.14	5.33	~5.1	5.29	~5.09
794	7.78	7.85	7.48	6.84	6.06	6.16	<5	6.11	<5	<5	<5	<5	<5
795	8.5	8.15	8.18	8.3	5.71	8.32	5.36	8.63	~5.18	5.3	5.27	5.43	~5.25
796	7.21	7.05	7.12	6.76	6.1	6.83	<5	7.23	<5	<5	<5	<5	<5
798	7.53	7.66	7.72	7.06	6.02	6.08	<5	6.33	<5	<5	<5	<5	<5
659	8.26	8.11	8.59	7.56	6.75	6.69	<5	7.12	<5	5.15	<5	5.01	<5
662	7.55	7.69	7.63	7.26	7.11	6	<5	6.21	<5	5.27	<5	<5	<5
799	7.42	7.6	7.57	7.13	6.95	6.76	<5	6.87	<5	5.52	<5	<5	<5
661	8.71	8.53	8.63	7.72	7.05	6.72	<5	6.66	<5	<5	<5	<5	<5
660	8.98	8.6	8.9	8.09	7.23	7.16	<5	7.14	<5	5.18	<5	<5	<5
633	8.29	8.37	8.53	7.81	6.81	6.76	<5	6.85	<5	5.38	<5	<5	<5
800	7.9	7.8	7.74	7.28	6.44	6.66	5.47	6.85	~5.33	5.48	5.5	5.42	5.41
801	7.58	7.55	7.65	7.19	6.49	5.74	<5	5.77	<5	<5	<5	<5	<5
802	8.68	8.44	8.85	7.77	7.25	6.71	<5	6.99	<5	5.17	<5	<5	<5
803	8.4	8.14	8.42	7.16	7.02	6.59	<5	6.67	<5	5.16	<5	<5	<5
636	7.35	7.4	7.12	6.5	6.01	5.66	<5	5.95	<5	5.11	<5	<5	<5
637	7.11	7.33	6.94	6.68	<6	5.65	<5	6.05	<5	<5	<5	<5	<5
804	8.16	8.02	7.72	7.5	<6	8.44	5.12	8.61	<5	5.15	5.09	5.1	5.06
805	7.71	7.63	7.59	7.33	<6	7.13	<5	7.63	<5	<5	<5	<5	<5
806	7.04	6.75	6.75	<6	<6	5.14	<5	5.06	<5	<5	<5	<5	<5
807	7.05	6.86	7	6.71	<6	5.58	<5	5.79	<5	<5	<5	<5	<5
808	7.32	7.03	7.14	6.6	6.19	5.96	<5	6	<5	5.22	<5	5.04	<5
809	7.89	7.49	7.73	7.32	6.02	7.47	5.23	~7.53	<5	5.09	5.11	5.13	5.01
810	7.73	7.67	7.88	7.2	6.91	6.26	5.59	6.24	<5	5.71	<5	5.28	<5
635	8.05	7.97	7.94	7.48	6.75	6.59	<5	~6.53	<5	5.25	<5	<5	<5
811	7.58	7.47	7.6	7.09	6.78	6.14	<5	~6.03	<5	5.15	<5	<5	<5
812	8.25	8.09	8.03	7.19	6.72	7.07	<5	6.8	<5	5.21	<5	<5	<5
813	8.86	8.59	8.8	8.67	7.93	8.63	<5	8.27	<5	6.87	<5	5.5	<5
814	7.35	7.47	7.56	7.18	<6	7.03	5.1	7.14	<5	5.03	<5	<5	<5
815	7.48	7.62	7.82	7.03	6.37	6.42	<5	6.3	<5	<5	<5	<5	<5
816	6.96	7.09	7.29	6.63	~6.03	6.81	<5	6.93	<5	<5	<5	<5	<5
817	7.65	7.59	7.77	7.27	6.25	7.35	5.12	~7.49	<5	<5	<5	<5	<5
640	7.25	7.64	7.72	7.41	6.61	5.82	<5	5.62	<5	<5	<5	<5	<5
819	7.74	7.78	7.93	6.95	7.12	6.28	<5	6.17	<5	5.47	<5	<5	<5
687	8.75	8.45	8.31	7.95	7.76	>8	5.22	>8	<5	7.61	<5	5.85	<5
820	6.79	7.08	7.04	6.27	<6	5.74	<5	5.81	<5	<5	<5	<5	<5

632	8.81	8.63	8.92	7.86	6.98	7.23	5.16	7.03	<5	5.69	<5	5.1	<5
821	8.86	8.53	8.68	8.56	7.85	>8	<5	>8	<5	6.61	<5	4.99	<5
822	9.03	8.79	9.1	8.45	7.65	7.82	<5	7.66	<5	6.2	<5	5.19	<5
823	7.13	6.92	7.08	6.31	<6	5.71	<5	5.7	<5	<5	<5	<5	<5
824	7.36	7.49	7.57	7.12	<6	6.04	<5	6.1	<5	<5	<5	<5	<5
825	8.08	8.24	8.47	7.86	7.04	6.64	<5	6.81	<5	5.3	<5	<5	<5
826	8.76	8.51	8.62	8.36	7.64	9.22	5.14	9.41	<5	5.97	5.09	5.32	<5
827	8.73	8.47	8.64	8.5	7.58	9.2	5.33	9.42	5.01	6.33	5.3	5.48	5.15
828	8.28	8.28	8.8	7.69	7.07	7.12	<5	7.22	<5	5.62	<5	<5	<5
829	7.82	7.52	7.54	7	<6	8.22	5.34	8.43	<5	5.11	<5	5.07	<5
830	7.54	7.6	7.62	6.87	6.15								
663	8.81	8.71	-8.95	8.32	7.39	7.55	<5	-7.61	<5	6.66	<5	<5	<5
664	7.79	-7.69	7.98	7	-6.61	5.64	<5	5.34	5.03	<5	<5	<5	<5
831	7.69	-8	7.75	7.21	6.42	6.13	5.38	6.76	5.44	5.19	5.23	5.5	5.3
832	6.45	6.61	6.43	<6	<6	5.02	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
833	7.29	7.43	7.4	-6.5	6.98	5.54	<5	5.78	<5	5.11	<5	<5	<5
834	7.98	8.25	8.48	7.79	6.71	7.07	<5	7.25	<5	5.11	<5	<5	<5
837	8.73	-8.85	8.6	7.88	7.68								
641	9	-9.05	8.92	8.25	7.43	7.5	<5			6.22	<5	<5	<5
642	8.86	8.98	8.77	8.42	7.74	>8	<5			6.42	<5	<5	<5
838			8.6	7.85		7.05	<5			5.98	<5	<5	<5
839			<6	<6		<5	<5			<5	<5	<5	<5
840			8.51	8.13		>8	<5			6.57	<5	5.16	<5
881	5.1	5.2	<5	<5	5.8	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
882	5.3	5.4	5.4	5.1	5.3	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
883	5.7	5.8	5.7	<5	6.2	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
884	6.0	6.3	6.1	5.5	6.2	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
885	7.17	6.92	7.33	6.5	<6	5.33	<5			<5	<5	<5	<5
886	7.44	7.67	7.76	7.06	6.31	-5.49	<5	5.91	<5	<5	<5	<5	<5
887	7.41	7.6	7.75	6.91	6.29	5.51	<5	5.71	<5	<5	<5	<5	<5
888	6.8	7.07	6.74	<6	<6	5.4	<5	-5.14	<5	<5	<5	<5	<5
889	8.38	8.38	8.39	7.14	7.26	5.27	<5	5.71	<5	<5	<5	<5	<5
890	6.46	6.62	6.42	<6	6.21	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
891	7.44	7.43	7.36	6.87	<6	5.96	<5	6.15	<5	<5	<5	5.02	<5
892	6.69	6.89	6.65	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
893	6.36	6.38	6.34	<6	6.09	5.04	<5	5.01	<5	<5	<5	5.07	<5
894	6.98	6.73	6.55	<6	<6								
895	7.26	7.16	7.49	6.64	<6	5.44	<5	5.55	<5	<5	<5	<5	<5
896	8.47	7.96	7.98	7.4	6.7	6.87	<5	6.87	<5	5.46	<5	<5	<5
897	8.87	8	8.34	7.9	6.83	7.14	<5	7.23	<5	5.59	<5	<5	<5
898	6.77	6.63	6.45	<6	6.16	5.15	<5	-5.12	<5	<5	<5	<5	<5
899	7.09	6.78	6.76	6.42	<6	5.39	<5	5.22	<5	<5	<5	<5	<5

900	7.62	7.53	7.54	6.66	<6	5.32	<5	5.33	<5	<5	<5	<5	<5
901	7.78	7.7	8.27	7.32	<6	6.37	<5	6.56	<5	<5	<5	<5	<5
902	8.48	8.33	8.81	8.33	7.32	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
903	6.87	6.84	7.19	6.07	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
904	7.1	7.26	7.59	6.89	6.09	5.73	<5	6.01	<5	<5	<5	<5	<5
905	<6	<6	<6	<6	6.14	<5	<5	<5	<5	<5	<5	5.26	5.05
906	7.7	7.21	7.35	6.63	6.25	5.21	<5	5.23	<5	<5	<5	<5	<5
907	6.92	6.35	6.91	6.35	<6	5.12	<5	~5.09	<5	<5	<5	<5	<5
908	7.21	6.55	6.83	6.49	<6	7.01	<5	5.41	<5	<5	<5	<5	<5
909	6.83	6.83	6.84	6.52	<6	5.2	<5	~5.03	<5	<5	<5	<5	<5
910	6.66	6.18	6.33	6.04	<6	5.12	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
911	6.76	6.57	6.56	6.47	<6	5.04	<5	5.06	<5	<5	<5	<5	<5
912	7.19	7.11	7.29	6.64	6.26	5.59	<5	5.65	<5	<5	<5	<5	<5
913	<6	~6	<6	<6	<6	5.1	<5	5.05	<5	<5	<5	<5	<5
914	6.8	6.72	6.21	<6	<6	5.08	<5	5.09	<5	<5	<5	<5	<5
915	<6	<6	<6	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
916	8	7.69	7.86	7.23	6.63	6.91	<5	6.81	<5	5.26	<5	<5	<5
917	<6	<6	<6	<6	<6	<6	<5	6.09	<5	<5	<5	<5	<5
918	7.04	6.99	7.21	6.42	6.08	5.7	<5	~5.63	<5	<5	<5	<5	<5
919	6.59	6.53	6.91	<6	<6	<5	<5	~5.05	<5	<5	<5	<5	<5
920	7.39	7.15		6.87	~6.31	5.6	<5			<5	<5	<5	<5
921	~6.63				6.47	<5	<5			<5	<5	<5	<5
922	6.92	7.21			6.75		<5			<5	<5	<5	<5
923	7.44	7.67	7.76	7.06	6.31	~5.49	<5	5.91	<5	<5	<5	<5	<5
924	7.44	7.43	7.36	6.87	<6	5.96	<5	6.15	<5	<5	<5	5.02	<5
926	6.69	6.89	6.65	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
925	6.98	6.73	6.55	<6	<6								

Биологические анализы В.

In vitro анализы ингибирования киназной активности FGFR3, VEGFR2 и PDGFR.

Ферменты (от Upstate), полученные в 2× конечной концентрации, инкубировали с испытываемыми соединениями, биотинилированным Flt3 субстратом (биотин-VASSDNEYFYVDF)(Cell Signalling Technology Inc.) и АТФ в подходящем буфере для анализа (табл. 1). Реакции давали осуществиться в течение 3 ч (FGFR3), 1 ч (VEGFR2, PDGFR-бета) при комнатной температуре на встряхивающем устройстве для планшетов при 700 об/мин, затем останавливали при помощи 35 мМ EDTA, pH 8 (FGFR3, VEGFR2) или 55 мМ EDTA, pH 8 (PDGFR-бета). Затем смесь для детекции (50 мМ HEPES pH 7,5, 0,1% BSA, 11,34 нМ Eu-анти-pY (PY20) (PerkinElmer), 74 нМ SA-XL665 (Cisbio) для FGFR3, 50 мМ HEPES pH 7,5, 0,1% BSA, 11,34 нМ Eu-анти-pY (PY20), 187,5 нМ SA-XL665 для VEGFR2, и 50 мМ HEPES pH 7,5, 0,1% BSA, 11,34 нМ Eu-анти-pY (PT66) (PerkinElmer), 375 нМ SA-XL665 (Cisbio) для PDGFR-бета) добавляли в каждую лунку и планшет герметично закрывали и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч на встряхивающем устройстве для планшетов при 700 об/мин. Планшет затем считывали на планшет-ридере Packard Fusion или BMG Pherastar, оба в режиме TRF.

Таблица 1

Конечные условия анализа для FGFR3, VEGFR2 и PDGFR-бета анализов

Фермент	1 × Буфер для анализа	Концентрация Flt3 субстрата	Концентрация АТФ
FGFR3	А	0,125 мкМ	8 мкМ
VEGFR2	В	0,5 мкМ	0,5 мкМ
PDGFR-бета	С	1 мкМ	70 мкМ

Буферы для анализа киназы представляли собой следующие:

А: 50 мМ HEPES pH 7,5, 6 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT, 0,01% TritonX-100.

В: 50 мМ HEPES pH 7,5, 6 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT, 0,01% TritonX-100, 0,1 мМ ортованадата натрия.

С: 20 мМ HEPES pH 7,5, 10 мМ MnCl₂, 0,01% TritonX-100, 1 мМ DTT, 0,1 мМ ортованадата натрия.

Данные активности соединений по настоящему изобретению в отношении FGFR3 и VEGFR2 в описанных выше анализах представлены в табл. А3.

Va/F3-TEL-FGFR3 и Va/F3 (WT) анализы клеточной пролиферации.

Стабильно трансфицированные Ва/F3-TEL-FGFR3 клетки высевали в черные с прозрачным дном 96-луночные культуральные планшеты для тканевых культур в RPMI среду, содержащую 10% FBS и 0,25 мг/мл G418, при плотности 5×10^3 клеток/лунка (200 мкл/лунку). Родительские Ва/F3 клетки дикого типа (DSMZ no.: ACC 300) высевали в черные с прозрачным дном 96-луночные культуральные планшеты для тканевых культур в RPMI среду, содержащую 10% FBS и 2 нг/мл мышинового IL-3 (R&D Systems при плотности $2,5 \times 10^3$ клеток/лунка (200 мкл/лунку). Планшеты помещали в инкубатор и выдерживали там в течение ночи перед добавлением соединений на следующий день. Разведения соединений осуществляли в DMSO, начиная при 10 мМ, и разбавляли в лунках с получением конечной DMSO концентрации 0,1% в анализе. Соединения оставляли на клетках в течение 72 ч, после чего планшеты удаляли из инкубатора и в каждую лунку добавляли 20 мкл Alamar Blue™ (Biosource). Планшеты помещали в инкубатор на 4-6 ч, затем планшеты считывали при 535 нм (возбуждение)/590 нм (эмиссия) на планшет-ридере Fusion (Packard). Когда уровень ингибирования высокий, можно определить ИК₅₀.

Данные для соединений по настоящему изобретению в описанных анализах представлены в табл. А3.

Таблица А3

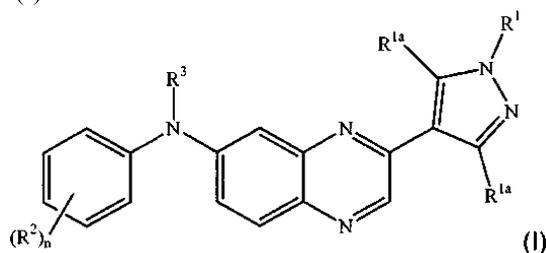
Соединение №	FGFR3	VEGFR2	BAF3_TEL_FGFR3	BAF3_WT
	рИК ₅₀ (мкМ)	рИК ₅₀ (мкМ)	рИК ₅₀ (мкМ)	рИК ₅₀ (мкМ)
201	8.96	7.31	7.89	5.55
12	8.09	6.66	7.27	5.44
13	7.77	5.96	6.85	
215	6.21			
222	7.89	5.85	6.74	5.24
228	7.22	5.96		
19	8.30	6.72	6.74	5.77
24		6.77	7.43	
247		6.77	7.43	
70 & 70a	8.54	7.25	8.43	6.31
281		7.31	8.66	

023222

282		7.31	8.66	
284	9.29	7.70	8.96	5.64
285	9.29	7.70	8.96	5.64
88 & 291	9.19	8.05	9.24	5.72
305	8.72	6.30	7.58	
61	8.29	6.80	6.46	5.72
306	7.51	5.82	6.89	
307		5.72	6.46	
308	8.82	7.57	8.57	
311	8.54	6.92	7.96	
312	8.77	7.44	6.64	
314	7.89	6.31	6.80	
30	8.52	6.89	7.58	
315	8.42	6.82	7.70	
48		7.92	8.92	
316		7.80	9.05	
328	8.85	7.80	8.06	5.96
329	8.85	7.80	8.06	5.96
331	8.74	7.48	8.60	5.13
332	8.74	7.48	8.60	5.13
371	8.87	7.44	8.20	6.21
372	8.87	7.44	8.20	6.21
374	8.62	6.68	8.21	
377	8.49	6.92	8.38	
380	9.09	7.64	8.77	5.04
381	8.82	7.17	8.42	
108	9.21	7.52		
383	9.21	7.52		
384	8.80	7.23	9.05	5.28
39	8.58	6.82	7.96	
40	8.21	6.37	7.66	
386	7.57	6.17	6.92	6.08
389	9.15	6.72	8.43	
390		7.57	9.23	
391	8.15	7	7.31	
392	8.44	7.04	7.92	5.72
393	8.44	7.04	7.92	5.72
404	7	5.82		
405	7	5.82		
409	9.05	6.70	8.89	5.60
410	9.05	6.70	8.89	5.60
423		7.68	9.17	5.72
424		7.68	9.17	5.72
426	6.82	5.77		
427	6.82	5.77		
463		7.47	9.34	6.35
466		7.47	9.41	5.46
467		7.47	9.41	5.46
470 & 471	8.74	7.09	8.96	5.80
472	9	7.60	9.04	
473	9	7.60	9.04	
484	8.70		9.10	6.23
509		8.28		
516	5.72	5.21		
516	7	6.70		

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



включая любую его таутомерную или стереохимически изомерную форму, где n представляет собой целое число, имеющее значение 0, 1, 2, 3 или 4;

R^1 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, гидрокси- C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, циано- C_{1-4} алкил, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный группой $-NR^4R^5$, C_{1-6} алкил, замещенный группой $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкил, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6} алкил, замещенный группой $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкил, R^6 , C_{1-6} алкил, замещенный группой R^6 , C_{1-6} алкил, замещенный группой $-C(=O)-R^6$, гидрокси- C_{1-6} алкил, замещенный группой R^6 , C_{1-6} алкил, замещенный группой $-Si(CH_3)_3$;

каждый R^{1a} независимо выбран из водорода, C_{1-4} алкила, гидрокси- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, замещенного группой amino- или моно- или ди(C_{1-4} алкил)амино, и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими атомами фтора;

каждый R^2 независимо выбран из гидроксила, галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{1-4} алкокси, гидрокси- C_{1-4} алкила, гидрокси- C_{1-4} алкокси, галоген- C_{1-4} алкила, галоген- C_{1-4} алкокси, гидроксигалоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, R^{13} , C_{1-4} алкокси, замещенного группой R^{13} , $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4} алкила, замещенного группой $-NR^7R^8$, C_{1-4} алкокси, замещенного группой $-NR^7R^8$, $-NR^7R^8$ и $-C(=O)-NR^7R^8$; или, когда две R^2 группы связаны со смежными атомами углерода, они могут быть взяты вместе с образованием радикала формулы



где R^{17} представляет собой водород;

p имеет значение 1 или 2;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, галоген- C_{1-6} алкил, необязательно замещенный группой $-O-C(=O)-C_{1-6}$ алкил, гидрокси- C_{1-6} алкил, гидрокси- C_{2-6} алкинил, гидроксигалоген- C_{1-6} алкил, циано- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный карбоксил, C_{1-6} алкил, замещенный группой $-C(=O)-O-C_{1-6}$ алкил, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, где каждый C_{1-6} алкил, необязательно, может быть замещен одной или двумя гидроксильными группами или группой $-O-C(=O)-C_{1-6}$ алкил, C_{1-6} алкил, замещенный группой R^9 , C_{1-6} алкил, замещенный группой $-C(=O)-R^9$, C_{1-6} алкил, замещенный гидроксидом и R^9 , C_{2-6} алкенил, замещенный группой R^9 , C_{2-6} алкинил, замещенный группой R^9 , C_{1-6} алкил, замещенный группой $-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6} алкил, замещенный гидроксидом и $-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6} алкил, замещенный одним или двумя атомами галогена и $-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6} алкил- $C(R^{12})=N-O-R^{12}$, C_{1-6} алкил, замещенный группой $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6} алкил, замещенный группой $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6} алкил, замещенный группой $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкил, C_{1-6} алкил, замещенный группой $-NR^{12}-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкил, C_{1-6} алкил, замещенный группой $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13} , или C_{1-6} алкил, замещенный группой $-P(=O)(OH)_2$;

R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют собой водород, C_{1-6} алкил, гидрокси- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, где каждый C_{1-6} алкил, необязательно, может быть замещен одной или двумя гидроксильными группами, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкил, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6} алкил, замещенный группой $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкил, или C_{1-6} алкил, замещенный группой R^{13} ;

R^6 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, фенил, 4-7-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O или S; при этом указанные C_{3-8} циклоалкил, фенил, 4-7-членный моноциклический гетероцикл, необязательно и каждый независимо, замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, где каждый заместитель независимо выбран из C_{1-6} алкила, гидроксид, гидрокси- C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил- $O-C(=O)-$, $-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

R^7 и R^8 , каждый независимо, представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

R^9 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, фенил или 3-12-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O или S,

при этом указанные C_{3-8} циклоалкил, фенил или 3-12-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, каждый необязательно и каждый независимо, замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, где каждый заместитель независимо выбран из $=O$, C_{1-4} алкила, гидроксид, карбоксид, гидрокси- C_{1-4} алкила, циано, циано- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкил- $O-C(=O)-$, C_{1-4} алкила, замещенного группой C_{1-4} алкил- $O-C(=O)-$, C_{1-4} алкил- $C(=O)-$, галогена, галоген- C_{1-4} алкила, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} алкила, замещенного группой $-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} алкокси, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} алкила, замещенного группой $-NH-S(=O)_2$ -галоген- C_{1-4} алкил, $-C(=O)-R^{13}$, фенил- C_{1-6} алкила, 5- или 6-членного ароматического моно-

циклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O или S; или, когда два заместителя R⁹ присоединены к одному и тому же атому, они могут быть взяты вместе с образованием 4-7-членного насыщенного моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O или S;

R¹⁰ и R¹¹, каждый независимо, представляют собой водород, C₁₋₆алкил, циано-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный группой -NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆алкил, замещенный группой -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, галоген-C₁₋₆алкил, гидроксид-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкокси-C₁₋₆алкил, R⁵, C₁₋₆алкил, замещенный группой R⁶, -C(=O)-R⁶, -C(=O)-C₁₋₆алкил, -C(=O)-галоген-C₁₋₆алкил, -C(=O)-гидроксигалоген-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный группой -Si(CH₃)₃, -S(=O)₂-C₁₋₆алкил, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵;

R¹² представляет собой водород или C₁₋₄алкил, необязательно замещенный группой C₁₋₄алкокси;

R¹³ представляет собой C₃₋₈циклоалкил или насыщенный 4-6-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O или S, где указанный C₃₋₈циклоалкил или моноциклический гетероцикл необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из C₁₋₆алкила, -C(=O)-C₁₋₆алкила или -NR¹⁴R¹⁵;

R¹⁴ и R¹⁵, каждый независимо, представляют собой водород или C₁₋₄алкил, необязательно замещенный гидроксидом, или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой водород, C₁₋₆алкил, гидроксид-C₁₋₆алкил, галоген-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный группой -NR⁴R⁵, C₁₋₆алкил, замещенный группой -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-C₁₋₆алкил, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆алкил, замещенный группой -S(=O)₂-C₁₋₆алкил, R⁶, C₁₋₆алкил, замещенный группой R⁶, C₁₋₆алкил, замещенный группой -C(=O)-R⁶, гидроксид-C₁₋₆алкил, замещенный группой R⁶, или C₁₋₆алкил, замещенный группой -Si(CH₃)₃; где каждый R^{1a} представляет собой водород, где R¹⁰ и R¹¹, каждый независимо, представляют собой водород, C₁₋₆алкил, циано-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный группой -NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆алкил, замещенный группой -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, галоген-C₁₋₆алкил, гидроксид-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкокси-C₁₋₆алкил, R⁶, C₁₋₆алкил, замещенный группой R⁶, -C(=O)-R⁶, -C(=O)-C₁₋₆алкил, C(=O)-галоген-C₁₋₆алкил, -C(=O)-гидроксигалоген-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный группой -Si(CH₃)₃, -S(=O)₂-C₁₋₆алкил, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵.

3. Соединение по п.1, где каждый R^{1a} представляет собой водород.

4. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где R¹ представляет собой C₁₋₆алкил.

5. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где R¹ представляет собой CH₃- или CD₃-.

6. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где R² независимо выбран из галогена, циано, C₁₋₄алкила, C₂₋₄алкенила, C₁₋₄алкокси, гидроксид-C₁₋₄алкила, гидроксид-C₁₋₄алкокси, галоген-C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкокси-C₁₋₄алкила, R¹³, C₁₋₄алкокси, замещенного группой R¹³, -C(=O)-R¹³, C₁₋₄алкила, замещенного группой NR⁷R⁸, C₁₋₄алкокси, замещенного группой NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸ и -C(=O)-NR⁷R⁸.

7. Соединение по п.6, где R² представляет собой C₁₋₄алкокси.

8. Соединение по п.6 или 7, где R² представляет собой CH₃O- или CD₃O-.

9. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где R³ представляет собой C₁₋₆алкил, гидроксид-C₁₋₆алкил, гидроксигалоген-C₁₋₆алкил, галоген-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси-C₁₋₆алкил, где каждый C₁₋₆алкил, необязательно, может быть замещен одной или двумя гидроксильными группами, C₁₋₆алкил, замещенный группой R⁹, C₁₋₆алкил, замещенный группой -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆алкил, замещенный гидроксидом и -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆алкил, замещенный одним или двумя атомами галогена и -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆алкил, замещенный группой -C(=O)-O-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный группой -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆алкил, замещенный карбоксидом, C₁₋₆алкил, замещенный группой -NR¹²-S(=O)₂-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный группой -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆алкил, замещенный гидроксидом и R⁹, C₁₋₆алкил-C(R¹²)=N-O-R¹², C₁₋₆алкил, замещенный группой -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆алкил, замещенный группой -C(=O)-R⁹, C₂₋₆алкинил, замещенный группой R⁹, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил или R¹³.

10. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой C₁₋₆алкил, каждый R^{1a} представляет собой водород; n представляет собой целое число, имеющее значение 2; каждый R² представляет собой C₁₋₄алкокси и R³ представляет собой C₁₋₆алкил, замещенный группой -NR¹⁰R¹¹.

11. Соединение по п.10, где R¹⁰ представляет собой водород или C₁₋₆алкил и R¹¹ представляет собой водород, C₁₋₆алкил, галоген-C₁₋₆алкил, -C(=O)-C₁₋₆алкил, -S(=O)₂-C₁₋₆алкил, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, гидроксид-C₁₋₆алкил, -C(=O)-гидроксигалоген-C₁₋₆алкил, -C(=O)-R⁶, циано-C₁₋₆алкил, R⁶, C₁₋₆алкил, замещенный группой R⁶, -C(=O)-галоген-C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкил, замещенный группой -Si(CH₃)₃.

12. Соединение по п.10, где R¹⁰ представляет собой водород, -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂ или -CH₂CHF₂, -C(=O)-CH₃, -S(=O)₂-CH₃, -S(=O)₂-CH₂CH₃, -S(=O)₂-CH(CH₃)₂, -S(=O)₂-N(CH₃)₂, -CH₂CH₂OH, -C(=O)-C(OH)(CH₃)CF₃, -C(=O)-циклопропил, -CH₂CH₂CN, циклопропан, циклопентан, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин, -CH₂C₃H₅, -CH₂-тетрагидрофуран, -C(=O)-(1-метилпиперидин-3-ил), -C(=O)-CF₃, -CH₂Si(CH₃)₃ или -CH₂-C₆H₅.

13. Соединение по п.10, где R^1 представляет собой $-CH_3$; каждый R^{1a} представляет собой водород; n представляет собой целое число, имеющее значение 2; каждый R^2 представляет собой CH_3O- и R^3 представляет собой $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$.

14. Соединение по п.10, где R^1 представляет собой $-CH_3$; каждый R^{1a} представляет собой водород; n представляет собой целое число, имеющее значение 2; каждый R^2 представляет собой CH_3O- ; R^3 представляет собой $-CH_2CH_2-CH_2-NHCH_2CF_3$.

15. Соединение по п.10, где R^1 представляет собой $-CH_3$; каждый R^{1a} представляет собой водород; n представляет собой целое число, имеющее значение 2; каждый R^2 представляет собой CH_3O- ; R^3 представляет собой $-CH_2CH_2NH_2$.

16. Соединение по п.1, представляющее собой $N-(3,5-диметоксифенил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-N'-(2,2,2-трифторэтил)пропан-1,3-диамин$.

17. Соединение по п.1, представляющее собой $N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин$.

18. Соединение по п.1, представляющее собой $N-(3,5-диметоксифенил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин$.

19. Соединение по п.1, представляющее собой фармацевтически приемлемую соль $N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина$.

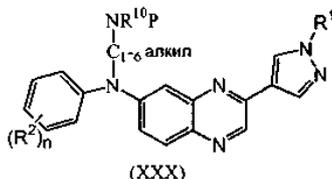
20. Комбинация соединения по любому из предшествующих пунктов с одним или несколькими противораковыми средствами.

21. Комбинация по п.20, где одно или несколько противораковых средств включает ингибитор киназы.

22. Продукт, содержащий в качестве первого активного ингредиента соединение по любому из пп.1-19 и в качестве дополнительного активного ингредиента одно или несколько противораковых средств в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения для лечения пациентов, страдающих от рака.

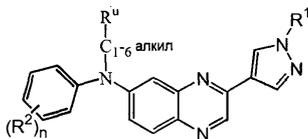
23. Продукт по п.22, где одно или несколько противораковых средств включают ингибитор киназы.

24. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, который включает удаление защиты в соединении формулы (XXX), где P представляет собой подходящую защитную группу, в присутствии подходящей кислоты:



где R^1 , R^2 , R^{10} и n имеют значения, определенные в п.1; и необязательно, затем преобразование одного соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I).

25. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, который включает взаимодействие соединения формулы (IX) или (IX')



(IX): R^u представляет собой $-O-S(=O)_2-CH_3$

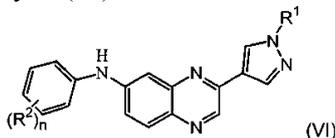
(IX'): R^u представляет собой Cl

или его защищенной формы с подходяще замещенным амином или его реакционноспособным производным в присутствии подходящего основания и/или в присутствии или в отсутствие растворителя,

где R^1 , R^2 , R^{10} и n имеют значения, определенные в п.1; и

необязательно, затем преобразование одного соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I).

26. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, который включает взаимодействие соединения формулы (VI)



или его защищенной формы с соединением формулы $W_6-C_{1-6}алкил-NR^{10}P$, где P представляет собой под-

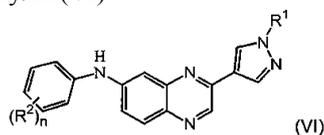
ходящую защитную группу и W_6 представляет собой подходящую удаляемую группу,

в присутствии подходящего основания и подходящего растворителя с последующим удалением P и необязательным удалением любой дополнительной присутствующей защитной группы,

где R^1 , R^2 , R^{10} и n имеют значения, определенные в п.1; и

необязательно, затем преобразование одного соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I).

27. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, который включает взаимодействие соединения формулы (VI)



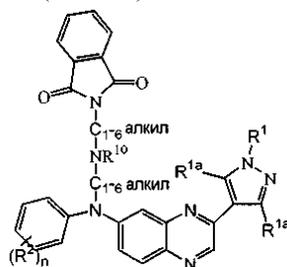
или его защищенной формы с соединением формулы W_6 - C_{1-6} алкил-NHR¹⁰, где W_6 представляет собой подходящую удаляемую группу,

в присутствии подходящего основания и подходящего растворителя,

где R^1 , R^2 , R^{10} и n имеют значения, определенные в п.1; и

необязательно, затем преобразование одного соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I).

28. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, который включает взаимодействие соединения формулы (XXXVI)



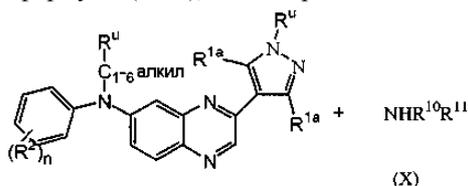
с гидразином в присутствии подходящего растворителя,

где R^1 , R^2 , R^{10} и n имеют значения, определенные в п.1; и

необязательно, затем преобразование одного соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I).

29. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, который включает

взаимодействие соединения формулы (IX-1), где R^u представляет собой $-O-S(=O)_2-CH_3$



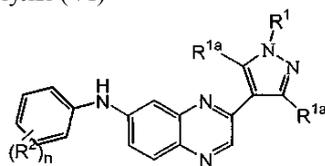
с промежуточным соединением формулы (X) в присутствии подходящего растворителя,

где R^1 , R^2 , R^{10} и n имеют значения, определенные в п.1; и

необязательно, затем преобразование одного соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I).

30. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, который включает

взаимодействие соединения формулы (VI)

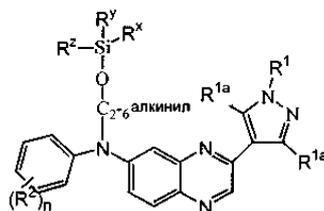


с промежуточным соединением формулы W_{11} - R^{3b} , где R^{3b} представляет собой необязательно замещенный C_{2-6} алкинил и W_{11} представляет собой подходящую удаляемую группу, в присутствии подходящего основания и подходящего растворителя,

где R^1 , R^2 , R^{10} и n имеют значения, определенные в п.1; и

необязательно, затем преобразование одного соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I).

31. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, который включает взаимодействие соединения формулы (VIII'), где R^x и R^y представляют собой C_{1-4} алкил и R^z представляет собой C_{1-4} алкил или фенил



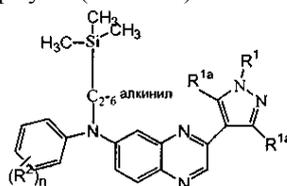
(VIII')

с подходящей кислотой в присутствии подходящего растворителя,

где R^1 , R^2 , R^{10} и n имеют значения, определенные в п.1; и

необязательно, затем преобразование одного соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I).

32. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, который включает удаление защиты у соединения формулы (XXXXII)



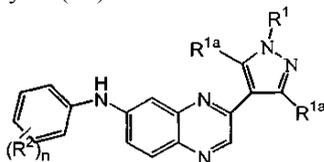
(XXXXII)

в присутствии подходящего основания и подходящего растворителя,

где R^1 , R^2 , R^{10} и n имеют значения, определенные в п.1; и

необязательно, затем преобразование одного соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I).

33. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, который включает взаимодействие соединения формулы (VI)



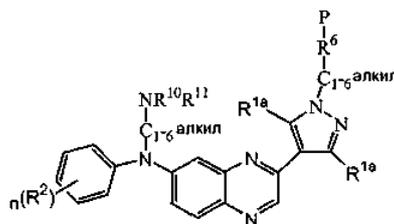
(VI)

с ди(C_{1-6} алкил)винилфосфонатом в присутствии подходящего катализатора и подходящего растворителя,

где R^1 , R^2 , R^{10} и n имеют значения, определенные в п.1; и

необязательно, затем преобразование одного соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I).

34. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, который включает удаление защиты у соединения формулы (XXXXI), где P представляет подходящую защитную группу:



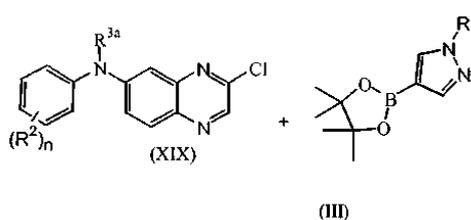
(XXXXI)

в присутствии подходящего основания и подходящего растворителя,

где R^1 , R^2 , R^{10} и n имеют значения, определенные в п.1; и

необязательно, затем преобразование одного соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I).

35. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, который включает взаимодействие соединения формулы (XIX) с соединением формулы (III), где R^{3a} представляет обязательно замещенный C₁₋₆алкил:

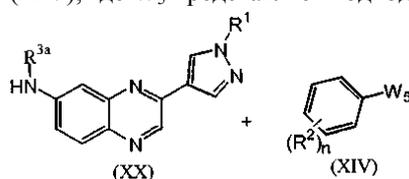


в присутствии подходящего катализатора, подходящего лиганда, подходящего основания и подходящего растворителя,

где R¹, R², R¹⁰ и n имеют значения, определенные в п.1; и

необязательно, затем преобразование одного соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I).

36. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, который включает взаимодействие соединения формулы (XX), где R^{3a} представляет собой обязательно замещенный C₁₋₆алкил, с соединением формулы (XIV), где W₅ представляет подходящую удаляемую группу:

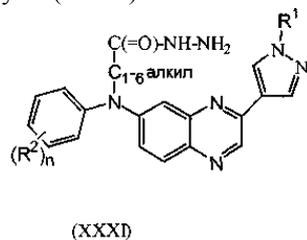


в присутствии подходящего катализатора, подходящего лиганда, подходящего основания и подходящего растворителя,

где R¹, R², R¹⁰ и n имеют значения, определенные в п.1; и

необязательно, затем преобразование одного соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I).

37. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, который включает взаимодействие соединения формулы (XXXI)



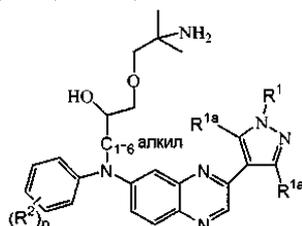
с W₈-CN, где W₈ представляет собой подходящую удаляемую группу,

в присутствии подходящего основания и подходящего растворителя,

где R¹, R², R¹⁰ и n имеют значения, определенные в п.1; и

необязательно, затем преобразование одного соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I).

38. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, который включает взаимодействие соединения формулы (XXXV)



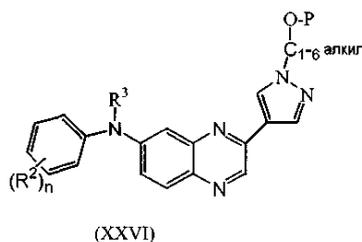
с подходящим основанием в присутствии подходящего растворителя,

где R¹, R², R¹⁰ и n имеют значения, определенные в п.1; и

необязательно, затем преобразование одного соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I).

39. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, который включает

удаление защиты у соединения формулы (XXVI), где Р представляет собой подходящую защитную группу:

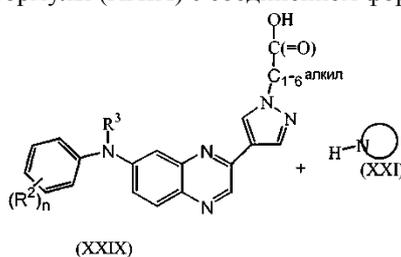


в присутствии подходящей кислоты или подходящего агента десилилирования и подходящего растворителя,

где R^1 , R^2 , R^{10} и n имеют значения, определенные в п.1; и

необязательно, затем преобразование одного соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I).

40. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, который включает взаимодействие соединения формулы (XXIX) с соединением формулы (XXI):

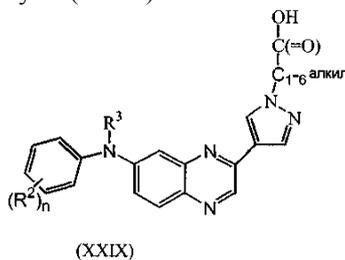


в присутствии подходящих агентов пептидного связывания,

где R^1 , R^2 , R^{10} и n имеют значения, определенные в п.1; и

необязательно, затем преобразование одного соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I).

41. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, который включает взаимодействие соединения формулы (XXIX)



с NHR^4R^5 в присутствии подходящих агентов пептидного связывания и подходящего основания и подходящего растворителя,

где R^1 , R^2 , R^{10} и n имеют значения, определенные в п.1; и

необязательно, затем преобразование одного соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I).

42. Способ по п.25, где подходяще замещенный амин или его реакционноспособное производное выбран(о) из $\text{NHR}^{10}\text{R}^{11}$ (X), NHR^{10}P (X-a) или подходящего азотсодержащего кольца, охватываемого определением R^9 по п.1, $\text{H}-\text{N}$ (XXI), где R^9 , R^{10} и R^{11} имеют значения, определенные в п.1, и Р представляет собой подходящую защитную группу.

43. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по любому из пп.1-19.

44. Применение соединения по любому из пп.1-19 в профилактике или лечении заболевания или состояния, опосредованного FGFR киназой.

45. Применение соединения по любому из пп.1-19 в профилактике или лечении рака.

46. Применение соединения по любому из пп.1-19 для получения лекарственного средства для профилактики или лечения заболевания или состояния, опосредованного FGFR киназой.

47. Применение соединения по любому из пп.1-19 для получения лекарственного средства для профилактики или лечения рака.

48. Применение по п.47 для лечения рака, где рак выбирают из множественной миеломы, миело-пролиферативных расстройств, эндометриального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, рака легкого, рака яичника, рака молочной железы, гастрального рака, колоректального рака и оральной сквамозно-клеточной карциномы.

49. Применение по п.47 для лечения рака, где рак выбирают из рака легкого, сквамозно-клеточной

карциномы, рака печени, рака почки, рака молочной железы, рака прямой кишки, колоректального рака, рака предстательной железы.

50. Применение по п.47 для лечения рака, где рак представляет собой NSCLC.

51. Применение по п.48, где рак представляет собой множественную миелому.

52. Применение по п.51, где рак представляет собой положительную множественную миелому с t(4; 14) транслокацией.

53. Применение по п.48, где рак представляет собой рак мочевого пузыря.

54. Применение по п.53, где рак представляет собой рак мочевого пузыря с FGFR3 хромосомной транслокацией.

55. Применение по п.53, где рак представляет собой рак мочевого пузыря с FGFR3 точечной мутацией.

56. Применение по п.47, где рак представляет собой опухоль с мутантом FGFR1, FGFR2, FGFR3 или FGFR4.

57. Применение по п.47, где рак представляет собой опухоль с мутантом с приобретенными функциями FGFR2 или FGFR3.

58. Применение по п.47, где рак представляет собой опухоль с чрезмерной экспрессией FGFR1.

59. Применение по п.47, где рак представляет собой уротелиальную карциному.

60. Применение соединения по любому из пп.1-19 для получения лекарственного средства для профилактики или лечения карциномы, где карцинома представляет собой карциному мочевого пузыря, молочной железы, прямой кишки, почки, эпидермиса, печени, легкого, пищевода, головы и шеи, желчного пузыря, яичника, поджелудочной железы, желудка, желудочно-кишечный (также известный как гастроинтестинальный) рак, рак шейки матки, эндометрия, щитовидной железы, предстательной железы или кожи; гематопозитической опухоли лимфоидного происхождения; гематопозитической опухоли миелоидного происхождения; множественной миеломы; фолликулярного рака щитовидной железы; опухоли мезенхимального происхождения; опухоли центральной или периферической нервной системы; меланомы; саркомы; тератокарциномы; остеосаркомы; пигментной ксеродермы; кератоктантомы или саркомы Капоши.

61. Применение по п.60 для лечения мультиформной глиобластомы.

62. Применение по п.60 для лечения аденокарциномы легкого, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточной карциномы легкого.

63. Применение соединения по любому из пп.1-19 для лечения рака в комбинации с одним или несколькими противораковыми средствами.

64. Применение соединения по любому из пп.1-19 для лечения рака в комбинации с одним или несколькими противораковыми средствами, где одно или несколько противораковых средств включают ингибитор киназы.

