

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201591420** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2016.02.29

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)
C07D 475/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2014.03.14

(54) **ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) 61/793,113; 14305361.9

(32) 2013.03.15; 2014.03.13

(33) US; EP

(86) PCT/US2014/029270

(87) WO 2014/144737 2014.09.18

(71) Заявитель:

**СЕЛДЖЕН АВИЛОМИКС РИСЕРЧ,
ИНК. (US); САНОФИ (FR)**

(72) Изобретатель:

**Д'Агостино Лаура Акуллиан, Сжин
Роберт Тжин Тхам, Ниу Декианг,
Макдоналд Джозеф Джон, Чжу
Чжэньдон, Лю Хайбо, Маздиясни
Ормоз, Петтер Расселл К., Сингх
Джасвиндер, Барраг Матье, Гросс
Александр, Мунсон Марк, Харви
Даррен, Сколте Эндрю, Маниар
Сахин (US)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложены соединения, подходящие для применения в качестве ингибиторов протеинкиназ, их фармацевтически приемлемые композиции и способы их применения.

A1

201591420

201591420

A1

ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

5 [0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 61/793113, поданной 15 марта 2013, и заявки на европейский патент № EP14305361, поданной 13 марта 2014, содержание каждой из которых включено в настоящую заявку в полном объеме посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

10 [0002] Настоящее изобретение относится к соединениям, подходящим для применения в качестве ингибиторов протеинкиназ. В настоящем изобретении также предложены фармацевтически приемлемые композиции, содержащие соединения согласно настоящему изобретению, и способы применения указанных композиций для лечения различных расстройств.

15

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Поиску новых терапевтических агентов в последние годы значительно содействовало лучшее понимание структуры ферментов и других биомолекул, связанных с заболеваниями. Одним из классов ферментов, которые являются объектом обширных исследований, являются протеинкиназы.

20

[0004] Протеинкиназы представляют собой большое семейство структурно родственных ферментов, которые отвечают за управление различными процессами переноса сигналов в клетках. На основании сохранения структуры и каталитической функции полагают, что протеинкиназы произошли от общего предкового гена. Почти все киназы содержат схожий каталитический домен из 250-300 аминокислот. Киназы могут быть классифицированы на семейства по субстратам, которые они фосфорилируют (например, протеин-тирозин, протеин-серин/треонин, липиды и т.д.).

25

[0005] В целом, протеинкиназы опосредуют внутриклеточные сигнальные пути путем воздействия на перенос фосфорила от трифосфата нуклеозида к белковому акцептору, который задействован в сигнальном пути. Прохождение указанного фосфорилирования действует как молекулярный выключатель, который может модулировать или

30

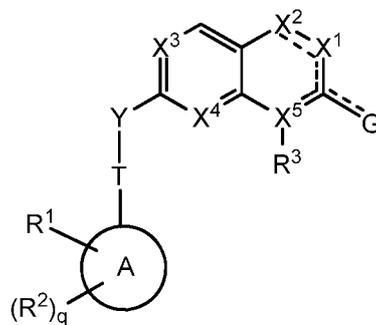
регулировать биологическую функцию белковой мишени. Указанное фосфорилирование в конечном счете запускается в ответ на ряд внеклеточных и иных стимулов. Примеры указанных стимулов включают стрессовые сигналы, полученные из окружающей среды, и химические стрессовые сигналы (например, осмотический шок, тепловой шок, ультрафиолетовое излучение, бактериальный эндотоксин и H_2O_2), цитокины (например, интерлейкин-1 (IL-1) и фактор некроза опухоли α (ФНО- α)) и факторы роста (например, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и фактор роста фибробластов (FGF)). Внеклеточный стимул может оказывать влияние на один или более клеточных ответов, связанных с ростом, миграцией, дифференцировкой клеток, секрецией гормонов, активацией факторов транскрипции, сокращением мышц, метаболизмом глюкозы, контролем синтеза белков и регуляцией клеточного цикла.

[0006] Многие заболевания связаны с патологическими клеточными реакциями, вызванными процессами, опосредованными протеинкиназами, как описано выше. Указанные заболевания включают, но не ограничиваются ими, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, заболевания костей, метаболические заболевания, неврологические и нейродегенеративные заболевания, рак, сердечно-сосудистые заболевания, аллергии и астму, болезнь Альцгеймера и гормональные заболевания. Соответственно, существует потребность в нахождении ингибиторов протеинкиназ, подходящих для применения в качестве терапевтических агентов.

20

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] Было установлено, что соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции являются эффективными в качестве ингибиторов одной или более протеинкиназ. Такие соединения имеют общую формулу I:



25

I

2

или представляют собой фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, где каждый из колец A, R¹, R², R³, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, G, Y, T и q является таким, как определено и описано в вариантах реализации согласно настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой активную группу.

5 [0008] Соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции подходят для применения для лечения различных заболеваний, расстройств или состояний, связанных с патологическими клеточными реакциями, вызванными процессами, опосредованными протеинкиназами. Такие заболевания, расстройства или состояния включают заболевания, расстройства или состояния,
10 описанные в настоящей заявке.

[0009] Соединения, предложенные в настоящем изобретении, также подходят для применения для изучения киназ в биологических и патологических явлениях; для изучения внутриклеточных путей передачи сигналов, опосредованных такими киназами; и для сравнительной оценки новых ингибиторов киназ.

15

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0010] **Фигура 1:** Изменение массы FGFR4 под действием I-1.

[0011] **Фигура 2:** Данные, показывающие, что соединение I-69 обладает долгосрочным действием (PDA) в отношении сигнальной системы pFGFR4 в клетках
20 MDA-MB-453 в соответствии со скоростью повторного синтеза FGFR4.

[0012] **Фигура 3:** Данные, показывающие, что соединение I-1 обладает PDA в отношении сигнальной системы pFGFR4 в клетках MDA-MB-453 в соответствии со скоростью повторного синтеза FGFR4, тогда как, его нековалентный обратимый аналог I-234 не обладает PDA.

25 [0013] **Фигура 4:** Аминокислотная последовательность FGFR4 (SEQ ID NO. 1).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТОВ РЕАЛИЗАЦИИ

1. *Общее описание соединений согласно настоящему изобретению*

[0014] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложены
30 необратимые ингибиторы FGFR4. В некоторых вариантах реализации такие соединения включают соединения формул, описанных в настоящей заявке, или их фармацевтически

приемлемые соли, где каждая из переменных является такой, как определено и описано в настоящей заявке.

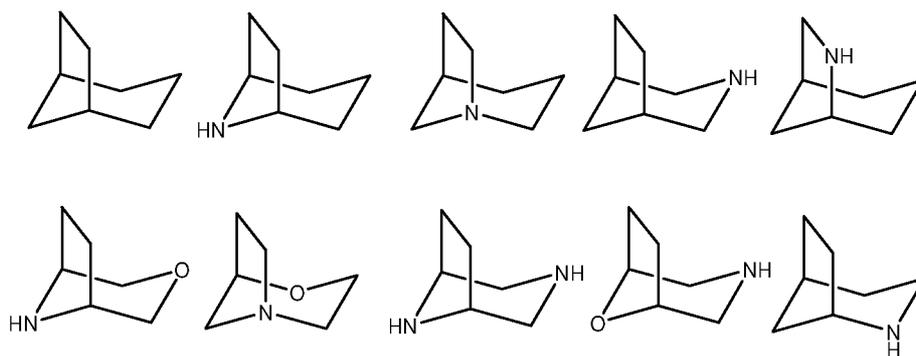
2. Соединения и определения

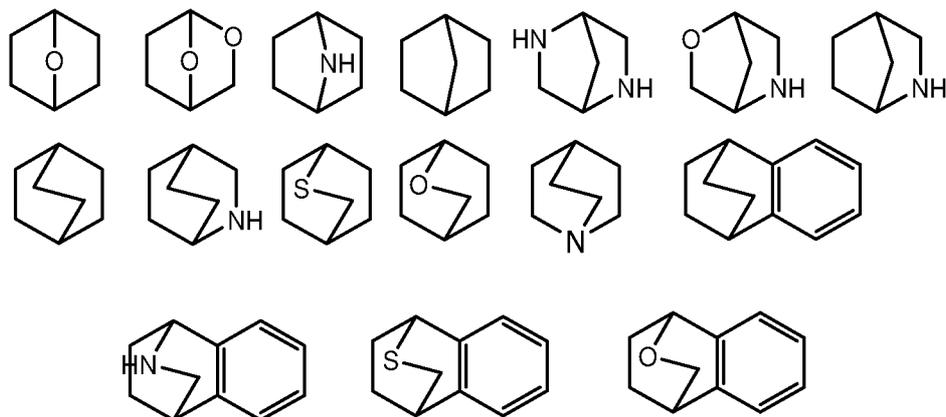
5 [0015] Соединения согласно настоящему изобретению включают соединения, описанные выше и дополнительно проиллюстрированные классами, подклассами и видами, представленными в настоящей заявке. Согласно настоящей заявке следует использовать следующие определения, если не указано иное. Для задач настоящего изобретения химические элементы определены в соответствии с Периодической таблицей элементов в версии CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, общие 10 принципы органической химии описаны в «Organic Chemistry», Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и «March's Advanced Organic Chemistry», 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, содержания которых включены в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

15 [0016] Термин «алифатический» или «алифатическая группа», применяемый в настоящей заявке, означает линейную (т.е. неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной или содержит одно или более ненасыщенных звеньев, или моноциклический углеводород или бициклический углеводород, который является полностью насыщенным или содержит одно или более ненасыщенных звеньев, но не является ароматическим (и 20 также в настоящей заявке называется «карбоциклом», «циклоалифатическим» или «циклоалкилом»), который имеет одно место присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алифатические группы содержат 1-5 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы 25 содержат 1-4 алифатических атома углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-3 алифатических атома углерода, и в других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-2 алифатических атома углерода. В некоторых вариантах реализации «циклоалифатический» (или «карбоцикл» или «циклоалкил») относится к моноциклическому C₃-C₆ углеводороду, который является 30 полностью насыщенным или содержит одно или более ненасыщенных звеньев, но не является ароматическим, и имеет одно место присоединения к остальной части молекулы.

Примерами алифатических групп являются линейные или разветвленные, насыщенные или ненасыщенные алкильные, алкенильные, алкинильные группы и их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

[0017] Термин «мостиковая бициклическая», применяемый в настоящей заявке, относится к любой бициклической кольцевой системе, т.е. карбоциклической или гетероциклической, насыщенной или частично ненасыщенной, содержащей по меньшей мере одну мостиковую связь. Согласно определению ИЮПАК «мостиковая связь» представляет собой неразветвленную цепь атомов, или атом или валентную связь, соединяющую две группы на концах мостиковой связи, где «группа на конце мостиковой связи» представляет собой любой скелетный атом кольцевой системы, который связан с тремя или более скелетными атомами скелетными атомами (за исключением атомов водорода). В некоторых вариантах реализации мостиковая бициклическая группа содержит 7-12 кольцевых атомов и 0-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Такие мостиковые бициклические группы хорошо известны в данной области техники и включают группы, указанные ниже, где каждая из групп присоединена к остальной части молекулы по любому замещаемому атому углерода или азота. Если не указано иное, мостиковая бициклическая группа возможно замещена одним или более заместителями, указанными для алифатических групп. Дополнительно или альтернативно любой из замещаемых атомов азота мостиковой бициклической группы является возможно замещенным. Примеры мостиковых бициклов включают:





[0018] Термин «низший алкил» относится к C_{1-4} линейной или разветвленной алкильной группе. Примерами низших алкильных групп являются метил, этил, пропи́л, изопропил, бутил, изобутил и *трет*-бутил.

5 **[0019]** Термин «низший галогеналкил» относится к C_{1-4} линейной или разветвленной алкильной группе, замещенной одним или более атомами галогенов.

[0020] Термин «гетероатом» означает один или более из кислорода, серы, азота или фосфора (включая любые окисленные формы азота, серы или фосфора; четвертичную форму любого азотистого основания или замещаемый азот гетероциклического кольца, например N (как в 3,4-дигидро-2*H*-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR^+ (как в N-замещенном пирролидиниле)).

10

[0021] Термин «ненасыщенный», применяемый в настоящей заявке, означает, что фрагмент содержит одно или более ненасыщенных звеньев.

[0022] Термин «бивалентная C_{1-8} (или C_{1-6}) насыщенная или ненасыщенная, линейная или разветвленная, углеводородная цепь», применяемый в настоящей заявке, относится к бивалентной алкиленовой, алкениленовой и алкиниленовой цепям, которые являются линейными или разветвленными, как определено в настоящей заявке.

15

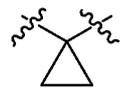
[0023] Термин «алкилен» относится к бивалентной алкильной группе. «Алкиленовая цепь» представляет собой полиметиленовую группу, т.е. $-(CH_2)_n-$, в которой n представляет собой положительное целое число, предпочтительно от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3. Замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, в которой один или более метиленовых атомов водорода заменены на заместители. Подходящие заместители включают заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы.

20

[0024] Термин «алкенилен» относится к бивалентной алкенильной группе. Замещенная алкениленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь и в которой один или более атомов водорода заменены на заместители. Подходящие заместители включают заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы.

[0025] Термин «циклопропиленил», применяемый в настоящей заявке, относится к

бивалентной циклопропильной группе следующей структуры:



[0026] Термин «галоген» означает F, Cl, Br или I.

[0027] Термин «арил», используемый отдельно или в качестве части большего фрагмента в «аралкиле», «аралкокси» или «арилоксиалкиле», относится к моноциклическим и бициклическим кольцевым системам, содержащим от пяти до четырнадцати кольцевых атомов, где по меньшей мере одно из колец в системе является ароматическим, и где каждое из колец в системе содержит от трех до семи кольцевых атомов. Термин «арил» используют взаимозаменяемо с термином «арильное кольцо». В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения «арил» относится к ароматической кольцевой системе. Примерами арильных групп являются фенил, бифенил, нафтил, антрацил и т.п., которые возможно содержат один или более заместителей. Также в объем термина «арил», применяемого в настоящей заявке, входят группы, в которых ароматическое кольцо конденсировано с одним или более неароматическими кольцами, такие как инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил и т.п.

[0028] Термины «гетероарил» и «гетероар-», используемые отдельно или в качестве частей большего фрагмента, например «гетероаралкил» или «гетероаралкокси», относятся к группам, содержащим от 5 до 10 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6 или 9 кольцевых атомов; содержащим 6, 10 или 14 π -электронов, распределенных в циклической системе; и содержащим, помимо атомов углерода, от одного до пяти гетероатомов. Термин «гетероатом» относится к азоту, кислороду или сере и включает любые окисленные формы азота или серы и любые четвертичные формы азотистых оснований. Гетероарильные группы включают, без ограничений, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил,

оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуридил, нафтиридирил и птеридинил. Термины «гетероарил» и «гетероар-», применяемые в настоящей заявке, также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или более арильными, циклоалифатическими или гетероциклическими кольцами, в которых радикал или место присоединения находится в гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазазол, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4*H*-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4*H*)-он. Гетероарильная группа может являться моно- или бициклической. Термин «гетероарил» используют взаимозаменяемо с терминами «гетероарильное кольцо», «гетероарильная группа» или «гетероароматический», любой из которых включает кольца, которые являются возможно замещенными. Термин «гетероаралкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероарилом, где алкиль и гетероарильный фрагменты независимо являются возможно замещенными.

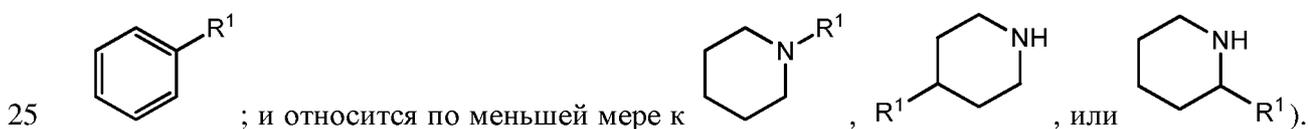
[0029] Термины «гетероцикл», «гетероцикл», «гетероциклический радикал» и «гетероциклическое кольцо», используются в настоящей заявке взаимозаменяемо и относятся к стабильному 5–7-членному моноциклическому или 7–10-членному бициклическому фрагменту, который является насыщенным или частично ненасыщенным и содержит, помимо атомов углерода, один или более, предпочтительно от одного до четырех, гетероатомов, определенных выше. В контексте кольцевых атомов гетероцикла термин «азот» включает замещенный азот. Например, в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, содержащем 0–3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы или азота, азот представляет собой N (как в 3,4-дигидро-2*H*-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или ⁺NR (как в N-замещенном пирролидиниле).

[0030] Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к своей боковой группе по любому из гетероатомов или атомов углерода, которые обеспечивают получение стабильной структуры, и любой из кольцевых атомов может являться возможно замещенным. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, без ограничений, тетрагидрофуранил,

тетрагидротиофенил, пирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, diaзепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклильное кольцо», «гетероциклическая группа», «гетероциклический фрагмент» и «гетероциклический радикал» используются в настоящей заявке взаимозаменяемо и также включают группы, в которых гетероциклильное кольцо конденсировано с одним или более арильными, гетероарильными или циклоалифатическими кольцами, такие как индолинил, 3*H*-индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил, в которых радикал или место присоединения находится в гетероциклильном кольце. Гетероциклильная группа может являться моно- или бициклической. Термин «гетероциклилалкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероциклилом, где алкильный и гетероциклильный фрагменты независимо являются возможно замещенными.

[0031] Термин «частично ненасыщенный», применяемый в настоящей заявке, относится к кольцевому фрагменту, который содержит по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Термин «частично ненасыщенный» охватывает кольца, имеющие несколько участков ненасыщенности, но не включает арильные или гетероарильные фрагменты, определенные в настоящей заявке.

[0032] Как описано в настоящей заявке, некоторые соединения согласно настоящему изобретению содержат «частично замещенные» фрагменты. В целом, термин «замещенный», независимо от наличия предшествующего термина «возможно», означает, что один или более атомы водорода указанного фрагмента заменены на подходящий заместитель. «Замещенный» применяют к одному или более атомам водорода, которые явно или неявно представлены в структуре (например, относится по меньшей мере к



Если не указано иное, «возможно замещенная» группа содержит подходящий заместитель в каждом замещаемом положении группы, и если более одного положения в указанной структуре замещено более, чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместители в каждом положении могут быть одинаковыми или различными. Комбинации заместителей, предусмотренные настоящим изобретением, являются предпочтительными,

поскольку приводят к получению стабильных или химически допустимым соединениям. Термин «стабильный», применяемый в настоящей заявке, относится к соединениям, которые по существу не изменяются под воздействием условий, требуемых для их получения, детектирования и, в некоторых вариантах реализации, их выделения, очистки и применения для одной или более целей, описанных в настоящей заявке.

[0033] Подходящие одновалентные заместители для замещаемых атомов углерода «возможно замещенной» группы независимо представляют собой галоген; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, который возможно замещен R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, который возможно замещен R° ; $-\text{CH}=\text{CHPh}$, который возможно замещен R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -пиридил, который возможно замещен R° ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(\text{C}_{1-4}$ линейный или разветвленный алкилен) $\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; или $-(\text{C}_{1-4}$ линейный или разветвленный алкилен) $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, где каждый из R° возможно замещен, как описано ниже, и независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, $-\text{CH}_2$ - (5-6-членное гетероарильное кольцо) или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, независимо от вышеуказанного определения, два независимых R° совместно с промежуточным(и) атомом(ами) образуют 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, которые возможно замещены, как определено ниже.

[0034] Подходящие одновалентные заместители для R° (или кольца, образованного двумя независимыми R° совместно с промежуточными атомами) независимо представляют собой галоген, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(\text{галоген}R^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(\text{галоген}R^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(C_{1-4}$ линейный или разветвленный алкилен) $C(O)OR^\bullet$ или $-SSR^\bullet$, где каждый из R^\bullet является незамещенным или, при наличии предшествующего термина «галоген», замещен только одним или более галогенами и независимо выбран из C_{1-4} алифатической группы, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5–6–членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0–4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие бивалентные заместители для насыщенного атома углерода в R° включают $=O$ и $=S$.

[0035] Подходящие бивалентные заместители для насыщенного атома углерода «возможно замещенной» группы включают следующие: $=O$, $=S$, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ или $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, где каждый из R^* независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, которая замещена, как определено ниже, или незамещенного 5–6–членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0–4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие бивалентные заместители, которые связываются с соседними замещаемыми атомами углерода, «возможно замещенной» группы, включают: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, где каждый из R^* независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, которая замещена, как определено ниже, или незамещенного 5–6–членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0–4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0036] Подходящие заместители для алифатической группы в R^* включают галоген, $-R^\bullet$, $-(\text{галоген}R^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(\text{галоген}R^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$ или $-NO_2$, где каждый из R^\bullet является незамещенным или, при наличии предшествующего термина «галоген-», замещен только одним или более галогенами и независимо представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5–

6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0037] Подходящие заместители для замещаемого атома азота «возможно замещенной» группы включают $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$ или $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; где каждый из R^\dagger независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, которая возможно замещена, как определено ниже, незамещенный $-OPh$ или незамещенное 5–6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, независимо от вышеуказанного определения, два независимых R^\dagger совместно с промежуточным(и) атомом(ами) образуют незамещенное 3–12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0–4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0038] Подходящие заместители для алифатической группы в R^\dagger независимо представляют собой галоген, $-R^\bullet$, $-(\text{галоген}R^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(\text{галоген}R^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$ или $-NO_2$, где каждый из R^\bullet является незамещенным или, при наличии предшествующего термина «галоген-», замещен только одним или более галогенами и независимо представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5–6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0039] Термин «фармацевтически приемлемая соль», применяемый в настоящей заявке, относится к солям, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для приведения в контакт с тканями человека и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п. и демонстрируют разумное отношение польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, С. М. Берг (S. M. Berge) с соавторами детально описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19, включенном в настоящую заявку посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически

приемлемых, нетоксичных солей присоединения кислоты являются соли аминогруппы, образованные с участием неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с участием органических кислот, таких как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с применением других способов, используемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспарат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, *n*-толуолсульфонат, ундеканоат, валерат и т.п.

[0040] Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}\text{алкила})_4$. Типичные соли щелочных металлов или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли, когда это целесообразно, включают нетоксичные соли на основе катионов аммония, четвертичного аммония и аминов, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, сульфонат низшего алкила и арилсульфонат.

[0041] Если не указано иное, структуры, представленные в настоящей заявке, также включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы структур; например, R- и S-конфигурации для каждого из асимметричных центров, Z- и E-изомеры, образованные двойными связями, и конформационные Z- и E-изомеры. Таким образом, индивидуальные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси представленных соединений включены в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений согласно

настоящему изобретению включены в объем настоящего изобретения. Кроме того, если не указано иное, структуры, представленные в настоящей заявке, также включают соединения, которые отличаются только присутствием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие представленные структуры, в том числе с заменой водорода на дейтерий или тритий или заменой углерода на ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный углерод, включены в объем настоящего изобретения. Такие соединения подходят для применения, например, в качестве аналитических средств, в качестве зондов в биологических исследованиях или в качестве терапевтических агентов в соответствии с настоящим изобретением. В некоторых вариантах реализации группа R^1 содержит один или более атомов дейтерия.

[0042] Термин «необратимый» или «необратимый ингибитор», применяемый в настоящей заявке, относится к ингибитору (т.е. соединению), который способен по существу необратимо ковалентно связываться с целевой протеинкиназой. Т.е. тогда, как обратимый ингибитор способен связываться (но, как правило, не способен образовывать ковалентную связь) с целевой протеинкиназой и, следовательно, может отделяться от целевой протеинкиназы, необратимый ингибитор остается по существу связан с целевой протеинкиназой после образования ковалентной связи. Необратимые ингибиторы обычно демонстрируют *зависимость от времени*, в результате чего степень ингибирования возрастает с увеличением времени, в течение которого ингибитор находится в контакте с ферментов. В некоторых вариантах реализации необратимый ингибитор остается по существу связан с киназой после образования ковалентной связи и остается связан в течение периода времени, который превышает время жизни белка.

[0043] Способы выявления действия соединения в качестве необратимого ингибитора известны специалистам в данной области техники. Указанные способы включают, но не ограничиваются ими, кинетический ферментный анализ профиля ингибирования соединения с использованием протеинкиназной мишени, применение масс-спектрометрии белковой мишени, модифицированной в присутствии соединения-ингибитора, эксперименты с использованием прерывистого воздействия, включающие так называемый «период вымывания», и применением меток, таких как радиомеченный ингибитор для подтверждения ковалентной модификации фермента, а также другие способы, известные специалистам в данной области техники.

[0044] Специалисты в данной области техники должны понимать, что определенные реакционноспособные функциональные группы могут действовать как «активные группы». Согласно настоящему описанию термин «активная группа» относится к функциональной группе, содержащейся в соединении согласно настоящему изобретению, где указанная функциональная группа способна образовывать ковалентную связь с остатком аминокислоты (такой как цистеин, лизин, гистидин, или с другими остатками, для которых возможна ковалентная модификация), присутствующим в связывающем кармане белковой мишени, и тем самым необратимым образом ингибировать белок. Следует понимать, что группа -L-Y такая, как определено и описано в настоящей заявке, обеспечивает указанные активные группы для ковалентного и необратимого ингибирования белка. В определенных случаях вместо активных групп применяют «предшественники активных концевых групп». Указанные предшественники активных групп превращаются в активную группу *in vivo* или *in vitro*.

[0045] Термин «ингибитор», применяемый в настоящей заявке, обозначает соединение, которое связывается с и/или ингибирует целевую протеинкиназу с измеримой афинностью. В некоторых вариантах реализации ингибитор имеет IC_{50} и/или константу связывания меньше чем примерно 50 мкМ, меньше чем примерно 1 мкМ, меньше чем примерно 500 нМ, меньше чем примерно 100 нМ или меньше чем примерно 10 нМ.

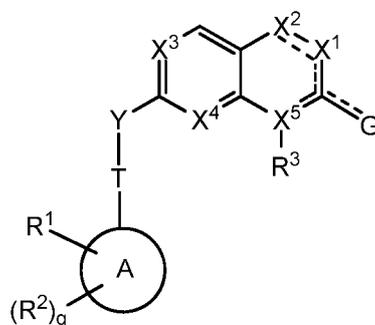
[0046] Термины «измеримая аффинность» и «заметно ингибирует», применяемые в настоящей заявке, обозначают измеримое изменение активности FGFR4 между образцом, содержащим соединение согласно настоящему изобретению или композицию указанных соединений и FGFR4, и эквивалентным образцом, содержащим FGFR4 при отсутствии указанного соединения или композиции указанных соединений.

[0047] Настоящее изобретение предусматривает только комбинации заместителей и переменных, которые обеспечивают образование стабильных соединений. Термин «стабильный», применяемый в настоящей заявке, относится к соединениям, которые обладают стабильностью, достаточной для проведения процесса получения, и которые сохраняют целостность в течение периода времени, достаточного для использования соединений в целях, описанных в настоящей заявке (например, терапевтическое или профилактическое введение субъекту).

[0048] Перечисление списка химических групп в любом из определений переменных, представленных в настоящей заявке, включает определения данных переменных как в виде индивидуальных групп, так и в виде комбинаций перечисленных групп. Перечисление вариантов реализации для переменных, представленных в настоящей заявке, включает данные варианты реализации, как в виде индивидуальных вариантов реализации, так и в виде комбинаций с любыми другими вариантами реализации или их фрагментами.

3. Описание примеров соединений

[0049] В соответствии с одним из аспектов в настоящем изобретении предложено соединение формулы I,



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

- X^1 представляет собой $-NR^4$, N, $-CR^4R^{4'}$ или $-CR^4$;
- 15 X^2 представляет собой $-NR^5$, N, $-CR^5R^{5'}$ или $-CR^5$;
- X^3 представляет собой N или CR^6 ;
- X^4 представляет собой N или CR^7 ;
- X^5 представляет собой N, C или CH; где по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 или X^5 представляет собой N;
- 20 G представляет собой H, O, OR или $N(R)(R)$;
- кольцо A представляет собой возможно замещенную группу, выбранную из фенила, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 4-7-членного насыщенного или
- 25 частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-4 гетероатомов,

- независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 7-10-членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца;
- каждый из R независимо представляет собой водород или возможно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆ алифатической группы, фенила, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или
- 5
- 10 две группы R у одного атома азота совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 0-2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 4-7-членное гетероарильное кольцо, содержащее 0-4 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;
- 15 R¹ представляет собой активную группу; где R¹ присоединен к атому, смежному с атомом, присоединенному к T;
- каждый из R² независимо представляет собой -R, галоген, -галогеналкил, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R или -N(R)₂;
- 20 R³ представляет собой водород, C₂₋₆ алкенил, -W-Cy или C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил возможно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, -CN, оксо, -OR' или -C(O)O(C₁₋₆ алкила);
- W отсутствует или представляет собой бивалентную C₁₋₃ алкиленовую цепь, возможно замещенную одним или более R'', и где одно метиленовое звено в W возможно
- 25 заменено на -O-, -S- или -NR'-;
- каждый из R' независимо представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;
- каждый из R'' независимо представляет собой галоген или C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил возможно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, -CN, оксо или -OR';
- 30 Cy представляет собой фенил, C₃₋₇ циклоалкил или 3-7-членное моноциклическое или 5-10-членное бициклическое насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное

кольцо, содержащее 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где Су возможно замещен 1-3 R^x;

каждый из R^x независимо представляет собой H, -CN, оксо, -NH₂, C₁₋₆ алкил, галоген, -OR', -N(R')₂, -NHC(O)(C₁₋₆ алкил), -C(O)N(R')₂, -C(O)O(C₁₋₆ алкил), -NHSO₂(C₁₋₆ алкил) или -SO₂N(R')₂;

или R³ отсутствует, если это запрещено валентностью;

каждый из R⁴ и R^{4'} независимо представляет собой водород или возможно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆ алифатической группы, фенила, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, которое возможно является мостиковым, 4-7-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 7-10-членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, которое возможно является мостиковым;

каждый из R⁵ и R^{5'} независимо представляет собой -R, галоген, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R или -N(R)₂;

Y представляет собой O или NR^a;

R^a представляет собой водород или возможно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу;

T представляет собой ковалентную связь или бивалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C₁₋₆ углеводородную цепь, в которой одно или более метиленовых звеньев возможно заменены на -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)N(R)-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -N(R)SO₂- или -N(R)SO₂N(R)-;

q равняется 0-6; и

каждый из R⁶ и R⁷ независимо представляет собой -R, галоген, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R или -N(R)₂.

[0050] В некоторых вариантах реализации X¹ представляет собой -NR⁴. В некоторых вариантах реализации X¹ представляет собой N. В некоторых вариантах реализации X¹

представляет собой $-CR^4R^{4'}$. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-CR^4$.

5 [0051] В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой $-NR^5$. В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой N. В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой $-CR^5R^{5'}$. В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой $-CR^5$.

[0052] В некоторых вариантах реализации X^3 представляет собой N. В некоторых вариантах реализации X^3 представляет собой CR^6 .

10 [0053] В некоторых вариантах реализации X^4 представляет собой N. В некоторых вариантах реализации X^4 представляет собой CR^7 .

[0054] В некоторых вариантах реализации X^5 представляет собой N. В некоторых вариантах реализации X^5 представляет собой C. В некоторых вариантах реализации X^5 представляет собой CH.

15 [0055] В некоторых вариантах реализации G представляет собой H. В некоторых вариантах реализации G представляет собой O. В некоторых вариантах реализации G представляет собой OR. В некоторых вариантах реализации G представляет собой $N(R)(R)$.

[0056] В некоторых вариантах реализации G представляет собой OMe. В некоторых вариантах реализации G представляет собой NH_2 .

20 [0057] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой O. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой NR^a .

25 [0058] Как определено выше, кольцо A представляет собой возможно замещенную группу, выбранную из фенила, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 7-10-членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца.

30 [0059] В некоторых вариантах реализации кольцо A представляет собой возможно замещенную фенильную группу. В некоторых вариантах реализации кольцо A

представляет собой возможно замещенное 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой возможно замещенное 5-6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой возможно замещенное 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой возможно замещенное 7-10-членное бициклическое насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо.

[0060] В различных вариантах реализации кольцо А представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, адамантил, циклооктил, [3.3.0]бициклооктанил, [4.3.0]бициклононанил, [4.4.0]бициклодеканил, [2.2.2]бициклооктанил, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, тетрагидронафтил, акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, NH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2*H*,6*H*-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуро[2,3-*b*]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1*H*-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3*H*-индолил, изоиндолинил, изоиндоленил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил; 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридотиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2*H*-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4*H*-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 6*H*-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил,

1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил или ксантенил.

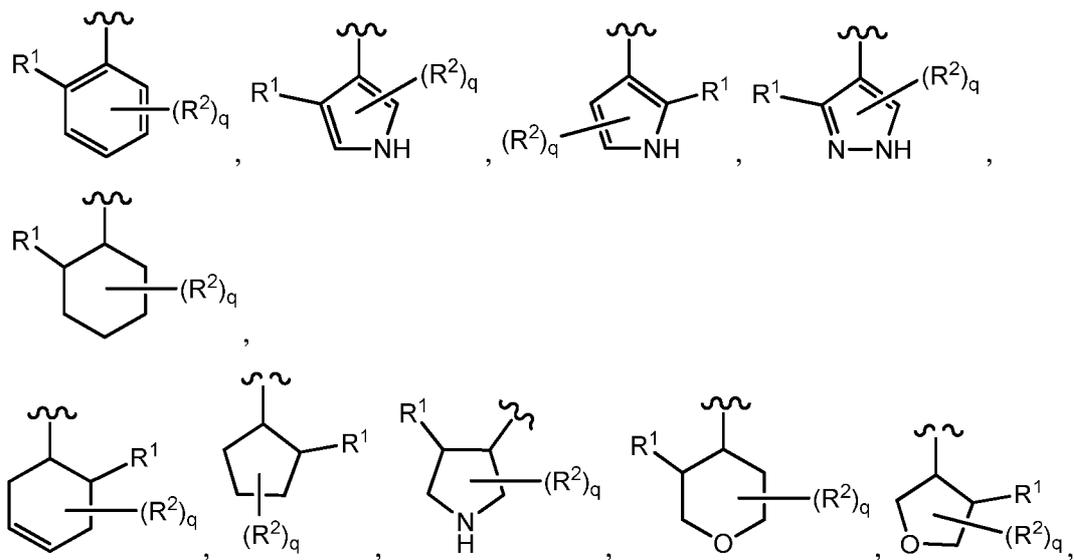
5 [0061] В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой фенил, циклогексил, циклогексенил, циклопентил, циклобутил, циклопропил, пиридин, пиримидин, пиазин, пиридазин, пиррол, пиразол, пиперидин, пиперидион, пирролидин, тетрагидропиран, тетрагидрофуран, тетрагидротиофендиоксид или циклобутендион.

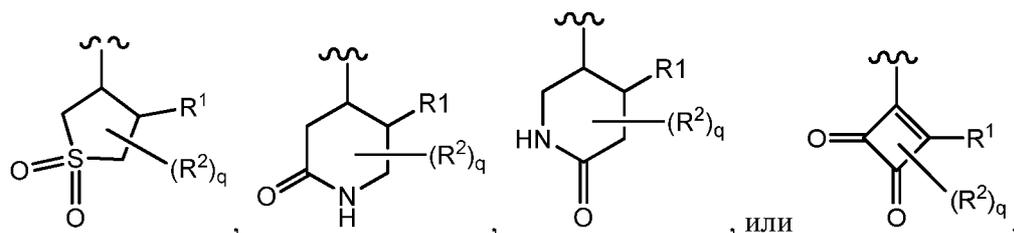
10 [0062] В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой возможно замещенную группу, выбранную из фенила, циклогексила, 7-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца или 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0063] В различных вариантах реализации кольцо А представляет собой возможно замещенную группу, выбранную из фенила и циклогексила.

15 [0064] В некоторых вариантах реализации кольцо А замещено, как определено в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации кольцо А замещено одной, двумя или тремя группами R^2 , каждая из которых выбрана независимо. Примеры заместителей для кольца А включают Br, I, Cl, F, Me, $-CF_3$, $-OMe$, $-OR$, $-N(R)_2$, пиразолил, тиазолил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил.

20 [0065] Примеры групп кольца А представлены ниже:

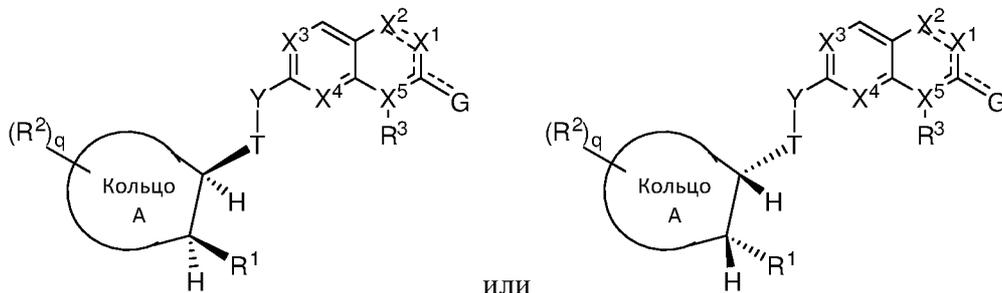




[0066] В некоторых вариантах реализации кольцо А содержит один или более хиральных центров, которые имеют конкретную конфигурацию.

[0067] В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 7-10-членное бициклическое насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, где заместители –Т-У- и R¹ кольца А находятся в «цис» конфигурации.

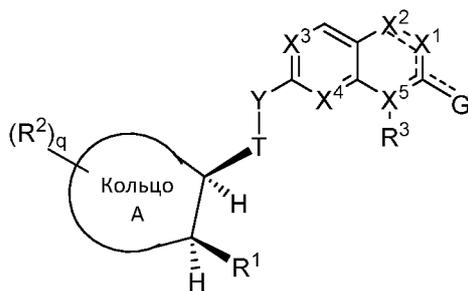
10 [0068] Специалисту в области химии понятно, что в контексте заместителей –Т-У- и R¹ кольца А «цис» обозначает соединение, имеющее одну из следующих конфигураций кольца А:



где каждый из кольца А, R¹, R², R³, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, G, Y, Т и q является таким, как

15 определено выше и описано в вариантах реализации, классах и подклассах, представленных в настоящей заявке, индивидуально или в комбинации.

[0069] В некоторых вариантах реализации кольцо соединение согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы **I-цис(1)**:

**I-цис(1)**

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из кольца А, R¹, R², R³, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, G, Y, T и q является таким, как определено выше и описано в вариантах

5 реализации, классах и подклассах, представленных в настоящей заявке, индивидуально или в комбинации.

[0070] Например, в некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I-цис(1)**, где кольцо А представляет собой 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I-цис(1)**, где кольцо А представляет собой 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I-цис(1)**, где кольцо А представляет собой

10

15 возможно замещенное 7-10-членное бициклическое насыщенное или частично ненасыщенное кольцо.

[0071] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I-цис(1)**, где кольцо А возможно замещено и выбрано из циклогексила, циклогексенила, циклопентила, циклобутила, циклопропила, пиперидина,

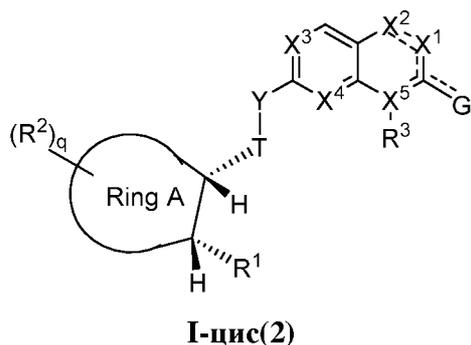
20 пиперидинона, пирролидина, тетрагидропирана, тетрагидрофурана, тетрагидротиофендиоксида или циклобутендиона. В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I-цис(1)**, где кольцо А представляет собой возможно замещенный тетрагидрофуран.

[0072] Примеры соединений формулы **I-цис(1)** включают, например, соединения I-82,

25 I-92, I-114, I-241, I-186 и т.п.

[0073] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I-цис(2)**, где кольцо А представляет собой любую из структур, описанных в настоящей заявке и способных иметь хиральные центры в местах, указанных в формуле **I-цис(1)**.

5 [0074] В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы **I-цис(2)**:



10 или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из кольца А, R¹, R², R³, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, G, Y, T и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, классах и подклассах, представленных в настоящей заявке, индивидуально или в комбинации.

[0075] Например, в некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I-цис(2)**, где кольцо А представляет собой 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I-цис(2)**, где кольцо А представляет собой 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I-цис(2)**, где кольцо А представляет собой возможно замещенное 7-10-членное бициклическое насыщенное или частично ненасыщенное кольцо.

15
20

[0076] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I-цис(2)**, где кольцо А возможно замещено и выбрано из циклогексила, циклогексенила, циклопентила, циклобутила, циклопропила, пиперидина, пиперидинона, пирролидина, тетрагидропирана, тетрагидрофурана,

25

тетрагидротиофендиоксида или циклобутендиона. В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I-цис(2)**, где кольцо А представляет собой возможно замещенный тетрагидрофуран.

5 [0077] Примеры соединений формулы **I-цис(2)** включают, например, соединения I-66, I-93, I-119, I-240, I-185 и т.п.

[0078] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I-цис(2)**, где кольцо А представляет собой любую из структур, описанных в настоящей заявке и способных иметь хиральные центры в местах, указанных в формуле **I-цис(2)**.

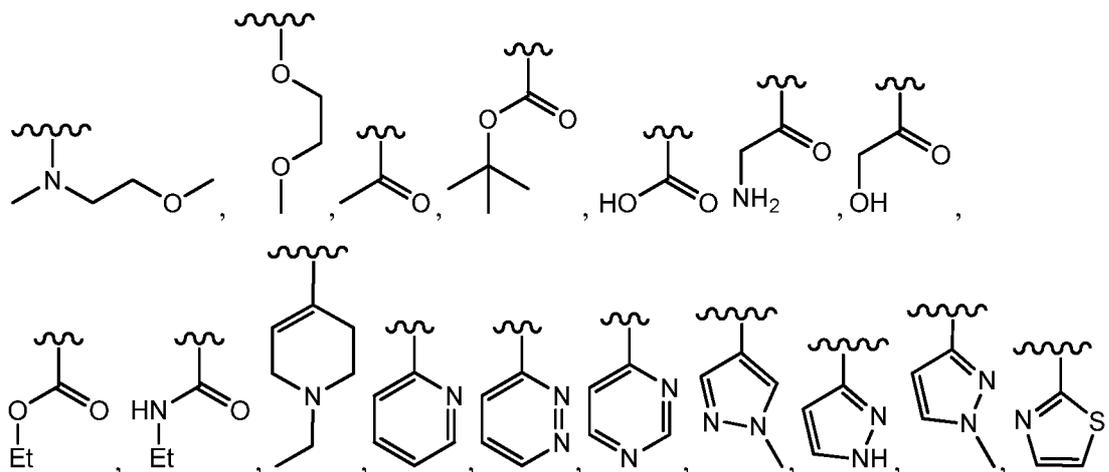
10 [0079] В другом варианте реализации каждый из R^2 независимо представляет собой – R.

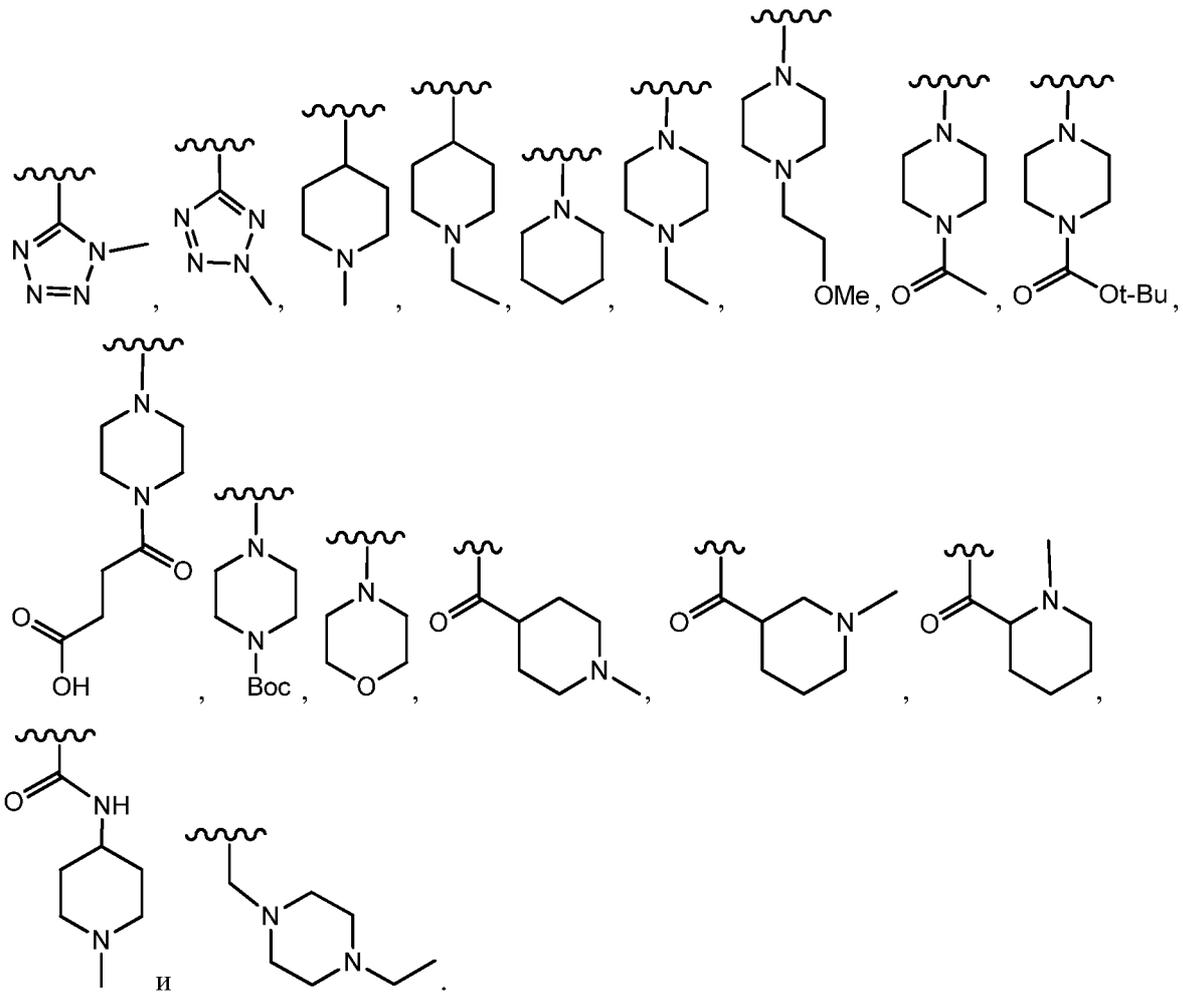
[0080] В другом варианте реализации каждый из R^2 представляет собой водород.

[0081] В другом варианте реализации каждый из R^2 независимо представляет собой галоген, -галогеналкил, –OR, –SR, –CN, –NO₂, –SO₂R, –SOR, –C(O)R, –CO₂R, –C(O)N(R)₂, –
15 NRC(O)R, –NRC(O)N(R)₂, –NRSO₂R или –N(R)₂.

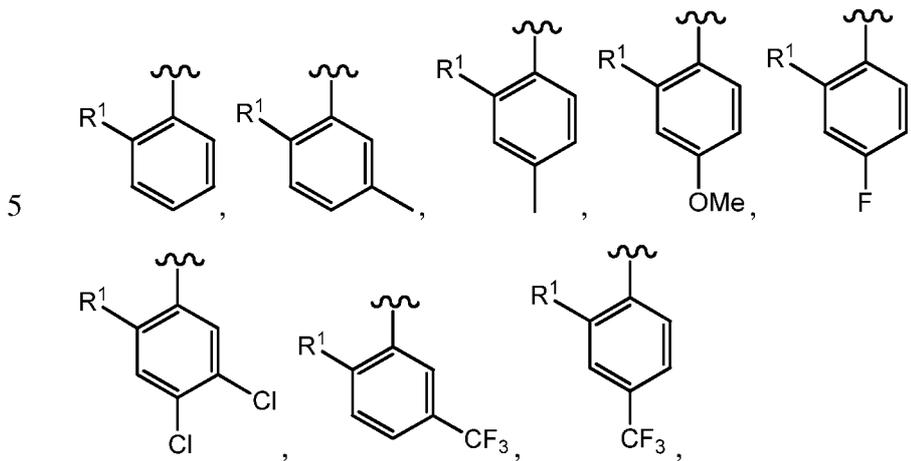
[0082] В некоторых вариантах реализации каждый из R^2 независимо представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, F, Cl, Br, I, CF₃, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тетрагидропиридинил, пиразолил, тиазолил или тетразолил.

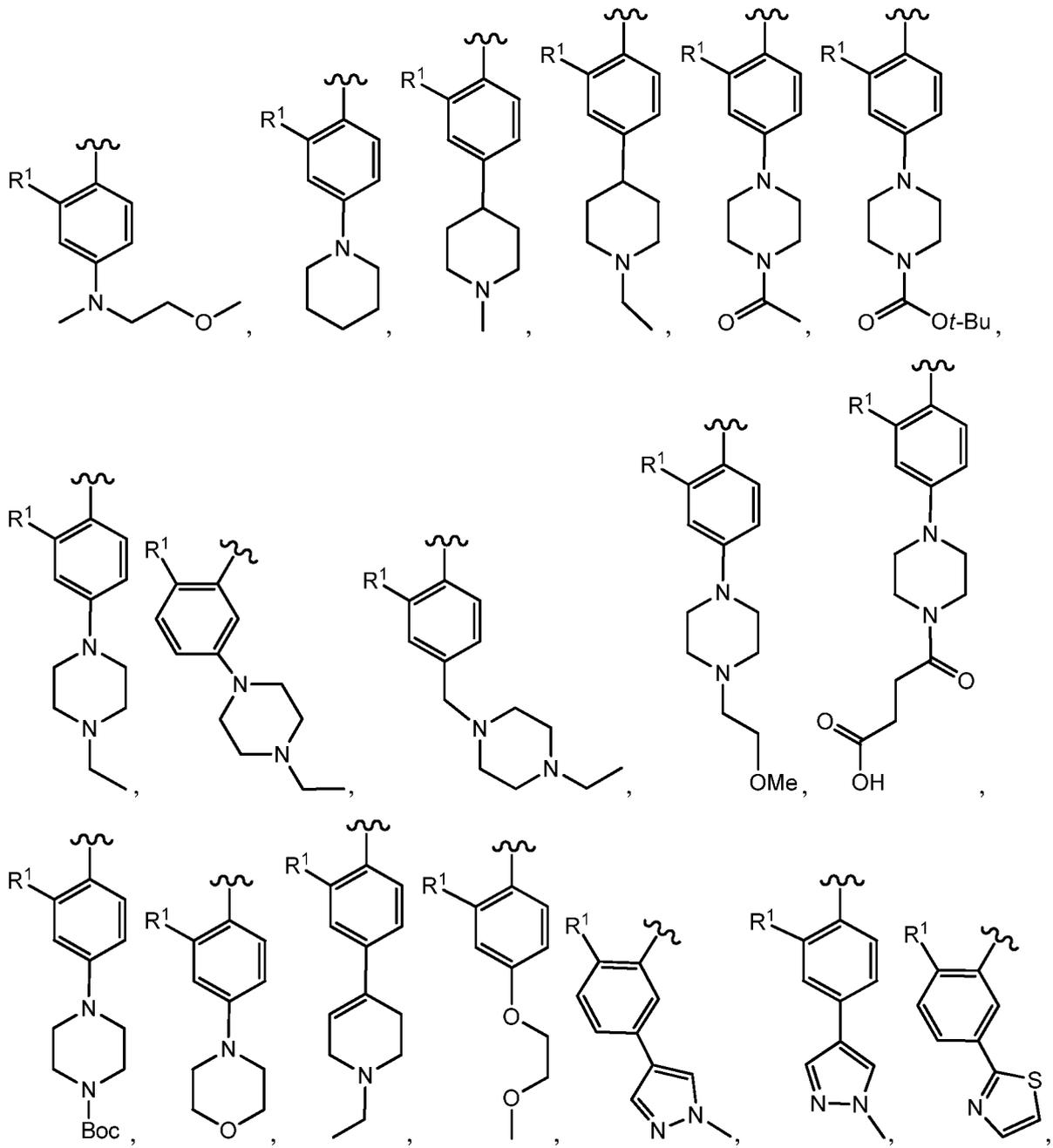
[0083] В некоторых вариантах реализации каждый из R^2 независимо представляет
20 собой –CH₃, –Cl, –F, –CF₃ или –OMe; или выбран из

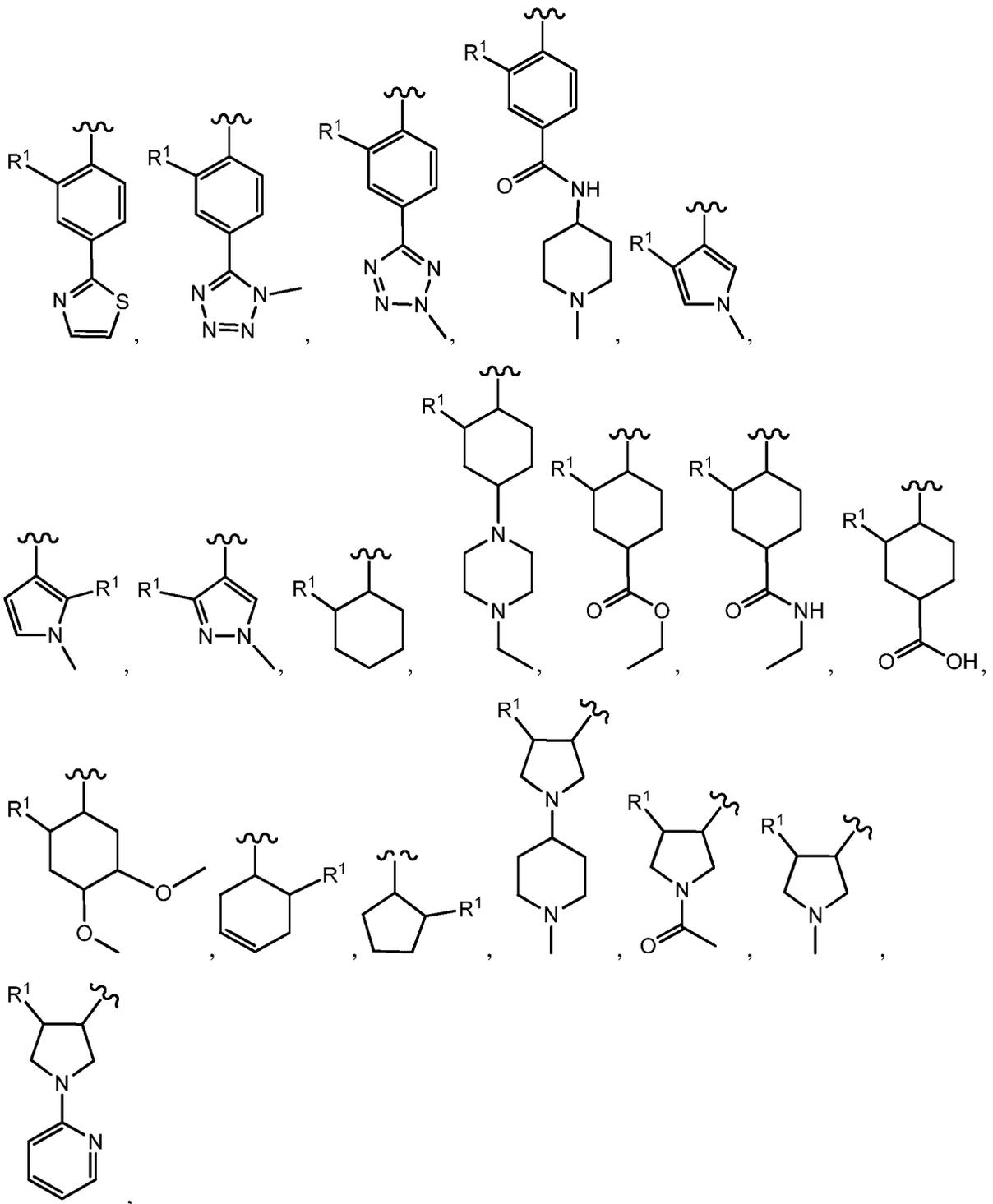


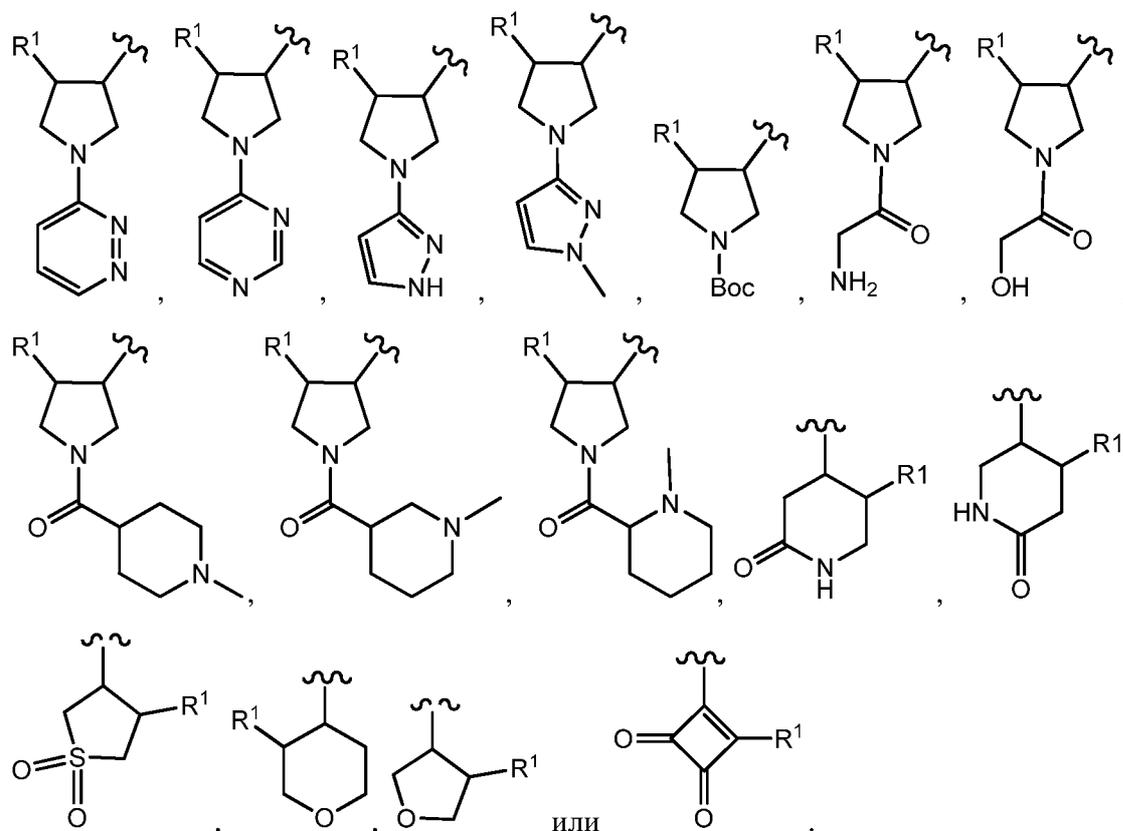


[0084] В некоторых вариантах реализации кольцо А выбрано из









[0085] В различных вариантах реализации R^3 представляет собой водород.

5 [0086] В различных вариантах реализации R^3 представляет собой C_{2-6} алкенил, $-W-Cu$ или C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил возможно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, оксо, $-OR'$ или $-C(O)O(C_{1-6}$ алкила).

[0087] В некоторых вариантах реализации W отсутствует (т.е. W представляет собой ковалентную связь). В некоторых вариантах реализации W представляет собой бивалентную C_{1-3} алкиленовую цепь, возможно замещенную одним или более R'' , и где одно метиленовое звено в W возможно заменено на $-O-$, $-S-$ или $-NR'$. В некоторых вариантах реализации Cu представляет собой фенил, где Cu возможно замещен 1-3 R^x . В некоторых вариантах реализации Cu представляет собой C_{3-7} циклоалкил, где Cu возможно замещен 1-3 R^x . В некоторых вариантах реализации Cu представляет собой 3-7-членное моноциклическое или 5-10-членное бициклическое насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где Cu возможно замещен 1-3 R^x . В некоторых вариантах реализации Cu представляет собой 3-7-членное моноциклическое или 5-10-

членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где Су возможно замещен 1-3 R^x.

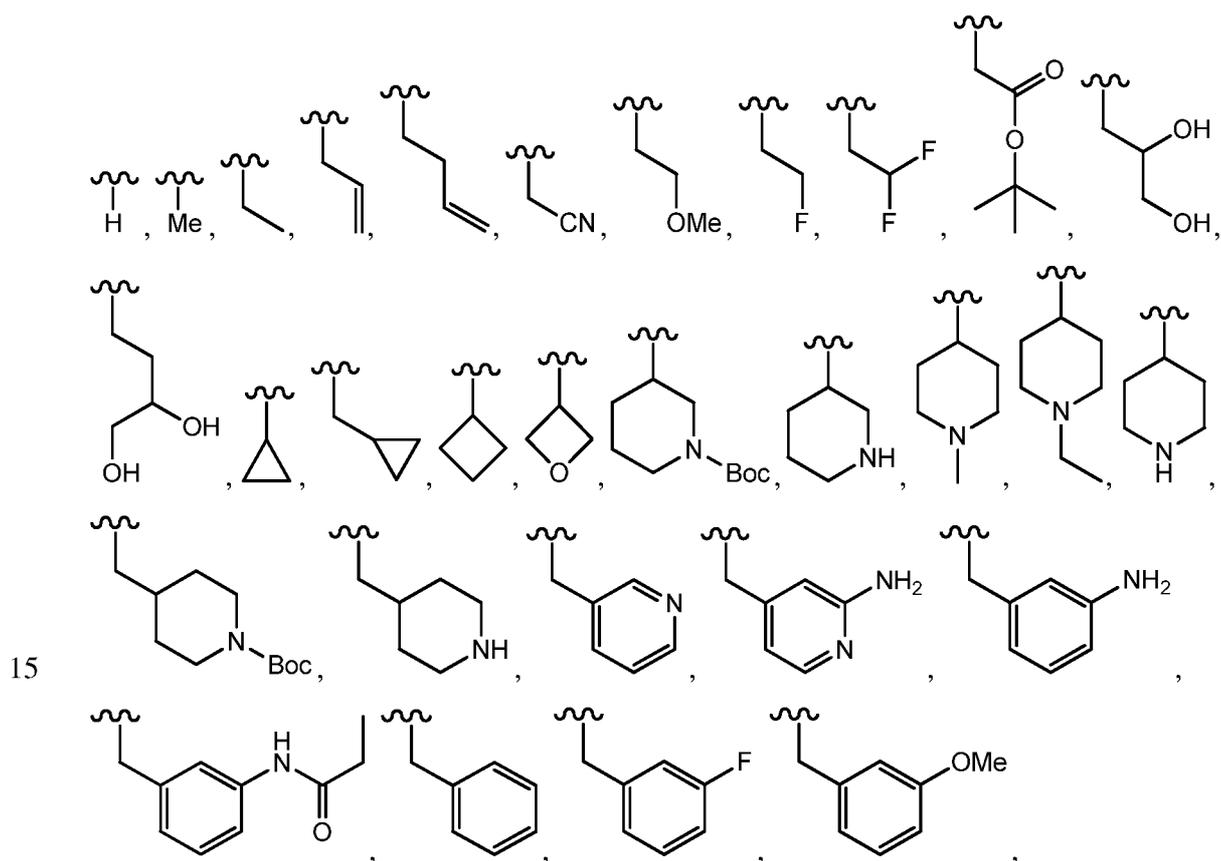
[0088] В некоторых вариантах реализации каждый из R^x независимо представляет собой H, -CN, оксо, -NH₂, C₁₋₆ алкил, галоген, -OR', -N(R')₂, -C(O)R', -NHC(O)(C₁₋₆ алкил),
5 -C(O)N(R')₂, -C(O)O(C₁₋₆ алкил), -NHSO₂(C₁₋₆ алкил) или -SO₂N(R')₂.

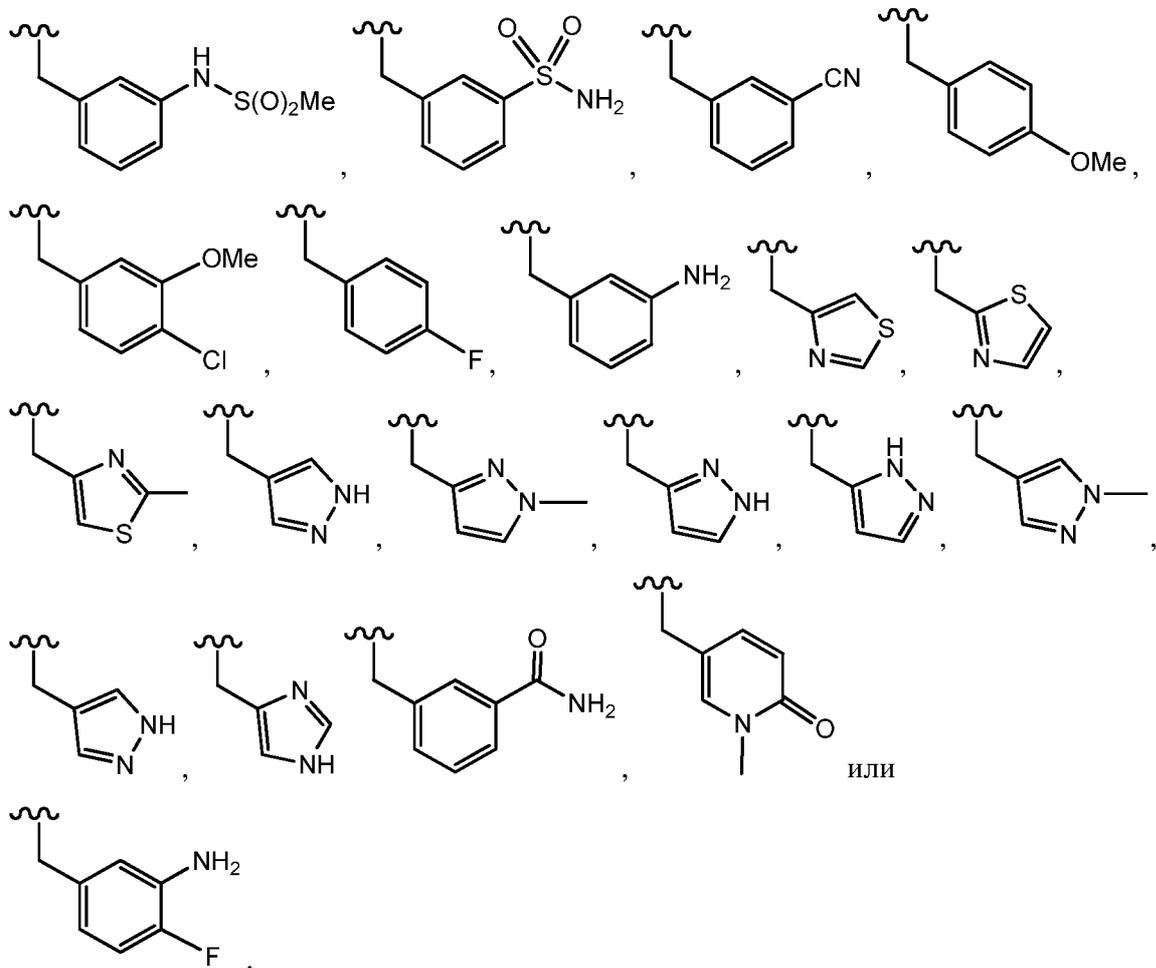
[0089] В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой -C(O)R'. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой -C(O)Me.

[0090] В некоторых вариантах реализации R³ представляет собой C₁₋₆ алкил.

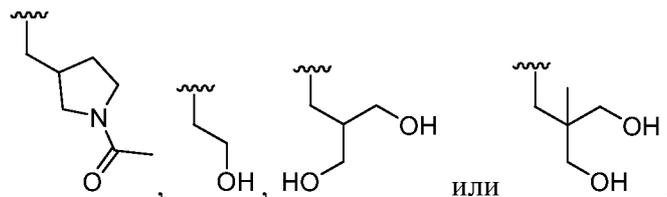
[0091] В некоторых вариантах реализации R³ представляет собой циклопропил,
10 циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, оксетанил, фенил, пиперидинил, пиридилил, пиразолил, тиазолил или пиридинонил.

[0092] В некоторых вариантах реализации R³ представляет собой





[0093] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой



[0094] В некоторых вариантах реализации R^3 отсутствует.

10 [0095] В некоторых вариантах реализации каждый из R^4 и $R^{4'}$ независимо представляет собой водород.

[0096] В некоторых вариантах реализации каждый из R^4 и $R^{4'}$ независимо представляет собой возможно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации каждый из R^4 и $R^{4'}$ независимо представляет собой возможно замещенную C_{1-6}
15 алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации каждый из R^4 и $R^{4'}$

независимо представляет собой 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо. В других вариантах реализации каждый из R^4 и $R^{4'}$ независимо представляет собой возможно замещенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или

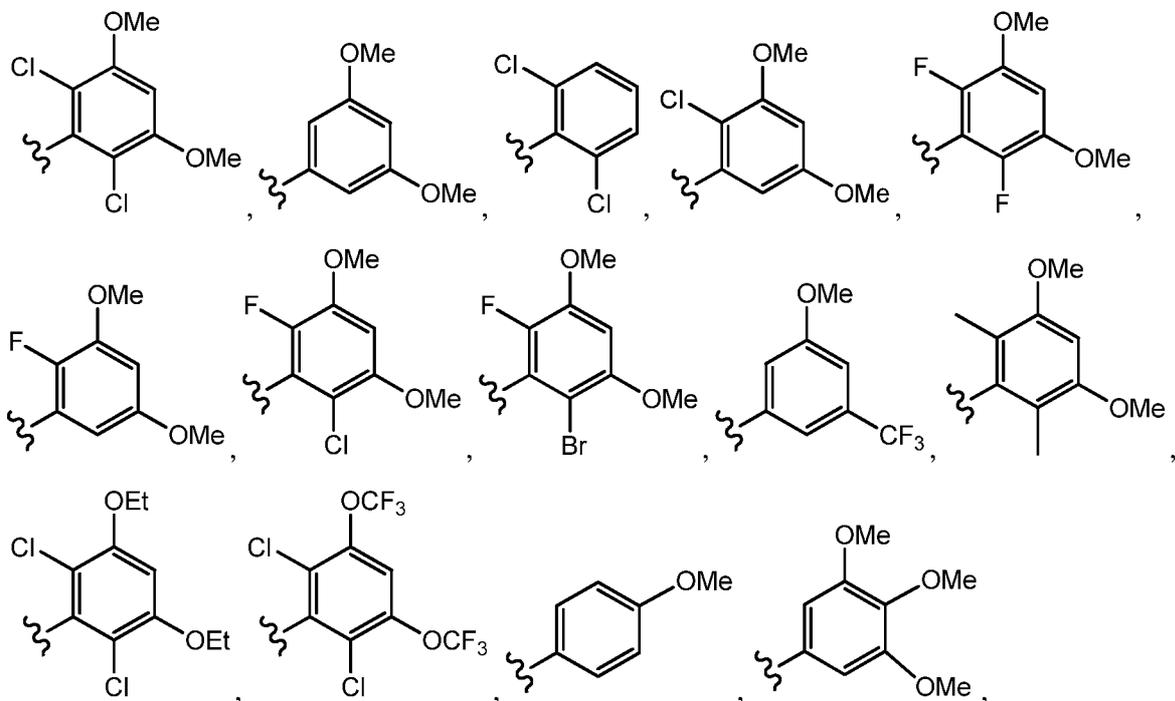
5 5-6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

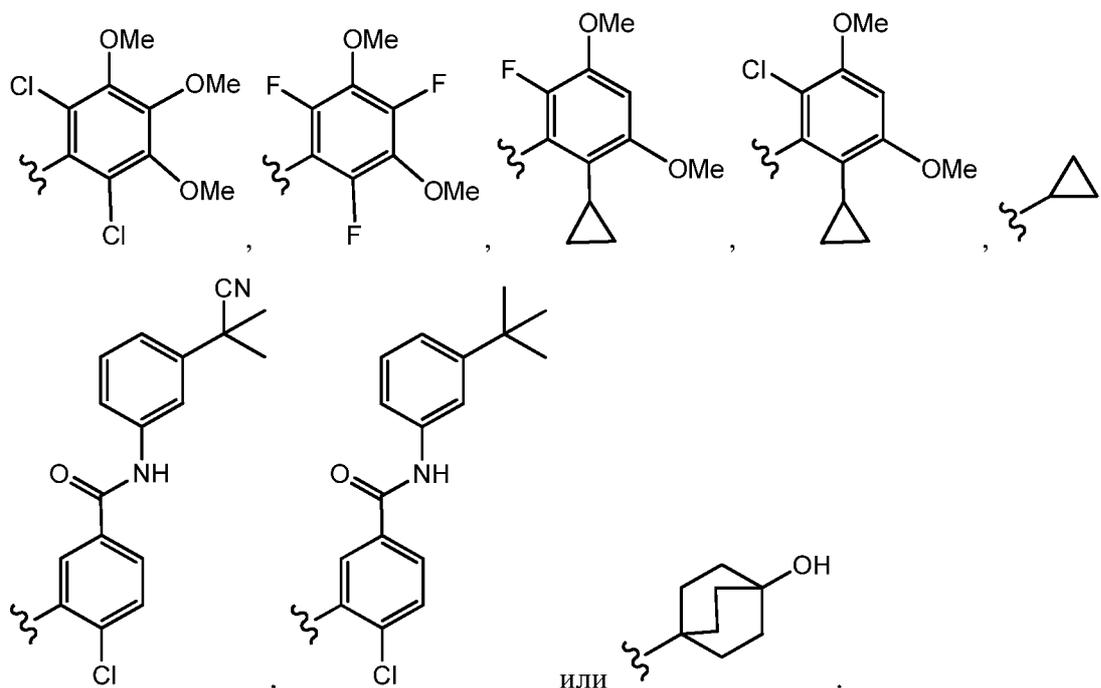
[0097] В некоторых вариантах реализации каждый из R^4 и $R^{4'}$ независимо представляет собой возможно замещенный фенил или 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации

10 каждый из R^4 и $R^{4'}$ независимо представляет собой возможно замещенный фенил.

[0098] В некоторых вариантах реализации каждый из R^4 и $R^{4'}$ независимо представляет собой возможно замещенный циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, оксетанил, фенил, пиперидинил, пиридинил, пирозолил, тиазолил или пиридинонил.

15 [0099] В некоторых вариантах реализации каждый из R^4 и $R^{4'}$ независимо представляет собой этил, фенил, циклогексил,





[00100] В некоторых вариантах реализации каждый из R^5 и $R^{5'}$ независимо представляет собой $-R$.

5 [00101] В некоторых вариантах реализации каждый из R^5 и $R^{5'}$ независимо представляет собой H . В некоторых вариантах реализации оба из R^5 и $R^{5'}$ представляют собой H . В некоторых вариантах реализации один из R^5 и $R^{5'}$ представляет собой H . В некоторых вариантах реализации каждый из R^5 и $R^{5'}$ независимо представляет собой H или $-Me$.

10 [00102] В некоторых вариантах реализации каждый из R^5 и $R^{5'}$ независимо представляет собой галоген, $-OR$, $-SR$, $-CN$, $-NO_2$, $-SO_2R$, $-SOR$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRSO_2R$ или $-N(R)_2$.

[00103] В некоторых вариантах реализации R^a представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^a представляет собой возможно замещенную C_{1-6} алифатическую группу.

[00104] В другом варианте реализации T представляет собой ковалентную связь. В другом варианте реализации T представляет собой бивалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_{1-6} углеводородную цепь, в которой одно или более метиленовых звеньев возможно заменены на $-O-$, $-S-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$,

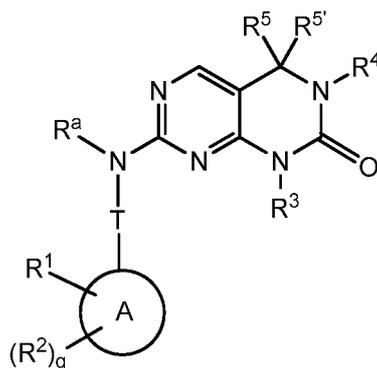
-OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)N(R)-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -N(R)SO₂- или -N(R)SO₂N(R)-.

5 [00105] В другом варианте реализации Т представляет собой бивалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C₁₋₆ углеводородную цепь, в которой одно или более метиленовых звеньев возможно заменены на -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)SO₂- или -N(R)SO₂N(R)-.

10 [00106] В другом варианте реализации Т представляет собой ковалентную связь или бивалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C₁₋₆ углеводородную цепь.

[00107] В некоторых вариантах реализации q равняется 0. В других вариантах реализации q равняется 1. В других вариантах реализации q равняется 2-6.

[00108] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I-a**,

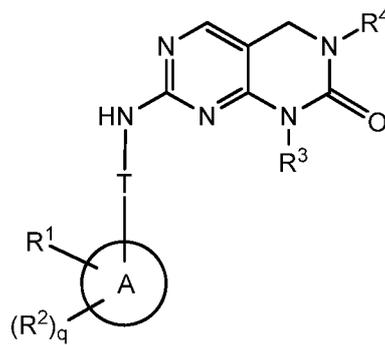


15

I-a;

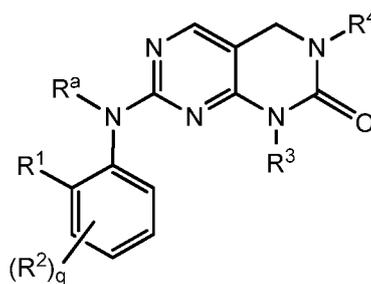
или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^{5'}, R^a, Т и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, классах и подклассах, представленных в настоящей заявке, индивидуально или в комбинации.

20 [00109] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I-b**:

**I-b;**

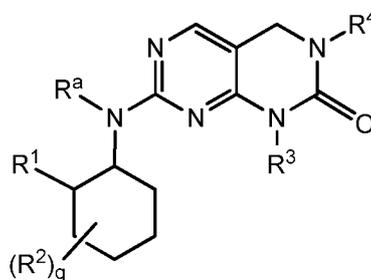
или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из кольца A, R¹, R², R³, R⁴, T и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, классах и подклассах, представленных в настоящей заявке, индивидуально или в комбинации.

[00110] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I-c**:

**I-c;**

10 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R¹, R², R³, R⁴, R^a и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, классах и подклассах, представленных в настоящей заявке, индивидуально или в комбинации.

[00111] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I-d**:

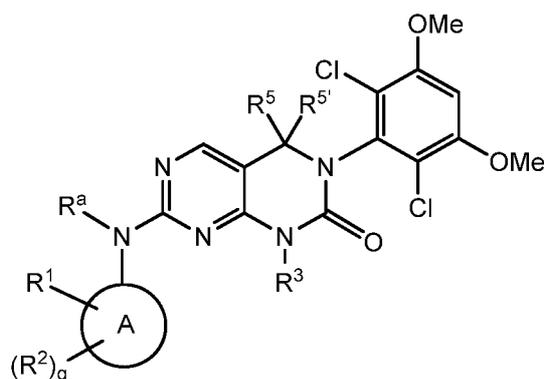
**I-d;**

15

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, классах и подклассах, представленных в настоящей заявке, индивидуально или в комбинации.

[00112] В других вариантах реализации в настоящем изобретении предложено

5 соединение формулы **I-e**:

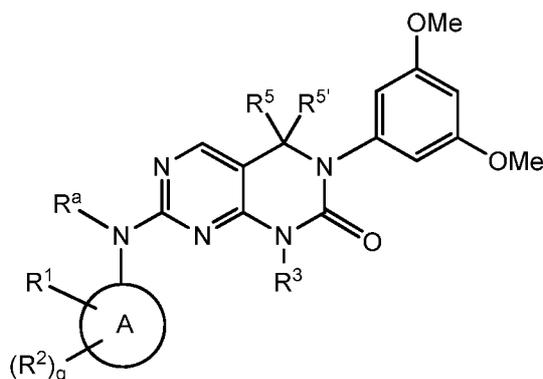


I-e;

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из кольца A, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , $R^{5'}$, R^a и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, классах и подклассах, представленных в настоящей заявке, индивидуально или в комбинации.

10

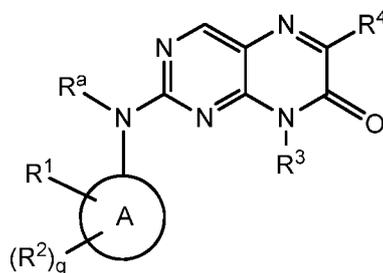
[00113] В других вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I-f**:



I-f;

15 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из кольца A, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , $R^{5'}$, R^a и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, классах и подклассах, представленных в настоящей заявке, индивидуально или в комбинации.

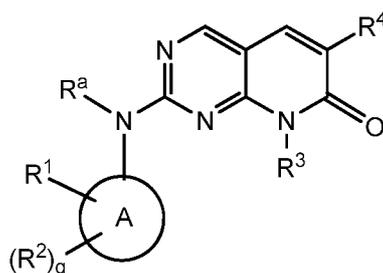
[00114] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I-g**:



I-g;

5 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из кольца A, R¹, R², R³, R⁴, R^a и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, классах и подклассах, представленных в настоящей заявке, индивидуально или в комбинации.

[00115] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I-h**:



I-h;

10 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из кольца A, R¹, R², R³, R⁴, R^a и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, классах и подклассах, представленных в настоящей заявке, индивидуально или в комбинации.

15 [00116] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I-h**, где кольцо A представляет собой возможно замещенную группу, выбранную из фенила, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 4-7-
20 членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или

7-10-членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца.

5 [00117] В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, и кольцо А представляет собой возможно замещенное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, и кольцо А представляет собой возможно замещенный моноциклический карбоцикл. В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, и кольцо А представляет собой возможно замещенный моноциклический гетероцикл.

10 [00118] В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, и кольцо А представляет собой возможно замещенный арил. В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, и кольцо А представляет собой возможно замещенный фенил.

15 [00119] В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, и кольцо А представляет собой возможно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, и кольцо А представляет собой возможно замещенный пиридинил.

20 [00120] В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, и кольцо А представляет собой возможно замещенное 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, и кольцо А представляет собой возможно замещенное 5-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

25 [00121] В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, и кольцо А представляет собой фенил, циклогексил, циклогексенил, циклопентил, циклобутил, циклопропил, пиридин, пиримидин, пиазин, пиридазин, пиррол, пиазол, пиперидин, пиперидинон, пирролидин, тетрагидропиран, тетрагидрофуран, тетрагидротиофендиоксид или циклобутендион.

30 [00122] В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, и кольцо А представляет собой возможно замещенную группу, выбранную из тетрагидропирана, тетрагидрофурана и тетрагидротиофендиоксида. В некоторых вариантах реализации

соединение имеет формулу **I-h**, и кольцо А представляет собой возможно замещенный тетрагидропиран. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и кольцо А представляет собой незамещенный тетрагидропиран. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и кольцо А представляет собой возможно замещенный тетрагидрофуран. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и кольцо А представляет собой незамещенный тетрагидрофуран. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и кольцо А представляет собой возможно замещенный тетрагидротифендиоксид. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и кольцо А представляет собой незамещенный тетрагидротифендиоксид.

[00123] В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и кольцо А замещено, как определено в настоящей заявке.

[00124] В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и кольцо А замещено одной, двумя или тремя группами R^2 , каждая из которых выбрана независимо. Примеры заместителей для кольца А включают Br, I, Cl, F, Me, $-CF_3$, $-OMe$, $-OR$, $-N(R)_2$, пирозолил, тиазолил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил.

[00125] В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и кольцо А замещено одной, двумя или тремя группами R^2 , каждая из которых выбрана независимо. Примеры заместителей для кольца А включают Br, I, Cl, F, Me, $-CF_3$, $-OMe$, $-OR$, $-N(R)_2$, $-C(O)R'$, $=O$ или возможно замещенную группу, выбранную из циклоалкила, пирозолила, тиазолила, пиперидинила, пиперазинила, пиридинила, имидазолила или морфолинила.

[00126] В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и кольцо А представляет собой 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где кольцо А замещено одной, двумя или тремя группами R^2 , каждая из которых выбрана независимо.

[00127] В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и кольцо А представляет собой тетрагидропиран, замещенный одной, двумя или тремя группами R^2 , каждая из которых выбрана независимо.

[00128] В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, и кольцо А представляет собой тетрагидрофуран, замещенный одной, двумя или тремя группами R^2 , каждая из которых выбрана независимо.

5 [00129] В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, и кольцо А представляет собой тетрагидротиофендиоксид, замещенный одной, двумя или тремя группами R^2 , каждая из которых выбрана независимо.

[00130] В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, и каждый из R^2 независимо представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, F, Cl, Br, I, CF_3 , пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тетрагидропиридинил, пиразолил, тиазолил или
10 тетразолил.

[00131] В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, и R^2 представляет собой возможно замещенный пиразолил. В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, и R^2 представляет собой N-замещенный пиразолил. В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, и R^2 представляет собой
15 N-алкилпиразолил. В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, и R^2 представляет собой N-метилпиразолил.

[00132] В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, и R^2 представляет собой возможно замещенный пиридинил. В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, и R^2 представляет собой незамещенный
20 пиридинил.

[00133] В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, и R^2 представляет собой N-замещенный тетразолил. В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, и R^2 представляет собой N-алкилтетразолил. В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, и R^2 представляет собой N-
25 метилтетразолил.

[00134] В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, и R^2 представляет собой возможно замещенный пиперазинил. В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, и R^2 представляет собой N-замещенный пиперазинил. В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, и R^2
30 представляет собой N-алкилпиперазинил. В некоторых вариантах реализации соединение

имеет формулу **I-h**, и R^2 представляет собой N-метилпиперазинил. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и R^2 представляет собой N-этилпиперазинил.

5 [00135] В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и каждый из R^2 независимо представляет собой галоген, -галогеналкил, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R или -N(R)₂.

[00136] В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и R^2 представляет собой -OR. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и R^2 представляет собой -OH.

10 [00137] В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и R^2 представляет собой -C(O)R. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и R^2 представляет собой -C(O)Me.

[00138] В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и каждый из R^2 независимо представляет собой -R.

15 [00139] В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и R^2 представляет собой возможно замещенный циклоалкил. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и R^2 представляет собой возможно замещенный циклопропил. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и R^2 представляет собой незамещенный циклопропил.

20 [00140] В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и R^3 представляет собой C₂₋₆ алкенил, -W-Cu или C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил возможно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, -CN, оксо, -OR' или -C(O)O(C₁₋₆ алкил).

25 [00141] Например, в некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и R^3 представляет собой C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил возможно замещен 1-3 группами -OH. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и R^3 представляет собой C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил возможно замещен 1-2 группами -OH. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и R^3 представляет собой C₃₋₆ алкил, возможно замещенный 1-3 группами -OH. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и R^3 представляет собой C₃₋₆ алкил, возможно замещенный 1-2 группами -
30 OH.

[00142] В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и R^3 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и R^3 представляет собой метил, этил или пропил. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и R^3 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и R^3 представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и R^3 представляет собой пропил, например, изопропил.

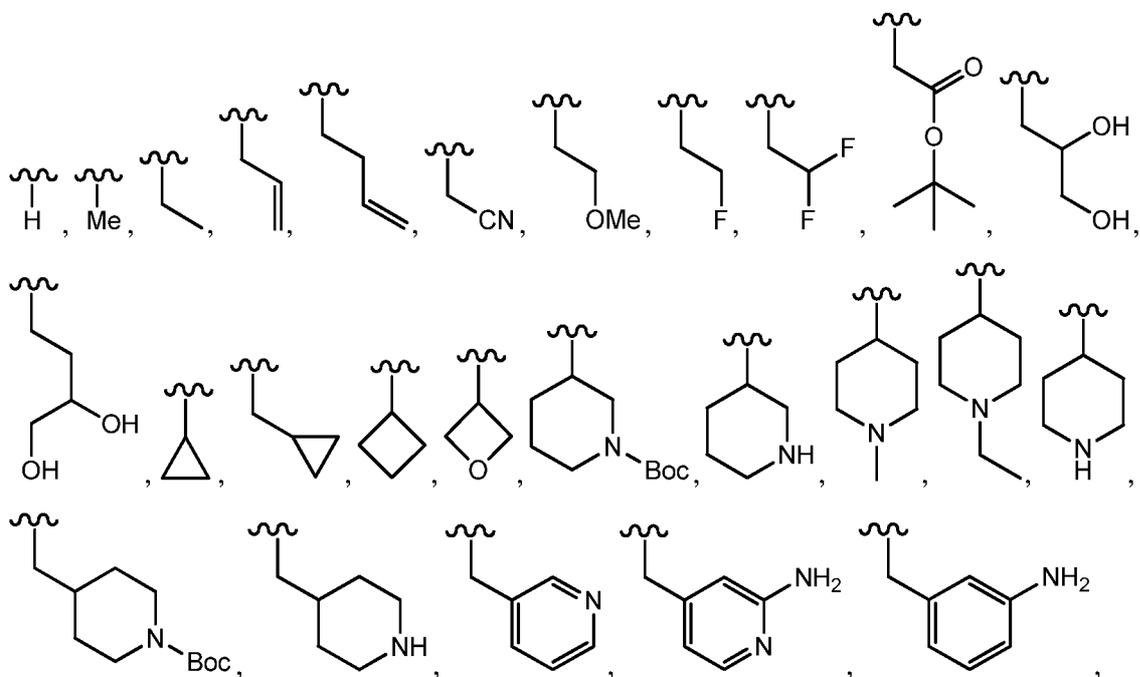
[00143] В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и R^3 представляет собой $-W-Cu$. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и R^3 представляет собой $-W-Cu$, и W отсутствует (т.е. W представляет собой ковалентную связь).

[00144] В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и R^3 представляет собой $-W-Cu$, и W представляет собой бивалентную C_{1-3} алкиленовую цепь, возможно замещенную одним или более R'' , и одно метиленовое звено в W возможно заменено на $-O-$, $-S-$ или $-NR'$. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, R^3 представляет собой $-W-Cu$, и Cu представляет собой C_{3-7} циклоалкил, где Cu возможно замещен 1-3 R^x .

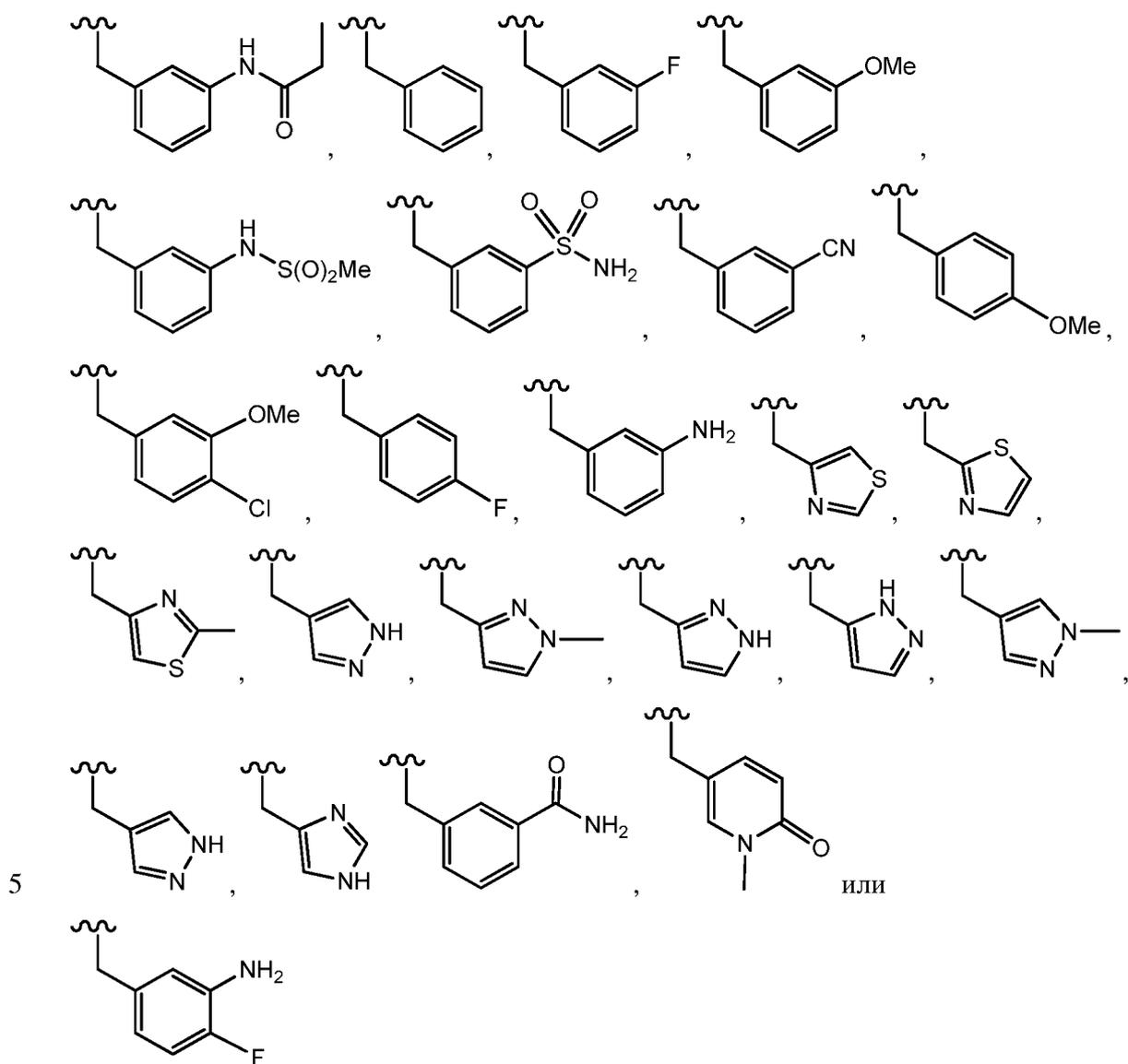
[00145] В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, R^3 представляет собой $-W-Cu$, и Cu представляет собой 3-7-членное моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где Cu возможно замещен 1-3 R^x . В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, R^3 представляет собой $-W-Cu$, W представляет собой бивалентную C_{1-3} алкиленовую цепь, возможно замещенную одним или более R'' , и Cu представляет собой 3-7-членное моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где Cu возможно замещен 1-3 R^x . В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, R^3 представляет собой $-W-Cu$, W представляет собой бивалентную C_1 алкиленовую цепь, возможно замещенную одним или более R'' , и Cu представляет собой 3-7-членное моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где Cu возможно замещен 1-3 R^x . В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, R^3 представляет собой $-W-Cu$, W

представляет собой бивалентную C_{1-3} алкиленовую цепь, возможно замещенную одним или более R'' , и S_u представляет собой 3-5-членное моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где S_u возможно замещен 1-3 R^x . В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, R^3 представляет собой $-W-S_u$, W представляет собой бивалентную C_1 алкиленовую цепь, возможно замещенную одним или более R'' , и S_u представляет собой 5-членное моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где S_u возможно замещен 1-3 R^x . В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, R^3 представляет собой $-W-S_u$, W представляет собой бивалентную C_1 алкиленовую цепь, возможно замещенную одним или более R'' , и S_u представляет собой 5-членное моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода или серы, где S_u возможно замещен 1-3 R^x . В некоторых вариантах реализации R^3 является таким, как описано выше, и R^x представляет собой $-C(O)R'$. В некоторых вариантах реализации R^3 является таким, как описано выше, и R^x представляет собой $-C(O)Me$.

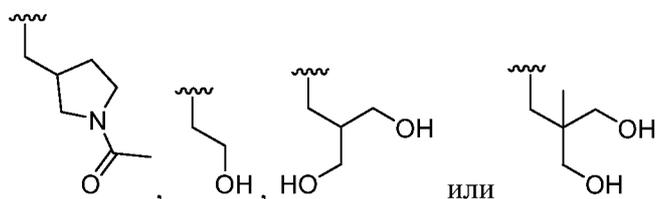
[00146] В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, и R^3 представляет собой



20



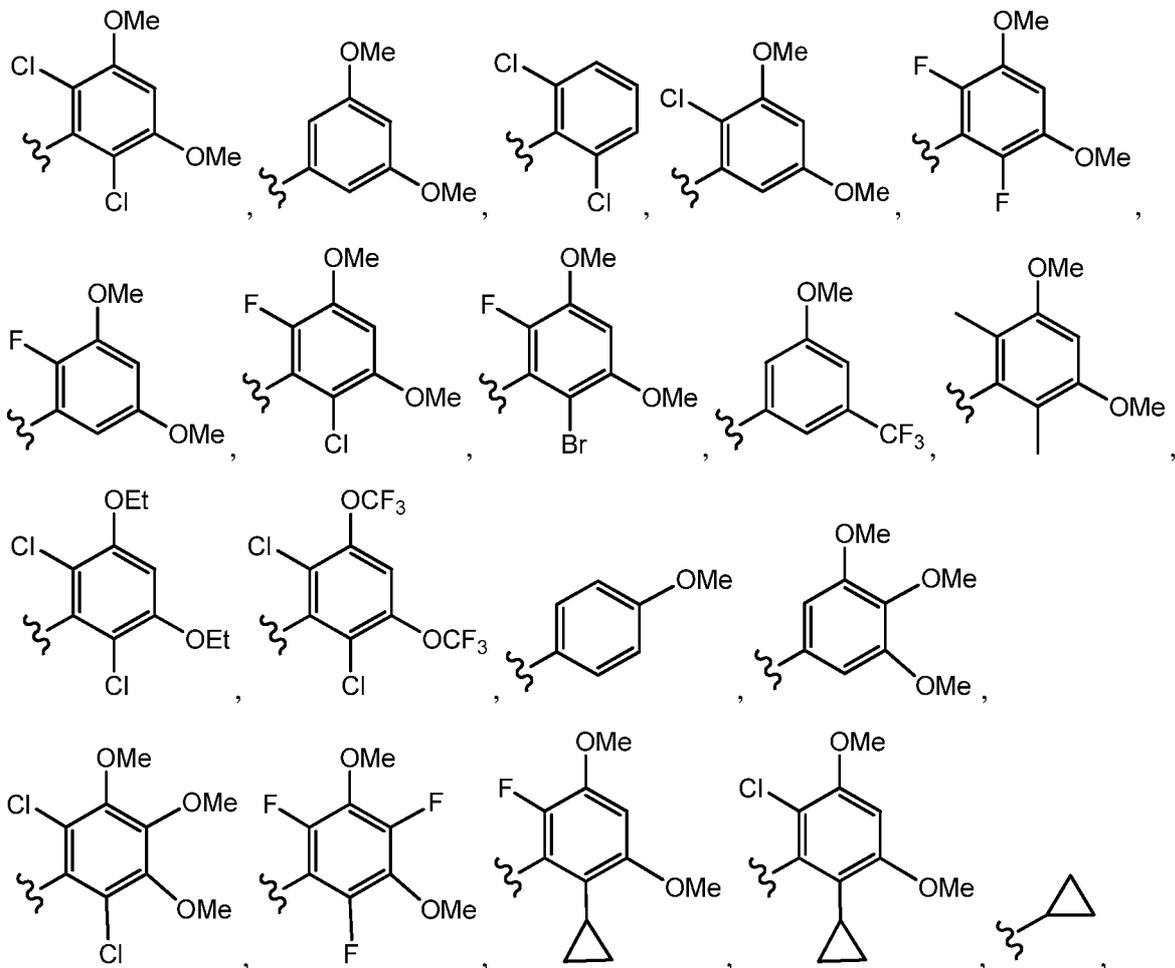
[00147] В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, и R^3 представляет собой:



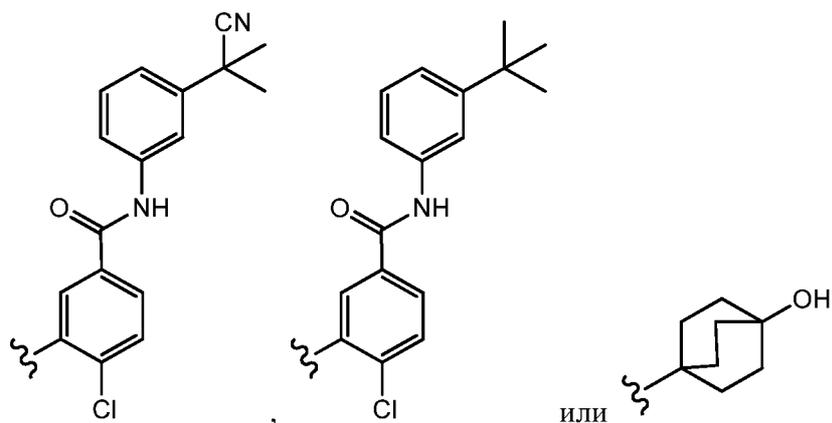
10 [00148] В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, и R^4 представляет собой возможно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу **I-h**, и R^4 представляет собой фенил, возможно замещенный 1-

5 галогенами. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и R^4 представляет собой фенил, возможно замещенный 1-5 алкоксигруппами. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и R^4 представляет собой фенил, возможно замещенный 1-5 группами, независимо выбранными из галогена или алкоксигрупп. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и R^4 представляет собой фенил, возможно замещенный 1-5 группами, независимо выбранными из хлор-, фтор-, метокси и этокси. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и R^4 представляет собой возможно замещенный фенил, где возможно замещение является таким, как описано в настоящей заявке.

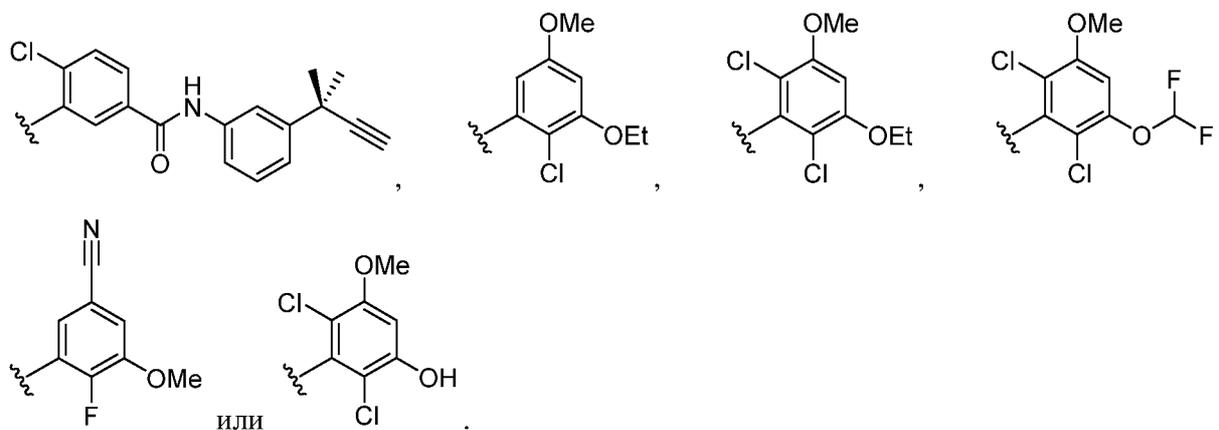
10 [00149] В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и R^4 представляет собой этил, фенил, циклогексил,



15

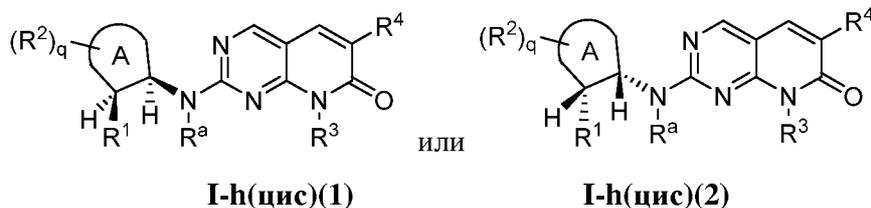


[00150] В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу **I-h**, и R^4 представляет собой



5

[00151] В некоторых вариантах реализации соединения формулы **I-h** представляет собой соединение формулы **I-h(цис)(1)** или **I-h(цис)(2)**:

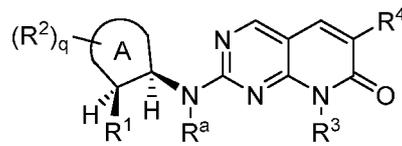


10

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из кольца **A**, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, классах и подклассах, представленных в настоящей заявке, индивидуально или в комбинации.

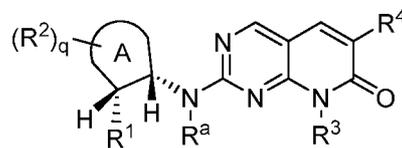
[00152] В некоторых вариантах реализации соединения формулы **I-h** представляет собой соединение формулы **I-h(цис)(1)**:

15

**I-h(цис)(1)**

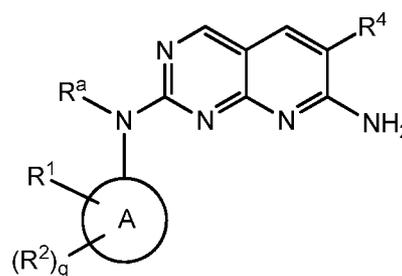
или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из кольца A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, классах и подклассах, представленных в настоящей заявке, индивидуально или в комбинации.

[00153] В некоторых вариантах реализации соединения формулы **I-h** представляет собой соединение формулы **I-h(цис)(2)**:

**I-h(цис)(2)**

10 или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из кольца A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, классах и подклассах, представленных в настоящей заявке, индивидуально или в комбинации.

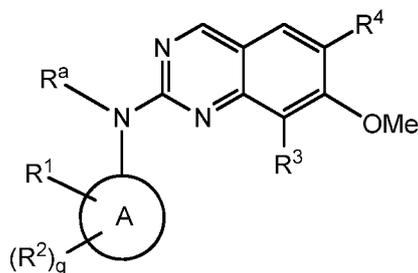
[00154] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I-j**:

**I-j;**

15

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из кольца A, R^1 , R^2 , R^4 , R^a и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, классах и подклассах, представленных в настоящей заявке, индивидуально или в комбинации.

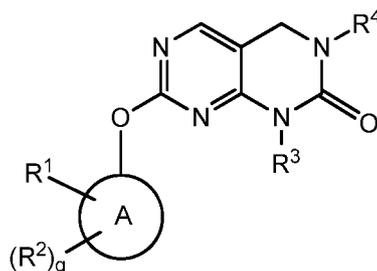
[00155] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I-k**:



I-k;

5 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из кольца A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, классах и подклассах, представленных в настоящей заявке, индивидуально или в комбинации.

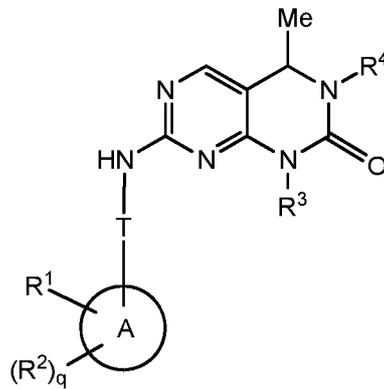
[00156] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I-n**:



I-n;

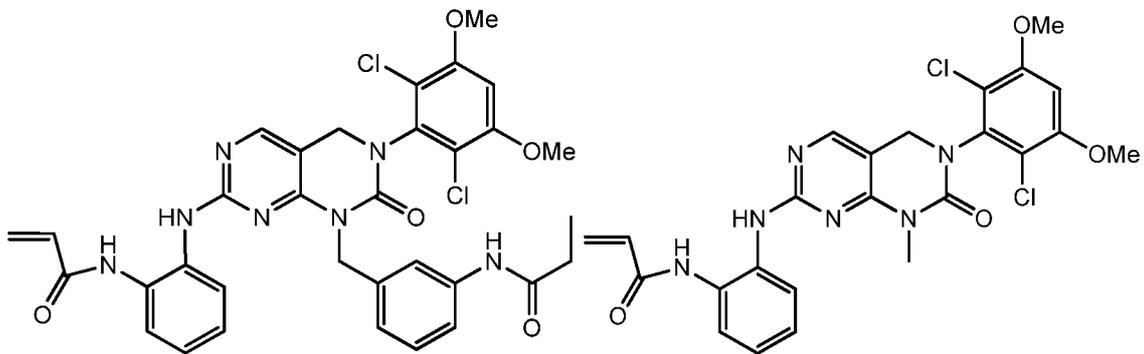
10 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из кольца A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, классах и подклассах, представленных в настоящей заявке, индивидуально или в комбинации.

15 [00157] В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой соединение формулы **I-q**:

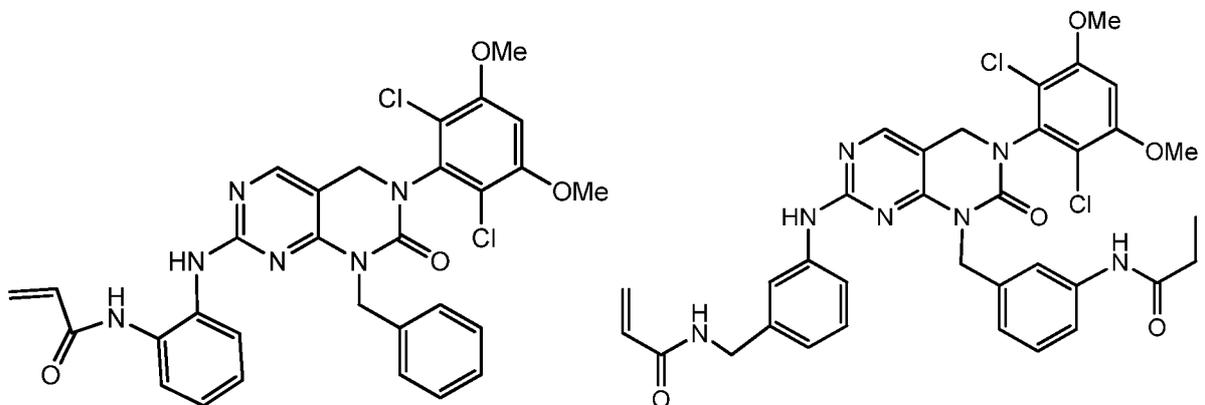
**I-q;**

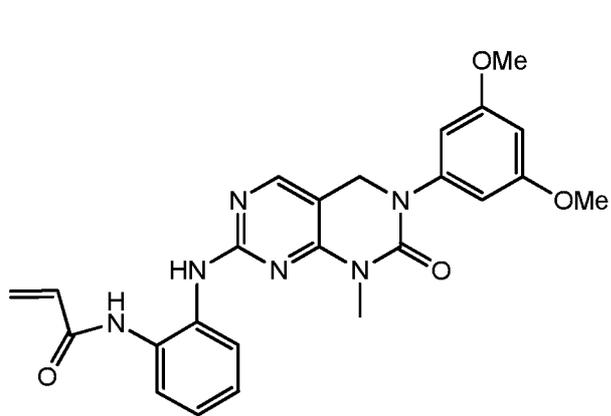
или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из кольца A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , T и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, классах и подклассах, представленных в настоящей заявке, индивидуально или в комбинации.

[00158] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение, выбранное из таблицы 1 или таблицы 2:

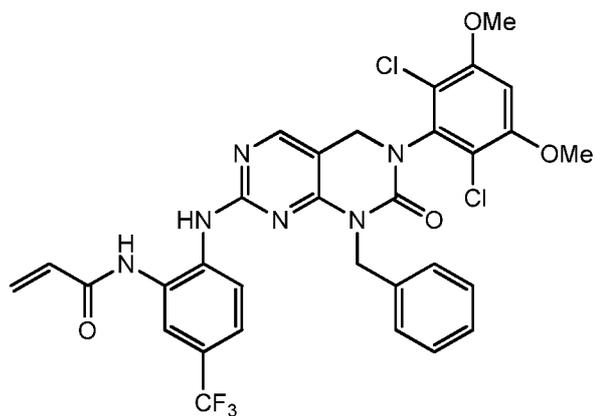
ТАБЛИЦА 1**I-1****I-2**

10

**I-3****I-4**

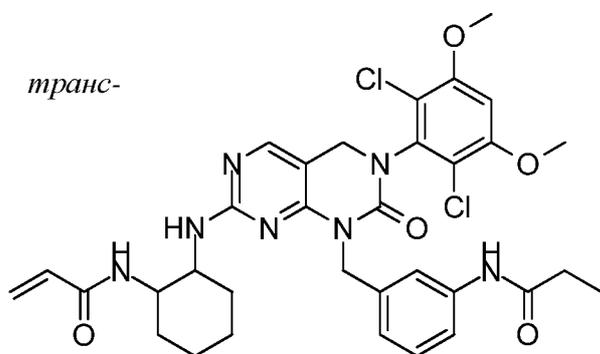


I-5



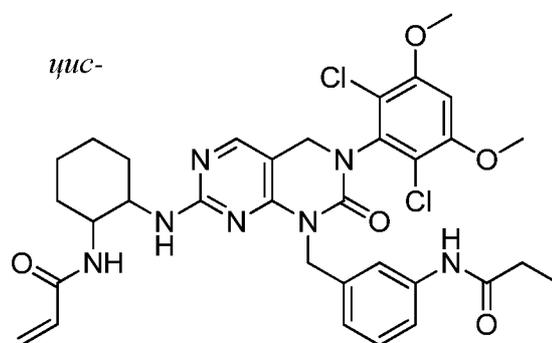
I-6

транс-

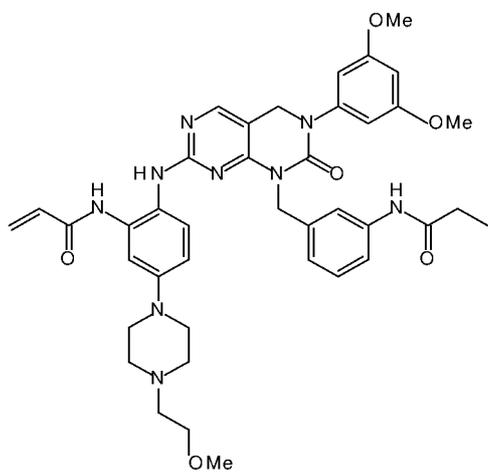


I-7

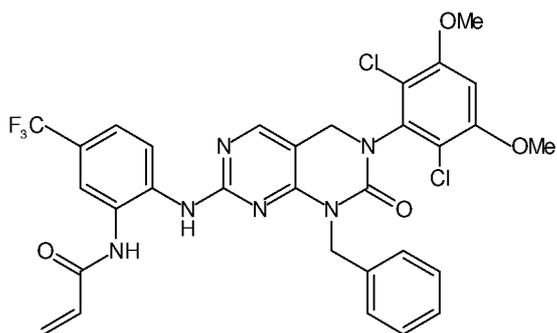
цис-



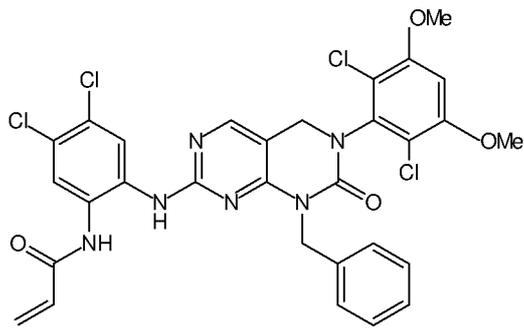
I-8



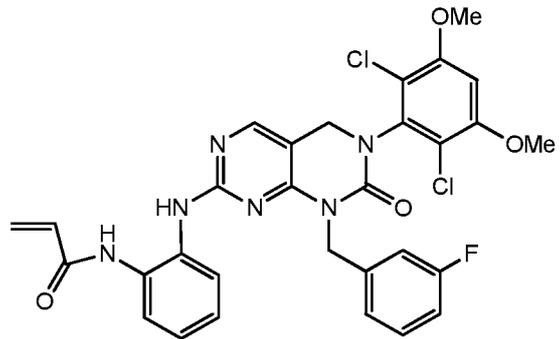
I-9



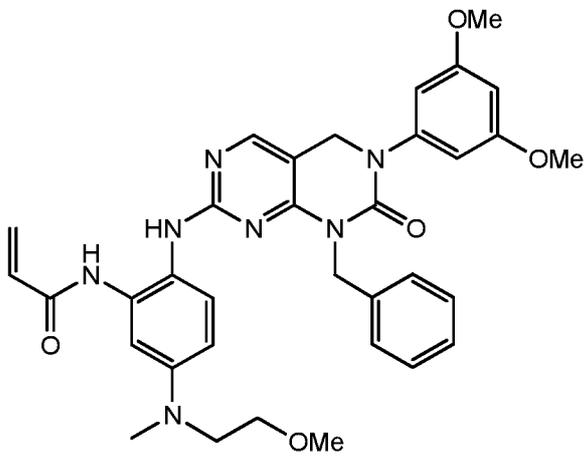
I-10



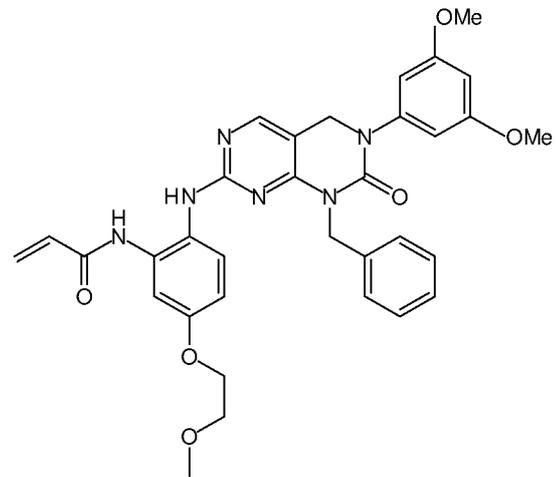
I-11



I-12

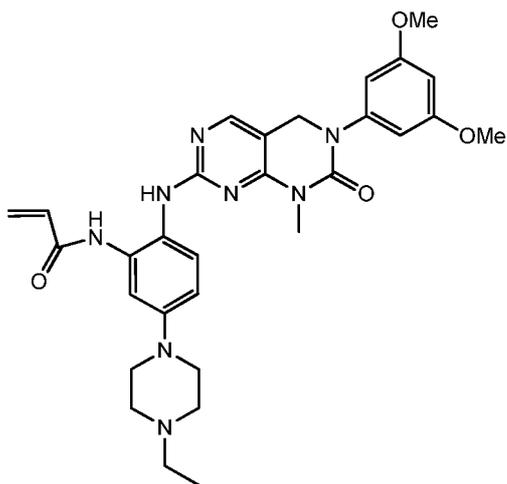


I-13

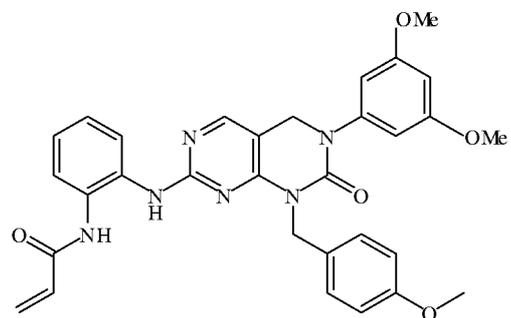


I-14

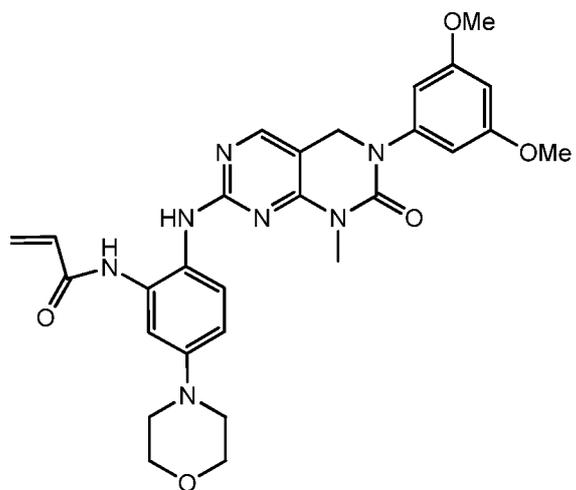
5



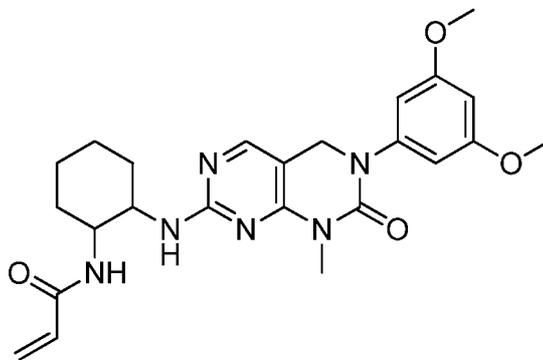
I-15



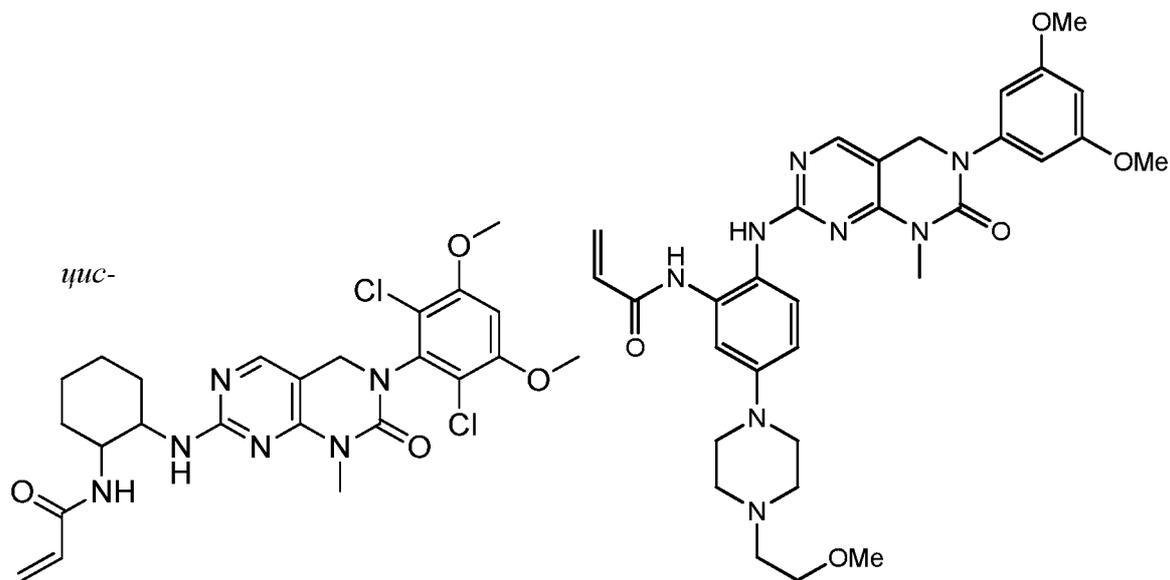
I-16



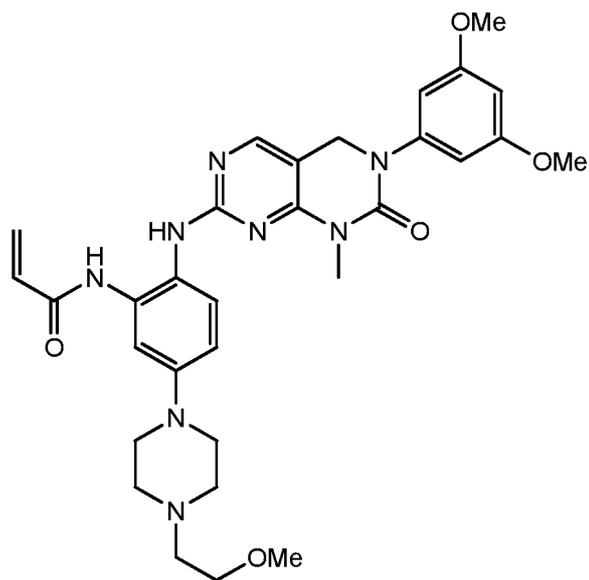
I-17



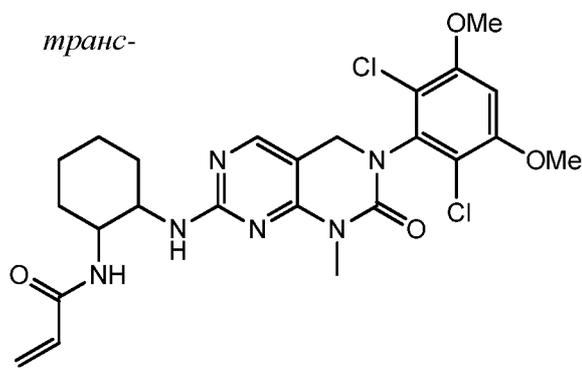
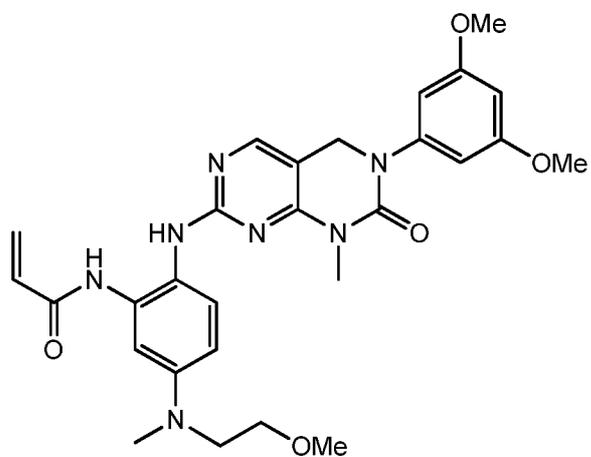
I-18



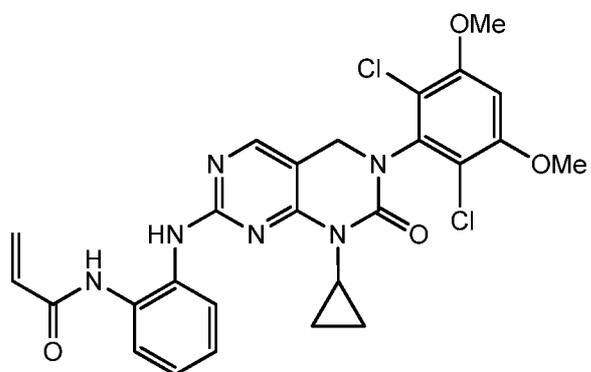
I-19



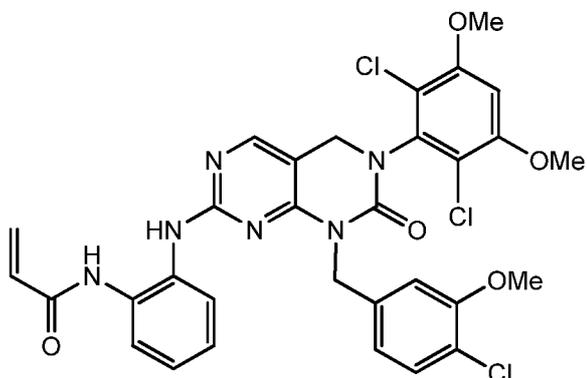
I-20



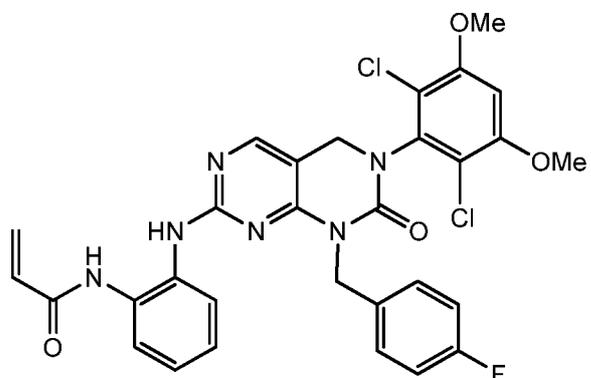
I-21



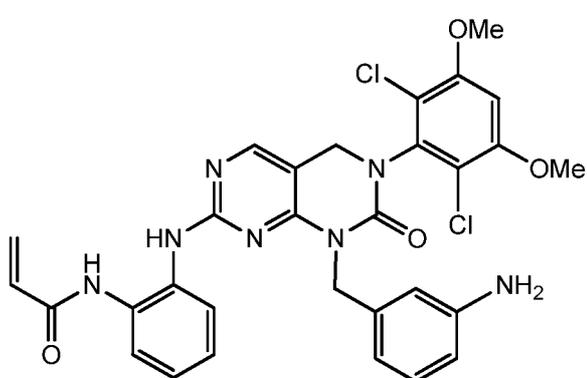
I-22



I-23

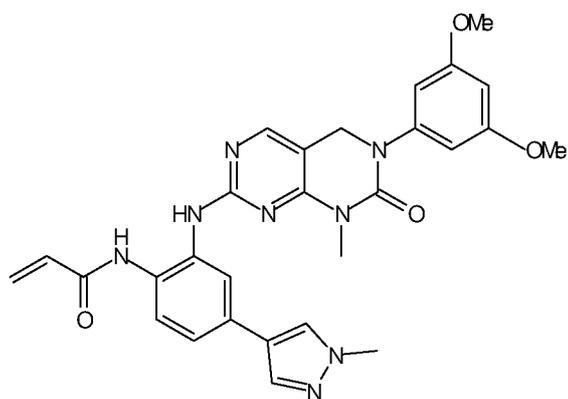


I-24

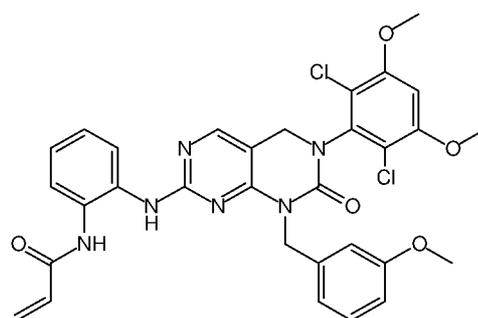


5

I-25

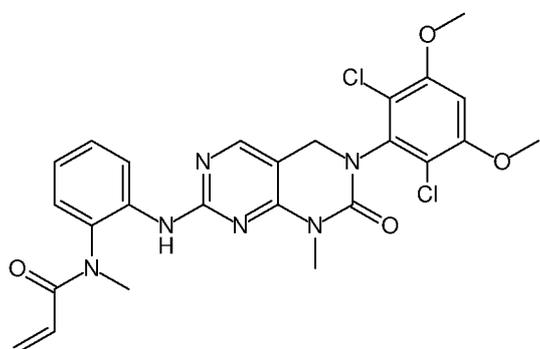


I-26

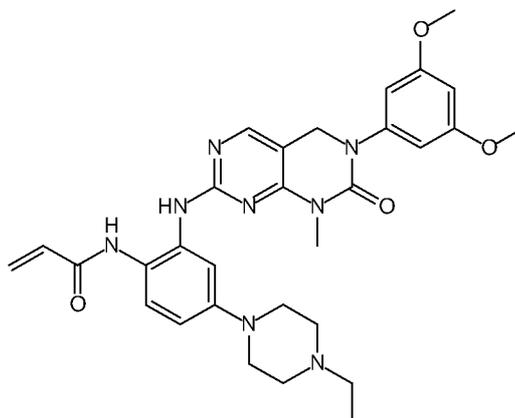


I-27

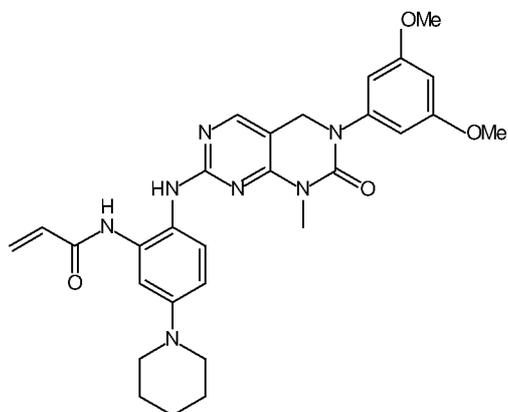
I-28



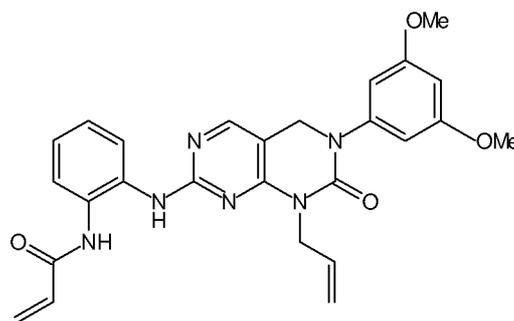
I-29



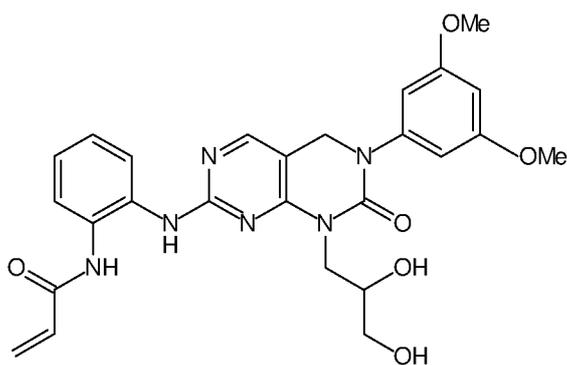
I-30



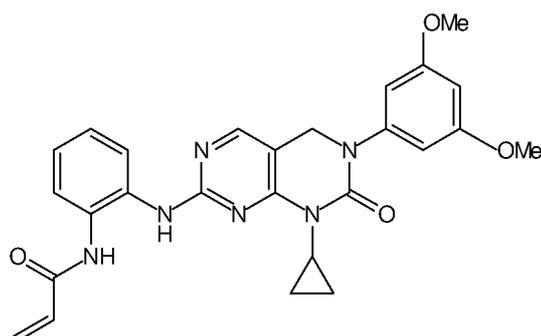
I-31



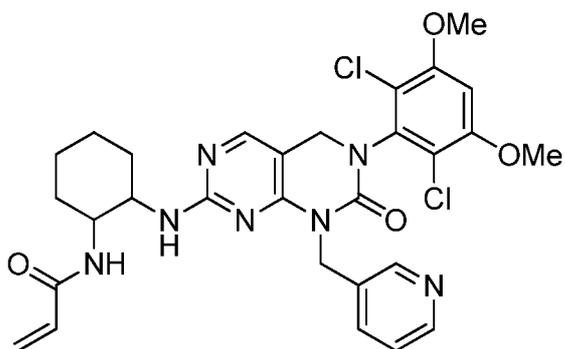
I-32



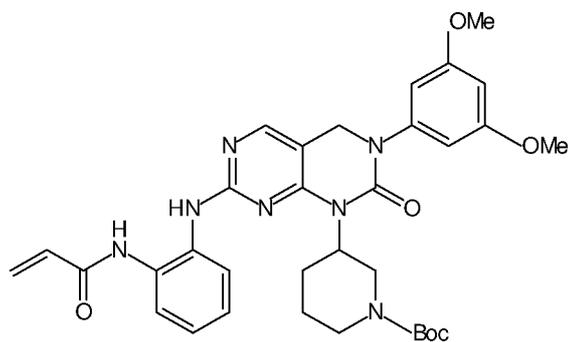
I-33



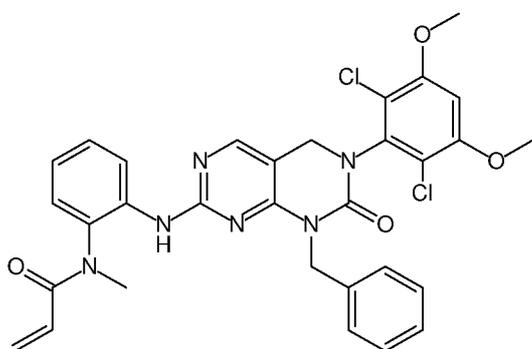
I-34



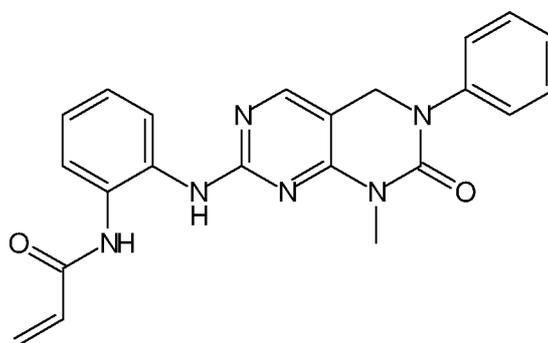
I-35



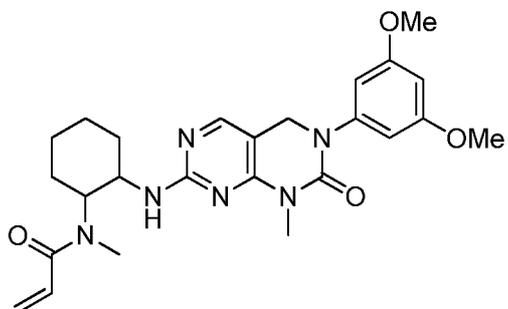
I-36



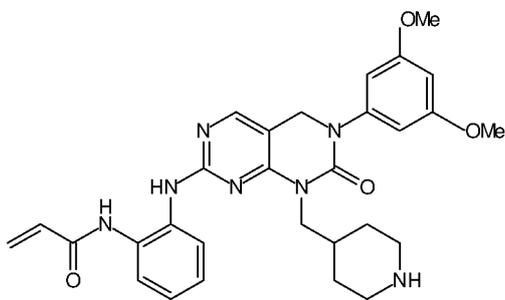
I-37



I-38

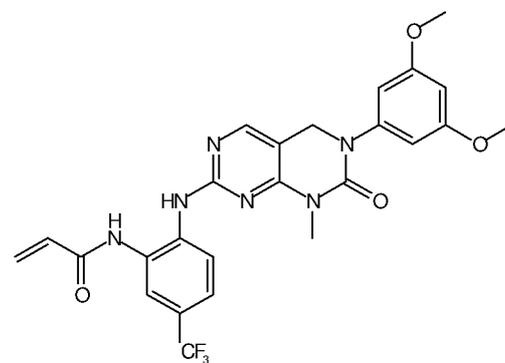
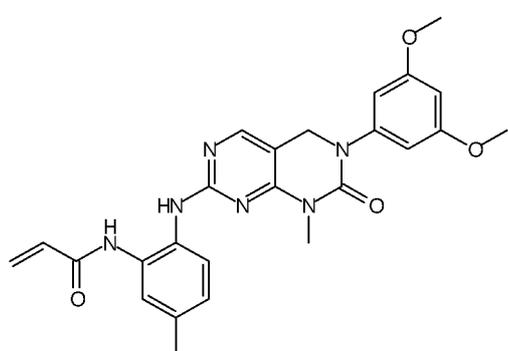


I-39

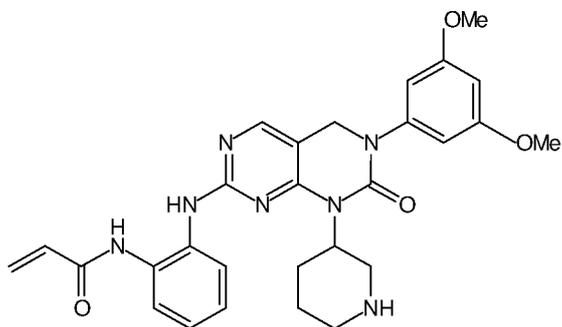


I-40

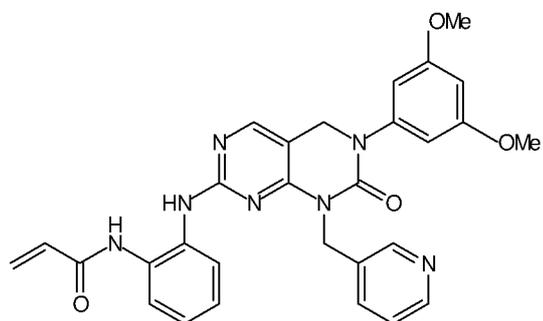
5



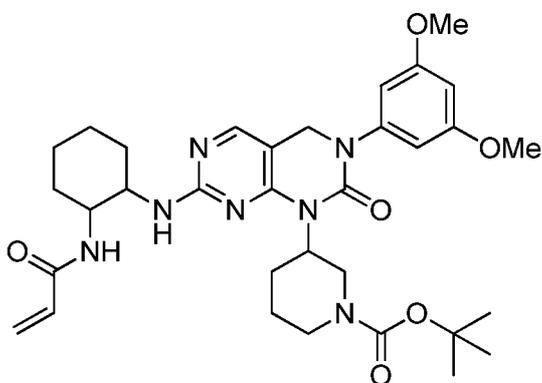
I-41



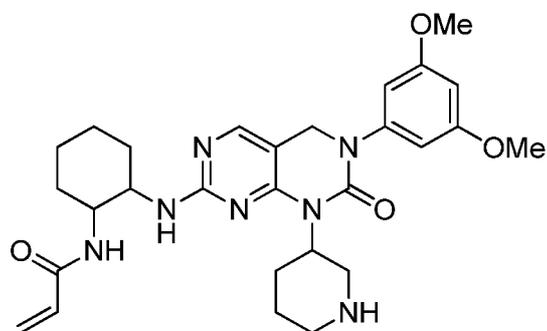
I-42



I-43

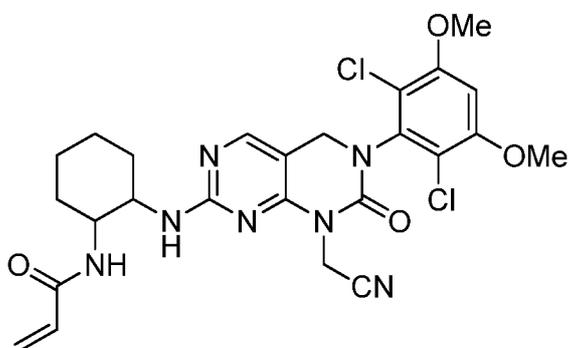


I-44

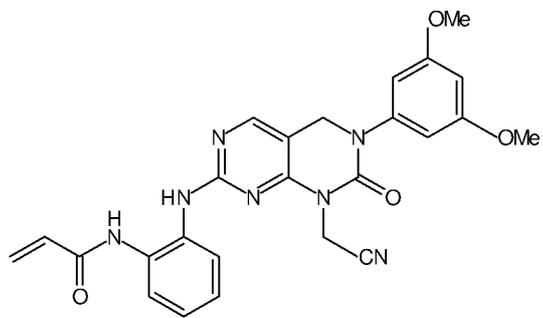


5

I-45



I-46

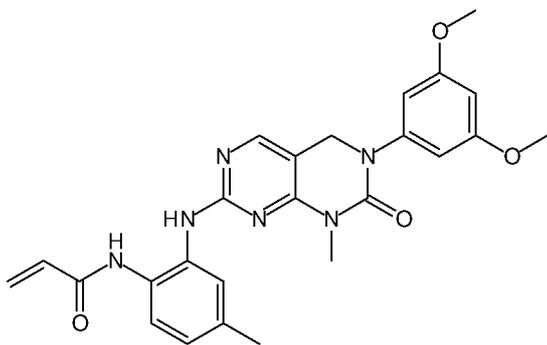


I-47

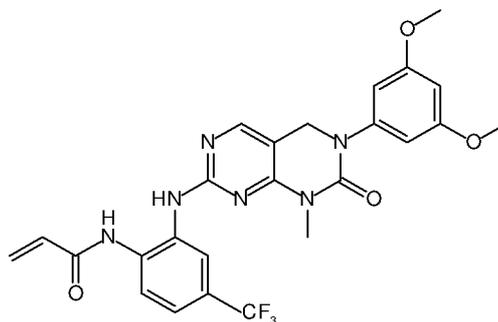


I-48

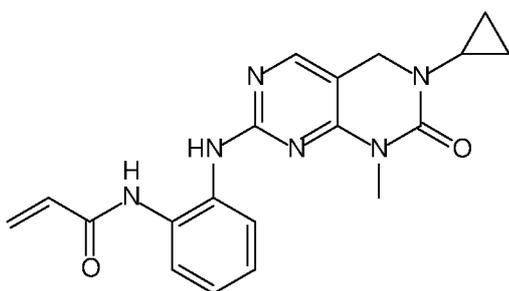




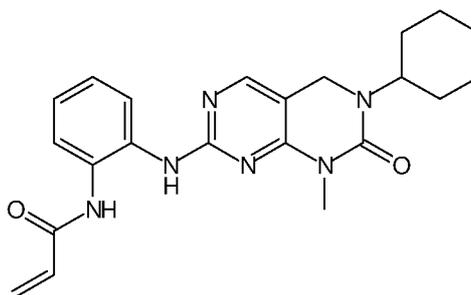
I-49



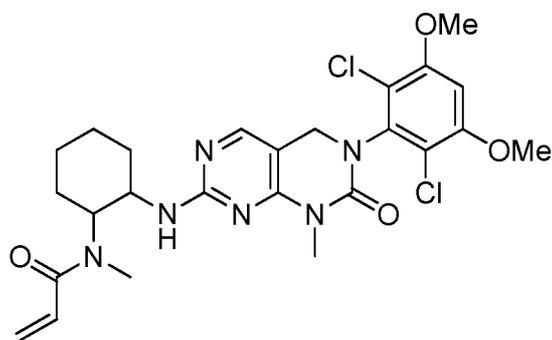
I-50



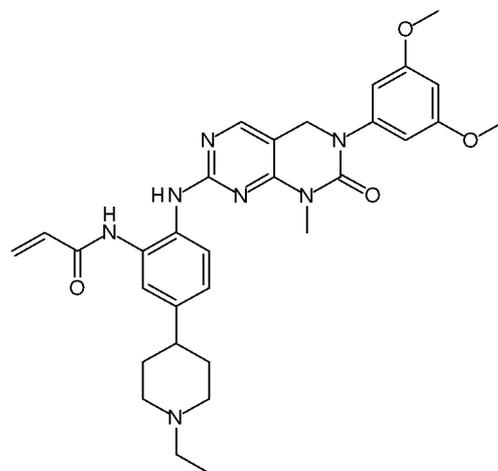
I-51



I-52

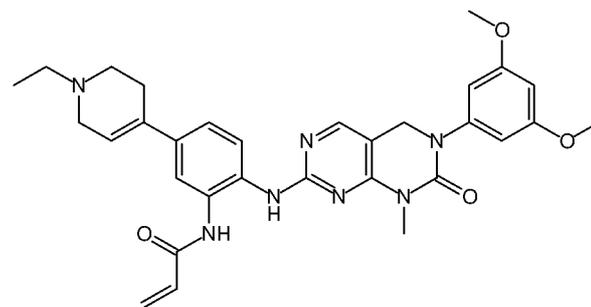
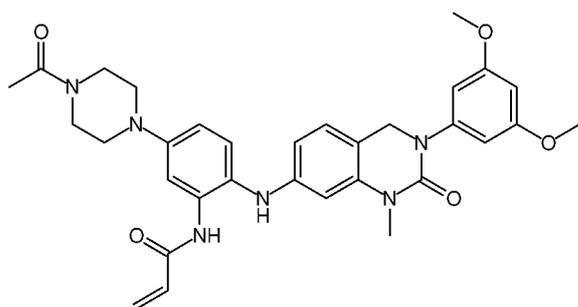


I-53

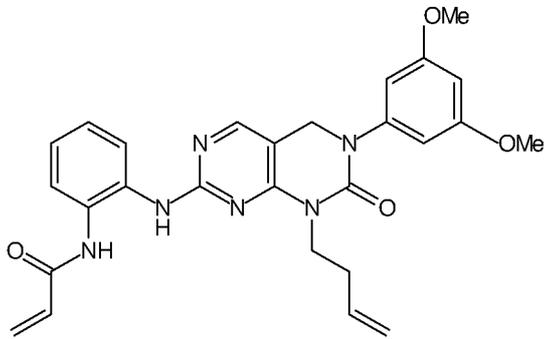


I-54

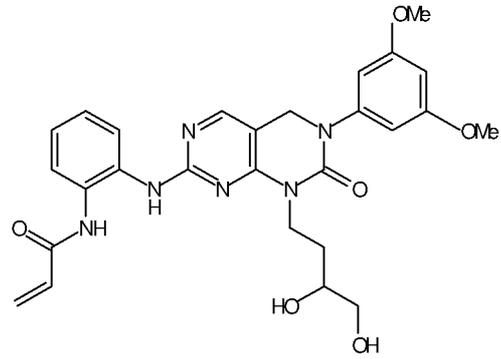
5



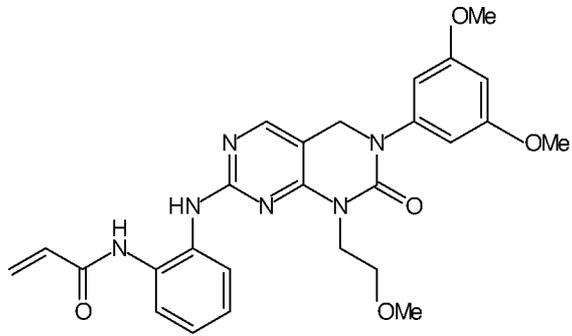
I-55



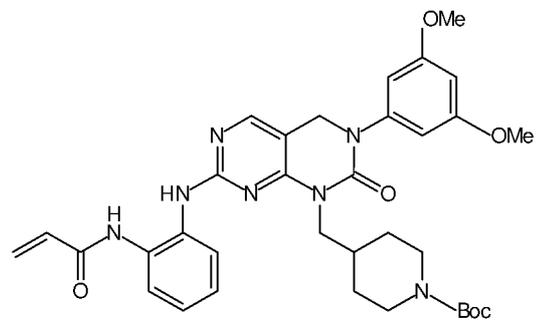
I-56



I-57

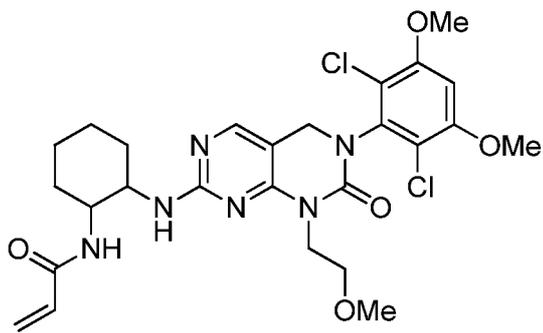


I-58

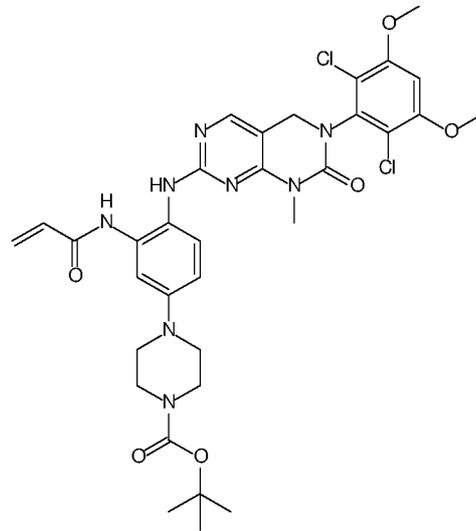


5

I-59

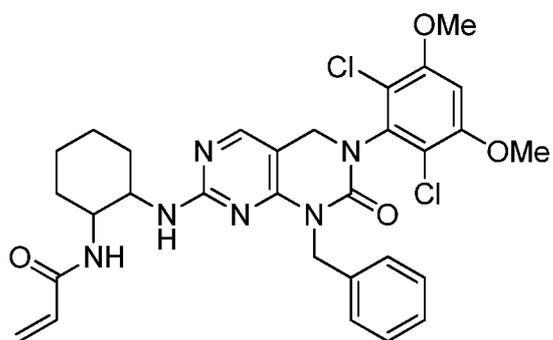


I-60

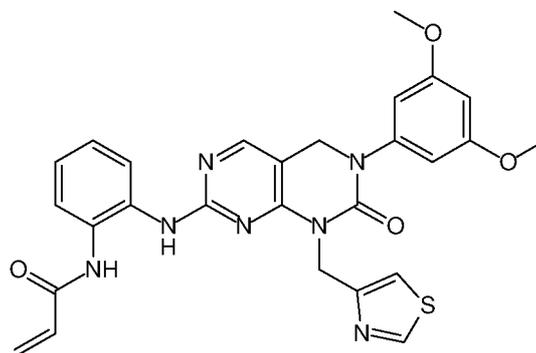


I-61

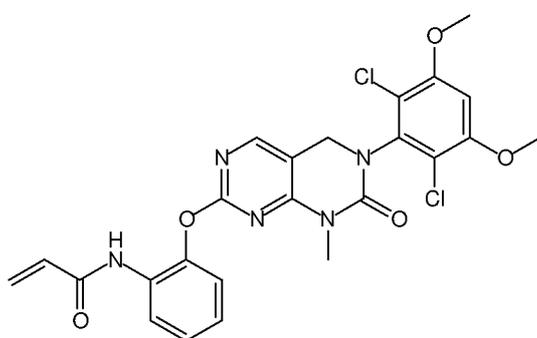
I-62



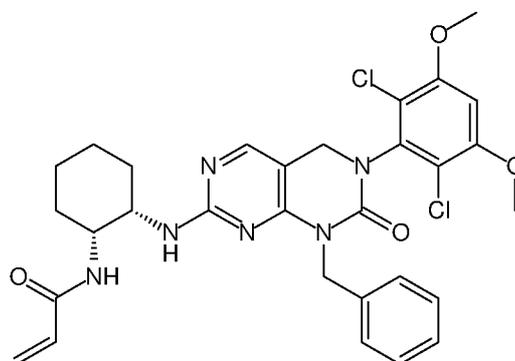
I-63



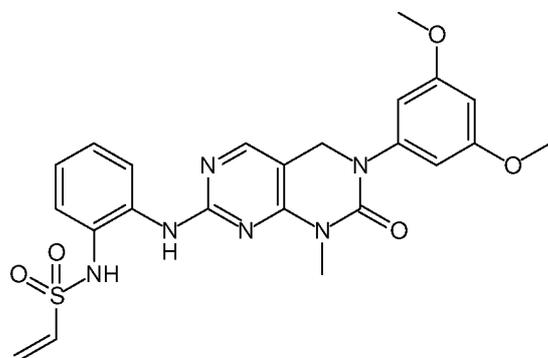
I-64



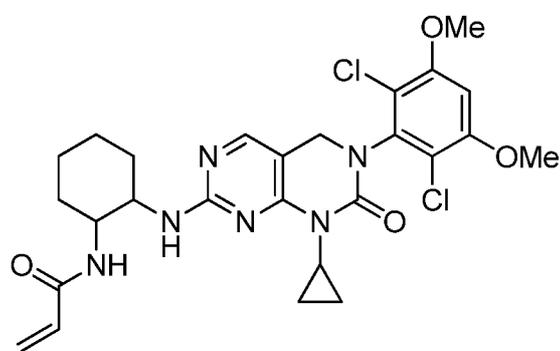
I-65



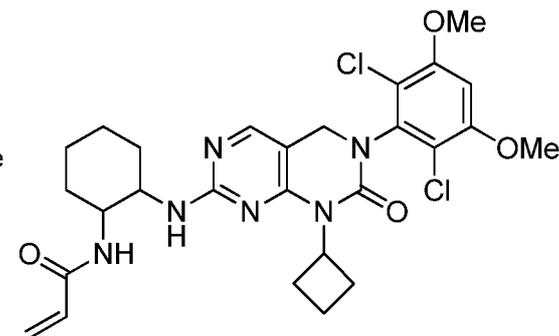
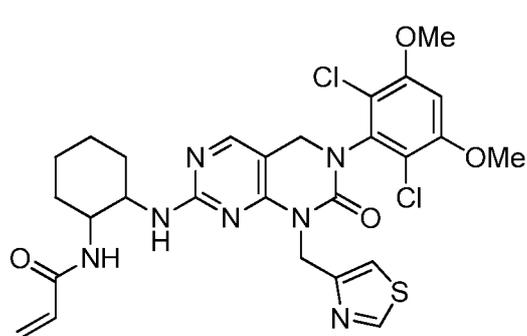
I-66



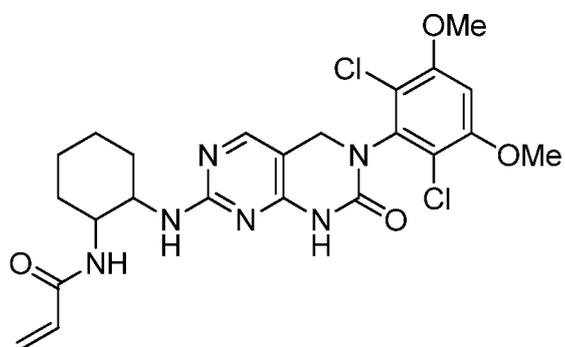
I-67



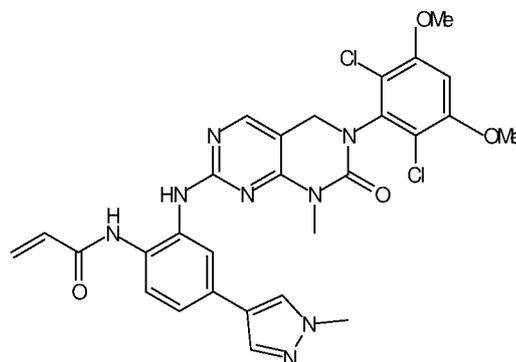
I-68



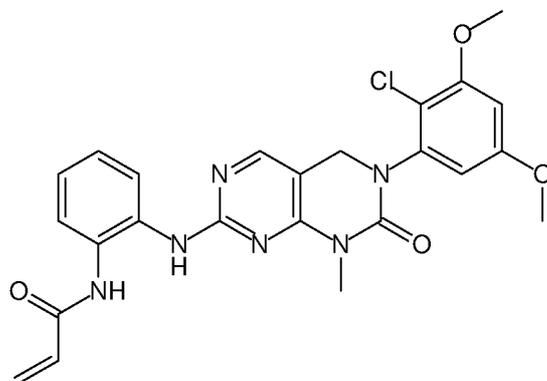
I-69



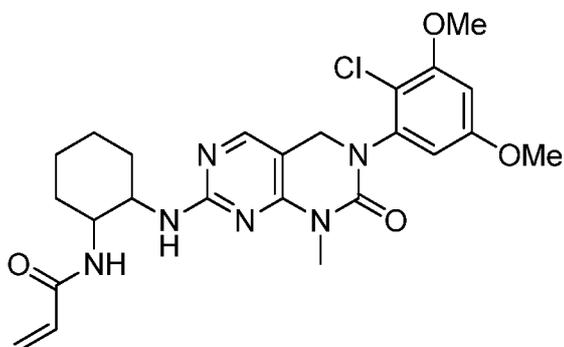
I-70



I-73

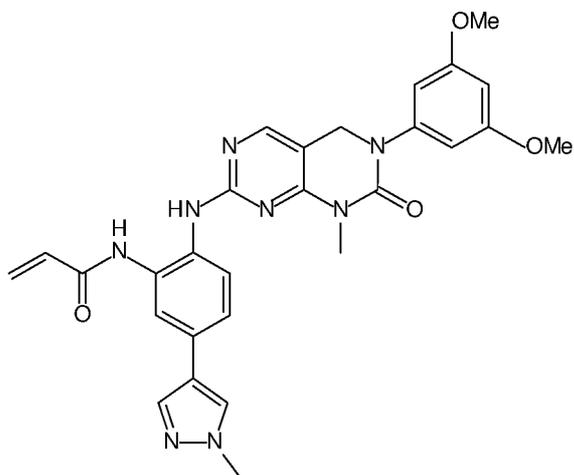


I-74

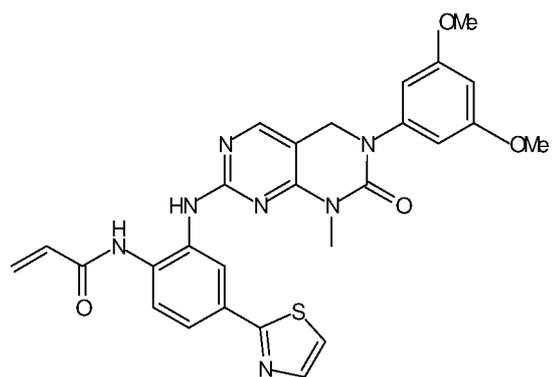


5

I-75

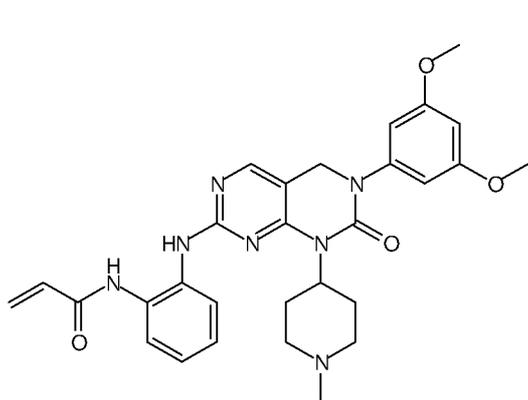


I-76

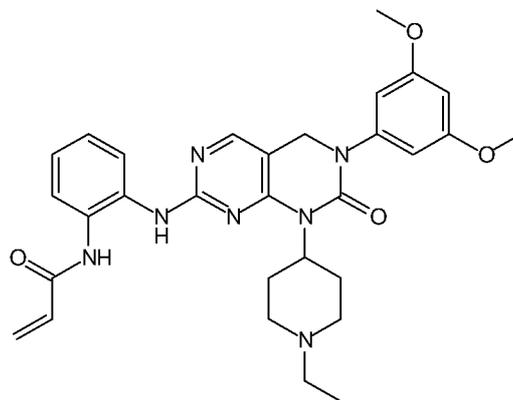


I-77

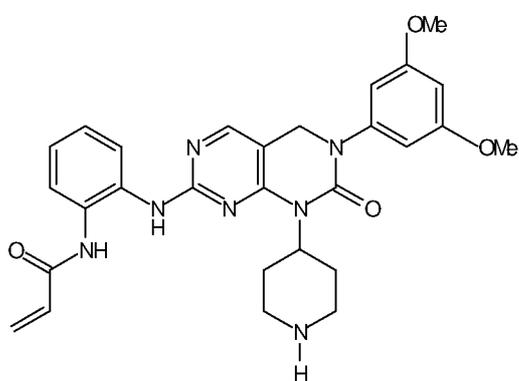
I-78



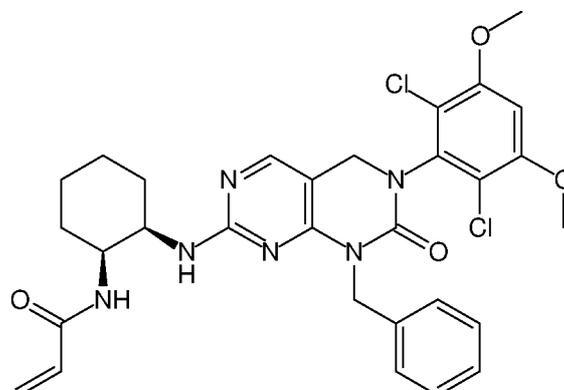
I-79



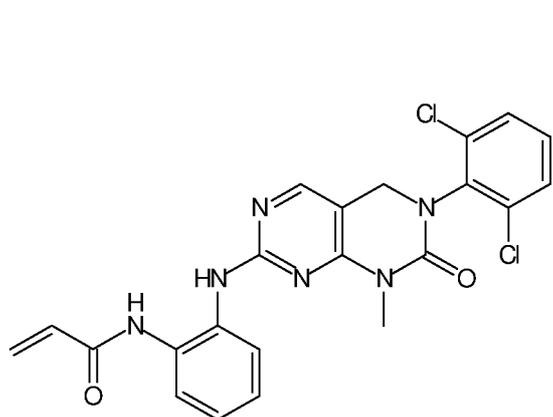
I-80



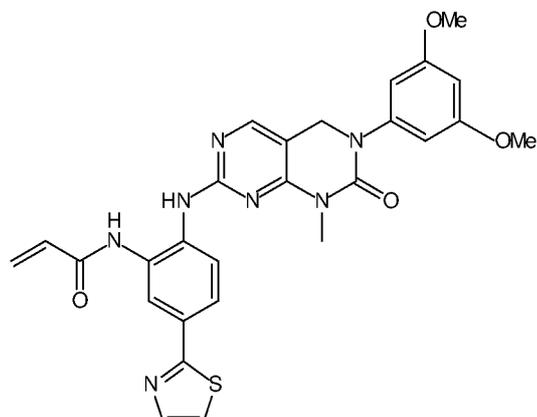
I-81



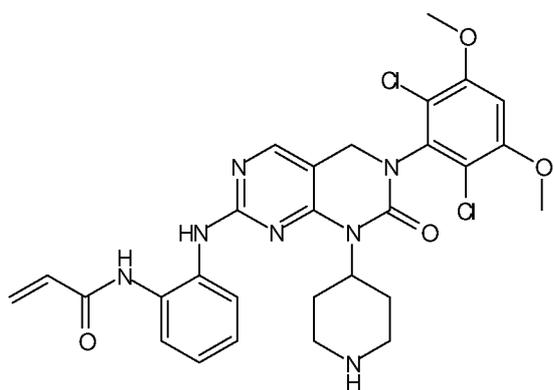
I-82



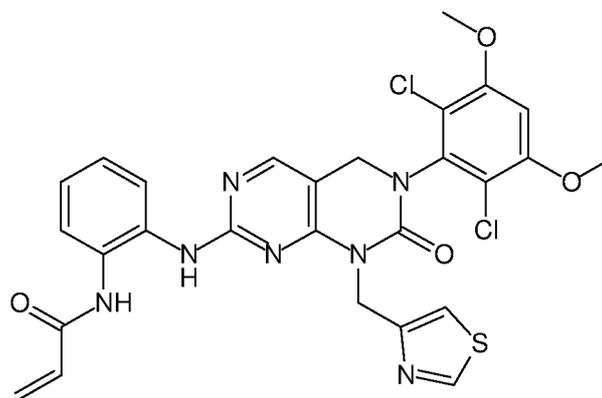
I-83



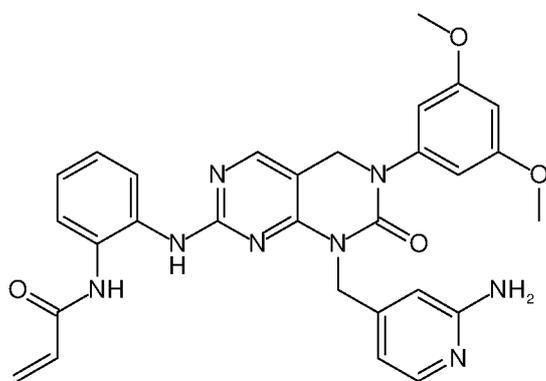
I-84



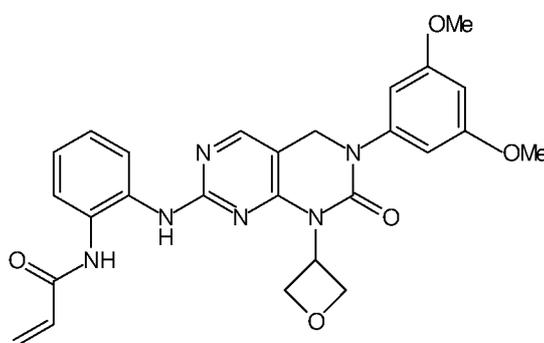
I-85



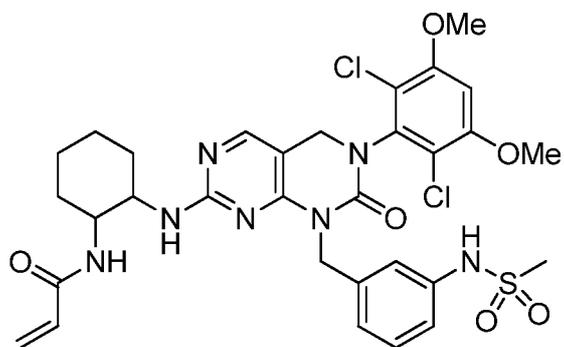
I-86



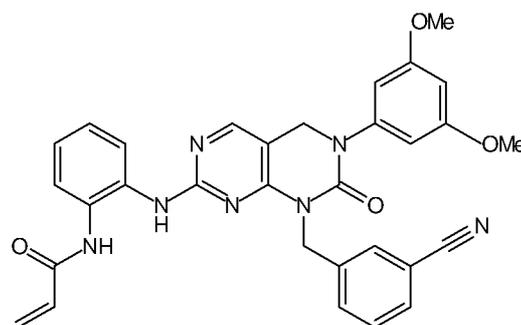
I-87



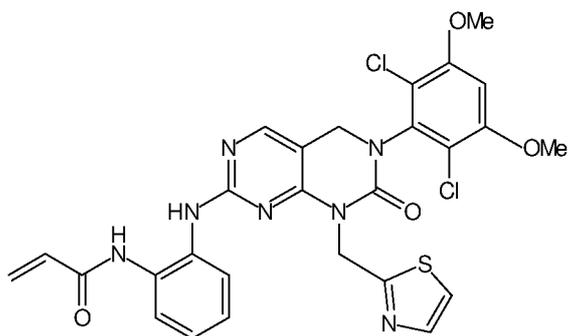
I-88



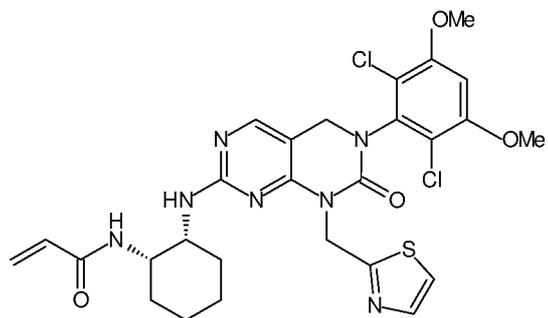
I-89



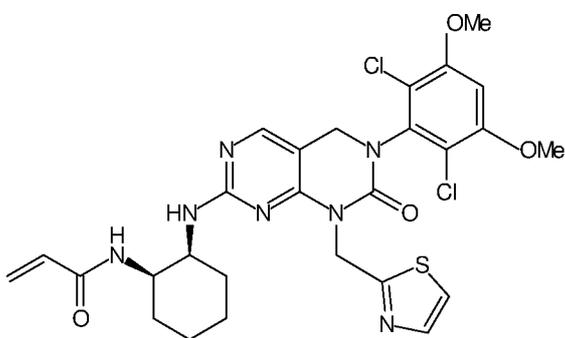
I-90



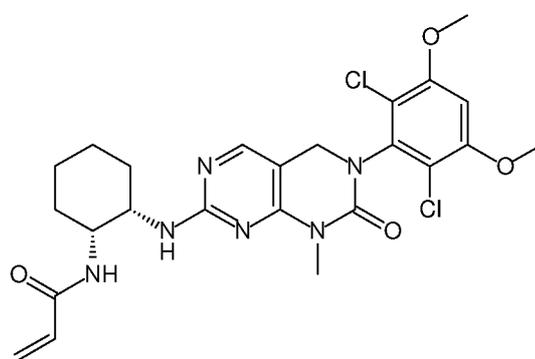
I-91



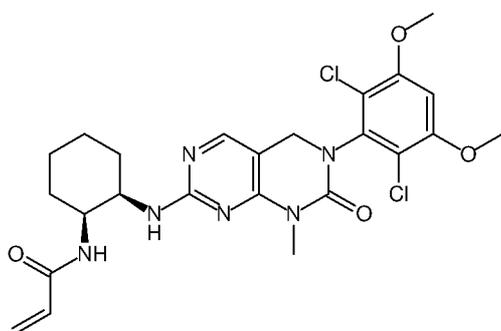
I-92



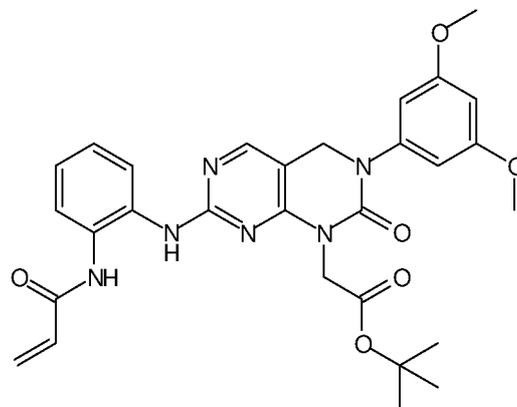
I-93



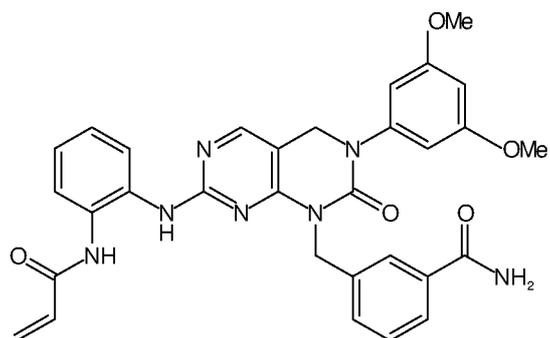
I-94



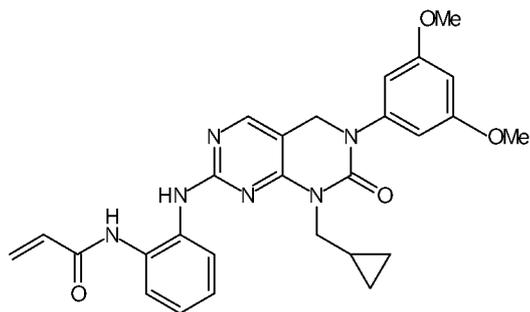
I-95



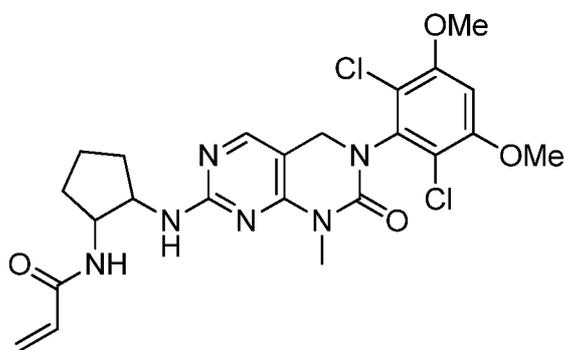
I-96



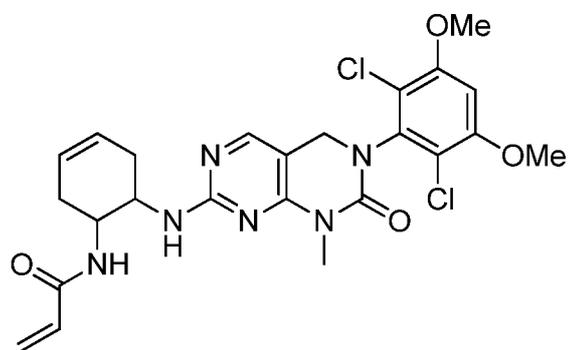
I-97



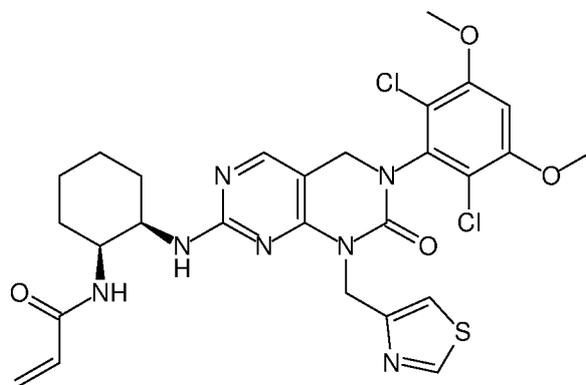
I-98



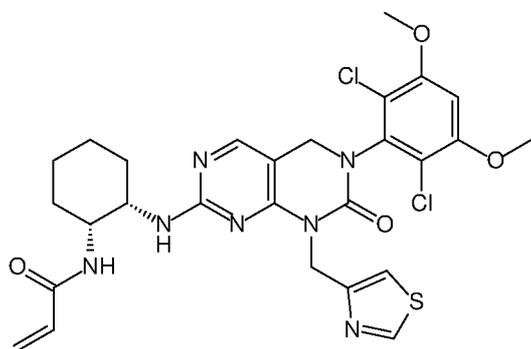
I-112



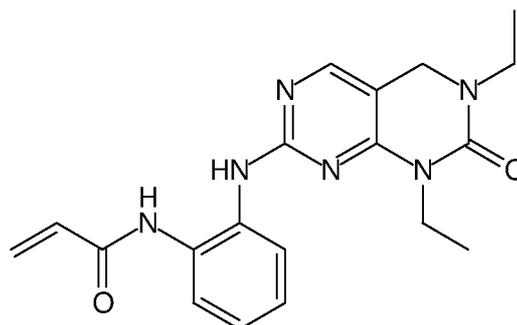
I-113



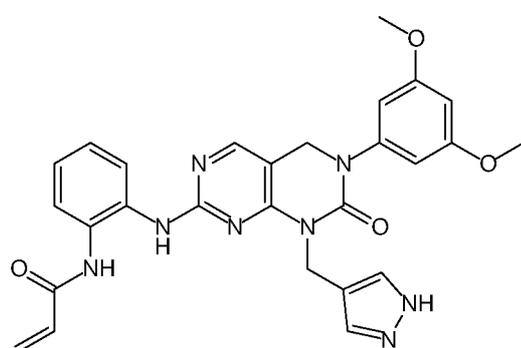
I-114



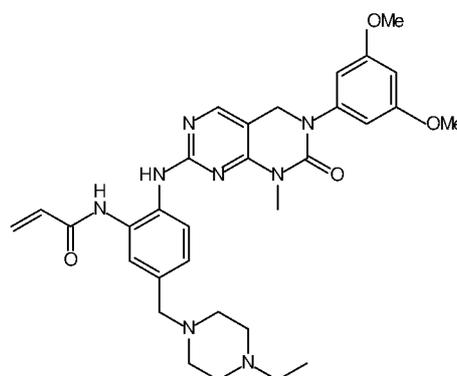
I-119



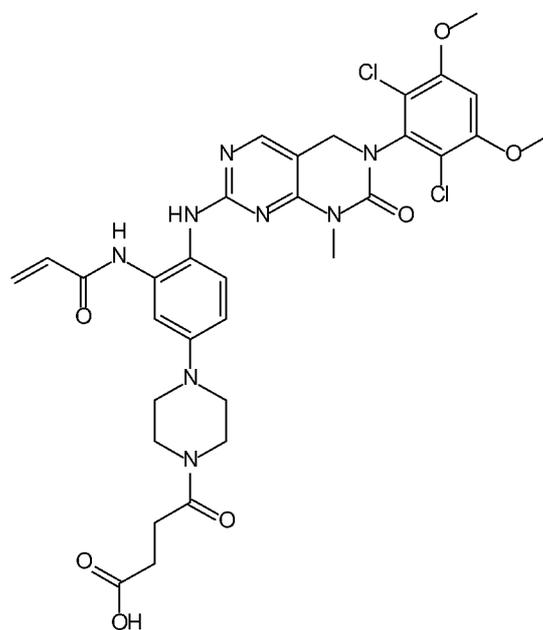
I-120



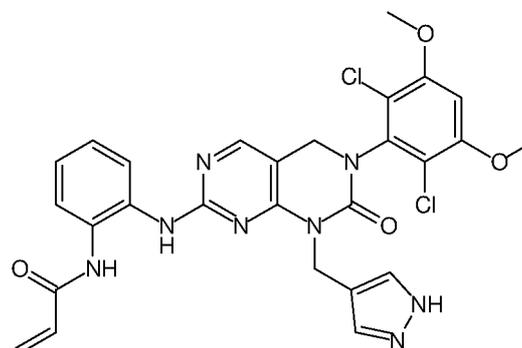
I-121



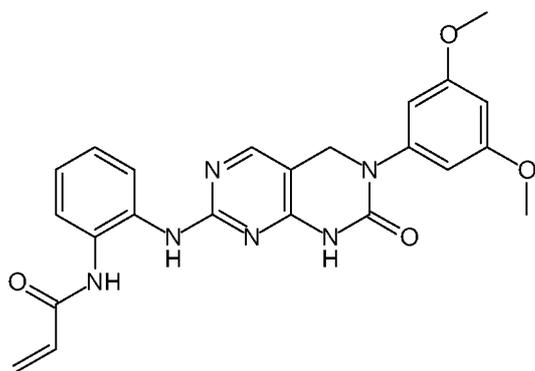
I-122



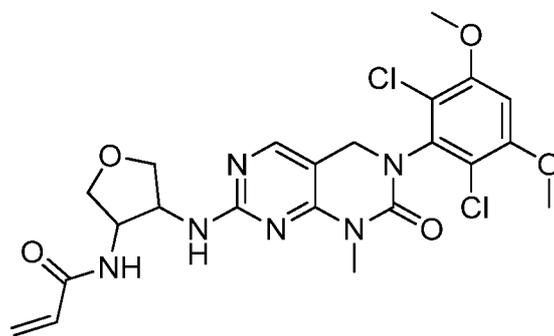
I-123



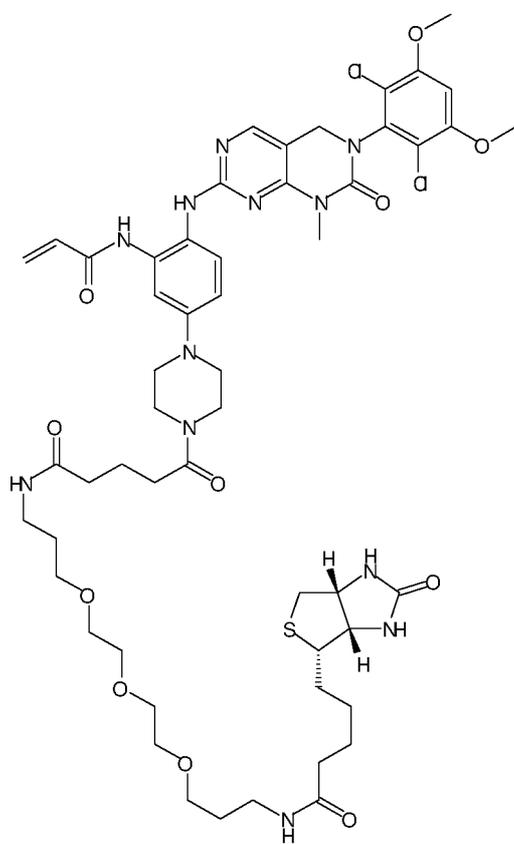
I-124



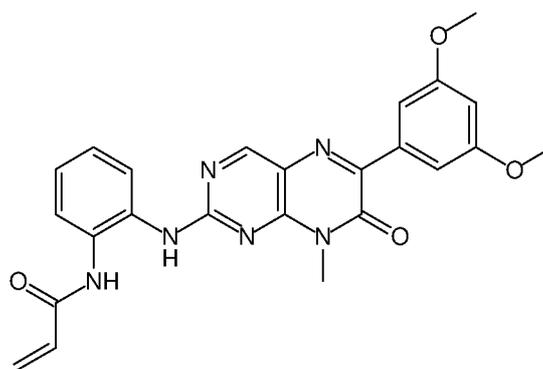
I-125



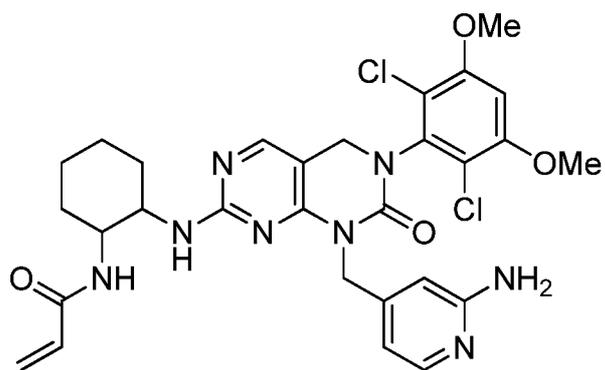
I-126



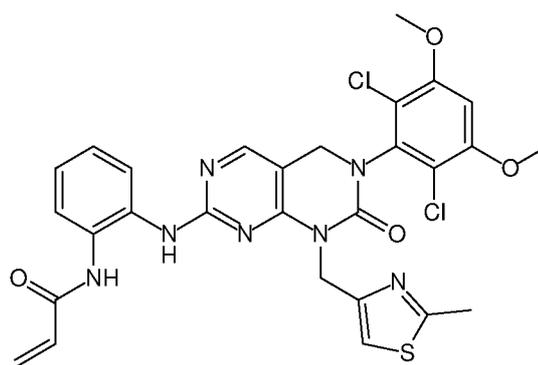
I-127



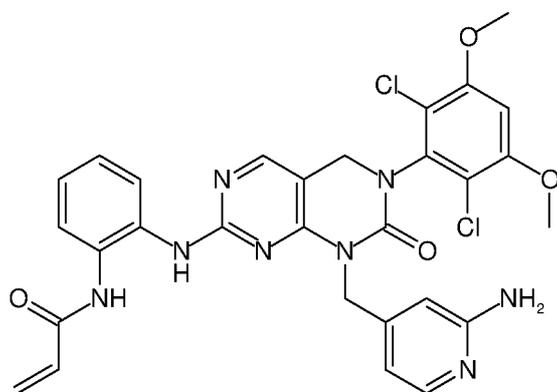
I-128



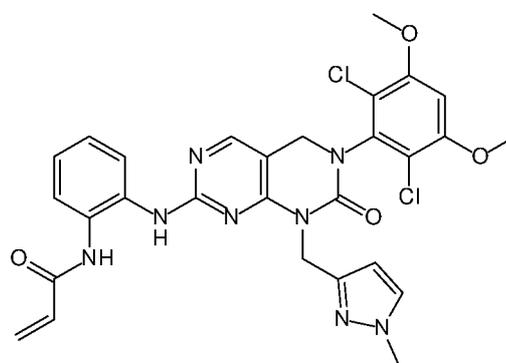
I-133



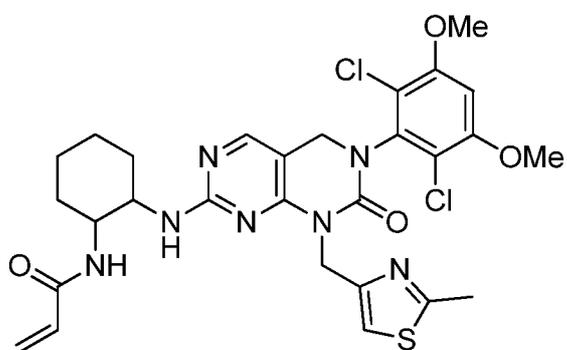
I-134



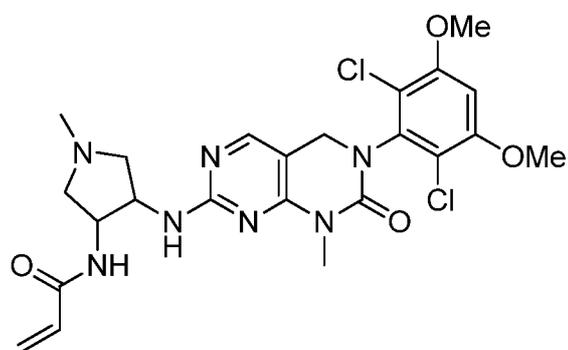
I-135



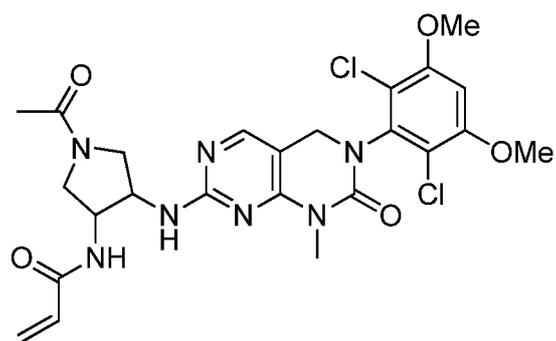
I-136



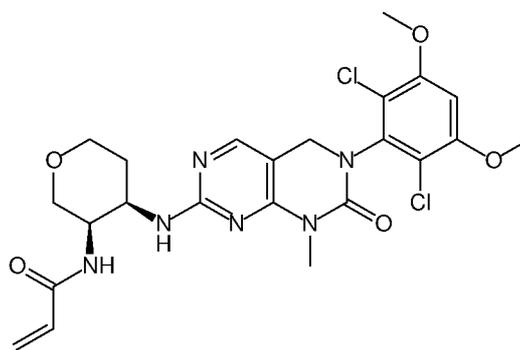
I-137



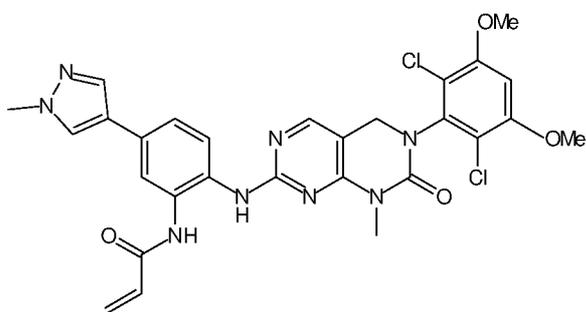
I-138



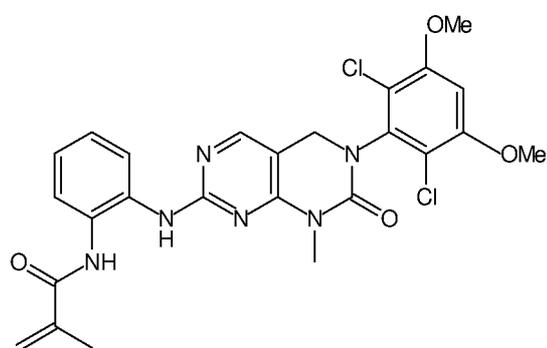
I-139



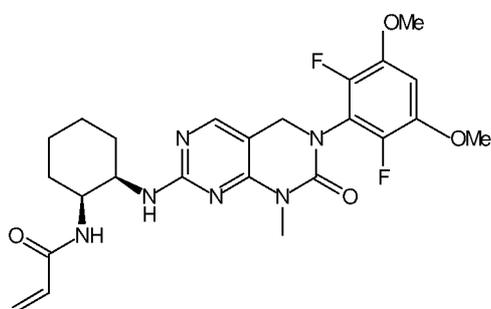
I-140



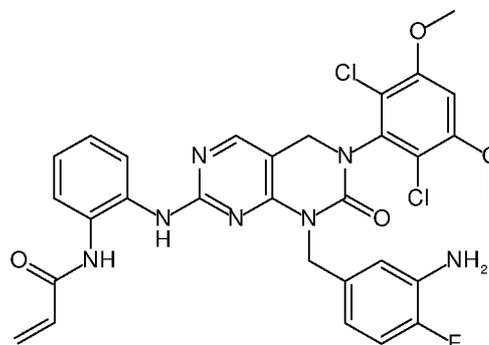
I-141



I-142

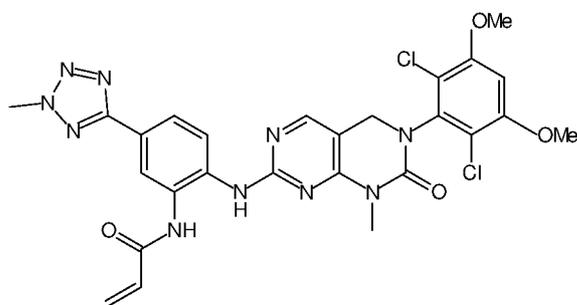


I-143

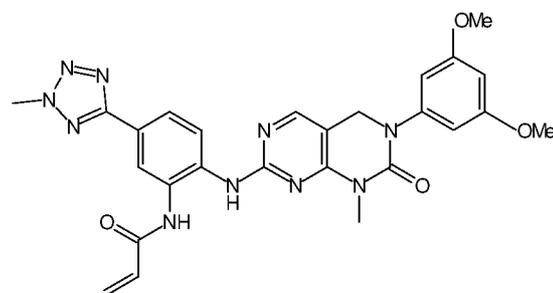


I-144

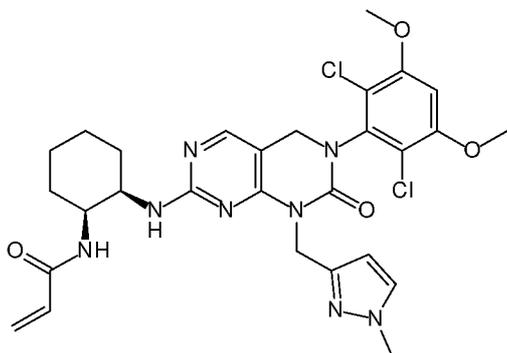
5



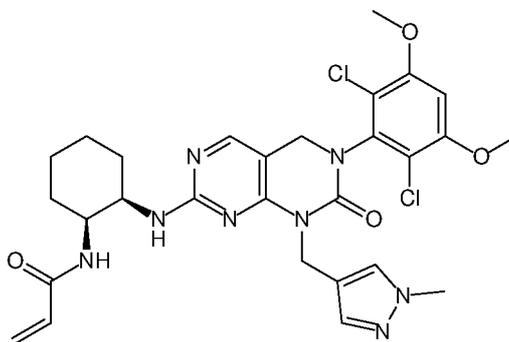
I-145



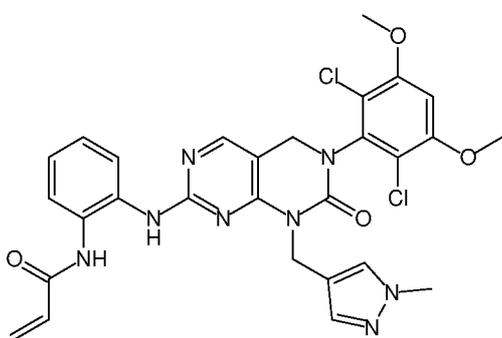
I-146



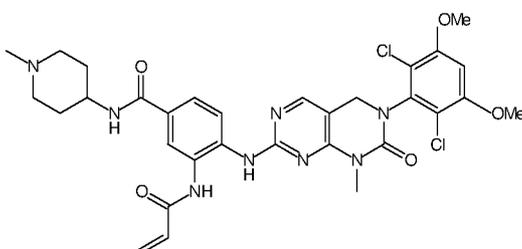
I-147



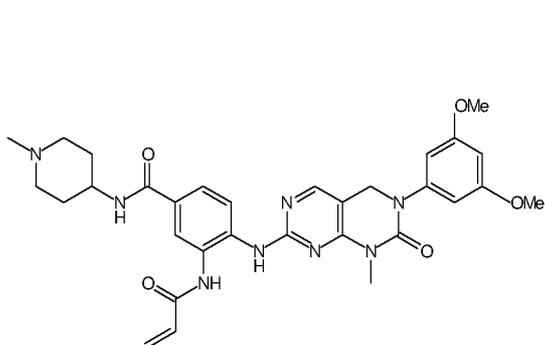
I-148



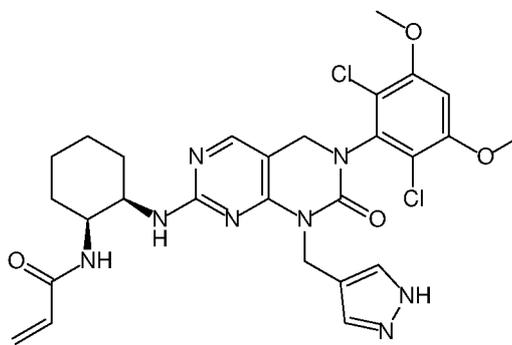
I-149



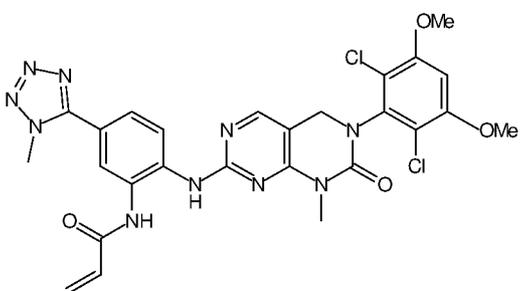
I-150



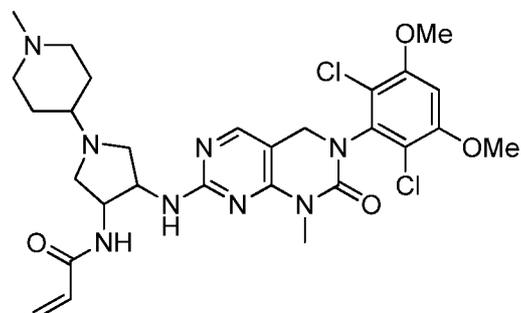
I-151



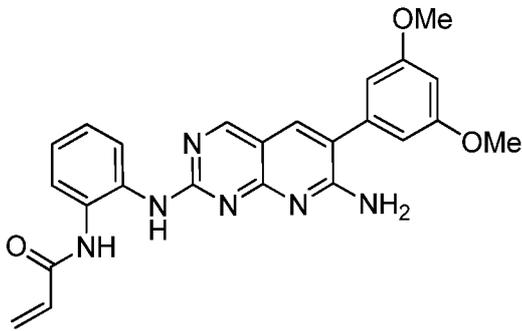
I-152



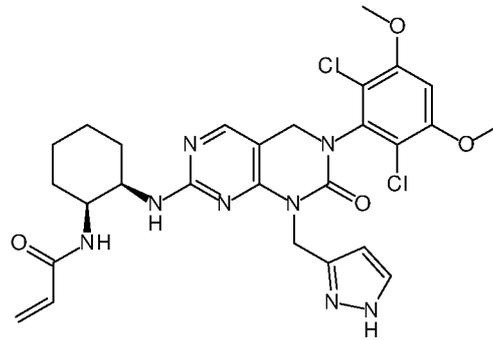
I-153



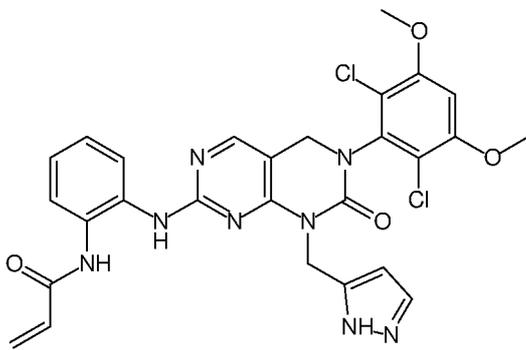
I-154



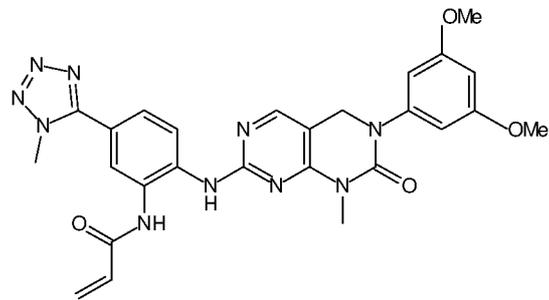
I-155



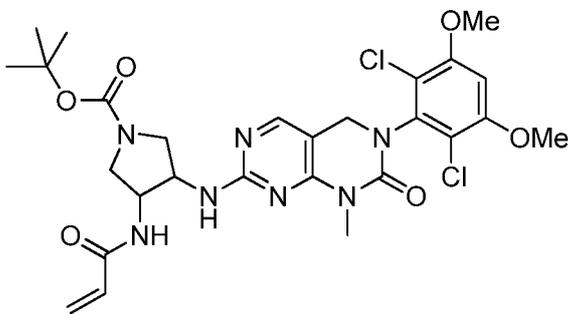
I-156



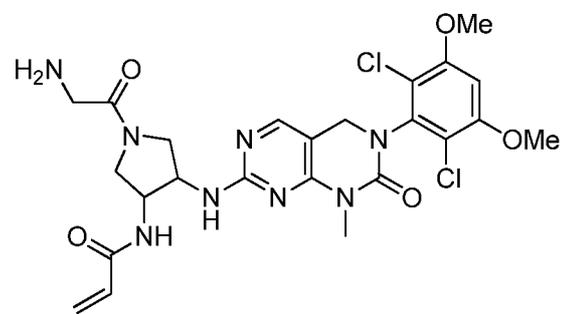
I-157



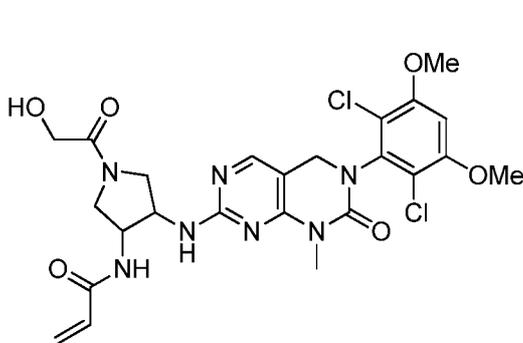
I-158



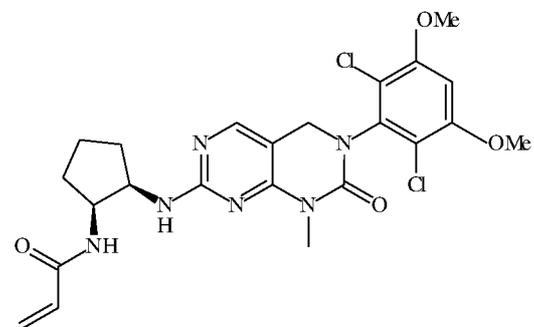
I-159



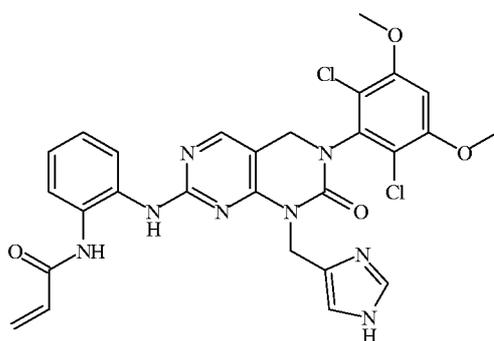
I-160



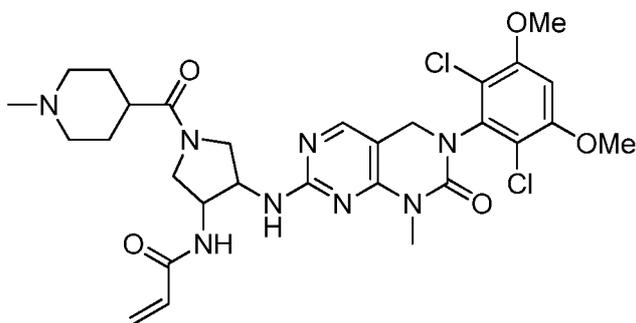
I-161



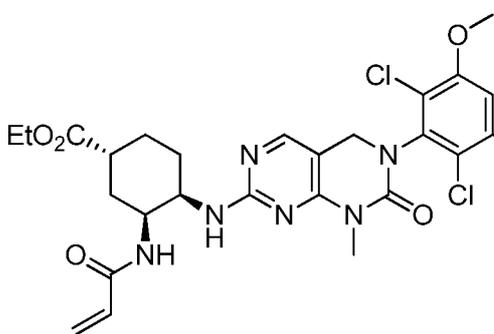
I-162



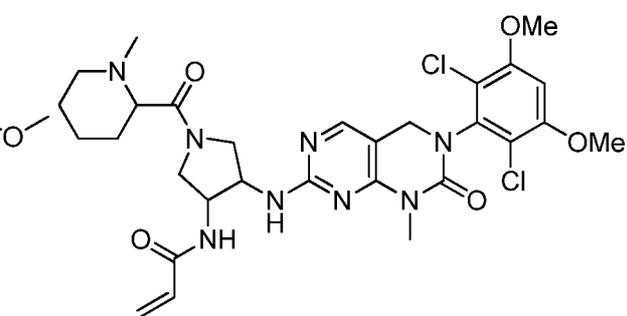
I-163



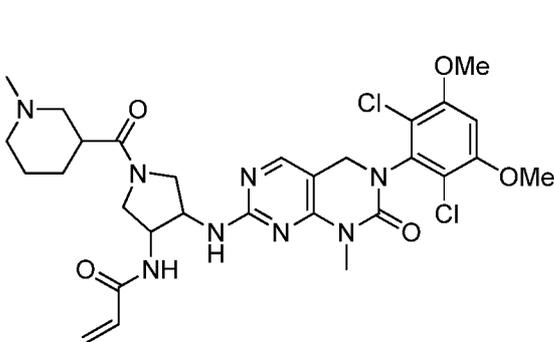
I-164



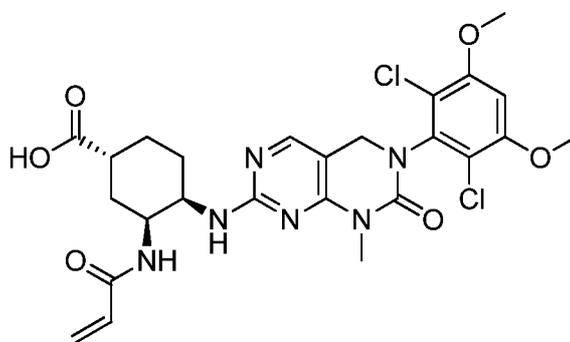
I-165



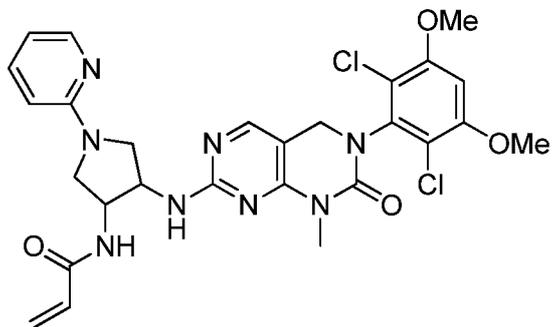
I-166



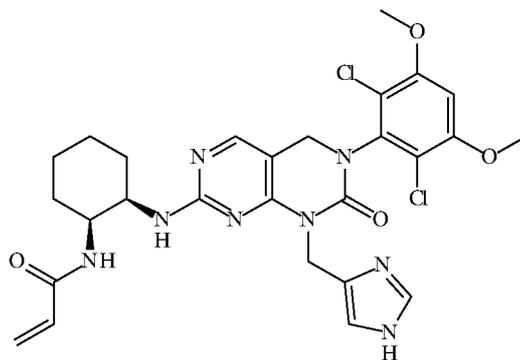
I-167



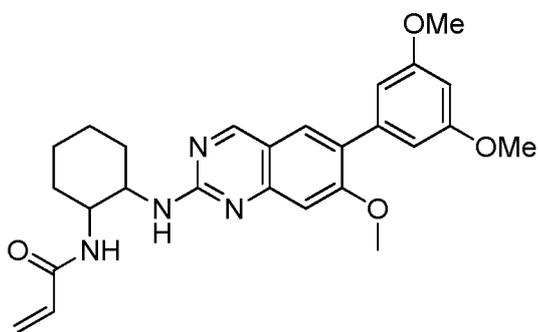
I-168



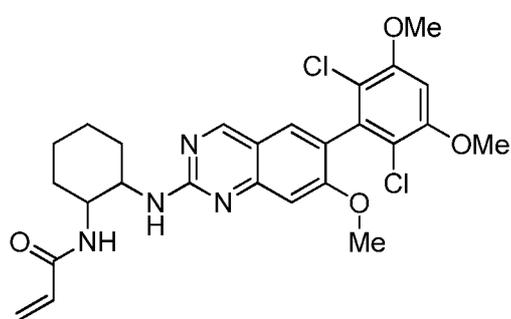
I-170



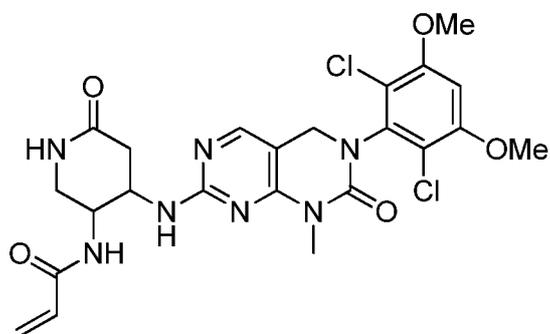
I-171



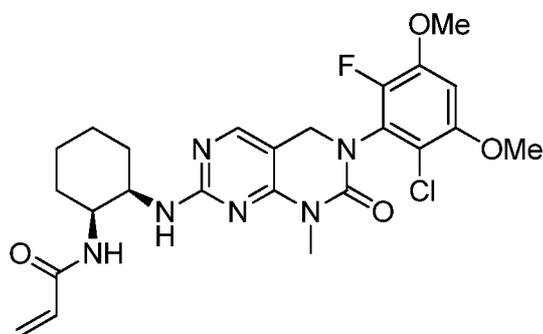
I-172



I-173

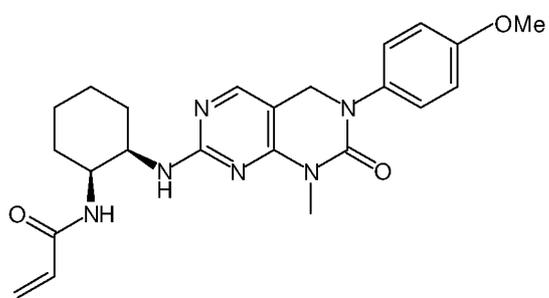


I-174

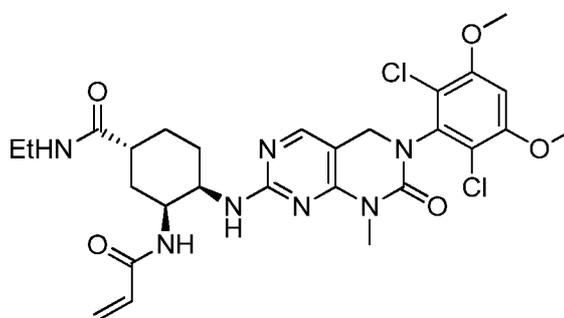


I-175

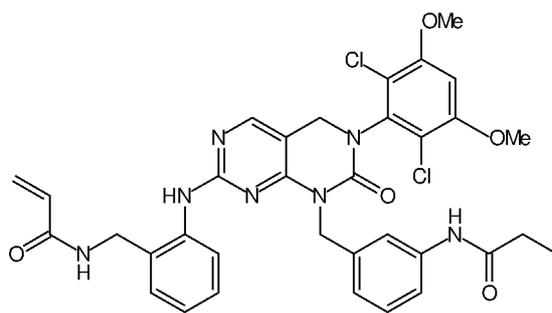
5



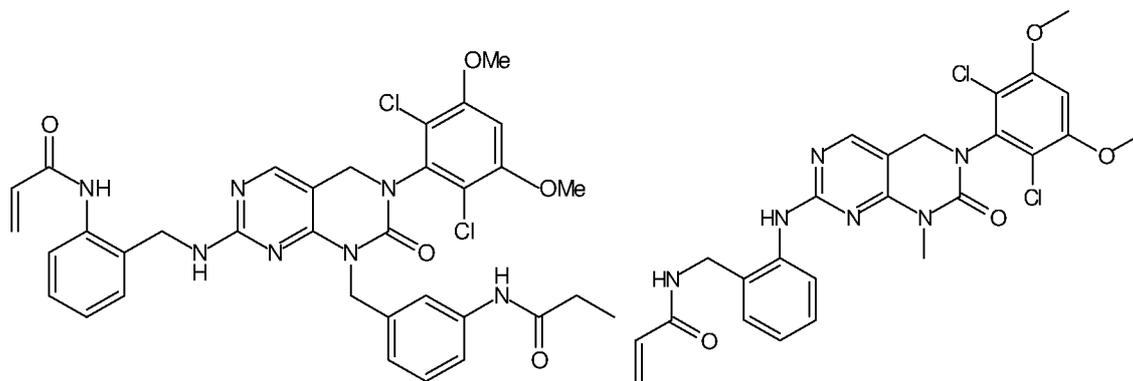
I-176



I-177

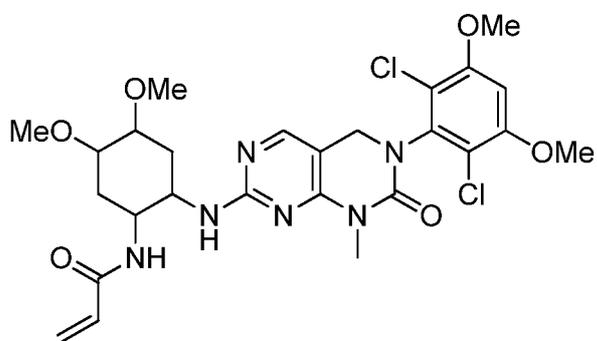


I-179

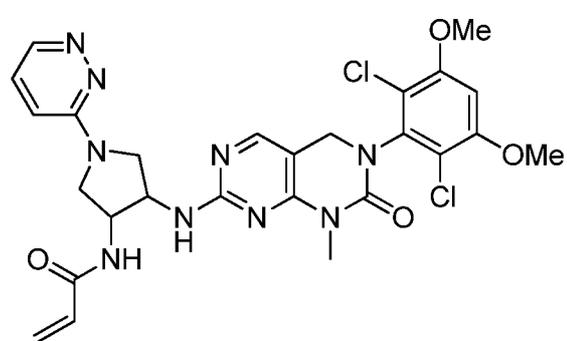


I-180

I-181

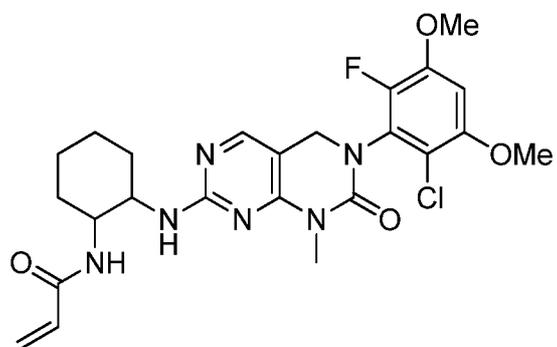


I-182

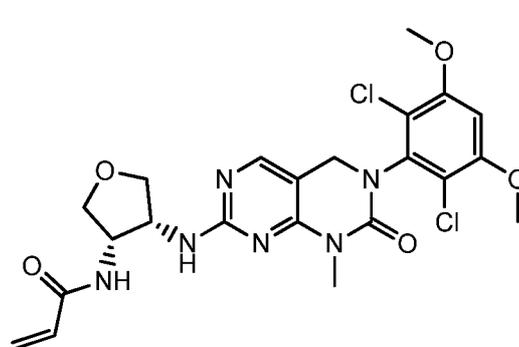


I-183

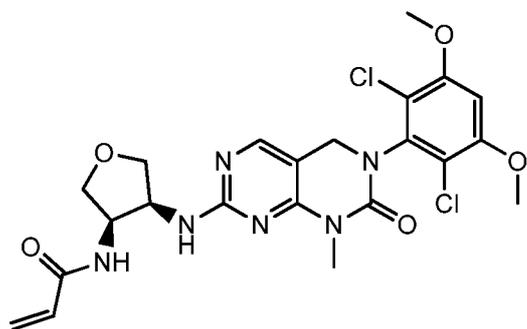
5



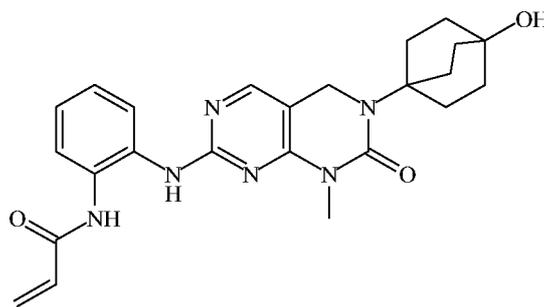
I-184



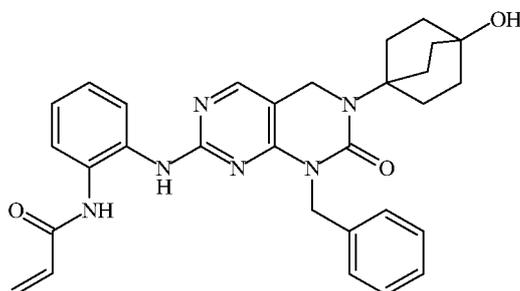
I-185



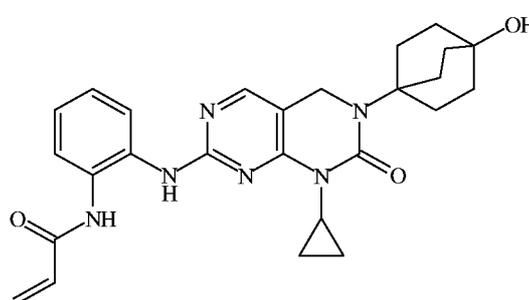
I-186



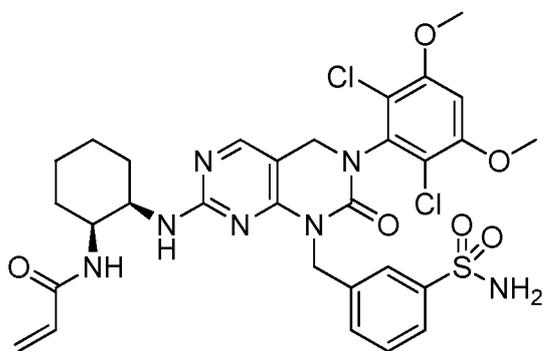
I-187



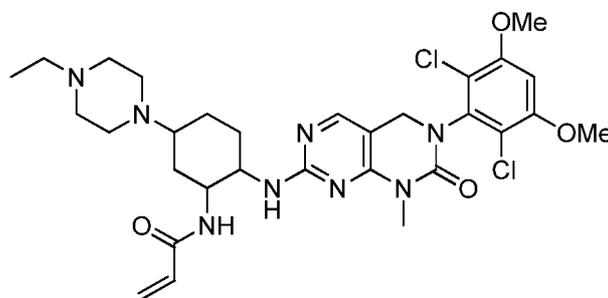
I-188



I-189

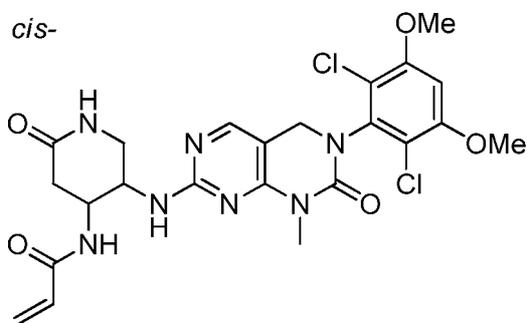


I-190

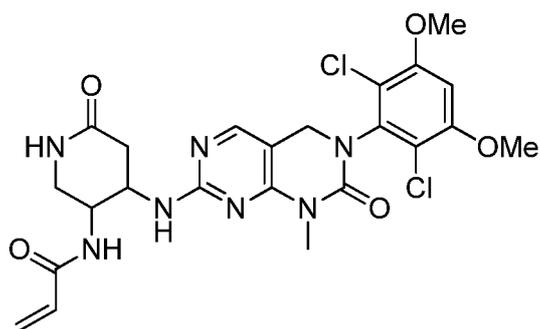


I-191

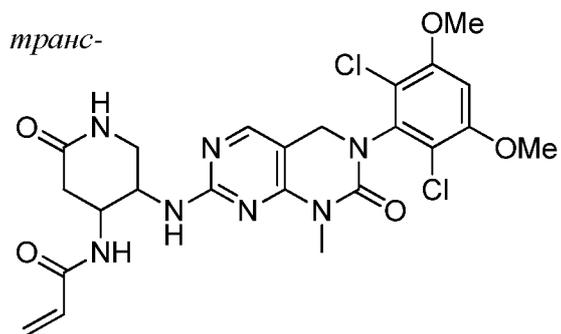
5



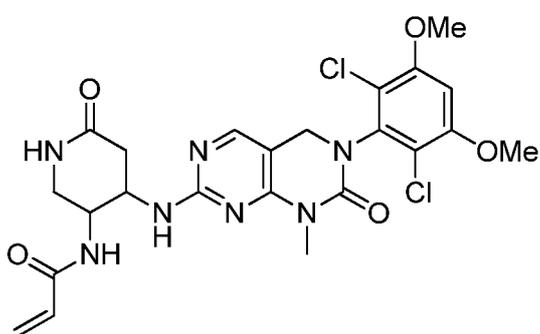
I-193



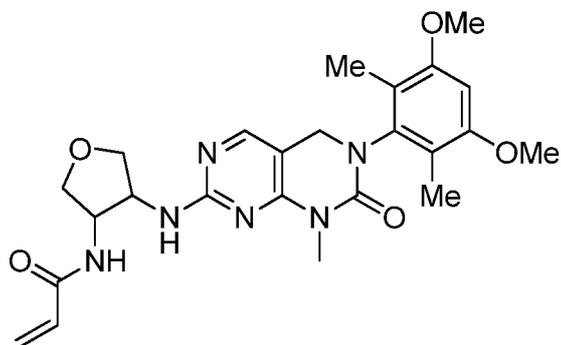
I-194



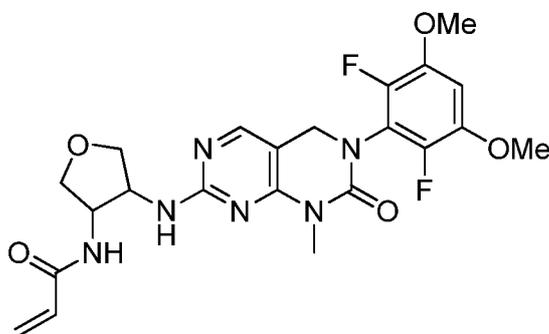
I-195



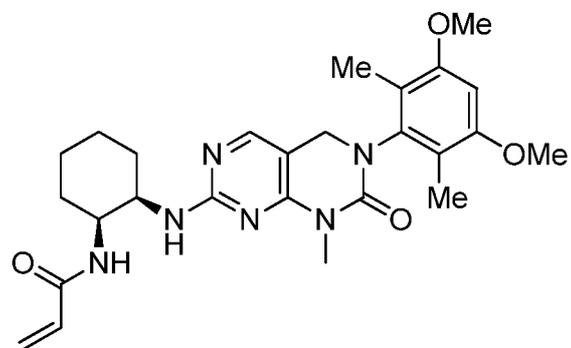
I-196



I-197

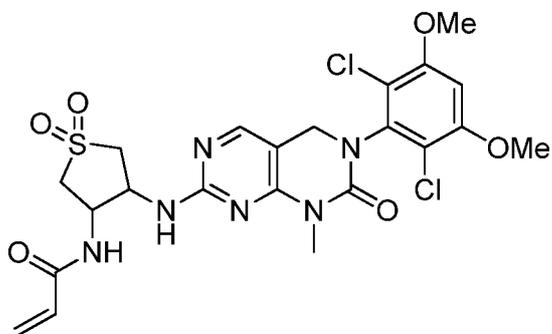


I-198

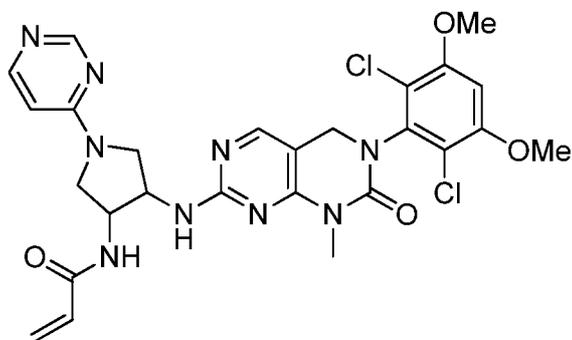


I-199

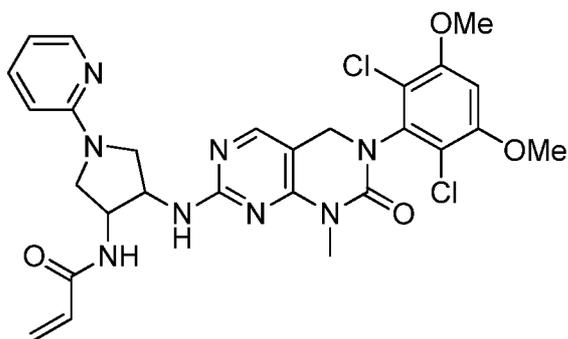
5



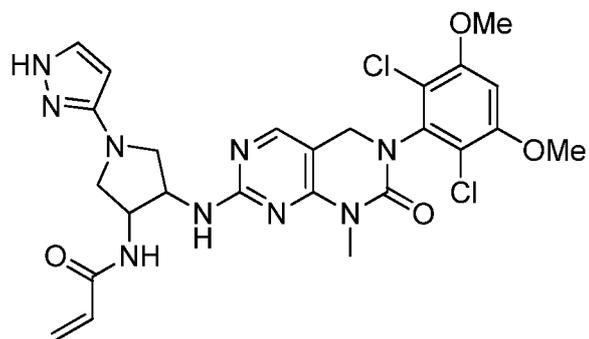
I-200



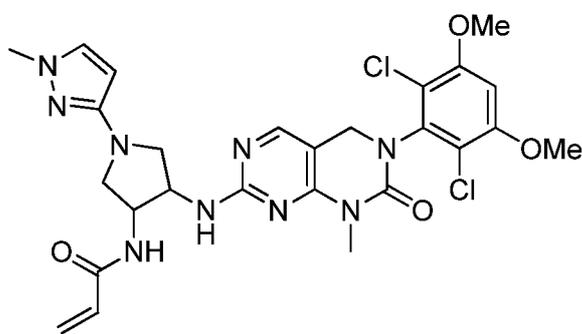
I-201



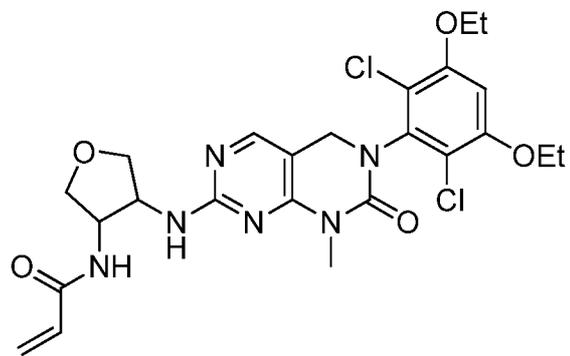
I-202



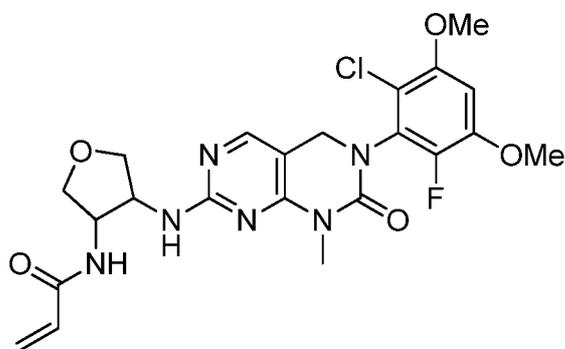
I-203



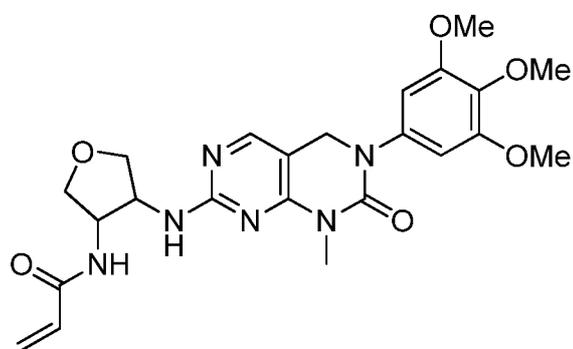
I-204



I-205

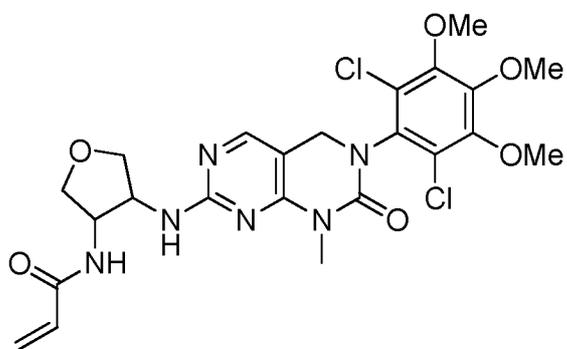


I-206

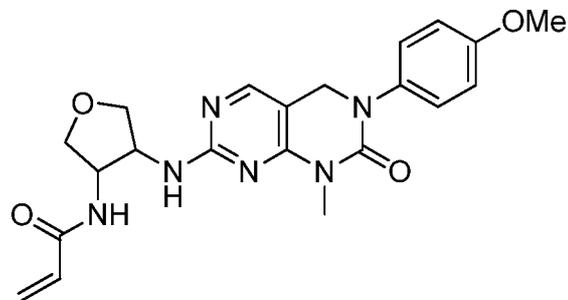


I-207

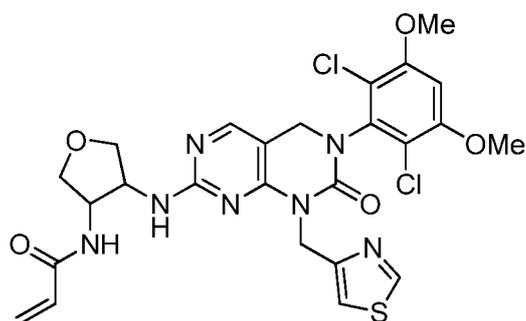
5



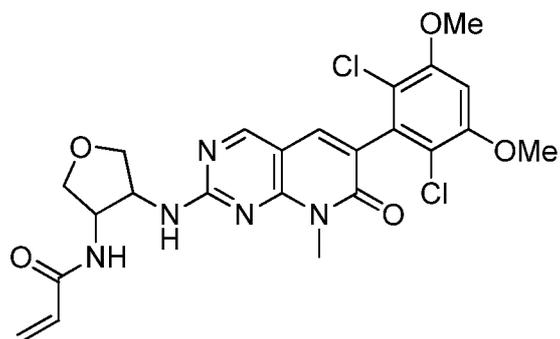
I-208



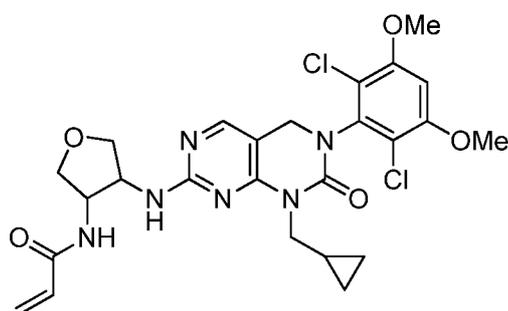
I-209



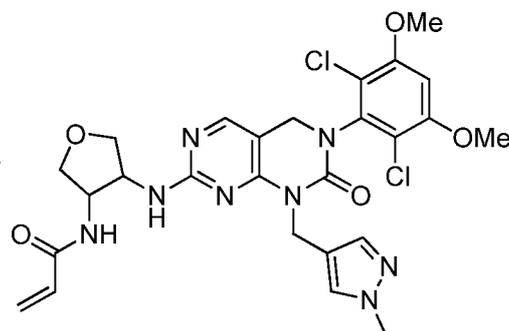
I-210



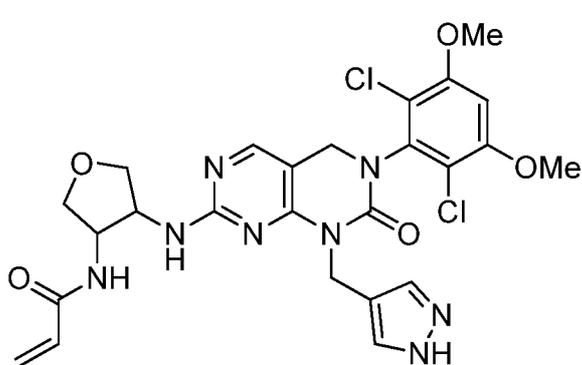
I-211



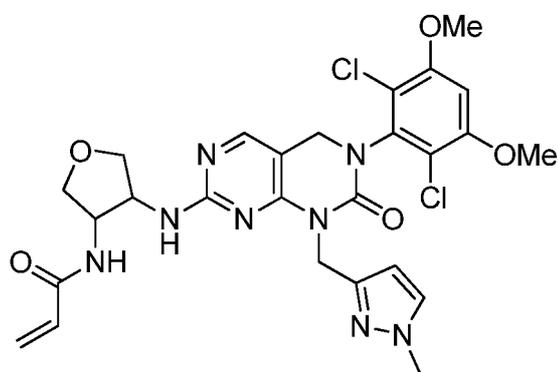
I-212



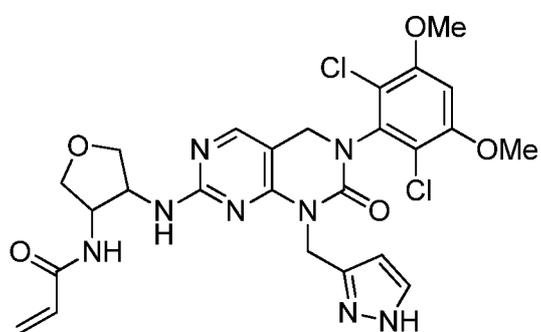
I-213



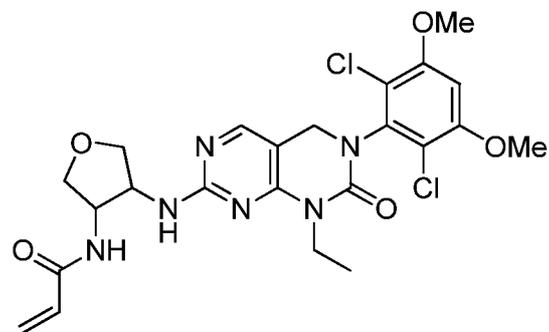
I-214



I-215

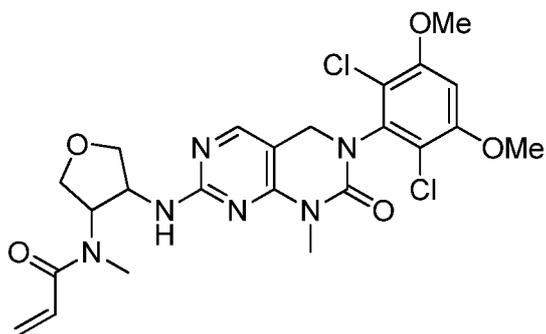


I-216

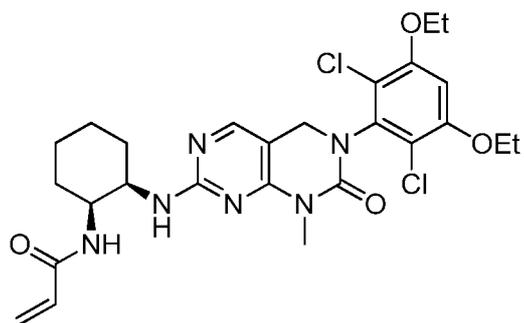


I-217

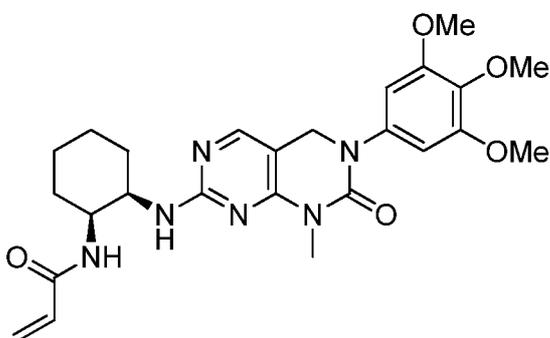
5



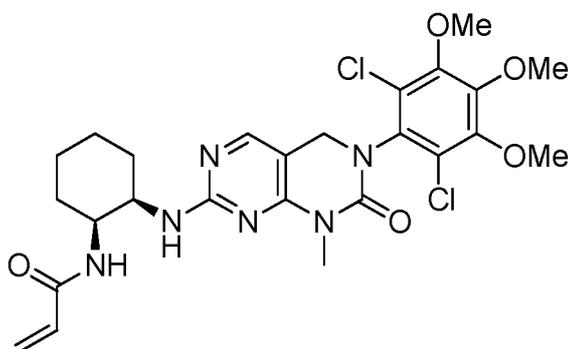
I-218



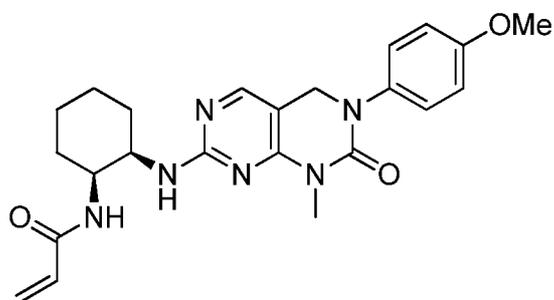
I-219



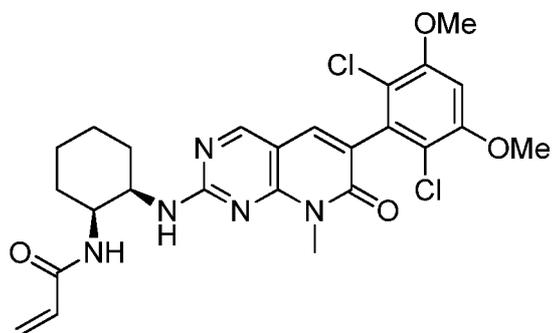
I-220



I-221

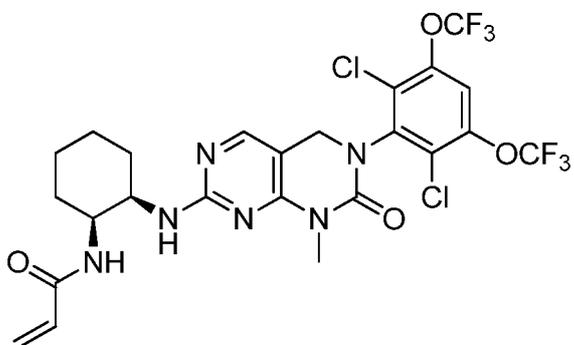


I-222

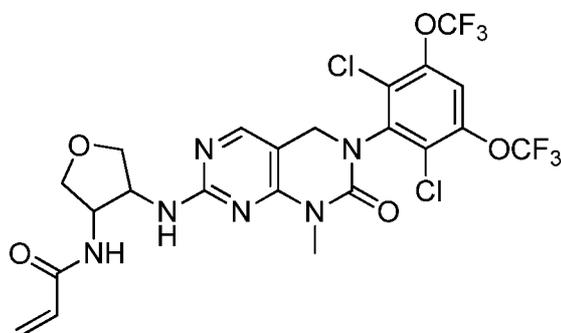


I-223

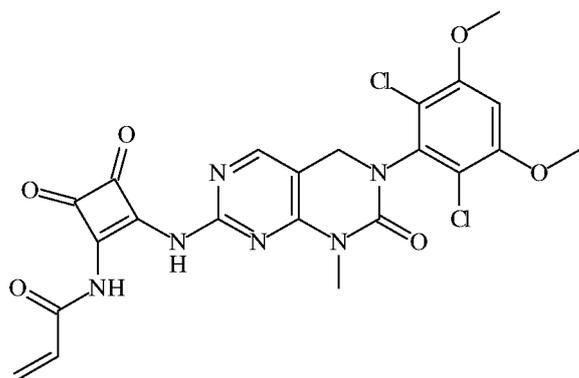
5



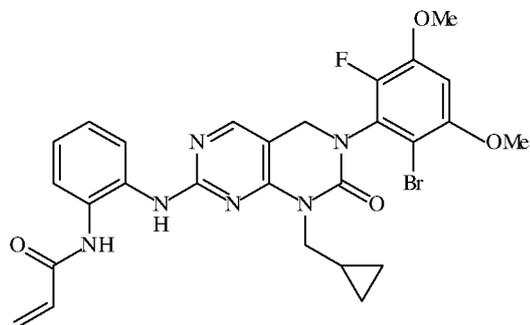
I-224



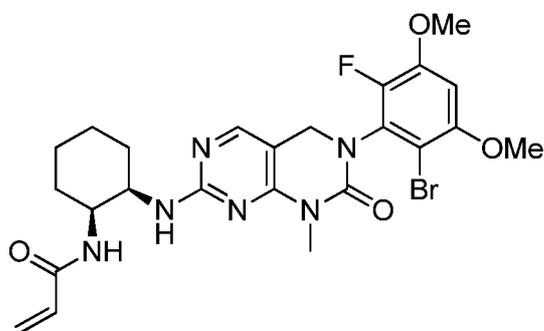
I-225



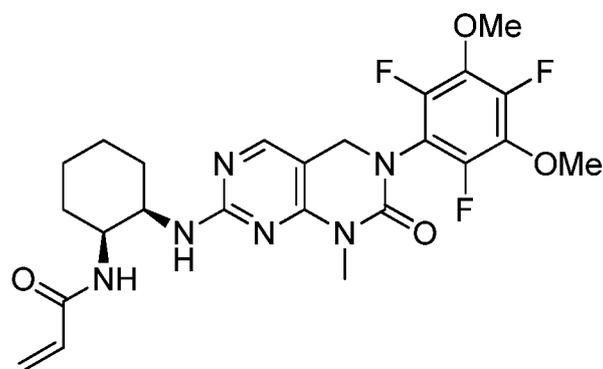
I-226



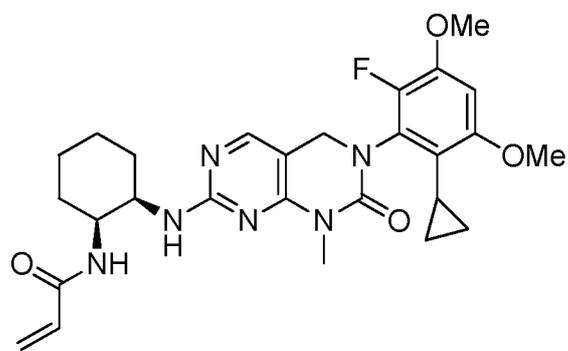
I-227



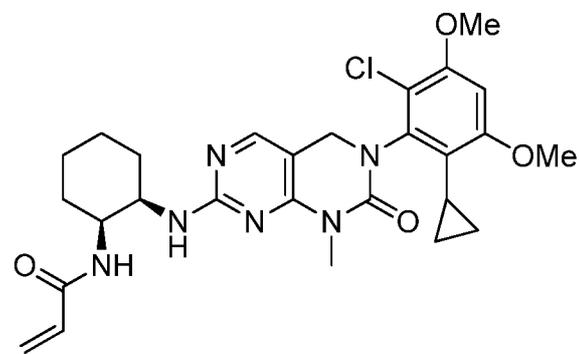
I-228



I-229

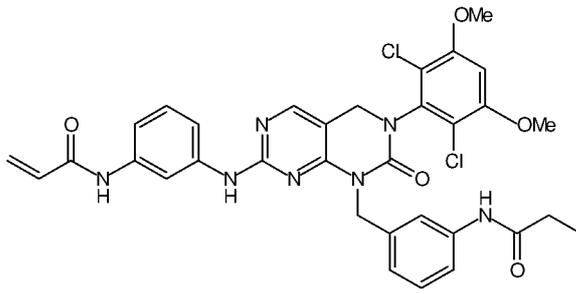


I-230

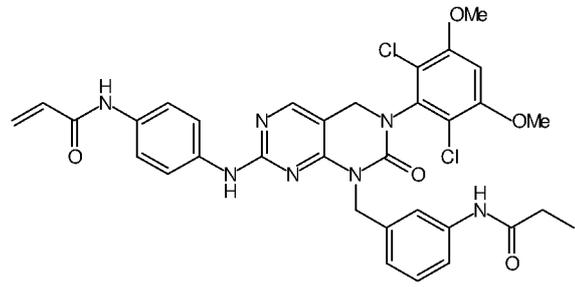


I-231

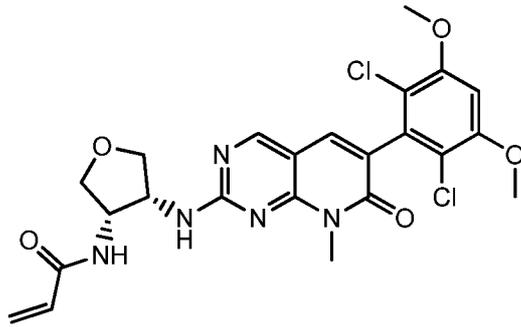
5



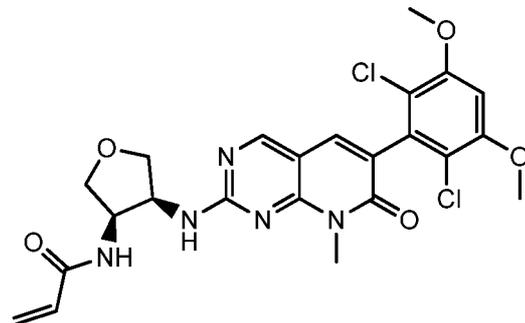
I-232



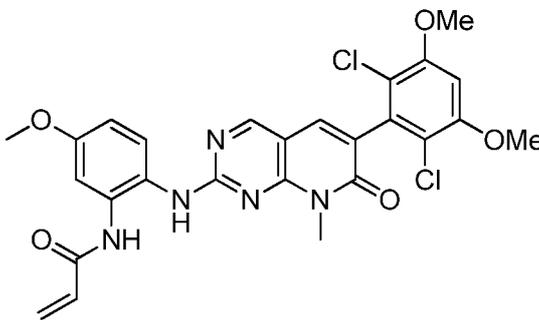
I-233



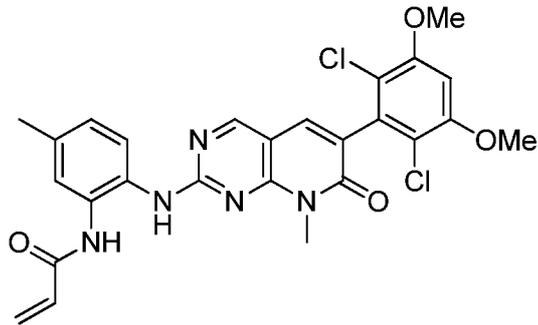
I-240



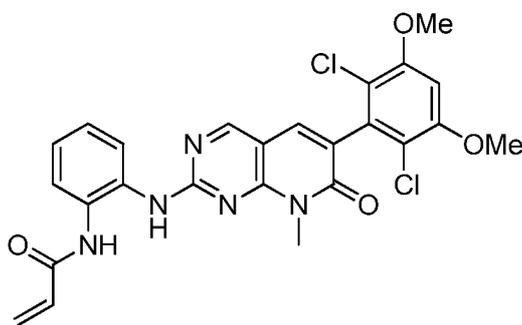
I-241



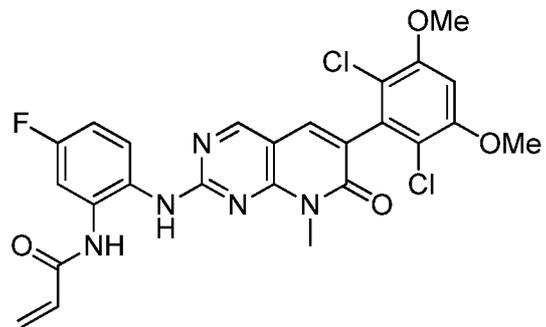
I-242



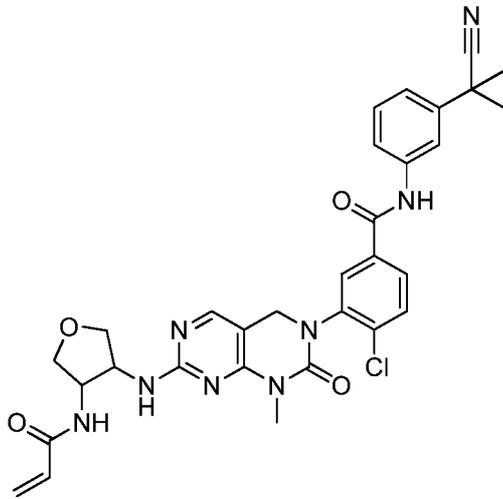
I-243



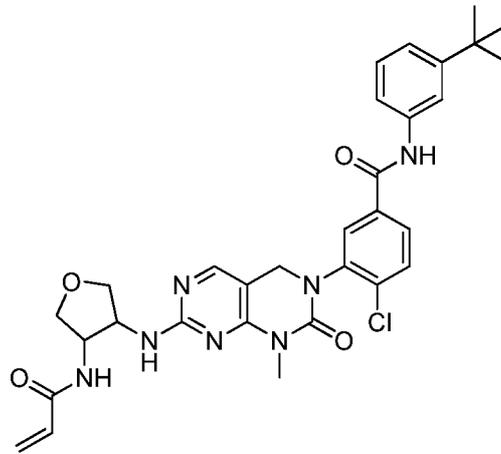
I-244



I-245



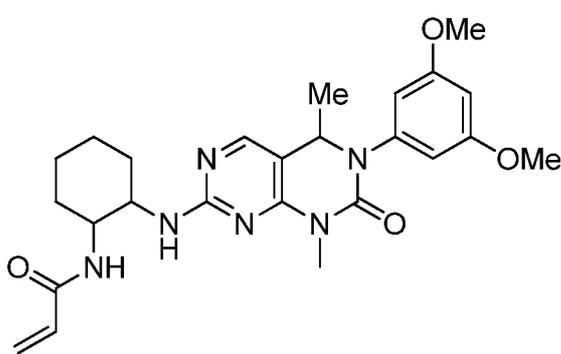
I-246



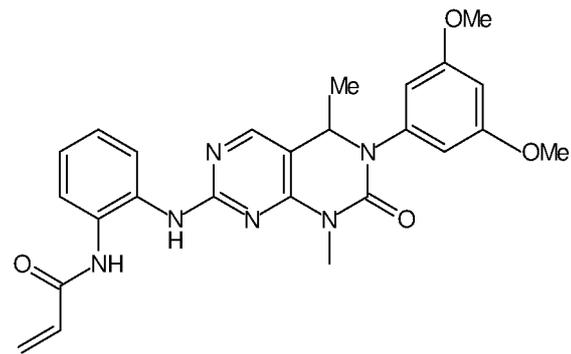
I-247

[00159] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение, выбранное из таблицы 2:

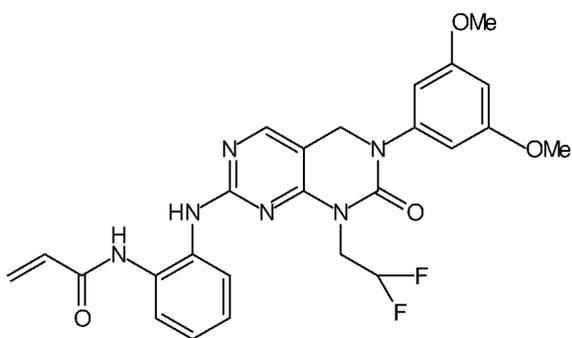
5 ТАБЛИЦА 2



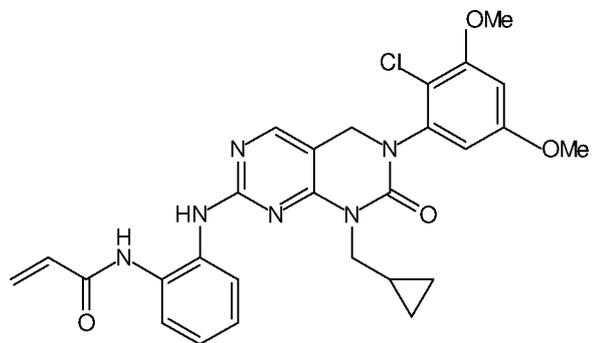
I-71



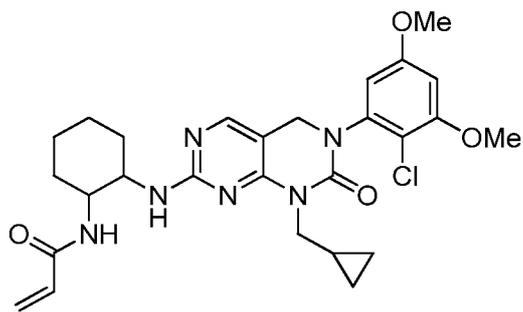
I-72



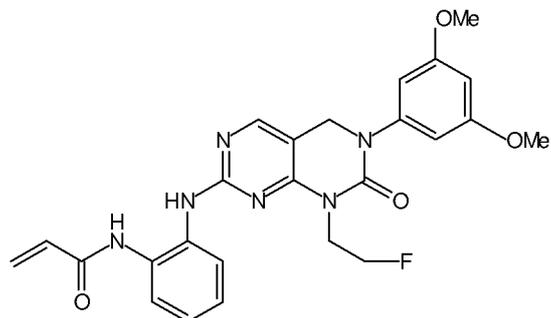
I-99



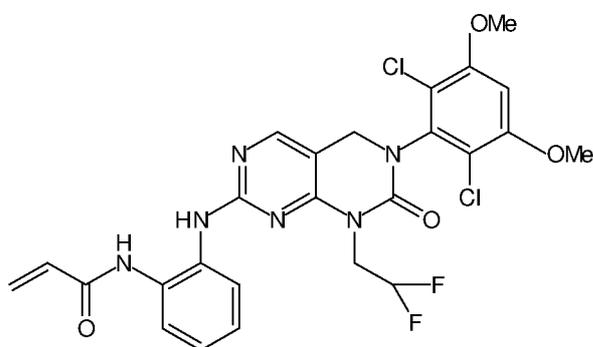
I-100



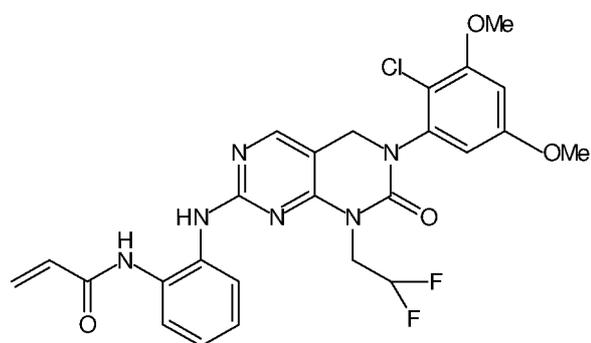
I-101



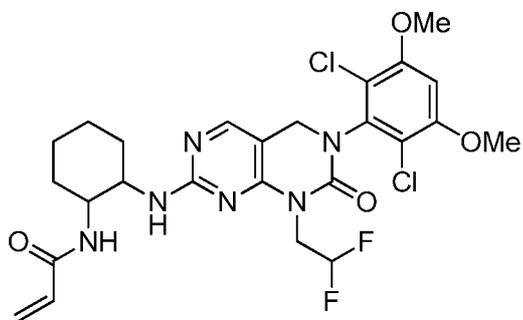
I-102



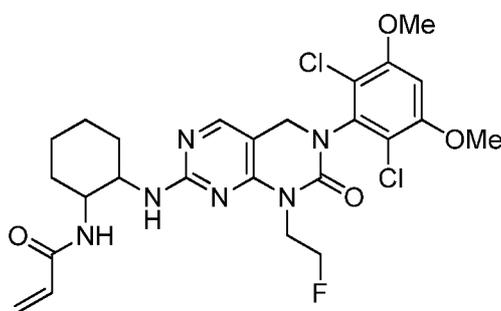
I-103



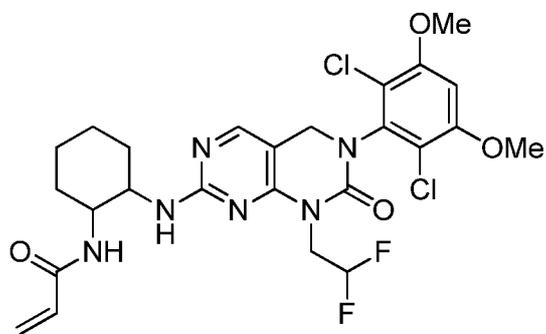
I-104



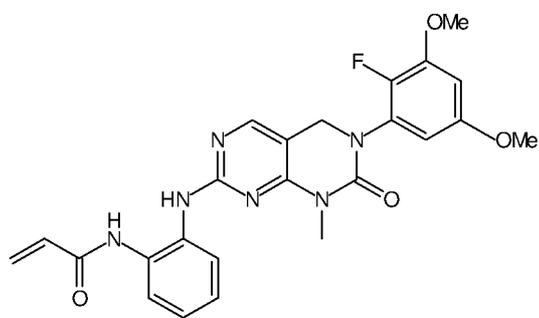
I-105



I-106

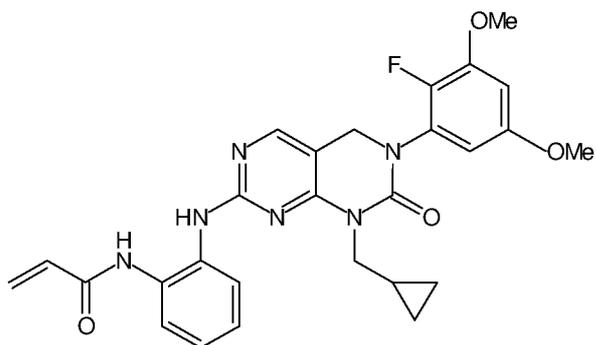


I-107

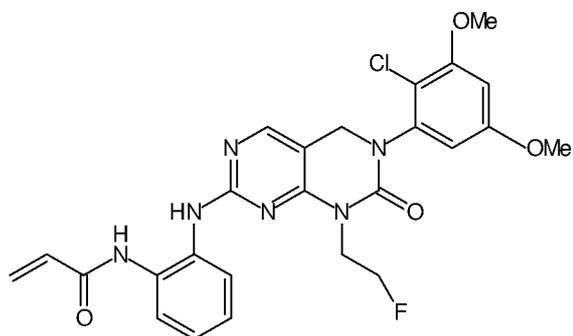


I-108

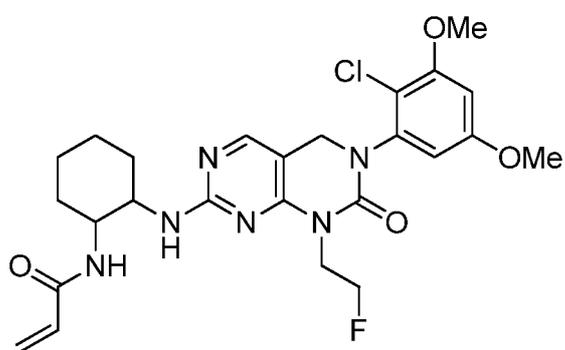
5



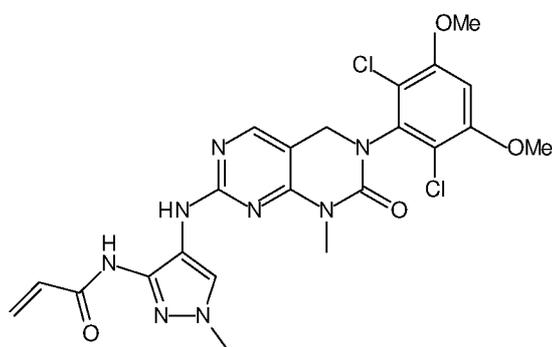
I-109



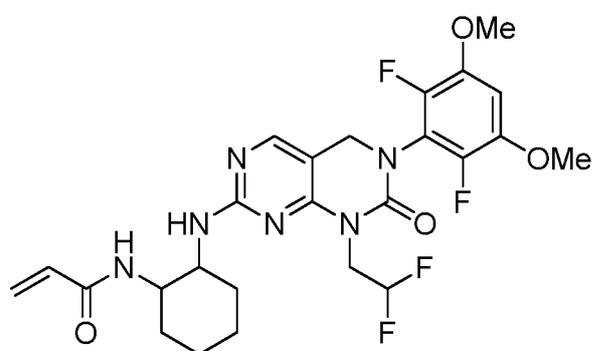
I-110



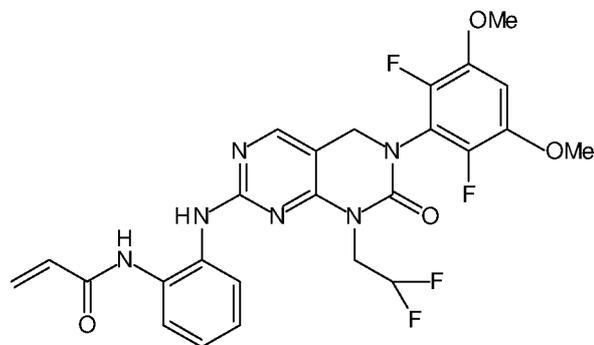
I-111



I-117

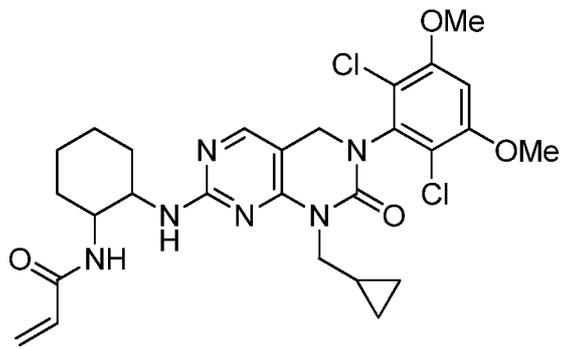


I-115

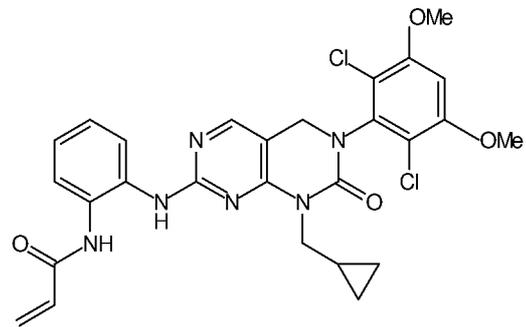


I-116

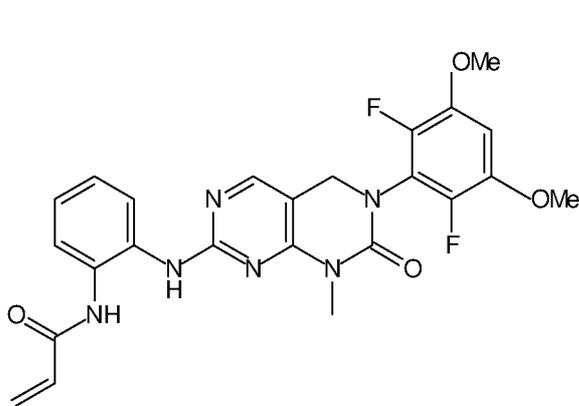
5



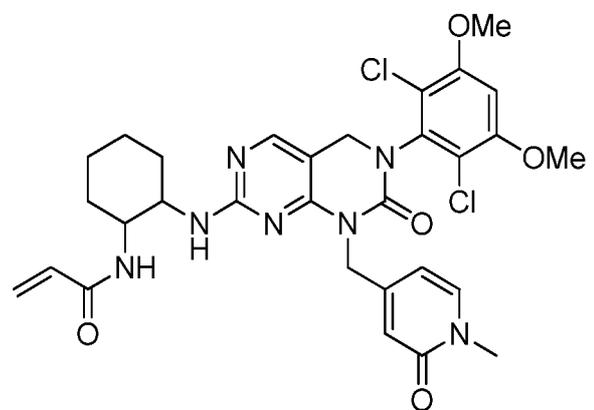
I-129



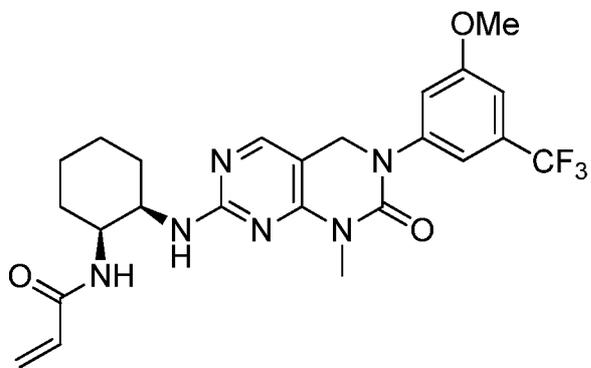
I-130



I-131



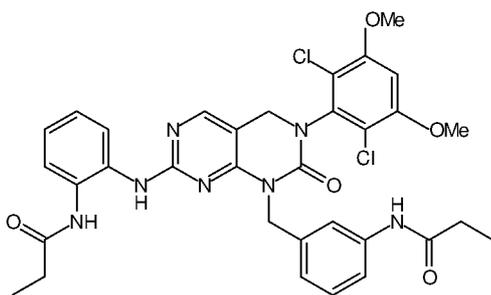
I-132 И



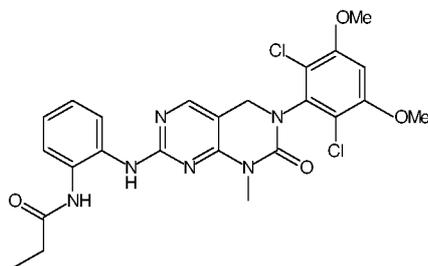
I-169

[00160] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение, выбранное из:

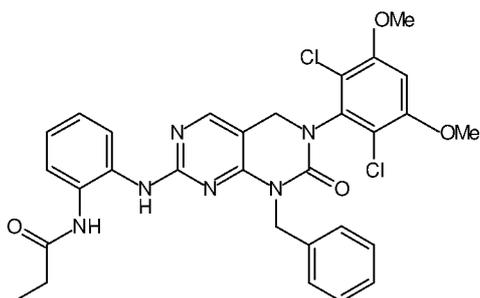
5



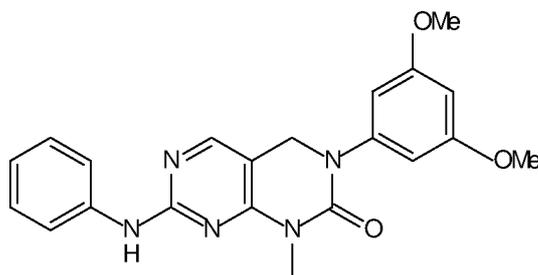
I-234



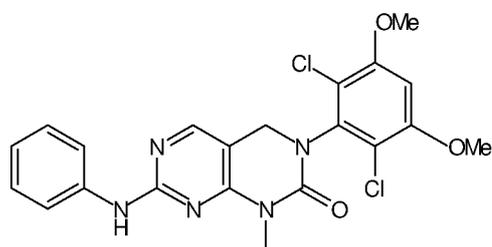
I-235



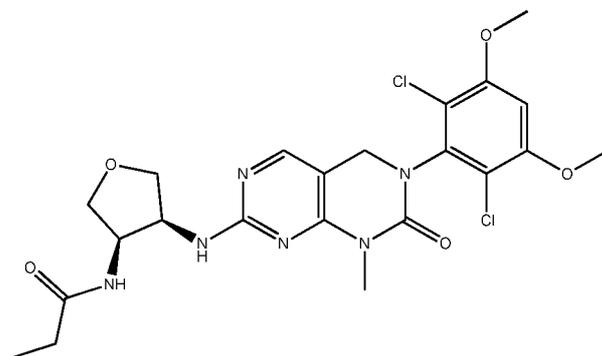
I-236



I-237

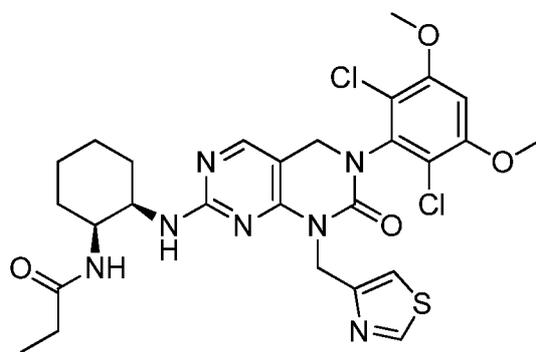


I-238



I-239

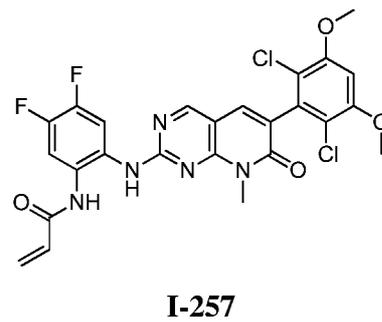
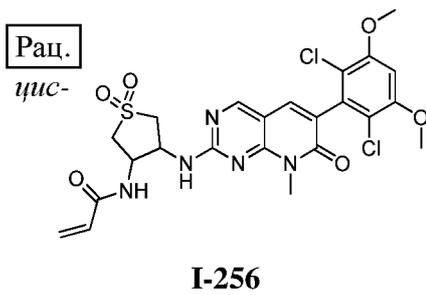
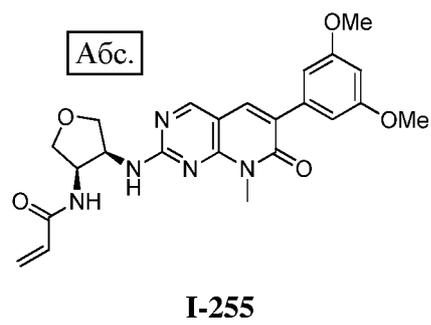
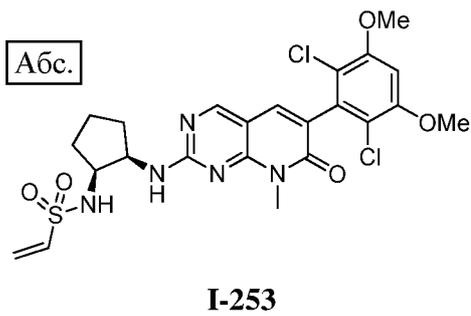
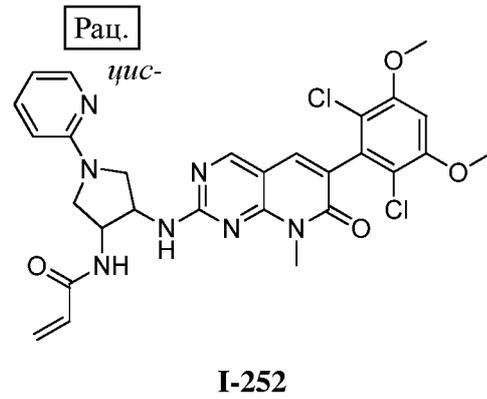
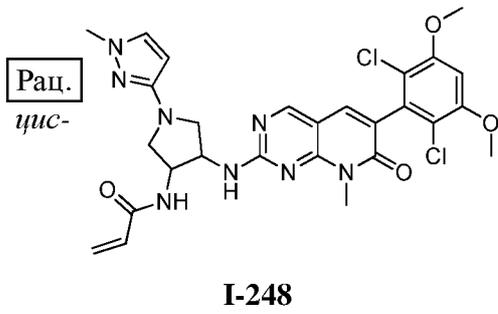
5

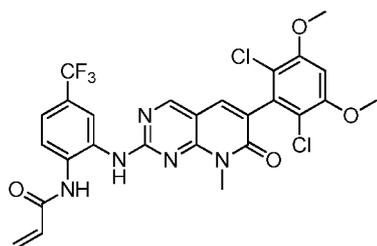


I-118.

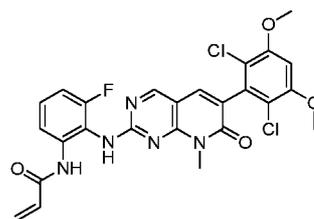
[00161] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение, выбранное из таблицы 3

ТАБЛИЦА 3:



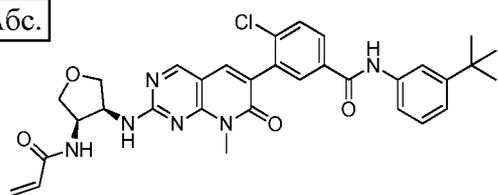


I-258

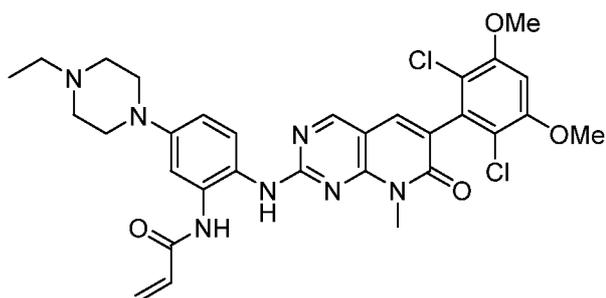


I-259

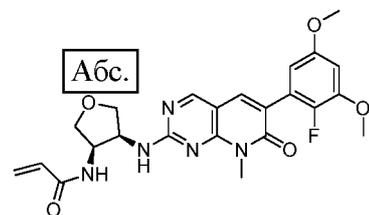
Абс.



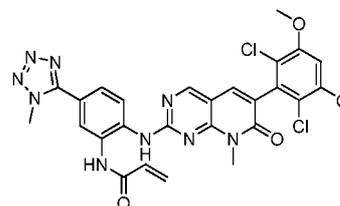
I-265



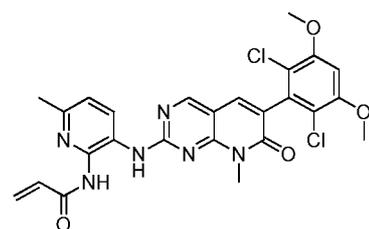
I-269



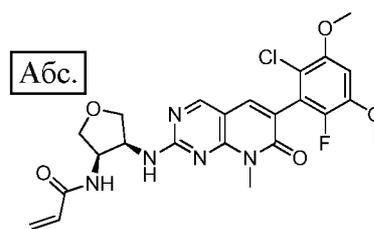
I-274



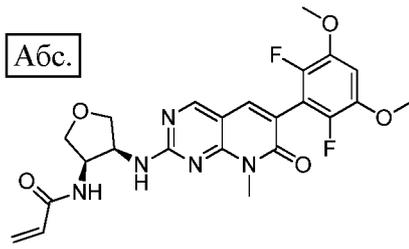
I-276



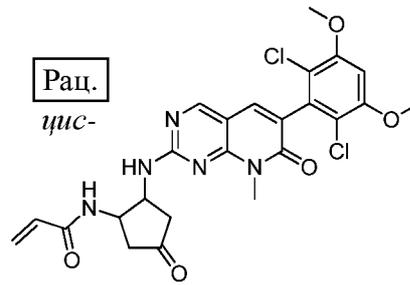
I-278



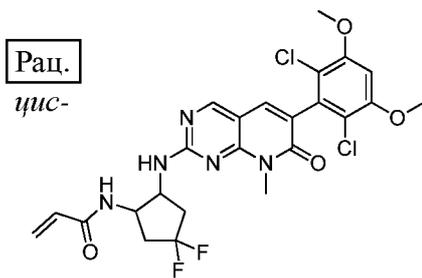
I-279



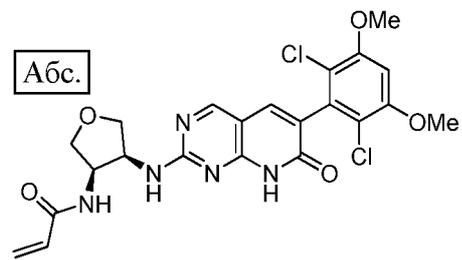
I-281



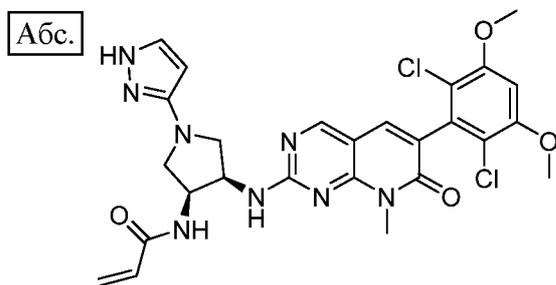
I-286



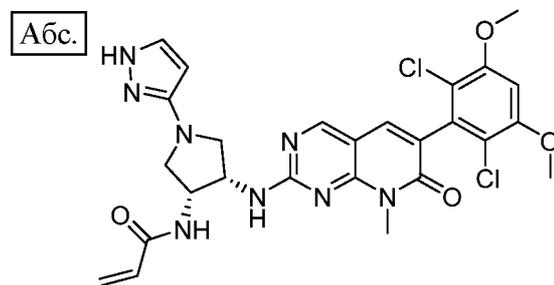
I-288



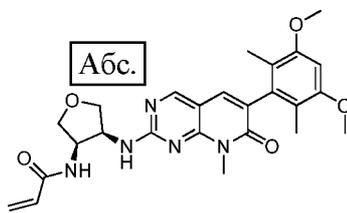
I-290



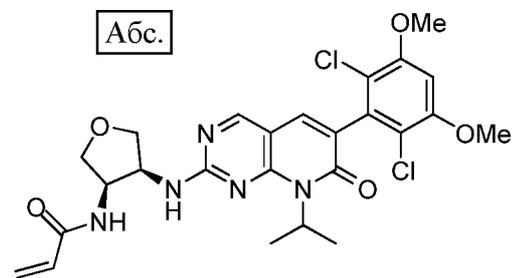
I-292



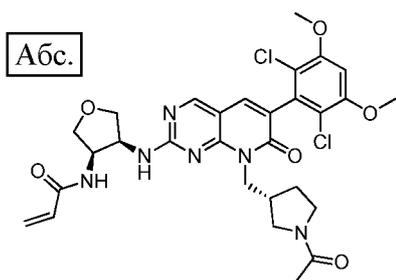
I-293



I-294



I-296



I-307

[00162] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение, выбранное из соединений, представленных выше, или их фармацевтически приемлемых солей.

5 [00163] Как определено выше, группа R^1 любой из формул, представленных в настоящей заявке, представляет собой $-L-Y$, где:

L представляет собой ковалентную связь или бивалентную C_{1-8} насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную углеводородную цепь, где одно, два или три метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на
10 циклопропилен, $-NR-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(=S)-$, $-C(=NR)-$, $-N=N-$ или $-C(=N_2)-$;

Y представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO_2 или CN, или 3-10-членное моноциклическое или бициклическое, насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо,
15 содержащее 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, и где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e ; и

каждый из R^e независимо выбран из $-Q-Z$, оксо, NO_2 , галогена, CN, подходящей уходящей группы или C_{1-6} алифатической группы, возможно замещенной оксо, галогеном, NO_2 или CN, где:

20 Q представляет собой ковалентную связь или бивалентную C_{1-6} насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звеньев в Q возможно и независимо заменены на $-N(R)-$, $-S-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-SO-$ или $-SO_2-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)SO_2-$ или $-SO_2N(R)-$; и

Z представляет собой водород или C₁₋₆ алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN.

[00164] В некоторых вариантах реализации L представляет собой ковалентную связь.

5 [00165] В некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентную C₁₋₈ насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную углеводородную цепь. В некоторых вариантах реализации L представляет собой -CH₂-.

[00166] В некоторых вариантах реализации L представляет собой ковалентную связь, -CH₂-, -NH-, -CH₂NH-, -NHCH₂-, -NHC(O)-, -NHC(O)CH₂OC(O)-, -CH₂NHC(O)-, -NHSO₂-, -NHSO₂CH₂-, -NHC(O)CH₂OC(O)- или -SO₂NH-.

10 [00167] В некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентную C₂₋₈ линейную или разветвленную углеводородную цепь, в которой L содержит по меньшей мере одну двойную связь, и одно или два дополнительных метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -OC(O)-, -C(O)O-, циклопропилен, -O-, -N(R)- или -C(O)-.

15 [00168] В некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентную C₂₋₈ линейную или разветвленную углеводородную цепь, в которой L содержит по меньшей мере одну двойную связь, и по меньшей мере одно метиленовое звено в L заменено на -C(O)-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -OC(O)- или -C(O)O-, и одно или два дополнительных метиленовых звеньев в L возможно и независимо
20 заменены на циклопропилен, -O-, -N(R)- или -C(O)-.

[00169] В некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентную C₂₋₈ линейную или разветвленную углеводородную цепь, в которой L содержит по меньшей мере одну двойную связь, и по меньшей мере одно метиленовое звено в L заменено на -C(O)-, и одно или два дополнительных метиленовых звеньев в L возможно и независимо
25 заменены на циклопропилен, -O-, -N(R)- или -C(O)-.

[00170] Как описано выше, в некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентную C₂₋₈ линейную или разветвленную углеводородную цепь, в которой L содержит по меньшей мере одну двойную связь. Специалисту в данной области техники
30 понятно, что такая двойная связь может находиться в основной углеводородной цепи или в «экзо» положении относительно основной цепи, образуя таким образом алкилиденную группу. Например, такая группа L, содержащая разветвленную цепь с алкилиденной

группой, включает $-\text{CH}_2\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2-$. Таким образом, в некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентную C_{2-8} линейную или разветвленную углеводородную цепь, в которой L содержит по меньшей мере одну алкилиденильную двойную связь. Примеры групп L включают $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2-$.

5 [00171] В некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентную C_{2-8} линейную или разветвленную углеводородную цепь, в которой L содержит по меньшей мере одну двойную связь, и по меньшей мере одно метиленовое звено в L заменено на $-\text{C}(\text{O})-$. В некоторых вариантах реализации L представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)-$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$.

15 [00172] В некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентную C_{2-8} линейную или разветвленную углеводородную цепь, в которой L содержит по меньшей мере одну двойную связь, и по меньшей мере одно метиленовое звено в L заменено на $-\text{OC}(\text{O})-$.

20 [00173] В некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентную C_{2-8} линейную или разветвленную углеводородную цепь, в которой L содержит по меньшей мере одну двойную связь, и по меньшей мере одно метиленовое звено в L заменено на $-\text{NRC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$ или $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, и одно или два дополнительных метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на циклопропилен, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R})-$ или $-\text{C}(\text{O})-$. В некоторых вариантах реализации L представляет собой $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CH}_2)\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$.

25 [00174] В некоторых вариантах реализации L представляет собой $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NRSO}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NRSO}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{NRC}(\text{O})(\text{C}=\text{N}_2)-$, $-\text{NRC}(\text{O})(\text{C}=\text{N}_2)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})-$ или $-\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})\text{циклопропилен}-$; где R представляет собой H или возможно замещенную C_{1-6} алифатическую группу; и Y представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO_2 или CN.

[00175] В некоторых вариантах реализации L представляет собой -NHC(O)CH=CH- , $\text{-NHC(O)CH=CHCH}_2\text{N(CH}_3\text{)-}$, $\text{-NHC(O)CH=CHCH}_2\text{O-}$, $\text{-CH}_2\text{NHC(O)CH=CH-}$, $\text{-NHSO}_2\text{CH=CH-}$, $\text{-NHSO}_2\text{CH=CHCH}_2\text{-}$, $\text{-NHC(O)(C=N}_2\text{)-}$, $\text{-NHC(O)(C=N}_2\text{)C(O)-}$, $\text{-NHC(O)C(=CH}_2\text{)CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{NHC(O)-}$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NHC(O)-}$ или $\text{-CH}_2\text{NHC(O)циклопропилен-}$.

5 [00176] В некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентную C_{2-8} линейную или разветвленную углеводородную цепь, в которой L содержит по меньшей мере одну тройную связь. В некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентную C_{2-8} линейную или разветвленную углеводородную цепь, в которой L содержит по меньшей мере одну тройную связь, и одно или два дополнительных метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на -NRC(O)- , -C(O)NR- , -S- , -S(O)- , $\text{-SO}_2\text{-}$, -C(=S)- , -C(=NR)- , -O- , -N(R)- или -C(O)- . В некоторых вариантах реализации L содержит по меньшей мере одну тройную связь, и по меньшей мере одно метиленовое звено в L заменено на -N(R)- , -N(R)C(O)- , -C(O)- , -C(O)O- , -OC(O)- или -O- .

10 [00177] Примеры групп L включают $\text{-C}\equiv\text{C-}$, $\text{-C}\equiv\text{CCH}_2\text{N(изопропил)-}$, $\text{-NHC(O)C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$, $\text{-C}\equiv\text{CCH}_2\text{O-}$, $\text{-CH}_2\text{C(O)C}\equiv\text{C-}$, $\text{-C(O)C}\equiv\text{C-}$ или $\text{-CH}_2\text{OC(=O)C}\equiv\text{C-}$.

15 [00178] В некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентную C_{2-8} линейную или разветвленную углеводородную цепь, где одно метиленовое звено в L заменено на циклопропилен, и одно или два дополнительных метиленовых звеньев в L независимо заменены на -C(O)- , -NRC(O)- , -C(O)NR- , $\text{-N(R)SO}_2\text{-}$ или $\text{-SO}_2\text{N(R)-}$. Примеры групп L включают $\text{-NHC(O)-циклопропилен-SO}_2\text{-}$ и $\text{-NHC(O)-циклопропилен-}$.

20 [00179] Как определено выше, Y представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO_2 или CN, или 3-10-членное моноциклическое или бициклическое, насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, и где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , каждый из R^e независимо выбран из -Q-Z , оксо, NO_2 , галогена, CN, подходящей уходящей группы или C_{1-6} алифатической группы, где Q представляет собой ковалентную связь или бивалентную C_{1-6} насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную углеводородную цепь, где одно или два
25
30 дополнительных метиленовых звеньев в Q возможно и независимо заменены на -N(R)- , -S- , -O- , -C(O)- , -OC(O)- , -C(O)O- , -SO- , $\text{-SO}_2\text{-}$, -N(R)C(O)- , -C(O)N(R)- , $\text{-N(R)SO}_2\text{-}$ или -

SO₂N(R)-; и Z представляет собой водород или C₁₋₆ алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN.

[00180] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой водород.

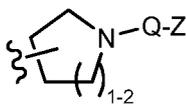
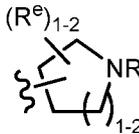
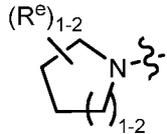
5 [00181] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой C₁₋₆ алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой C₂₋₆ алкенил, возможно замещенный оксо, галогеном, NO₂ или CN. В других вариантах реализации Y представляет собой C₂₋₆ алкинил, возможно замещенный оксо, галогеном, NO₂ или CN. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой C₂₋₆ алкенил. В других вариантах реализации Y представляет собой
10 C₂₋₄ алкинил.

[00182] В других вариантах реализации Y представляет собой C₁₋₆ алкил, замещенный оксо, галогеном, NO₂ или CN. Такие группы Y включают -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂CN и -CH₂NO₂.

15 [00183] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой насыщенное 3-6-членное моноциклическое кольцо, содержащее 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где Y замещен 1-4 группами R^e, где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке.

[00184] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой насыщенное 3-4-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, выбранный из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-2 группами R^e, где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке. Примерами таких колец являются эпоксидные и оксетановые кольца, где каждое из колец замещено 1-2 группами R^e, где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке.

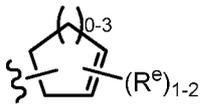
20 [00185] В других вариантах реализации Y представляет собой насыщенное 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатомов, выбранных из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке. Такие кольца включают пиперидин и пирролидин, где каждое из колец замещено 1-4 группами R^e, где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах

реализации Y представляет собой ,  или , где каждый из R, Q, Z и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке.

[00186] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой насыщенное 3-6-членное карбоциклическое кольцо, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где
 5 каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, где каждое из колец замещено 1-4 группами R^e, где
 10 каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой , где R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой циклопропил, возможно замещенный галогеном, CN или NO₂.

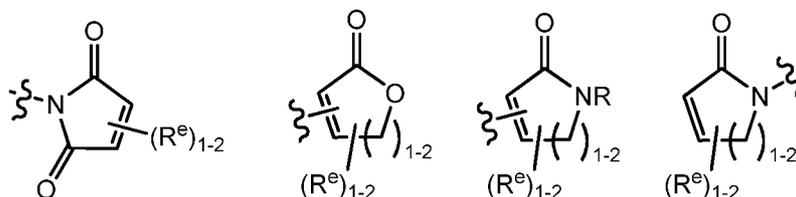
[00187] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой частично ненасыщенное 3-6-членное моноциклическое кольцо, содержащее 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4
 15 группами R^e, где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке.

[00188] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой частично ненасыщенное 3-6-членное карбоциклическое кольцо, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в
 20 настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил или циклогексенил, где каждое из колец замещено 1-4 группами R^e, где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой

, где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в
 25 настоящей заявке.

[00189] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой частично ненасыщенное 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатомов,

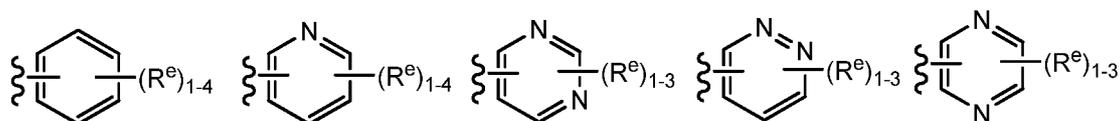
независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации Y выбран из:



5 где каждый из R и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке.

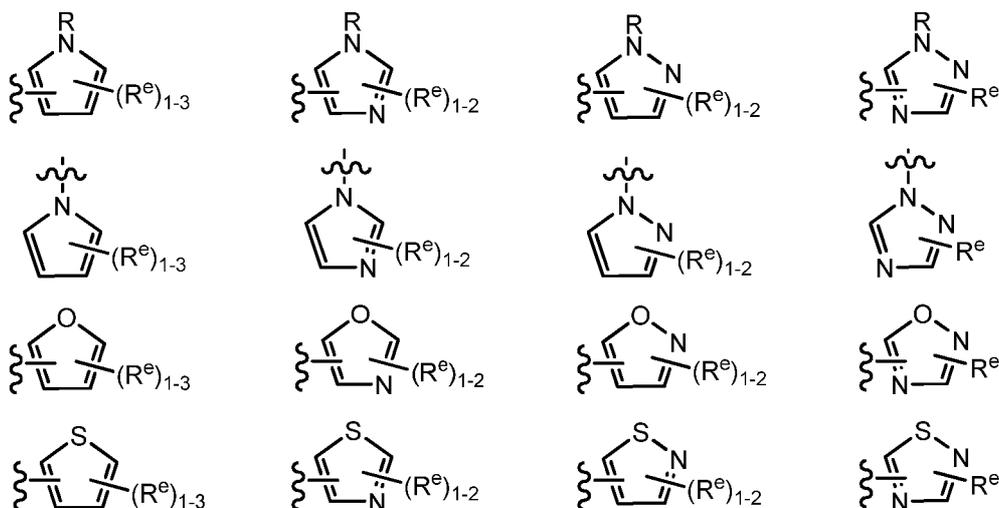
[00190] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 0-2 атомов азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждая из групп R^e является такой, как определено выше и описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой фенил, пиридил или пиримидинил, где каждое из колец замещено 1-4 группами R^e , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке.

[00191] В некоторых вариантах реализации Y выбран из:



где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке.

15 [00192] В других вариантах реализации Y представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-3 группами R^e , где каждая из групп R^e является такой, как определено выше и описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой 5-членное частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждая из групп R^e является такой, как определено выше и описано в настоящей заявке. Примерами таких колец являются изоксазолил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, пирролил, фуранил, тиенил, триазол, тиadiaзол и оксадиазол, где каждое из колец замещено 1-3 группами R^e , где каждая из групп R^e является такой, как определено выше и описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации Y выбран из:



5 где каждый из R и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке.

[00193] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой 8-10-членное бициклическое насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке. В соответствии с другим аспектом Y представляет собой 9-10-членное бициклическое частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке. Примеры таких бициклических колец включают 2,3-дигидробензо[d]изотиазол, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке.

[00194] Как определено выше, каждая из групп R^e независимо выбрана из -Q-Z, оксо, NO₂, галогена, CN, подходящей уходящей группы или C₁₋₆ алифатической группы, возможно замещенной оксо, галогеном, NO₂ или CN, где Q представляет собой ковалентную связь или бивалентную C₁₋₆ насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звеньев в Q возможно и независимо заменены на -N(R)-, -S-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -SO-, -SO₂-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)SO₂- или -SO₂N(R)-; и Z представляет собой водород или C₁₋₆ алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN.

[00195] В некоторых вариантах реализации R^e представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO_2 или CN. В других вариантах реализации R^e представляет собой оксо, NO_2 , галоген или CN.

[00196] В некоторых вариантах реализации R^e представляет собой -Q-Z, где Q представляет собой ковалентную связь, и Z представляет собой водород (т.е. R^e представляет собой водород). В других вариантах реализации R^e представляет собой -Q-Z, где Q представляет собой бивалентную C_{1-6} насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звеньев в Q возможно и независимо заменены на -NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -S-, -O-, -C(O)-, -SO- или -SO₂-. В других вариантах реализации Q представляет собой бивалентную C_{2-6} линейную или разветвленную углеводородную цепь, содержащую по меньшей мере одну двойную связь, где одно или два метиленовых звеньев в Q возможно и независимо заменены на -NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -S-, -O-, -C(O)-, -SO- или -SO₂-. В некоторых вариантах реализации фрагмент Z группы R^e представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации -Q-Z представляет собой -NHC(O)CH=CH₂ или -C(O)CH=CH₂.

[00197] В некоторых вариантах реализации каждый из R^e независимо выбран из оксо, NO_2 , CN, фтор-, хлор-, -NHC(O)CH=CH₂, -C(O)CH=CH₂, -CH₂CH=CH₂, -C≡CH, -C(O)OCH₂Cl, -C(O)OCH₂F, -C(O)OCH₂CN, -C(O)CH₂Cl, -C(O)CH₂F, -C(O)CH₂CN или -CH₂C(O)CH₃.

[00198] В некоторых вариантах реализации R^e представляет собой подходящую уходящую группу, т.е. группу, которая подвергается нуклеофильному замещению. «Подходящая уходящая группа» представляет собой химическую группу, которая легко заменяется на целевой входящий химический фрагмент, такой как тиольный фрагмент цистеина. Подходящие уходящие группы хорошо известны в данной области техники, см., например, «Advanced Organic Chemistry», Jerry March, 5th Ed., pp. 351-357, John Wiley and Sons, N.Y. Такие уходящие группы включают, но не ограничиваются ими, фрагменты галогенов, алкокси, сульфилокси, возможно замещенного алкилсульфилокси, возможно замещенного алкенилсульфилокси, возможно замещенного арилсульфилокси, ацила и диазония. Примеры подходящих уходящих групп включают хлор-, йод-, бром-, фтор-, ацетокси, метансульфилокси (мезилокси), тозиллокси,

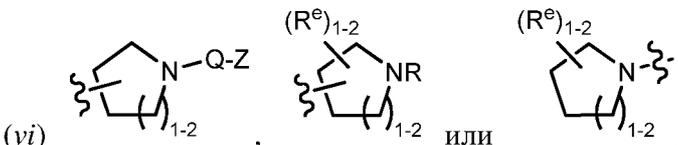
трифлилокси, нитрофенилсульфонилокси (нозилокси) и бромфенилсульфонилокси (брозилокси).

[00199] В некоторых вариантах реализации используют следующие варианты реализации и комбинации –L-Y:

- 5 (a) L представляет собой бивалентную C₂₋₈ линейную или разветвленную углеводородную цепь, где L содержит по меньшей мере одну двойную связь, и одно или два дополнительных метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -OC(O)-, -C(O)O-, циклопропилен, -O-, -N(R)- или -C(O)-; и Y представляет собой водород
- 10 или C₁₋₆ алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN; или
- (b) L представляет собой бивалентную C₂₋₈ линейную или разветвленную углеводородную цепь, где L содержит по меньшей мере одну двойную связь, и по меньшей мере одно метиленовое звено в L заменено на -C(O)-, -NRC(O)-, -C(O)NR-
- 15 , -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -OC(O)- или -C(O)O-, и одно или два дополнительных метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на циклопропилен, -O-, -N(R)- или -C(O)-; и Y представляет собой водород или C₁₋₆ алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN; или
- (c) L представляет собой бивалентную C₂₋₈ линейную или разветвленную
- 20 углеводородную цепь, где L содержит по меньшей мере одну двойную связь, и по меньшей мере одно метиленовое звено в L заменено на -C(O)-, и одно или два дополнительных метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на циклопропилен, -O-, -N(R)- или -C(O)-; и Y представляет собой водород или C₁₋₆ алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN; или
- 25 (d) L представляет собой бивалентную C₂₋₈ линейную или разветвленную углеводородную цепь, где L содержит по меньшей мере одну двойную связь, и по меньшей мере одно метиленовое звено в L заменено на -C(O)-; и Y представляет собой водород или C₁₋₆ алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN; или
- 30 (e) L представляет собой бивалентную C₂₋₈ линейную или разветвленную углеводородную цепь, где L содержит по меньшей мере одну двойную связь, и по

меньшей мере одно метиленовое звено в L заменено на -OC(O)-; и Y представляет собой водород или C₁₋₆ алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN; или

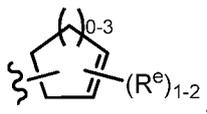
- 5 (f) L представляет собой -NRC(O)CH=CH-, -NRC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-, -NRC(O)CH=CHCH₂O-, -CH₂NRC(O)CH=CH-, -NRSO₂CH=CH-, -NRSO₂CH=CHCH₂-, -NRC(O)(C=N₂)-, -NRC(O)(C=N₂)C(O)-, -NRC(O)CH=CHCH₂O-, -NRC(O)C(=CH₂)CH₂-, -CH₂NRC(O)-, -CH₂CH₂NRC(O)- или -CH₂NRC(O)циклопропилен-; где R представляет собой H или возможно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу; и Y представляет собой водород или C₁₋₆ алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN; или
- 10 (g) L представляет собой -NHC(O)CH=CH-, -NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-, -NHC(O)CH=CHCH₂O-, -CH₂NHC(O)CH=CH-, -NHSO₂CH=CH-, -NHSO₂CH=CHCH₂-, -NHC(O)(C=N₂)-, -NHC(O)(C=N₂)C(O)-, -NHC(O)C(=CH₂)CH₂-, -CH₂NHC(O)-, -CH₂CH₂NHC(O)- или -CH₂NHC(O)циклопропилен-; и Y представляет собой водород или C₁₋₆ алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN; или
- 15 (h) L представляет собой бивалентную C₂₋₈ линейную или разветвленную углеводородную цепь, где L содержит по меньшей мере одну алкилиденильную двойную связь, и по меньшей мере одно метиленовое звено в L заменено на -C(O)-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -OC(O)- или -C(O)O-, и одно или два дополнительных метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на циклопропилен, -O-, -N(R)- или -C(O)-; и Y представляет собой водород или C₁₋₆ алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN; или
- 20 (i) L представляет собой бивалентную C₂₋₈ линейную или разветвленную углеводородную цепь, где L содержит по меньшей мере одну тройную связь, и одно или два дополнительных метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -OC(O)- или -C(O)O-, и Y представляет собой водород или C₁₋₆ алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN; или
- 25
- 30

- (j) L представляет собой $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCH_2N(\text{изопропил})-$, $-NHC(O)C\equiv CCH_2CH_2-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$, $-C\equiv CCH_2O-$, $-CH_2C(O)C\equiv C-$, $-C(O)C\equiv C-$ или $-CH_2OC(=O)C\equiv C-$; и Y представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO_2 или CN; или
- 5 (k) L представляет собой бивалентную C_{2-8} линейную или разветвленную углеводородную цепь, где одно метиленовое звено в L заменено на циклопропилен, и одно или два дополнительных метиленовых звеньев в L независимо заменены на $-NRC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-OC(O)-$ или $-C(O)O-$; и Y представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO_2 или CN; или
- 10 (l) L представляет собой ковалентную связь, и Y выбран из:
- (i) C_{1-6} алкила, замещенного оксо, галогеном, NO_2 или CN;
- (ii) C_{2-6} алкенила, возможно замещенного оксо, галогеном, NO_2 или CN; или
- (iii) C_{2-6} алкинила, возможно замещенного оксо, галогеном, NO_2 или CN; или
- 15 (iv) насыщенного 3-4-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 гетероатом, выбранный из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-2 группами R^e , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или
- (v) насыщенного 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатомов, выбранных из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или
- 20 (vi)  , где каждый из R, Q, Z и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или
- 25 (vii) насыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или
- (viii) частично ненасыщенного 3-6-членного моноциклического кольца, содержащего 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или

серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

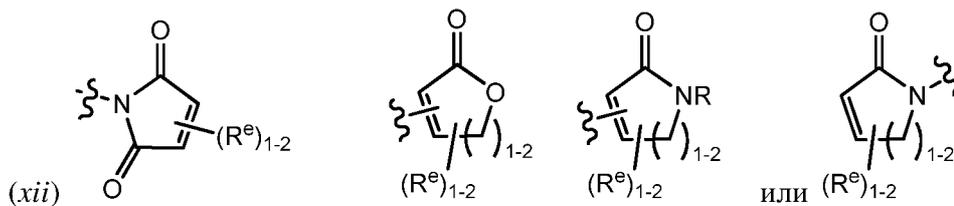
- (ix) частично ненасыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

5

- (x) , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

- (xi) частично ненасыщенного 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

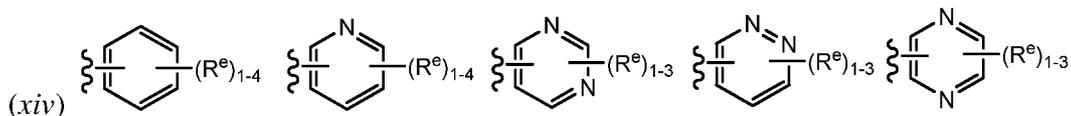
10



где каждый из R и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

15

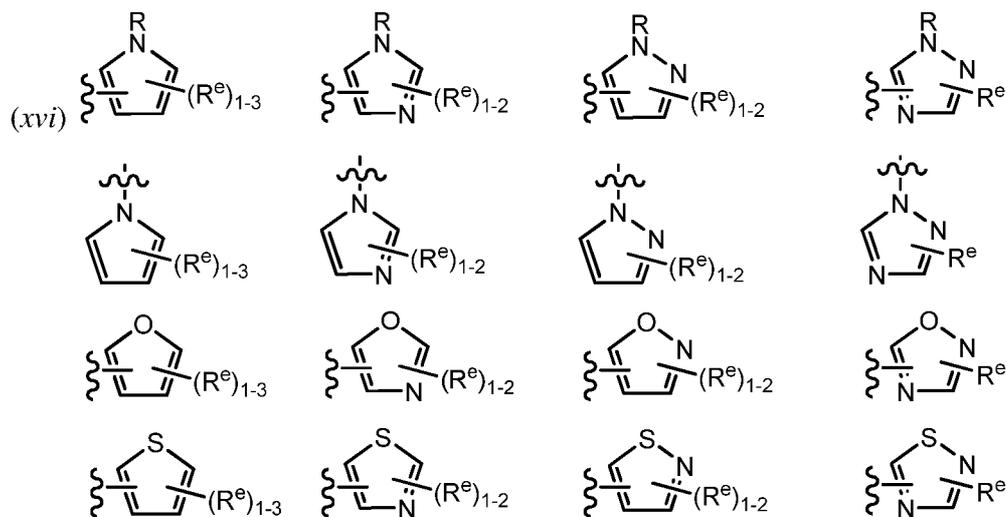
- (xiii) 6-членного ароматического кольца, содержащего 0-2 атомов азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждая из групп R^e является такой, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

20

- (xv) 5-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-3 группами R^e , где каждая из групп R^e является такой, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



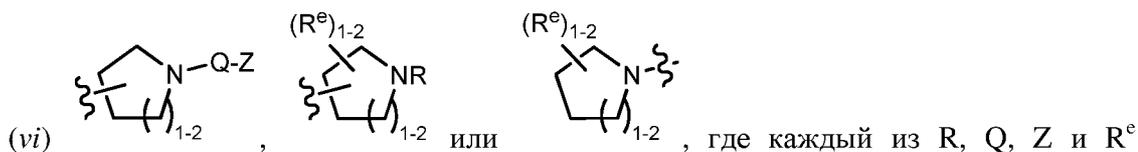
5 где каждый из R и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(xvii) 8-10-членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке;

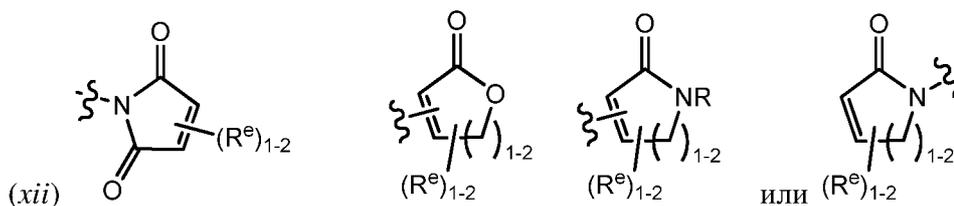
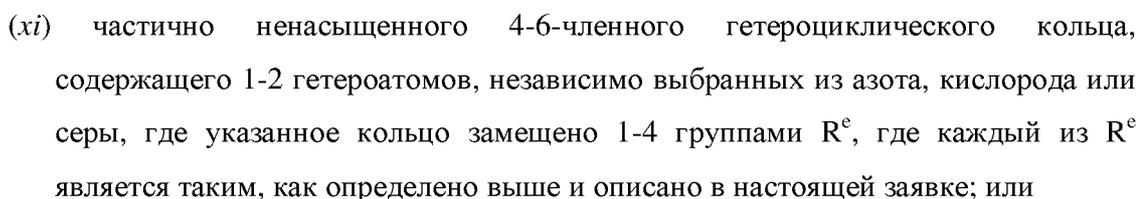
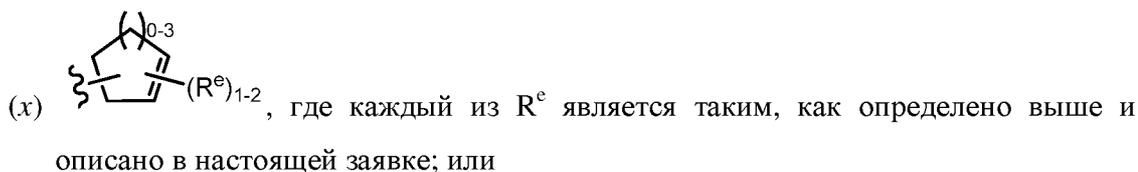
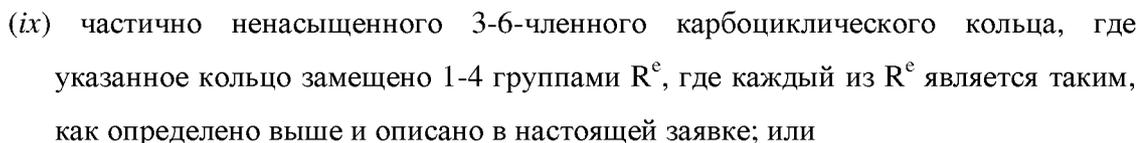
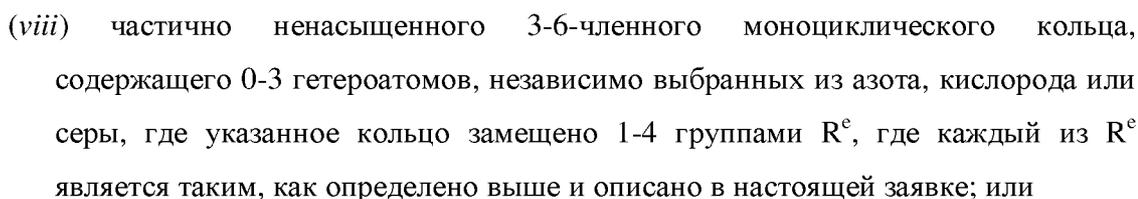
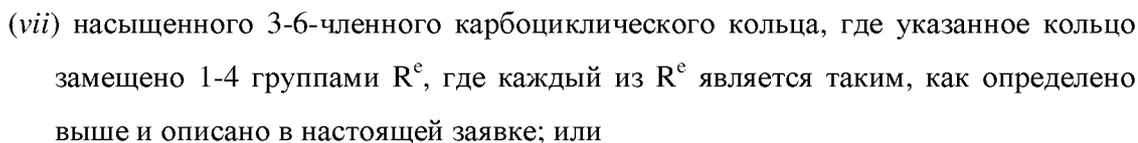
10

(m) L представляет собой –C(O)–, и Y выбран из:

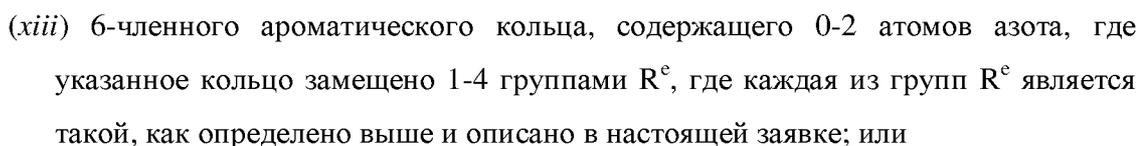
- (i) C₁₋₆ алкила, замещенного оксо, галогеном, NO₂ или CN; или
- (ii) C₂₋₆ алкенила, возможно замещенного оксо, галогеном, NO₂ или CN; или
- (iii) C₂₋₆ алкинила, возможно замещенного оксо, галогеном, NO₂ или CN; или
- 15 (iv) насыщенного 3-4-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 гетероатом, выбранный из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-2 группами R^e, где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или
- (v) насыщенного 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2
- 20 гетероатомов, выбранных из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

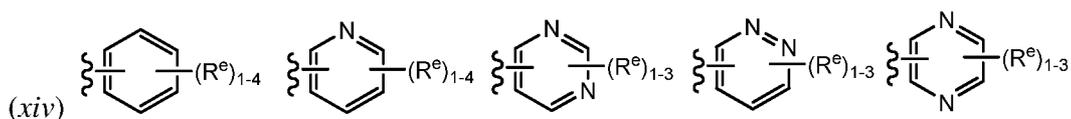


является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



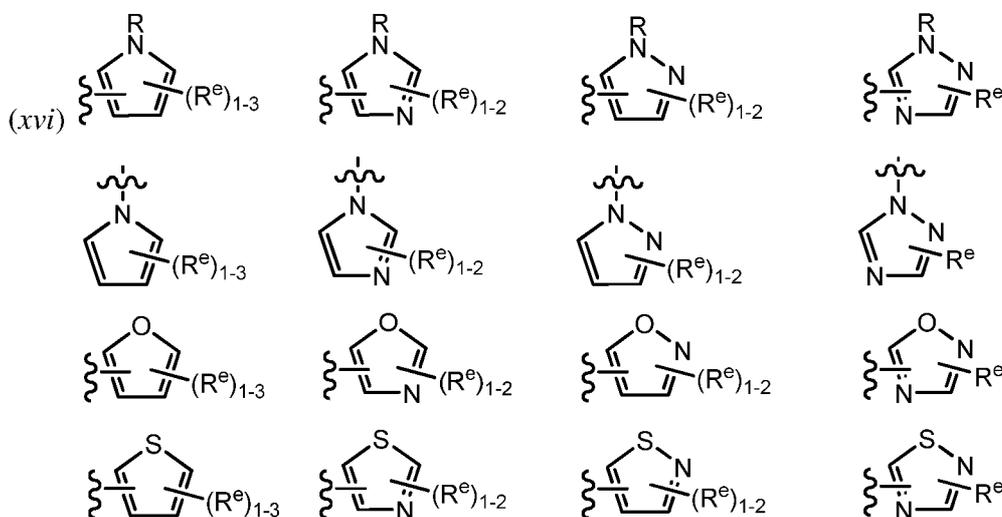
где каждый из R и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или





где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

- 5 (xv) 5-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-3 группами R^e , где каждая из групп R^e является такой, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



10 где каждый из R и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

- 15 (xvii) 8-10-членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке;

(n) L представляет собой $-N(R)C(O)-$, и Y выбран из:

- 20 (i) C_{1-6} алкила, замещенного оксо, галогеном, NO_2 или CN; или
 (ii) C_{2-6} алкенила, возможно замещенного оксо, галогеном, NO_2 или CN; или
 (iii) C_{2-6} алкинила, возможно замещенного оксо, галогеном, NO_2 или CN; или
 (iv) насыщенного 3-4-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 гетероатом, выбранный из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено

1-2 группами R^e , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

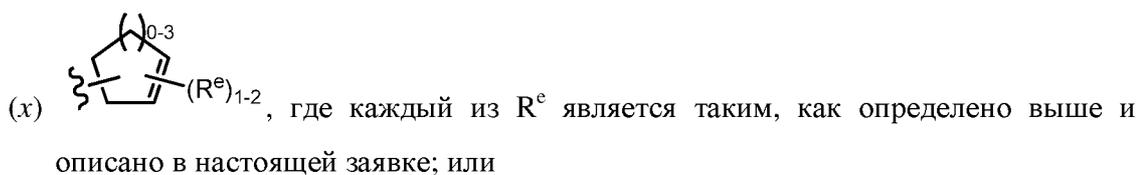
- 5 (v) насыщенного 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатомов, выбранных из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



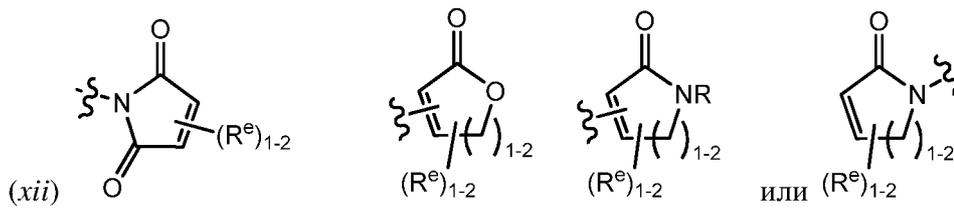
- 10 (vii) насыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

- 15 (viii) частично ненасыщенного 3-6-членного моноциклического кольца, содержащего 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

- (ix) частично ненасыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

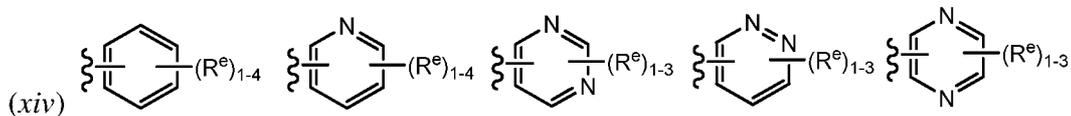


- (xi) частично ненасыщенного 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



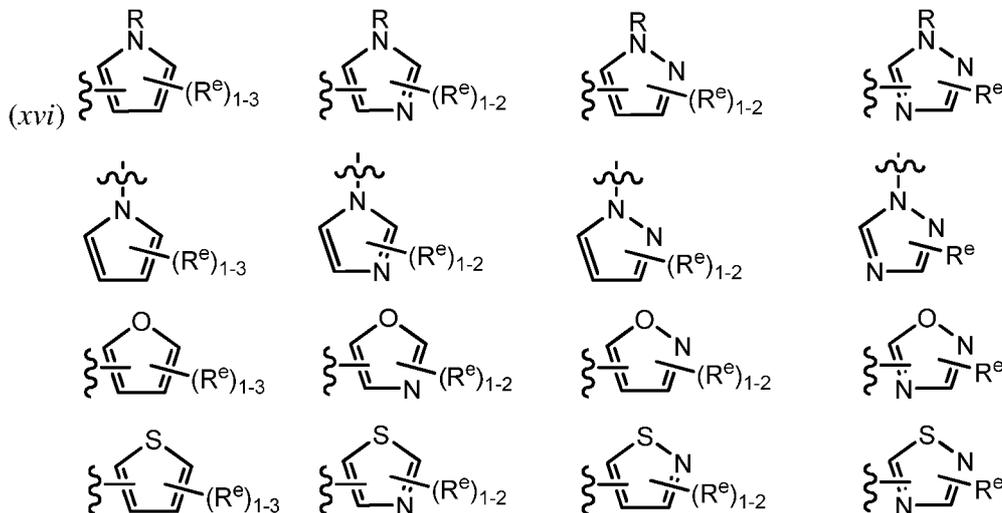
где каждый из R и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

- 5 (xiii) 6-членного ароматического кольца, содержащего 0-2 атомов азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждая из групп R^e является такой, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

- 10 (xv) 5-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-3 группами R^e, где каждая из групп R^e является такой, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

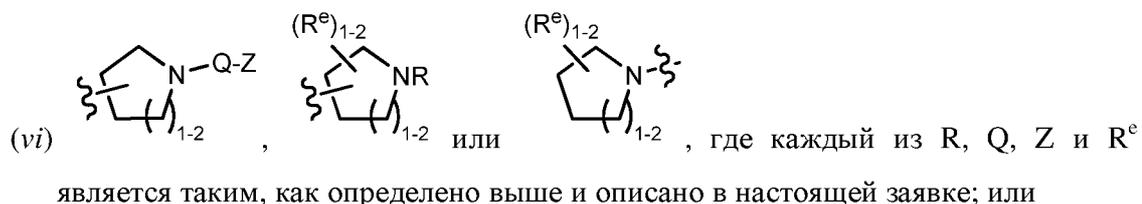


- 15 где каждый из R и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или
- 20 (xvii) 8-10-членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из

азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке;

(o) L представляет собой бивалентную C_{1-8} насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную углеводородную цепь; и Y выбран из:

- 5 (i) C_{1-6} алкила, замещенного оксо, галогеном, NO_2 или CN;
- (ii) C_{2-6} алкенила, возможно замещенного оксо, галогеном, NO_2 или CN; или
- (iii) C_{2-6} алкинила, возможно замещенного оксо, галогеном, NO_2 или CN; или
- (iv) насыщенного 3-4-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 гетероатом, выбранный из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-2 группами R^e , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или
- 10 (v) насыщенного 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатомов, выбранных из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или
- 15



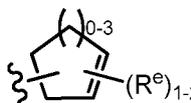
(vii) насыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

20

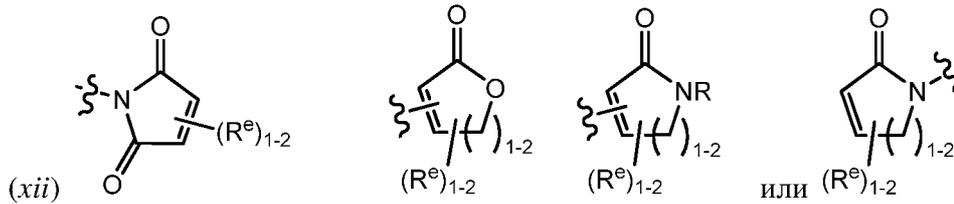
(viii) частично ненасыщенного 3-6-членного моноциклического кольца, содержащего 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

25

(ix) частично ненасыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

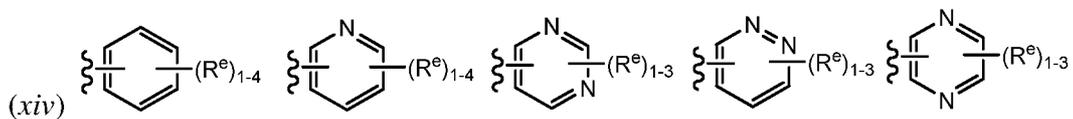
(x) , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(xi) частично ненасыщенного 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



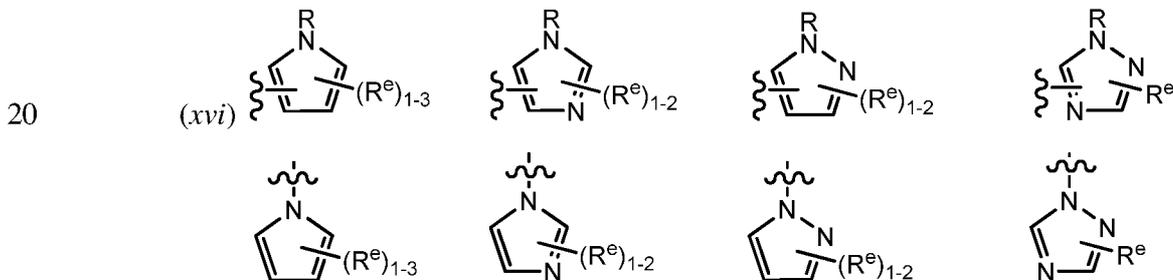
где каждый из R и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

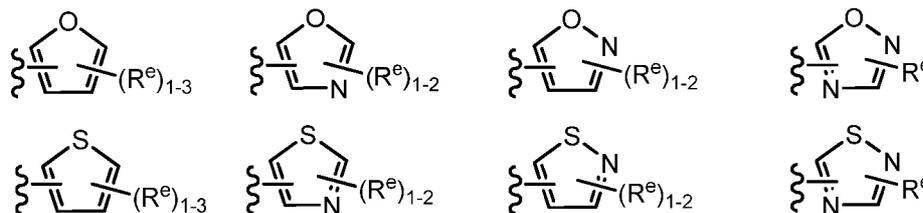
(xiii) 6-членного ароматического кольца, содержащего 0-2 атомов азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждая из групп R^e является такой, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(xv) 5-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-3 группами R^e, где каждая из групп R^e является такой, как определено выше и описано в настоящей заявке; или





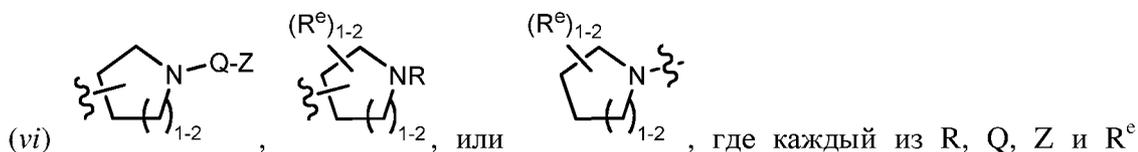
где каждый из R и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

5 (xvii) 8-10-членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке;

10 (p) L представляет собой ковалентную связь, -CH₂-, -NH-, -C(O)-, -CH₂NH-, -NHCH₂-, -NHC(O)-, -NHC(O)CH₂OC(O)-, -CH₂NHC(O)-, -NHSO₂-, -NHSO₂CH₂-, -NHC(O)CH₂OC(O)- или -SO₂NH-; и Y выбран из:

(i) C₁₋₆ алкила, замещенного оксо, галогеном, NO₂ или CN; или
 (ii) C₂₋₆ алкенила, возможно замещенного оксо, галогеном, NO₂ или CN; или
 (iii) C₂₋₆ алкинила, возможно замещенного оксо, галогеном, NO₂ или CN; или
 15 (iv) насыщенного 3-4-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 гетероатом, выбранный из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-2 группами R^e, где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

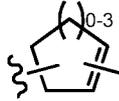
20 (v) насыщенного 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатомов, выбранных из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



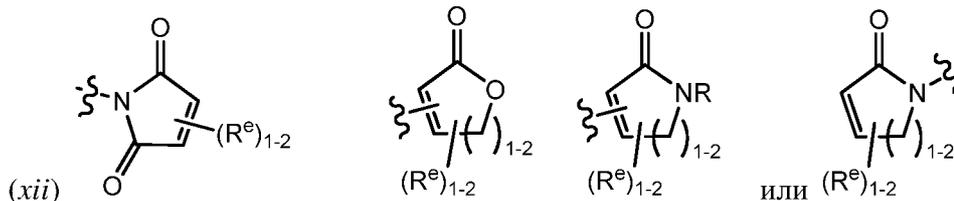
является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или
 25 (vii) насыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(viii) частично ненасыщенного 3-6-членного моноциклического кольца, содержащего 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

5 (ix) частично ненасыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

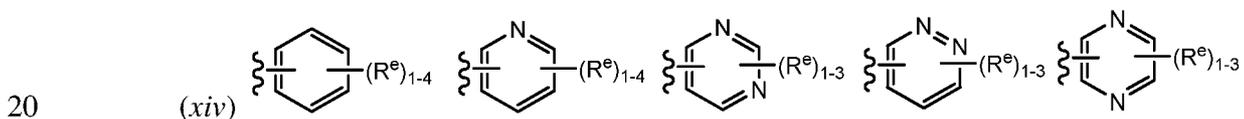
(x) , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

10 (xi) частично ненасыщенного 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



15 где каждый из R и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

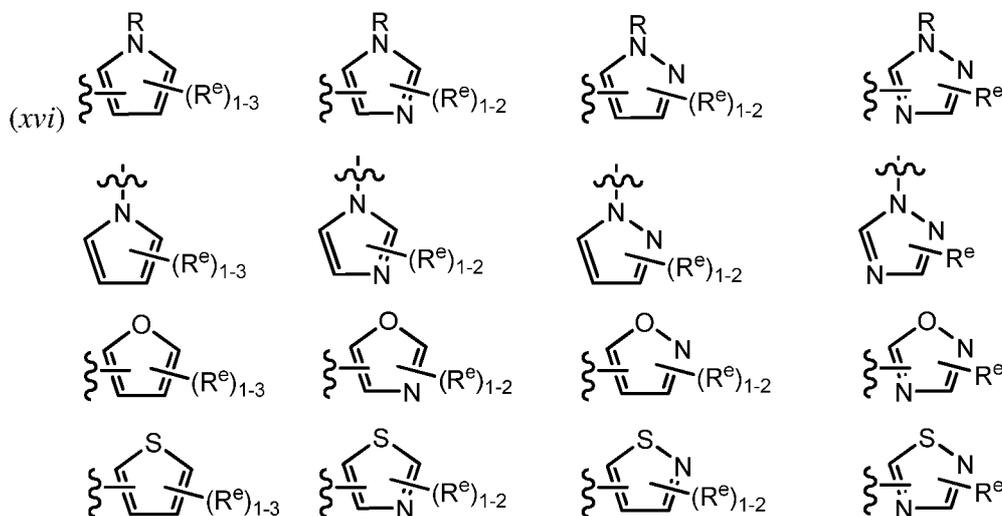
(xiii) 6-членного ароматического кольца, содержащего 0-2 атомов азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждая из групп R^e является такой, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(xv) 5-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо

замещено 1-3 группами R^e , где каждая из групп R^e является такой, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



где каждый из R и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(xvii) 8-10-членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке.

10

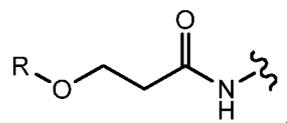
(q) L представляет собой бивалентную C_{2-8} линейную или разветвленную углеводородную цепь, в которой два или три метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на $-NRC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, циклопропилен, $-O-$, $-N(R)-$ или $-C(O)-$; и Y представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO_2 или CN .

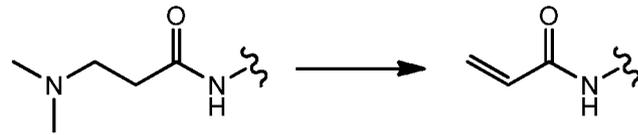
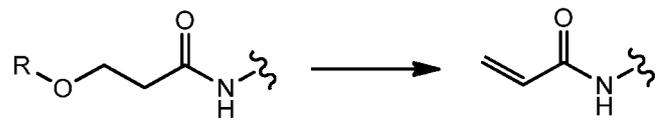
15

(r) $L-Y$ представляет собой «предшественника активной группы», который необратимо превращается в активную концевую группу *in vitro* или *in vivo*. В некоторых вариантах

20

реализации $L-Y$ представляет собой , где U представляет собой уходящую группу. В некоторых вариантах реализации $L-Y$ представляет собой


 или
 
 . В некоторых вариантах реализации «предшественник активной концевой группы» необратимо превращается в активную

группу следующим образом:
 
 или
 
 .

5 [00200] В некоторых вариантах реализации группа Y любой из формул, представленных в настоящей заявке, выбрана из групп, представленных в таблице 1, таблице 2, таблице 3, таблице 7 или таблице 8, где каждая из волнистых линий указывает на место присоединения к остальной части молекулы.

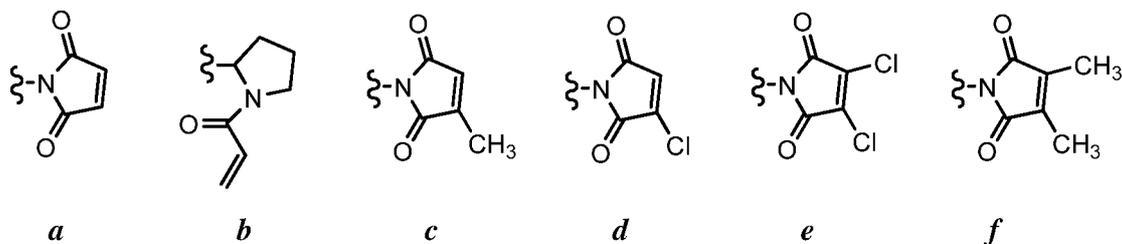
[00201] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-L-Y$, где:

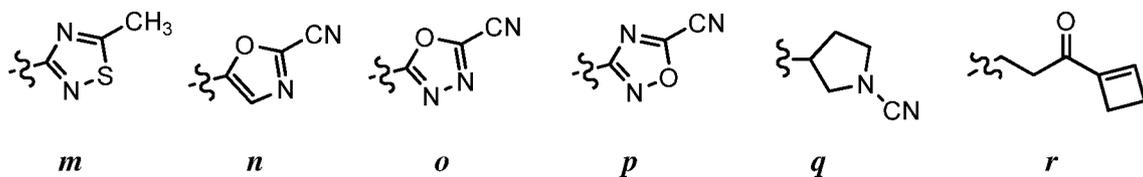
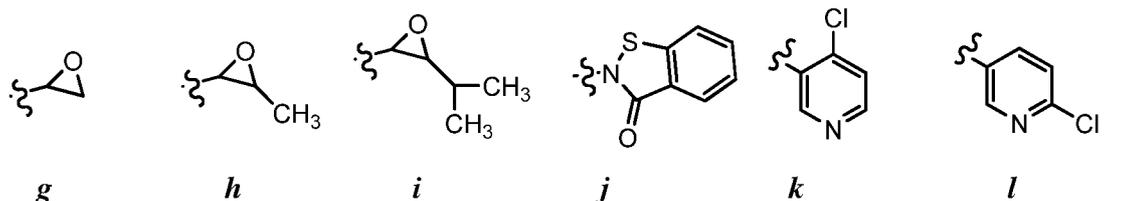
10 L представляет собой ковалентную связь или бивалентную C_{1-8} насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную углеводородную цепь, где одно, два или три метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-N(R)SO_2-$, $-O-$, $-C(O)-$ или $-SO_2-$; и

15 Y представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, $N(R)_2$, NO_2 или CN.

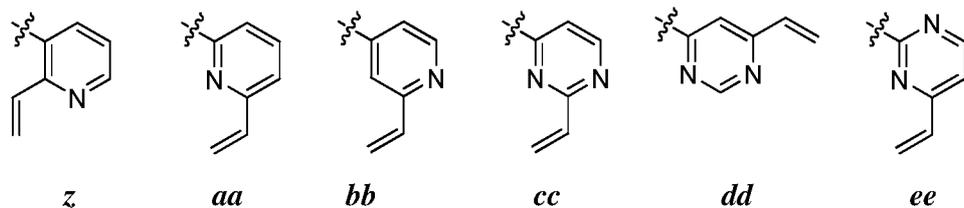
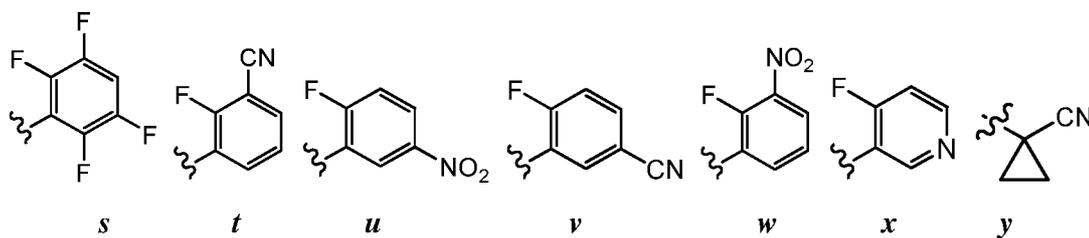
[00202] В некоторых вариантах реализации группа Y группы R^1 , $-L-Y$, выбрана из групп, представленных в таблице 4 ниже, где каждая из волнистых линий указывает на место присоединения к остальной части молекулы.

Таблица 4. Примеры групп Y:

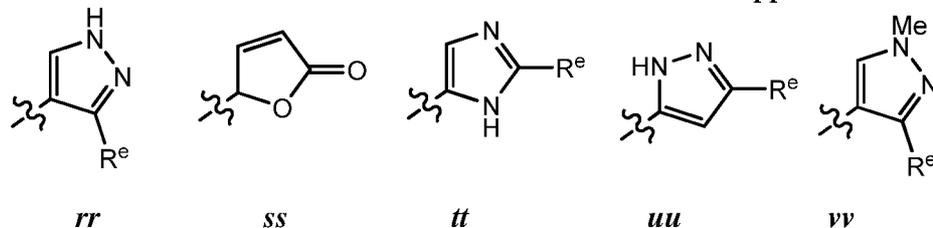
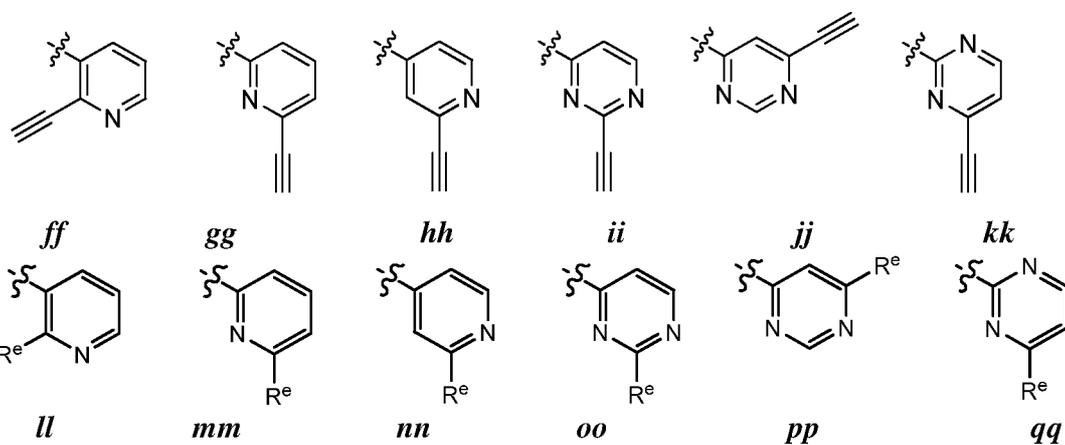


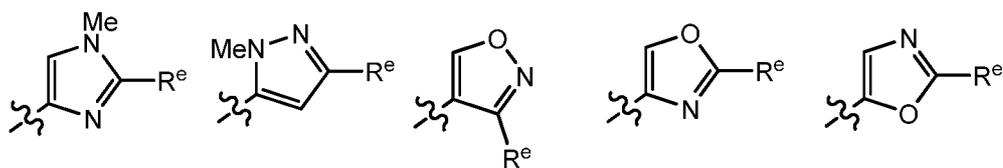


5



10





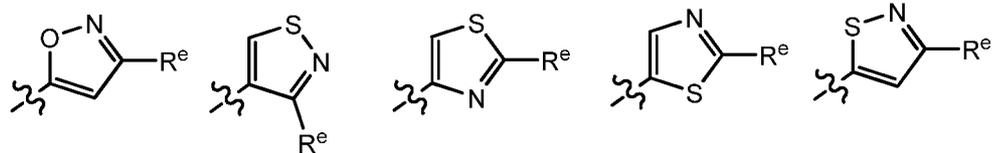
ww

xx

yy

zz

aaa



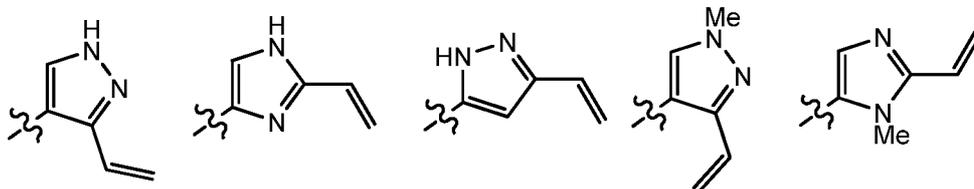
bbb

ccc

ddd

eee

fff



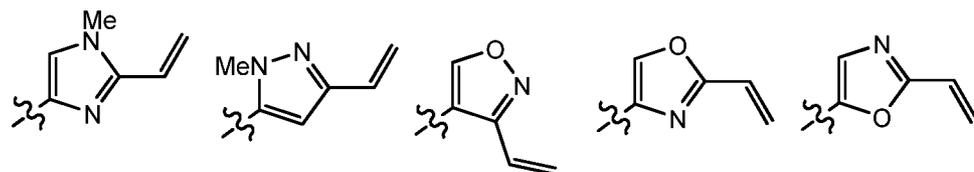
ggg

hhh

iii

jjj

kkk



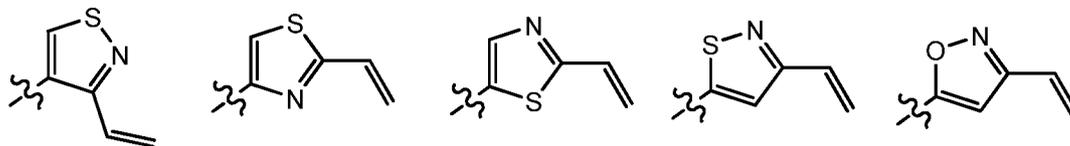
lll

mmm

nnn

ooo

ppp



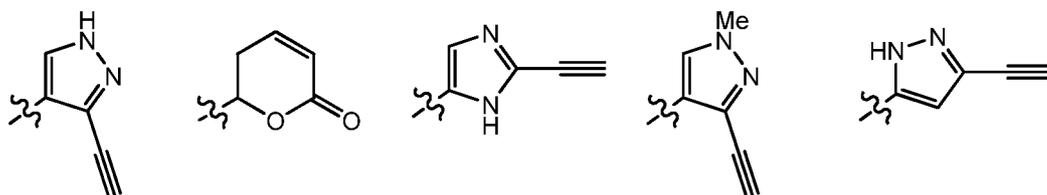
qqq

rrr

sss

ttt

uuu



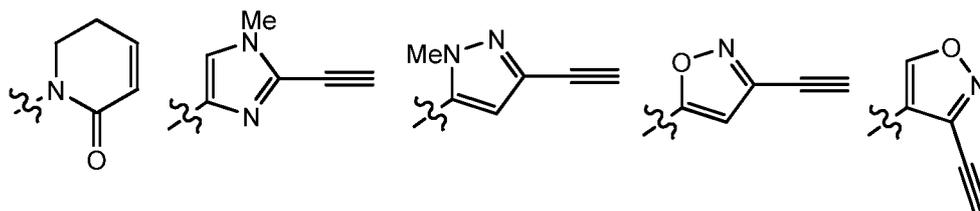
vvv

qqq

www

xxx

yyy



vvv

qqq

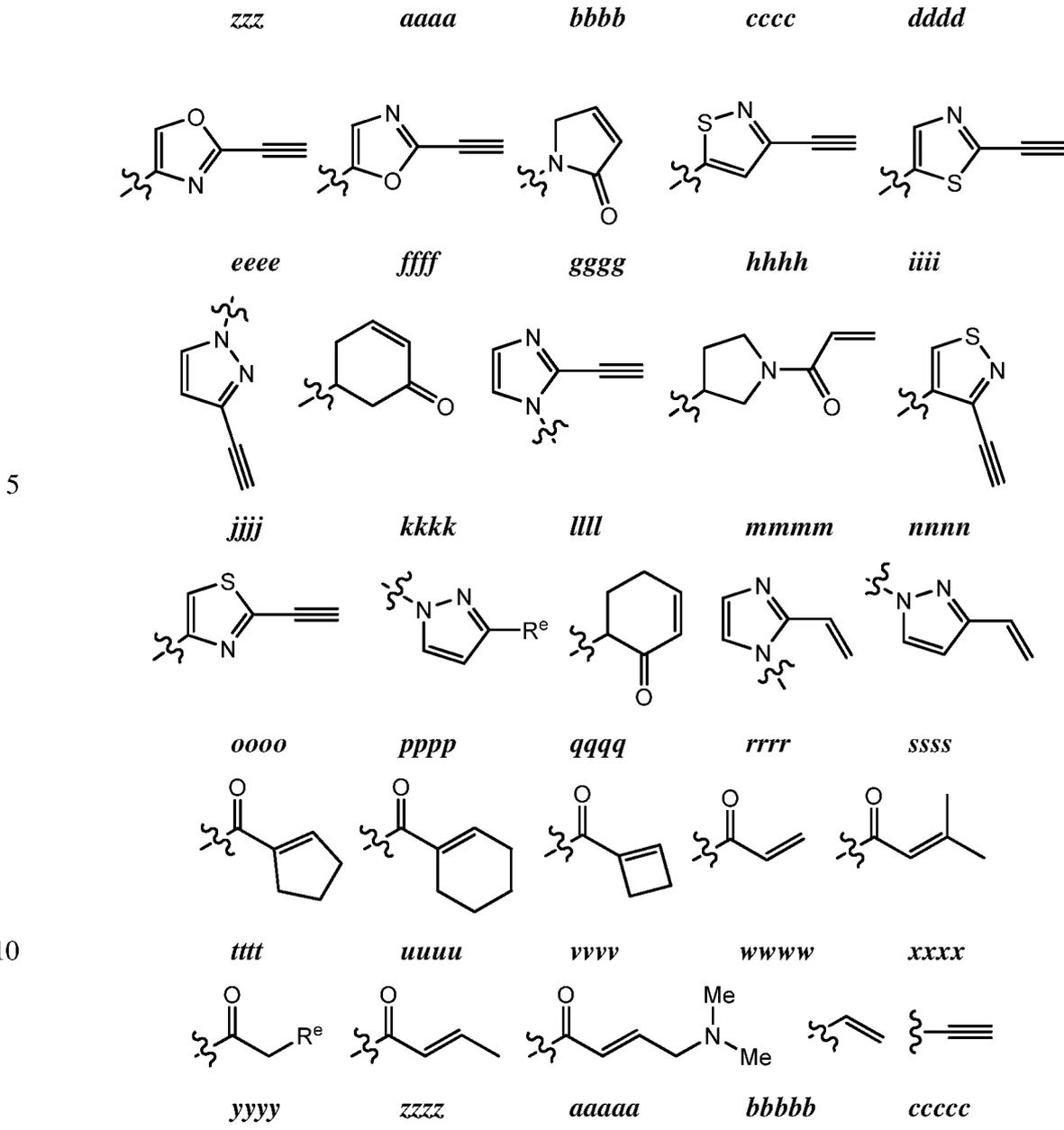
www

xxx

yyy

5

10



где каждый из R^e независимо представляет собой подходящую уходящую группу, NO₂, CN или оксо.

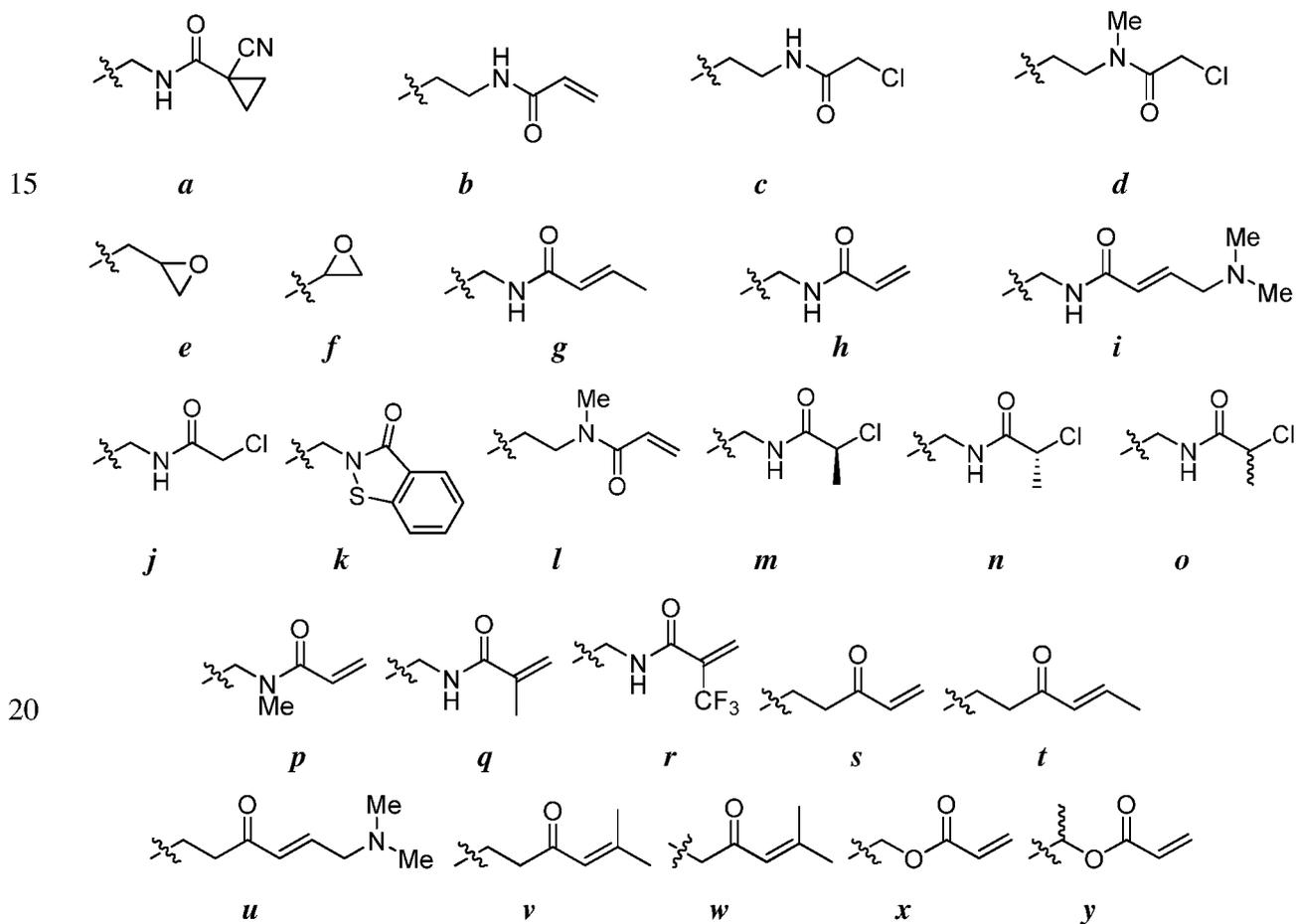
- 15 [00203] В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой – C(O)CH₂CH₂C(O)CH=C(CH₃)₂, – C(O)CH₂CH₂C(O)CH=CH(циклопропил), – C(O)CH₂CH₂C(O)CH=CHCH₃, – C(O)CH₂CH₂C(O)CH=CHCH₂CH₃ или – C(O)CH₂CH₂C(O)C(=CH₂)CH₃. В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой – C(O)CH₂NHC(O)CH=CH₂, – C(O)CH₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)CH=CHCH₃ или – C(O)CH₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)C(=CH₂)CH₃. В некоторых вариантах реализации R¹
- 20

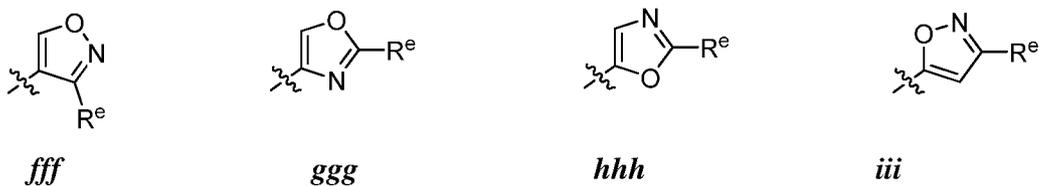
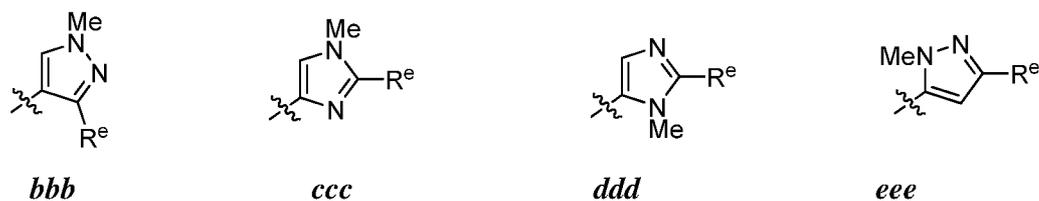
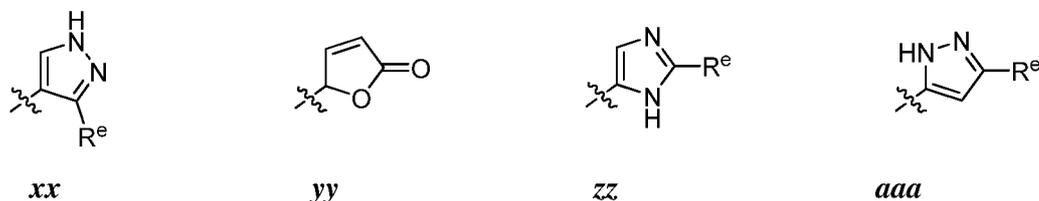
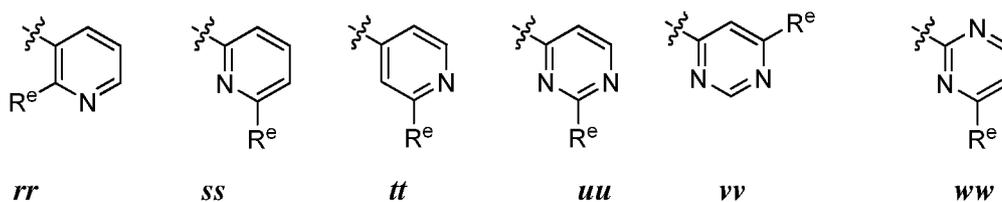
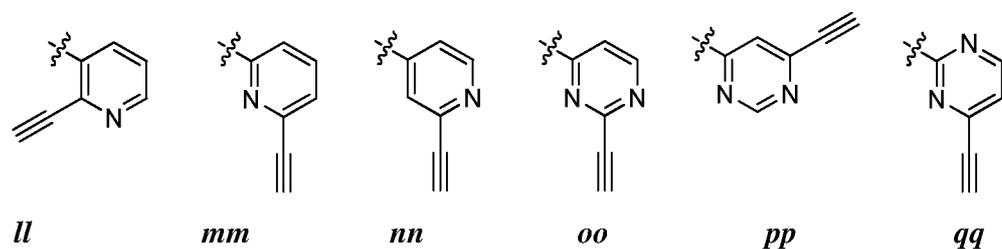
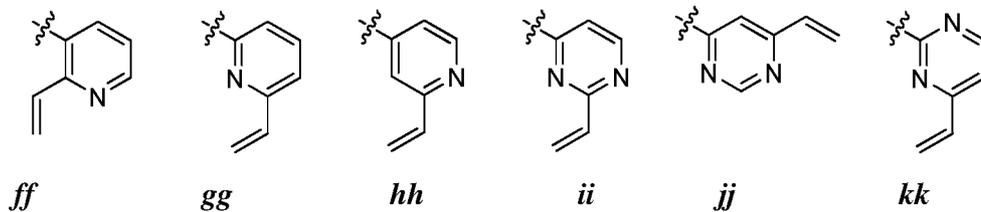
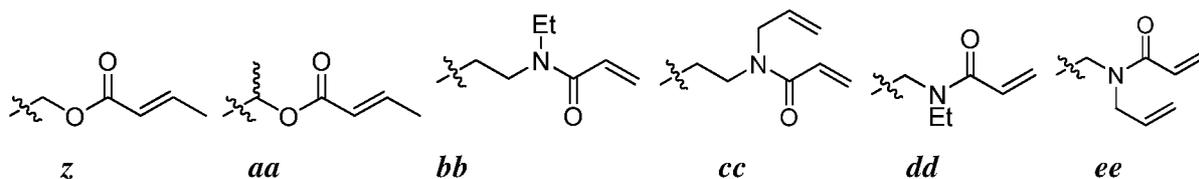
представляет собой $-S(O)_2CH_2CH_2NHC(O)CH_2CH_2C(O)CH=C(CH_3)_2$,
 $S(O)_2CH_2CH_2NHC(O)CH_2CH_2C(O)CH=CHCH_3$ или
 $S(O)_2CH_2CH_2NHC(O)CH_2CH_2C(O)CH=CH_2$. В некоторых вариантах реализации R^1
представляет собой $-C(O)(CH_2)_3NHC(O)CH_2CH_2C(O)CH=CHCH_3$ или
5 $C(O)(CH_2)_3NHC(O)CH_2CH_2C(O)CH=CH_2$.

[00204] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-C\equiv CH$,
 $C\equiv CCH_2NH$ (изопропил), $-NHC(O)C\equiv CCH_2CH_3$, $-CH_2-C\equiv C-CH_3$, $-C\equiv CCH_2OH$,
 $CH_2C(O)C\equiv CH$, $-C(O)C\equiv CH$ или $-CH_2OC(=O)C\equiv CH$. В некоторых вариантах реализации R^1
выбран из $-NHC(O)CH=CH_2$, $-NHC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$ или $-CH_2NHC(O)CH=CH_2$.

10 [00205] В некоторых вариантах реализации R^1 выбран из групп, представленных в
таблице 5 ниже, где каждая из волнистых линий указывает на место присоединения к
остальной части молекулы.

Таблица 5: Примеры групп R^1

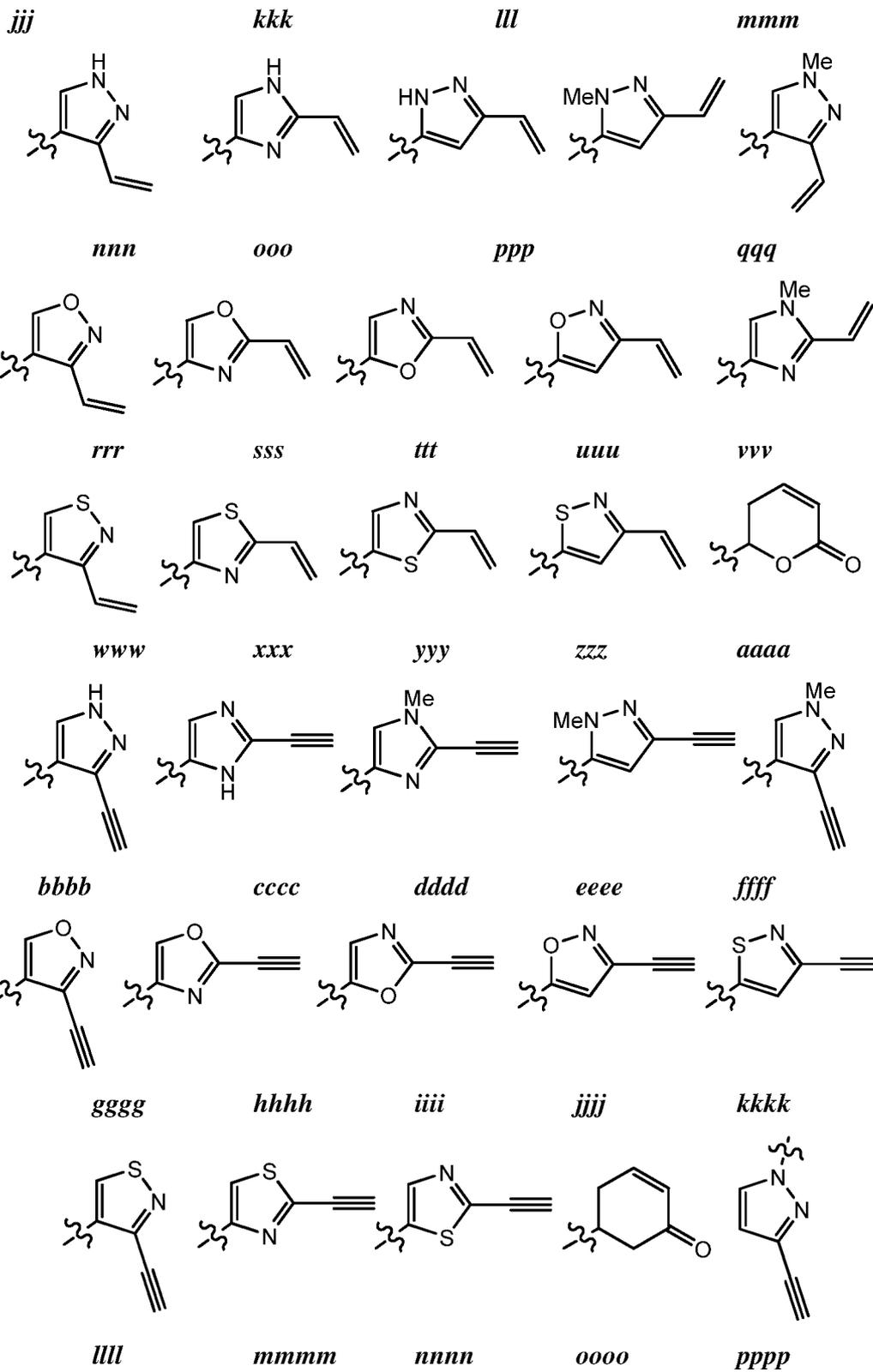




5

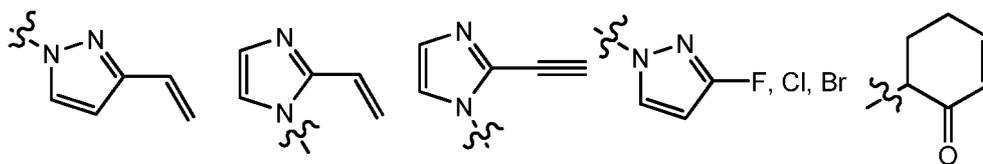
10

15



5

10



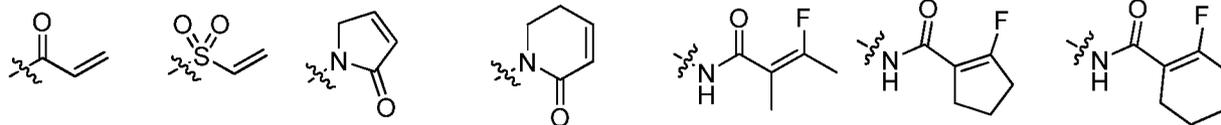
qqqq

rrrr

ssss

tttt

uuuu



vvvv

wwww

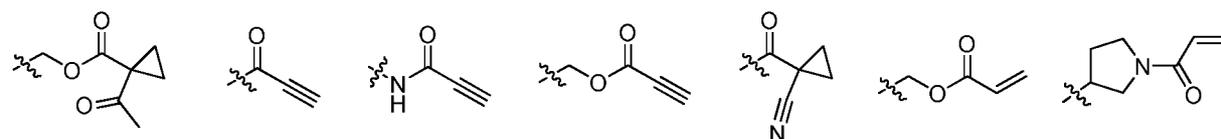
xxxx

yyyy

zzzz

aaaaa

bbbbbb



ccccc

dddd

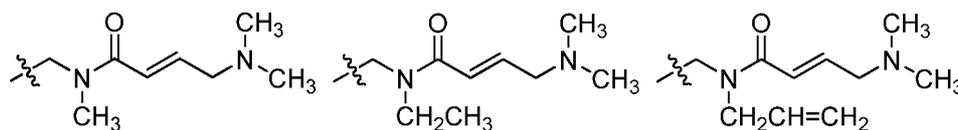
eeee

ffff

ggggg

hhhhh

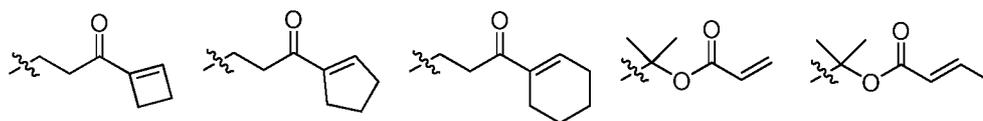
iiii



jjjjj

kkkkk

lllll



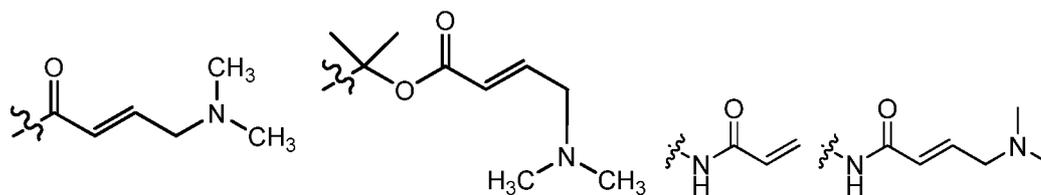
mmmmm

nnnnn

ooooo

ppppp

qqqqq

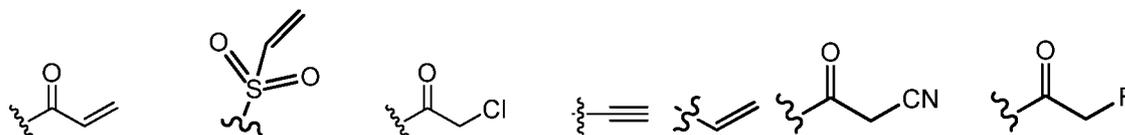


rrrrr

sssss

ttttt

uuuuu



vvvvv

wwwww

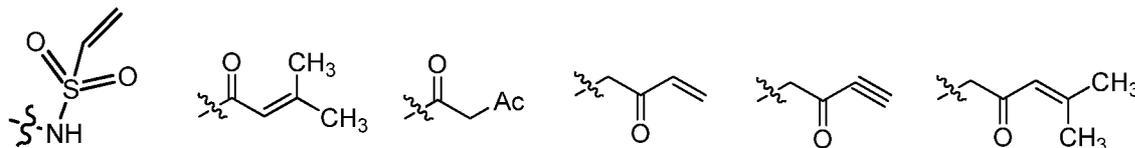
xxxxx

yyyyy

zzzzz

aaaaaa

bbbbbb



ccccc

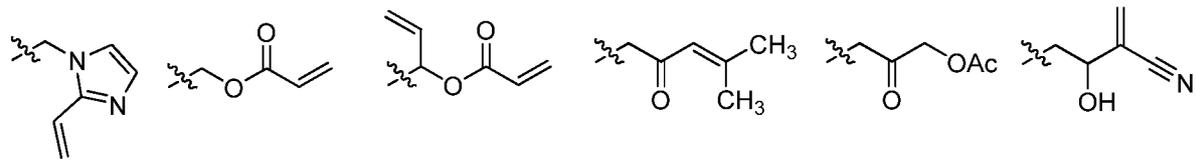
dddddd

eeeeee

ffffff

gggggg

hhhhhh



iiiiii

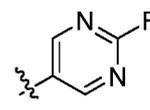
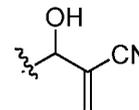
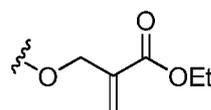
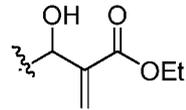
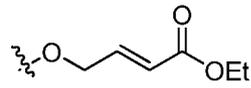
jjjjj

kkkkkk

lllll

mmmmmm

nnnnnn



oooooo

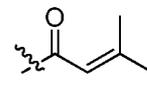
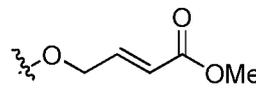
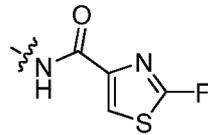
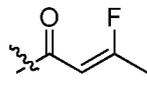
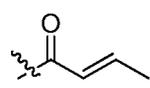
pppppp

qqqqqq

rrrrrr

ssssss

5



ttttt

uuuuuu

vvvvvv

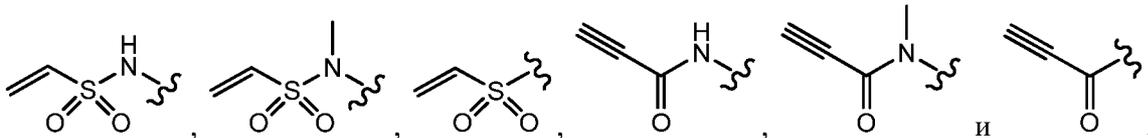
wwwwww

или

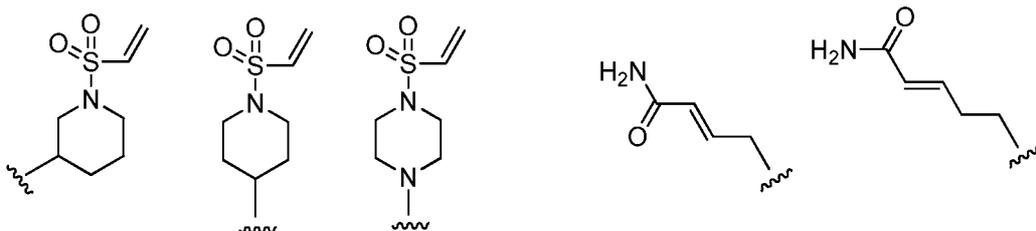
xxxxxx

где каждый из R^e независимо представляет собой подходящую уходящую группу, NO₂, CN или оксо.

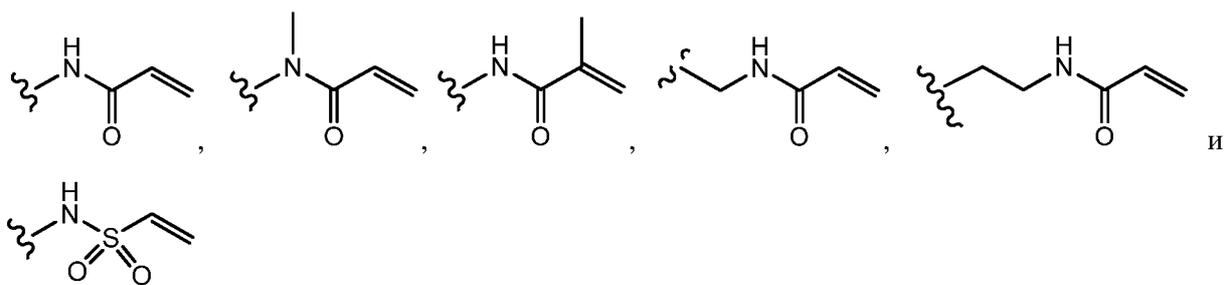
10 [00206] В некоторых вариантах реализации R¹ выбран из



[00207] В некоторых вариантах реализации R¹ выбран из



[00208] В некоторых вариантах реализации R¹ выбран из:



15

[00209] В некоторых вариантах реализации R^1 выбран из групп, представленных в таблице 1, таблице 2, таблице 3, таблице 7 или таблице 8.

[00210] Как определено выше, R^1 представляет собой активную группу. Не желая быть связанными любой конкретной теорией, полагают, что такие группы R^1 , т.е. активные группы, особенно подходят для ковалентного связывания с ключевым остатком цистеина в связывающем домене некоторых протеинкиназ. Протеинкиназы, содержащие остаток цистеина в связывающем домене, известны специалистам в данной области техники и включают FGFR4 или его мутант. На Фигуре 4 представлена SEQ ID NO. 1, которая представляет собой аминокислотную последовательность FGFR4. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению содержат активную группу, отличающуюся тем, что соединения согласно настоящему изобретению направлены на остаток цистеина 552 (который выделен рамкой на Фигуре 4 и отображен ниже жирным шрифтом с подчеркиванием):

Последовательность FGFR4, содержащая C552:
LGVCTQEGPLYVIVECAAKGNLREFLRARRP

[00211] Таким образом, в некоторых вариантах реализации R^1 отличается тем, что фрагмент -L-Y способен ковалентно связываться с остатком цистеина 552, таким образом необратимо ингибируя фермент. Остаток цистеина представляет собой Cys552 в FGFR4 или его мутанте, где нумерация остатка в соответствии с Uniprot представляет собой P22455).

[00212] Специалисту в данной области техники понятно, что для такого ковалентного связывания подходят различные активные группы, определенные в настоящей заявке.

[00213] В некоторых вариантах реализации R^1 отличается тем, что фрагмент -L-Y способен ковалентно связываться с остатком цистеина в FGFR4, таким образом необратимо ингибируя фермент. В некоторых вариантах реализации остаток цистеина представляет собой Cys 552.

[00214] Специалисту в данной области техники понятно, что для такого ковалентного связывания подходят различные активные группы, определенные в настоящей заявке. Такие группы R^1 включают, но не ограничиваются ими, группы, описанные в настоящей заявке и представленные выше.

[00215] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено любое из соединений, представленных в любой из вышеприведенных таблиц, или его фармацевтически приемлемая соль.

[00216] Как описано в настоящей заявке, соединения согласно настоящему изобретению представляют собой необратимые ингибиторы FGFR4 или его мутанта.

[00217] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен конъюгат формулы **A**:

Cys552–модификатор–фрагмент ингибитора

A

10 где:

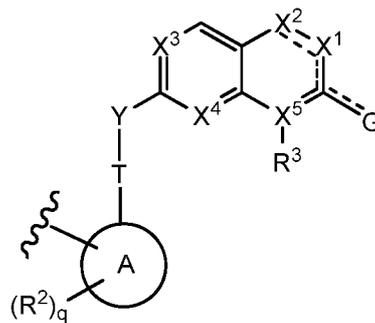
Cys552 представляет собой Cys552 в FGFR4;

модификатор представляет собой бивалентную группу, образованную в результате ковалентного связывания активной группы с Cys552 FGFR4 киназы;

15 активная группа представляет собой функциональную группу, способную ковалентно связываться с Cys552; и

фрагмент ингибитора представляет собой фрагмент, который связывается в месте связывания FGFR4 киназы.

[00218] В некоторых вариантах реализации фрагмент ингибитора конъюгата **A** имеет формулу **I-i**:



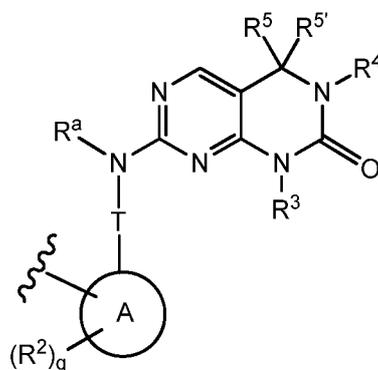
20

I-i

где волнистая линия указывает на место присоединения к Cys552 конъюгата **A** через модификатор; и где каждый из кольца **A**, R², R³, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, Y, G, T и q формулы **I-i** является таким, как определено выше для формулы **I** и как определено и описано в вариантах реализации, представленных в настоящей заявке.

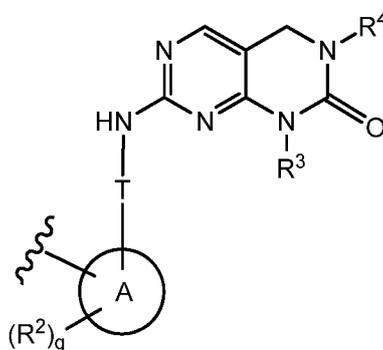
25

[00219] В некоторых вариантах реализации фрагмент ингибитора конъюгата **A** имеет формулу **I-a-i**:

**I-a-i**

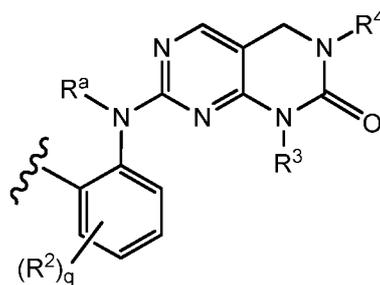
5 где волнистая линия указывает на место присоединения к Cys552 конъюгата **A** через модификатор; и где каждый из кольца **A**, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{5'}$, R^a , T и q формулы **I-a-i** является таким, как определено выше для формулы **I-a** и как определено и описано в вариантах реализации, представленных в настоящей заявке.

10 [00220] В некоторых вариантах реализации фрагмент ингибитора конъюгата **A** имеет формулу **I-b-i**:

**I-b-i**

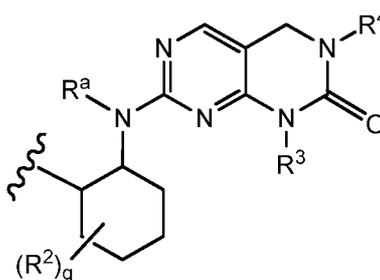
15 где волнистая линия указывает на место присоединения к Cys552 конъюгата **A** через модификатор; и где каждый из кольца **A**, R^2 , R^3 , R^4 , T и q формулы **I-b-i** является таким, как определено выше для формулы **I-b** и как определено и описано в вариантах реализации, представленных в настоящей заявке.

[00221] В некоторых вариантах реализации фрагмент ингибитора конъюгата **A** имеет формулу **I-c-i**:

**I-c-i**

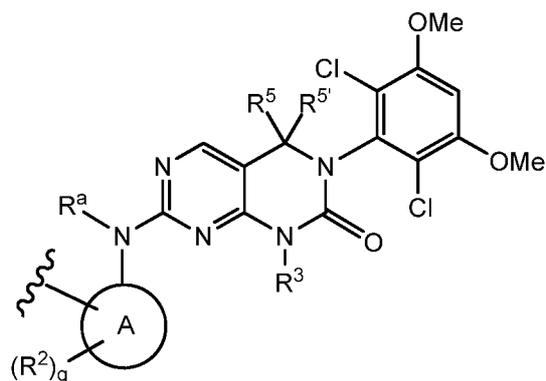
где волнистая линия указывает на место присоединения к Cys552 конъюгата **A** через модификатор; и где каждый из R^2 , R^3 , R^4 , R^a и q формулы **I-c-i** является таким, как
 5 определено выше для формулы **I-c** и как определено и описано в вариантах реализации, представленных в настоящей заявке.

[00222] В некоторых вариантах реализации фрагмент ингибитора конъюгата **A** имеет формулу **I-d-i**:

**I-d-i**

10 где волнистая линия указывает на место присоединения к Cys552 конъюгата **A** через модификатор; и где каждый из R^2 , R^3 , R^4 , R^a и q формулы **I-d-i** является таким, как определено выше для формулы **I-d** и как определено и описано в вариантах реализации, представленных в настоящей заявке.

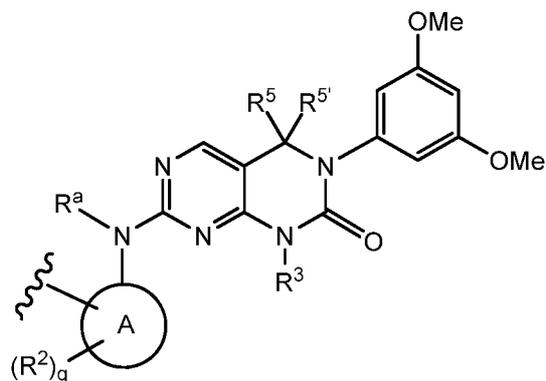
15 [00223] В некоторых вариантах реализации фрагмент ингибитора конъюгата **A** имеет формулу **I-e-i**:

**I-e-i**

где волнистая линия указывает на место присоединения к Cys552 конъюгата **A** через модификатор; и где каждый из кольца **A**, R^2 , R^3 , R^5 , $R^{5'}$, R^a и q формулы **I-e-i** является

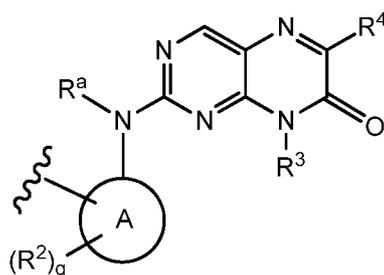
5 таким, как определено выше для формулы **I-e** и как определено и описано в вариантах реализации, представленных в настоящей заявке.

[00224] В некоторых вариантах реализации t фрагмент ингибитора конъюгата **A** имеет формулу **I-f-i**:

**I-f-i**

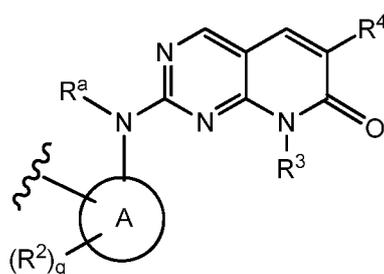
10 где волнистая линия указывает на место присоединения к Cys552 конъюгата **A** через модификатор; и где каждый из кольца **A**, R^2 , R^3 , R^5 , $R^{5'}$, R^a и q формулы **I-f-i** является таким, как определено выше для формулы **I-f** и как определено и описано в вариантах реализации, представленных в настоящей заявке.

15 [00225] В некоторых вариантах реализации t фрагмент ингибитора конъюгата **A** имеет формулу **I-g-i**:

**I-g-i**

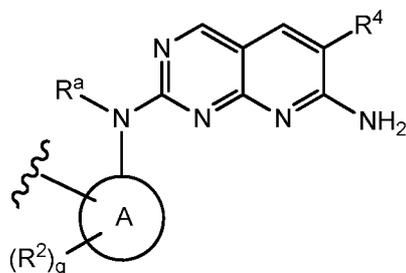
5 где волнистая линия указывает на место присоединения к Cys552 конъюгата **A** через модификатор; и где каждый из кольца **A**, R^2 , R^3 , R^4 , R^a и q формулы **I-g-i** является таким, как определено выше для формулы **I-g** и как определено и описано в вариантах реализации, представленных в настоящей заявке.

[00226] В некоторых вариантах реализации фрагмент ингибитора конъюгата **A** имеет формулу **I-h-i**:

**I-h-i**

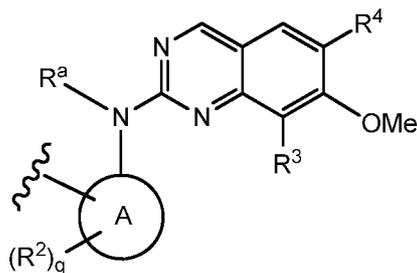
10 где волнистая линия указывает на место присоединения к Cys552 конъюгата **A** через модификатор; и где каждый из кольца **A**, R^2 , R^3 , R^4 , R^a и q формулы **I-h-i** является таким, как определено выше для формулы **I-h** и как определено и описано в вариантах реализации, представленных в настоящей заявке.

15 [00227] В некоторых вариантах реализации фрагмент ингибитора конъюгата **A** имеет формулу **I-j-i**:

**I-j-i**

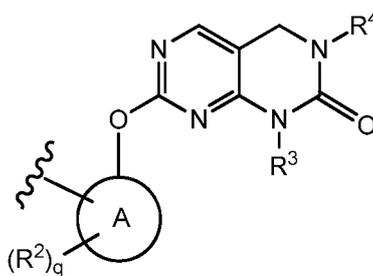
где волнистая линия указывает на место присоединения к Cys552 конъюгата **A** через модификатор; и где каждый из кольца **A**, R^2 , R^4 , R^a и q формулы **I-j-i** является таким, как определено выше для формулы **I-j** и как определено и описано в вариантах реализации, представленных в настоящей заявке.

- 5 [00228] В некоторых вариантах реализации фрагмент ингибитора конъюгата **A** имеет формулу **I-k-i**:

**I-k-i**

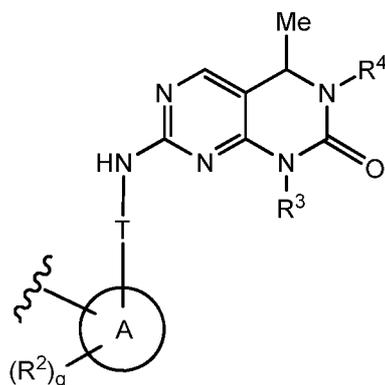
- 10 где волнистая линия указывает на место присоединения к Cys552 конъюгата **A** через модификатор; и где каждый из кольца **A**, R^2 , R^3 , R^4 , R^a и q формулы **I-k-i** является таким, как определено выше для формулы **I-k** а и как определено и описано в вариантах реализации, представленных в настоящей заявке.

- [00229] В некоторых вариантах реализации фрагмент ингибитора конъюгата **A** имеет формулу **I-n-i**:

**I-n-i**

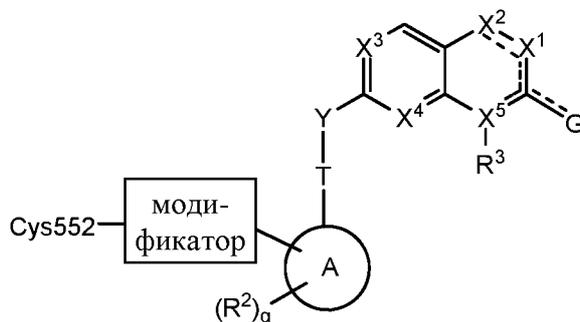
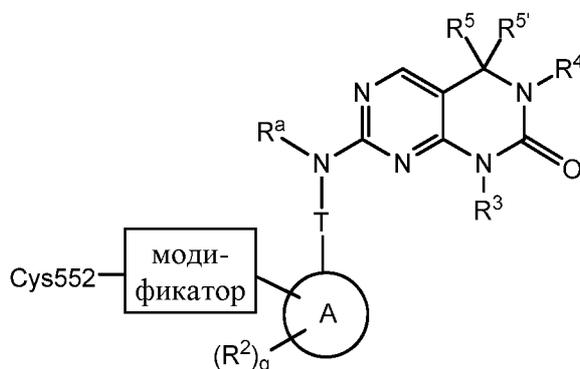
- 15 где волнистая линия указывает на место присоединения к Cys552 конъюгата **A** через модификатор; и где каждый из кольца **A**, R^2 , R^3 , R^4 и q формулы **I-n-i** является таким, как определено выше для формулы **I-n** и как определено и описано в вариантах реализации, представленных в настоящей заявке.

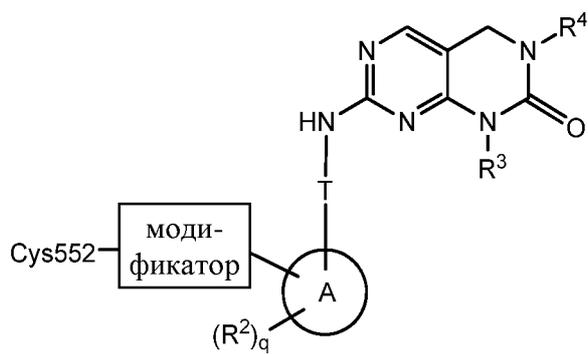
- 20 [00230] В некоторых вариантах реализации t фрагмент ингибитора конъюгата **A** имеет формулу **I-q-i**:

**I-q-i**

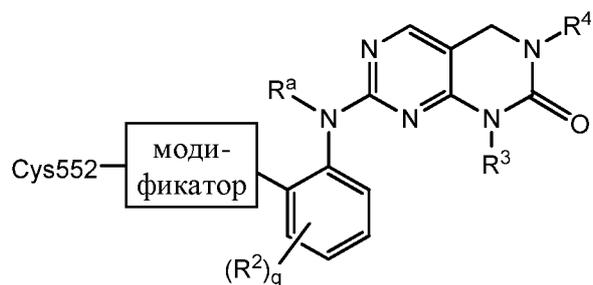
где волнистая линия указывает на место присоединения к Cys552 конъюгата **A** через модификатор; и где каждый из кольца **A**, R^2 , R^3 , R^4 , R^a , **T** и **q** формулы **I-q-i** является таким, как определено выше для формулы **I-q** и как определено и описано в вариантах реализации, представленных в настоящей заявке.

[00231] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен конъюгат любой из формул, представленных ниже:

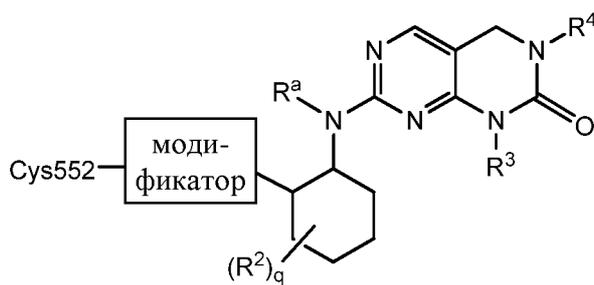
**I-i-m****I-a-i-m**



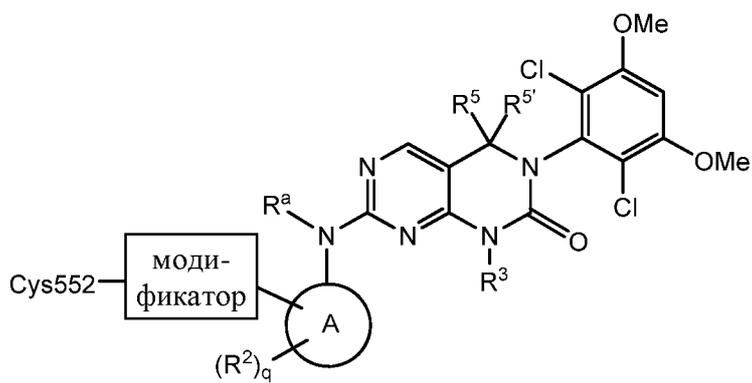
I-b-i-m



I-c-i-m

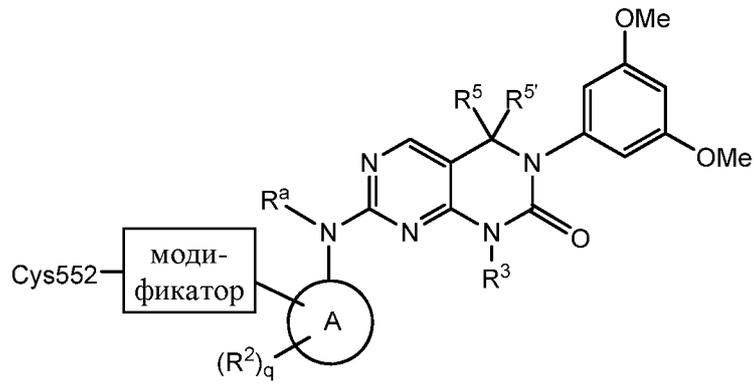


I-d-i-m

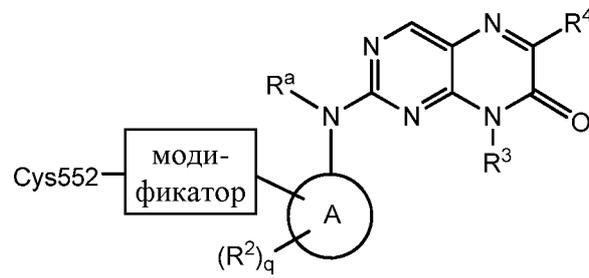


I-e-i-m

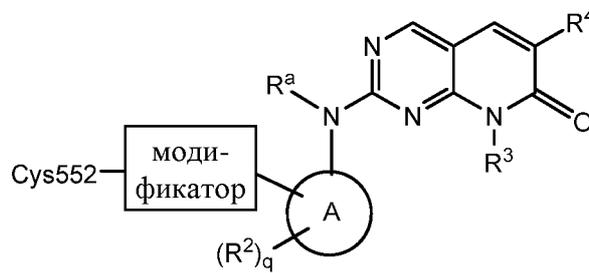
5



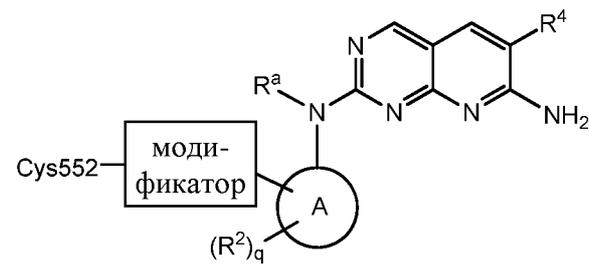
I-f-i-m



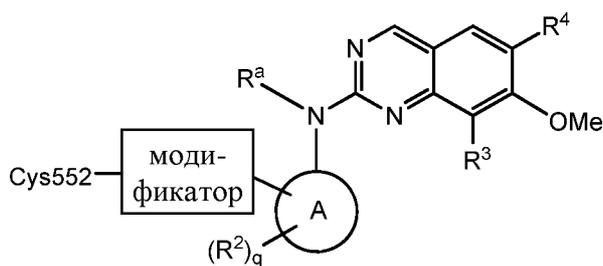
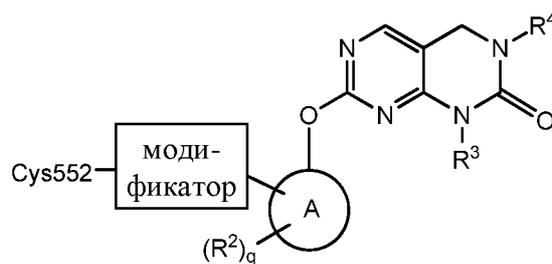
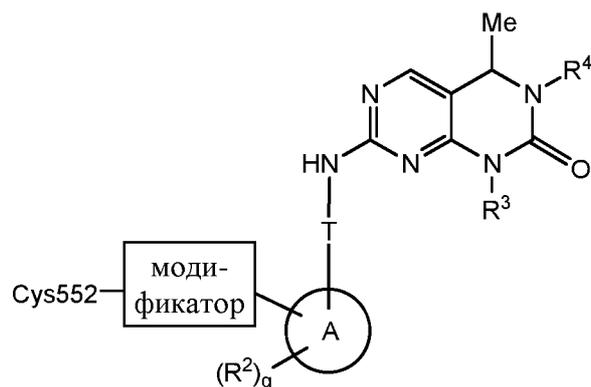
I-g-i-m



I-h-i-m



I-j-i-m

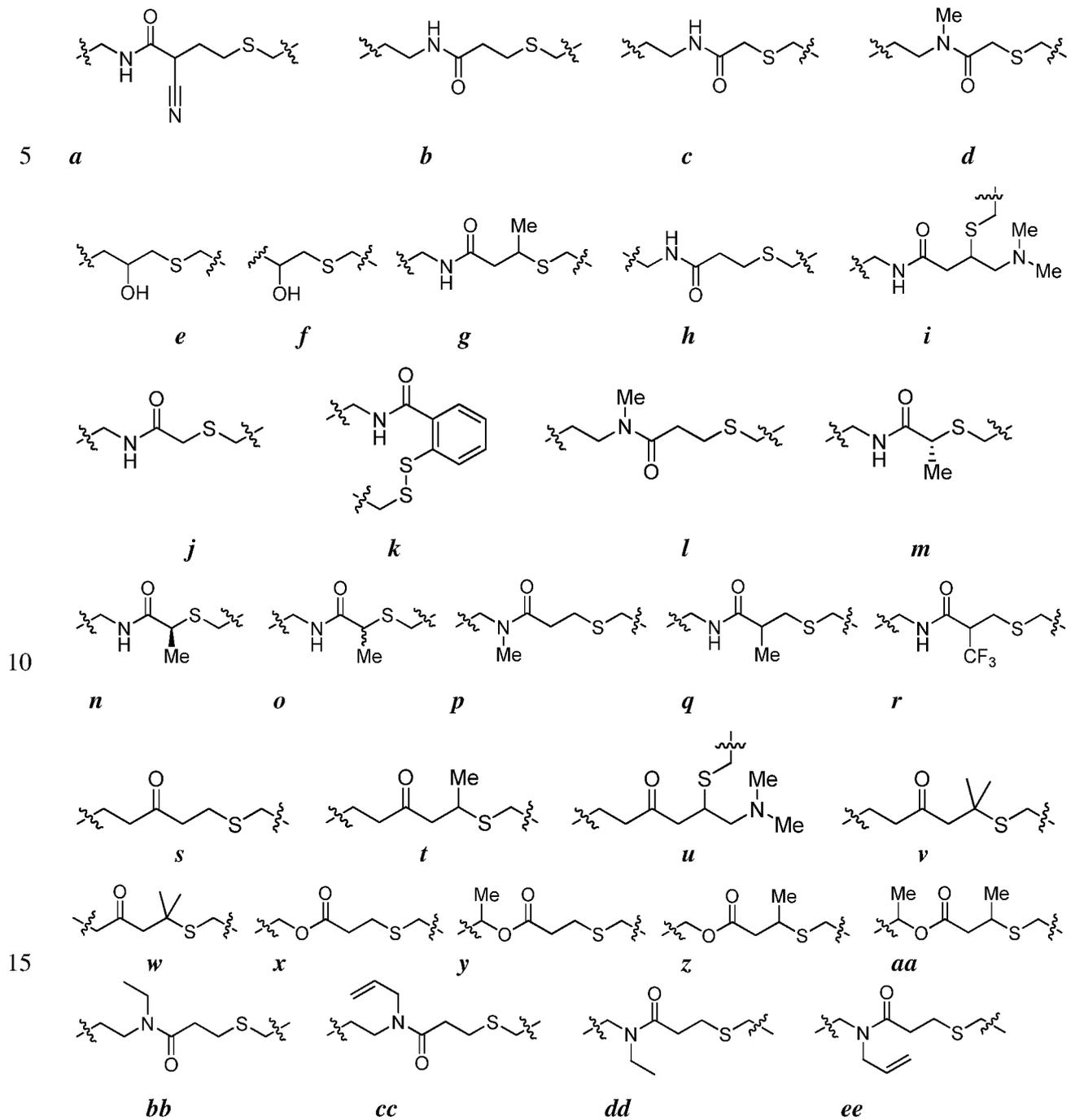
**I-k-i-m****I-n-i-m****I-q-i-m**

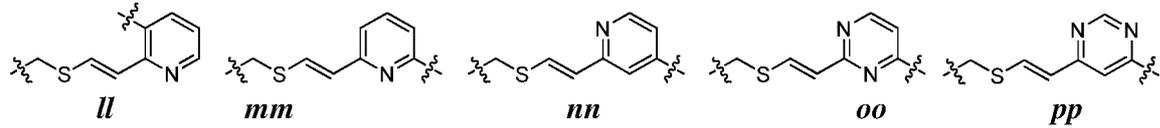
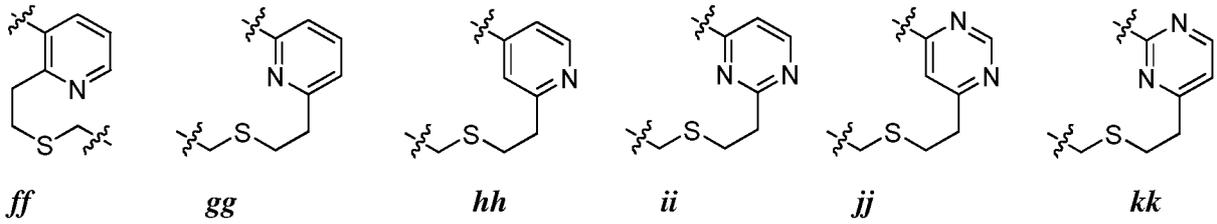
5
 где каждый из Cys552, модификатора, кольца A, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^5 , R^a , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , T, Y, G и q в вышеприведенных формулах является таким, как определено и описано в вариантах реализации, представленных в настоящей заявке для формул **I**, **I-a**, **I-b**, **I-c**, **I-d**,
 10 **I-e**, **I-f**, **I-g**, **I-h**, **I-j**, **I-k**, **I-n** и **I-q**.

[00232] В других вариантах реализации фрагмент модификатора любого из конъюгатов, описанных выше, выбран из фрагментов, представленных ниже в таблице 6. Примеры модификаторов также включают любые бивалентные группы, образованные в результате ковалентного связывания фрагмента активной группы из таблицы 1, таблицы 2, таблицы
 15 3, таблицы 5, таблицы 7 или таблицы 8 с цистеином 552 в FGFR4. Следует понимать, что

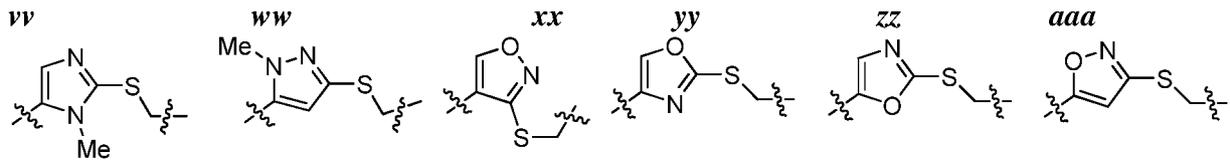
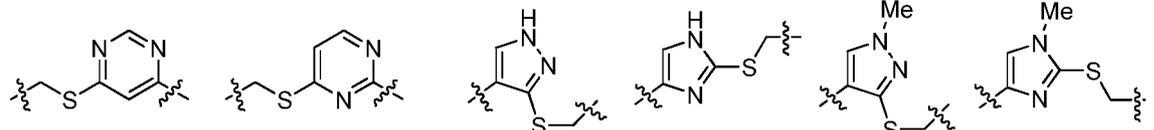
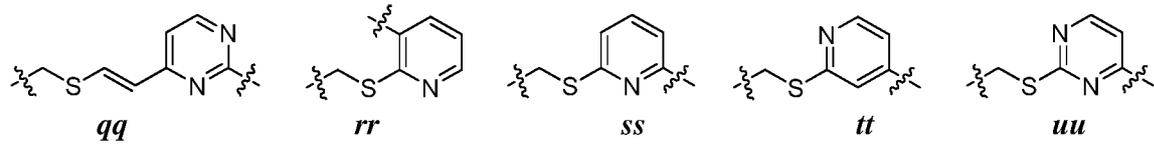
приведенные ниже примеры модификаторов конъюгированы с сульфгидрильным фрагментом в Cys552.

Таблица 6. Примеры модификаторов, конъюгированных с Cys552:

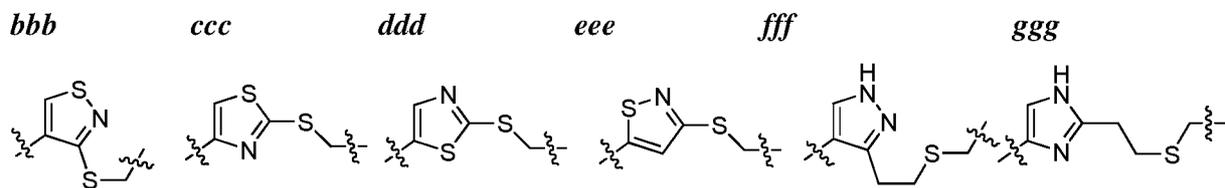




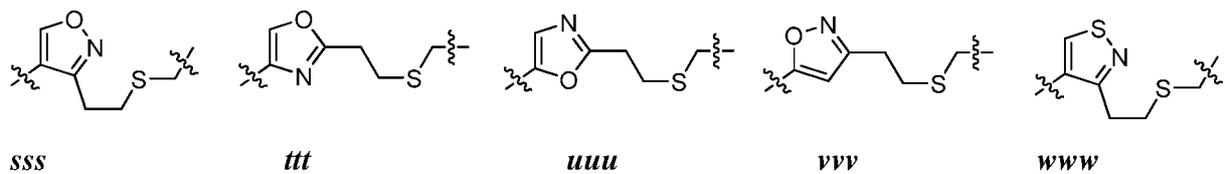
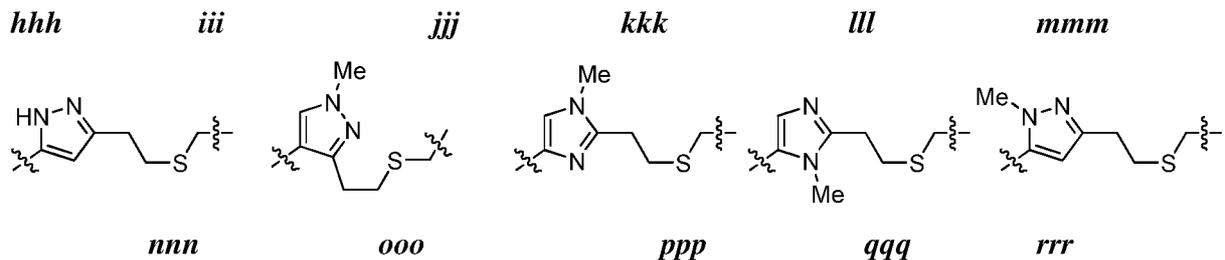
5

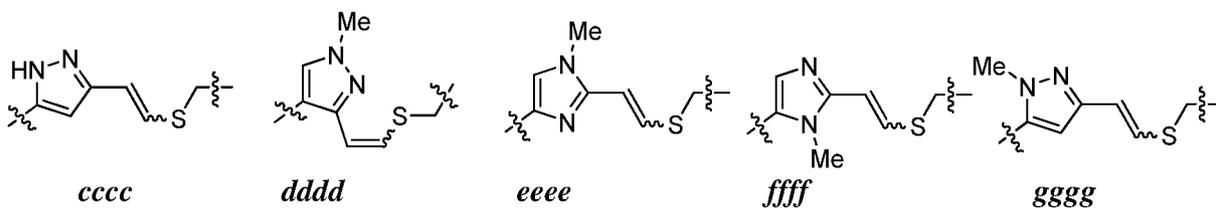
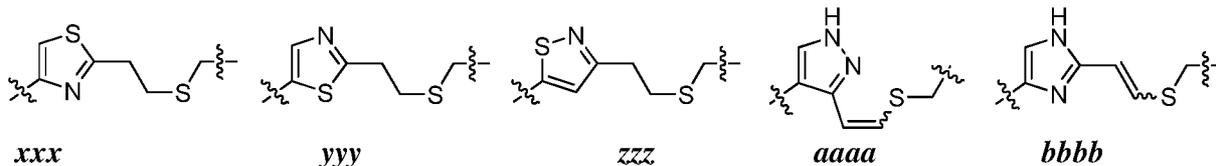


10

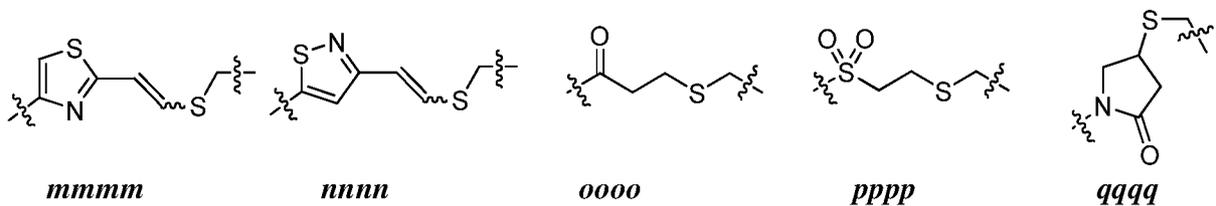
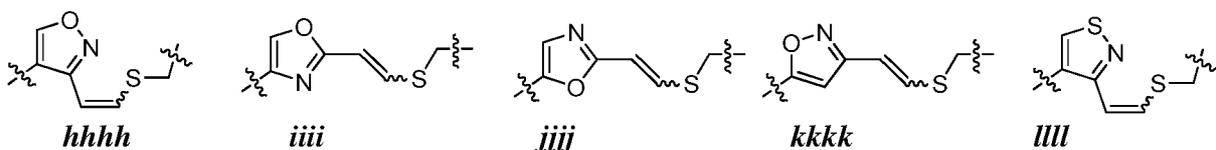


15

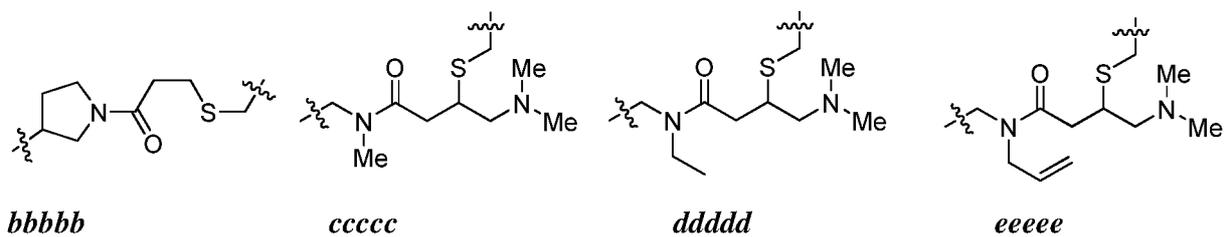
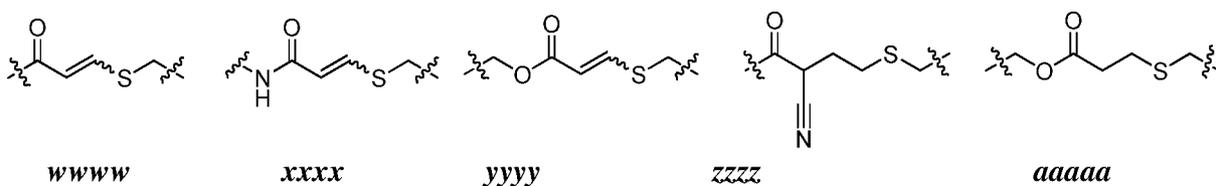
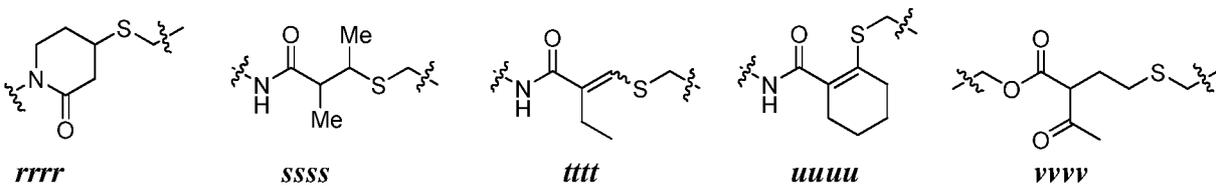




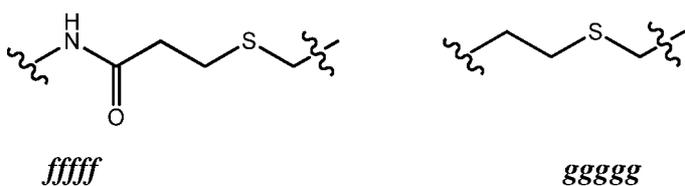
5



10



15



4. Применение, получение и введение

Фармацевтически приемлемые композиции

[00233] В соответствии с другим вариантом реализации в настоящем изобретении предложена композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемое производное и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или вещество-носитель. Количество соединения в композиции согласно настоящему изобретению является количеством, эффективным для измеримого ингибирования протеинкиназы, в частности FGFR4 или его мутанта, в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах реализации количество соединения в композиции согласно настоящему изобретению является количеством, эффективным для измеримого ингибирования FGFR4 или его мутанта, в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах реализации композицию согласно настоящему изобретению готовят для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах реализации композицию согласно настоящему изобретению готовят для перорального введения пациенту.

[00234] Термин «пациент», применяемый в настоящей заявке, означает животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человека.

[00235] Термин «фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или вещество-носитель» относится к нетоксичному носителю, адъюванту или веществу-носителю, который не устраняет фармакологическую активность соединения, с которым он входит в состав. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или вещества-носители, которые используют в композициях согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, двузамещенный кислый фосфат натрия, кислый фосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и шерстяной жир.

[00236] «Фармацевтически приемлемое производное» означает любую нетоксичную соль, сложный эфир, соль сложного эфира или другое производное соединения согласно настоящему изобретению, которое при введении реципиенту способно обеспечить получение, прямое или косвенное, соединения согласно настоящему изобретению или его ингибиторно активного метаболита или остатка.

[00237] Термин «ингибиторно активный метаболит или остаток», применяемый в настоящей заявке, означает, что метаболит или остаток также является ингибитором FGFR4 или его мутанта.

[00238] Композиции согласно настоящему изобретению вводят перорально, парентерально, ингаляционно, местно, ректально, назально, трансбуккально, вагинально или при помощи имплантированного депо. Термин «парентеральный», применяемый в настоящей заявке, включает подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрисуставный, внутрисиновиальный, внутригрудинный, интратекальный, внутрипеченочный, внутриочаговый и внутричерепной способы инъекции или инфузии.

Предпочтительно композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные инъекционные формы композиций согласно настоящему изобретению включают водные или масляные суспензии. Указанные суспензии получают в соответствии со способами, известными в данной области техники, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильные инъекционные препараты также могут представлять собой стерильные инъекционные растворы или суспензии в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, растворы в 1,3-бутандиоле. Приемлемые вещества-носители и растворители, которые можно применять, включают воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла.

[00239] С этой целью можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Для применения в препаратах для инъекций подходят жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, и их глицериды, а также природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных формах. Указанные масляные растворы или суспензии также содержат длинноцепочечный спиртовой разбавитель или

диспергатор, такой как карбоксиметилцеллюлоза, или подобные диспергирующие агенты, обычно используемые при получении фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Также для получения составов можно использовать другие широкоприменяемые поверхностно-активные вещества, такие как Tween, Span, и другие эмульгирующие агенты или усилители биодоступности, которые обычно используют при производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм.

5 [00240] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят перорально в любой лекарственной форме, подходящей для перорального введения. Примеры пероральных лекарственных форм представляют собой капсулы, 10 таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения используемые носители обычно включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Разбавители, подходящие для перорального введения в форме капсулы, включают лактозу и сухой 15 кукурузный крахмал. Если для перорального применения требуются водные суспензии, активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При желании также можно добавлять подсластители, ароматизаторы или красители.

[00241] Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят в форме суппозиториев для ректального введения. Такие 20 формы могут быть получены путем смешивания агента с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при комнатной температуре и жидкостью при ректальной температуре и, следовательно, плавится в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такие материалы включают кокосовое масло, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

25 [00242] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению также вводят местно, особенно в случаях, когда место лечения включает области или органы, легкодоступные для местного применения, включая заболевания глаз, кожи или нижней части кишечника. Для каждой из таких областей или органов легко получают подходящие составы для местного применения.

30 [00243] Местное применение в случае нижнего отдела кишечника может быть легко осуществлено при помощи состава в форме ректального суппозитория (см. выше) или

подходящего состава в форме клизмы. Также используют трансдермальные пластыри для местного применения.

5 [00244] Фармацевтически приемлемые композиции, используемые для местного применения, готовят в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Примеры носителей для местного введения соединений согласно настоящему изобретению представляют собой минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропилен, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции можно готовить в виде подходящего лосьона 10 или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

15 [00245] Фармацевтически приемлемые композиции, используемые для офтальмологического применения, можно готовить в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном солевом растворе со скорректированным значением рН или предпочтительно в виде растворов в изотоническом стерильном солевом растворе со скорректированным значением рН, с применением или без применения консерванта, такого как хлорид бензалкония. Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции, 20 используемые для офтальмологического применения, готовят в мази, такой вазелин.

[00246] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению можно вводить при помощи назальной аэрозоли или путем ингаляции. Такие композиции получают в соответствии со способами, хорошо известными в области получения 25 фармацевтических составов, и получают в виде растворов в солевом растворе с применением бензилового спирта или других подходящих консервантов, усилителей абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других обычных солюбилизующих или диспергирующих агентов.

[00247] Наиболее предпочтительно фармацевтически приемлемые композиции 30 согласно настоящему изобретению готовят для перорального введения. Такие составы можно вводить с пищей или отдельно. В некоторых вариантах реализации

фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят без пищи. В других вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят с пищей.

5 [00248] Количество соединений согласно настоящему изобретению, которые можно объединять с носителями для получения композиции в виде стандартной лекарственной формы, варьируется в зависимости от пациента, получающего лечение, конкретного способа введения. Предпочтительно предложенные композиции готовят таким образом, чтобы обеспечить возможность введения 0,01 - 100 мг/кг массы тела/день ингибитора пациенту, получающему указанные композиции.

10 [00249] Также следует понимать, что конкретные режимы дозирования и лечения для любого конкретного пациента, зависят от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, режим питания, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, решение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, подвергающегося
15 лечению. Количество соединения согласно настоящему изобретению в композиции также зависит от конкретного соединения в композиции.

Применение соединений и фармацевтически приемлемых композиций

[00250] Соединения и композиции, описанные в настоящей заявке, как правило, подходят для ингибирования активности протеинкиназы одного или более ферментов.

20 [00251] Резистентность к лекарственным средствам становится значительной проблемой для способов направленной терапии. Например, существуют сообщения о резистентности к лекарственным средствам Gleevec[®] и Iressa[®], исследования для нескольких других ингибиторов киназ находятся на стадии разработки. Кроме того, существуют сообщения о резистентности в случае рецепторов cKit и PDGFR. Существуют
25 сообщения о том, что необратимые ингибиторы могут быть эффективными в отношении резистентных форм протеинкиназ (Kwak, E. L., R. Sordella, et al. (2005). "Irreversible inhibitors of the EGF receptor may circumvent acquired resistance to gefitinib." *PNAS* **102**(21): 7665-7670.) Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, полагают, что соединения согласно настоящему изобретению являются эффективными ингибиторами
30 резистентных форм протеинкиназ.

[00252] Примеры киназ, которые поддаются ингибированию под действием соединений и композиций, описанных в настоящей заявке, и в отношении которых можно применять способы, описанные в настоящей заявке, включают FGFR4 или его мутант. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение селективно ингибирует FGFR4 по сравнению с другими киназами FGFR.

[00253] Активность соединения, применяемого согласно настоящему изобретению, в качестве исследуемого соединения в отношении FGFR4 или его мутанта можно исследовать *in vitro*, *in vivo* или с использованием клеточных линий. Исследования *in vitro* включают исследования, в которых определяют ингибирование активности фосфорилирования и/или последующих функций сигнальной системы, или активности АТФазы активированного FGFR4 или его. В качестве альтернативы исследования *in vitro* позволяют проводить количественную оценку способности исследуемого соединения связывать FGFR4. Связывание ингибитора можно измерять путем введения в ингибитор радиоактивной метки перед связыванием, выделения комплекса исследуемое соединение/FGFR4 и определения количества связанной радиоактивной метки. В качестве альтернативы связывание исследуемого соединения можно определять путем проведения параллельного эксперимента, в котором новые исследуемые соединения инкубируют с FGFR4, связанным с известными радиолигандами. Подробное описание условий исследования соединения, применяемого в настоящем изобретении в качестве исследуемого соединения в отношении FGFR4 или его мутанта, приведены далее в примерах.

[00254] Протеинтирозинкиназы представляют собой класс ферментов, которые катализируют перенос фосфатной группы от АТФ или ГТФ к остатку тирозина, расположенному на белковом субстрате. Действие рецепторных тирозинкиназ направлено на передачу сигнала извне внутрь клетки путем активации вторичных мессенджеров посредством фосфорилирования. Указанные сигналы промотируют ряд клеточных процессов, включая пролиферацию, усвоение углеводов, синтез белков, ангиогенез, рост клеток и выживание клеток.

(a) Семейство FGFR

[00255] Семейство рецепторов факторов роста фибробластов (FGF) с протеинтирозинкиназной активностью (РТК) регулирует широкий диапазон

физиологических функций, включая митогенез, заживление ран, дифференцировку и ангиогенез и развитие клеток. Изменения локальной концентрации FGF, внеклеточных сигнальных молекул, которые действуют как аутокринные, а также как паракринные факторы, влияют на рост, а также на пролиферацию нормальных и злокачественных клеток. Аутокринная сигнальная система FGF может быть особенно важна при прогрессировании раковых заболеваний, зависящих от гормонов, в формы, не зависящие от гормонов (Powers, et al. (2000) *Endocr. Relat. Cancer*, 7, 165-197).

[00256] Повышенная экспрессия FGF и их рецепторов происходит в нескольких тканях и клеточных линиях, полагают, что повышенная экспрессия связана со злокачественным фенотипом.

[00257] Двумя прототипными членами являются кислотный фактор роста фибробластов (aFGF или FGF1) и основной фактор роста фибробластов (bFGF или FGF2), и к настоящему времени выявлены по меньшей мере двадцать различных членов семейства FGF. Клеточный ответ на FGF передается четырьмя типами трансмембранных рецепторов фактора роста фибробластов с протеинтирозинкиназной активностью с высокой аффинностью (FGFR), пронумерованных от 1 до 4 (от FGFR1 до FGFR4). После связывания с лигандом рецепторы димеризуются и обеспечивают ауто- или транс-фосфорилирование специфических цитоплазматических тирозиновых остатков для передачи внутриклеточного сигнала и в конечном итоге регулируют эффекторы ядерного фактора транскрипции.

[00258] Соединения, ингибирующие FGFR, подходят для обеспечения средств для предотвращения роста или инициирования апоптоза в опухолях, в частности посредством подавления ангиогенеза. Таким образом, можно ожидать, что соединения подходят для лечения или предотвращения пролиферативных нарушений, таких как рак. В частности, опухоли с активирующими мутантами рецепторных тирозинкиназ или повышающей регуляцией рецепторных тирозинкиназ могут быть особенно восприимчивы к действию ингибиторов.

[00259] В различных исследованиях приведено описание того, что направленное действие на активность FGFR4 киназы или ее лиганда FGF 19 с использованием антитела-антагониста ингибировало пролиферацию и вызывало апоптоз в модельных клеточных линиях. Хо (Ho) с соавторами (2009) *Journal of Hepatology*, 50, показали, что у одной трети

пациентов с обычным полиморфизмом гена FGFR4 происходила повышенная экспрессия мРНК, и указанные опухоли были связаны с повышенной секрецией маркера печеночноклеточной карциномы альфа-фетопротеина.

5 [00260] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ ингибирования активности FGFR4 или его мутанта у пациента или в биологическом образце, включающий стадию введения указанному пациенту или приведения указанного биологического образца в контакт с соединением согласно настоящему изобретению.

10 [00261] В некоторых вариантах реализации активность FGFR4 или его мутанта ингибируется необратимо. В некоторых вариантах реализации активность FGFR4 или его мутанта ингибируется необратимо при помощи ковалентной модификации Cys 552 в FGFR4.

15 [00262] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания, опосредованного FGFR4, у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции.

20 [00263] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения гепатоцеллюлярной карциномы у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции.

25 [00264] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения рабдомиосаркомы, рака пищевода, рака груди, рака головы или рака шеи у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции.

[00265] Термин «резистентность к лекарственному средству», применяемый в настоящей заявке, относится к потере чувствительности мишени к лечению лекарственным средством в результате мутаций в мишени.

30 [00266] Термин «резистентность», применяемый в настоящей заявке, относится к изменениям в последовательности нуклеиновых кислот дикого типа, кодирующей

белковую мишень, и/или в целевой последовательности белков, которые приводят к снижению или устранению ингибирующего действия ингибитора на белковую мишень.

5 [00267] Термины «излечение», «лечить» и «лечение», применяемые в настоящей заявке, относятся к обратному развитию, облегчению, задержке проявления или ингибированию развития заболевания или расстройства или их одного или более симптомов, как описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации лечение назначают после возникновения одного или более симптомов. В других вариантах реализации лечение назначают при отсутствии симптомов. Например, лечение назначают пациенту с 10 ранее проявившихся симптомов и/или с учетом генетических или других факторов предрасположенности). Лечение также продолжают после устранения симптомов, например, для предотвращения или задержки их повторного проявления.

[00268] В соответствии со способом согласно настоящему изобретению соединения и композиции вводят с применением любого количества и любого конкретного способа 15 введения, эффективных для лечения или снижения тяжести расстройств, представленных выше. Точное требуемое количество варьируется от пациента к пациенту в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести инфекции, конкретного агента, способа его введения и т.п. Для простоты введения и однородности дозировок соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно готовят в виде стандартной 20 лекарственной формы. Выражение «стандартная лекарственная форма», применяемое в настоящей заявке, относится к физически дискретной форме агента, подходящей для пациента, получающего лечение. Тем не менее, следует понимать, что общая суточная доза соединений и композиций согласно настоящему изобретению определяется лечащим врачом с учетом результатов проведения медицинской оценки. Конкретная эффективная 25 дозировка для любого конкретного пациента или организма зависит от множества факторов, включая расстройство, подвергающееся лечению, и тяжесть расстройства; активность конкретного применяемого соединения; конкретное применяемое соединение; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и режим питания пациента; время введения, способ введения и скорость выведения конкретного применяемого соединения; 30 продолжительность лечения; лекарственные средства, применяемые в комбинации или

совместно с конкретным применяемым соединением, и другие факторы, хорошо известные в области медицины.

5 [00269] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению можно вводить людям или другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацистернально, интравагинально, интраперитонеально, местно (в виде порошков, мазей или капель), трансбуккально, в виде перорального или назального спрея и т.п. в зависимости от тяжести инфекции, подвергающейся лечению. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят перорально или парентерально в дозировке от примерно 0,01 мг/кг до примерно 50 мг/кг и 10 предпочтительно от примерно 1 мг/кг до примерно 25 мг/кг массы тела пациента в день, один или более раз в день, для получения требуемого терапевтического эффекта.

[00270] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям жидкие 15 лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное масла, масло ростков пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), 20 глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбита и жирных кислот и смеси указанных соединений. Кроме инертных разбавителей композиции для перорального введения также могут содержать адьюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки. 25

[00271] Препараты для инъекций, например, стерильные водные или масляные суспензии для инъекций, получают в соответствии со способами, известными в данной области техники, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильные препараты для инъекций также представляют собой стерильный раствор, суспензию или эмульсию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 30

1,3-бутандиоле. Приемлемыми веществами-носителями и растворителями являются вода, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. С этой целью можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, в препаратах для инъекций применяют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[00272] Составы для инъекций можно стерилизовать, например, при помощи фильтрования через фильтр, удерживающий бактерии, или путем включения стерилизующих агентов в виде твердых стерильных композиций, которые перед применением можно растворять или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций.

[00273] Для продления действия соединения согласно настоящему изобретению обычно желательно замедлить абсорбцию соединения, вводимого при помощи подкожной или внутримышечной инъекции. Это достигается путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. При этом скорость абсорбции соединения зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, зависит от размера и формы кристаллов. Альтернативно, замедление абсорбции парентерально вводимого соединения обеспечивают путем растворения или суспендирования соединения в масляном веществе-носителе. Депонированные формы для инъекций получают путем формирования матриц соединения, микроинкапсулированных в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. Скорость высвобождения соединения можно контролировать в зависимости от соотношения соединения и полимера и природы конкретного применяемого полимера. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэферы) и поли(ангидриды). Депонированные составы для инъекций также получают путем включения соединения в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

[00274] Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые можно готовить путем смешивания соединений согласно настоящему изобретению с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как кокосовое масло, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми веществами

при температуре окружающей среды и жидкостями при температуре тела и, следовательно, плавятся в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождают активное соединение.

[00275] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешивают с по меньшей мере одним инертным, фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или а) наполнителями или разбавителями, такими как крахмалы, латоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и гуммиарабик, с) увлажнителями, такими как глицерин, d) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) замедлителями растворения, такими как парафин, f) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и глицеринмоностеарат, h) абсорбентами, такими как каолиновая глина и бентонитовая глина, и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и смесями указанных соединений. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма также может содержать буферные агенты.

[00276] Твердые композиции подобного типа также применяют в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п. Твердые лекарственные формы, такие как таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы, можно получать с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области получения фармацевтических составов. Они могут содержать опалесцирующие агенты и могут представлять собой композицию, которая высвобождает активный(е) ингредиент(ы) только или предпочтительно в конкретной области кишечного тракта, возможно замедленным образом. Примеры капсулирующих композиций, которые могут быть применены, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции подобного

типа также применяют в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

5 [00277] Активные соединения также могут находиться в форме микрокапсул с одним или более вспомогательными веществами, указанными выше. Твердые лекарственные формы, такие как таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы, можно получать с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия, покрытия, контролирующие высвобождение, и другие покрытия, хорошо известные в области получения фармацевтических составов. В таких твердых лекарственных формах активное
10 соединение может быть смешано с по меньшей мере одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Как и в обычной практике, такие лекарственные формы также содержат дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, смазывающие вещества для таблетирования и другие вещества, облегчающие таблетирование, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае
15 капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы также могут содержать буферные агенты. Они могут содержать опалесцирующие агенты и могут представлять собой композицию, которая высвобождает активный(е) ингредиент(ы) только или предпочтительно в конкретной области кишечного тракта, возможно замедленным образом. Примеры капсулирующих композиций, которые могут быть применены,
20 включают полимерные вещества и воски.

[00278] Лекарственные формлы для местного или трансдермального введения соединения согласно настоящему изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, составы для ингаляций и пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми
25 необходимыми консервантами или буферами. Офтальмологические составы, ушные капли и глазные капли также входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение охватывает применение трансдермальных пластырей, которые обладают дополнительным преимуществом, заключающимся в обеспечении контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы можно получать путем
30 растворения или диспергирования соединения в соответствующей среде. Также для увеличения потока соединения через кожу можно применять усилители абсорбции.

Скорость можно контролировать путем обеспечения мембраны, контролирующей скорость, или путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

5 [00279] В соответствии с одним из вариантов реализации настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности протеинкиназы в биологическом образце, включающему стадию приведения указанного биологического образца в контакт с соединением согласно настоящему изобретению или композицией, содержащей указанное соединение.

10 [00280] В соответствии с другим вариантом реализации настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности FGFR4 или его мутанта в биологическом образце, включающему стадию приведения указанного биологического образца в контакт с соединением согласно настоящему изобретению или композицией, содержащей указанное соединение. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу необратимого ингибирования FGFR4 или его мутанта в биологическом образце, включающему стадию приведения указанного биологического

15 образца в контакт с соединением согласно настоящему изобретению или композицией, содержащей указанное соединение.

[00281] Термин «биологический образец», применяемый в настоящей заявке, включает, без ограничений, клеточные культуры или их экстракты; материал биопсии, полученный от млекопитающего, или его экстракты; и кровь, слюну, мочу, экскременты, семенную

20 жидкость, слезы или другие биологические жидкости или их экстракты.

[00282] Ингибирование активности FGFR4 или его мутанта в биологическом образце подходит для применения для различных целей, известных специалисту в данной области техники. Примеры таких целей включают, но не ограничиваются ими, переливание крови, трансплантацию органов, хранение биологических образцов и биологические

25 исследования.

[00283] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к способу ингибирования активности протеинкиназы у пациента, включающему стадию введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или композиции, содержащей указанное соединение.

30 [00284] В соответствии с другим вариантом реализации настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности FGFR4 или его мутанта у пациента,

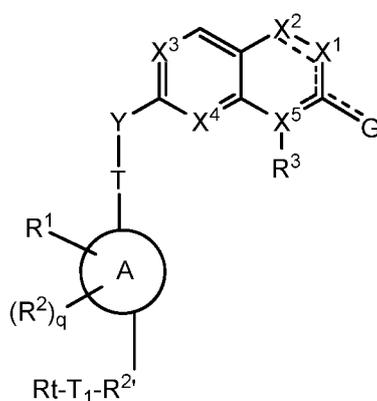
включающему стадию введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или композиции, содержащей указанное соединение. В соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящее изобретение относится к способу необратимого ингибирования активности FGFR4 или его мутанта у пациента, включающему стадию введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или композиции, содержащей указанное соединение. В других вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу лечения расстройства, опосредованного FGFR4 или его мутантом, у пациента, нуждающегося в этом, включающему стадию введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции. Такие расстройства подробно описаны в настоящей заявке.

[00285] Соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые композиции могут быть включены в композиции для покрытия имплантируемых медицинских устройств, таких как протезы, искусственные клапаны, сосудистые трансплантаты, стенты и катетеры. Например, сосудистые стенты используют для предотвращения рестеноза (повторного сужения стенок сосудов после повреждения). Тем не менее, пациенты, использующие стенты или другие имплантируемые устройства, подвергаются риску образования сгустков крови или активации тромбоцитов. Указанные нежелательные эффекты можно предотвращать или смягчать путем предварительного нанесения на устройство покрытия, содержащего фармацевтически приемлемую композицию, содержащую ингибитор киназы. Имплантируемые устройства с покрытием, содержащим соединение согласно настоящему изобретению, представляют собой другой вариант реализации настоящего изобретения.

5. Соединения-зонды

[00286] В некоторых аспектах соединение согласно настоящему изобретению связывают с поддающимся обнаружению фрагментом с образованием соединения-зонда. В одном из аспектов соединение-зонд согласно настоящему изобретению содержит необратимый ингибитор протеинкиназы любой из формул, описанных в настоящей заявке, поддающийся обнаружению фрагмент и связывающий фрагмент, который связывает ингибитор и поддающийся обнаружению фрагмент.

[00287] В некоторых вариантах реализации такие соединения-зонды согласно настоящему изобретению содержат предложенное соединение любой из формул, описанных в настоящей заявке, связанное с поддающимся обнаружению фрагментом, R^1 , при помощи бивалентного связывающего фрагмента, $-T^1-$. Связывающий фрагмент 5 присоединен к соединению согласно настоящему изобретению при помощи кольца А, кольца В или R^1 . Специалисту в данной области техники понятно, что, когда связывающий фрагмент присоединен к R^1 , R^1 представляет собой бивалентную активную группу, обозначенную как R^1 . В некоторых вариантах реализации предложенное соединение-зонд выбрано из любой из формул I-t:



I-t

10 где каждый из кольца А, R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , G, Y, T и q является таким, как определено и описано в настоящей заявке в классах и подклассах, R^2 представляет собой бивалентный R^2 ; T^1 представляет собой бивалентный связывающий фрагмент; и R^1 15 представляет собой поддающийся обнаружению фрагмент.

[00288] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой поддающийся обнаружению фрагмент, выбранный из первичной метки или вторичной метки. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой поддающийся обнаружению фрагмент, выбранный из флуоресцентной метки (например, флуоресцентного красителя 20 или фторофора), массовой метки, хемилюминесцентной группы, хромофора, электроноплотной группы или агента, обеспечивающего перенос энергии. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой биотил, сульфоксид биотина, радиоактивный изотоп или флуоресцентную метку.

[00289] Согласно настоящему описанию термин «поддающийся обнаружению фрагмент», который используют взаимозаменяемо с термином «метка» и «репортер», относится к любому фрагменту, который поддается обнаружению, например, к первичным меткам и вторичным меткам. Уровень поддающегося обнаружению фрагмента можно измерять при помощи способов количественной оценки (в абсолютных, примерных или относительных единицах) поддающегося обнаружению фрагмента в исследуемой системе. В некоторых вариантах реализации указанные способы хорошо известны специалистам в данной области техники и включают любые способы, обеспечивающие количественную оценку репортерного фрагмента (например, метки, красителя, фото-кросслинкера, цитотоксического соединения, лекарственного средства, аффинной метки, фотоаффинной метки, реакционноспособного соединения, антитела или фрагмента антитела, биоматериала, наночастицы, спиновой метки, фторофора, металлсодержащего фрагмента, радиоактивного фрагмента, квантовой(-ых) точки(-ек), новой функциональной группы, группы, вступающей в ковалентное или нековалентное взаимодействие с другими молекулами, фрагмента, содержащего каркас, активируемый под действием света (англ. «photocaged»), фрагмента, возбуждаемого излучением актиния, лиганда, фрагмента, способного претерпевать фотоизомеризацию, биотина, аналога биотина (например, сульфоксида биотина), фрагмента, содержащего тяжелый атом, химически отщепляемой группы, фотоотщепляемой группы, окислительно-восстановительного активного агента, фрагмента, меченного изотопом, биофизического зонда, фосфоресцирующей группы, хемилюминесцентной группы, электроноплотной группы, магнитной группы, интеркалирующей группы, хромофора, агента, обеспечивающего перенос энергии, биологически активного агента, поддающейся обнаружению метки и любой комбинации приведенных выше агентов).

[00290] Первичные метки, такие как радиоизотопы (например, тритий, ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{14}C , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I или ^{131}I), массовые метки представляют собой стабильные изотопы (например, ^{13}C , ^2H , ^{17}O , ^{18}O , ^{15}N , ^{19}F и ^{127}I), изотопы, испускающие позитроны (например, ^{11}C , ^{18}F , ^{13}N , ^{124}I и ^{15}O) и флуоресцентные метки, которые представляют собой репортерные группы, вырабатывающие сигнал, который поддается обнаружению без дополнительных модификаций. Поддающиеся обнаружению фрагменты анализируют при помощи способов. Типовыми способами являются флуоресценция, позитронно-эмиссионная

5 томография, медицинская визуализация SPECT, хемилюминесценция, электронный спиновый резонанс, спектроскопия поглощения в УФ/видимой области спектра, масс-спектрометрия, ядерный магнитный резонанс, магнитный резонанс, проточная цитометрия, автордиография, сцинтилляционный анализ, фосфовизуализация и электрохимические способы.

[00291] Термин «вторичная метка», используемый в настоящем описании, относится к фрагментам, таким как биотин и различные белковые антигены, которые требуют наличия вторичного промежуточного агента для выработки поддающегося обнаружению сигнала. В случае биотина вторичный промежуточный агент включает конъюгаты стрептавидин-фермент. В случае антигенных меток вторичные промежуточные агенты включают конъюгаты антитело-фермент. Некоторые флуоресцентные группы действуют как вторичные метки, так как они обеспечивают перенос энергии на другую группу в процессе нерадиоактивного резонансного переноса энергии флуоресценции (FRET), и вторая группа вырабатывает поддающийся обнаружению сигнал.

15 [00292] Термины «флуоресцентная метка», «флуоресцентный краситель» и «фторофор», используемые в настоящем описании, относятся к фрагментам, которые поглощают световую энергию при определенной длине волны возбуждения и высвобождают световую энергию с отличающейся длиной волны. Примеры флуоресцентных меток включают, но не ограничиваются ими: красители Alexa Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 и Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, красители BODIPY (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 493/503, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), карбоксиродамина 6G, карбокси-X-родамина (ROX), Cascade Blue, Cascade Yellow, кумарина 343, цианиновых красителей (Cy3, Cy5, Cy3.5, Cy5.5), дансила, дапоксила, диалкиламинокумарина, 4',5'-дихлор-2',7'-диметоксифлуоресцеина, DM-NERF, эозина, эритрозина, флуоресцеина, FAM, гидроксикумарина, IR красителей (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, лиссамина-родамина B, Marina Blue, метоксикумарина, нафтофлуоресцеина, Oregon Green 488, Oregon Green 500, Oregon Green 514, Pacific Blue, РумПО, пирена, родамина B, родамина 6G, родаминового зеленого, родаминового красного, родола зеленого, 2',4',5',7'-

тетрабромсульфонфлуоресцеина, тетраметилродамина (TMR), карбокситетраметилродамина (TAMRA), Texas Red, Texas Red-X, 5(6)-карбоксифлуоресцеина, 2,7-дихлорфлуоресцеина, N,N-бис(2,4,6-триметилфенил)-3,4:9,10-периленбис(дикарбоксимида), HPTS, этилэозина, DY-490XL MegaStokes, DY-485XL MegaStokes, Adirondack Green 520, ATTO 465, ATTO 488, ATTO 495, YOYO-1,5-FAM, BCECF, дихлорфлуоресцеина, родамина 110, родамина 123, YO-PRO-1, SYTOX Green, Sodium Green, SYBR Green I, Alexa Fluor 500, FITC, Fluo-3, Fluo-4, fluoro-emerald, YoYo-1 ssDNA, YoYo-1 dsDNA, YoYo-1, SYTO RNASelect, Diversa Green-FP, Dragon Green, EvaGreen, Surf Green EX, Spectrum Green, NeuroTrace 500525, NBD-X, MitoTracker Green FM, LysoTracker Green DND-26, CBQCA, PA-GFP (после активации), WEGFP (после активации), FLASH-CCXXCC, мономерного Azami Green, Azami Green, зеленого флуоресцентного белка (GFP), EGFP (Campbell Tsien 2003), EGFP (Patterson 2001), Kaede Green, 7-бензиламино-4-нитробенз-2-окса-1,3-диазола, Vex1, доксорубицина, Lumio Green и SuperGlo GFP.

15 **[00293]** Термин «массовая метка», используемый в настоящем описании, относится к любому фрагменту, который можно однозначно детектировать в соответствии с его массой при помощи способов детектирования путем масс-спектрометрии (МС). Примеры массовых меток включают метки, высвобождающие электрофоры, такие как N-[3-[4'-(п-метокситетрафторбензил)окси]фенил]-3-метилглицеронил]изонипекотиновая кислота, 4'-

20 [2,3,5,6-тетрафтор-4-(пентафторфеноксил)]метилацетофенон и их производные. Способы синтеза и применения указанных массовых меток описаны в патентах США №4650750, 4709016, 53608191, 5516931, 5602273, 5604104, 5610020 и 5650270. Другие примеры массовых меток включают, но не ограничиваются ими, нуклеотиды, дидезоксинуклеотиды, олигонуклеотиды с различной длиной и составом оснований,

25 олигопептиды, олигосахариды и другие синтетические полимеры с различной длиной и составом мономеров. В качестве массовых меток также применяют большое количество органических молекул, как нейтральных, так и заряженных (биомолекулы или синтетические соединения), имеющих массу в соответствующем диапазоне (100-2000 дальтон). В качестве массовых меток также применяют стабильные изотопы (например,

30 ^{13}C , ^2H , ^{17}O , ^{18}O и ^{15}N).

- 5 [00294] Термин «хемилюминесцентная группа», используемый в настоящем описании, относится к группе, которая испускает свет в результате химического взаимодействия, не требующего подвода тепла. Например, люминол (5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион) взаимодействует с окислителями, такими как пероксид водорода (H_2O_2), в присутствии основания и металлического катализатора с образованием продукта в возбужденном состоянии (3-аминофталаат, 3-АРА).
- [00295] Термин «хромофор», используемый в настоящем описании, относится к молекуле, которая поглощает свет с длиной волны в видимом диапазоне, УФ диапазоне или ИК диапазоне.
- 10 [00296] Термин «краситель», используемый в настоящем описании, относится к растворимому окрашивающему веществу, содержащему хромофор.
- [00297] Термин «электроноплотная группа», используемый в настоящем описании, относится к группе, которая рассеивает электроны при облучении пучком электронов. Указанные группы включают, но не ограничиваются ими, молибдат аммония, субнитрат висмута, йодид кадмия, карбогидразид, гексагидрат хлорида железа (III), гексаметилентетрамин, безводный трихлорид индия, нитрат лантана, тригидрат ацетата свинца, тригидрат цитрата свинца, нитрат свинца, периодную кислоту, фосфомолибденовую кислоту, фосфовольфрамовую кислоту, феррицианид калия, ферроцианид калия, рутений красный, нитрат серебра, протеинат серебра (содержание Ag в исследовании: 8,0-8,5%) «сильный», тетрафенилпорфин серебра (S-TPPS), хлораурат натрия, вольфрамат натрия, нитрат таллия, тиосемикарбазид (TSC), ацетат уранила, нитрат уранила и сульфат ванадила.
- 15 [00298] Термин «агент, обеспечивающий перенос энергии», используемый в настоящем описании, относится к молекуле, которая отдает или принимает энергию от другой молекулы. Например, резонансный перенос энергии флуоресценции (FRET) представляет собой процесс диполь-дипольного взаимодействия, в результате которого энергия возбужденного состояния флуоресцентной молекулы-донора переносится без выделения радиоактивного излучения на невозбужденную молекулу-акцептор, которая затем флуоресцирует, высвобождая полученную энергию с более длинной длиной волны.
- 20 [00299] Термин «фрагмент, содержащий тяжелый атом», используемый в настоящем описании, относится к группе, содержащей ион атома, как правило, более тяжелого чем
- 30

атом углерода. В некоторых вариантах реализации указанные ионы или атомы включают, но не ограничиваются ими, кремний, вольфрам, золото, свинец и уран.

5 [00300] Термин «фотоаффинная метка», используемый в настоящем описании, относится к метке, содержащей группу, которая под воздействием света образует связь с молекулой, в отношении которой метка обладает аффинностью.

[00301] Термин «фрагмент, содержащий каркас, активируемый под действием света», используемый в настоящем описании, относится к группе, которая при облучении при определенных длинах волн образует ковалентные или нековалентные связи с другими ионами или молекулами.

10 [00302] Термин «фрагмент, способный претерпевать фотоизомеризацию», используемый в настоящем описании, относится к группе, которая при облучении светом изменяет одну изомерную форму на другую.

15 [00303] Термин «радиоактивный фрагмент», используемый в настоящем описании, относится к группе, ядра которой спонтанно испускают ядерное излучение, такое как альфа-, бета- или гамма-частицы; где альфа-частицы представляют собой ядра гелия, бета-частицы представляют собой электроны, и гамма-частицы представляют собой высокоэнергетические фотоны.

20 [00304] Термин «спиновая метка», используемый в настоящем описании, относится к молекулам, содержащим атом или группу атомов, обладающих свойством спина неспаренных электронов (т.е. к стабильной парамагнитной группе), которые в некоторых вариантах реализации детектируют путем спектроскопии электронного парамагнитного резонанса, а в других вариантах реализации присоединяют к другой молекуле. Указанные молекулы со спиновой меткой включают, но не ограничиваются ими, нитрильные радикалы и нитроксиды, а в некоторых вариантах реализации представляют собой
25 простые парамагнитные метки или двойные парамагнитные метки.

[00305] Термин «квантовые точки», используемый в настоящем описании, относится к коллоидным полупроводниковым нанокристаллам, которые в некоторых вариантах реализации детектируют в ближнем инфракрасном диапазоне, и которые имеют очень высокий квантовый выход (т.е. испускают очень яркий свет при умеренном облучении).

30 [00306] Специалисту в данной области техники понятно, что поддающийся обнаружению фрагмент присоединяется к предложенному соединению при помощи

подходящего заместителя. Термин «подходящий заместитель, применяемый в настоящей заявке, относится к фрагменту, который способен ковалентно связываться с поддающимся обнаружению фрагментом. Такие фрагменты хорошо известны специалисту в данной области техники и включают группы, содержащие, без ограничений, например, карбоксилатную группу, аминогруппу, тиольную группу или гидроксильную группу. Следует понимать, что такие фрагменты присоединяют к предложенному соединению непосредственно или при помощи связывающего фрагмента, такого как бивалентная насыщенная или ненасыщенная углеводородная цепь.

[00307] В некоторых вариантах реализации поддающиеся обнаружению фрагменты присоединяют к предложенному соединению при помощи клик-химии. В некоторых вариантах реализации такие фрагменты присоединяют при помощи 1,3-циклоприсоединения азида и алкина, возможно в присутствии медного катализатора. Способы применения клик-химии известны в данной области техники и включают способы, описанные в Rostovtsev *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2596-99 и Sun *et al.*, *Bioconjugate Chem.*, 2006, 17, 52-57. В некоторых вариантах реализации предложен фрагмент ингибитора, подходящий для клик-реакции, и он взаимодействует с фрагментом $-T-R^t$, подходящим для клик-реакции. Термин «подходящий для клик-реакции», применяемый в настоящей заявке, относится к фрагменту, содержащему азид или алкин и подходящему для применения в реакции клик-химии. В некоторых вариантах реализации фрагмент ингибитора, подходящий для клик-реакции, содержит азид. В некоторых вариантах реализации фрагмент $-T-R^t$, подходящий для клик-реакции, содержит напряженный циклооктин, подходящий для применения в реакции клик-химии без применения медного катализатора (например, с применением способов, описанных в Baskin *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007, 104, 16793-16797).

[00308] В некоторых вариантах реализации поддающийся обнаружению фрагмент, R^t , выбран из метки, красителя, фото-кросслинкера, цитотоксического соединения, лекарственного средства, аффинной метки, фотоаффинной метки, реакционноспособного соединения, антитела или фрагмента антитела, биоматериала, наночастицы, спиновой метки, фторофора, металлсодержащего фрагмента, радиоактивного фрагмента, квантовой(-ых) точки(-ек), новой функциональной группы, группы, вступающей в ковалентное или нековалентное взаимодействие с другими молекулами, фрагмента,

содержащего каркас, активируемый под действием света (англ. «photocaged»), фрагмента, возбуждаемого излучением актиния, лиганда, фрагмента, способного претерпевать фотоизомеризацию, биотина, аналога биотина (например, сульфоксида биотина), фрагмента, содержащего тяжелый атом, химически отщепляемой группы, фотоотщепляемой группы, окислительно-восстановительного активного агента, фрагмента, меченного изотопом, биофизического зонда, фосфоресцирующей группы, хемилюминесцентной группы, электроноплотной группы, магнитной группы, интеркалирующей группы, хромофора, агента, обеспечивающего перенос энергии, биологически активного агента, поддающейся обнаружению метки и любой комбинации приведенных выше агентов.

[00309] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой биотин или его аналог. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой биотин. В других вариантах реализации R^1 представляет собой сульфоксид биотина.

[00310] В другом варианте реализации R^1 представляет собой фторофор. В другом варианте реализации фторофор выбран из красителей Alexa Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 и Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, красителей BODIPY (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 493/503, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), карбоксиродамина 6G, карбокси-X-родамина (ROX), Cascade Blue, Cascade Yellow, кумарина 343, цианиновых красителей (Cy3, Cy5, Cy3.5, Cy5.5), дансила, дапоксила, диалкиламинокумарина, 4',5'-дихлор-2',7'-диметоксифлуоресцеина, DM-NERF, эозина, эритрозина, флуоресцеина, FAM, гидроксикумарина, IR красителей (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, лиссамина-родамина B, Marina Blue, метоксикумарина, нафтофлуоресцеина, Oregon Green 488, Oregon Green 500, Oregon Green 514, Pacific Blue, РумРО, пирена, родамина B, родамина 6G, родаминового зеленого, родаминового красного, родола зеленого, 2',4',5',7'-тетрабромсульфонфлуоресцеина, тетраметилродамина (TMR), карбокситетраметилродамина (TAMRA), Texas Red, Texas Red-X, 5(6)-карбоксифлуоресцеина, 2,7-дихлорфлуоресцеина, N,N-бис(2,4,6-триметилфенил)-3,4:9,10-периленбис(дикарбоксимида), HPTS, этилэозина, DY-490XL MegaStokes, DY-485XL MegaStokes, Adirondack Green 520, ATTO 465, ATTO 488, ATTO 495, YOYO-1,5-FAM,

- BCECF, дихлорфлуоресцеина, родамина 110, родамина 123, YO-PRO-1, SYTOX Green, Sodium Green, SYBR Green I, Alexa Fluor 500, FITC, Fluo-3, Fluo-4, fluoro-emerald, YoYo-1 ssDNA, YoYo-1 dsDNA, YoYo-1, SYTO RNASelect, Diversa Green-FP, Dragon Green, EvaGreen, Surf Green EX, Spectrum Green, NeuroTrace 500525, NBD-X, MitoTracker Green FM, LysoTracker Green DND-26, CBQCA, PA-GFP (после активации), WEGFP (после активации), FLASH-CCXXCC, мономерного Azami Green, Azami Green, зеленого флуоресцентного белка (GFP), EGFP (Campbell Tsien 2003), EGFP (Patterson 2001), Kaede Green, 7-бензиламино-4-нитробенз-2-окса-1,3-диазола, Vex1, доксорубицина, Lumio Green и SuperGlo GFP.
- 5
- 10 **[00311]** Как описано выше, предложенное соединение-зонд содержит связывающий фрагмент, -T-, который связывает необратимый ингибитор и поддающийся обнаружению фрагмент. Термин «связывающий фрагмент», применяемый в настоящей заявке, относится к любой бивалентной химической промежуточной группе. Примерами связывающих фрагментов являются ковалентная связь, полимер, водорастворимый
- 15 полимер, возможно замещенный алкил, возможно замещенный гетероалкил, возможно замещенный гетероциклоалкил, возможно замещенный циклоалкил, возможно замещенный гетероциклил, возможно замещенный гетероциклоалкилалкил, возможно замещенный гетероциклоалкилалкенил, возможно замещенный арил, возможно замещенный гетероарил, возможно замещенный гетероциклоалкилалкенилалкил,
- 20 возможно замещенная амидная группа, эфирная группа, кетонная группа, сложноэфирная группа, возможно замещенная карбаматная группа, возможно замещенная гидразонная группа, возможно замещенная гидразинная группа, возможно замещенная оксимная группа, дисульфидная группа, возможно замещенная иминная группа, возможно замещенная сульфонамидная группа, сульфонная группа, сульфоксидная группа,
- 25 тиоэфирная группа или любая их комбинация.
- [00312]** В некоторых вариантах реализации связывающий фрагмент, - T¹-, выбран из ковалентной связи, полимера, водорастворимого полимера, возможно замещенного алкила, возможно замещенного гетероалкила, возможно замещенного гетероциклоалкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного гетероциклоалкилалкила,
- 30 возможно замещенного гетероциклоалкилалкенила, возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного

гетероциклоалкилалкенилалкила. В некоторых вариантах реализации связывающий фрагмент представляет собой возможно замещенный гетероцикл. В других вариантах реализации гетероцикл выбран из азиридина, оксирана, эписульфида, азетидина, оксетана, пирролина, тетрагидрофурана, тетрагидротиофена, пирролидина, пиразола, пиррола, имидазола, триазола, тетразола, оксазола, изоксазола, оксирена, тиазола, изотиазола, дитиолана, фурана, тиофена, пиперидина, тетрагидропирана, тиана, пиридина, пирана, тиапирана, пиридазина, пиримидина, пиразина, пиперазина, оксазина, тиазина, дитиана и диоксана. В некоторых вариантах реализации гетероцикл представляет собой пиперазин. В других вариантах реализации связывающий фрагмент возможно замещен галогеном, -
10 CN, -OH, -NO₂, алкилом, S(O) и S(O)₂. В других вариантах реализации водорастворимый полимер представляет собой ПЭГ группу.

[00313] В других вариантах реализации связывающий фрагмент обеспечивает достаточное пространственное разделение между поддающимся обнаружению фрагментом и фрагментом ингибитора протеинкиназы. В других вариантах реализации связывающий фрагмент является стабильным. В других вариантах реализации связывающий фрагмент не оказывает значительного влияния на ответ поддающегося обнаружению фрагмента. В других вариантах реализации связывающий фрагмент придает соединению-зонду химическую стабильность. В других вариантах реализации связывающий фрагмент придает соединению-зонду достаточную растворимость.

[00314] В некоторых вариантах реализации связывающий фрагмент, - T¹-, такой как водорастворимый полимер, на одном конце соединен с предложенным необратимым ингибитором и на другом конце – с поддающимся обнаружению фрагментом, R¹. В других вариантах реализации водорастворимый полимер соединен при помощи функциональной группы или заместителя предложенного необратимого ингибитора. В других вариантах реализации водорастворимый полимер соединен при помощи функциональной группы или заместителя репортерного фрагмента.

[00315] В некоторых вариантах реализации примеры гидрофильных полимеров, подходящих для применения в связывающем фрагменте – T¹-, включают, но не ограничиваются ими: простые полиалкилэферы и их аналоги с концевыми алкоксигруппами (например, полиоксиэтиленгликоль, полиоксиэтилен/пропилен-гликоль и их аналоги с концевыми метокси- или этоксигруппами, полиоксиэтиленгликоль, также

известный как полиэтиленгликоль или ПЭГ); поливинилпирролидоны; простые поливинилалкиловые эфиры; полиоксазолины, полиалкилоксазолины и полигидроксиалкилоксазолины; полиакриламиды, полиалкилакриламиды и полигидроксиалкилакриламиды (например, полигидроксипропилметакриламид и его производные); полигидроксиалкилакрилаты; полисиаловые кислоты и их аналоги, гидрофильные последовательности пептидов; полисахариды и их производные, включая декстран и производные декстрана, например, карбоксиметилдекстран, сульфаты декстрана, аминдекстран; целлюлозу и ее производные, например, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксиалкилцеллюлозы; хитин и его производные, например, хитозан, сукцинилхитозан, карбоксиметилхитин, карбоксиметилхитозан; гиалуроновую кислоту и ее производные; крахмалы; альгинаты; хондроитинсульфат; альбумин; пуллулан и карбоксиметилпуллулан; полиаминокислоты и их производные, например, полиглутаминовые кислоты, полилизины, полиаспарагиновые кислоты, полиаспартамиды; сополимеры малеинового ангидрида, такие как: сополимер стирола и малеинового ангидрида, сополимер дивинилэтилового эфира и малеинового ангидрида; поливиниловые спирты; их сополимеры, их терполимеры, их смеси и производные вышеуказанных соединений. В других вариантах реализации водорастворимый полимер имеет любую структурную форму. Примерами форм являются линейная, раздвоенная и разветвленная. В других вариантах реализации многофункциональные производные полимеров включают, но не ограничиваются ими, линейные полимеры, имеющие два конца, каждый из которых связан с функциональной группой, где группы могут являться одинаковыми или могут различаться.

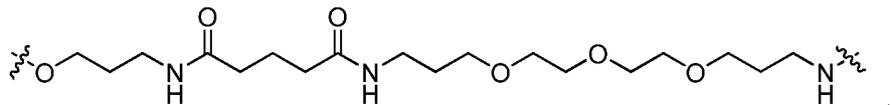
[00316] В некоторых вариантах реализации водорастворимый полимер содержит фрагмент поли(этиленгликоля). В других вариантах реализации молекулярная масса полимера находится в широком диапазоне. Примеры диапазонов представляют собой диапазоны от примерно 100 Да до примерно 100000 Да или более. В других вариантах реализации молекулярная масса полимера составляет от примерно 100 Да до примерно 100000 Да, примерно 100000 Да, примерно 95,000 Да, примерно 90,000 Да, примерно 85000 Да, примерно 80000 Да, примерно 75000 Да, примерно 70000 Да, примерно 65000 Да, примерно 60000 Да, примерно 55000 Да, примерно 50000 Да, примерно 45000 Да, примерно 40000 Да, примерно 35000 Да, 30000 Да, примерно 25000 Да, примерно 20000

Да, примерно 15000 Да, примерно 10000 Да, примерно 9000 Да, примерно 8000 Да, примерно 7000 Да, примерно 6000 Да, примерно 5000 Да, примерно 4000 Да, примерно 3000 Да, примерно 2000 Да, примерно 1000 Да, примерно 900 Да, примерно 800 Да, примерно 700 Да, примерно 600 Да, примерно 500 Да, примерно 400 Да, примерно 300 Да, примерно 200 Да и примерно 100 Да. В некоторых вариантах реализации молекулярная масса полимера составляет от примерно 100 Да до примерно 50000 Да. В некоторых вариантах реализации молекулярная масса полимера составляет от примерно 100 Да до примерно 40000 Да. В некоторых вариантах реализации молекулярная масса полимера составляет от примерно 1000 Да до примерно 40000 Да. В некоторых вариантах реализации молекулярная масса полимера составляет от примерно 5000 Да до примерно 40000 Да. В некоторых вариантах реализации молекулярная масса полимера составляет от примерно 10000 Да до примерно 40000 Да. В некоторых вариантах реализации молекула поли(этиленгликоля) представляет собой разветвленный полимер. В других вариантах реализации молекулярная масса разветвленной цепи ПЭГ составляет от примерно 1000 Да до примерно 100000 Да. Примеры диапазонов представляют собой примерно 100000 Да, примерно 95000 Да, примерно 90000 Да, примерно 85000 Да, примерно 80000 Да, примерно 75000 Да, примерно 70000 Да, примерно 65000 Да, примерно 60000 Да, примерно 55000 Да, примерно 50000 Да, примерно 45000 Да, примерно 40000 Да, примерно 35000 Да, примерно 30000 Да, примерно 25000 Да, примерно 20000 Да, примерно 15000 Да, примерно 10000 Да, примерно 9000 Да, примерно 8000 Да, примерно 7000 Да, примерно 6000 Да, примерно 5000 Да, примерно 4000 Да, примерно 3000 Да, примерно 2000 Да и примерно 1000 Да. В некоторых вариантах реализации молекулярная масса разветвленной цепи ПЭГ составляет от примерно 1000 Да до примерно 50000 Да. В некоторых вариантах реализации молекулярная масса разветвленной цепи ПЭГ составляет от примерно 1000 Да до примерно 40000 Да. В некоторых вариантах реализации молекулярная масса разветвленной цепи ПЭГ составляет от примерно 5000 Да до примерно 40000 Да. В некоторых вариантах реализации молекулярная масса разветвленной цепи ПЭГ составляет от примерно 5000 Да до примерно 20000 Да. Приведенный выше список главных цепей, по существу растворимых в воде, не является исчерпывающим и приведен исключительно в качестве иллюстрации, и в некоторых

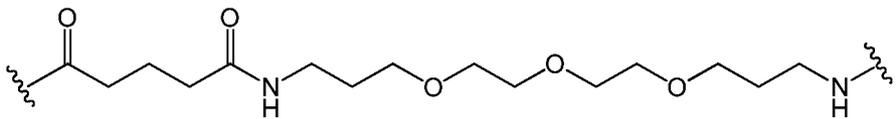
вариантах реализации полимерные материалы, имеющие свойства, описанные выше, подходят для применения в способах и композициях, описанных в настоящей заявке.

5 [00317] Специалисту в данной области техники понятно, что, если $-T^1-R^1$ присоединен к соединению, имеющему одну из формул согласно настоящей заявке, при помощи группы R^2 , тогда полученный связывающий фрагмент содержит группу R^2 .

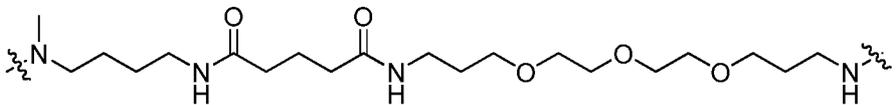
[00318] В некоторых вариантах реализации связывающий фрагмент, $-T^1-$, имеет одну из следующих структур:



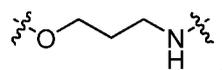
10 [00319] В некоторых вариантах реализации связывающий фрагмент, $-T^1-$, имеет следующую структуру:



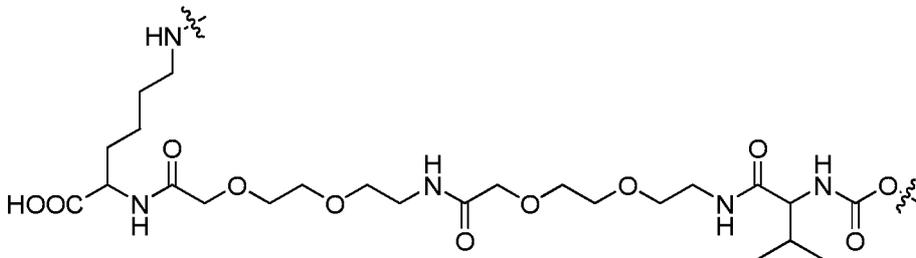
[00320] В некоторых вариантах реализации связывающий фрагмент, $-T^1-$, имеет следующую структуру:



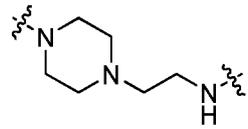
15 [00321] В других вариантах реализации связывающий фрагмент, $-T^1-$, имеет следующую структуру:



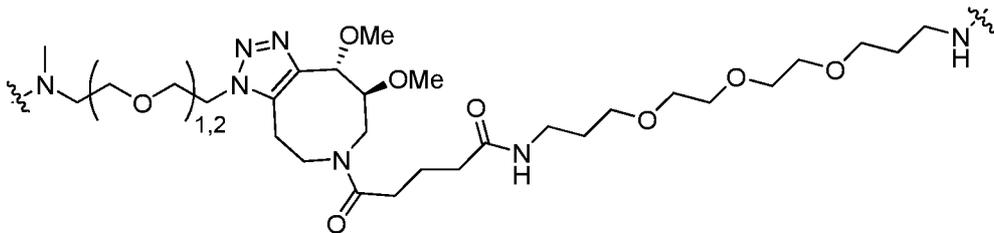
[00322] В других вариантах реализации связывающий фрагмент, $-T^1-$, имеет следующую структуру:



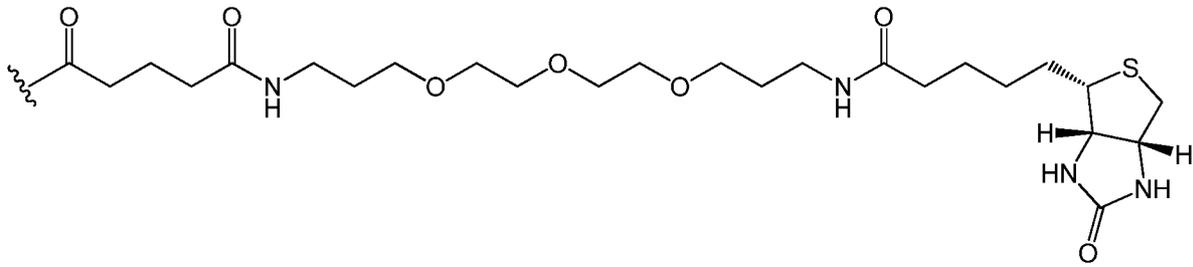
20 [00323] В других вариантах реализации связывающий фрагмент, $-T^1-$, имеет следующую структуру:



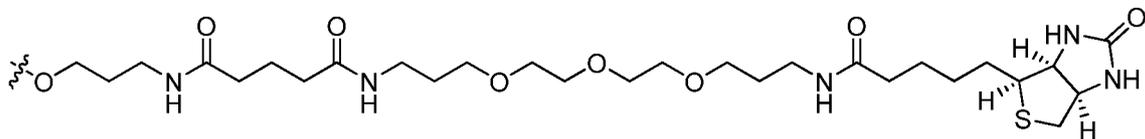
[00324] В некоторых вариантах реализации связывающий фрагмент, $-T^1-$, имеет следующую структуру:



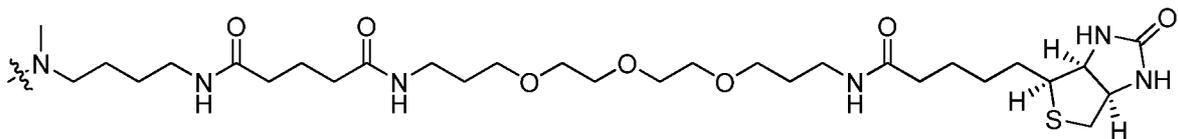
5 [00325] В некоторых вариантах реализации $-T^1-R^1$ имеет следующую структуру:



[00326] В некоторых вариантах реализации $-T^1-R^1$ имеет следующую структуру:

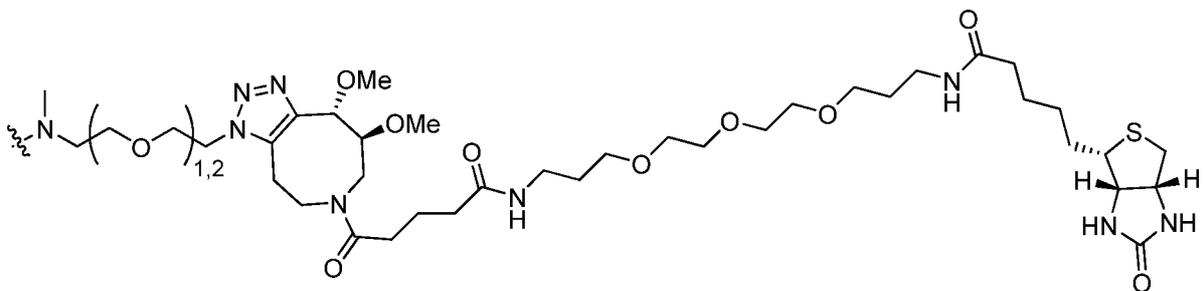


[00327] В других вариантах реализации $-T^1-R^1$ имеет следующую структуру:



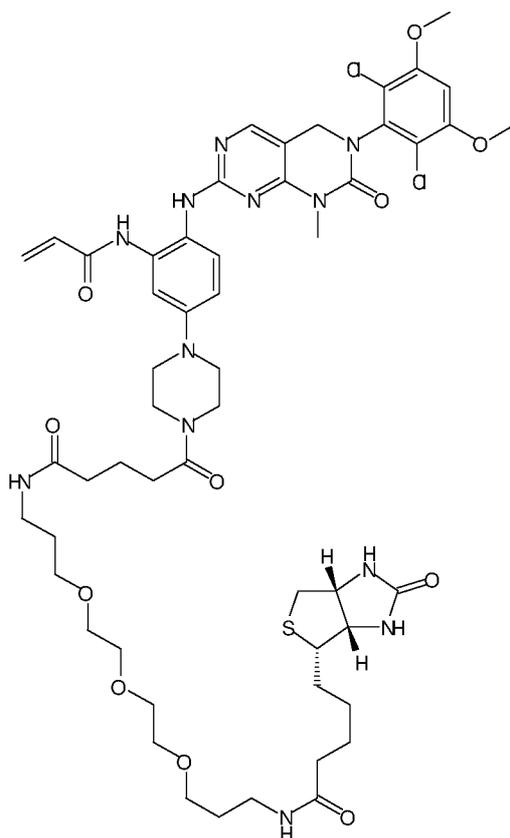
10

[00328] В некоторых вариантах реализации $-T^1-R^1$ имеет следующую структуру:



[00329] В некоторых вариантах реализации соединения-зонд формулы **I-t** получают из любого из соединений, описанных в настоящей заявке.

[00330] В некоторых вариантах реализации соединения-зонд имеет одну из следующих структур:



I-127

5

[00331] Следует понимать, что множество реагентов $-T^1-R^t$ являются коммерчески доступными. Например, различные биотинилирующие агенты доступны в Thermo Scientific и содержат связывающие группы различной длины. Указанные реагенты включают NHS-ПЭГ₄-биотин и NHS-ПЭГ₁₂-биотин.

[00332] В некоторых вариантах реализации зонды, имеющие структуру, аналогичную тем, что приведены выше, получают с использованием фрагментов ингибитора или фрагментов $-T^1-R^t$, которые быстро объединяют при помощи способов клик-химии, описанных в настоящей заявке.

[00333] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение-зонд обеспечивает ковалентную модификацию фосфорилированной конформации

протеинкиназы. Согласно одному из аспектов фосфорилированная конформация протеинкиназы представляет собой активную или неактивную форму протеинкиназы. В некоторых вариантах реализации фосфорилированная конформация протеинкиназы представляет собой активную форму указанной киназы. В некоторых вариантах реализации соединение-зонд способно проникать в клетку.

5 [00334] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ определения уровня связывания протеинкиназы предложенным необратимым ингибитором (т.е. соединением любой из форм, приведенных в настоящем описании) у пациента, включающий обеспечение одной или более тканей, типов клеток или лизатов, полученных у пациента, которому вводили по меньшей мере одну дозу указанного необратимого ингибитора, приведение указанной ткани, типа клеток или лизата в контакт с соединением-зондом (т.е. с соединением формулы I-t) для ковалентной модификации по меньшей мере одной протеинкиназы, содержащейся в указанном лизате, и измерение количества указанной протеинкиназы, ковалентно модифицированной соединением-зондом, для определения уровня связывания указанной протеинкиназы указанным соединением по сравнению с уровнем связывания указанной протеинкиназы указанным соединением-зондом. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает стадию регулировки дозы соединения, имеющего формулу, приведенную в настоящем описании, для увеличения уровня связывания с протеинкиназой. В других вариантах реализации способ дополнительно включает стадию регулировки дозы соединения, имеющего формулу, приведенную в настоящем описании, для снижения уровня связывания с протеинкиназой.

15 [00335] Согласно настоящему описанию термины «уровень связывания» или «связывать» относятся к уровню ковалентной модификации протеинкиназы предложенным соединением-ингибитором. Специалисты в данной области техники должны понимать, что желательно вводить наименьшую возможную дозу, позволяющую достигать желаемый эффективный уровень связывания протеинкиназы.

20 [00336] В некоторых вариантах реализации протеинкиназа, подвергающаяся модификации, представляет собой FGFR4.

30 [00337] В некоторых вариантах реализации соединение-зонд содержит необратимый ингибитор, для которого определяют уровень связывания.

- 5 [00338] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ определения эффективности предложенного необратимого ингибитора у млекопитающего, включающий введение предложенного необратимого ингибитора млекопитающему, введение предложенного соединения-зонда в ткани или клетки, выделенные у млекопитающего, или их лизат, измерение активности поддающегося обнаружению фрагмента соединения-зонда и сравнение активности поддающегося обнаружению фрагмента со стандартом.
- 10 [00339] В других вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ определения фармакодинамики предложенного необратимого ингибитора у млекопитающего, включающий введение предложенного необратимого ингибитора млекопитающему, введение соединения-зонда, предложенного в настоящем описании, в один или более типов клеток или лизатов, выделенных у млекопитающего, и измерение активности поддающегося обнаружению фрагмента соединения-зонда в различные моменты времени после введения ингибитора.
- 15 [00340] В других вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ введения метки в протеинкиназу *in vitro*, включающий приведение указанной протеинкиназы в контакт с соединением-зондом, описанным в настоящей заявке. В одном из вариантов реализации стадия приведения в контакт включает инкубацию протеинкиназы с соединением-зондом, приведенным в настоящем описании.
- 20 [00341] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ введения метки в протеинкиназу *in vitro*, включающий приведение в контакт одной или более клеток или тканей или лизатов, экспрессию протеинкиназы соединением-зондом, описанным в настоящей заявке.
- 25 [00342] В других вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ детектирования меченой протеинкиназы, включающий выделение белков, где белки содержат протеинкиназу, меченую соединением-зондом, описанным в настоящей заявке, путем электрофореза и детектирование соединения-зонда путем флуоресценции.
- 30 [00343] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ определения фармакодинамики предложенного необратимого ингибитора *in vitro*, включающий инкубацию предложенного необратимого ингибитора совместно с целевой протеинкиназой, добавление соединения-зонда, приведенного в настоящем описании, к

целевой протеинкиназе и определение количества мишени, модифицированной соединением-зондом.

[00344] В некоторых вариантах реализации соединение-зонд детектируют путем связывания с авидином, стрептавидином, нейтравидином или каптавидином.

5 [00345] В некоторых вариантах реализации зонд детектируют путем вестерн-блоттинга. В других вариантах реализации зонд детектируют путем ELISA. В некоторых вариантах реализации зонд детектируют путем проточной цитометрии.

[00346] В других вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ зондирования киннома с использованием необратимых ингибиторов, включающий инкубацию одного или более типов клеток или лизатов, совместно с биотинилированным соединением-зондом для получения белков, модифицированных фрагментом биотина, гидролиз белков, фиксацию с использованием авидина или его аналога и проведение многомерной ЖХ-МС-МС для выявления протеинкиназ, модифицированных соединением-зондом, и мест присоединения указанных киназ.

15 [00347] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ определения синтеза белков в клетках, включающий инкубацию клеток с необратимым ингибитором белковой мишени, получение клеточных лизатов в конкретные моменты времени и инкубацию указанных клеточных лизатов с соединением-зондом согласно настоящему изобретению для определения появления свободного белка в течение продолжительного периода времени.

[00348] В других вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ определения схемы дозирования млекопитающему для максимизации уровня связывания целевой протеинкиназы, включающий исследование одного или более типов клеток или их лизатов, выделенных у млекопитающего (полученных, например, из спленоцитов, периферических В-клеток, цельной крови, лимфатических узлов, ткани кишечника или других тканей), у млекопитающего, которому вводили предложенный необратимый ингибитор любой из формул, предложенных в настоящем описании, где стадия исследования включает приведение указанных одной или более тканей, типов клеток или лизатов в контакт с предложенным соединением-зондом и измерение количества протеинкиназы, ковалентно модифицированной соединением-зондом.

ПРИМЕРЫ

[00349] Как показано в приведенных ниже примерах, в некоторых примерах вариантов реализации соединения получают в соответствии со следующими общими процедурами. Следует понимать, что хотя общие способы приведены для синтеза конкретных соединений согласно настоящему изобретению, следующие общие способы и другие способы, известные специалисту в данной области техники, можно применять ко всем соединениям, а также подклассам и видам каждого из таких соединений, описанных в настоящей заявке.

[00350] Номера соединений, используемые в приведенных ниже примерах, соответствуют номерам соединений, представленным выше.

10 [00351] Если не указано иное, в приведенных ниже иллюстративных примерах реакции проводили при комнатной температуре или при температуре окружающей среды, в диапазоне 18-25°C. Органические растворы сушили над безводным сульфатом магния или сульфатом натрия и выпаривание растворителя проводили с применением роторного испарителя при пониженном давлении. В общем случае прохождение взаимодействия
15 отслеживали путем ТСХ или ЖХМС, и времена реакций являлись типовыми. Выходы приведены исключительно в иллюстративных целях и не обязательно соответствуют выходам, которые могут быть получены тщательном улучшении способов. Данные ¹H-ЯМР указаны в дельта-значениях для основных диагностических протонов, приведенных в миллионных долях (ppm) относительно тетраметилсилана (TMS) или остаточного
20 растворителя. Спектры ¹H-ЯМР снимали при 400 МГц. Соотношения растворителей приведены в виде отношений объем:объем (об./об.). Данные масс-спектров (МС) снимали с применением ЖХМС систем, где ВЭЖХ компонент в основном представлял собой устройство Agilent или Shimadzu LCMS-2020, и получали с применением колонки Sepax BR-C18 (4,6x50 мм, 3 мкм) или аналогичной колонки, элюируя при помощи кислотного элюента (например, с градиентом 0-95% смесью вода/ацетонитрил с 0,1% муравьиной
25 кислоты или трифторуксусной кислоты). Хроматограммы получали при помощи ионизации электрораспылением (ИЭР) с детектированием положительно- или отрицательно заряженных ионов и/или в УФ-диапазоне. Во всех примерах в общем случае приведены данные ЖХМС для m/z, приведены только ионы, которые соответствуют
30 исходной массе. Если не указано иное, значения в кавычках соответствуют (M+H)⁺ или (M+1)⁺ в режиме детектирования положительных ионов. Препаративную ВЭЖХ

проводили на колонке C18 с оксидом кремния с обращенной фазой с применением серии смесей с убывающей полярностью в качестве элюентов, например, серии смесей с убывающей полярностью на основе воды и ацетонитрила, содержащих 1% трифторуксусной кислоты. Промежуточные и конечные соединения с преимущественным содержанием одного из энантиомеров обозначали «абс» и рацемические аналоги обозначали «рац». Продукты и промежуточные соединения с преимущественным содержанием одного из энантиомеров исследовали при помощи хиральной ВЭЖХ с применением колонки CHIRALPAK AD-H (6x150 мм, 5 мкм) column или аналогичной колонки, и они, как правило, имели значение энантиомерного отношения $\geq 95:5$. Если не

5
10

указано иное, исходные вещества являлись коммерчески доступными или получали в соответствии с известными способами.

ТФК; трифторуксусная кислота

ТГФ; тетрагидрофуран

ДМФ; N,N-диметилформаид

15 EtOAc; этилацетат

ДХМ; дихлорметан

ДМСО; диметилсульфоксид

DIPEA; N,N-диизопропилэтиламин

ТБАФ; тетра-*n*-бутиламмония фторид

20 ДМАП; 4-диметиламинопиридин

NMO; N-метилморфолин-N-оксид

TBDPSCl; *трет*-бутил(хлор)дифенилсилан

NMP; N-метил-2-пирролидон

Ms; мезил, метансульфонил

25 СФХ; сверхкритическая флюидная хроматография

eg; энантиомерное отношение

ч: час

мин: минута

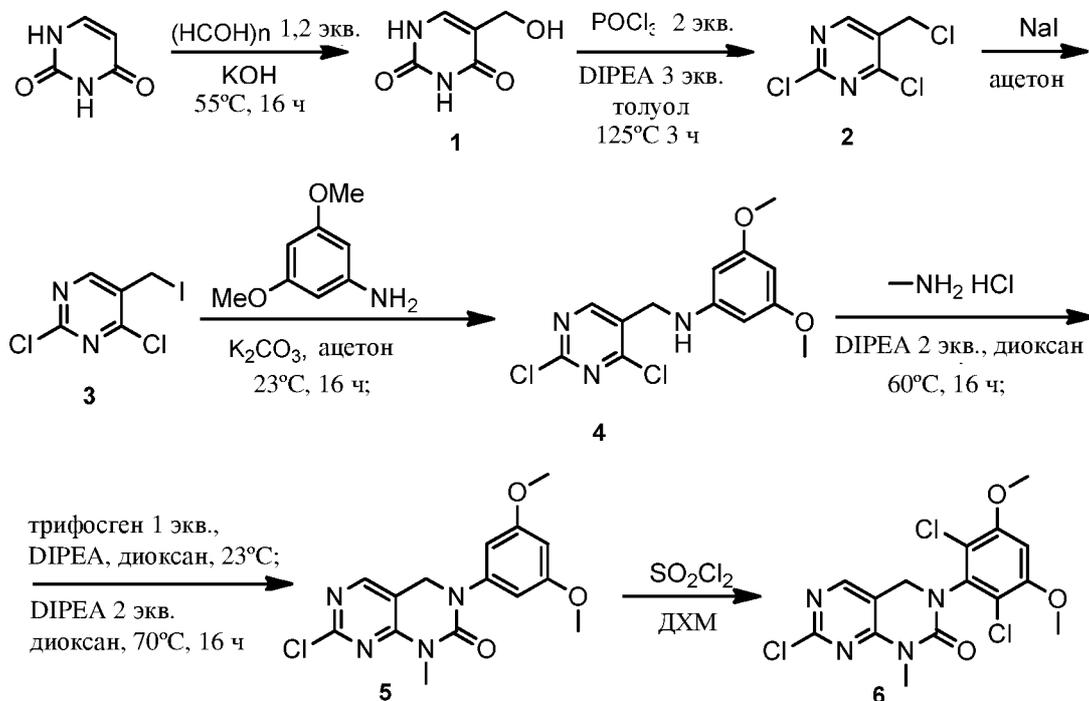
вод.: водный

30 нас.: насыщенный

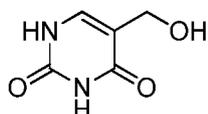
ФБС; фосфатно-буферный солевой раствор

ДТТ; дитиотреитол

АТФ; аденозинтрифосфат

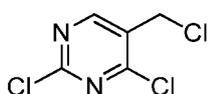
Пример 1: Синтез общего промежуточного соединения б

5

Стадия 1: Промежуточное соединение 1

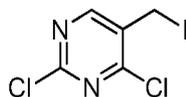
[00353] В 1 л трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, вносили урацил (45,0 г, 401 ммоль) и параформальдегид (14,5 г, 483 ммоль). Одной порцией добавляли раствор гидроксида калия (0,5 М, 600 мл, 0,30 моль). Полученную смесь перемешивали при 55°C в течение ночи. Смесь охлаждали на водяной бане со льдом и pH доводили до 6 с применением 12 н. раствора HCl. Полученный осадок собирали при помощи фильтрования и сушили с получением титального соединения (46,0 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 4,12 (d, 2H), 4,78 (t, 1H), 7,24 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 10,98 (s, 1H).

15

Стадия 2: Промежуточное соединение 2

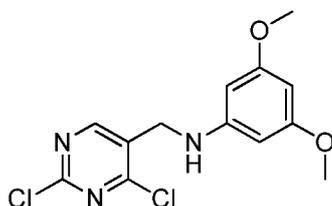
[00354] В 500 мл трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, вносили **промежуточное соединение 1** (25,0 г, 176 ммоль), толуол (30 мл) и оксихлорид фосфора (125 мл). По каплям в течение 10 мин добавляли DIPEA (130 мл). Полученную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи. Раствор концентрировали и полученный остаток медленно погружали в охлажденный (0°C) 1,5 М раствор HCl и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали водой, насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением титального соединения (32,0 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,64 (s, 2H), 8,66 (s, 1H).

Стадия 3: Промежуточное соединение 3



[00355] В 500 мл трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, вносили **промежуточное соединение 2** (32,0 г, 111 ммоль), ацетон (150 мл), NaI (26,5 г, 177 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, а затем грели при температуре обратной конденсации в течение 30 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали для удаления полученного твердого вещества. Фильтрат концентрировали с получением 46,0 г титального соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,39 (s, 2H), 8,60 (s, 1H).

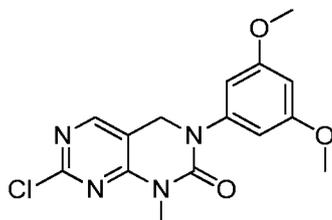
Стадия 4: Промежуточное соединение 4



[00356] Смесь **промежуточного соединения 3** (15,0 г, 47,9 ммоль), 3,5-диметоксианилина (8,80 г, 57,4 ммоль) и K₂CO₃ (14,4 г, 104 ммоль) в ацетоне (150 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор охлаждали на водяной бане со льдом и фильтровали для удаления полученного твердого вещества. Фильтрат концентрировали и остаток растирали с EtOH (100 мл), а затем перемешивали при 0°C в

течение 30 мин. Осадок собирали при помощи фильтрования и сушили с получением 9,40 г титульного соединения. МС m/z: 314,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,73 (s, 6H), 4,22 (шир, s, 1H), 4,40 (s, 2H), 5,74 (d, 2H), 5,94 (t, 1H), 8,53 (s, 1H).

Стадия 5: Промежуточное соединение 5



5

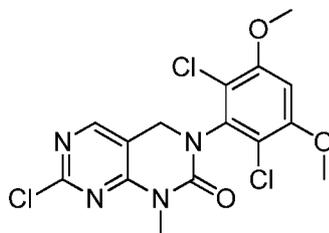
[00357] Раствор **промежуточного соединения 4** (9,40 г, 29,9 ммоль), DIPEA (9,60 г, 74,3 ммоль) и MeNH₂HCl (2,40 г, 35,8 ммоль) в диоксане (150 мл) перемешивали в герметичной колбе при 60°C в течение ночи. Раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли DIPEA (9,60 г, 74,3 ммоль), а затем медленно добавляли трифосген (9,30 г, 31,3 ммоль) в диоксане (60 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем нагревали до 70°C в течение 3 ч. Раствор концентрировали и добавляли воду, смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученное твердое вещество собирали при помощи фильтрования, а затем растворяли в смеси MeOH/H₂O (135 мл/15 мл) и грели при температуре обратной конденсации в течение 10 мин, после чего раствор охлаждали на водяной бане со льдом и полученное твердое вещество собирали при помощи фильтрования, промывали холодной смесью MeOH/H₂O (об./об.: 18/2) и сушили с получением титульного соединения (5,80 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС m/z: 335,3 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,46 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 4,74 (s, 2H), 6,41 (t, 1H), 6,46 (d, 2H), 8,12 (s, 1H).

10

15

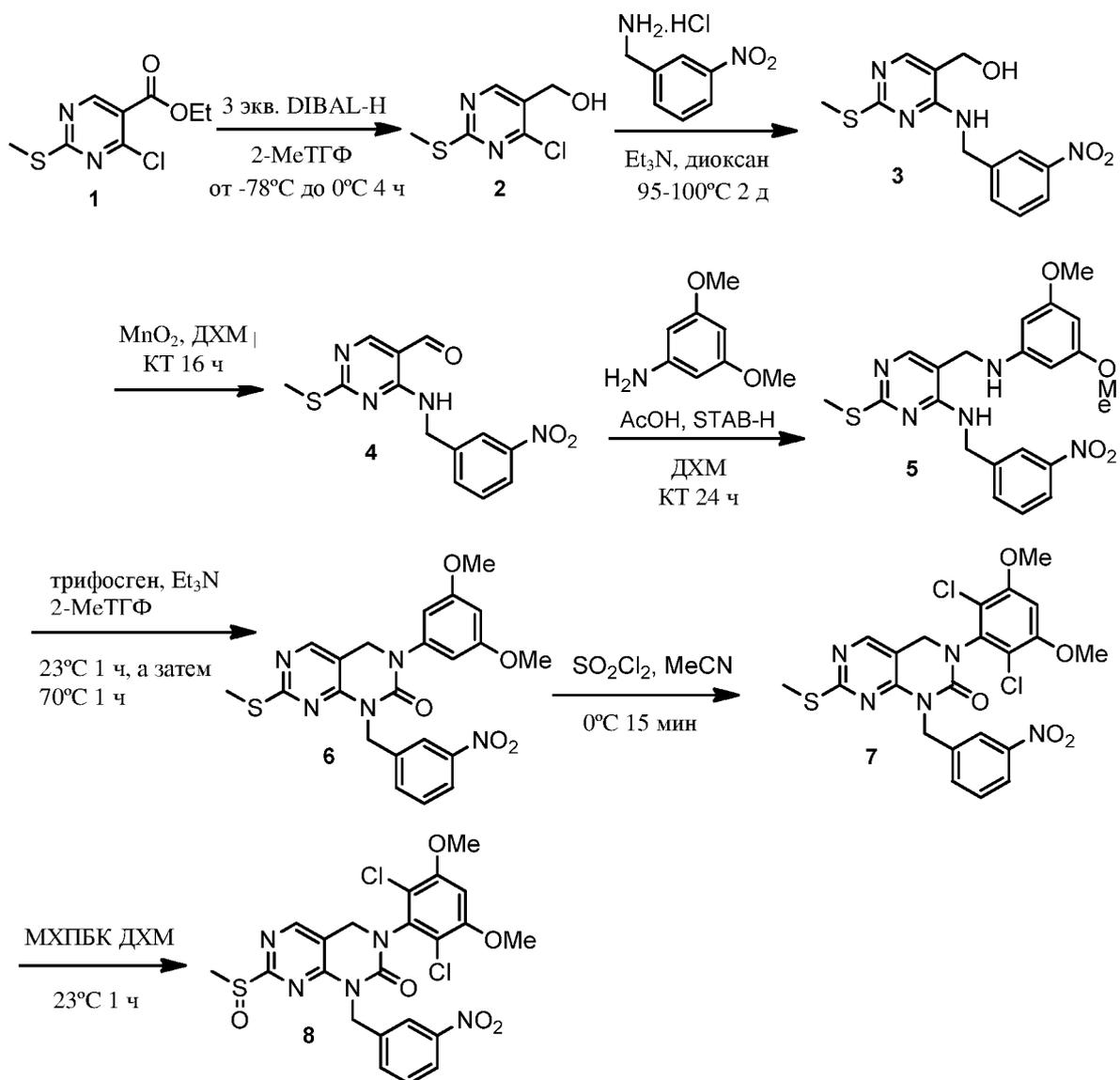
20

Стадия 6: Общее промежуточное соединение 6



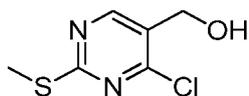
[00358] Раствор промежуточного соединения **5** (5,50 г, 16,4 ммоль) в ДХМ (150 мл) охлаждали до 0°C и по каплям добавляли SO₂Cl₂ (4,70 г, 34,8 ммоль) в ДХМ (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего смесь погружали в насыщенный водный раствор NaHCO₃, органическую фазу отделяли, промывали водой и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 6,00 г титульного соединения. МС m/z: 403,3 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,47 (s, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,65 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).

Пример 2: Синтез общего промежуточного соединения 8



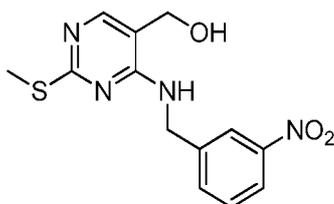
10

Стадия 1: Промежуточное соединение 2



[00359] Промежуточное соединение 2 получали в соответствии со способом, описанным в литературе для промежуточного соединения 1 (EP2112150 A1, 2009).

Стадия 2: Промежуточное соединение 3

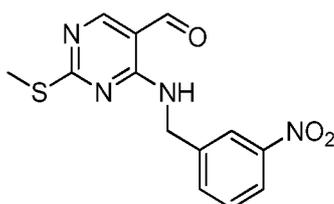


5

[00360] К суспензии промежуточного соединения 2 (2,10 г, 11,0 ммоль) в 140 мл 1,4-диоксана добавляли 3-нитробензиламин гидрохлорид (2,49 г, 13,2 ммоль) и триэтиламин (5,22 мл, 37,5 ммоль). Смесь перемешивали при 95°C в течение 24 ч. Добавляли еще 3-нитробензиламин гидрохлорид (208 мг, 1,10 ммоль) и триэтиламин (3,08 мл, 22,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 17 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя с градиентом 50-100% смесями EtOAc в гептане). Полученный остаток затем растирали с EtOAc с получением 2,05 г титульного соединения. МС m/z: 307,0 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ: 8,18 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,74 (1H, d), 7,59 (2H, m), 5,11 (1H, t), 4,66 (2H, d), 4,35 (2H, d), 2,28 (3H, s).

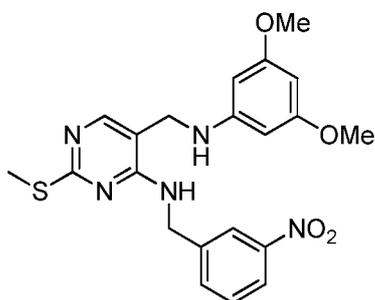
15

Стадия 3: Промежуточное соединение 4

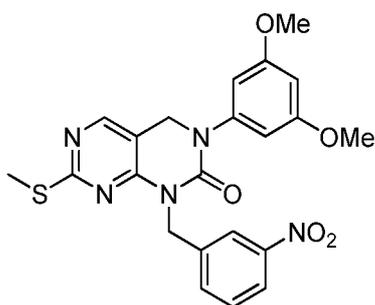


[00361] К раствору промежуточного соединения 3 (2,10 г, 6,69 ммоль) в 140 мл ДХМ добавляли оксид марганца (8,02 г, 53,5 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали ДХМ, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1,85 г титульного соединения, которое использовали непосредственно без очистки. МС m/z: 305,1 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ: 9,75 (1H, s), 9,08 (1H, шир s), 8,38 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,15 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,52 (1H, t), 4,87 (2H, d), 2,48 (3H, s).

20

Стадия 4: Промежуточное соединение 5

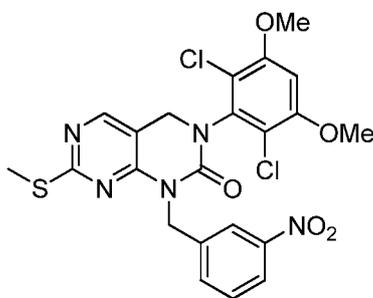
[00362] К раствору **промежуточного соединения 4** (500 мг, 1,64 ммоль) в 9 мл ДХМ добавляли 3,5-диметоксианилин (229 мг, 1,49 ммоль) и уксусную кислоту (94,1 мкл, 1,64 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (2×238 мг, 2,24 ммоль) 2 порциями с 15 мин интервалом. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч, добавляли еще триацетоксиборгидрид натрия (476 мг, 2,24 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 6 ч. Реакцию гасили 10 мл 1 М раствора NaOH, что приводило к бурному выделению газа, после чего смесь перемешивали в течение 15 мин. Водный слой экстрагировали ДХМ ($\times 3$) и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя 50% смесью EtOAc в гептане), с получением 591 мг титульного соединения. MS m/z : 442.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 5: Промежуточное соединение 6

[00363] К раствору **промежуточного соединения 5** (591 мг, 1,34 ммоль) в 6 мл 2-МеТГФ добавляли трифосген (437 мг, 1,47 ммоль), а затем медленно добавляли триэтиламин (578 мкл, 4,15 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем при 70°C в течение 1,5 ч. Реакцию гасили

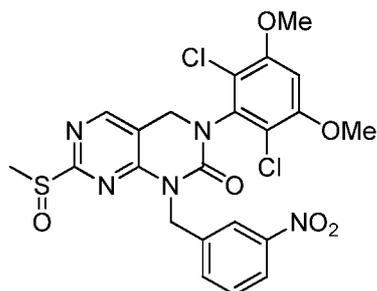
1:1 смесью насыщенного водного NaHCO_3 и H_2O (12 мл) и полученные твердые вещества удаляли при помощи фильтрования и промывали EtOAc . Слои фильтрата отделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc , а затем ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии на сухой колонке с силикагелем (элюируя с градиентом 50-70% смесями EtOAc в гептане). Полученный остаток затем растирали с Et_2O с получением 398 мг титульного соединения. МС m/z : 468,0 (ES^+ , $\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ : 8,34 (1H, s), 8,11 (2H, m), 7,80 (1H, d), 7,47 (1H, t), 6,47 (2H, d), 6,40 (1H, t), 5,38 (2H, s), 4,73 (2H, s), 3,77 (6H, s), 2,52 (3H, s).

10 Стадия 6: Промежуточное соединение 7



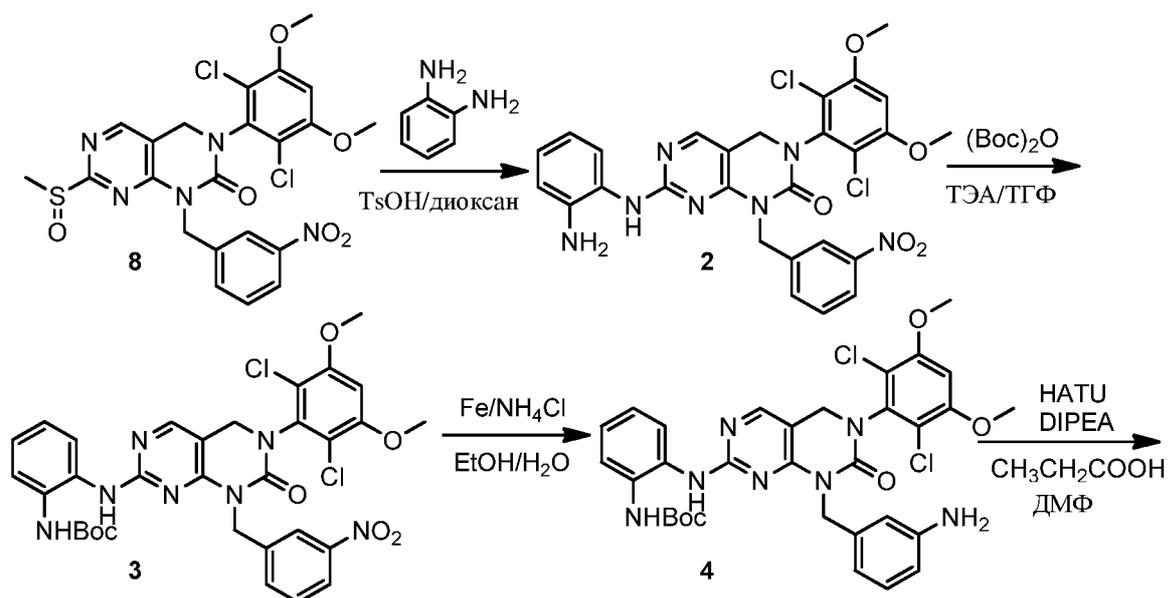
[00364] К охлажденному (0°C) раствору **промежуточного соединения 6** (396 мг, 0,847 ммоль) в 7 мл MeCN и 15 мл ДХМ добавляли сульфурилхлорид (137 мкл, 1,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и водную фазу экстрагировали ДХМ ($\times 2$). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 452 мг титульного продукта, который использовали непосредственно без очистки. МС m/z : 536,0 (H^+). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ : 8,32 (1H, s), 8,09 (2H, m), 7,78 (1H, d), 7,46 (1H, t), 6,61 (1H, s), 5,38 (2H, s), 4,65 (2H, s), 3,94 (6H, s), 2,49 (3H, s).

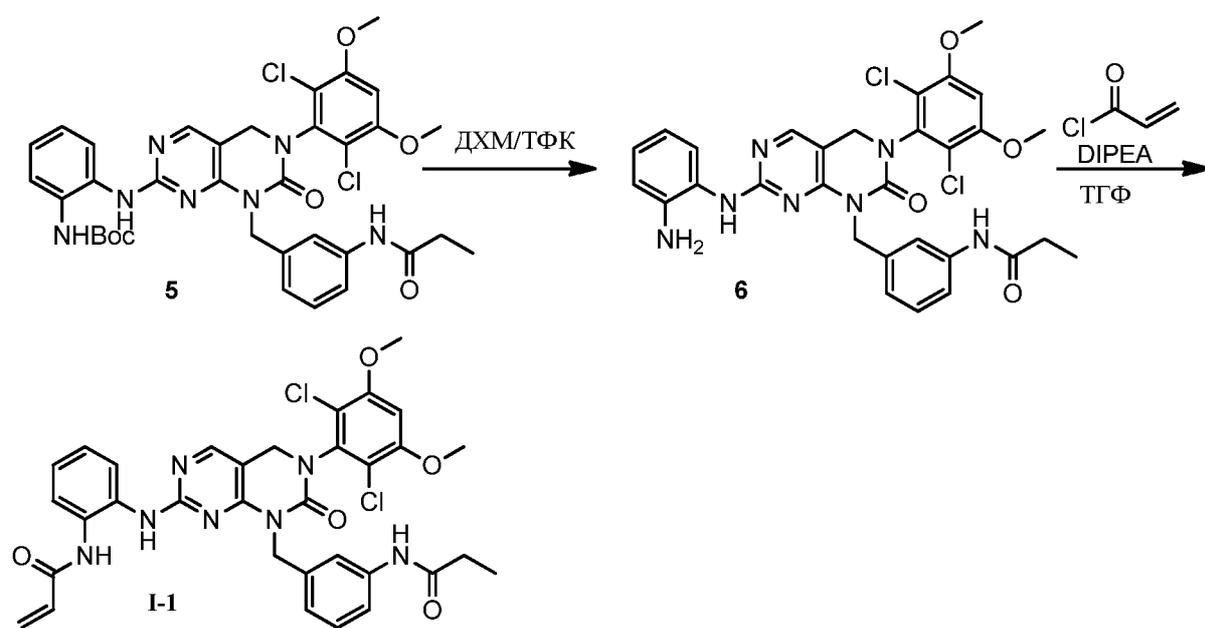
Стадия 7: Промежуточное соединение 8

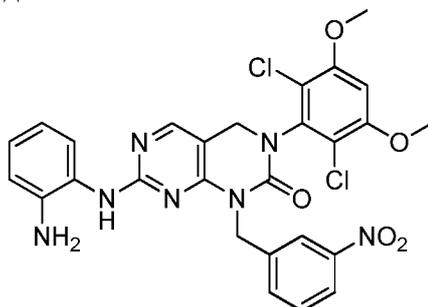


[00365] К раствору **промежуточного соединения 7** (451 мг, 0,841 ммоль) в 10 мл ДХМ добавляли МХПБК (228 мг, 0,925 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем реакцию гасили 6 мл насыщенным водным раствором NaHCO_3 и 4 мл 2 М тиосульфата натрия. Смесь перемешивали в течение 15 мин, а затем разбавляли H_2O и водную фазу экстрагировали ДХМ ($\times 3$). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением 468 мг титульного продукта, который использовали непосредственно без очистки. МС m/z : 552,0 $\text{M}+\text{H}^+$.

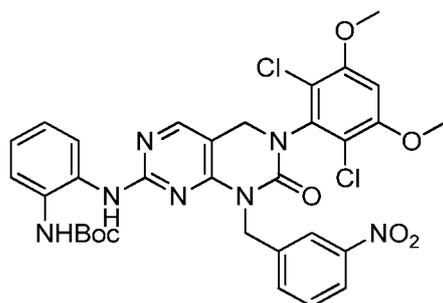
10

Пример 3: Синтез I-1



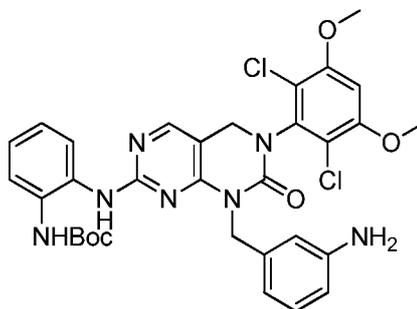
Стадия 1: Промежуточное соединение 2

5 [00366] К раствору **промежуточного соединения 8 из примера 2** (150 мг, 0,27 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли бензол-1,2-диамин (88,1 мг, 0,82 ммоль) и *n*-толуолсульфонокислоту (23,4 мг, 0,14 ммоль). Смесь грели при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду, полученную суспензию фильтровали с получением 145 мг титального соединения. МС m/z : 596,3 (M+H)⁺.

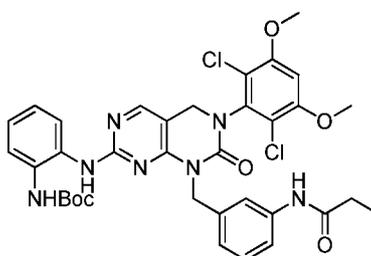
Стадия 2: Промежуточное соединение 3

10 [00367] К раствору **промежуточного соединения 2** (145 мг, 0,24 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли триэтиламин (98,0 мг, 0,97 ммоль) и (Boc)₂O (106 мг, 0,48 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду, водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл ×
15 3). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (65% смесью EtOAc/гексан) с получением 121 мг титального соединения. ¹H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 1,44 (s, 9H), 3,97 (s, 6H), 4,62 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,96-7,11 (m, 3H), 7,39 (d, 1H), 7,47-7,57 (m, 3H), 8,04-8,07 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,58 (s, 1H).

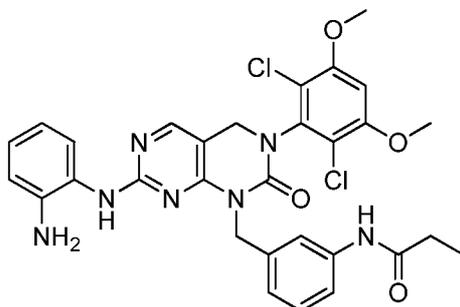
20

Стадия 3: Промежуточное соединение 4

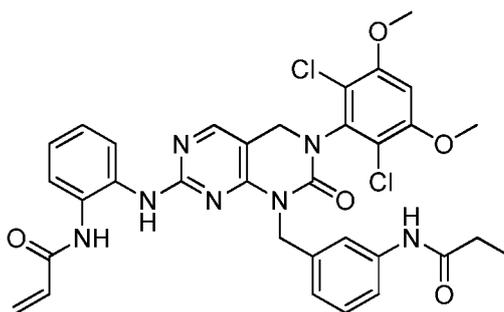
[00368] К раствору **промежуточного соединения 3** (112 мг, 0,16 ммоль) в этаноле (8 мл) и воде (4 мл) добавляли железный порошок (54,0 мг, 0,96 ммоль) и NH_4Cl (52 мг, 0,96 ммоль). Смесь грели при температуре обратной конденсации в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, фильтрат концентрировали. К полученному остатку добавляли воду и водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным NaHCO_3 , сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением 104,4 мг титульного соединения, которое использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. MS m/z: 666,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 4: Промежуточное соединение 5

[00369] Смесь **промежуточного соединения 4** (98,6 мг, 0,15 ммоль), пропионовой кислоты (16,4 мг, 0,22 ммоль) и NATU (113 мг, 0,30 ммоль) в ДМФ (6 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли DIPEA (57,3 мг, 0,44 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду и полученную смесь экстрагировали EtOAc (60 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (3% смесью MeOH/ДХМ) с получением 74 мг титульного соединения. MS m/z: 722,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

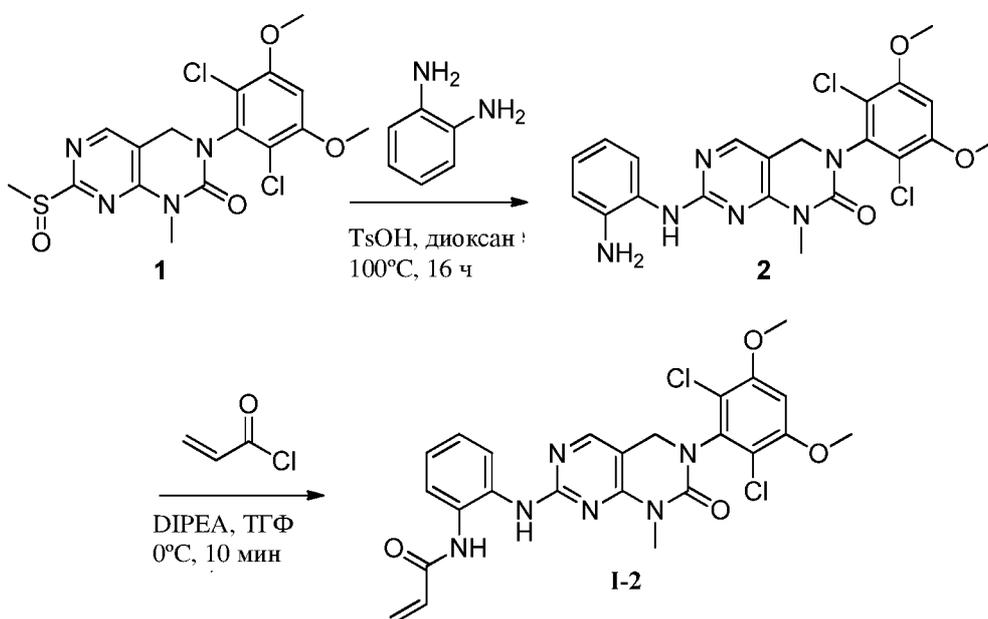
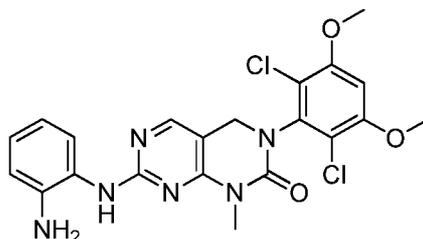
Стадия 5: Промежуточное соединение 6

5 [00370] К раствору **промежуточного соединения 5** (74,0 мг, 0,10 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (2 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель удаляли, к остатку добавляли воду и экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением 79 мг титульного соединения, которое использовали без очистки. МС m/z: 622,4 [M+H]⁺

Стадия 6: I-1

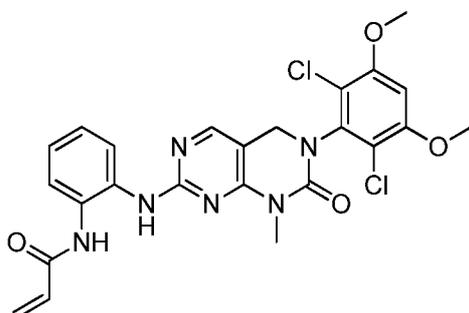
10

15 [00371] К охлажденному (0°C) раствору **промежуточного соединения 6** (79,0 мг, 0,13 ммоль) и DIPEA (33,0 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли акрилоилхлорид (13,8 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл × 3).
 20 Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (5% смесью MeOH/ДХМ) с получением 34,3 мг титульного соединения. МС m/z: 676,4 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,08 (t, 3H), 2,29 (q, 2H), 3,96 (s, 6H), 4,60 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 5,68-5,83 (m, 1H), 6,26 (dd, 1H), 6,40-6,56 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,95-7,09 (m, 3H), 7,16 (t, 1H), 7,37-7,48 (m, 1H), 7,50-7,53 (m, 3H), 8,14 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,74 (s, 1H).

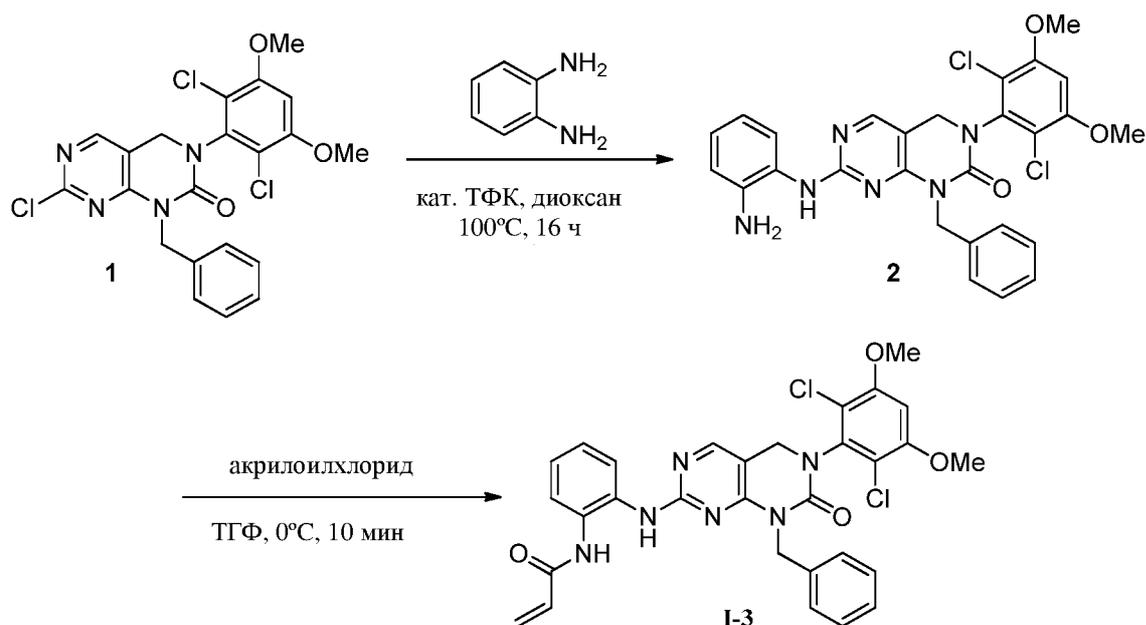
Пример 4: Синтез I-2**Стадия 1: Промежуточное соединение 2**

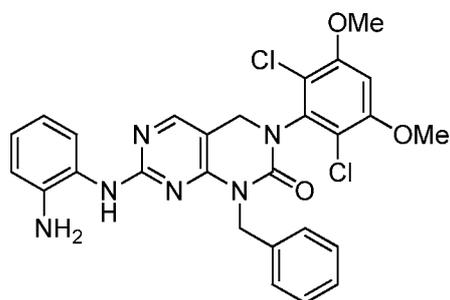
- 5 [00372] Смесь **промежуточного соединения 1** (полученного, как описано в примере 2, с применением метиламина вместо 3-нитробензиламина на стадии 2 (106 мг, 0,25 ммоль)), бензол-1,2-диамина (80 мг, 0,74 ммоль), и *p*-TsOH (21,2 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-диоксане (8
- 10 мл) грели при температуре обратной конденсации в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и
- 15 водой. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (5% смесью MeOH/ДХМ) с получением титulyного соединения (69,3 мг). MS *m/z*: 475,3 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,23 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 4,50 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 6,57 (t, 1H), 6,70-6,79 (m, 1H), 6,83-6,94 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,45 (s, 1H).

Стадия 2: I-2

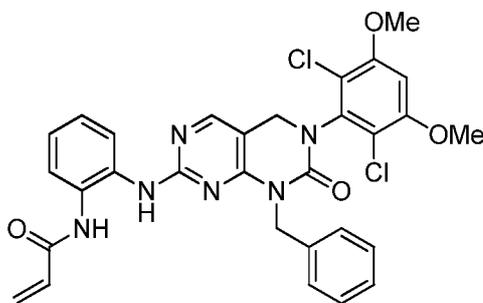


[00373] К охлажденному (0°C) раствору **промежуточного соединения 2** (69,1 мг, 0,15 ммоль) и DIPEA (37,4 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли акрилоилхлорид (15,8 мг, 0,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и смесь экстрагировали EtOAc (40 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (3% смесью MeOH/ДХМ) с получением **I-2** (23,3 мг). МС m/z: 529,3 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 3,22 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 4,52 (s, 2H), 5,77 (dd, 2,0 Гц, 1H), 6,27 (dd, 2,0 Гц, 1H), 6,47-6,54 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,108-7,13 (m, 1H), 7,17-7,22 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,76 (s, 1H).

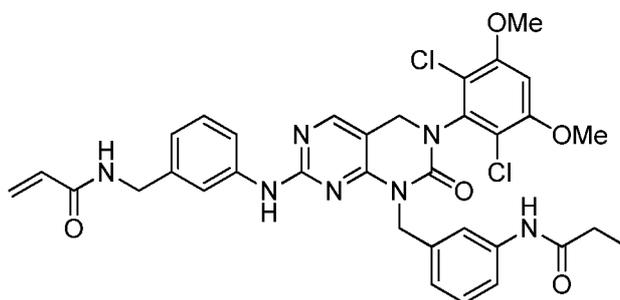
Пример 5: Синтез I-3

Стадия 1: Промежуточное соединение 2

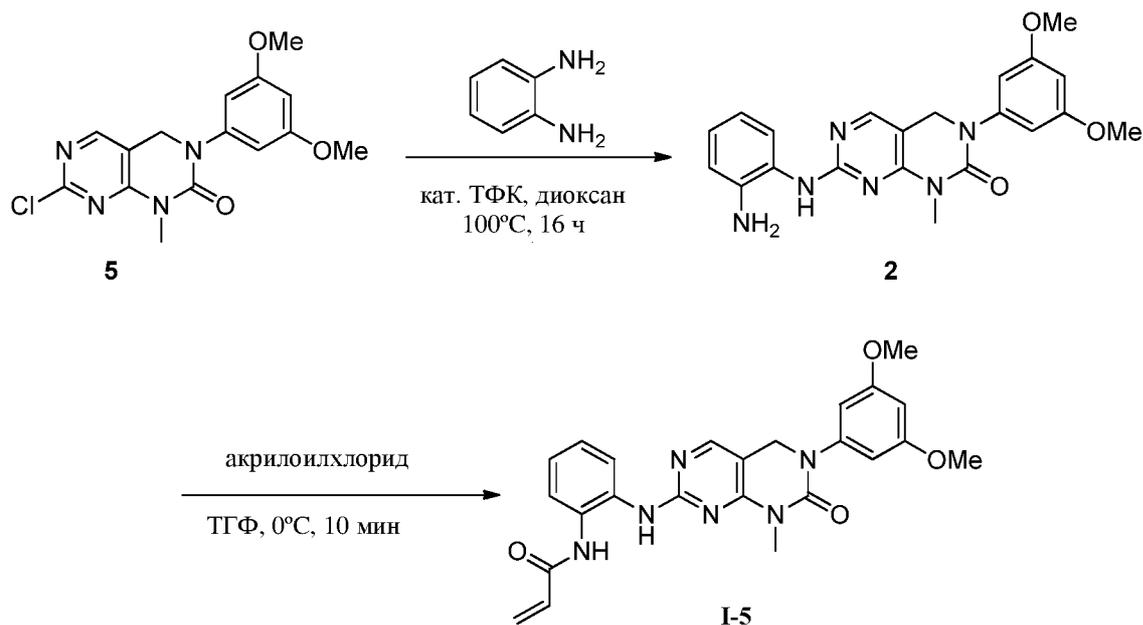
- [00374] К смеси **промежуточного соединения 1** (полученного, как описано в примере 1, с применением бензиламина вместо метиламина на стадии 4 (54,0 мг, 0,11 ммоль)),
 5 добавляли бензол-1,2-диамин (24,0 мг, 0,22 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и одну каплю ТФК. Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в герметичной колбе в течение 16 ч, после чего смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме.
 10 Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 100% EtOAc) с получением титульного соединения (34,5 мг). МС m/z: 551,0 (M+H)⁺.

Стадия 2: I-3

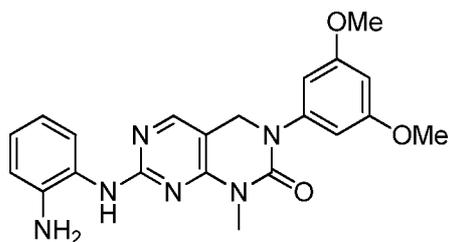
- 15 [00375] К охлажденному (0°C) раствору **промежуточного соединения 2** (14,0 мг, 0,025 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли акрилоилхлорид (1,9 мкл, 0,023 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, после чего смесь очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (элюируя с градиентом 0-90% смесями MeCN в воде). Объединенные фракции перемешивали с насыщенным водным раствором NaHCO₃,
 20 экстрагировали ДХМ и органические слои концентрировали с получением 10,6 мг титульного соединения. МС m/z: 605,2 (M+H)⁺.

Пример 6: Синтез I-4

[00376] Титульное соединение получали, как описано в примере 3, с применением *трет*-бутил-3-аминобензилкарбамата вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. МС m/z : 690,2 ($M+H^+$). 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ : 8,07 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,32 (2H, m), 7,23 (2H, m), 7,00 (2H, m), 6,90 (1H, s), 6,26 (2H, m), 5,66 (1H, m), 5,28 (2H, s), 4,68 (2H, s), 4,33 (2H, s), 3,96 (6H, s), 2,34 (2H, q), 1,89 (3H, t).

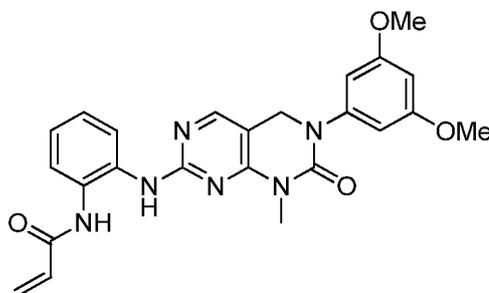
Пример 7: Синтез I-5

10 **Стадия 1: Промежуточное соединение 2**



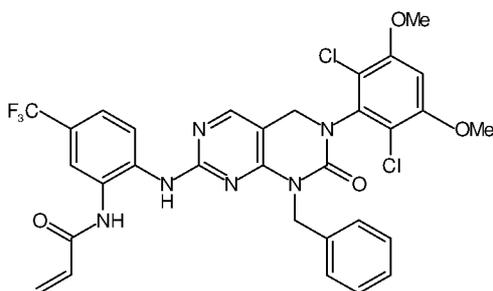
[00377] К смеси **промежуточного соединения 5** (30,1 мг, 0,09 ммоль) из примера 1 и бензол-1,2-диамина (19,5 мг, 0,18 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли одну каплю ТФК. Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в герметичной колбе в течение 16 ч, после чего смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 100% EtOAc) с получением титульного соединения (16,7 мг). МС m/z: 551,0 (M+H)⁺.

10 Стадия 2: I-5



[00378] К охлажденному (0°C) раствору **промежуточного соединения 2** (14,0 мг, 0,034 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли акрилоилхлорид (2,8 мкл, 0,034 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, после чего смесь очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (элюируя с градиентом 0-90% смесями MeCN в воде с добавлением 0,1% ТФК). Объединенные фракции концентрировали, перемешивали с насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ, органические слои концентрировали с получением 14,6 мг титульного соединения. МС m/z: 407,2 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 3,23 (s, 3H), 3,75 (s, 6H), 4,72 (s, 2H), 5,79 (dd, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,56-6,45 (m, 2H), 6,60 (s, 2H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 9,41 (шир, s, 1H), 9,88 (s, 1H).

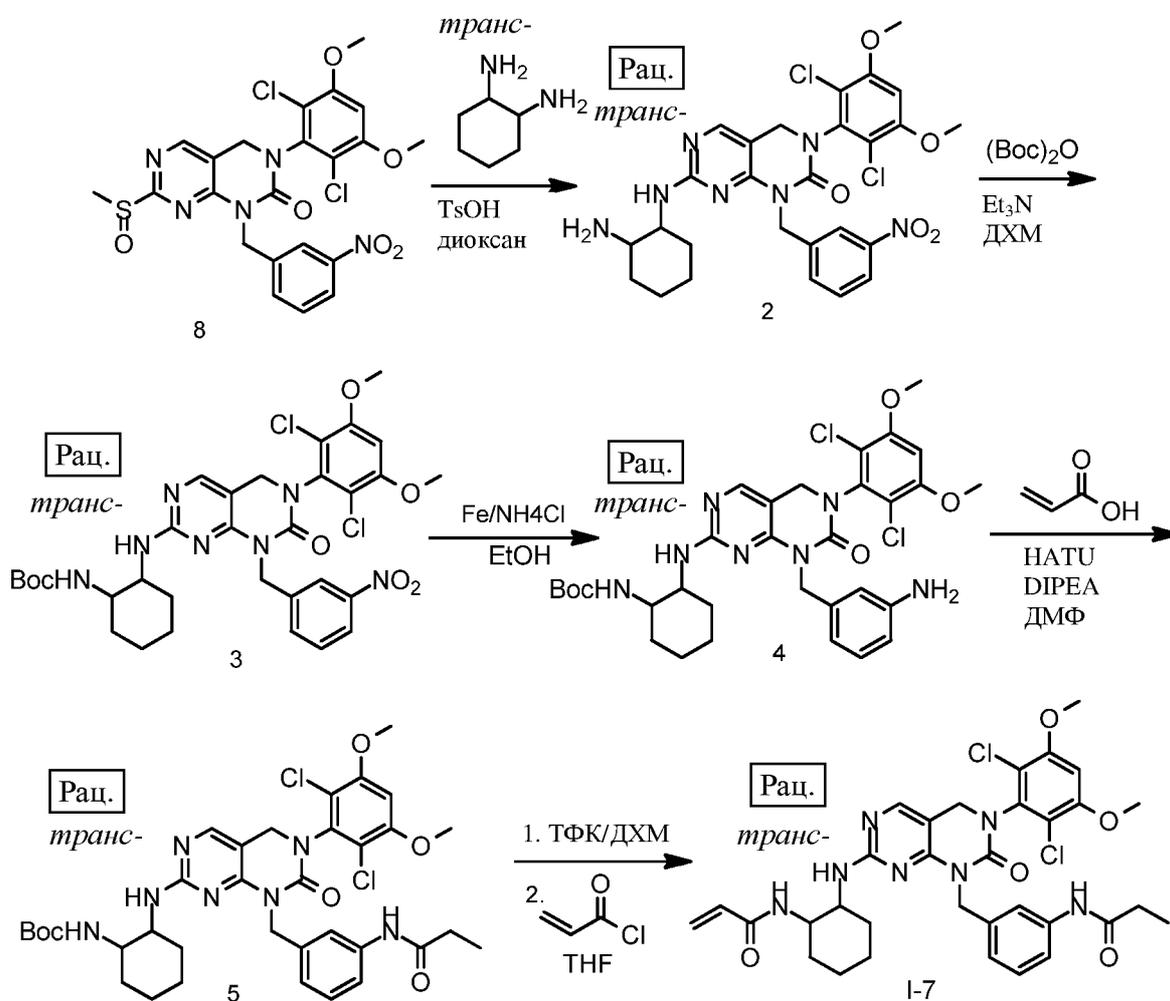
Пример 8: Синтез I-6



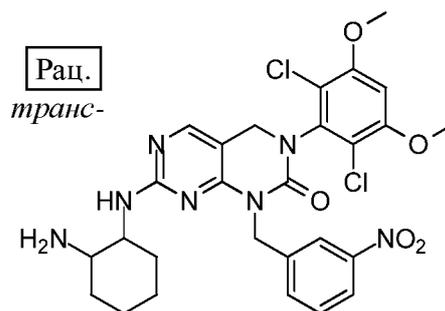
[00379] Соединение **I-6** получали, как описано в примере 5, с применением *трет*-бутил(2-амино-4-(трифторметил)фенил)карбамата вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. МС m/z: 673,1 (M+H)⁺

5

Пример 9: Синтез I-7, (рацемический)

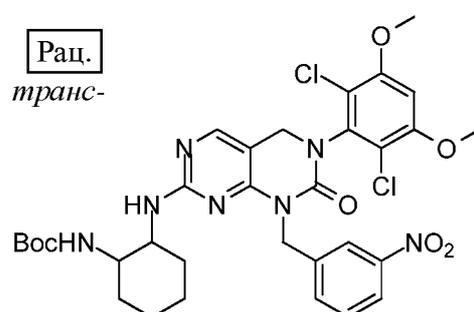


Стадия 1: Промежуточное соединение **2**



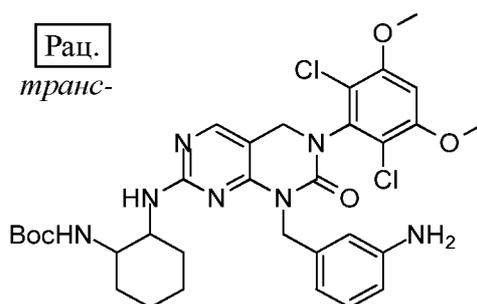
[00380] К раствору **промежуточного соединения 8** из примера 2 (150 мг, 0,27 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли *транс*-циклогексан-1,2-диамин (62 мг, 0,54 ммоль) и каталитическое количество *n*-толуолсульфокислоты. Полученную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение 16 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой отделяли, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали при помощи преп. ТСХ (6,6% смесью метанола в дихлорметане) с получением титульного соединения (150 мг). МС m/z: 602,3 (M+H)⁺.

10 Стадия 2: Промежуточное соединение 3



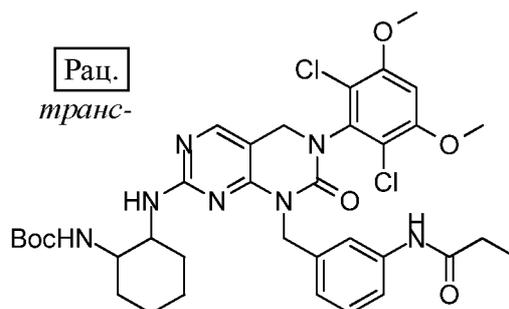
[00381] К раствору **промежуточного соединения 2** (150 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли триэтиламин (50 мг, 0,49 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (65 мг, 0,29 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли, промывали 1 н. раствором HCl и насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха с получением титульного соединения (130 мг). МС m/z: 702,3 (M+H)⁺.

Стадия 3: Промежуточное соединение 4



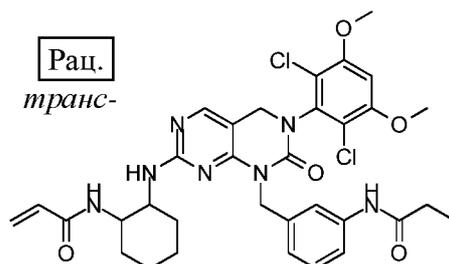
- [00382] К суспензии **промежуточного соединения 3** (130 мг, 0,180 ммоль) в этаноле (15 мл) и насыщенном водном растворе NH_4Cl (2 мл) добавляли порошок Fe (83,0 мг, 1,48 ммоль) и полученную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение 2 ч, после чего разбавляли ДХМ (60 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха с получением титульного продукта (120 мг).

Стадия 4: Промежуточное соединение 5



- [00383] **Промежуточное соединение 4** (110 мг, 0,16 ммоль), пропионовую кислоту (18,0 мг, 0,24 ммоль) и NATU (124 мг, 0,33 ммоль) растворяли в ДМФ (10 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C в атмосфере N_2 и медленно добавляли DIPEA (63 мг, 0,49 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (4% смесью MeOH в ДХМ) с получением титульного продукта (80 мг). MS m/z : 728,4 (M+H)⁺

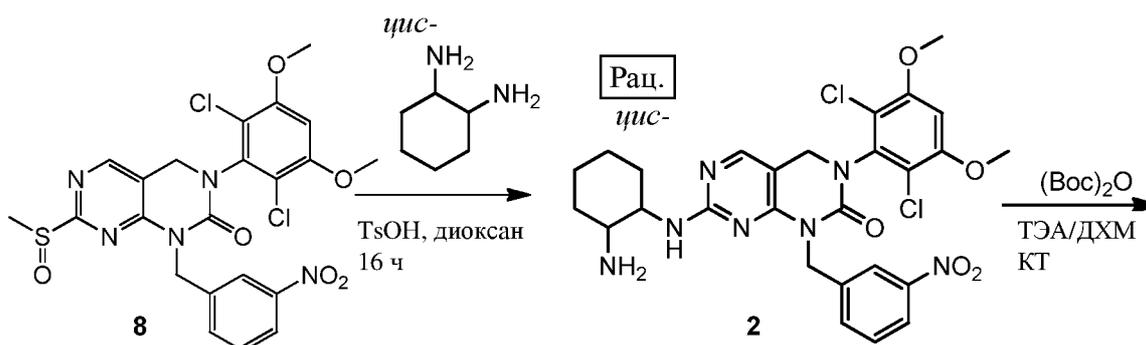
Стадия 5: I-7

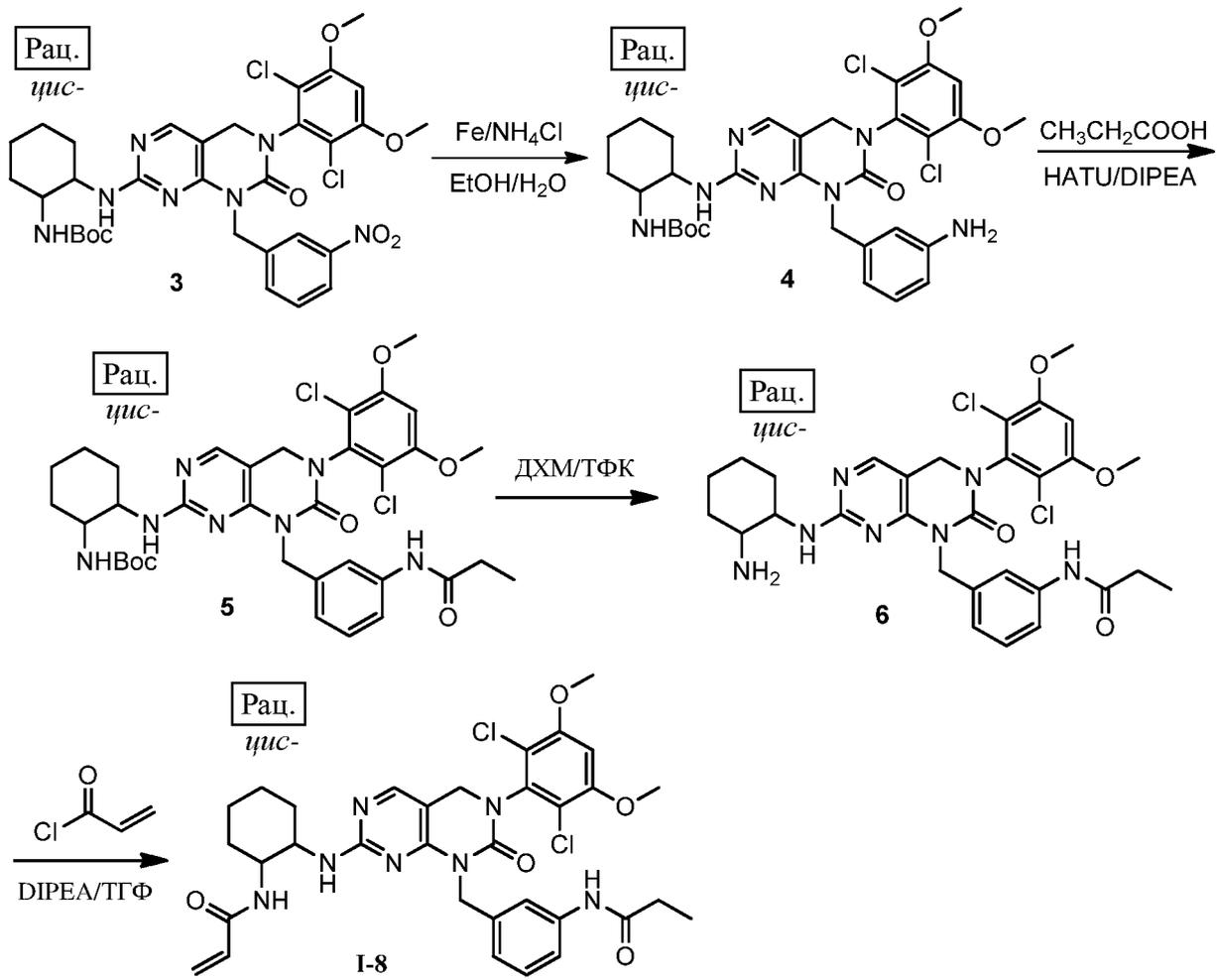


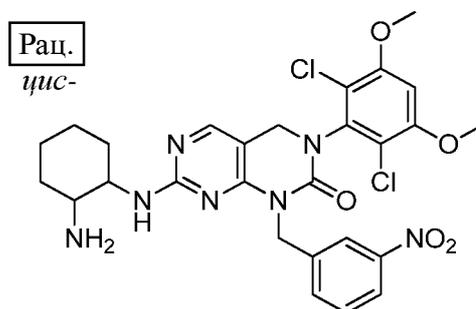
[00384] Промежуточное соединение **5** (80,0 мг, 0,11 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл), а затем добавляли ТФК (5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего концентрировали. Остаток погружали в ДХМ и добавляли DIPEA до pH=7. Раствор охлаждали до 0°C и добавляли акрилоилхлорид (15,0 мг, 0,17 ммоль), смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃, смесь экстрагировали EtOAc и органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали при помощи преп. ТСХ (4% смесью MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (20 мг, 26%, после двух стадий). МС m/z: 682,4 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ: 1,02-1,11 (t, 3H), 1,16-1,30 (m, 3H), 1,49-1,70 (m, 3H), 1,76-1,94 (m, 2H), 2,28 (q, 2H), 3,66-3,75 (m, 1H), 3,96 (s, 6H), 4,50 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,46-5,54 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 6,03-6,15 (m, 1H), 6,61- 6,70 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,34-7,43 (m, 1H), 7,57-7,65 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 9,76 (s, 1H).

15

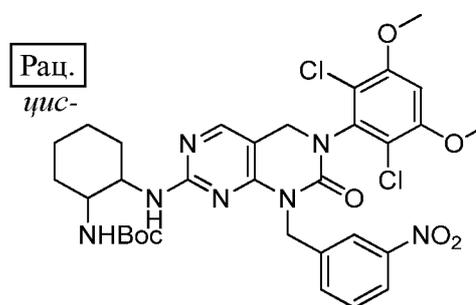
Пример 10: Синтез I-8, (рацемический)





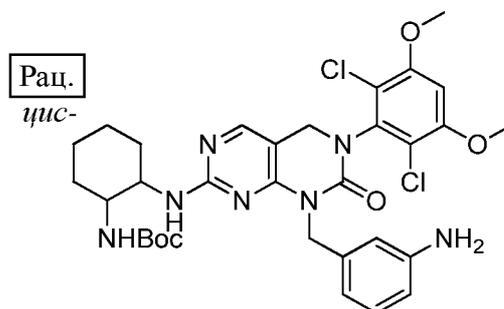
Стадия 1: Промежуточное соединение 2

[00385] К раствору **промежуточного соединения 8 из примера 2** (150 мг, 0,27 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли *цис*-циклогексан-1,2-диамин (93,0 мг, 0,82 ммоль) и ПТСК (23,4 мг, 0,14 ммоль). Реакционную смесь грели при 100°C в течение 16 ч. Добавляли воду и полученную смесь экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением титульного соединения (164 мг), которое использовали без дополнительной очистки. МС m/z: 602,3 [M+1]⁺.

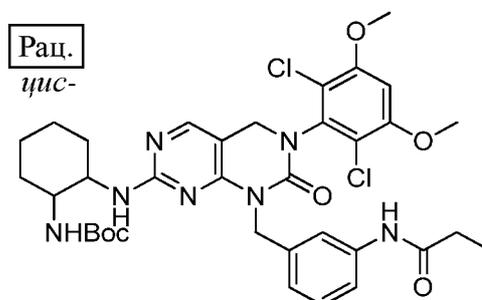
10 **Стадия 2: Промежуточное соединение 3**

[00386] К раствору **промежуточного соединения 2** (164 мг, 0,27 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли триэтиламин (82,6 мг, 0,82 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (89,0 мг, 0,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч.

15 Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (2% смесью MeOH/ДХМ) с получением титульного соединения (159 мг). ¹H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 1,34 (s, 9H), 1,42-1,52 (m, 2H), 1,56-1,77 (m, 2H), 3,25 (d, 2H), 3,48-3,64 (m, 1H), 3,75-3,91 (m, 1H), 3,97 (s, 6H), 4,55 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,31-6,47 (m, 1H), 6,54-6,64 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,02 (s, 20 1H), 8,07-8,18 (m, 2H).

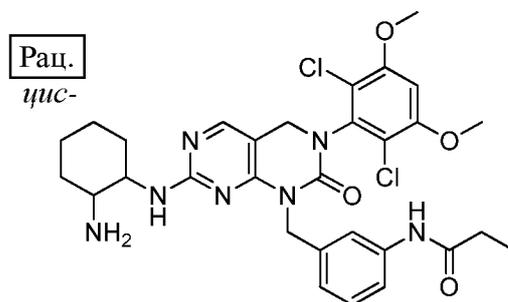
Стадия 3: Промежуточное соединение 4

- [00387] К раствору **промежуточного соединения 3** (153 мг, 0,22 ммоль) в EtOH (10 мл) и воде (5 мл) добавляли порошок Fe (72,0 мг, 1,31 ммоль) и NH₄Cl (70,0 мг, 1,31 ммоль).
5 Смесь грели при температуре обратной конденсации в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и водный раствор экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением титulyного соединения (96,7 мг), которое использовали без
10 очистки. MS m/z: 672,4 (M+H)⁺

Стадия 4: Промежуточное соединение 5

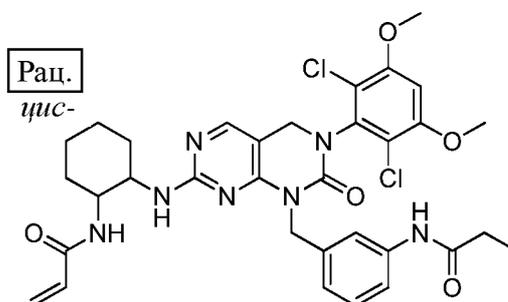
- [00388] К раствору **промежуточного соединения 4** (96,7 мг, 0,14 ммоль) в ДМФ (6 мл) добавляли пропионовую кислоту (16,0 мг, 0,22 ммоль) и NUTU (109,5 мг, 0,29 ммоль).
15 Смесь охлаждали до 0°C и добавляли DIPEA (55,7 мг, 0,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (3% смесью MeOH/ДХМ) с получением
20 титulyного соединения (98,0 мг). MS m/z: 728,5 (M+H)⁺

Стадия 5: Промежуточное соединение 6



[00389] К раствору **промежуточного соединения 5** (98,0 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и добавляли воду, полученную смесь экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме с получением титульного соединения (88,3 мг), которое использовали без дополнительной очистки. MS m/z: 628,4 (M+H)⁺

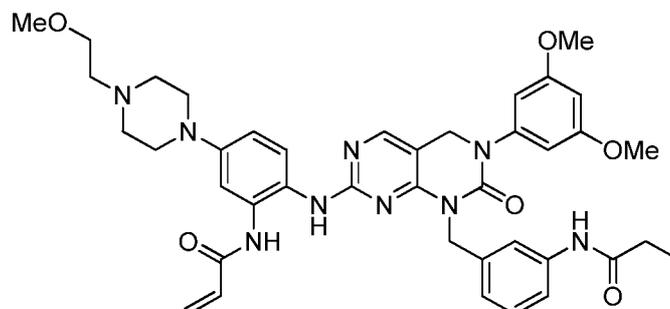
10 Стадия 6: I-8



[00390] К охлажденному (0°C) раствору **промежуточного соединения 6** (88,3 мг, 0,14 ммоль) и DIPEA (36,1 мг, 0,28 ммоль) в 4 мл ТГФ добавляли акрилоилхлорид (15,3 мг, 0,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и смесь экстрагировали EtOAc (40 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Полученный остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (5% смесью MeOH/ДХМ) с получением титульного соединения (55,9 мг) MS m/z: 682,3 (M+H)⁺, ¹H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 1,07 (t, 3H), 1,22-1,83 (m, 8H), 2,28 (q, 2H), 3,96 (s, 6H), 4,13 (br, 1H), 4,51 (s, 2H), 5,04-5,14

(m, 2H), 5,55 (dd, 2,4 Гц, 1H), 5,74 (s, 1H), 6,05 (dd, 1H), 6,22-6,41 (m, 1H), 6,60 (шир, s, 1H), 6,91-7,05 (m, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 9,73 (s, 1H).

Пример 11: Синтез I-9

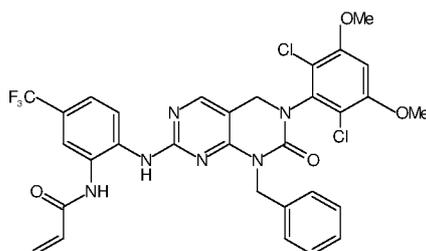


5

[00391] Титульное соединение получали, как описано в примере 17 (ниже), с применением 1-(2-метоксиэтил)пиперазина вместо N-этилпиперидина на стадии 2 и с применением **промежуточного соединения**, полученного при помощи способа, описанного для **промежуточного соединения** 6 в примере 2, которое окисляли с применением МХПБК, как описано в примере 2. МС m/z: 750,3 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ: 7,97 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,40 (2H, d), 7,33 (2H, m), 7,16 (1H, t), 6,87 (2H, m), 6,57 (2H, s), 6,45 (1H, dd), 6,39 (1H, m), 5,75 (1H, dd), 5,13 (2H, s), 4,75 (2H, s), 3,77 (6H, s), 3,76 (1H, m), 3,43 (3H, s), 2,36 (2H, q), 1,62 (3H, t)

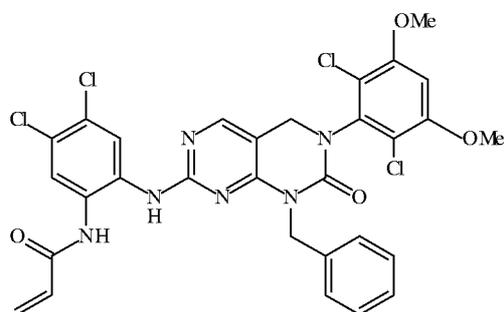
10

Пример 12: Синтез I-10



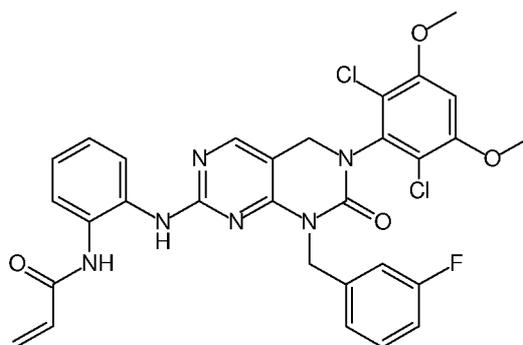
15

[00392] Соединение **I-10** получали, как описано в примере 5, с применением *трет*-бутил(2-амино-5-(трифторметил)фенил)карбамата вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. МС m/z: 673,1 (M+H⁺).

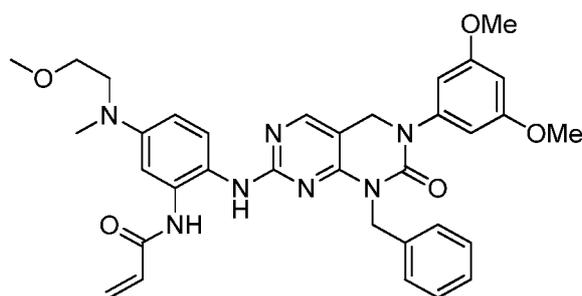
Пример 13: Синтез I-11

[00393] Соединение **I-11** получали, как описано в примере 5, с применением 4,5-дихлорбензол-1,2-диамина вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. МС m/z: 673,1 (M+H⁺).

5

Пример 14: Синтез I-12

[00394] Соединение **I-12** получали, как описано в примере 5, с применением (3-фторфенил)метанамина вместо метиламина на стадии 1. МС m/z: 623,3 (M+H⁺).

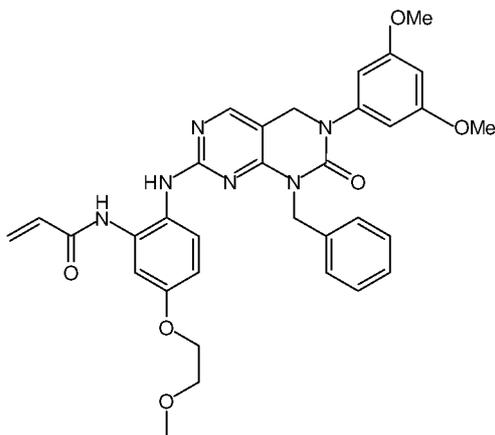
Пример 15: Синтез I-13

10

[00395] Титульное соединение получали, как описано в примере 17 (ниже), с применением 2-метокси-N-метилэтанамина вместо N-этилпиперидина на стадии 2 и с применением производного **промежуточного соединения 5** из примера 1 (полученного с применением бензиламина вместо метиламина на стадии 5) вместо **промежуточного**

соединения 4 на стадии 4. МС m/z : 624,3 ($M+H^+$). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ : 7,92 (1H, s), 7,29 (1H, d), 7,21 (6H, m), 6,78 (1H, dd), 6,55 (2H, s), 6,46 (1H, s), 6,41 (2H, m), 5,77 (1H, dd), 5,15 (2H, s), 4,51 (2H, s), 3,78 (6H, s), 3,60 (2H, t), 3,54 (2H, t), 3,06 (3H, t).

Пример 16: Синтез I-14

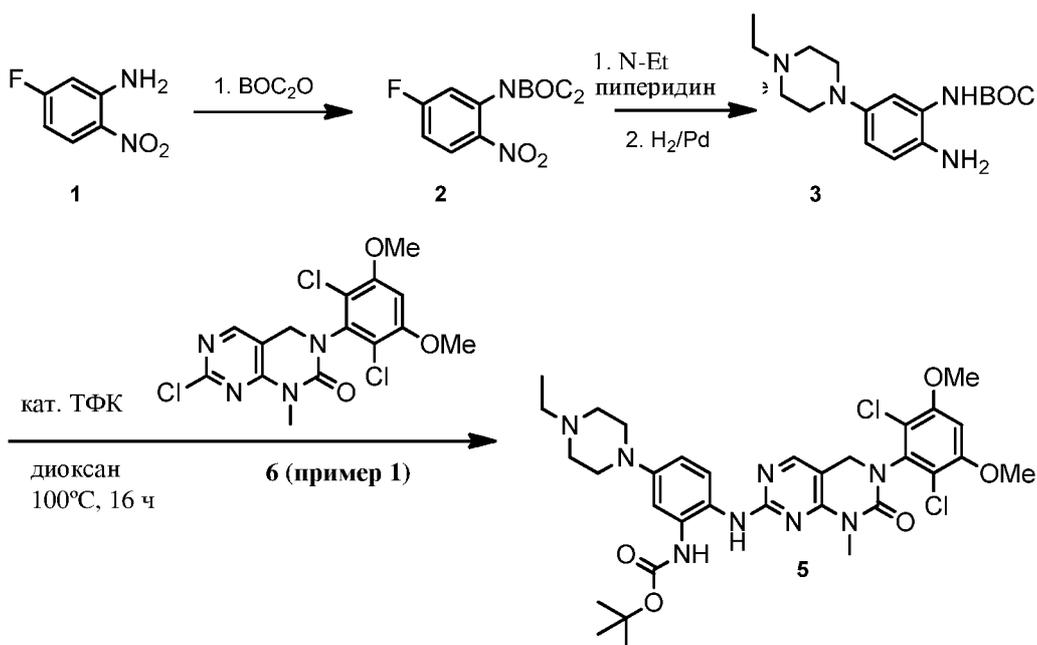


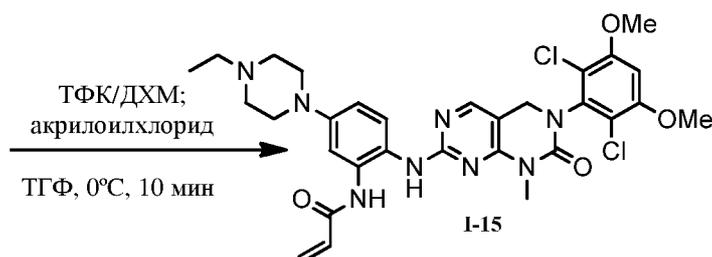
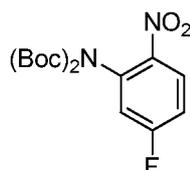
5

[00396] Соединение **I-14** получали, как описано в примере 17, с применением 2-метокси-1-этанола вместо *N*-этилпиперидина на стадии 2 и с применением производного **промежуточного соединения 5** из примера 1 (полученного с применением бензиламина вместо метиламина на стадии 5) вместо **промежуточного соединения 4** на стадии 4. МС m/z : 611,3 ($M+H^+$).

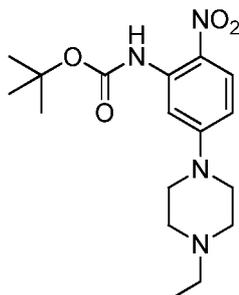
10

Пример 17: Синтез I-15



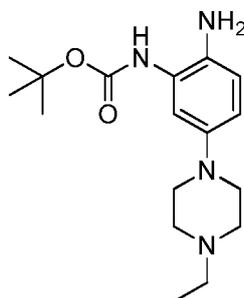
**Стадия 1: Промежуточное соединение 2**

[00397] К раствору **промежуточного соединения 1** (2,34 г, 15,0 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляли $(\text{Boc})_2\text{O}$ (6,60 г, 30,3 ммоль) и ДМАП (600 мг, 4,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. После удаления ДМФ при пониженном давлении продукт выделяли при помощи хроматографии на силикагеле. МС m/z : 357,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

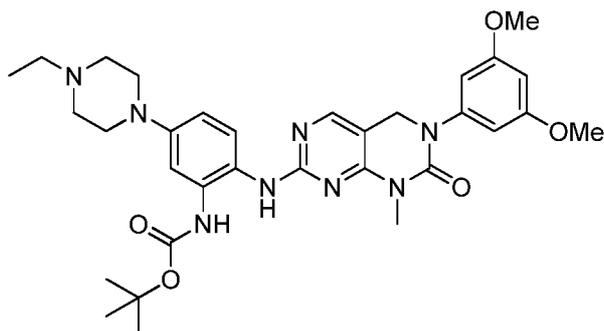
Стадия 2

10 [00398] **Промежуточное соединение 2** (300 мг, 0,84 ммоль) и N-этилпиперидин (0,30 мл, 2,19 ммоль) смешивали в ДМФ (3,0 мл). Смесь грели при 110°C в течение 3,0 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле с получением 330 мг титульного соединения. МС m/z : 351,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15

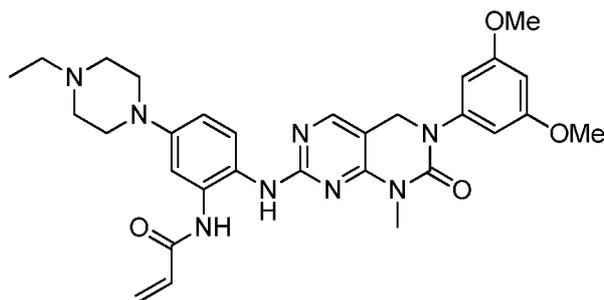
Стадия 3: Промежуточное соединение 3

[00399] Продукт из стадии 2 растворяли в MeOH (10 мл) и добавляли 10 масс.% Pd/C (100 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ из баллона в течение 4,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме с получением 275 мг титульного соединения, которое использовали без очистки. МС m/z: 292,1 (M+H⁺).

Стадия 4: Промежуточное соединение 5

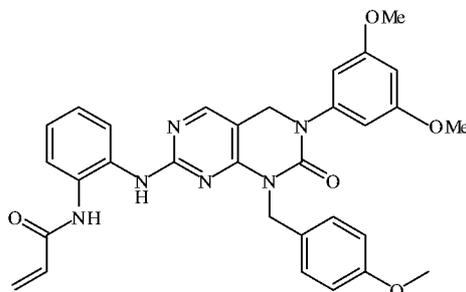
10 [00400] Промежуточное соединение 3 (200 мг, 0,68 ммоль), промежуточное
соединение 6 (из примера 1) (150 мг, 0,37 ммоль) и ТФК (5,0 мкл) вносили в 1,4-диоксан
(2,0 мл) и реакционную смесь грели при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь
охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и очищали при помощи
15 хроматографии на силикагеле с получением 110 мг титульного соединения. МС m/z: 619,8
(M+H⁺).

Стадия 4: I-15



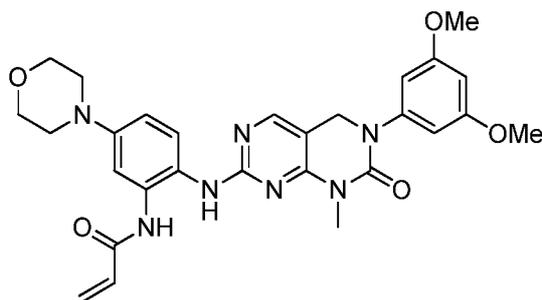
[00401] Промежуточное соединение 5 растворяли в 20% смеси ТФК/ДХМ при комнатной температуре и перемешивали в течение 3,5 ч. Реакционную смесь концентрировали, полученный остаток вносили в ДХМ и обрабатывали карбонатом на подложке оксида кремния и смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали, а затем растворяли в ТГФ (2,0 мл) и охлаждали до -10°C , а затем добавляли акрилоилхлорид (7,0 мкл, 0,086 ммоль). Через 10 мин реакцию концентрировали и очищали при помощи преп. ВЭЖХ. МС m/z : 573,2 ($M+H^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ : 8,67 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,48 (1H, d), 6,67 (1H, dd), 6,40 (5H, m), 5,74 (1H, dd), 4,63 (2H, s), 3,77 (6H, s), 3,66 (4H, m), 3,41 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,14 (2H, m), 2,89 (2H, m), 1,39 (3H, t).

Пример 18: Синтез I-16



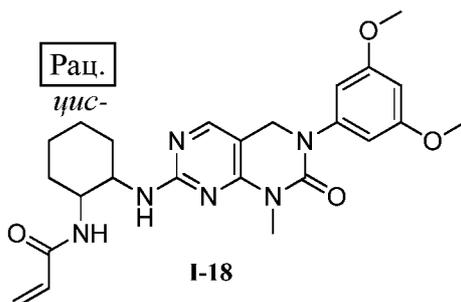
[00402] Соединение I-16 получали, как описано в примере 5, с применением (4-метоксифенил)метанамина вместо метиламина с получением исходного вещества. МС m/z : 635,4 ($M+H^+$).

Пример 19: Синтез I-17

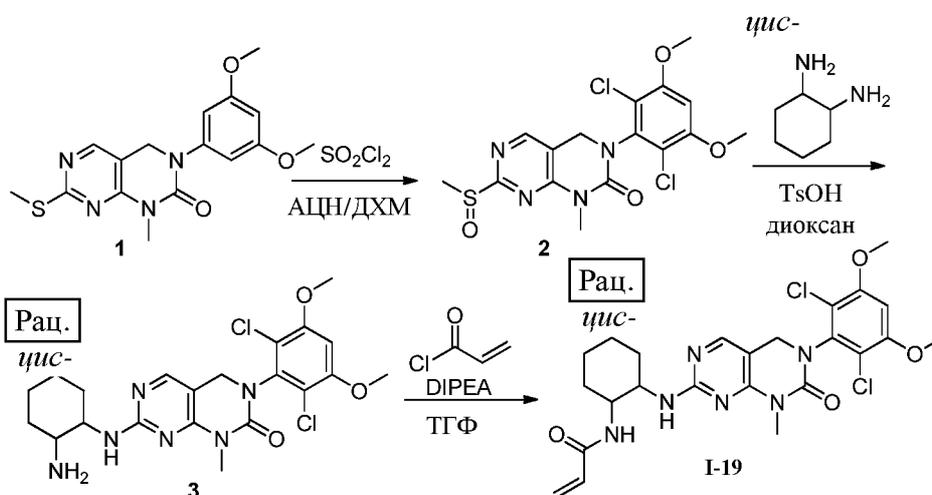
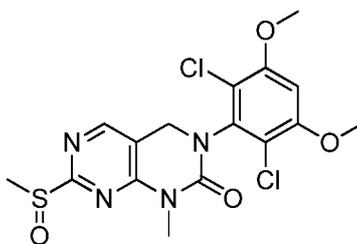


- [00403]** Титульное соединение получали, как описано в примере 17, с применением морфолина вместо N-этилпиперидина на стадии 2 и промежуточного соединения 5 из примера 1 вместо промежуточного соединения 6 на стадии 4. МС m/z: 546,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ: 7,87 (1H, s), 7,40 (1H, d), 7,25 (1H, s), 6,98 (1H, dd), 6,54 (2H, s), 6,46 (1H, m), 6,35 (1H, dd), 5,80 (1H, dd), 4,71 (2H, s), 3,84 (4H, t), 3,77 (6H, s), 3,38 (3H, s), 3,21 (4H, t).

Пример 20: Синтез I-18 (рацемический)

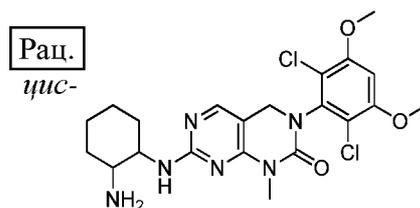


- 10 **[00404]** Соединение **I-18** получали, как описано в примере 21, с применением МХПБК вместо SO₂Cl₂ на стадии 1 (окисление МХПБК описано в примере 2, стадия 7). МС m/z: 476,4 (M+H⁺).

Пример 21: Синтез I-19, (рацемический)**Стадия 1: Промежуточное соединение 2**

- 5 [00405] К ледяному раствору **промежуточного соединения 1**, полученного, как описано в примере 2, с применением метиламина вместо 3-нитробензиламина на стадии 2 и при пропуске стадии 6, (250 мг, 0,72 ммоль) в MeCN (2 мл) и DXM (4 мл) добавляли сульфурилхлорид (0,12 мл, 1,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и водный слой экстрагировали DXM (30 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (2% смесью MeOH/DXМ) с получением 192 мг титульного соединения. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6): δ 2,96 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 4,03 (s, 6H), 4,81 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 8,64 (s, 1H).

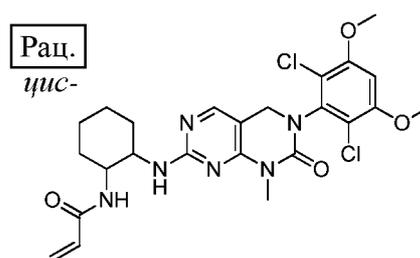
15 **Стадия 2: Промежуточное соединение 3**



[00406] К раствору **промежуточного соединения 2** (60,0 мг, 0,14 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли *цис*-циклогексан-1,2-диамин (47,7 мг, 0,42 ммоль) и ПТСК (12,0 мг, 0,07 ммоль). Реакционную смесь грели при 105°C в течение ночи. Смесь охлаждали до

5 комнатной температуры и добавляли воду, полученную смесь экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (10% смесью MeOH/ДХМ) с получением 73,9 мг титульного соединения. МС m/z: 481,3 (M+1)⁺

10 Стадия 3: I-19

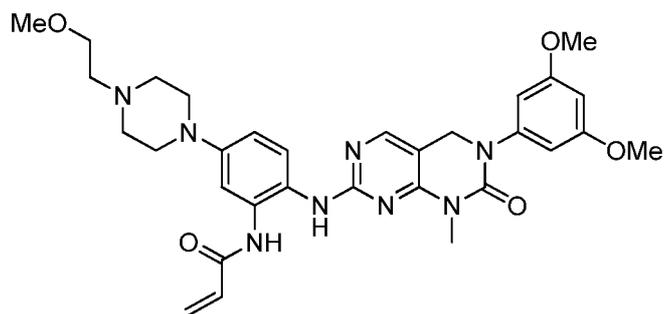


[00407] К ледяному раствору **промежуточного соединения 3** (73,9 мг, 0,15 ммоль) и DIPEA (39,7 мг, 0,31 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли акрилоилхлорид (16,7 мг, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакцию гасили

15 насыщенным водным раствором NaHCO₃ и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (5% смесью MeOH/ДХМ) с получением 40,7 мг титульного соединения. МС m/z: 535,3 (M+1)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,35-1,84 (m, 8H), 3,96 (s, 6H), 4,11-4,29 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 5,50-5,75 (m, 1H), 5,99-6,25 (m, 1H), 6,23-6,47 (m, 1H), 6,52-6,86 (m, 1H), 6,97-7,18 (m, 1H), 7,66-7,90 (m, 1H), 7,96-8,14 (m, 1H).

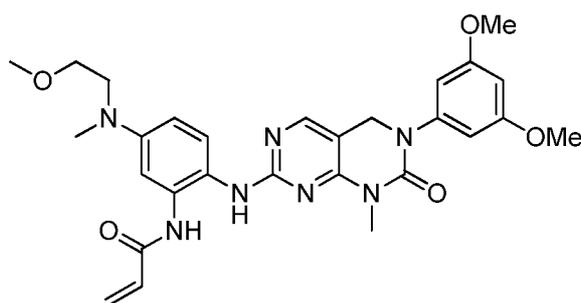
20

Пример 22: Синтез I-20



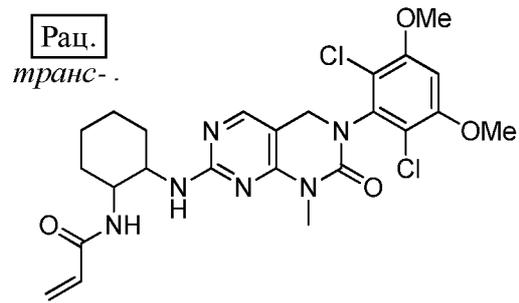
[00408] Титульное соединение получали, как описано в примере 17, с применением 1-(2-метоксиэтил)пиперазина вместо N-этилпиперидина на стадии 2 и промежуточного соединения 5 (из примера 1) вместо промежуточного соединения 6 на стадии 4. МС m/z: 5 603,3 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ: 7,94 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,00 (1H, dd), 6,54 (2H, s), 6,44 (2H, m), 6,39 (1H, m), 5,80 (1H, dd), 4,71 (2H, s), 3,79 (6H, s), 3,44 (5H, m), 3,31 (3H, s).

Пример 23: Синтез I-21



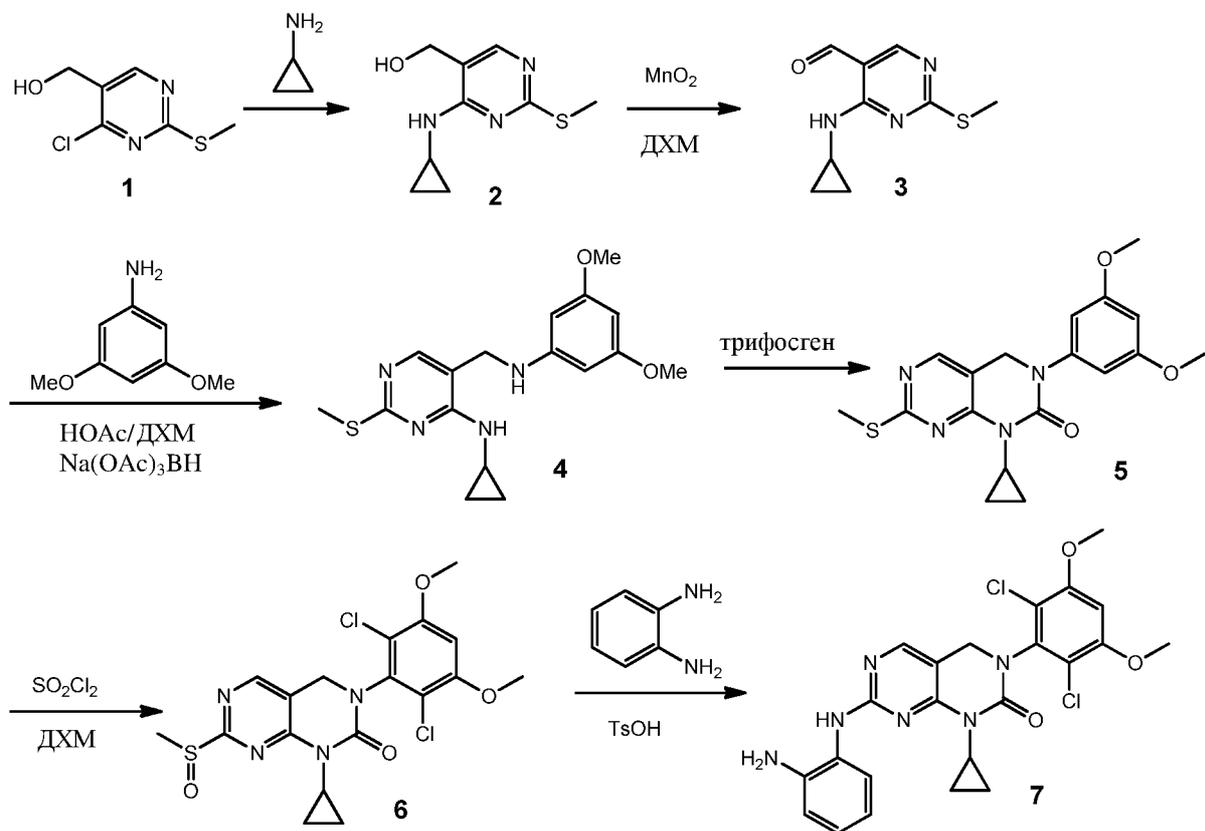
10 [00409] Титульное соединение получали, как описано в примере 17, с применением 2-метокси-N-метилэтанамина вместо N-этилпиперидина на стадии 2 и промежуточного соединения 5 (из примера 1) вместо промежуточного соединения 6 на стадии 4. МС m/z: 548,3 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ: 7,86 (1H, s), 7,39 (1H, d), 7,15 (1H, s), 6,85 (1H, dd), 6,53 (2H, m), 6,46 (1H, m), 6,35 (1H, m), 5,79 (1H, dd), 4,70 (2H, s), 3,77 (6H, s), 15 3,59 (2H, s), 3,38 (3H, s), 3,06 (3H, s).

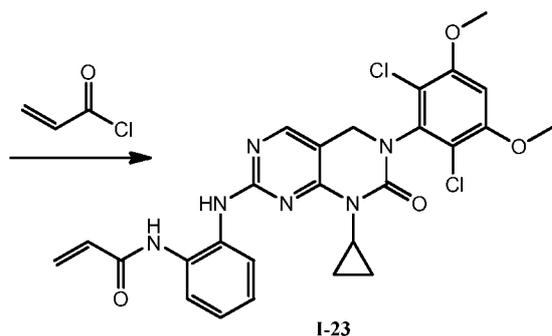
Пример 24: Синтез I-22 (рацемический)



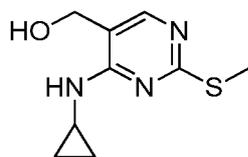
[00410] Соединение **I-22** получали, как описано в примере 21, с применением *транс*-циклогексан-1,2-диамина вместо *цис*-циклогексан-1,2-диамина на стадии 2. МС m/z : 535,3 ($M+H^+$).

5

Пример 25: Синтез I-23

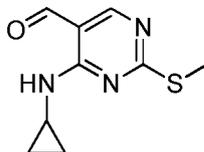


Стадия 1: Промежуточное соединение 2



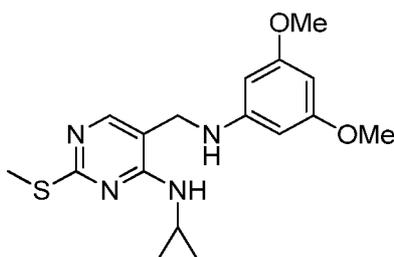
- 5 [00411] Раствор **промежуточного соединения 1** (750 мг, 3,93 ммоль) в циклопропанамине (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего раствор концентрировали, растирали с EtOAc и фильтровали с получением 700 мг титульного соединения. МС m/z: 212,1 (M+H)⁺

Стадия 2: Промежуточное соединение 3



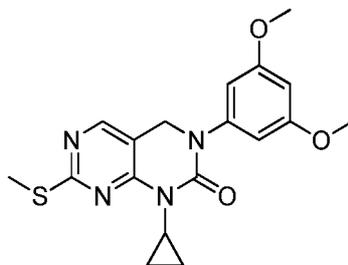
- 10 [00412] К раствору **промежуточного соединения 2** (700 мг, 3,32 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли оксид марганца (2,30 г, 26,4 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали ДХМ, фильтрат концентрировали с получением 550 мг титульного соединения. МС m/z: 210,2 (M+H)⁺

15 Стадия 3: Промежуточное соединение 4



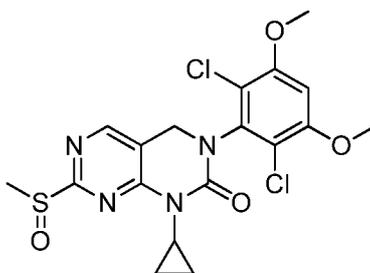
[00413] К раствору **промежуточного соединения 3** (550 мг, 2,63 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 3,5-диметоксианилин (480 мг, 3,14 ммоль) и уксусную кислоту (0,13 г, 2,17 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, а затем двумя порциями добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,55 г \times 2, 5,19 ммоль) с интервалом 5 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч, после чего реакцию гасили 1 М NaOH и смесь перемешивали в течение 15 мин. Водный слой экстрагировали ДХМ (50 мл \times 3) и объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (10% смесью EtOAc в ДХМ) с 10 получением 0,83 г титального соединения. МС m/z : 347,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Стадия 4: Промежуточное соединение 5

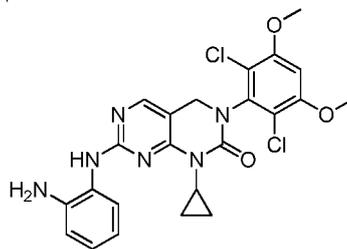


[00414] К раствору **промежуточного соединения 4** (830 мг, 2,41 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли трифосген (890 мг, 3,57 ммоль), а затем добавляли триэтиламин (1,20 г, 11,9 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем при температуре обратной конденсации в течение 3 ч. Реакцию гасили 1:1 смесью насыщенного водного раствора NaHCO_3 и H_2O (20 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (60 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт промывали гексаном с 20 получением 500 мг титального соединения. МС m/z : 373,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

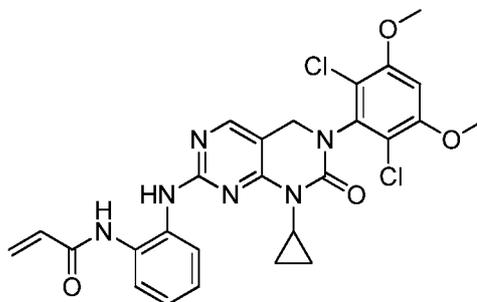
Стадия 5: Промежуточное соединение 6



[00415] К ледяному раствору **промежуточного соединения 5** (150 мг, 0,40 ммоль) в MeCN (6 мл) и ДХМ (12 мл) добавляли сульфурилхлорид (108 мг, 0,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и водную фазу экстрагировали ДХМ (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи преп. ТСХ (5% смесью MeOH в ДХМ) с получением 60 мг титульного соединения. MS m/z: 457,2 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 0,62-0,70 (m, 2H), 1,09-1,00 (m, 2H), 2,73-2,83 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 4,60-4,69 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 8,62 (s, 1H)

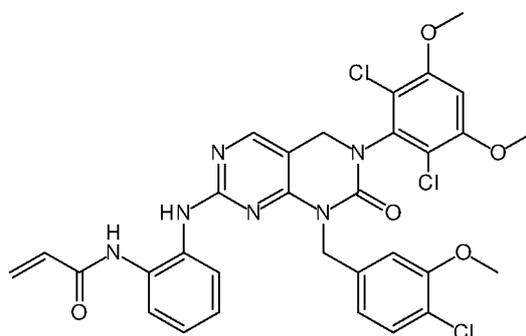
Стадия 6: Промежуточное соединение 7

[00416] К раствору **промежуточного соединения 6** (60 мг, 0,13 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли бензол-1,2-диамин (43 мг, 0,39 ммоль) и каталитическое количество ПТСК (2 мг). Полученную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи преп. ТСХ (2% смесью MeOH в ДХМ) с получением 30 мг титального соединения. МС m/z: 501,3 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 0,62 (d, 2H), 0,95 (d, 2H), 2,60 (dd, 1H), 3,95 (s, 6H), 4,39 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 6,47-6,63 (m, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,82-6,86 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 8,39 (s, 1H).

Стадия 7: I-23

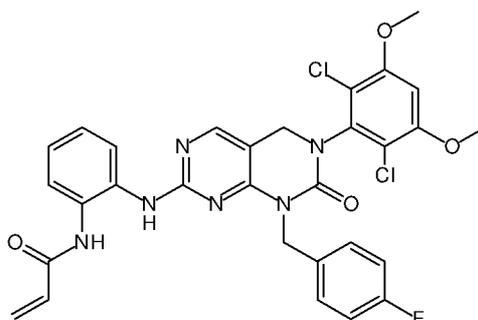
[00417] К раствору **промежуточного соединения 7** (30 мг, 0,06 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли DIPEA (15 мг, 0,12 ммоль) и смесь охлаждали до -78°C. К реакционной смеси добавляли акрилоилхлорид (6,5 мг, 0,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин, после чего реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃, смесь экстрагировали EtOAc и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи преп. ТСХ (3~4% смесью MeOH в ДХМ) с получением 20 мг титального соединения. МС m/z: 555,3 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 0,55-0,67 (m, 2H), 0,96 (q, 2H), 2,61-2,64 (m, 1H), 3,95 (s, 6H), 4,41 (s, 2H), 5,78 (dd, 1H), 6,28 (dd, 1H),

6,52 (dd, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,17-7,24 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,83 (s, 1H).

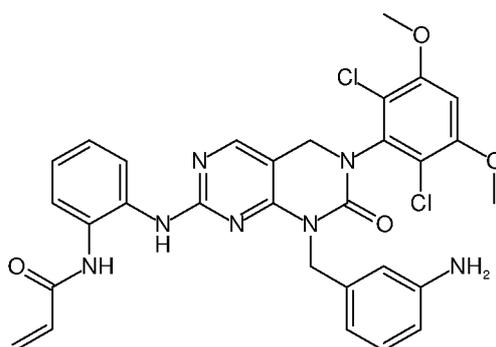
Пример 26: Синтез I-24

[00418] Соединение **I-24** получали, как описано в примере 25, с применением (4-хлор-3-метоксифенил)метанамина вместо циклопропанамина на стадии 2. МС m/z: 669,4 (M+H⁺).

5

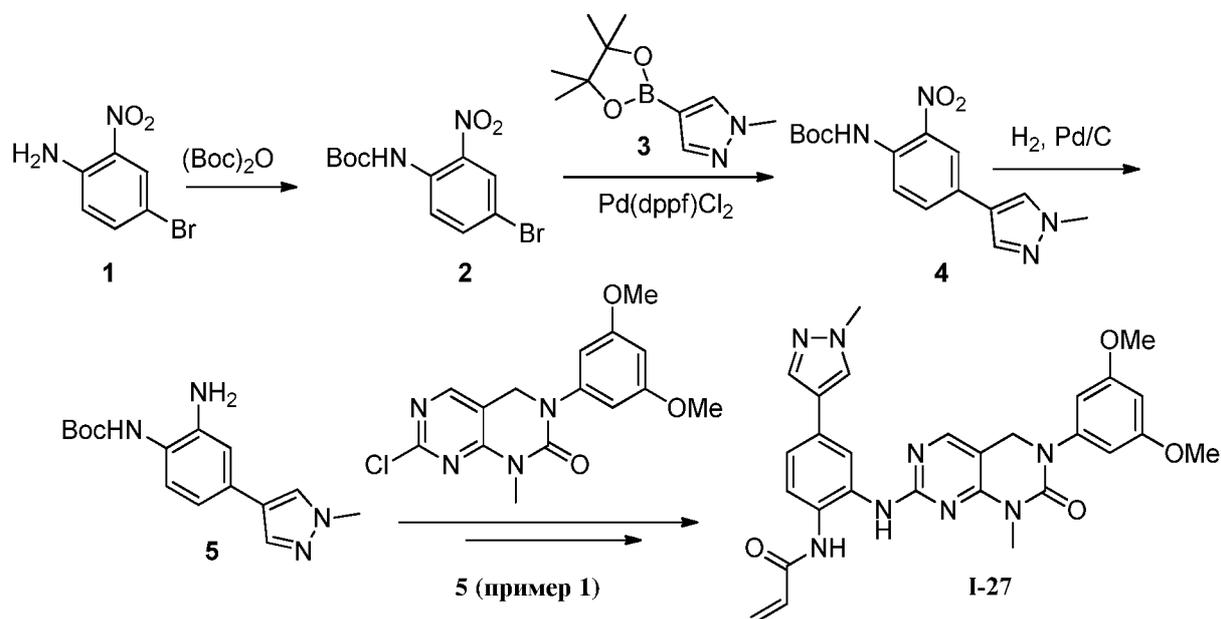
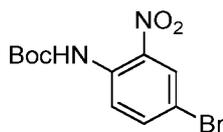
Пример 27: Синтез I-25

[00419] Соединение **I-25** получали, как описано в примере 25, с применением (4-фторфенил)метанамина вместо циклопропанамина на стадии 2. МС m/z: 623,3 (M+H⁺).

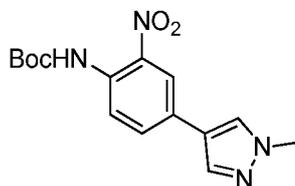
Пример 28: Синтез I-26

10

[00420] Соединение **I-26** получали, как описано в различных стадиях примера 3, но в следующем порядке: стадия 1, стадия 6, стадия 3. МС m/z: 620,4 (M+H⁺).

Пример 29: Синтез I-27**Стадия 1: Промежуточное соединение 2**

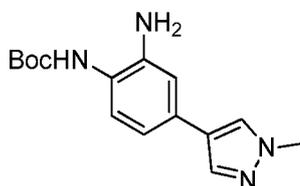
- 5 [00421] К раствору **промежуточного соединения 1** (466 мг, 2,15 ммоль) в ДМФ (6,0 мл) добавляли $(\text{Boc})_2\text{O}$ (515 мг, 2,36 ммоль) и ДМАП (20 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ДМФ удаляли при пониженном давлении и продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением 480 мг титульного соединения. МС m/z : 317,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10 Стадия 2 Промежуточное соединение 4

- [00422] **Промежуточное соединение 2** (90 мг, 0,28 ммоль), промежуточное соединение 3 (120 мг, 0,58 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (22,0 мг, 0,03 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (5 мл) и 2 М водном растворе Na_2CO_3 (1,2 мл). Смесь грели при 110°C в течение 30 мин.
- 15 Реакционную смесь разбавляли EtOAc , промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в

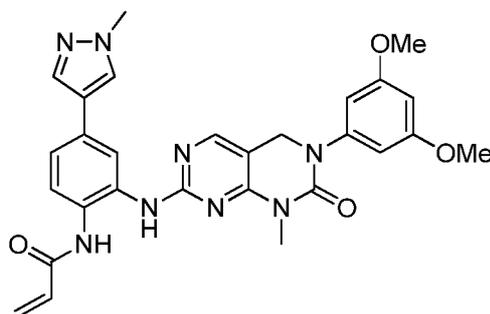
вакууме. Остаток подвергали флэш-хроматографии на силикагеле с получением 47 мг титульного соединения. МС m/z: 319,2 (M+H⁺).

Стадия 3 Промежуточное соединение 4



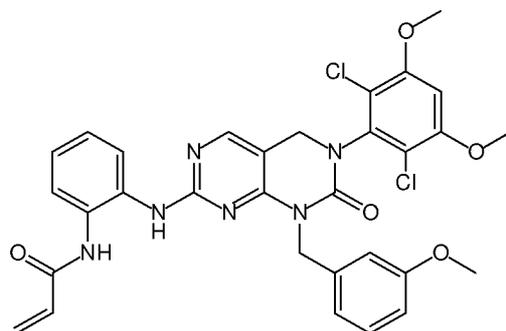
- 5 [00423] Промежуточное соединение 4 (47,0 мг, 0,15 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл), к которому добавляли 10 масс.% Pd/C (20 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ из баллона в течение 3,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме с получением титульного соединения (количественный выход), которое использовали непосредственно. МС m/z: 288,1 (M+H⁺).

I-27



- 15 [00424] Титульное соединение получали, как описано в примере 5, с применением общего промежуточного соединения 5 из примера 1. МС m/z: 541,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ: 7,92 (1H, s), 7,31 (2H, m), 7,18 (2H, m), 6,92 (1H, m), 6,86 (1H, s), 6,53 (2H, m), 6,46 (1H, dd), 5,44 (1H, dd), 5,01 (2H, s), 4,89 (6H, s), 4,64 (1H, m), 4,57 (1H, s), 3,93 (3H, s), 3,87 (2H, m), 3,29 (1H, m).

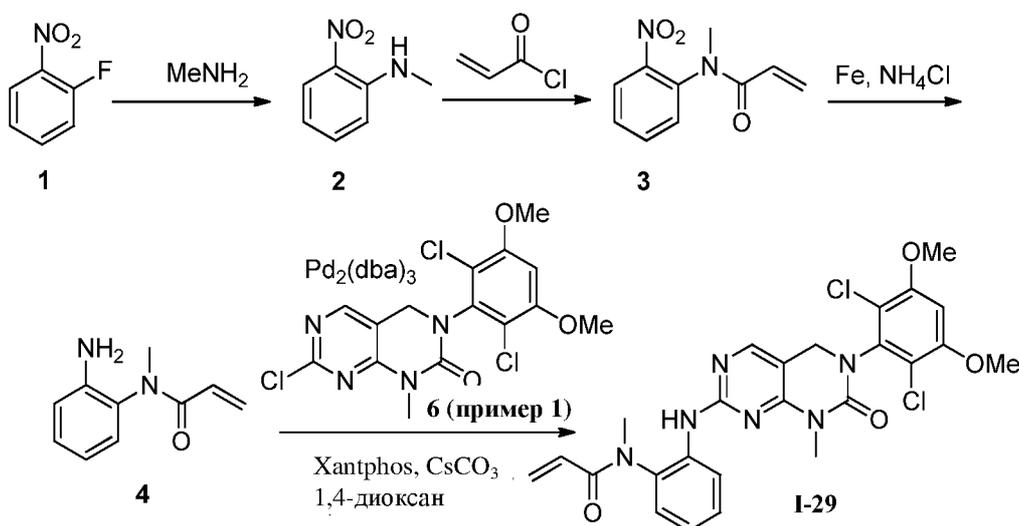
Пример 30: Синтез I-28



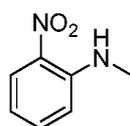
[00425] Соединение **I-28** получали, как описано в примере 5. Исходное вещество получали с применением (3-метоксифенил)метанамина вместо метиламина. МС m/z : 654,5 ($M+H^+$).

5

Пример 31: Синтез I-29



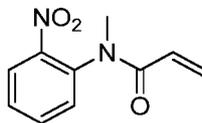
Стадия 1: Промежуточное соединение 2



[00426] Раствор **промежуточного соединения 1** (3,0 г, 21,3 ммоль) в метанамина (этанольный раствор, 30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли водный раствор NaHCO_3 (50 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 3,53 г титального

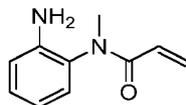
соединения. ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3) : δ 3,03 (d, 3H), 6,63-6,67 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,99 (шир, s, 1H), 8,17 (dd, 1H).

Стадия 2: Промежуточное соединение 3



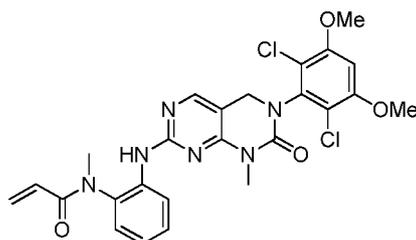
5 [00427] К раствору **промежуточного соединения 3** (500 мг, 3,29 ммоль) и DIPEA (900 мг, 7,0 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли акрилоилхлорид (1,92 г, 21,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Смесь распределяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяли, промывали водой и соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 , неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя 6% смесью MeOH в ДХМ) с получением 583 мг титульного соединения. MS m/z: 207,2 ($\text{M}+1$)⁺. ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3) : δ 3,32 (s, 3H), 5,53 (d, 1H), 5,82-5,89 (m, 1H), 6,37 (d,1H), 7,37 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,67-7,71 (m, 1H), 8,01 (d, 1H).

Стадия 3: Промежуточное соединение 4



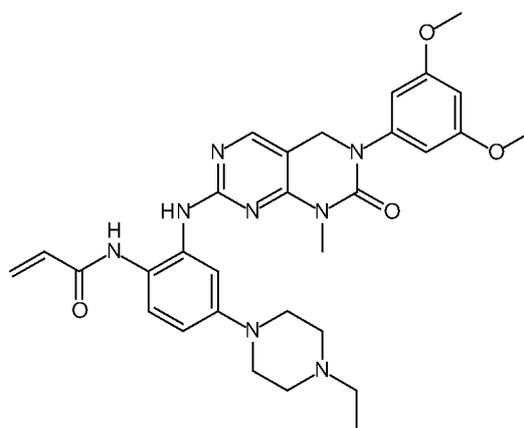
15 [00428] Смесь **промежуточного соединения 3** (200 мг, 0,97 ммоль) и Fe (272 мг, 4,85 ммоль) в водном растворе NH_4Cl (3 мл) и EtOH (6 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Твердые вещества удаляли при помощи фильтрования и фильтрат концентрировали. Остаток разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3), органический слой промывали соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя 5% смесью MeOH в ДХМ) с получением 105 мг титульного соединения. MS m/z: 177,2 ($\text{M}+1$)⁺. ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3) : δ 3,26 (s, 3H), 3,76 (br, 2H), 5,52 (dd, 1H), 6,07 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,74-6,80 (m, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,26 (s, 1H).

25 **Стадия 4: I-29**



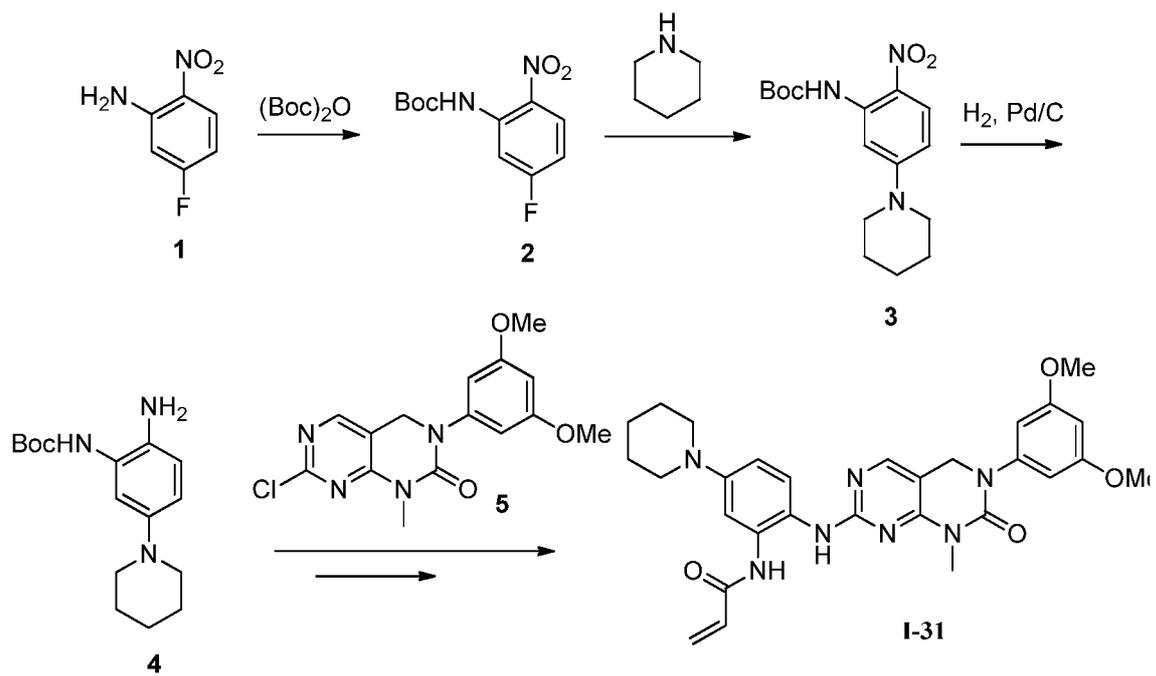
- [00429] Смесь **промежуточного соединения 6** из примера 1 (100 мг, 0,24 ммоль), **промежуточного соединения 4** (44 мг, 0,24 ммоль), Cs₂CO₃ (162 мг, 0,48 ммоль), Pd₂(dba)₃ (21,4 мг, 0,038 ммоль) и Xantphos (43,0 мг, 0,076 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали при 95°C в атмосфере N₂ в течение 5 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Остаток распределяли между EtOAc и водой и органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя 50% смесью EtOAc в гексане) с получением 29,8 мг титульного соединения. МС m/z: 543,3 (M+1)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 3,15 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 4,00 (s, 6H), 4,52 (s, 2H), 5,34-5,57 (m, 1H), 5,88-6,16 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,34-7,43 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,76 (s, 1H).

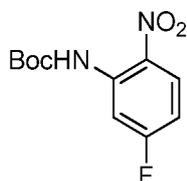
Пример 32: Синтез I-30



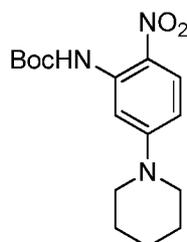
- [00430] Соединение **I-30** получали, как описано в примере 17, с применением промежуточного соединения 5 (из примера 1) вместо промежуточного соединения 6. МС m/z: 573,5 (M+H⁺).

Пример 33: Синтез I-31

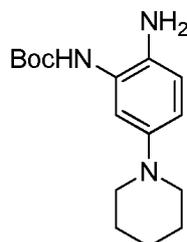


Стадия 1: Промежуточное соединение 2

- 5 [00431] К раствору **промежуточного соединения 1** (2,34 г, 15,0 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляли (Вос)₂О (6,60 г, 30,3 ммоль) и ДМАП (600 мг, 4,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ДМФ удаляли при пониженном давлении и титульное соединение выделяли при помощи хроматографии на силикагеле. МС m/z: 257,2 (M+H⁺).

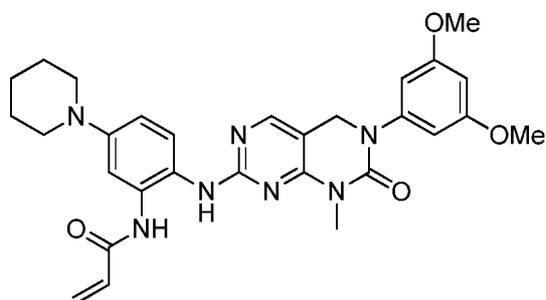
Стадия 2: Промежуточное соединение 3

- 10 [00432] **Промежуточное соединение 2** (660 мг, 2,57 ммоль) и пиперидин (0,65 мл, 6,60 ммоль) объединяли в ДМФ (6,0 мл). Реакционную смесь грели при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле с получением 660 мг титульного соединения. МС m/z: 322,3 (M+H⁺).

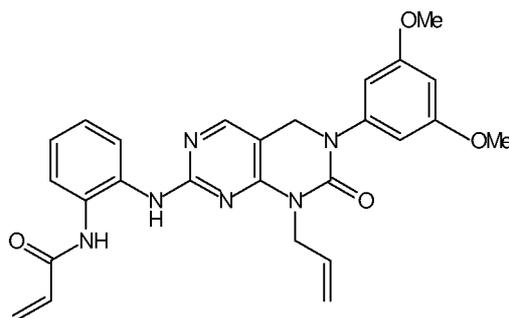
Стадия 3: Промежуточное соединение 4

- 20 [00433] **Промежуточное соединение 3** (660 мг, 2,06 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл), к которому добавляли 10 масс.% Pd/C (100 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере Н₂ из баллона в течение 4,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (колич.) использовали без очистки непосредственно на следующей стадии. МС m/z: 292,1 (M+H)⁺.

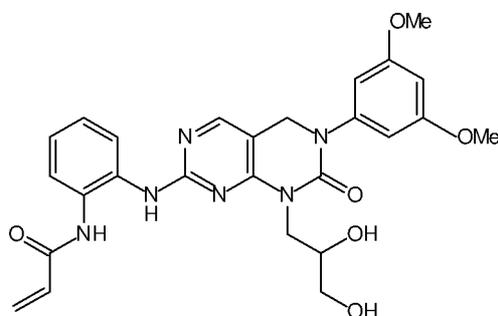
I-31



[00434] Титульное соединение получали из **промежуточного соединения 4** и **промежуточного соединения 5** (из примера 1) с применением способа, описанного в примере 5. МС m/z : 544,3 ($M+H^+$). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ : 8,65 (1H, s), 8,24 (1H, s), 7,71 (1H, m), 7,44 (1H, m), 6,41 (5H, m), 5,79 (1H, dd), 4,65 (2H, s), 3,77 (6H, s), 3,39 (4H, m), 3,34 (3H, s), 2,00 (4H, m), 1,67 (2H, m).

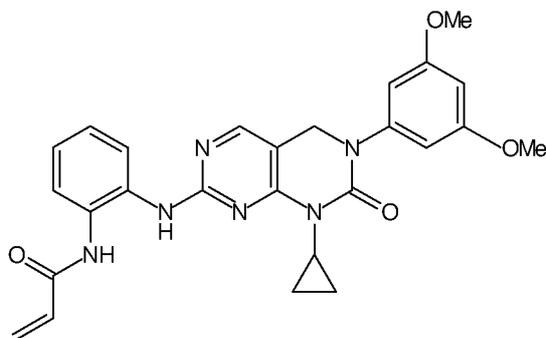
Пример 34: Синтез I-32

10 [00435] Соединение **I-32** получали, как описано в примере 25, с применением аллиламина вместо циклопропанамина на стадии 1 и МХПБК вместо SO_2Cl_2 на стадии 5 (окисление МХПБК описано в примере 2, стадия 7). МС m/z : 487,1 ($M+H^+$).

Пример 35: Синтез I-33

[00436] Соединение **I-33** получали, как описано в примере 25, с применением 3-аминопропан-1,2-диола вместо циклопропанамина на стадии 1 и МХПБК вместо SO_2Cl_2 на стадии 5 (окисление МХПБК описано в примере 2, стадия 7). МС m/z: 521,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

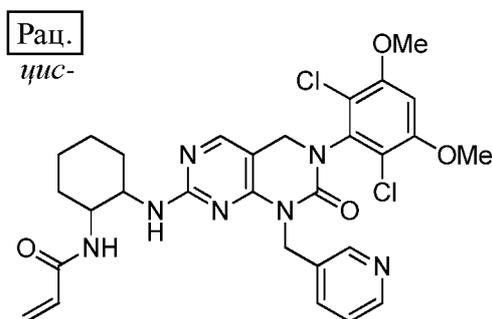
Пример 36: Синтез I-34



5

[00437] Соединение **I-34** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением циклопропанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 487,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

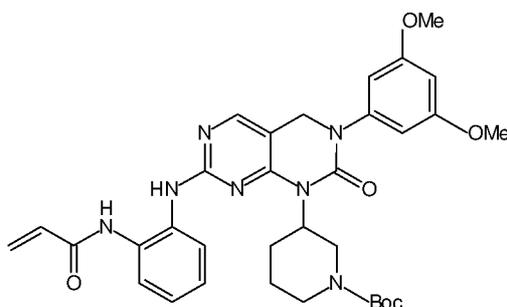
Пример 37: Синтез I-35 (рацемический)



10

[00438] Соединение **I-35** получали, как описано в примере 21. Исходное вещество получали, как описано в примере 2, с применением пиридин-3-илметанамина вместо 3-нитробензиламина на стадии 2. МС m/z: 612,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 38: Синтез I-36

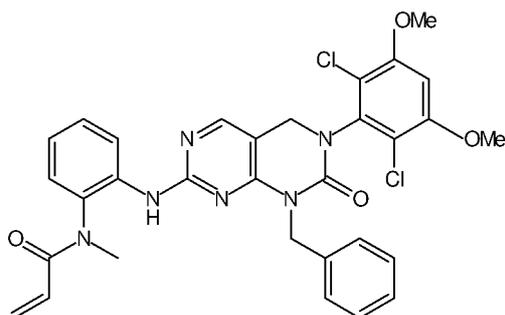


15

[00439] Соединение **I-36** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 2, с применением *трет*-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо 3-нитробензиламина на стадии 2 и при пропуске стадии 6. МС m/z : 630,3 ($M+H^+$).

5

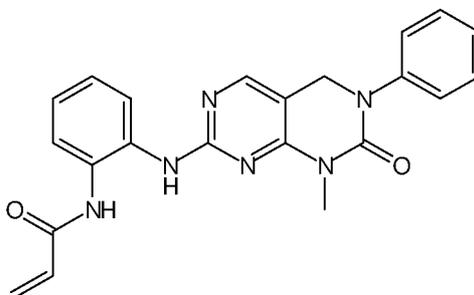
Пример 39: Синтез I-37



[00440] Соединение **I-37** получали, как описано в примере 5, с применением *трет*-бутил(2-аминофенил)(метил)карбамата вместо 1,2-бензолдиамина на стадии 1. Перед стадией 2 проводили стадию снятия BOC-защиты (как описано в примере 3, стадия 5). МС m/z : 619,4 ($M+H^+$).

10

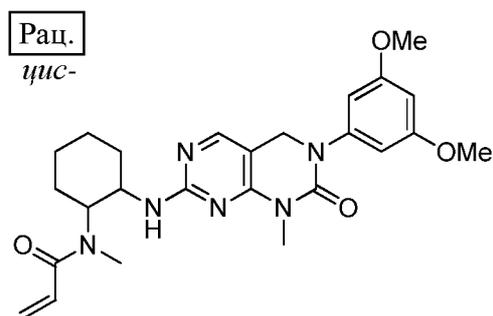
Пример 40: Синтез I-38



[00441] Соединение **I-38** получали, как описано в примере 53, с применением анилина вместо циклопропанамина на стадии 1. МС m/z : 401,3 ($M+H^+$).

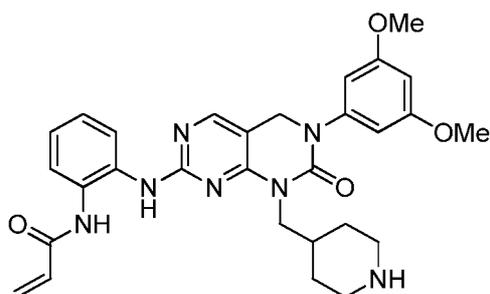
15

Пример 41: Синтез I-39 (рацемический)



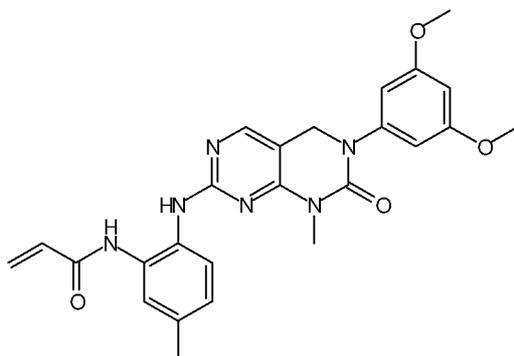
[00442] Соединение **I-39** получали, как описано в примере 21, с применением МХПБК вместо SO_2Cl_2 на стадии 1 (окисление МХПБК описано в примере 2, стадия 7) и *трет*-бутил(*цис*-2-аминоциклогексил)(метил)карбамата вместо *цис*-циклогексан-1,2-диамина на стадии 2. Перед стадии 3 проводили стадию снятия ВОС-защиты (как описано в примере 3, стадия 5). МС m/z : 481,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 42: Синтез I-40

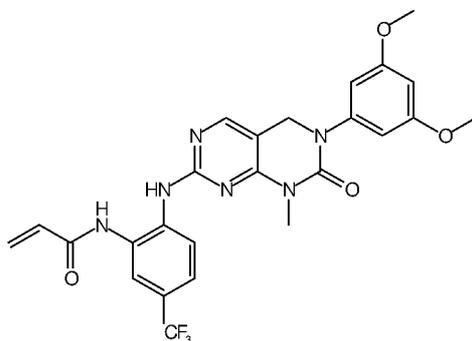


[00443] Титульное соединение получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 2, с применением *трет*-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо 3-нитробензиламина на стадии 2 и при пропуске стадии 6. Конечное снятие ВОС-защиты проводили, как описано в примере 3, стадия 5. МС m/z : 544,3 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ : 8,02 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,36 (2H, m), 6,53 (2H, s), 6,46 (1H, m), 6,36 (1H, dd), 5,80 (1H, dd), 4,73 (2H, s), 3,82 (2H, d), 3,77 (6H, s), 3,30 (2H, s), 2,81 (2H, t), 1,92 (1H, m), 1,68 (2H, m), 1,30 (2H, q).

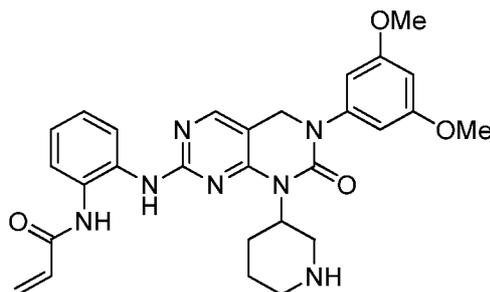
Пример 43: Синтез I-41



[00444] Соединение **I-41** получали, как описано в примере 7, с применением *tert*-бутил(2-амино-5-метилфенил)карбамата вместо 1,2-бензолдиамина на стадии 1. Перед стадией 2 проводили стадию снятия BOC-защиты (как описано в примере 3, стадия 5). МС
5 m/z: 475,4 (M+H⁺).

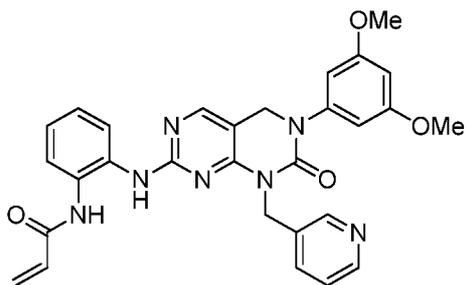
Пример 44: Синтез I-42

- [00445] Соединение **I-42** получали, как описано в примере 7, с применением *трет*-бутил(2-амино-5-трифторметилфенил)карбамата вместо 1,2-бензолдиамина на стадии 1.
- 5 Перед стадией 2 проводили стадию снятия ВОС-защиты (как описано в примере 3, стадия 5). МС m/z : 529,4 ($M+H^+$).

Пример 45: Синтез I-43

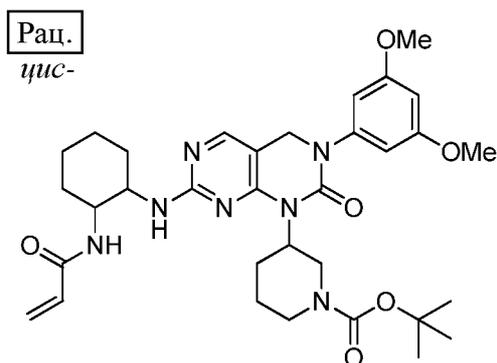
- [00446] Титульное соединение получали, как описано в примере 7. Исходное вещество
- 10 получали, как описано в примере 2, с применением *трет*-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо 3-нитробензиламина на стадии 2 и при пропуске стадии 6. Конечное снятие ВОС-защиты проводили, как описано в примере 3, стадия 5. МС m/z : 530,2 ($M+H^+$).
- 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ : 7,87 (1H, s), 7,68 (1H, m), 7,43 (1H, m), 7,24 (1H, m), 7,18 (2H, m), 6,32 (4H, m), 5,68 (1H, dd), 4,85 (1H, m), 4,52 (2H, s), 4,13 (1H, m), 3,70 (6H, s), 3,30 (3H, m),
- 15 2,39 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,88 (2H, m).

Пример 46: Синтез I-44



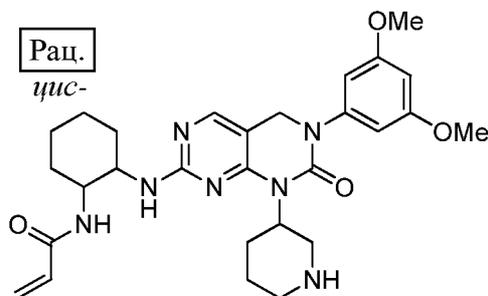
- [00447]** Титульное соединение получали, как описано в примере 5. Промежуточное соединение 1 получали, как описано в примере 1, с применением пиридин-3-илметанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 538,3 ($M+H^+$). 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ : 8,62 (2H, m), 8,23 (1H, d), 8,05 (1H, s), 7,78 (1H, m), 7,65 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,31 (2H, m), 6,55 (2H, s), 6,46 (1H, s), 6,36 (2H, m), 5,77 (1H, dd), 5,22 (2H, dd), 4,75 (2H, s), 3,77 (6H, s).

Пример 47: Синтез I-45 (рацемический)



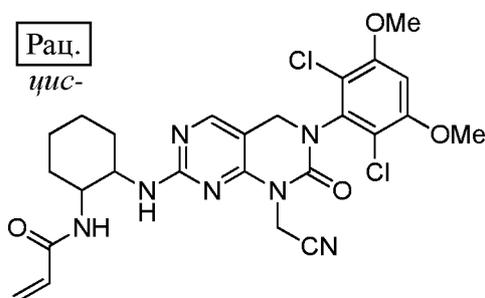
- 10 **[00448]** Соединение **I-45** получали, как описано в примере 10. Исходное вещество получали, как описано в примере 2, с применением *трет*-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо 3-нитробензиламина на стадии 2 и при пропуске стадии 6. МС m/z : 636,3 ($M+H^+$).

Пример 48: I-46 (рацемический)



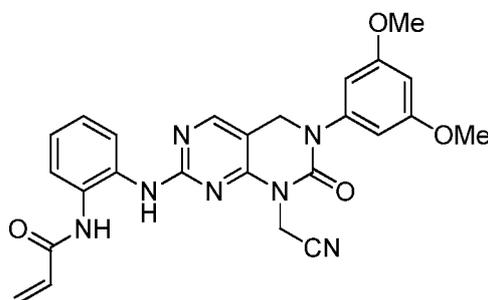
[00449] Титульное соединение получали, как описано в примере 21, с применением МХПБК вместо SO_2Cl_2 на стадии 1 (окисление МХПБК описано в примере 2, стадия 7). Исходное вещество получали, как описано в примере 2, с применением *трет*-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо 3-нитробензиламина на стадии 2 и при пропуске 5 стадии 6. Конечное снятие ВОС-защиты проводили, как описано в примере 3, стадия 5. МС m/z : 536,3 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ : 7,98 (1H, s), 6,51 (2H, s), 6,46 (1H, s), 6,17 (2H, m), 5,62 (1H, dd), 5,03 (1H, m), 4,62 (2H, m), 4,28 (1H, m), 3,93 (1H, m), 3,77 (6H, s), 3,40 (2H, m), 2,94 (1H, m), 2,59 (1H, m), 2,10 (2H, m), 1,96 (2H, m), 1,77 (6H, m), 1,54 (2H, m).

10

Пример 49: I-47, (рацемический)

[00450] Титульное соединение получали, как описано в примере 21. Исходное вещество получали, как описано в примере 2, с применением 2-аминоацетонитрила вместо 3-нитробензиламина на стадии 2. МС m/z : 560,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ : 8,07 (1H, s), 6,92 (1H, s), 6,33 (1H, m), 6,18 (1H, dd), 5,63 (1H, dd), 5,01 (2H, s), 4,61 (2H, s), 4,48 (2H, m), 3,97 (6H, s), 1,79 (6H, m), 1,55 (2H, m).

15

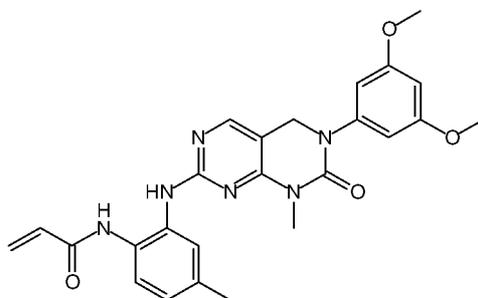
Пример 50: I-48,

[00451] Титульное соединение получали, как описано в примере 4. Исходное вещество получали, как описано в примере 2, с применением 2-аминоацетонитрила вместо 3-нитробензиламина на стадии 2 и при пропуске стадии 6. МС m/z : 486,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР

20

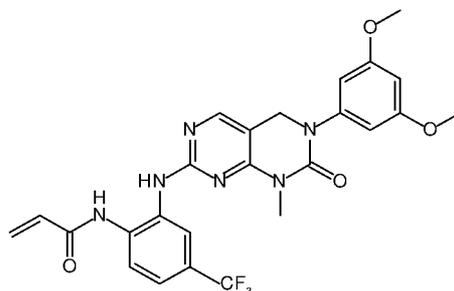
(400 МГц, CD₃OD): δ : 8,06 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,32 (2H, m), 6,56 (2H, s), 6,47 (3H, m), 5,79 (1H, dd), 4,7 (2H, s), 4,72 (2H, s), 3,77 (6H, s).

Пример 51: Синтез I-49



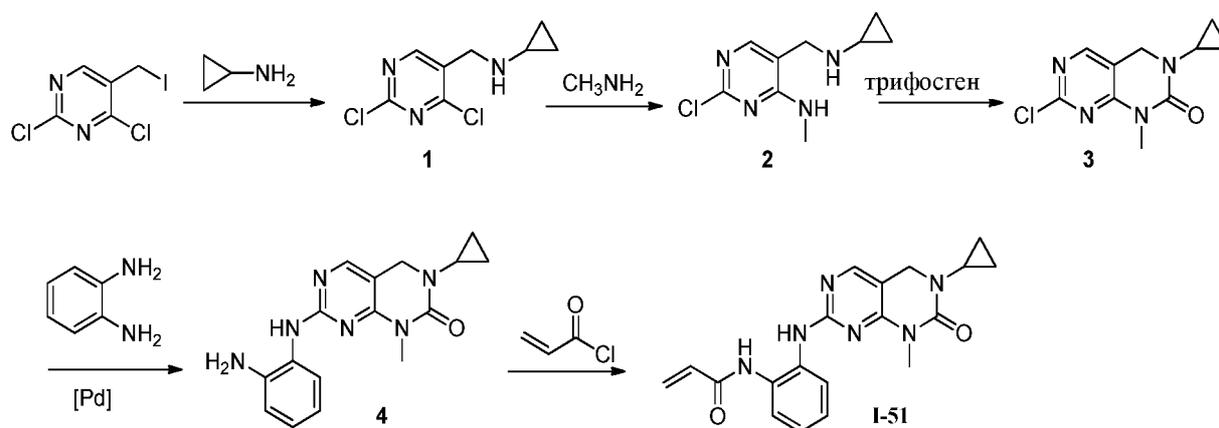
- 5 [00452] Соединение **I-49** получали, как описано в примере 7, с применением *tert*-бутил(2-амино-5-метилфенил)карбамата вместо 1,2-бензолдиамина на стадии 1. Перед стадией 2 проводили стадию снятия ВОС-защиты (как описано в примере 3, стадия 5). МС m/z : 475,4 ($M+H^+$).

Пример 52: Синтез I-50

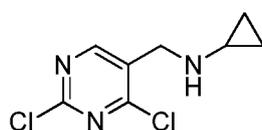


- 10 [00453] Соединение **I-50** получали, как описано в примере 7, с применением *tert*-бутил(2-амино-5-трифторметилфенил)карбамата вместо 1,2-бензолдиамина на стадии 1. Перед стадией 2 проводили стадию снятия ВОС-защиты (как описано в примере 3, стадия 5). МС m/z : 529,4 ($M+H^+$).

- 15 **Пример 53: I-51**

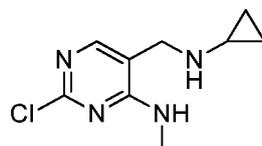


Стадия 1: Промежуточное соединение 1



- 5 [00454] К раствору 2,4-дихлор-5-(йодметил)пиримидин (1,70 г, 5,88 ммоль) в MeCN (5 мл) и толуоле (15 мл) добавляли водный раствор NaOH (1,5 мл, 5,88 ммоль), циклопропанамин (580 мг, 5,88 ммоль) в смеси MeCN (6 мл)/толуол (6 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Смесь распределяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 30% смесью EtOAc в гексане) с получением 540 мг титульного соединения. MS m/z: 218,2 (M+1)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) : δ 0,40-0,54 (m, 4H), 2,13-2,18 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 8,62 (s, 1H)

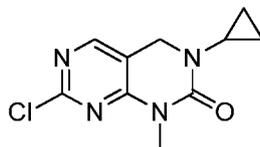
Стадия 2: Промежуточное соединение 2



- 15 [00455] Раствор промежуточного соединения 1 (540 мг, 2,55 ммоль) в метанамине (этанольный раствор, 10 мл) перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Остаток распределяли между EtOAc и водой и органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5% смесью MeOH в ДХМ) с получением 350 мг титульного
- 20

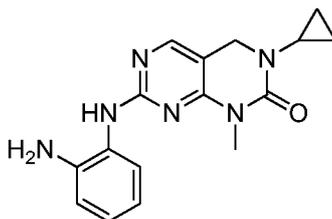
соединения. MS m/z: 213,3 (M+1)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) : δ 0,29~0,33 (m, 2H), 0,45-0,50 (m, 2H), 2,08-2,13 (m, 1H), 2,98 (d, 3H), 3,74 (s, 2H), 7,17 (шир, 1H), 7,75 (s, 1H).

Стадия 3: Промежуточное соединение 3



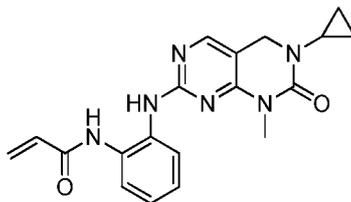
- 5 [00456] Смесь **промежуточного соединения 2** (100 мг, 0,47 ммоль), трифосгена (83 мг, 0,28 ммоль), ТЭА (95 мг, 0,94 ммоль) в ТГФ (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь распределяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 2% смесью MeOH в ДХМ) с
10 получением 60 мг титульного соединения. MS m/z: 239,3 (M+1)⁺.

Стадия 4: Промежуточное соединение 4



- [00457] Смесь **промежуточного соединения 3** (60 мг, 0,25 ммоль), бензол-1,2-диамина (32,7 мг, 0,30 ммоль), Cs₂CO₃ (164 мг, 0,50 ммоль), Pd₂(dba)₃ (21,7 мг, 0,038 ммоль) и Хантфос (43,7 мг, 0,076 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5% смесью MeOH в ДХМ) с
20 получением 39 мг титульного соединения. MS m/z: 311,3 (M+1)⁺

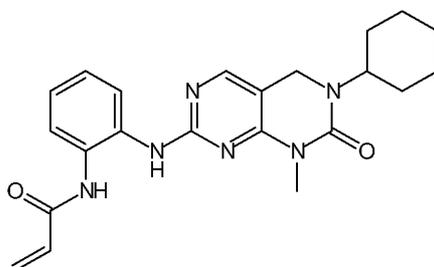
Стадия 5: I-51



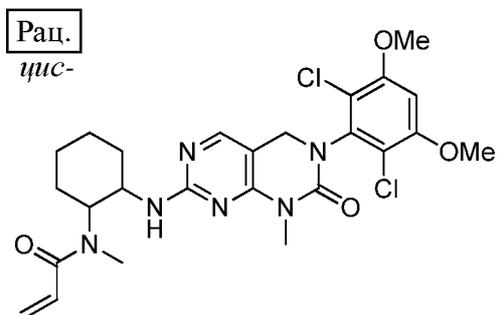
[00458] К раствору **промежуточного соединения 4** (39 мг, 0,13 ммоль) и DIPEA (38,7 мг, 0,3 ммоль) в ТГФ (5 мл) при -78°C добавляли акрилоилхлорид (13,6 г, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5% смесью MeOH в ДХМ) с получением 9,3 мг титульного соединения. MS m/z: 365,4 (M+1)⁺. ¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,63-0,71 (m, 2H), 0,88 (q, 2H), 2,62-2,69 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 5,71 (d, 1H), 6,21 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,28 (шир, s, 1H), 7,50 (шир, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,38 (шир, s, 1H).

10

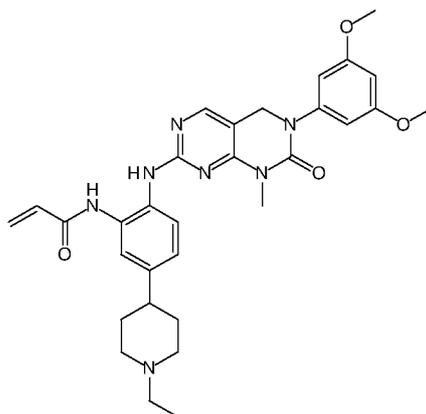
Пример 54: Синтез I-52



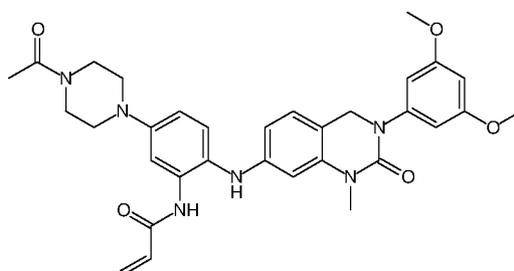
[00459] Соединение **I-52** получали, как описано в примере 53, с применением циклогексанамина вместо циклопропанамина на стадии 1. MS m/z: 407,4 (M+H⁺).

Пример 55: Синтез I-53

[00460] Соединение **I-53** получали, как описано в примере 21, с применением *трет*-бутил(*цис*-2-аминоциклогексил)(метил)карбамата вместо *цис*-циклогексан-1,2-диамина на стадии 2. Перед стадией 3 проводили стадию снятия ВОС-защиты (как описано в примере 3, стадия 5). МС m/z: 549,5 (M+H⁺).

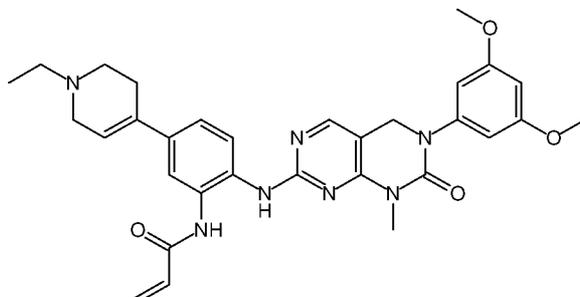
Пример 56: Синтез I-54

[00461] Соединение **I-54** получали, как описано в примере 17, с применением *трет*-бутил(2-амино-5-(1-этилпиперидин-4-ил)фенил)карбамата вместо промежуточного соединения 3. МС m/z: 572,6 (M+H⁺).

Пример 57: Синтез I-55

[00462] Соединение **I-55** получали, как описано в примере 17, с применением *трет*-бутил(5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-аминофенил)карбамата вместо промежуточного соединения 3. МС m/z: 587,5 (M+H⁺).

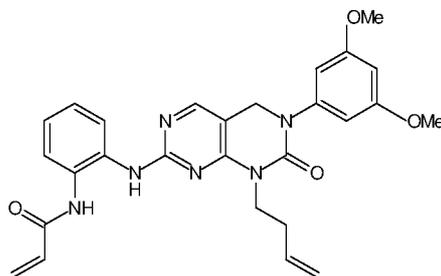
Пример 58: Синтез I-56



5

[00463] Соединение **I-56** получали, как описано в примере 17, с применением *трет*-бутил(2-амино-5-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)карбамата вместо промежуточного соединения 3. МС m/z: 570,6 (M+H⁺).

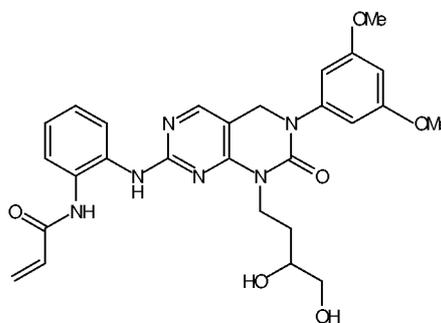
Пример 59: Синтез I-57



10

[00464] Соединение **I-57** получали, как описано в примере 25, с применением бут-3-ен-1-амина вместо циклопропанамина на стадии 1 и МХПБК вместо SO₂Cl₂ на стадии 5 (окисление МХПБК описано в примере 2, стадия 7). МС m/z: 501,1 (M+H⁺).

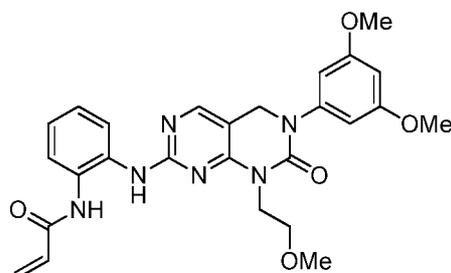
Пример 60: Синтез I-58



15

[00465] Соединение **I-58** получали, как описано в примере 25, с применением 4-аминобутан-1,2-диола вместо циклопропанамина на стадии 1 и МХПБК вместо SO₂Cl₂ на стадии 5 (окисление МХПБК описано в примере 2, стадия 7). МС m/z: 535,1 (M+H⁺).

Пример 61: I-59

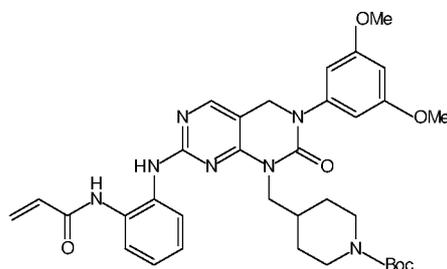


5

[00466] Титульное соединение получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 2-метоксиэтанамина вместо метиламина на стадии 5 и при пропуске стадии 6. МС m/z: 505,3 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ: 7,97 (1H, s), 7,67 (1H, m), 7,56 (1H, m), 7,34 (2H, m), 6,53 (2H, s), 6,46 (2H, m), 6,39 (1H, m), 5,80 (1H, dd), 4,70 (2H, s), 4,20 (2H, t), 3,77 (6H, s), 3,57 (2H, t), 3,25 (3H, s).

10

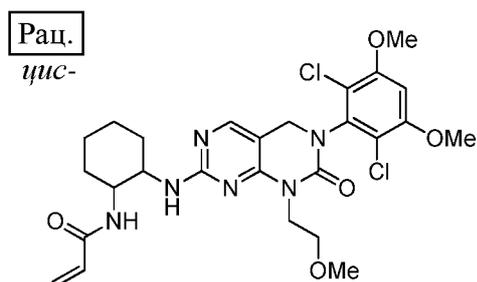
Пример 62: Синтез I-60



[00467] Соединение **I-60** получали, как описано в примере 25, с применением *tert*-бутил-4-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилата вместо циклопропанамина на стадии 1 и МХПБК вместо SO₂Cl₂ на стадии 5 (окисление МХПБК описано в примере 2, стадия 7). МС m/z: 644,7 (M+H⁺).

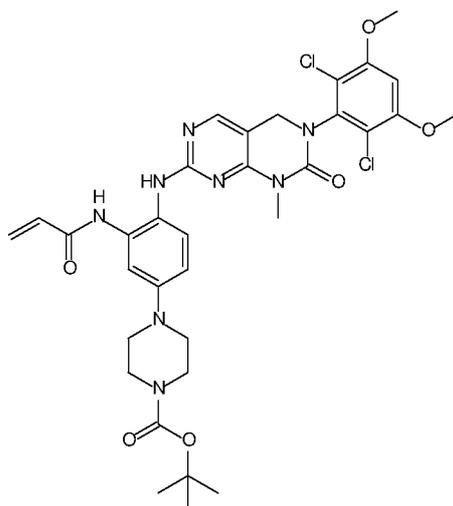
15

Пример 63: I-61, (рацемический)



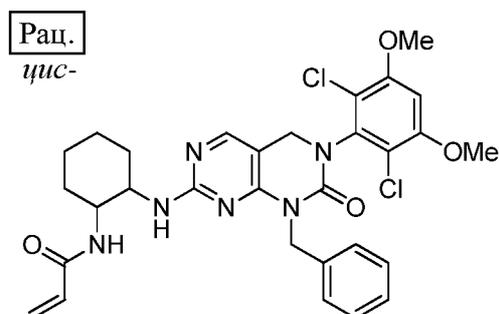
[00468] Титульное соединение получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 2-метоксиэтанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 579,2 ($M+H^+$). 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ : 7,97 (1H, s), 6,91 (1H, s), 6,34 (1H, m), 6,17 (1H, dd), 5,63 (1H, d), 4,59 (2H, m), 4,48 (1H, шир s), 4,37 (1H, шир s), 4,29 (2H, m), 3,97 (6H, s), 3,48(2H, s), 3,35 (3H, s), 1,76 (6H, m).

Пример 64: Синтез I-62

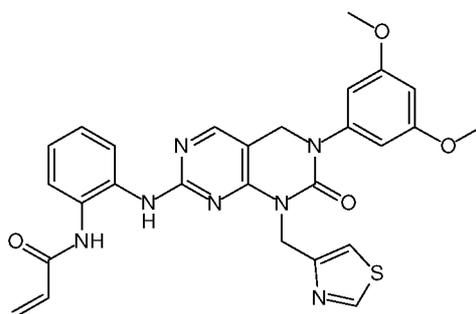


[00469] Соединение **I-62** получали, как описано в примере 17, с применением *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилата вместо *N*-этилпиперазина на стадии 2. МС m/z : 713,5 ($M+H^+$).

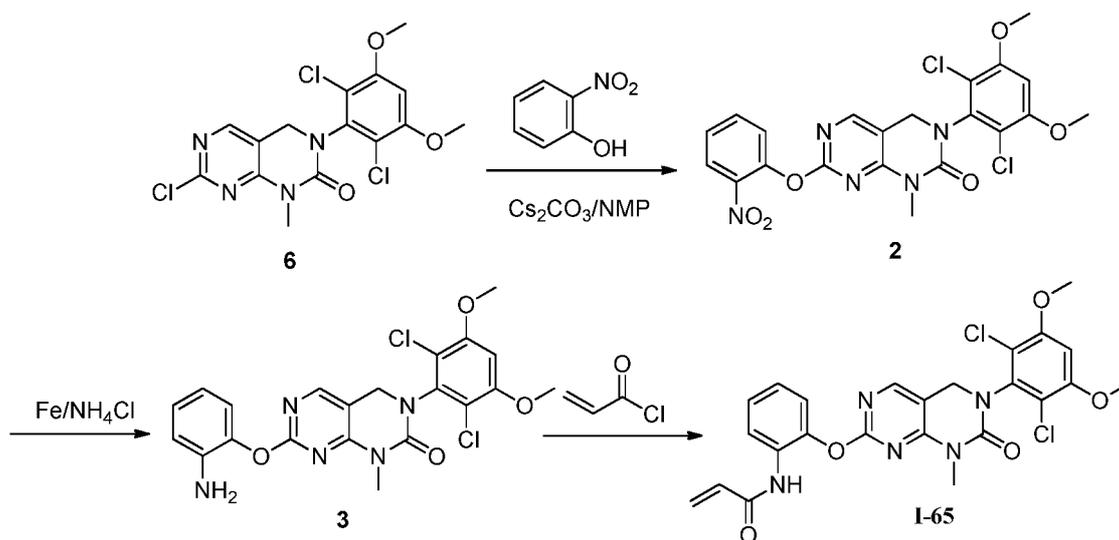
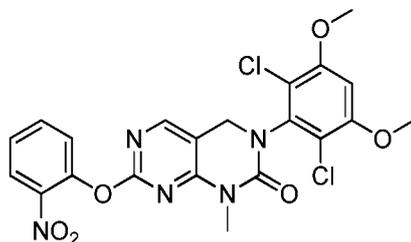
Пример 65: Синтез I-63 (рацемический)



[00470] Соединение **I-63** получали, как описано в примере 21. Промежуточное соединение 1 получали, как описано в примере 2, с применением бензиламина вместо 3-нитробензиламина на стадии 2. MS m/z: 611,4 (M+H⁺).

Пример 66: Синтез I-64

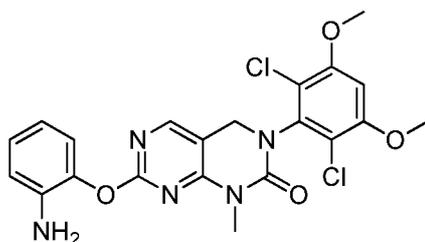
[00471] Соединение **I-64** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением тиазол-4-илметанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 544,4 (M+H⁺).

Пример 67: I-65**Стадия 1: Промежуточное соединение 2**

10 [00472] Смесь **промежуточного соединения 6** из примера 1 (100 мг, 0,25 ммоль), 2-нитрофенола (51,7 мг, 0,37 ммоль), Cs₂CO₃ (162 мг, 0,50 ммоль) в NMP (5 мл) грели при 100°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду и

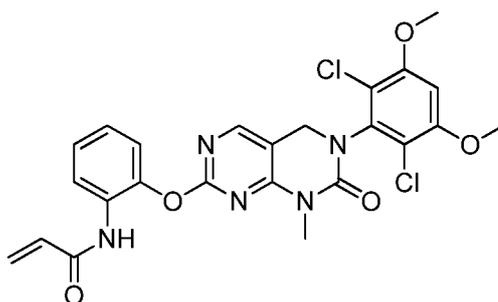
полученную смесь экстрагировали EtOAc (35 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (4% смесью EtOAc/ДХМ) с получением 52,5 мг титульного соединения.

5 Стадия 2: Промежуточное соединение 3



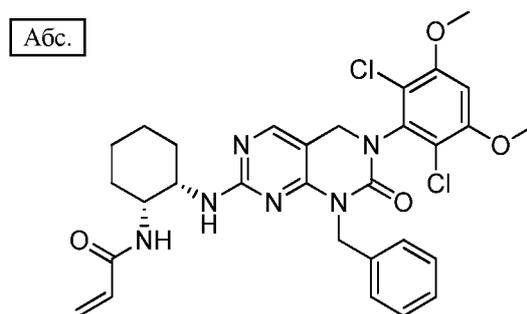
[00473] Смесь **промежуточного соединения 2** (52,5 мг, 0,10 ммоль), Fe (34,5 мг, 0,62 ммоль), NH₄Cl (33,3 мг, 0,62 ммоль) в этаноле (4 мл) и H₂O (2 мл) нагревали до температуры обратной конденсации в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, добавляли воду и полученную смесь экстрагировали EtOAc (35 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (3% смесью MeOH/ДХМ) с получением 7,1 мг титульного соединения. MS m/z: 476,3 (M+1)⁺

Стадия 3: I-65



[00474] К охлажденному (0°C) раствору **промежуточного соединения 3** (7,10 мг, 0,02 ммоль) и DIPEA (3,9 мг, 0,03 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли акрилоилхлорид (1,6 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, после чего реакцию гасили насыщенным раствором NaHCO₃ и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл × 3).

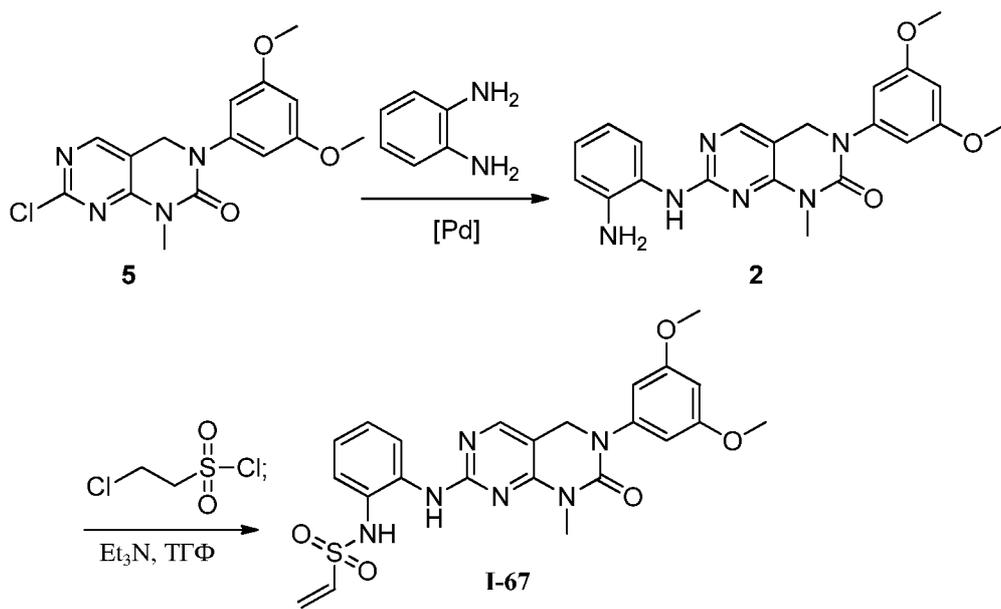
Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (4% смесью EtOAc в ДХМ) с получением 3,0 мг титульного соединения. МС m/z : 530,4 ($M+1$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,45 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 4,57 (s, 2H), 6,08 (d, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,38 (d, 1H).

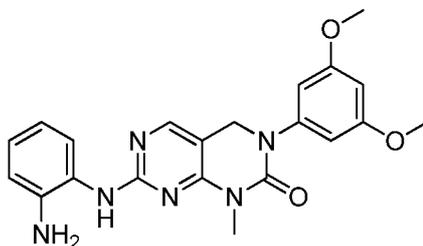
Пример 68: I-66

[00475] Титульное соединение (40 мг) получали, как описано в примере 84, с применением *трет*-бутил((1R,2S)-2-аминоциклогексил)карбамата вместо *трет*-бутил((1S,2R)-2-аминоциклогексил)карбамата на стадии 3. МС m/z : 611,1 ($M+H^+$). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ : 7,96 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,28 (4H, m), 7,2 (1H, m), 7,0 (1H, s), 6,3 (1H, dd), 6,05 (1H, dd), 5,55 (1H, dd), 5,12 (1H, шир s), 4,5 (2H, s), 3,96 (6H, s), 1,2-1,8 (8H, m).

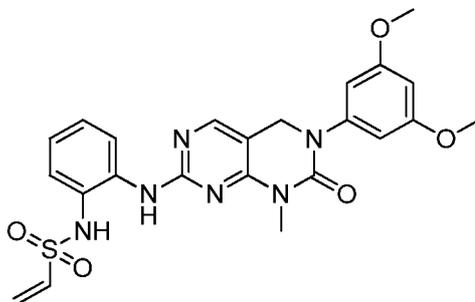
15

Пример 69: I-67



Стадия 1: Промежуточное соединение 2

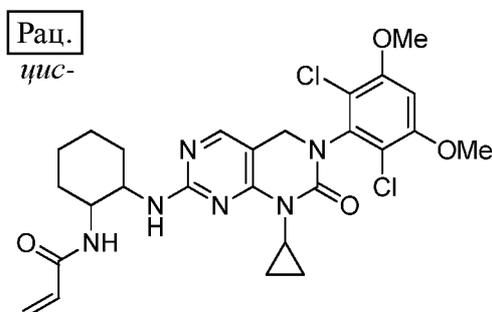
[00476] Смесь **промежуточного соединения 5** из примера 1 (150 мг, 0,45 ммоль), бензол-1,2-диамина (48,5 мг, 0,45 ммоль), Cs₂CO₃ (292 мг, 0,90 ммоль), Pd₂(dba)₃ (41,0 мг, 0,045 ммоль) и xantphos (51,8 мг, 0,09 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) перемешивали при 90°C в течение 5 ч в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду и полученную смесь экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (3% смесью MeOH/ДХМ) с получением 88,5 мг титульного соединения. МС m/z: 407,4 (M+1)⁺.

Стадия 2: I-67

[00477] К охлажденному (0°C) раствору **промежуточного соединения 2** (88,2 мг, 0,22 ммоль) и Et₃N (87,8 мг, 0,87 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли 2-хлорэтансульфонилхлорид (35,4 мг, 0,22 ммоль). Реакционную смесь грели при 40°C в течение 6 ч. Добавляли воду и полученную смесь экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (3% смесью MeOH/ДХМ) с получением 8,8 мг титульного соединения. МС m/z: 497,4 (M+1)⁺. ¹H-ЯМР (400МГц,

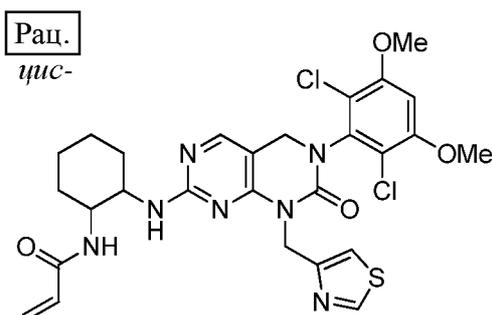
CDCl_3): δ 3,40 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 4,64 (s, 2H), 5,86 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,48 (d, 2H), 6,55 (dd, 9,6 Гц, 1H), 7,17- 7,27 (m, 3H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).

Пример 70: Синтез I-68 (рацемический)



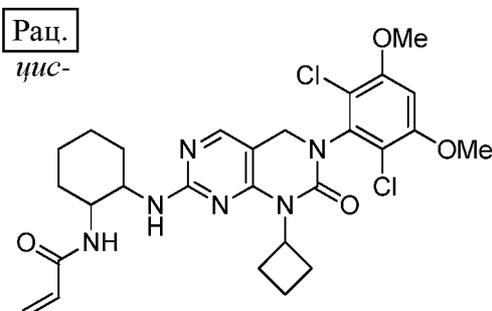
- 5 [00478] Соединение **I-68** получали, как описано в примере 21, с применением промежуточного соединения **6** из примера 25 вместо промежуточного соединения 2. МС m/z : 561,5 ($M+H^+$).

Пример 71: Синтез I-69 (рацемический)

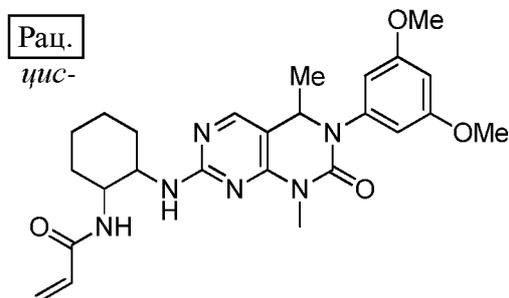


- 10 [00479] Соединение **I-69** получали, как описано в примере 21, с применением промежуточного соединения **1** из примера 116 вместо промежуточного соединения 2. МС m/z : 618,4 ($M+H^+$).

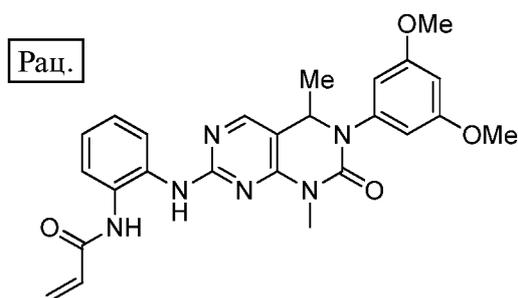
Пример 72: Синтез I-70 (рацемический)



[00480] Соединение **I-70** получали, как описано в примере 21. Исходное вещество получали, как описано в примере 2, с применением циклобутиламина вместо 3-нитробензиламина на стадии 2. MS m/z: 575,3 (M+H⁺).

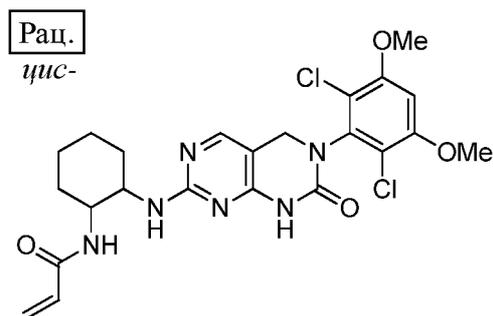
Пример 73: Синтез I-71 (рацемический)

[00481] Соединение **I-71** получали, как описано в примере 10, с применением 7-хлор-3-(3,5-диметоксифенил)-1,4-диметил-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она вместо промежуточного соединения 8 на стадии 1 (полученного, как описано в примере 2, с применением 1-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)этанона вместо промежуточного соединения 2, метиламина вместо 3-нитробензиламина на стадии 2 и при пропуске стадии 6) и при пропуске стадий 2-5. МС m/z: 481,5 (M+H⁺).

Пример 74: Синтез I-72 (рацемический)

10 [00482] Соединение **I-72** получали, как описано в примере 4, с применением 7-хлор-3-(3,5-диметоксифенил)-1,4-диметил-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она вместо промежуточного соединения 1 на стадии 1 (полученного, как описано в примере 2, с применением 1-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)этанона вместо промежуточного соединения 2, метиламина вместо 3-нитробензиламина на стадии 2 и при пропуске стадии 6). МС m/z: 475,5 (M+H⁺).

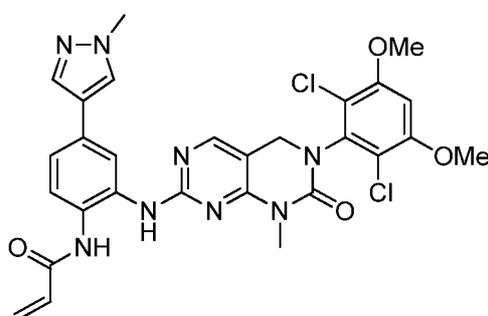
Пример 75: Синтез I-73 (рацемический)



[00483] Соединение **I-73** получали, как описано в примере 21. Исходное вещество получали, как описано в примере 2, с применением аммиака вместо 3-нитробензиламина на стадии 2. МС m/z : 521,2 ($M+H^+$).

5

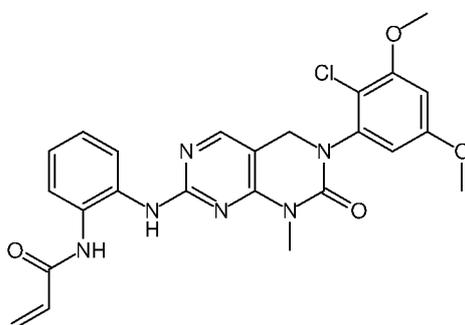
Пример 76: I-74



[00484] Титульное соединение получали, как описано в примере 29, с применением промежуточного соединения 6 из примера 1 вместо промежуточного соединения 5. МС m/z : 609,0 ($M+H^+$). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ : 8,01 (1H, s), 7,95 (2H, m), 7,84 (1H, s), 7,52 (1H, dd), 7,44 (1H, dd), 6,88 (1H, s), 6,47 (1H, dd), 6,38 (1H, dd), 5,80 (1H, dd), 4,60 (2H, s), 3,95 (6H, s), 3,91 (3H, s), 3,35 (3H, s).

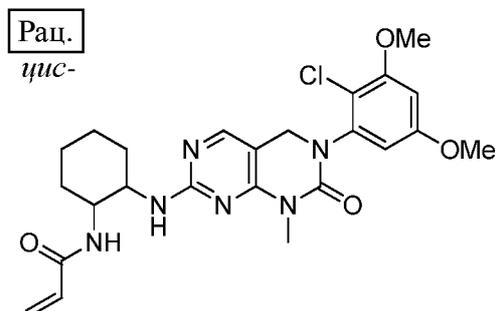
10

Пример 77: Синтез I-75

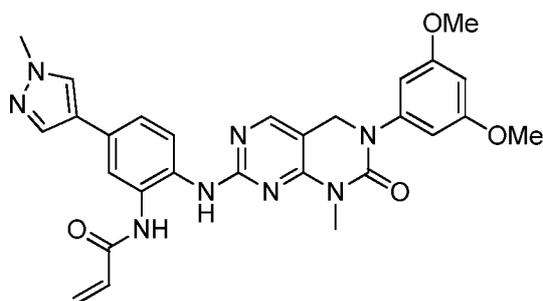


[00485] Соединение **I-75** получали, как описано в примере 102, с применением метиламина вместо циклопропанамина на стадии 5. МС m/z : 495,3 ($M+H^+$).

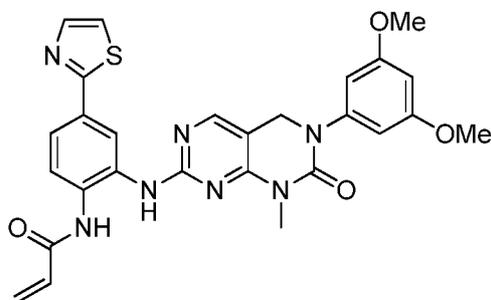
15

Пример 78: Синтез I-76 (рацемический)

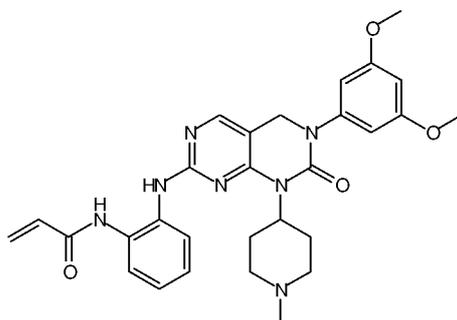
[00486] Соединение **I-76** получали, как описано в примере 21. Исходное вещество получали, как описано в примере 2, с применением метиламина вместо 3-нитробензиламина на стадии 2, с применением 2-хлор-3,5-диметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4 и при пропуске стадии 6. МС m/z: 501,3 (M+H⁺).

Пример 79: I-77

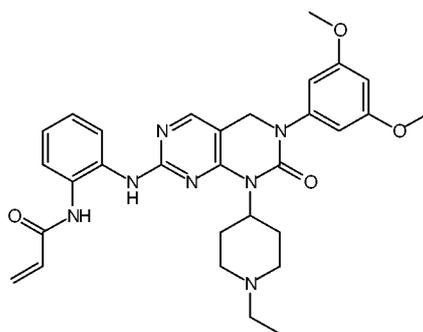
[00487] Титульное соединение получали, как описано в примере 29, с применением 5-бром-2-нитроанилина вместо промежуточного соединения 1 на стадии 1. МС m/z: 541,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ: 8,00 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,64 (1H, d), 7,53 (1H, m), 6,54 (2H, s), 6,46 (1H, m), 6,41 (1H, m), 5,83 (1H, dd), 4,71 (2H, s), 3,93 (3H, s), 3,78 (6H, s), 3,36 (3H, s).

Пример 80: I-78

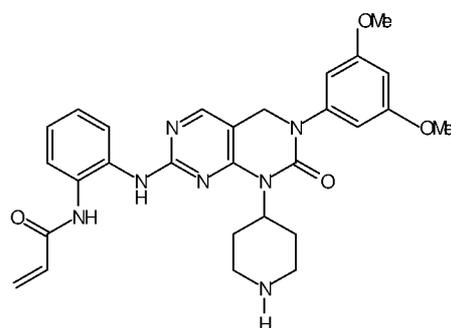
[00488] Титульное соединение получали, как описано в примере 29, с применением 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазола вместо промежуточного соединения 3 на стадии 2. МС m/z: 544,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ: 9,94 (1H, s), 8,91 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,89 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,68 (1H, dd), 6,54 (3H, m), 6,41 5 (1H, m), 6,27 (1H, dd), 5,79 (1H, dd), 4,69 (2H, s), 3,72 (6H, s), 3,26 (3H, s).

Пример 81: Синтез I-79

[00489] Соединение **I-79** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 1-метилпиперидин-4-амина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 468,3 (M+H⁺).

Пример 82: Синтез I-80

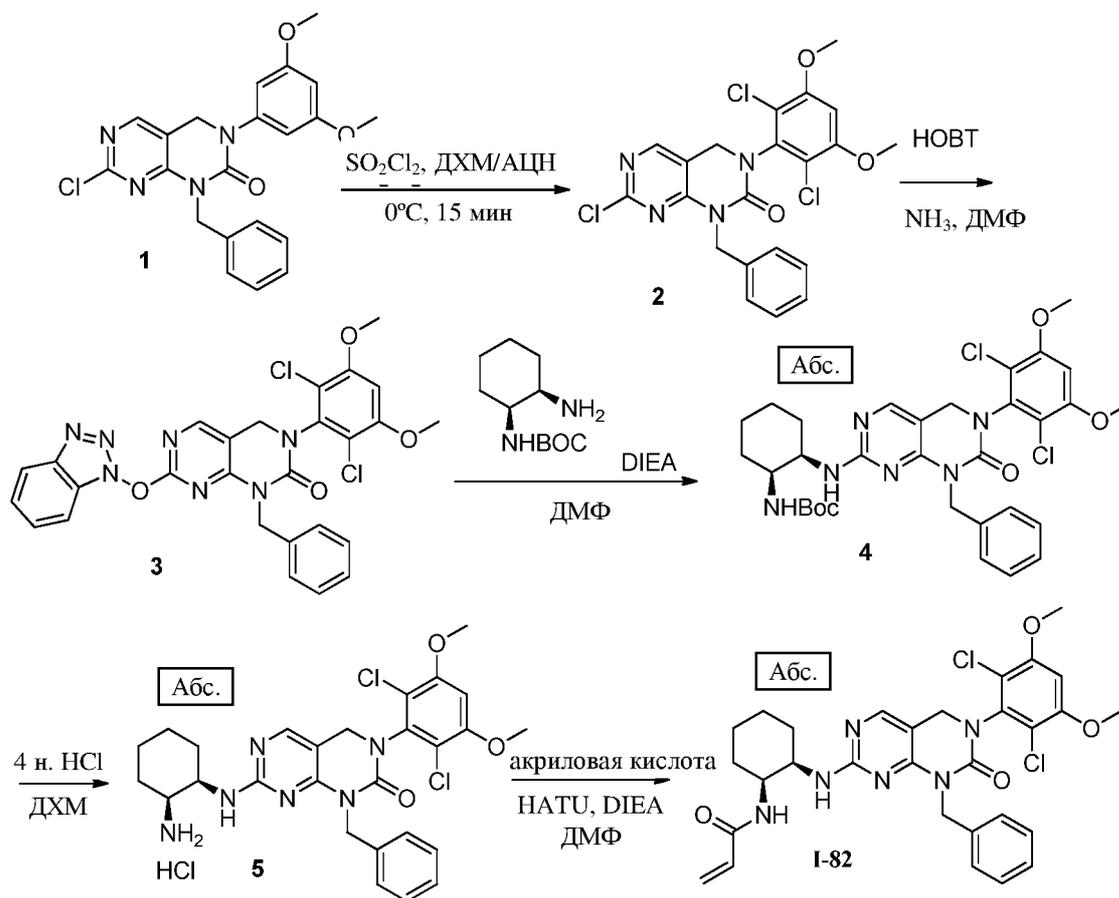
[00490] Соединение **I-80** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 1-этилпиперидин-4-амина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 558,4 (M+H⁺).

Пример 83: Синтез I-81

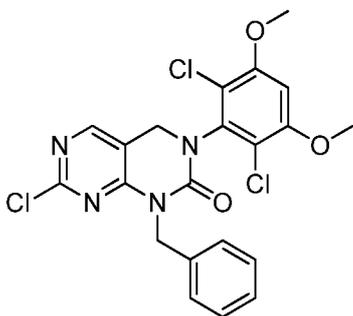
[00491] Соединение **I-81** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением *трет*-бутил-4-аминопиперидин-1-

карбоксилата вместо метиламина на стадии 5. Конечное снятие ВОС-защиты проводили, как описано в примере 3, стадия 5. МС m/z : 530,3 ($M+H^+$).

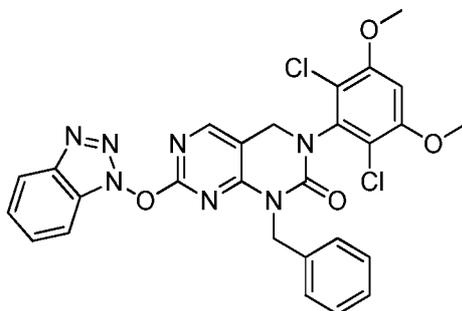
Пример 84: Синтез I-82



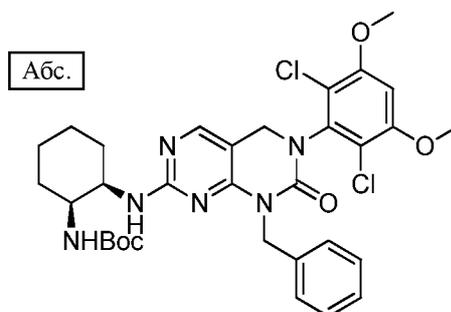
5 Стадия 1: Промежуточное соединение 2



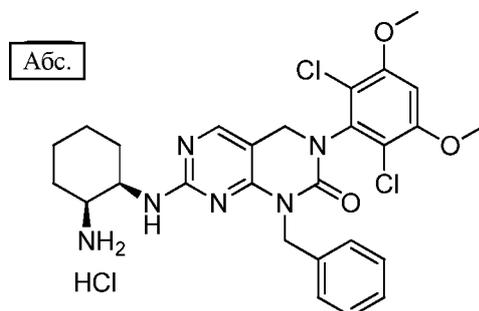
[00492] Титульное соединение получали, как описано в примере 1, с применением бензиламина вместо метиламина на стадии 5.

Стадия 2: Промежуточное соединение 3

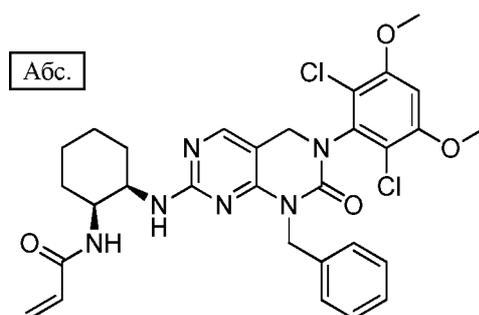
[00493] Титульное соединение получали, как описано в литературе (*Chemistry & Biology* 2010, 17, 285 – 295). Промежуточное соединение 2 (150 мг, 0,31 ммоль) и НОВТ (78 мг, 0,51 ммоль) растворяли в 4 мл ДМФ и перемешивали в течение 90 мин. Добавляли раствор аммиака (3,8 мл, 0,5 н. раствор в диоксане, 1,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и реакционную смесь распределяли между водой, соевым раствором и хлороформом. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 300 мг титульного соединения, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС m/z: 578,2 (M+H⁺).

Стадия 3: Промежуточное соединение 4

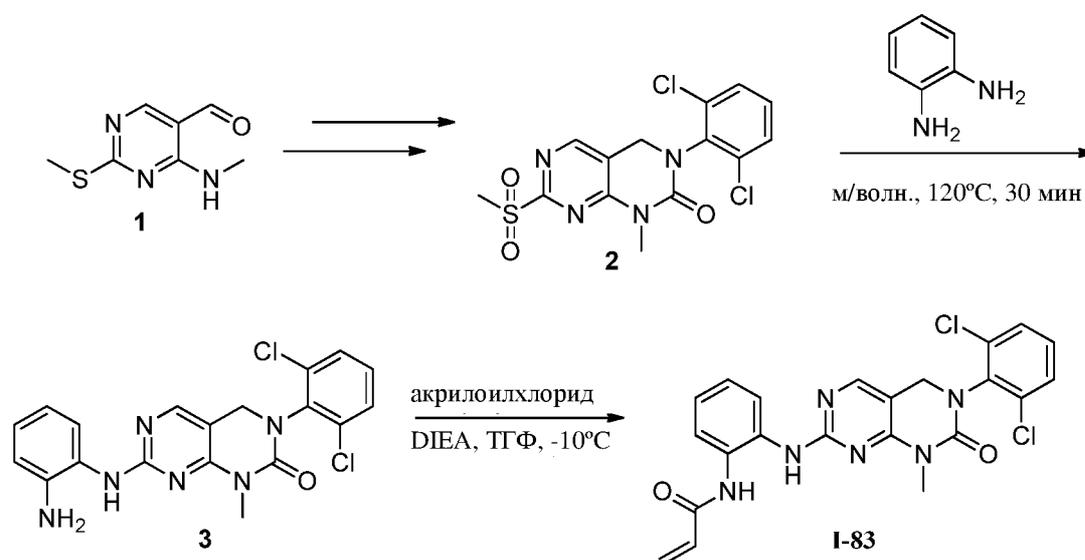
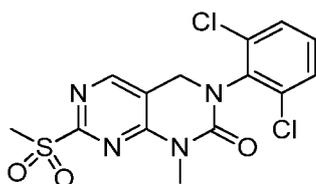
[00494] Раствор промежуточного соединения 3 (300 мг, 0,52 ммоль), трет-бутил((1S,2R)-2-аминоциклогексил)карбамата (214 мг, 1 ммоль) и DIPEA (170 мкл, 1,56 ммоль) в 4 мл ДМФ нагревали до 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали и распределяли между водой, соевым раствором и EtOAc. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали хроматографии на силикагеле (элюируя с градиентом 0-75% смесями EtOAc в гептане) с получением 57 мг титульного соединения. МС m/z: 657,2 (M+H⁺).

Стадия 4: Промежуточное соединение 5

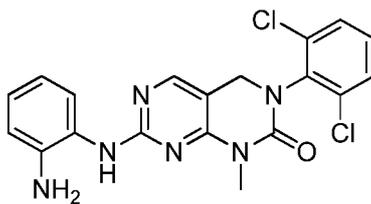
[00495] К раствору **промежуточного соединения 4** (57 мг, 0,087 ммоль) в 5 мл ДХМ добавляли 500 мкл HCl (4 н. раствор в диоксане) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 77 мг титульного соединения. МС m/z: 557,2 (M+H⁺).

Стадия 5: I-82

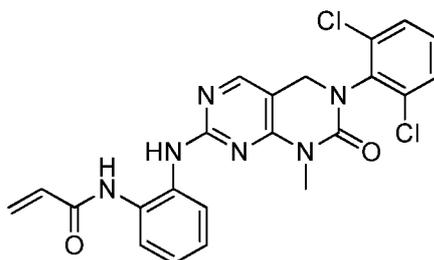
[00496] К раствору **промежуточного соединения 5** (77 мг, 0,13 ммоль) и акриловой кислоты (9 мкл, 0,13 ммоль) в 500 мкл ДМФ добавляли DIPEA (114 мкл, 0,65 ммоль) и NATU (49 мг, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, а затем очищали при помощи флэш-хроматографии (элюируя с градиентом 0-70% смесями ацетона в гептане) с получением 16 мг титульного соединения. МС m/z: 611,1 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ: 7,96 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,28 (4H, m), 7,2 (1H, m), 7,0 (1H, s), 6,31 (1H, dd), 6,05 (1H, dd), 5,55 (1H, dd), 5,12 (2H, шир s), 4,5 (2H, s), 3,96 (6H, s), 1,2-1,8 (8H, m).

Пример 85: Синтез I-83**Стадия 1: Промежуточное соединение 2**

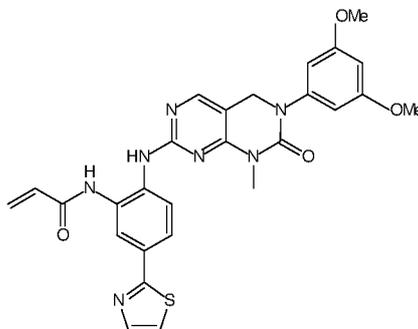
- 5 [00497] Титульное соединение получали из **промежуточного соединения 1** в соответствии со способом, описанным в литературе (WO 01/29042; PCT/EP00/10088).

Стадия 2: Промежуточное соединение 3

- 10 [00498] **Промежуточное соединение 2** (53 мг, 0,14 ммоль) и фенилендиамин (74 мг, 0,69 ммоль) аккуратно грели в микроволновом реакторе при 120°C в течение 30 мин. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя с градиентом 0-80% смесями EtOAc в гептане) с получением 30 мг титульного соединения. MS m/z: 415,1 (M+H⁺).

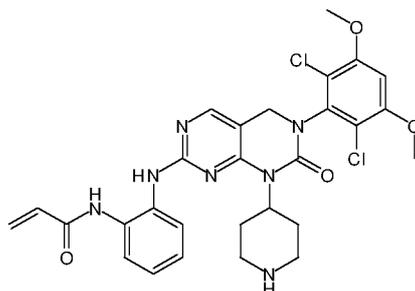
Стадия 3: I-83

- [00499] К охлажденному (-10°C) раствору **промежуточного соединения 3** (30 мг, 0,072 ммоль) в 500 мкл ТГФ добавляли акрилоилхлорид (6,1 мкл, 0,076 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 5 мин, а затем обрабатывали DIPEA (14 мкл, 0,079 ммоль) и перемешивали в течение дополнительных 5 мин. Реакционную смесь распределяли между водой и соевым раствором, органический слой отделяли и очищали с применением флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя с градиентом 0-100% смесями EtOAc в гептане) с получением 25 мг титального соединения. МС m/z: 469,1 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ: 8,68 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,8 (1H, d), 7,64 (2H, d), 7,58 (1H, d), 7,48 (1H, t), 7,2 (1H, t), 7,12 (1H, t), 6,5 (1H, dd), 6,3 (1H, dd), 5,79 (1H, dd), 4,57 (2H, s), 3,25 (3H, s).

Пример 86: Синтез I-84

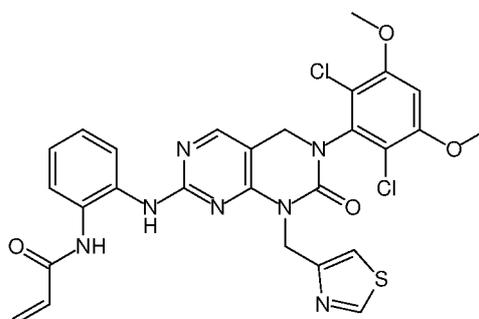
- 15 [00500] Соединение **I-84** получали, как описано в примере 31, с применением 2-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазола вместо промежуточного соединения 3 на стадии 2. МС m/z: 544,4 (M+H⁺).

Пример 87: Синтез I-85



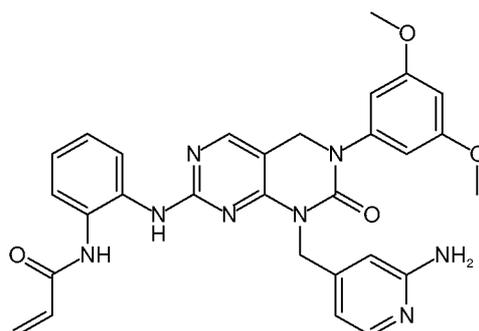
[00501] Соединение **I-85** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением *трет*-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо метиламина на стадии 5. Конечное снятие ВОС-защиты проводили, как описано в примере 3, стадия 5. МС m/z : 598,2 ($M+H^+$).

Пример 88: Синтез I-86

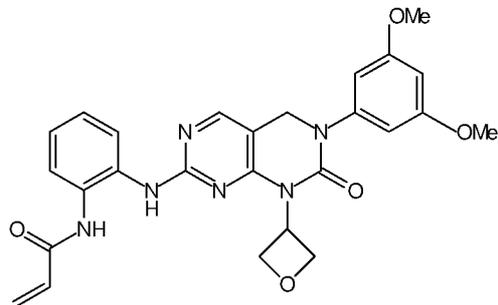


[00502] Соединение **I-86** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением тиазол-4-илметанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 612,3 ($M+H^+$).

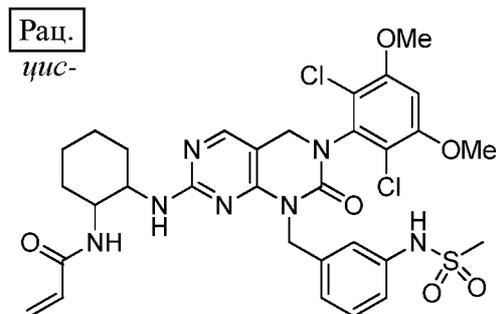
Пример 89: Синтез I-87



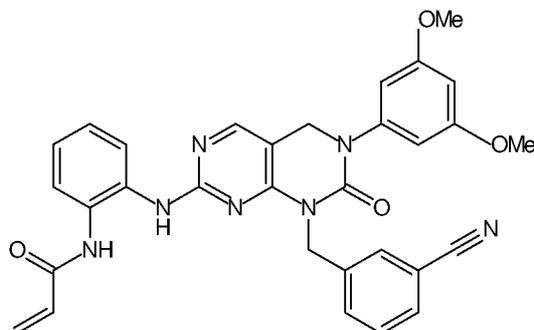
[00503] Соединение **I-87** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 4-(аминометил)пиридин-2-амина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 553,4 ($M+H^+$).

Пример 90: Синтез I-88

[00504] Соединение **I-88** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением оксетан-3-амина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 503,4 (M+H⁺).

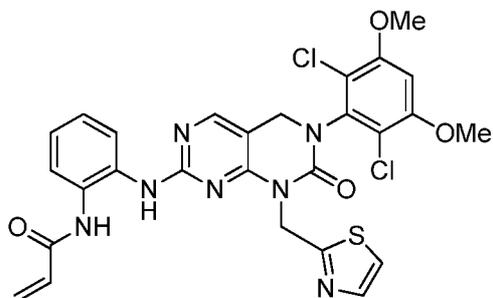
Пример 91: Синтез I-89 (рацемический)

[00505] Соединение **I-89** получали, как описано в примере 21. N-(3-((7-Хлор-3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-1(2H)-ил)метил)фенил)метансульфонамид использовали вместо промежуточного соединения 2 и получали, как описано в примере 1, с применением N-(3-(аминометил)фенил)метансульфонамида вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 704,3 (M+H⁺).

Пример 92: Синтез I-90

[00506] Соединение **I-90** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 3-(аминометил)бензонитрила вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 562,5 (M+H⁺).

Пример 93: I-91

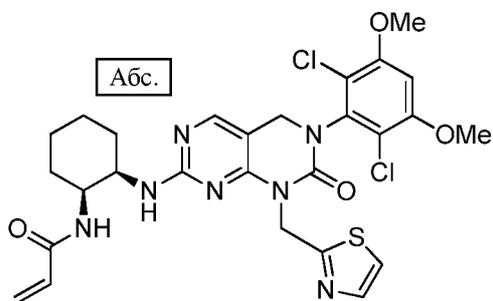


5

[00507] Титульное соединение получали, как описано в примере 5. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением тиазол-2-илметанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 612,0 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ: 8,07 (1H, s), 7,11 (1H, d), 7,51 (3H, m), 7,23 (2H, m), 6,90 (1H, s), 6,45 (1H, dd), 6,34 (1H, dd), 5,79 (1H, dd), 5,50 (2H, s), 4,67 (2H, s), 3,96 (6H, s).

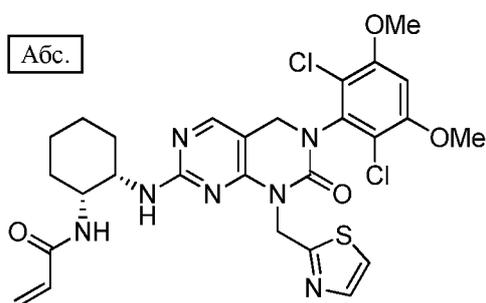
10

Пример 94: I-92

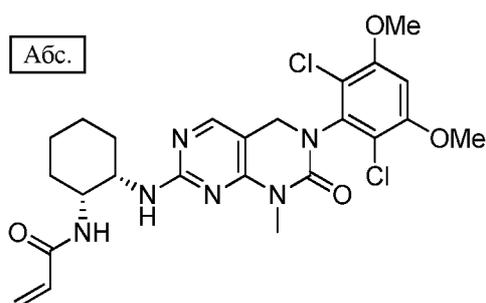


[00508] Титульное соединение получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением тиазол-2-илметанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 618,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ: 8,00 (1H, s), 7,70 (1H, d), 7,52 (1H, d), 6,92 (1H, s), 6,32 (1H, dd), 6,16 (1H, d), 5,62 (1H, dd), 5,56 (2H, шир.), 4,65 (2H, s), 3,97 (6H, s), 1,69 (6H, шир.), 1,51 (2H, шир).

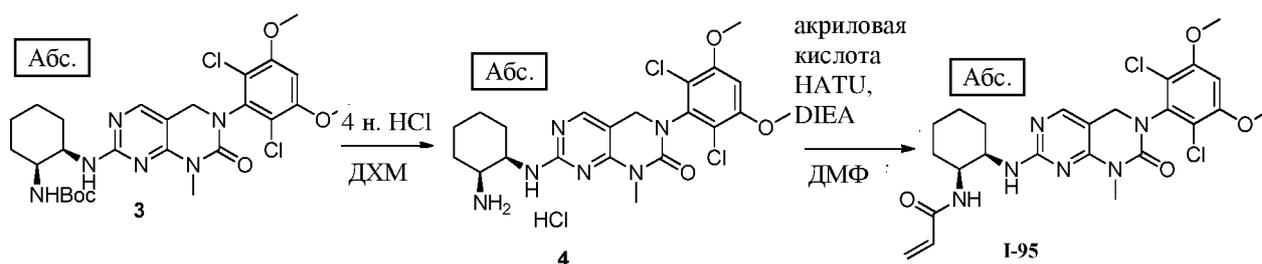
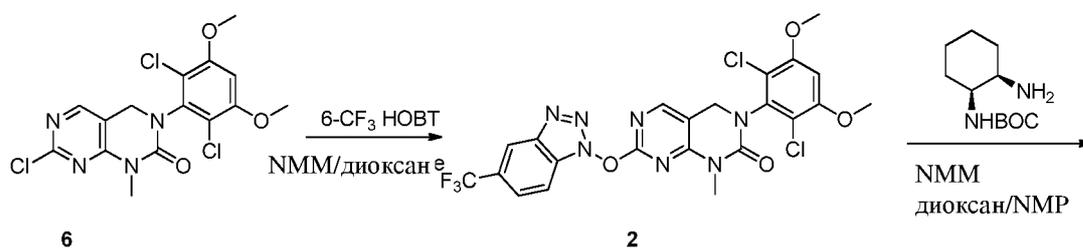
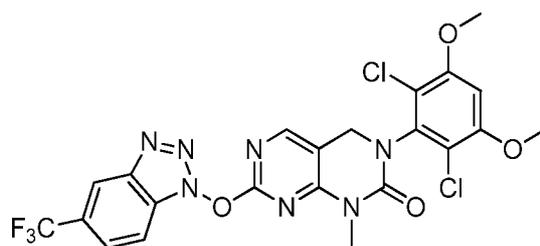
15

Пример 95: Синтез I-93

[00509] Соединение **I-93** получали, как описано в примере 116, с применением ((1R,2S)-2-аминоциклогексил)карбамата вместо ((1S,2R)-2-аминоциклогексил)карбамата на стадии 5. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением тиазол-2-илметанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 618,1 ($M+H^+$).

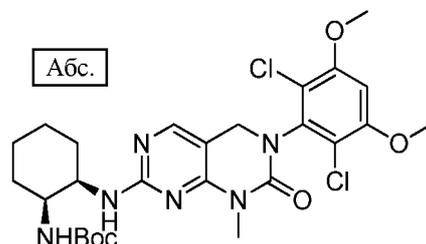
Пример 96: Синтез I-94

[00510] Соединение **I-94** получали, как описано в примере 116, с применением ((1R,2S)-2-аминоциклогексил)карбамата вместо ((1S,2R)-2-аминоциклогексил)карбамата на стадии 2. Исходное вещество представлял собой промежуточное соединение 6 из примера 1. МС m/z : 535,1 ($M+H^+$).

Пример 97: Синтез I-95**Стадия 1: Промежуточное соединение 2**

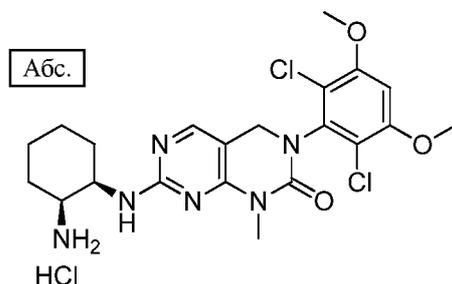
5

[00511] Титульное соединение (645 мг, МС m/z : 570,0 ($M+H^+$)) получали из промежуточного соединения 6 (пример 1), как описано в примере 84, с применением 6- CF_3 -HOBT вместо HOBT на стадии 2.

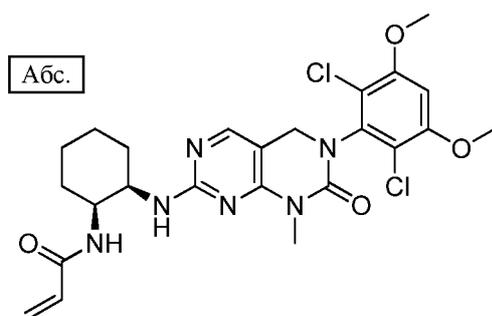
Стадия 2: Промежуточное соединение 3

10

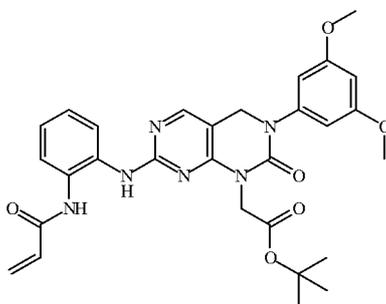
[00512] Титульное соединение (440 мг, МС m/z : 581,2 ($M+H^+$)) получали из промежуточного соединения 2, как описано в примере 84, стадия 3.

Стадия 3: Промежуточное соединение 4

[00513] К раствору **промежуточного соединения 3** (440 мг, 0,76 ммоль) в 10 мл ДХМ добавляли 10 мл HCl (4 н. раствор в диоксане) и реакционную смесь перемешивали при 5 комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученное твердое вещество использовали непосредственно на следующей стадии.

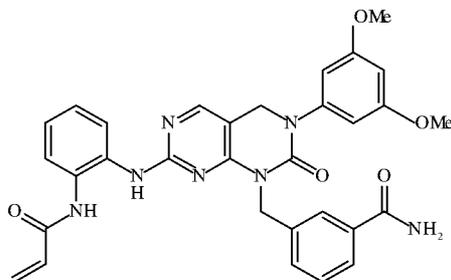
Стадия 4: I-95

[00514] Титульное соединение (190 мг) получали, как описано в примере 84, стадия 5.
10 MS m/z: 535,1 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ: 7,96 (1H, s), 7,77 (1H, d), 6,98 (1H, s), 6,7 (1H, шир s), 6,32 (1H, шир s), 6,04 (1H, d), 5,55 (1H, dd), 4,44 (2H, s), 4,14 (2H, m), 3,97 (6H, s), 3,22 (3H, s), 1,37-1,76 (8H, m).

Пример 98: Синтез I-96

[00515] Соединение **I-96** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением *трет*-бутил-2-аминоацетата вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 561,5 (M+H⁺).

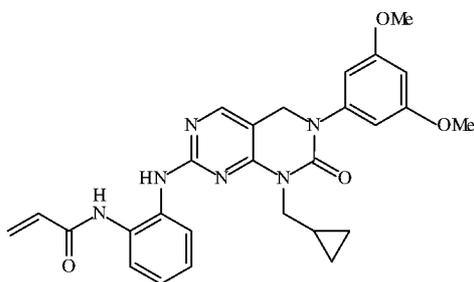
Пример 99: Синтез I-97



5

[00516] Соединение **I-97** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 3-(аминометил)бензамида вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 580,4 (M+H⁺).

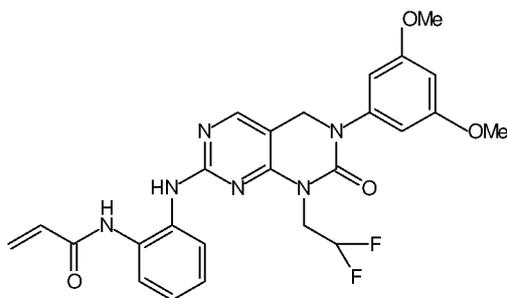
Пример 100: Синтез I-98



10

[00517] Соединение **I-98** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением циклопропилметанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 501,5 (M+H⁺).

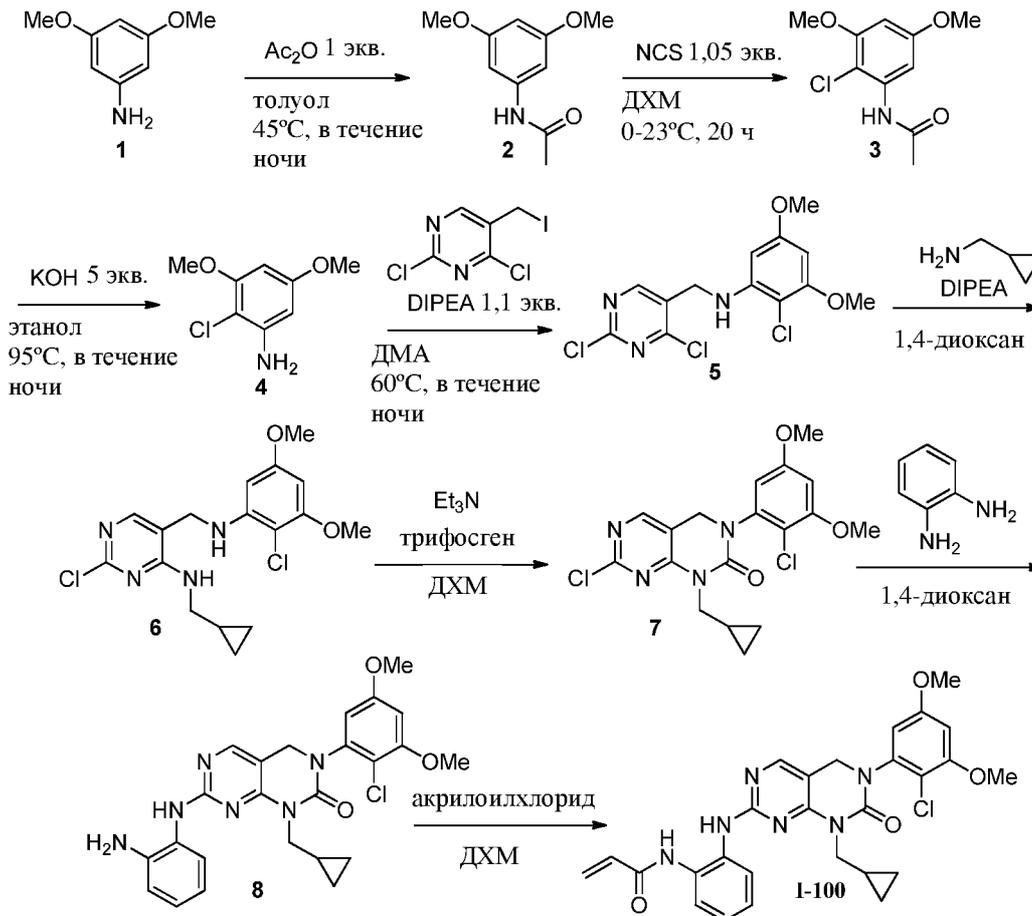
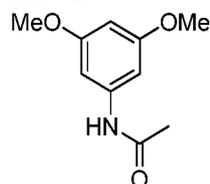
Пример 101: Синтез I-99



15

[00518] Соединение **I-99** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 2,2-дифторпропан-1-амина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 511,6 (M+H⁺).

5

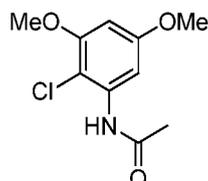
Пример 102: I-100**Стадия 1: Промежуточное соединение 2**

10

[00519] К 125 мл герметичную колбу вносили 3,5-диметоксианилин (2,00 г, 13,1 ммоль) в толуоле (50 мл, 469 ммоль). Медленно добавляли уксусный ангидрид (1,36 мл, 14,4 ммоль) и получали осадок. Реакционную смесь нагревали до 45°C в течение 30 минут, а

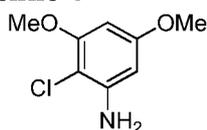
затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. На следующий день реакционную смесь разбавляли гексаном и фильтровали, дополнительно промывали гексаном и сушили в вакууме с получением 2,5 г титульного соединения МС m/z : 196,2 (M+H)⁺.

5 Стадия 2: Промежуточное соединение 3



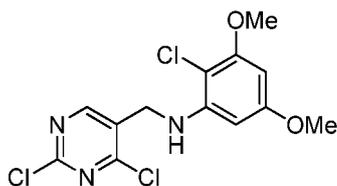
[00520] В 250 мл круглодонную колбу вносили N-(3,5-диметоксифенил)ацетамид (3,20 г, 16,4 ммоль) в ДХМ (75 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли N-хлорсукцинимид (2,30 г, 17,2 ммоль) в 25 мл ДХМ и смесь перемешивали при 10 комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и вносили в 1-1 смесь гексан-EtOAc. Полученный осадок фильтровали, фильтрат концентрировали и вносили в 1:1 смесь гексан-EtOAc, твердое вещество фильтровали с получением второй 15 порции твердого вещества. Собранные осадки объединяли и очищали с применением силикагеля (элюируя 25% смесью EtOAc в гексане) с получением 1,50 г титульного соединения. МС m/z : 230,2 (M+H)⁺.

Стадия 3: Промежуточное соединение 4



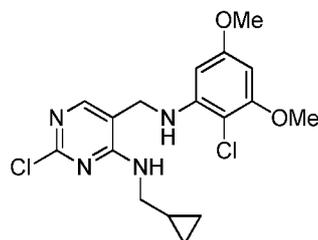
[00521] В 125 мл герметичную колбу вносили **промежуточное соединение 3** (1,90 г, 8,27 ммоль) в EtOH (50 мл, 856 ммоль), а затем гидроксид калия (2,32 г, 41,4 ммоль) в 10 20 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 16 ч, после чего смесь охлаждали и концентрировали. Полученную маслянистую жидкость распределяли между водой и EtOAc, органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 1,00 г титульного соединения МС m/z : 188,1 (M+H)⁺.

Стадия 4: Синтез промежуточного соединения 5



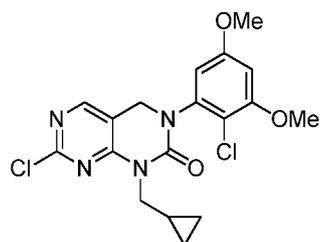
[00522] В герметичную емкость вносили **промежуточное соединение 4** (1,50 г, 8,00 ммоль) в ДМА (5 мл, 53,3 ммоль), а затем DIPEA (820 мкл, 8,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре и добавляли 2,4-дихлор-5-(йодметил)пиримидин из примера 1 (2,31 г, 8,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 7,5 ч, а затем в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и несколько раз подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Добавляли EtOAc и органический слой промывали солевым раствором (3 х). Органические слои сушили с сульфатом натрия, концентрировали и очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (элюируя 5-25% смесями EtOAc в гептане) с получением 1,75 г титульного соединения MS m/z: 348,2 (M+H)⁺.

Стадия 5: Синтез промежуточного соединения 6



[00523] Промежуточное соединение 5 (1,50 г, 4,30 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (20 мл). Добавляли циклопропилметанамин (612 мг, 8,61 ммоль) и DIPEA (1,54 мл, 8,61 ммоль). Раствор перемешивали при 35°C в течение 3 ч. Добавляли воду (20 мл), органический слой отделяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (элюируя ДХМ) с получением 1,17 г титульного соединения MS m/z: 383,4 (M+H)⁺.

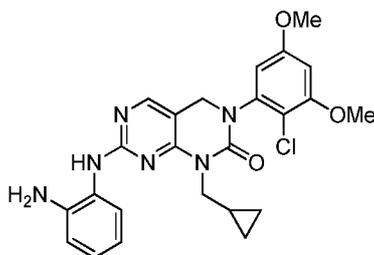
Стадия 6: Промежуточное соединение 7



5 [00524] **Промежуточное соединение 6** (1,16 г, 3,03 ммоль) растворяли в ДХМ (15 мл). Одной порцией добавляли трифосген (873 мг, 3,33 ммоль). Желтый раствор становился частично непрозрачным, а затем снова становился прозрачным. Смесь перемешивали при

10 комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли триэтиламин (2,11 мл, 15,13 ммоль) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Наблюдали образование промежуточного хлороформиата ($[M+H]^+ = 445$ m/z). Суспензию переносили в емкость высокого давления и дополнительно перемешивали при 50°C в течение 48 ч. Смесь охлаждали и органическую фазу промывали водой (20 мл) и насыщенным водным бикарбонатом натрия (20 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0-5% смесями EtOAc в ДХМ) с получением 1,04 г титульного соединения MS m/z: 409,4 ($M+H$)⁺.

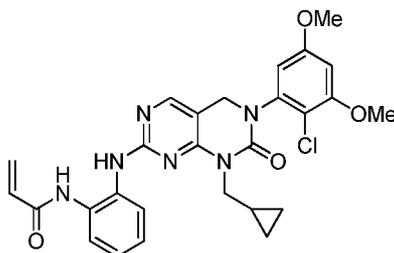
Стадия 7: Промежуточное соединение 8



15 [00525] **Промежуточное соединение 7** растворяли в 1,4-диоксане (3 мл) и добавляли бензол-1,2-диамин (52,85 мг, 489 мкмоль) и ТФК (244 мкмоль). Раствор перемешивали при 95°C в течение 20 ч. Раствор разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (5 мл) и соевым раствором (5 мл), а затем сушили над сульфатом

20 магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле 5% смесью MeOH в ДХМ с получением 100 мг титульного соединения MS m/z: 481,5 ($M+H$)⁺

Стадия 8: I-100

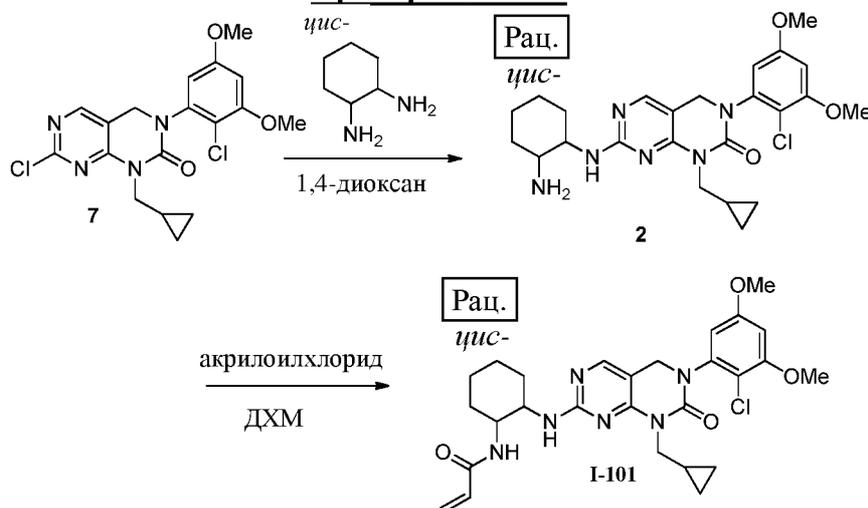


[00526] Промежуточное соединение 8 (98,0 мг, 204 мкмоль) растворяли в ДХМ (2 мл). Добавляли Et₃N (56,8 мкл, 408 мкмоль), а затем акрилоилхлорид (19,9 мкл, 245 мкмоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем добавляли

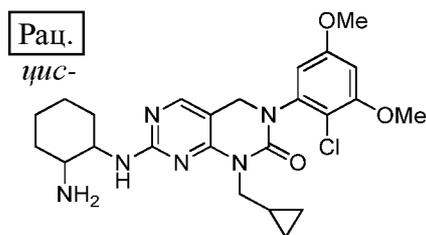
5 MeOH и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи обращенно-фазовой хроматографии (предварительно элюируя MeOH, а затем 1 н. раствором NH₃ в метаноле). В результате проведения хроматографии на силикагеле (20-30% смесями EtOAc в ДХМ) получали 21,0 мг титульного соединения

10 MS m/z: 535,6 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,19 (td, 1H), 7,12 (td, 1H), 6,76 (dd, 2H), 6,52 (dd, 1H), 6,28 (dd, 1H), 5,78 (dd, 1H), 4,78-4,67 (m, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,14-3,93 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,79 (m, 5H), 1,17 (m, 1H), 1,01-0,69 (m, 1H), 0,48 – 0,10 (m, 4H).

Пример 103: I-101

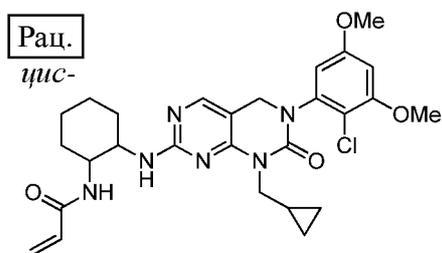


15 **Стадия 1: Промежуточное соединение 2**



5 **[00527] Промежуточное соединение 7** из примера 102 (100 мг, 244 мкмоль) объединяли с *цис*-циклогексан-1,2-диамином (69,75 мг, 610,85 мкмоль) и растворяли в 1,4-диоксане (3 мл). Раствор перемешивали при 95°C в течение 20 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (3% смесь 1 н. раствора NH₃ в MeOH в ДХМ) с получением 90 мг титльного соединения. МС m/z: 487,5 (M+H)⁺.

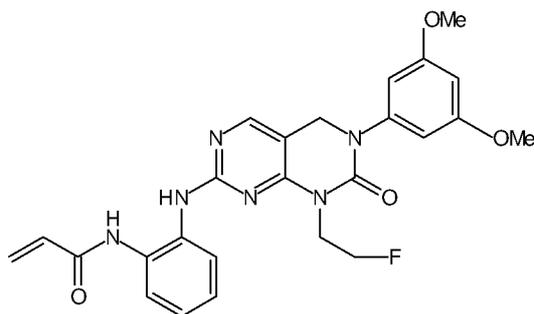
Стадия 2: I-101



10 **[00528] Промежуточное соединение 2** (90 мг, 185 мкмоль) растворяли в ДХМ (2 мл). Добавляли триэтиламин (51,5 мкл, 370 мкмоль), а затем акрилоилхлорид (18,0 мкл, 222 мкмоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего реакцию гасили MeOH и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ, а затем с применением силикагеля с

15 получением титльного соединения. МС m/z: 541,6 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,95 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 6,78 (t, 1H), , 6,73 (d, 1H), 6,60 (шир, s, 1H), 6,34 (dd, 2H), 6,04 (dd, 1H), 5,56 (dd, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,22 (шир, s, 1H), 4,05 (шир, s, 1H), 3,90-3,80 (3, 7H), 1,84-1,03 (m, 10H), 0,92-0,73 (m, 1H), 0,61-0,3 (m, 4H).

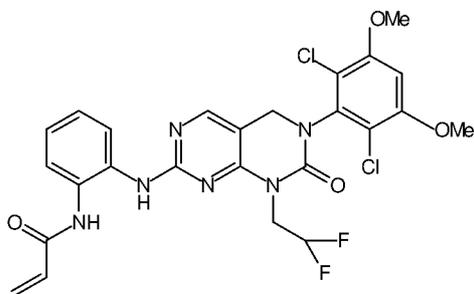
Пример 104: Синтез I-102



[00529] Соединение **I-102** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 2-фторпропан-1-амина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 493,6 (M+H⁺).

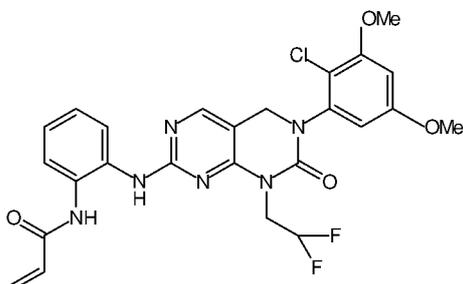
5

Пример 105: Синтез I-103

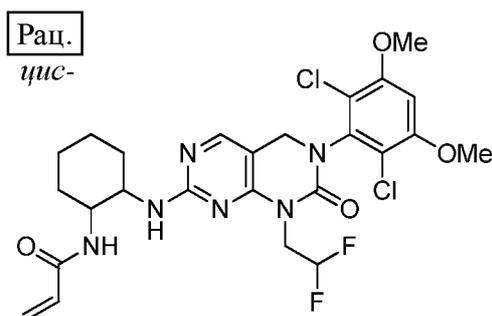


[00530] Соединение **I-103** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 2,2-дифторпропан-1-амина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 579,5 (M+H⁺).

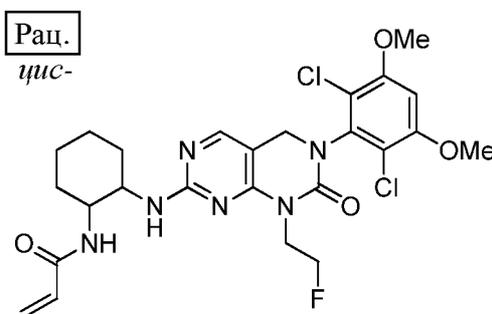
10

Пример 106: Синтез I-104

[00531] Соединение **I-104** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 2,2-дифторпропан-1-амина вместо метиламина на стадии 5 и 2-хлор-3,5-диметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4. МС m/z: 545,5 (M+H⁺).

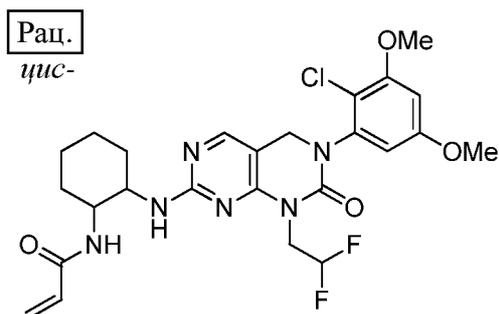
Пример 107: Синтез I-105 (рацемический)

[00532] Соединение **I-105** получали, как описано в примере 21. 7-Хлор-3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-(2,2-дифторэтил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он использовали вместо промежуточного соединения 2 и получали, как описано в примере 1, с применением 2,2-дифторпропан-1-амина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 585,5 (M+H⁺).

Пример 108: Синтез I-106 (рацемический)

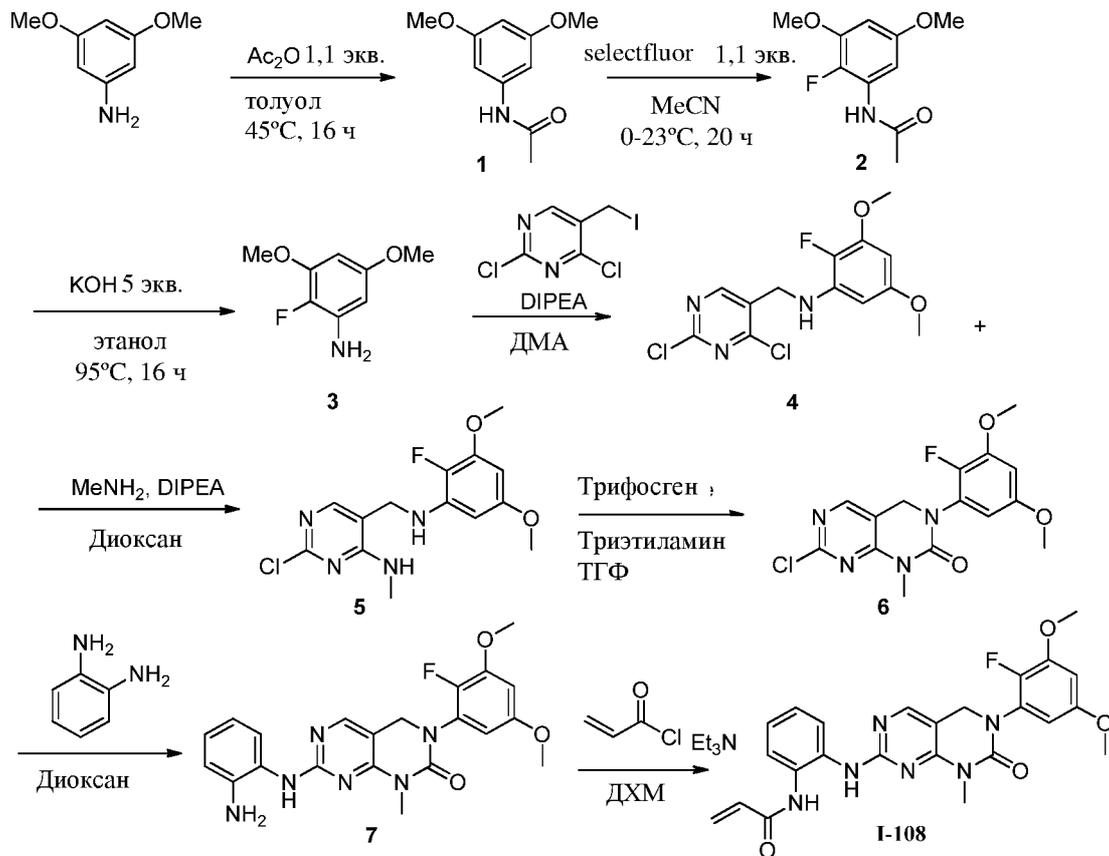
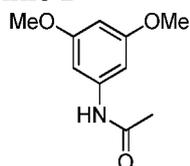
[00533] Соединение **I-106** получали, как описано в примере 21. 7-Хлор-3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-фторэтил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он использовали вместо промежуточного соединения 2 и получали, как описано в примере 1, с применением 2-фторпропан-1-амина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 567,5 (M+H⁺).

Пример 109: Синтез I-107 (рацемический)



[00534] Соединение **I-107** получали, как описано в примере 21. 7-Хлор-3-(2-хлор-3,5-диметоксифенил)-1-(2,2-дифторэтил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он использовали вместо промежуточного соединения 2 и получали, как описано в примере 1, с применением 2,2-дифторпропан-1-амина вместо метиламина на стадии 5 и 2-хлор-3,5-диметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4. МС m/z: 551,6 (M+H⁺).

Пример 110: Синтез I-108

**Стадия 1: Промежуточное соединение 1**

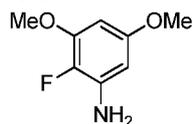
[00535] В 125 мл герметичную колбу вносили 3,5-диметоксианилин (2,00 г, 13,1 ммоль) в толуоле (50 мл). Добавляли уксусный ангидрид (1,36 мл, 14,4 ммоль) и начинал образовываться осадок. Реакционную смесь нагревали до 45°C в течение 30 мин, а затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли гексаном и фильтровали. Твердое вещество дополнительно промывали гексаном и фильтрат сушили в вакууме с получением 2,50 г титульного соединения. МС m/z : 196,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 2: Промежуточное соединение 2



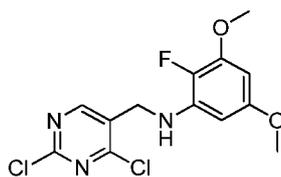
[00536] В 125 мл круглодонную колбу вносили selectfluor (5,99 г, 16,9 ммоль) и MeCN (40 мл) и смесь охлаждали до 0°C. При 0°C добавляли **промежуточное соединение 1** (3,00 г, 15,4 ммоль) в 10 мл MeCN, реакцию смесь перемешивали и нагревали до 5 комнатной температуры в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и добавляли EtOAc и H₂O, органический слой отделяли, сушили над MgSO₄ и фильтровали, фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали с применением силикагеля (элюируя смесью ДХМ-EtOAc). В результате второй очистки (с элюированием 4% смесью MeOH в ДХМ) получали 800 мг титульного соединения. ЖХ. MS m/z: 214,2 (M+H)⁺

10 **Стадия 3: Промежуточное соединение 3**

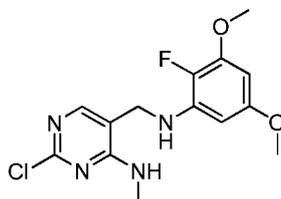


[00537] В 125 мл круглодонную колбу вносили **промежуточное соединение 2** (700 мг, 3,28 ммоль) в EtOH (9,6 мл) и гидроксид калия (918 мг, 16,4 ммоль) в 4 мл H₂O, реакцию смесь герметизировали и грели в течение 20 ч при 90°C. Реакционную смесь концентрировали и добавляли H₂O и EtOAc, органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученное твердое вещество очищали с применением силикагеля (элюируя 40% смесью EtOAc в гексане) с получением 450 мг титульного соединения. ЖХ. MS m/z: 172,1 (M+H)⁺.

15

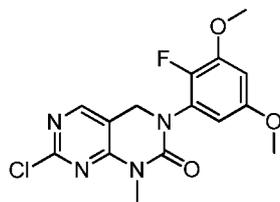
Стадия 4: Промежуточное соединение 4

- [00538] В герметичную емкость вносили **промежуточное соединение 3** (2,38 г, 13,9 ммоль), ДМА (20 мл) и DIPEA (27,8 ммоль, 2,59 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, после чего добавляли 2,4-дихлор-5-(йодметил)пиримидин (4,02 г, 13,9 ммоль). Реакционную смесь грели при 50°C в течение 16 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры, а затем распределяли между насыщенным водным раствором NH₄Cl (40 мл) и EtOAc (40 мл). Органическую фазу собирали и водную фазу дополнительно экстрагировали с применением EtOAc (40 мл).
- 10 Органические фазы объединяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали. В результате очистки при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (с элюированием 30% смесью EtOAc в гексане) получали 4,07 г титульного соединения. MS m/z: 332,2 (M+H)⁺.

Стадия 5: Промежуточное соединение 5

- 15 [00539] К раствору **промежуточного соединения 4** (1,00 г, 3,00 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли DIPEA (0,70 мл, 7,53 ммоль) и 2 М раствор метиламина в ТГФ (4,52 мл, 9,03 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 16 ч. Добавляли еще метиламина (9,03 ммоль, 4,52 мл) и реакционную смесь дополнительно перемешивали при
- 20 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя 50% смесью EtOAc в гептане) с получением 570 мг титульного соединения. MS m/z: 327,3 (M+H)⁺.

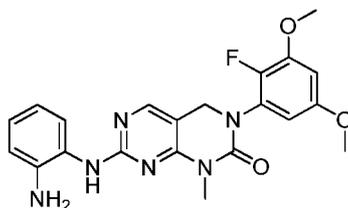
Стадия 6: Промежуточное соединение 6



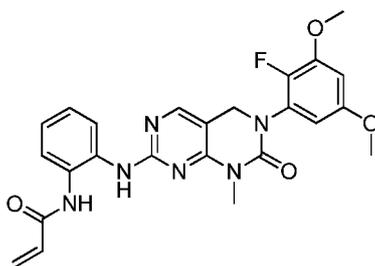
[00540] К раствору **промежуточного соединения 5** (570 мг, 1,74 ммоль) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре добавляли трифосген (1,92 ммоль, 569 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, после чего добавляли Et₃N (0,74 мл, 5,23 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. К реакционной смеси медленно добавляли H₂O (5 мл), а затем насыщенный водный раствор NaH₂CO₃ (20 мл) до достижения pH 10.

[00541] Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄, растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток растирали с Et₂O и твердое вещество фильтровали с получением 490 мг титульного соединения. Фильтрат концентрировали с получением еще 100 мг титульного соединения, которое очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя 10% смесью EtOAc в ДХМ) с получением дополнительных 20 мг титульного соединения. MS m/z: 353,3 (M+H)⁺.

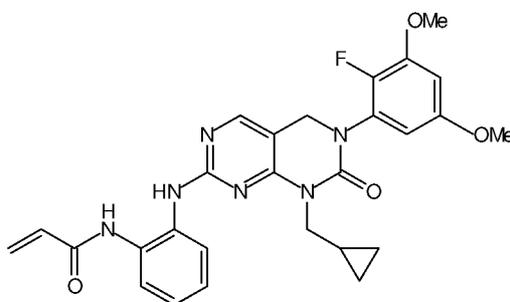
15 Стадия 7: Промежуточное соединение 7



[00542] К раствору **промежуточного соединения 6** (250 мг, 0,71 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при комнатной температуре добавляли 1,2-фенилдиамин (230 мг, 2,3 ммоль), а затем 2 капли ТФК. Реакционную смесь грели при 95°C в течение 16 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры и распределяли между насыщенным водным раствором NH₄Cl (10 мл) и EtOAc (20 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя 20% смесью EtOAc в ДХМ) с получением 163 мг титульного соединения. MS m/z: 425,5 (M+H)⁺.

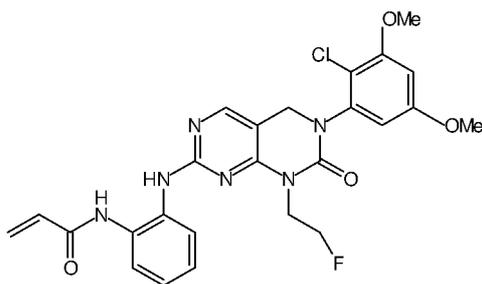
Стадия 8: I-108

- [00543] К раствору **промежуточного соединения 7** (163 мг, 0,38 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли Et₃N (0,05 мл, 0,38 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли акрилоилхлорид (34,8 мг, 0,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 минут, а затем нагревали до комнатной температуры в течение 30 мин. Реакционную смесь распределяли между насыщенным водным раствором NH₄Cl (10 мл) и EtOAc (20 мл). Органическую фазу сушили над MgSO₄ и концентрировали, остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя 60% смесью EtOAc в ДХМ) с получением 32 мг титульного соединения. МС m/z: 479,5 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,4 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,6 (s, 2H), 5,75 (d, 1H), 6,2 (m, 1H), 6,4 (m, 2H), 6,55 (d, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,5 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,4 (s, 1H).

Пример 111: Синтез I-109

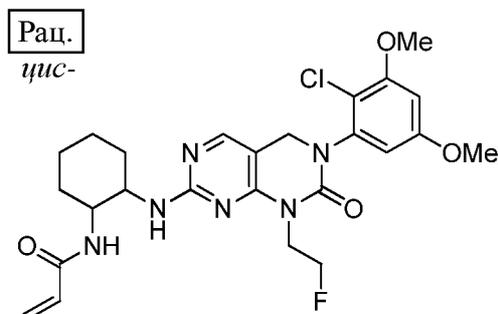
- 15 [00544] Соединение **I-109** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением циклопропилметанамина вместо метиламина на стадии 5 и 2-фтор-3,5-диметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4. МС m/z: 519,6 (M+H⁺).

Пример 112: Синтез I-110



[00545] Соединение **I-110** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 2-фторпропан-1-амина вместо метиламина на стадии 5 и 2-хлор-3,5-диметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4. МС m/z: 527,5 (M+H⁺).

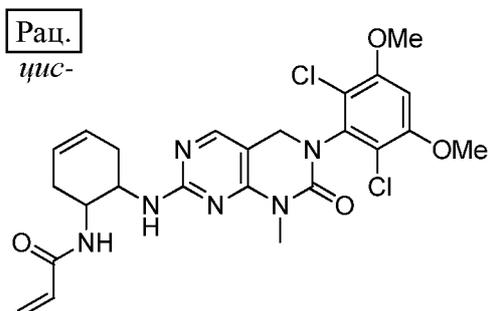
Пример 113: Синтез I-111 (рацемический)



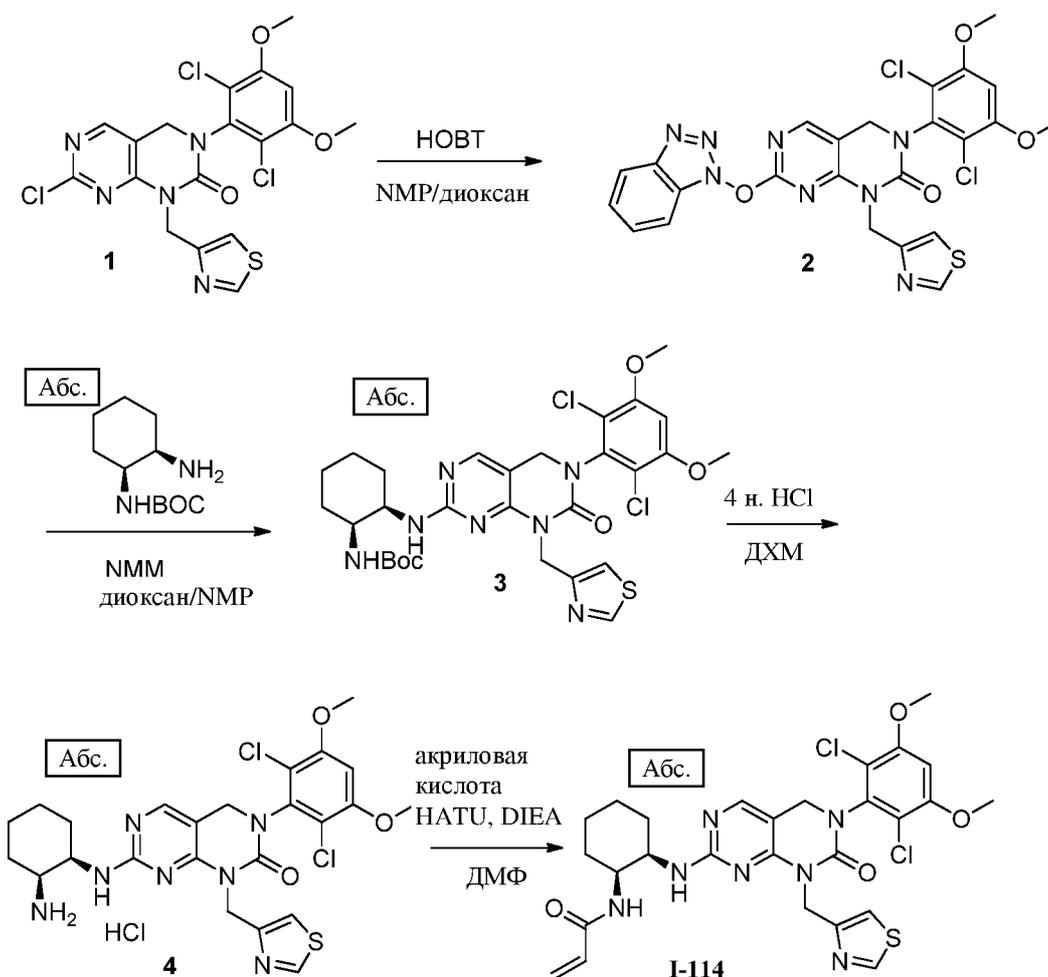
[00546] Соединение **I-111** получали, как описано в примере 21. 7-Хлор-3-(2-хлор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-фторэтил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он использовали вместо промежуточного соединения 2 и получали, как описано в примере 1, с применением 2-фторпропан-1-амина вместо метиламина на стадии 5 и 2-хлор-3,5-диметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4. МС m/z: 533,5 (M+H⁺).

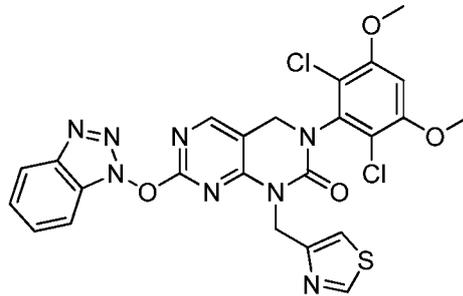
Пример 114: Синтез I-112 (рацемический)

[00547] Соединение **I-112** получали, как описано в примере 21, с применением *цис*-циклопентан-1,2-диамина вместо *цис*-циклогексан-1,2-диамина на стадии 2. МС m/z: 521,3 (M+H⁺).

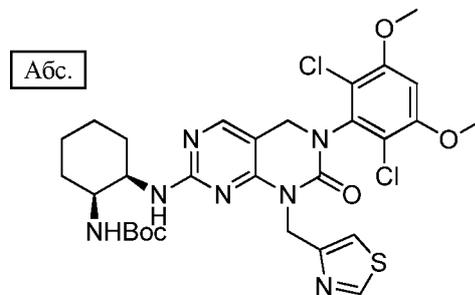
Пример 115: Синтез I-113 (рацемический)

[00548] Соединение **I-113** получали, как описано в примере 21, с применением *цис*-циклогекс-4-ен-1,2-диамина вместо *цис*-циклогексан-1,2-диамина на стадии 2. МС m/z :
5 533,4 ($M+H^+$).

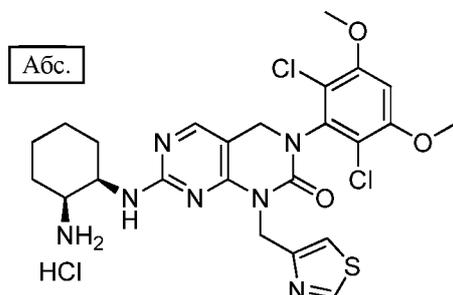
Пример 116: Синтез I-114

Стадия 1: Промежуточное соединение 2

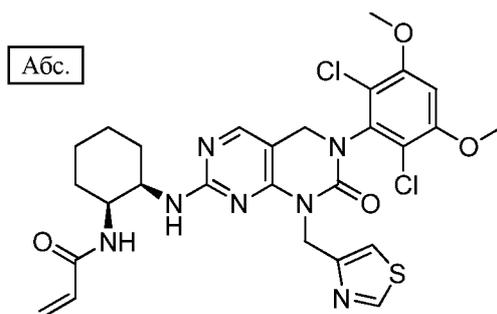
[00549] Титульное соединение получали из промежуточного соединения 1 в соответствии с модифицированным способом, описанным в литературе (*WO 2009; PCT/US2009/002401.*) Промежуточное соединение 1 получали, как описано в примере 1, с применением триазол-4-илметанамина вместо метиламина на стадии 5. **Промежуточное соединение 1** (540 мг, 1,11 ммоль), НОВТ (340 мг, 2,23 ммоль) и NMP (735 мкл, 6,68 ммоль) вносили в 12 мл диоксана; нагревали до 100°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли воду для образования осадка, полученное твердое вещество удаляли при помощи фильтрования и фильтрат концентрировали с получением 672 мг титульного соединения, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС m/z : 585,0 ($M+H^+$).

Стадия 2: Промежуточное соединение 3

[00550] Раствор **промежуточного соединения 2** (672 мг, 1,15 ммоль), *tert*-бутил((1S,2R)-2-аминоциклогексил)карбамата (492 мг, 2,3 ммоль) и NMP (400 мкл, 3,67 ммоль) в смеси 12 мл ДМФ/1,2 мл NMP нагревали до 100°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт подвергали хроматографии на силикагеле (элюируя с градиентом 0-100% смесями EtOAc в гептане) с получением 650 мг титульного соединения. МС m/z : 664,1 ($M+H^+$).

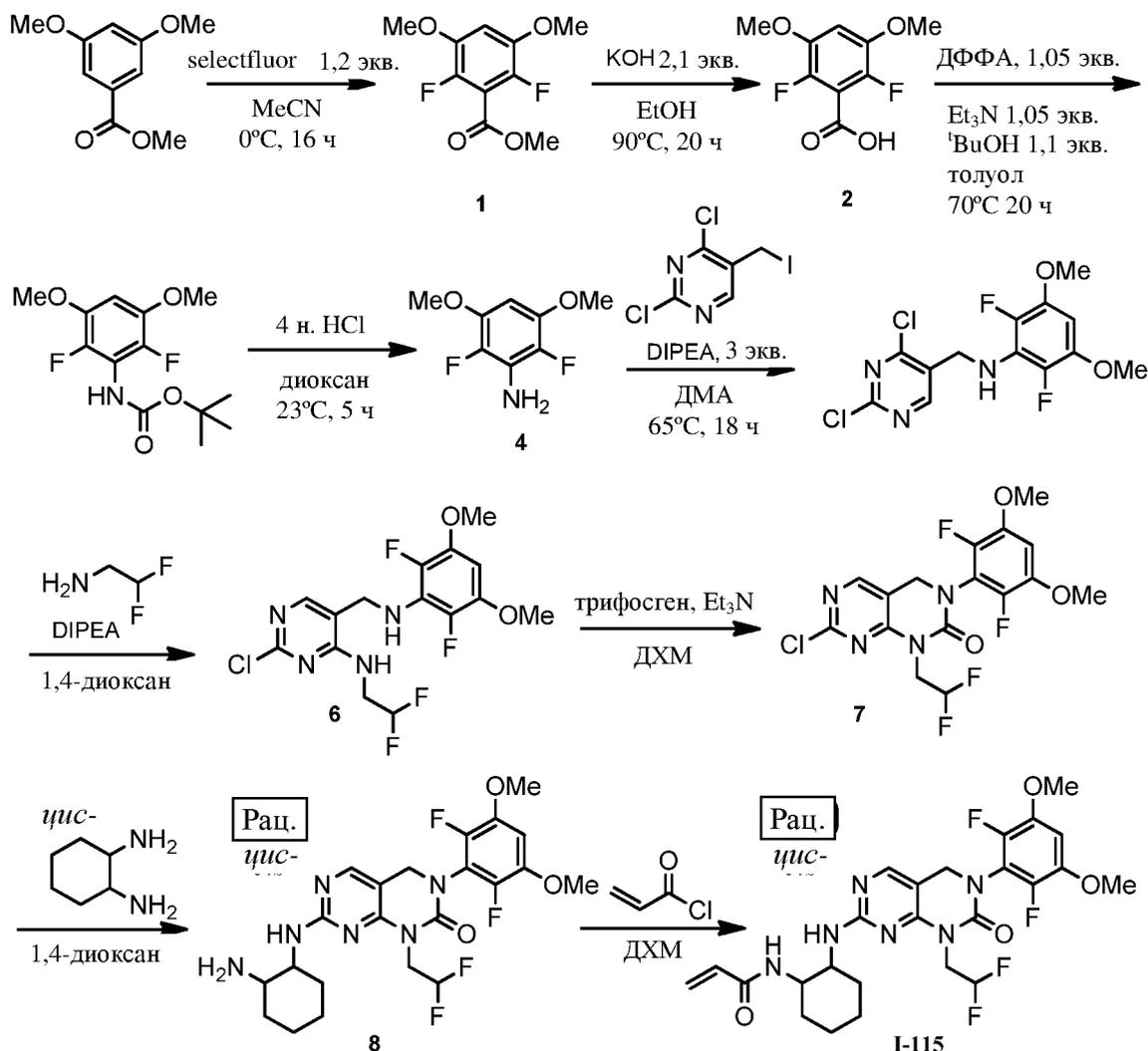
Стадия 3: Промежуточное соединение 4

[00551] К раствору **промежуточного соединения 3** (650 мг, 0,98 ммоль) в 10 мл ДХМ добавляли 10 мл HCl (4 н. раствор в диоксане) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением титльного соединения. МС m/z: 564,0 (M+H⁺).

Стадия 4: I-114

[00552] Раствор **промежуточного соединения 4** (552 мг, 0,98 ммоль) в 3 мл ДМФ охлаждали на бане ледяная вода/метанол и добавляли акриловую кислоту (62 мкл, 0,98 ммоль). К смеси добавляли DIPEA (1 мл, 5,9 ммоль), а затем NATU (345 мг, 0,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и очищали при помощи флэш-хроматографии (элюируя с градиентом 0-100% смесями ацетона в гептане) с получением 515 мг титльного соединения. МС m/z: 618,0 (M+H⁺).

15

Пример 117: Синтез I-115**Стадия 1: Промежуточное соединение 1**

5



[00553] В 1000 мл круглодонную колбу вносили selectfluor (13,5 г, 38,2 ммоль) и MeCN (400 мл). Суспензию охлаждали до 0°C и в течение 10 минут медленно добавляли метил-3,5-диметоксибензоат (5,00 г, 25,5 ммоль) в минимальном количестве MeCN.

10 Реакционную смесь перемешивали и нагревали до комнатной температуры в течение 2 дней, после чего добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия, реакцию

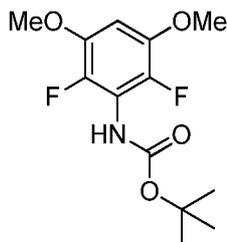
смесь перемешивали в течение 15 минут и MeCN удаляли при пониженном давлении. Добавляли воду и EtOAc и органический слой промывали водным насыщенным раствором NaCl (3 x). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле: (элюируя 5 30 - 50% смесями гексана в ДХМ) с получением 1,0 г титульного соединения MS m/z: 233,3 (M+H⁺).

Стадия 2: Синтез промежуточного соединения 2



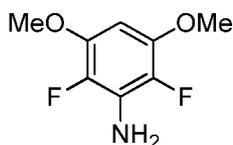
[00554] В 125 мл герметичную колбу вносили метильное **промежуточное соединение 1** (1,00 г, 4,31 ммоль) и KOH (507 мг, 9,04 ммоль) в EtOH (25 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 20 ч, а затем охлаждали и концентрировали. Добавляли воду и полученный раствор обрабатывали 1 н. раствором HCl до достижения pH <3. Образовывался белый осадок, который отфильтровывали и промывали водой. Твердое вещество растворяли в EtOAc и сушили над MgSO₄, органический фильтрат концентрировали с получением 600 мг титульного соединения MS m/z: 219,2 (M+H⁺). 15

Стадия 3: Промежуточное соединение 3

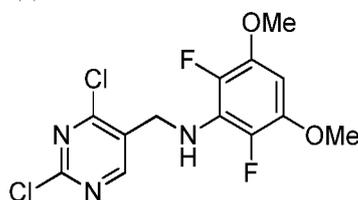


[00555] В 125 мл круглодонную колбу вносили **промежуточное соединение 2** (0,62 г, 2,84 ммоль), дифенилфосфоразидат (647 мкл, 2,98 ммоль), Et₃N (416 мкл, 2,98 ммоль) и 2-метилпропан-2-ол (299 мкл, 3,13 ммоль) в толуоле (5 мл), реакционную смесь герметизировали и нагревали до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и удаляли толуол при пониженном давлении. Добавляли EtOAc и органическую фазу последовательно промывали насыщенным водным раствором Na₂CO₃ (2 x) и насыщенным водным раствором NaCl (2x). Органическую фазу сушили над MgSO₄ и концентрировали, 25 полученный остаток очищали с применением силикагеля (элюируя 100% ДХМ) с

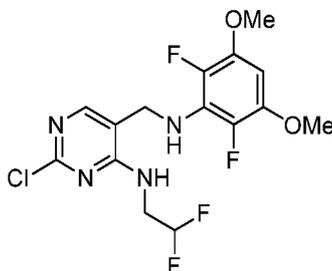
получением 500 мг титульного соединения. ^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,81 (s, 1H), 6,89 (t, 1H), 3,32 (s, 6H), 1,42 (s, 9H).

Стадия 4: Промежуточное соединение 4

5 [00556] В 125 мл круглодонную колбу вносили **промежуточное соединение 3** (500 мг, 1,73 ммоль) и 4 н. раствор HCl в диоксане (8,64 мл, 34,6 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, после чего смесь концентрировали с получением HCl соли титульного соединения. ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 6,17 (s, 2H), 3,77 (s, 6H).

Стадия 5: Промежуточное соединение 5

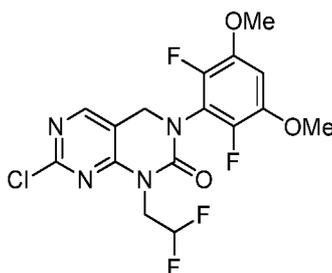
10 [00557] В 125 мл колбу вносили **промежуточное соединение 4** (360 мг, 1,60 ммоль), 2,4-дихлор-5-(йодметил)пиримидин (461 мг, 1,60 ммоль) и DIPEA (848 мкл, 4,79 ммоль) в ДМА (4 мл). Колбу герметизировали и реакционную смесь нагревали до 65°C при перемешивании в течение 4 ч, после чего смесь охлаждали, концентрировали и несколько раз совместно выпаривали с толуолом. Полученную маслянистую жидкость растворяли в
15 EtOAc и твердое вещество удаляли при помощи фильтрования. Фильтрат концентрировали, растворяли в ДХМ и очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя смесью EtOAc/гексан) с получением 350 мг титульного соединения. MS m/z: 350,3 (M+H⁺).

Стадия 6: Промежуточное соединение 6

20 [00558] **Промежуточное соединение 5** (128 мг, 365,56 мкмоль) и 2,2-дифторэтанамина (59,3 мг, 731 мкмоль) растворяли в 1,4-диоксане. Добавляли DIPEA (131 мкл, 731 мкмоль)

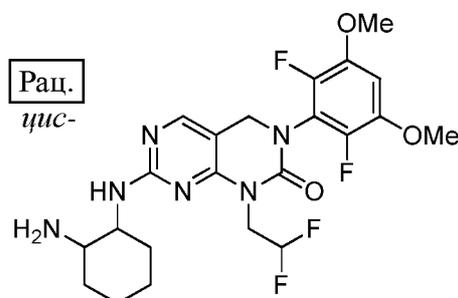
и раствор перемешивали при 45°C в течение 5 ч, а затем при 40°C в течение 2 д. Раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (30% смесью EtOAc в гексане) с получением 105 мг титульного соединения. МС m/z: 395,4 (M+H⁺).

5 Стадия 7: Промежуточное соединение 7



[00559] Промежуточное соединение 6 (103 мг, 261 мкмоль) растворяли в ДХМ (2 мл) и добавляли трифосген (85,2 мг, 287 мкмоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли Et₃N (182 мкл, 1,30 ммоль) и раствор дополнительно перемешивали в течение 1 ч. Результаты ЖХМС демонстрировали отсутствие промежуточного соединения 6 и образование промежуточного хлорангидрида карбаминной кислоты. Реакционную смесь грели при 50°C в течение 72 ч, после чего смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (2 мл), а затем насыщенный водный бикарбонат натрия (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем экстрагировали ДХМ, органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя ДХМ) с получением 80 мг титульного соединения. МС m/z: 421,4 (M+H⁺).

Стадия 8: Промежуточное соединение 8

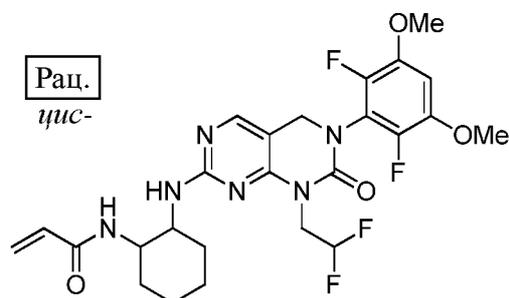


20

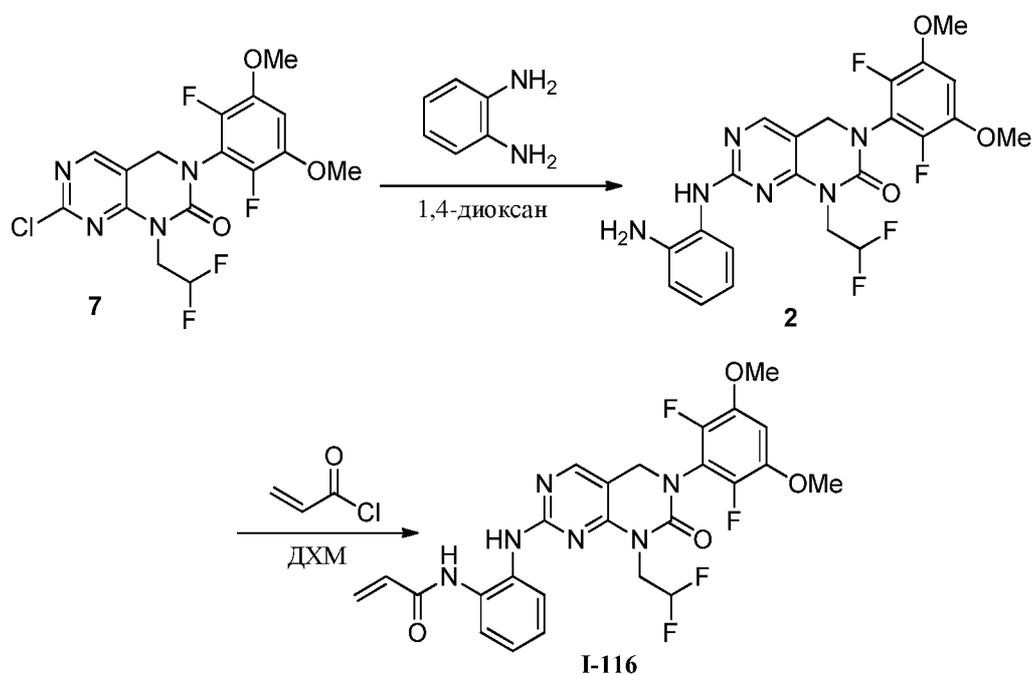
[00560] Промежуточное соединение 7 (32,0 мг, 76,1 мкмоль) растворяли в 1,4-диоксане (0,5 мл) и добавляли *цис*-циклогексан-1,2-диамин (21,7 мг, 190 мкмоль). Раствор

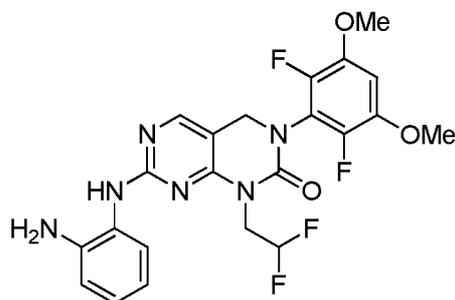
перемешивали в герметичной колбе при 90°C в течение 18 ч, после чего смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя 10% смесью MeOH в ДХМ) с получением 33 мг титульного соединения. MS m/z: 499,6 (M+H⁺).

Стадия 9: I-115

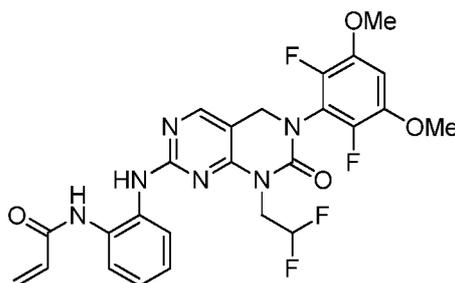


[00561] Промежуточное соединение **8** (30 мг, 60,2 мкмоль) растворяли в ДХМ. Раствор охлаждали до 0°C и добавляли Et₃N (16,8 мкл, 120 мкмоль), а затем акрилоилхлорид (4,87 мкл, 60,2 мкмоль). Суспензию перемешивали при 0°C в течение 45 мин. Добавляли метанол и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (элюируя 60% смесью EtOAc в ДХМ) с получением 20 мг титульного соединения. МС m/z: 553,6 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,01 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,00-6,60 (m, 1H), 6,48-6,11 (m, 2H), 6,03 (dd, 1H), 5,54 (dd, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,37 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,09 (s, 6H), 1,86-1,24 (m, 8H).

Пример 118: Синтез I-116

Стадия 1: Промежуточное соединение 2

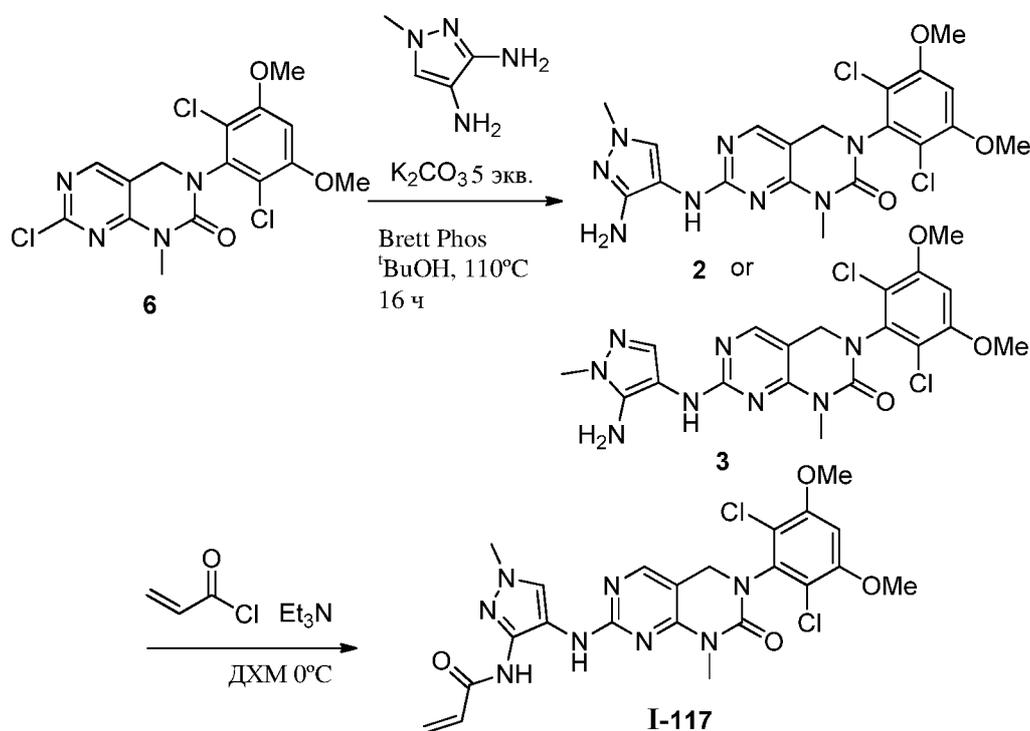
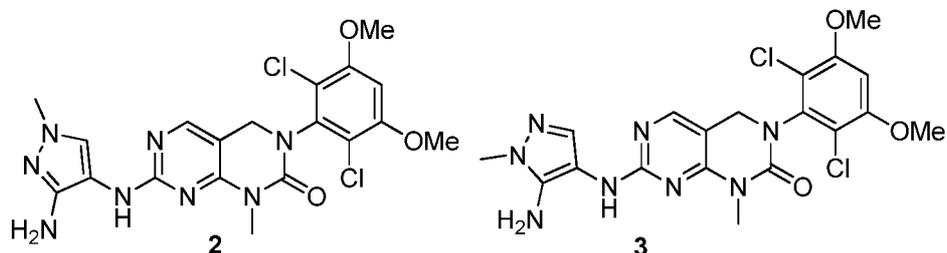
5 [00562] Промежуточное соединение 7 из примера 117 растворяли в 1,4-диоксане (0,5 мл) и добавляли бензол-1,2-диамин (16,5 мг, 152 мкмоль) и 2 капли ТФК. Емкость герметизировали и раствор перемешивали при 90°C в течение 18 ч, после чего реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (60% смесью EtOAc в ДХМ) с получением 21,0 мг титульного соединения. МС m/z: 493,5 (M+H⁺).

Стадия 2: I-116

10 [00563] Промежуточное соединение 2 (20,0 мг, 40,6 мкмоль) растворяли в ДХМ и раствор охлаждали до 0°C. Добавляли Et₃N (11,3 мкл, 81,2 мкмоль), а затем акрилоилхлорид (3,21 мкл, 40,6 мкмоль). Суспензию перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч, после чего добавляли метанол и смесь концентрировали при пониженном давлении.

15 Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (30% смесью EtOAc в ДХМ) с получением 11,0 мг титульного соединения МС m/z: 547,6 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,82 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,65-7,53 (m, 1H), 7,25-7,01 (m, 3H), 6,51 (dd, 1H), 6,40-6,04 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,32 (m, 2H), 3,90 (s, 6H).

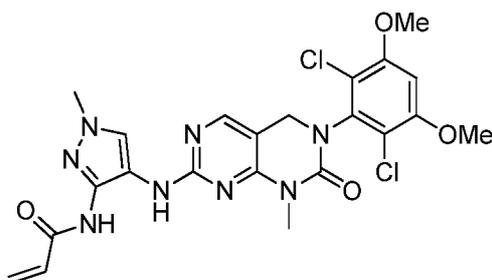
20

Пример 119; Синтез I-117**Стадия 1: Промежуточное соединение 2**

- 5 [00564] В 10 мл колбу вносили **промежуточное соединение 6** из примера 1 (140 мг, 347 мкмоль), карбонат калия (240 мг, 1,73 ммоль), Brett Phos (16,2 мг, 17,3 мкмоль), 1-метил-1Н-пиразол-3,4-диаминдигидрохлорид (64,2 мг, 347 мкмоль) в *трет*-бутанол (6 мл, 62,7 ммоль), реакционную смесь герметизировали и продували азотом. Смесь нагревали до 110°C в течение 8 ч, после чего смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли
- 10 воду. Полученного осадок собирали при помощи фильтрования. Фильтрат экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Объединенные твердые вещества очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (смесью $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением 48,0 мг титульного соединения. МС m/z : 479,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Данные ^1H -ЯМР соответствовали отдельному изомеру, хотя вкпе с

данными ^2D -ЯМР не позволяли идентифицировать конкретный образующийся изомер. Региохимию промежуточного соединения 2 определяли на основе предположительного снижения электрофильности N-метилпиразоламина и вещество использовали на следующей стадии.

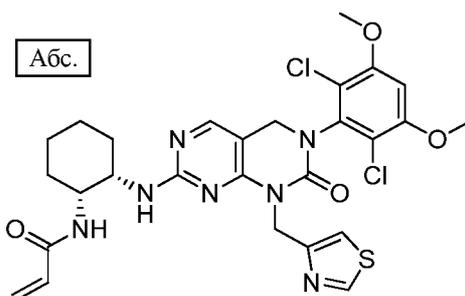
5 Стадия 2: I-117



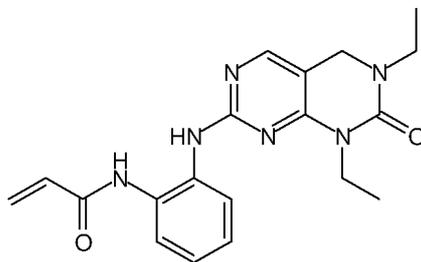
[00565] Промежуточное соединение 2 (48,0 мг, 100 мкмоль) растворяли в ДХМ (1 мл). Суспензию охлаждали до 0°C . Добавляли Et_3N (27,9 мкл, 200 мкмоль), а затем акрилоилхлорид (7,92 мкл, 100 мкмоль). Полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение 90 мин. Добавляли метанол и смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (30% смесь ДХМ в EtOAc) с получением 30,0 мг титульного соединения. МС m/z : 533,5 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,74 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 5,82 (dd, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,98 (s, 6H), 3,81 (s, 3H).

15

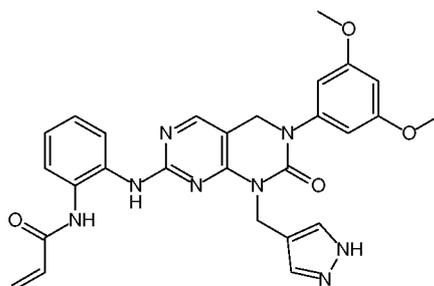
Пример 120: I-119



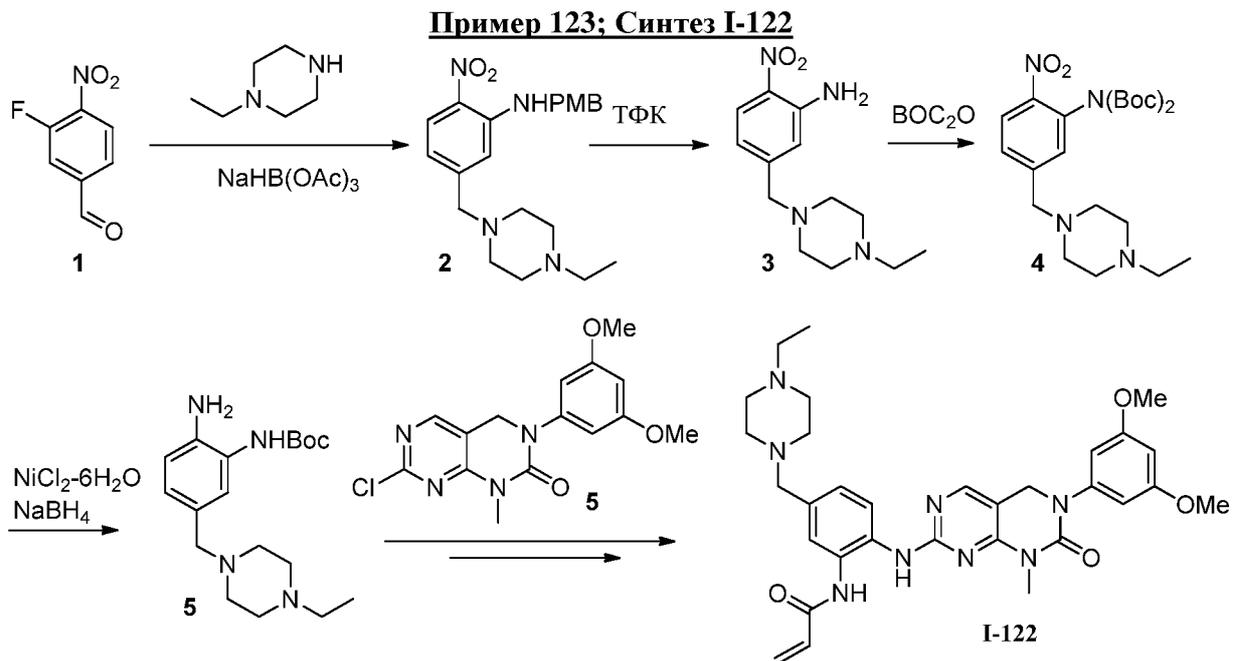
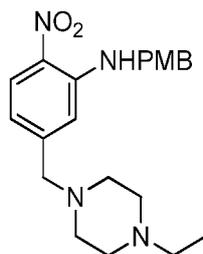
[00566] Титульное соединение получали, как описано в примере 116, с применением *трет*-бутил((1R,2S)-2-аминоциклогексил)карбамата вместо *трет*-бутил((1S,2R)-2-аминоциклогексил)карбамата на стадии 2. МС m/z : 618,0 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ : 9,01 (1H, d), 8,0 (1H, s), 7,69 (1H, d), 6,99 (1H, s), 6,3 (1H, dd), 6,05 (1H, dd), 5,55 (1H, dd), 5,26 (2H, bs), 4,52 (2H, s), 3,96 (6H, s), 3,3 (4H, m), 2,16 (4H, m), 1,9 (4H, m).

Пример 121: Синтез I-120

[00567] Соединение **I-120** получали, как описано в примере 53, с применением этиламина вместо циклопропанамина на стадии 1 и вместо метиламина на стадии 2. МС
5 m/z: 367,3 (M+H⁺).

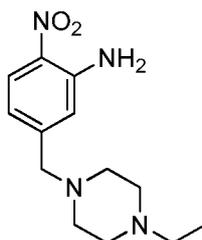
Пример 122: Синтез I-121

[00568] Соединение **I-121** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество
10 получали, как описано в примере 1, с применением (1H-пиразол-4-ил)метанамина вместо
метиламина на стадии 5. МС m/z: 527,5 (M+H⁺).

**Стадия 1, Промежуточное соединение 2**

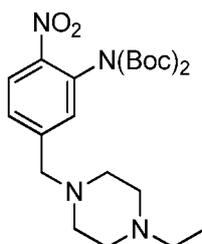
- 5 **[00569]** Промежуточное соединение **1** (57,0 мг, 0,034 ммоль) и PMB-NH₂ (0,13 мл, 1,01 ммоль) в ДМФ (2,0 мл) грели при 110°C в течение 4 ч. ДМФ удаляли в вакууме и полученный остаток растворяли в ДХМ (5 мл), а затем добавляли АсОН (0,1 мл) и N-этилпиперазин (0,10 мл, 7,90 ммоль). Через 1 ч добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (100 мг, 0,47 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Добавляли EtOAc и органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате флэш-хроматографии на силикагеле получали 80 мг титульного соединения. МС m/z: 385,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия 2: Промежуточное соединение 3



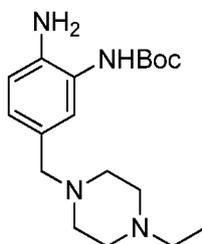
5 [00570] **Промежуточное соединение 2** (80,0 мг, 0,21 ммоль) обрабатывали 20% (об./об.) смесью ТФК в ДХМ при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток обрабатывали карбонатом на подложке оксида кремния, фильтровали и концентрировали с получением количественного выхода титульного соединения, которое использовали без дополнительной очистки. МС m/z: 265,2 (M+H⁺).

Стадия 3, Промежуточное соединение 4



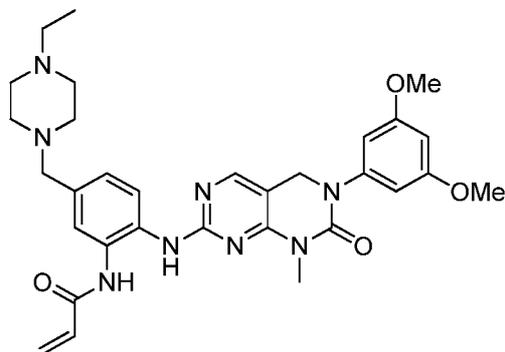
10 [00571] К раствору **промежуточного соединения 3** (56,0 мг, 0,21 ммоль) в ДМФ (4,0 мл) добавляли (Boc)₂O (100 мг, 0,46 ммоль) и ДМАП (10,0 мг, 0,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ДМФ удаляли при пониженном давлении и продукт выделяли при помощи хроматографии на силикагеле (98,0 мг). МС m/z: 465,3 (M+H⁺).

15 Стадия 4, Промежуточное соединение 5

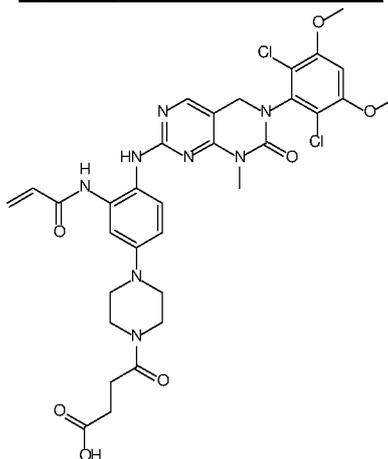


[00572] К раствору **промежуточного соединения 4** (98,0 мг, 0,21 ммоль) в MeOH (5 мл) при 0°C добавляли NiCl₂·6H₂O и NaBH₄. Через 30 мин реакцию гасили добавлением воды,

смесь фильтровали через целит и концентрировали с получением 62,0 мг титульного соединения, которое использовали без дополнительной очистки. MS m/z : 335,3 ($M+H^+$).

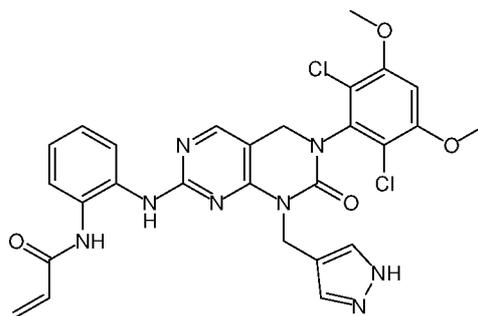
Стадия 5: I-122

- [00573] Титульное соединение получали, как описано в примере 5, с применением промежуточного соединения 5 из примера 1. МС m/z: 587,3 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ: 8,00 (1H, s), 7,79 (1H, d), 7,64 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,29 (1H, dd), 6,53 (2H, s), 6,45 (2H, m), 5,81 (1H, dd), 4,71 (2H, s), 3,78 (6H, s), 3,77 (2H, s), 3,35 (3H, s), 3,35 (4H, d) 3,30 (4H, d) 3,19 (2H, q), 1,32 (3H, t).

Пример 124: Синтез I-123

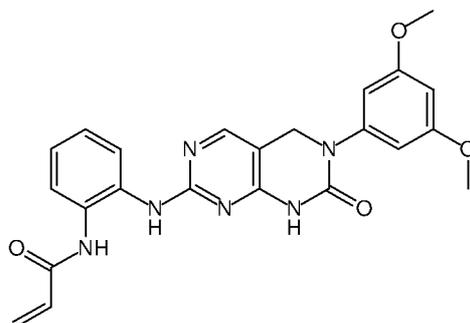
- 10 [00574] Соединение **I-123** получали, как описано в примере 128, с применением янтарной кислоты вместо N-биотинил-NH-(ПЭГ)₂-COOH на стадии 2. МС m/z: 713,5 (M+H⁺).

Пример 125: Синтез I-124



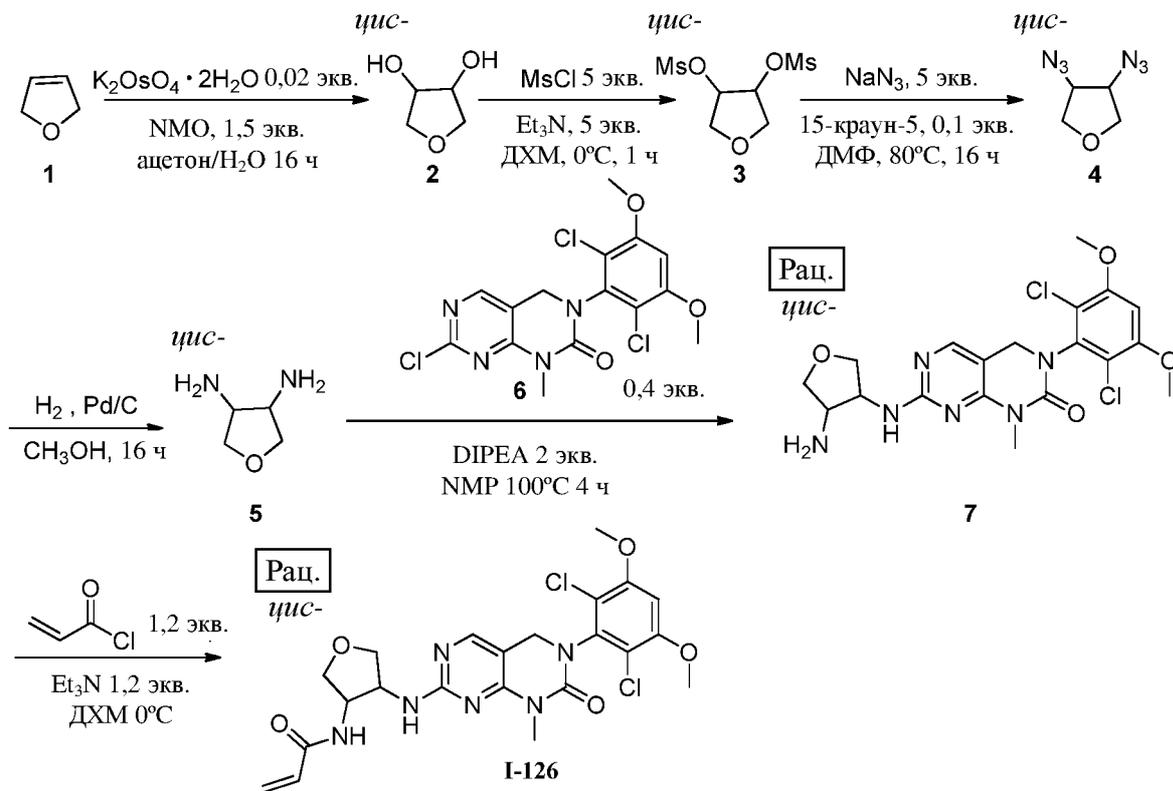
[00575] Соединение **I-124** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением *трет*-бутил-4-(аминометил)-1H-пирозол-1-карбоксилата вместо метиламина на стадии 5. Конечное снятие ВОС-защиты проводили, как описано в примере 3, стадия 5. МС m/z : 595,4 ($M+H^+$).

Пример 126: Синтез I-125

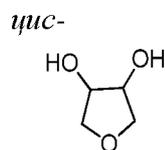


[00576] Соединение **I-125** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением аммиака вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 447,4 ($M+H^+$).

Пример 127: Синтез I-126

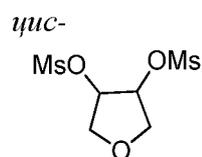


Стадия 1: Промежуточное соединение 2



[00577] К раствору **промежуточного соединения 1** (2,00 г, 28,53 ммоль) в 50 мл смеси ацетон/ H_2O (4:1) добавляли NMO (10 г, 50% водный раствор, 42,7 ммоль) и $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (210 мг, 0,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли Na_2SO_3 (8,0 г) и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь выпаривали досуха и остаток вносили в EtOAc. Полученную суспензию фильтровали и фильтрат выпаривали досуха с получением 2,50 г титульного соединения.

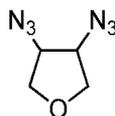
Стадия 2: Промежуточное соединение 3



[00578] К ледяному раствору **промежуточного соединения 2** (2,50 г, 24,0 ммоль) и Et₃N (12,2 г, 121 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли метансульфонилхлорид (13,8 г, 121 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли насыщенный водный раствор Na₂CO₃ и реакционную смесь распределяли между ДХМ и водой. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали. Неочищенное твердое вещество перекристаллизовывали с применением этанола с получением 4,83 г титульного соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,15 (s, 6H), 3,98-4,02 (m, 2H), 4,14-4,19 (m, 2H), 5,18-5,21 (m, 2H).

Стадия 3: Промежуточное соединение 4

цис-



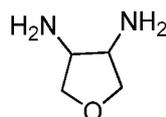
10

[00579] К раствору **промежуточного соединения 3** (4,83 г, 18,6 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляли 15-краун-5 (0,40 г, 1,82 ммоль) и NaN₃ (6,03 г, 92,8 ммоль). Смесь нагревали до 100°C в атмосфере N₂ в течение ночи. Реакционный раствор разбавляли EtOAc, промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали досуха с получением 2,60 г титульного соединения.

15

Стадия 4: Промежуточное соединение 5

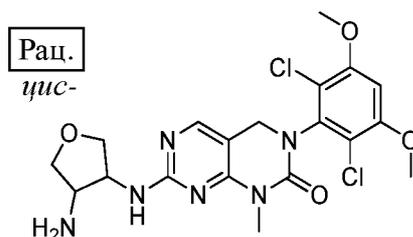
цис-



20

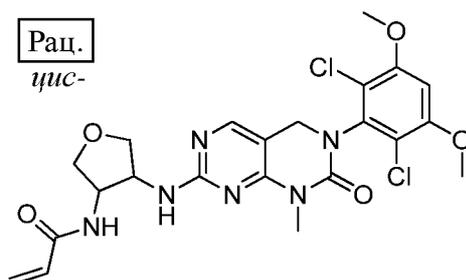
[00580] К раствору **промежуточного соединения 4** (2,60 г, 16,9 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли Pd/C (10%, масс./масс., 0,78 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 1,45 г титульного соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 5: Промежуточное соединение 6



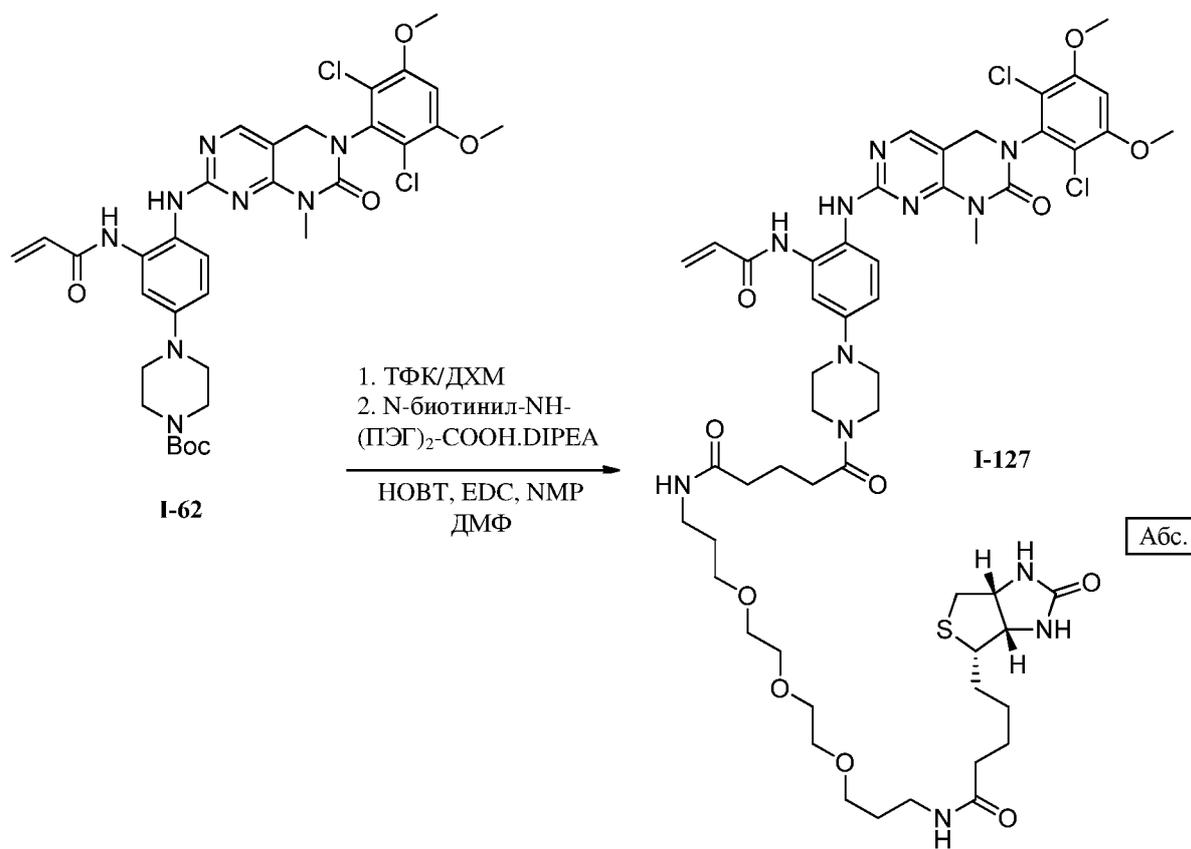
[00581] К раствору **промежуточного соединения 5** (0,90 г, 8,81 ммоль) и **промежуточного соединения 6** из примера 1 (1,42 г, 0,40 экв.) в NMP (10 мл) добавляли DIPEA (2,30 г, 17,8 ммоль). Реакционную смесь грели при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду, водный слой экстрагировали EtOAc (40 мл × 3). Объединенные органические слои сушили (безводным Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. В результате очистки при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (5% смесью MeOH в ДХМ) получали 162 мг титульного соединения. МС m/z: 469,4 (M+H)⁺.

10 Стадия 9: I-126



[00582] К ледяному раствору **промежуточного соединения 6** (162 мг, 0,35 ммоль) и Et₃N (37,5 мг, 0,41 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли акрилоилхлорид (41,9 мг, 0,41 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и полученную смесь экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили и концентрировали, остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (3% смесью MeOH в ДХМ) с получением 112 мг титульного соединения. МС m/z: 523,4 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 3,39 (s, 3H), 3,71-3,81 (m, 2H), 3,94 (s, 6H), 4,17-4,21 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,73-4,79 (m, 2H), 5,62-5,65 (m, 2H), 6,02-6,07 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,32 (шир, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).

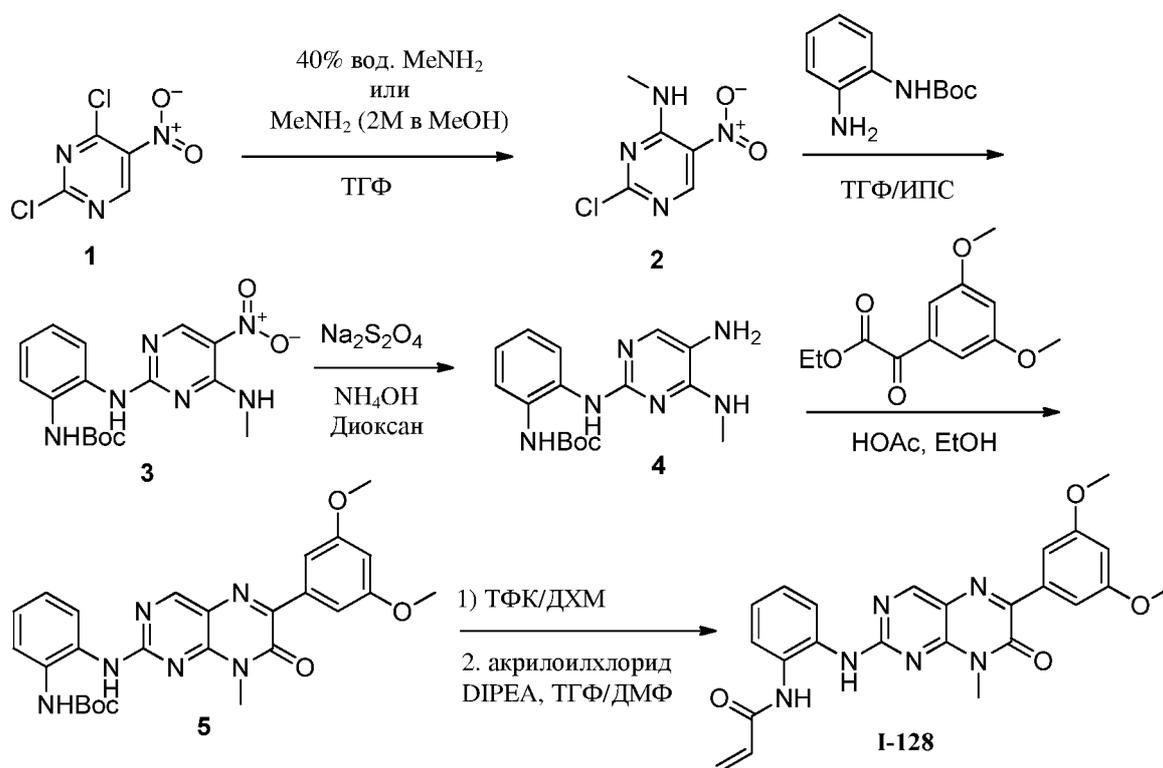
Пример 128: Синтез I-127



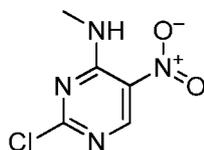
[00583] К раствору **I-62** (30,0 мг, 0,042 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли 200 мкл ТФК и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученное твердое вещество растворяли в 300 мкл ДМФ. К указанному раствору добавляли N-биотинил-NH-(ПЭГ)₂-COОН.DIPEA (35 мг, 0,049 ммоль), HOBT (7 мг, 0,046 ммоль), EDC (9 мг, 0,046 ммоль) и NMM (30 мкл, 0,28 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Неочищенный продукт очищали при помощи обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (элюируя с градиентом 10-90% смесями MeCN в H₂O с 0,1% водным ТФК) с получением 22 мг титульного соединения. MS m/z: 1155,3 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ: 9,73 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,77 (2H, m), 7,47 (1H, d), 7,3 (1H, s), 7,0 (1H, s), 6,86 (1H, dd), 6,5 (1H, dd), 6,45 (1H, шир, s), 6,25 (1H, dd), 5,77 (1H, dd), 4,51 (2H, s), 4,3 (1H, m), 4,1-3,0 (31H, m), 2,8 (1H, dd), 2,34 (3H, m), 2,08 (5H, tt), 1,73 (3H, m), 1,6 (6H, m), 1,5-1,2 (8H, m).

15

Пример 129: Синтез I-128

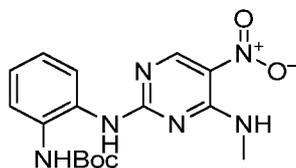


Стадия 1: Промежуточное соединение 2



[00584] Титульное соединение получали из **промежуточного соединения 1** в соответствии со способом, описанным в литературе (*WO 01/19825*; *PCT/US00/17037*; *WO 2008/051820*; *PCT/US2007/081899*).

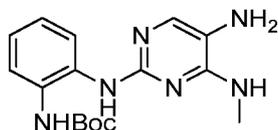
Стадия 2: Промежуточное соединение 3



[00585] Раствор **промежуточного соединения 2** (200 мг, 1,04 ммоль) и моно-BOC-фенилендиамина (450 мг, 2,07 ммоль) в 9 мл 1:2 смеси ТГФ/ИПС нагревали до 100°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Органический слой сушили с Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали

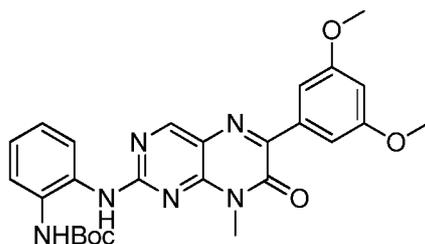
хроматографии на силикагеле (элюируя с градиентом 0-50% смесями EtOAc в гептане) с получением 150 мг титульного соединения. MS m/z: 361,1 (M+H⁺)

Стадия 3: Промежуточное соединение 4

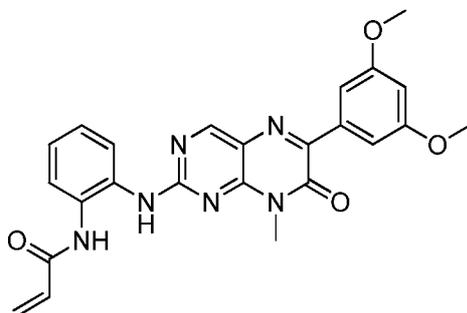


- 5 [00586] К раствору **промежуточного соединения 3** (250 мг, 0,69 ммоль) в 6 мл диоксана добавляли раствор гидросульфита натрия (1,5 г, 8,68 ммоль в 12 мл воды) и 500 мкл концентрированного гидроксида аммония. Образовывалось твердое вещество, которое обрабатывали ультразвуком до получения раствора. Раствор концентрировали и распределяли между солевым раствором и EtOAc; органический слой сушили с Na₂SO₄ и
- 10 фильтровали, растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 260 мг титульного соединения. MS m/z: 331,1 (M+H⁺)

Стадия 4: Промежуточное соединение 5



- [00587] Раствор **промежуточного соединения 4** (260 мг, 0,79 ммоль) и этил-2-(3,5-диметоксифенил)-2-оксоацетата (220 мг, 0,94 ммоль) в 10 мл EtOH, содержащий 400 мкл уксусной кислоты; кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Образовывалось твердое вещество, которое фильтровали с получением 150 мг титульного соединения. MS m/z: 505,2 (M+H⁺)

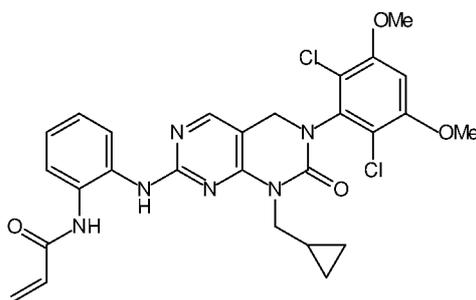
Стадия 6: I-128

[00588] К раствору промежуточного соединения **5** (150 мг, 0,3 ммоль) в 10 мл ДХМ добавляли 2 мл ТФК и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и распределяли между 5 холодным (0°C) насыщенным раствором NaHCO₃ и EtOAc. Полученное твердое вещество фильтровали с получением 122 мг свободного промежуточного амина. МС m/z: 405,2 (M+H⁺). Затем твердое вещество суспендировали в 5 мл ТГФ и 500 мкл ДМФ и раствор охлаждали на бане ледяная вода/метанол. Добавляли акрилоилхлорид (20 мкл, 0,23 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 5 мин, после чего смесь обрабатывали DIPEA (50 мкл, 0,276 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель удаляли и неочищенный продукт подвергали хроматографии на силикагеле (элюируя с градиентом 0-75% смесями EtOAc в гептане). Затем титульное соединение очищали при помощи обращенно-фазовой препаративной 15 ВЭЖХ (элюируя с градиентом 10-90% смесями ацетонитрила в H₂O с 0,1% водным ТФК) с получением 10 мг титульного соединения. МС m/z: 459,0 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ: 9,87 (1H, s), 9,43 (1H, s), 8,87 (1H, s), 7,81 (1H, d), 7,649 (1H, d), 7,408 (2H, d), 7,25 (2H, m), 6,64 (1H, dd), 6,5 (1H, dd), 6,3 (1H, dd), 5,78 (1H, dd), 3,8 (6H, s), 3,50 (3H, s).

Пример 130: Синтез I-129 (рацемический)

20 [00589] Соединение **I-129** получали, как описано в примере 21. 7-Хлор-1-(циклопропилметил)-3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он использовали вместо промежуточного соединения **2** и получали, как описано в примере 1, с применением циклопропилметанамина вместо метиламина на 25 стадии 5. МС m/z: 575,5 (M+H⁺).

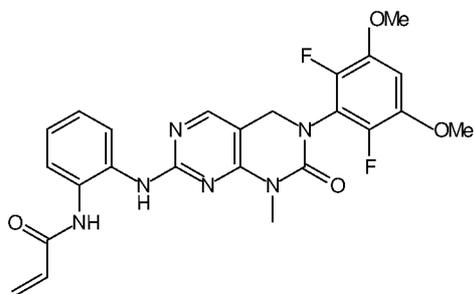
Пример 131: Синтез I-130



[00590] Соединение **I-130** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением циклопропилметанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 569,5 (M+H⁺).

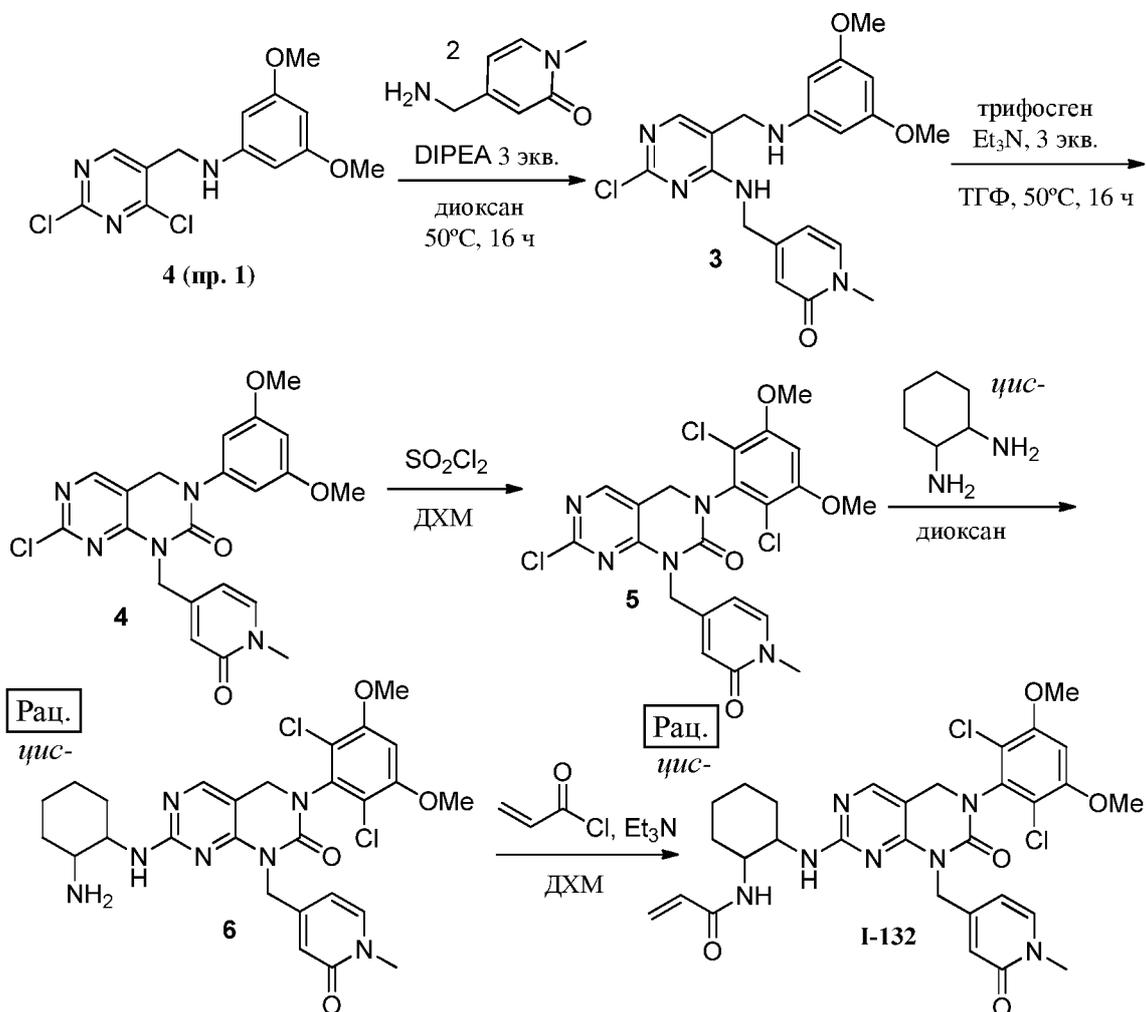
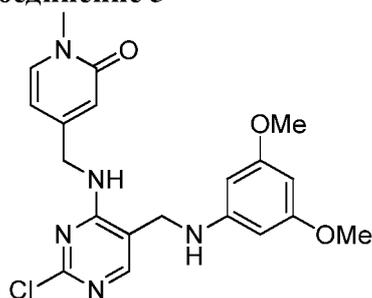
5

Пример 132: Синтез I-131



[00591] Соединение **I-131** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4. МС m/z: 497,5 (M+H⁺).

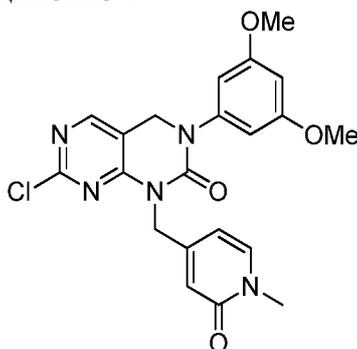
10

Пример 133: Синтез I-132**Стадия 1: Промежуточное соединение 3**

- 5 [00592] Промежуточное соединение 4 из примера 1 (380 мг, 1,21 ммоль), промежуточное соединение 2 (полученное, как описано в патенте США № US 7713994) (251 мг, 1,81 ммоль) и DIPEA (642 мкл, 3,63 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (5 мл). Реакционную емкость герметизировали и нагревали до 50°C в течение 16 ч, после чего смесь концентрировали и полученный остаток вносили в ДХМ. Твердые вещества

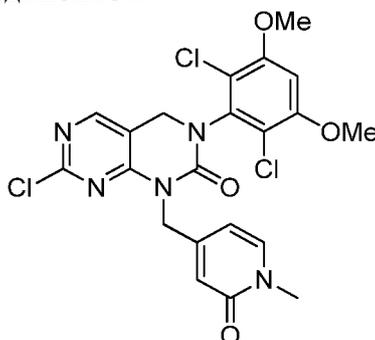
фильтровали и фильтрат очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя 1-5% смесями MeOH в EtOAc) с получением 160 мг титульного соединения с 20% содержанием региоизомера, которое использовали без дополнительной очистки. MS m/z: 416,4 (M+H⁺).

5 Стадия 4: Промежуточное соединение 4



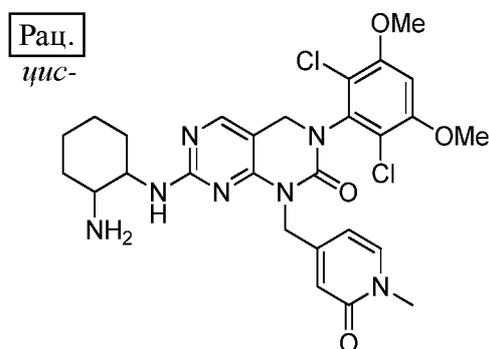
10 [00593] Промежуточное соединение 3 (160 мг, 385 мкмоль) и трифосген (120 мг, 404 мкмоль) объединяли в ТГФ (5 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли Et₃N (154 мкл, 1,15 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 16 ч, после чего смесь охлаждали до комнатной температуры и полученный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя смесью MeOH/ДХМ) с получением 60 мг титульного соединения MS m/z: 442,4 (M+H⁺).

Стадия 5: Промежуточное соединение 5

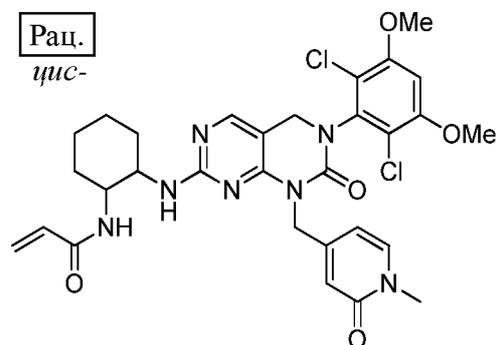


15 [00594] Промежуточное соединение 4 (56 мг, 127 мкмоль) растворяли в MeCN (0,3 мл) и ДХМ (0,3 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли сульфурилдихлорид (20,6 мкл, 254 мкмоль). Смесью перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли воду, а затем насыщенный водный бикарбонат натрия и смесь перемешивали в течение дополнительных 20 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь экстрагировали 20 ДХМ и объединенные органические слои сушили над MgSO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле

(элюируя 30% смесью EtOAc в ДХМ) с получением 16 мг титульного соединения МС m/z: 510 (M+H⁺).

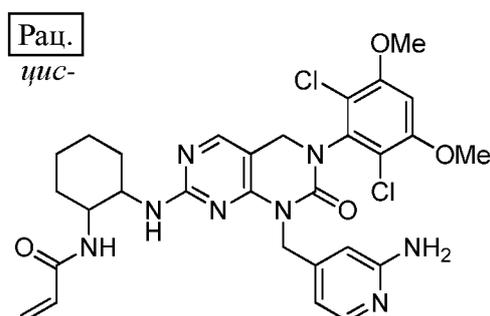
Стадия 6: Промежуточное соединение 6

5 [00595] Промежуточное соединение 5 (16,0 мг, 31,3 мкмоль) суспендировали в 1,4-диоксане (0,5 мл) и добавляли (*цис*)-циклогексан-1,2-диамин (7,15 мг, 62,3 мкмоль) и Et₃N (13,1 мкл, 94,0 мкмоль). Полученную суспензию перемешивали при 95°C в течение 6 ч, после чего реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя 15% смесью MeOH в ДХМ) с получением 15.0 мг титульного соединения.

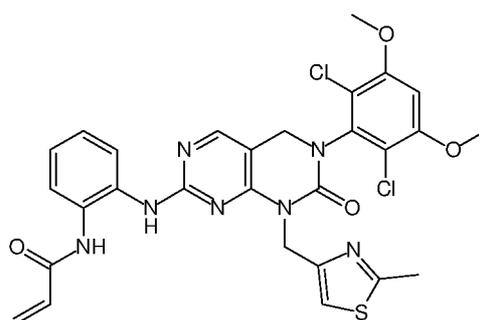
Стадия 7: I-132

10 [00596] Промежуточное соединение 6 (15,0 мг, 25,5 мкмоль) суспендировали в ДХМ (0,25 мл) и добавляли Et₃N (7,11 мкл, 51,0 мкмоль). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли акрилоилхлорид (1,60 мкл, 25,5 мкмоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а
15 затем добавляли MeOH (3 мл). Раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (10% смесью MeOH в ДХМ) с получением 5 мг титульного соединения. MS m/z: 642,6 (M+H⁺).
1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,01 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,40 - 6,23 (m, 1H), 6,17 - 5,98 (m, 3H), 5,54 (dt, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,96 (s, 5H), 4,01 (m, 1H), 3,36 (s, 6H), 1,87 - 1,11 (m, 8H).

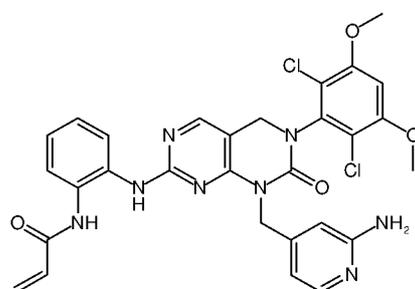
20

Пример 134: Синтез I-133

- [00597] Соединение **I-133** получали, как описано в примере 21. 1-((2-Аминопиридин-4-ил)метил)-7-хлор-3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он использовали вместо промежуточного соединения 2 и получали, как описано в примере 1, с применением 4-(аминометил)пиридин-2-амин вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 627,5 (M+H⁺).

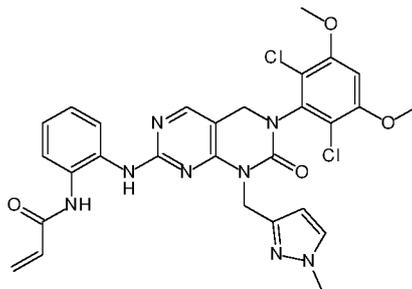
Пример 135: Синтез I-134

- 10 [00598] Соединение **I-134** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением (2-метилтиазол-4-ил)метанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 626,4 (M+H⁺).

Пример 136: Синтез I-135

[00599] Соединение **I-135** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 4-(аминометил)пиридин-2-амина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 621,4 (M+H⁺).

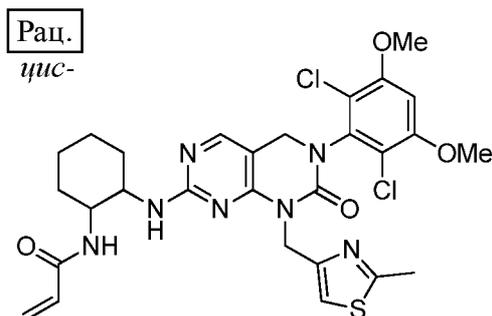
Пример 137: Синтез I-136



5

[00600] Соединение **I-136** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением (1-метил-1H-пиразол-3-ил)метанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 609,4 (M+H⁺).

Пример 138: Синтез I-137



10

[00601] Соединение **I-137** получали, как описано в примере 21. 7-Хлор-3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-((2-метилтиазол-4-ил)метил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он использовали вместо промежуточного соединения 2 и получали, как описано в примере 1, с применением (2-метилтиазол-4-ил)метанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 632,5 (M+H⁺).

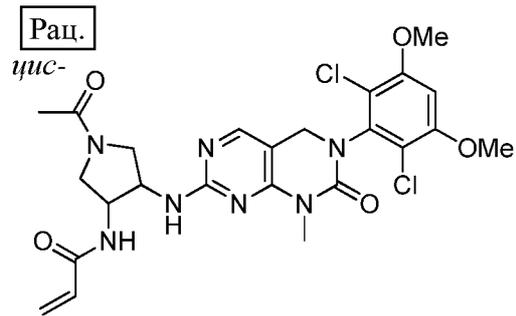
15

Пример 139: Синтез I-138 (рацемический)

[00602] Соединение **I-138** получали, как описано в примере 21, с применением *цис*-1-метилпирролидин-3,4-диамина вместо *цис*-циклогексан-1,2-диамина на стадии 2. МС m/z: 536,4 (M+H⁺).

20

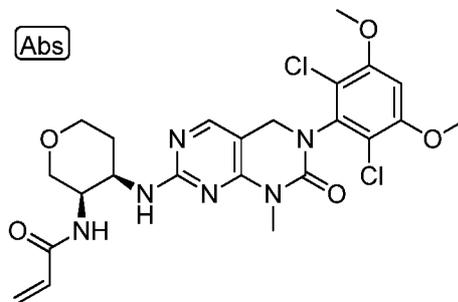
Пример 140: Синтез I-139 (рацемический)



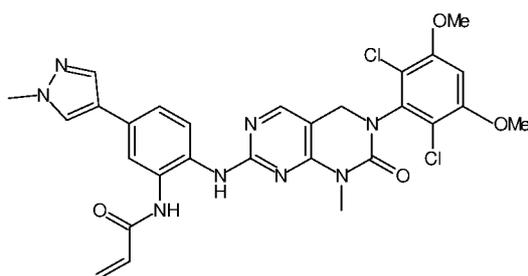
[00603] Соединение **I-139** получали, как описано в примере 21, с применением *цис*-1-(3,4-диаминопирролидин-1-ил)этанона вместо *цис*-циклогексан-1,2-диамина на стадии 2. МС m/z: 564,5 (M+H⁺).

5

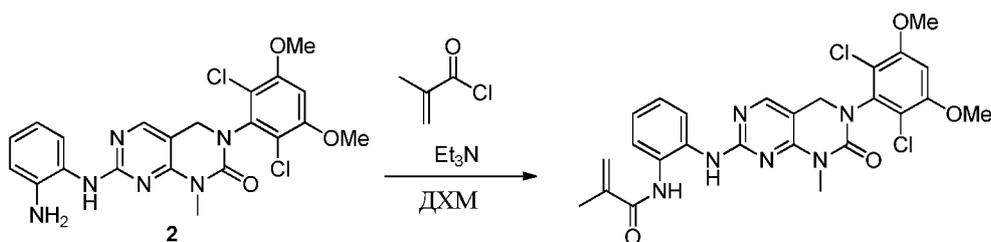
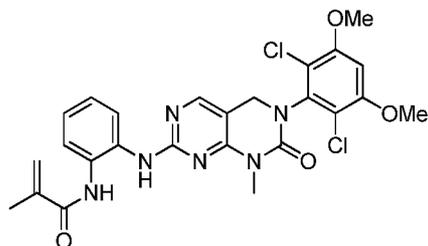
Пример 141: Синтез I-140



[00604] Титульное соединение (2 мг) получали, как описано в примере 84, с применением *трет*-бутил((3R,4R)-4-аминотетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата вместо ((1S,2R)-2-аминоциклогексил)карбамата на стадии 3 и, начиная с промежуточного соединения 6 из примера 1 (полученного с применением бензиламина вместо метиламина на стадии 5). МС m/z: 537,2 (M+H⁺).

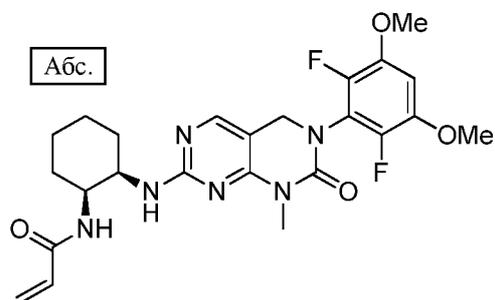
Пример 142: Синтез I-141

[00605] Соединение **I-141** получали, как описано в примере 29, с применением 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола вместо промежуточного соединения 3 на стадии 2 и общего промежуточного соединения 6 из примера 1 на стадии 4. МС m/z: 609,4 (M+H⁺).

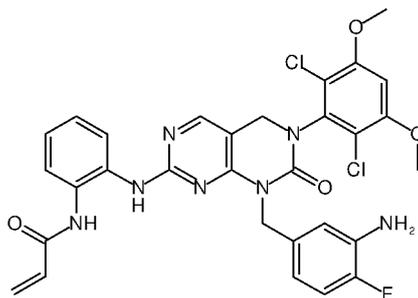
Пример 143: Синтез I-14210 **Стадия 1: I-142**

[00606] Промежуточное соединение **2** из примера 4 (43,0 мг, 90,5 мкмоль) суспендировали в ДХМ (1 мл) и добавляли Et₃N (37,8 мкл, 272 мкмоль). Суспензию охлаждали до 0°C и добавляли метакрилоилхлорид (9,81 мкл, 99,5 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин, при 0°C добавляли метанол и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (5% смесью EtOAc в ДХМ) с получением 3,4 мг титального соединения. МС m/z: 543,5 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,49 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,17 (ddd,

2H), 7,00 (s, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,52 (t, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,22 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).

Пример 144: I-143

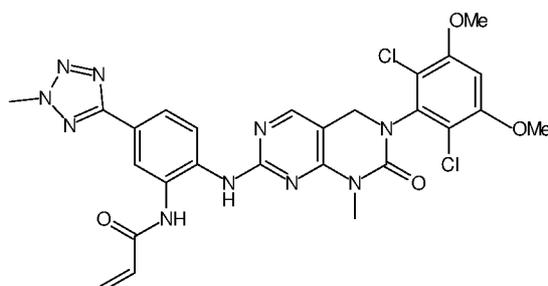
[00607] Титульное соединение получали, как описано в примере 84, начиная со стадии 2. Промежуточное соединение 2 получали, как описано в примере 117 для промежуточного соединения 7, с применением метиламина вместо 2,2-дифторэтанамина на стадии 6. МС m/z : 503,1 ($M+H^+$). 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ : 7,94 (1H, s), 6,96 (1H, t), 6,29 (1H, шир.), 6,19 (1H, dd), 5,64 (1H, dd), 4,65 (2H, s), 4,44 (2H, шир.), 3,92 (6H, s), 3,42 (3H, s), 1,78 (6H, шир.), 1,56 (2H, шир).

Пример 145: Синтез I-144

10

[00608] Соединение **I-144** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением *трет*-бутил(5-(аминометил)-2-фторфенил)карбамата вместо метиламина на стадии 5. Конечное снятие ВОС-защиты проводили, как описано в примере 3, стадия 5. МС m/z : 638,5 ($M+H^+$).

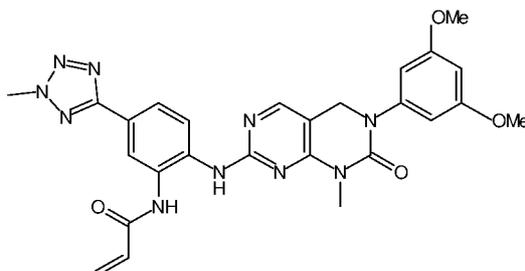
15

Пример 146: Синтез I-145

[00609] Соединение **I-145** получали, как описано в примере 17, с применением 4-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)-2-нитроанилина (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18(18), 4997-5001; 2008) вместо промежуточного соединения 1 и при пропуске стадии 2. МС m/z: 611,4 (M+H⁺).

5

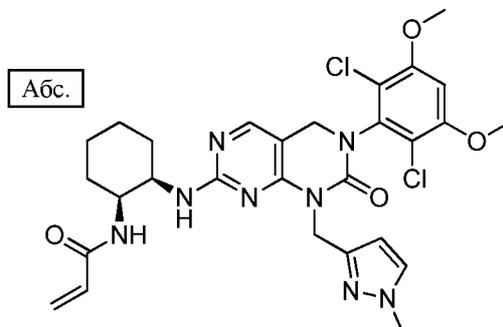
Пример 147: Синтез I-146



[00610] Соединение **I-146** получали, как описано в примере 17, с применением 4-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)-2-нитроанилина (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18(18)) вместо промежуточного соединения 1, с применением промежуточного соединения 5 из примера 1 и при пропуске стадии 2. МС m/z: 543,5 (M+H⁺).

10

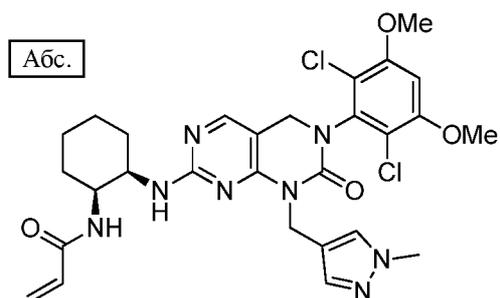
Пример 148: Синтез I-147



[00611] Соединение **I-147** получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением (1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 615,5 (M+H⁺).

15

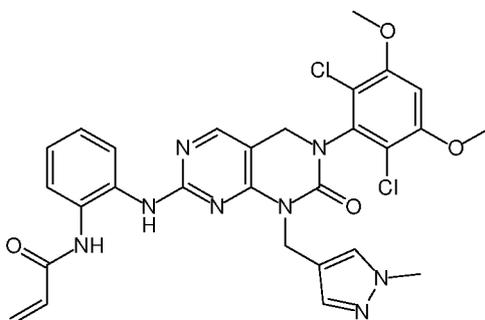
Пример 149: Синтез I-148



[00612] Соединение **I-148** получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением (1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 605,6 (M+H⁺).

5

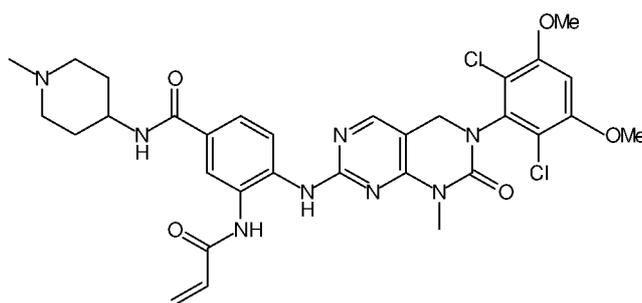
Пример 150: Синтез I-149



[00613] Соединение **I-149** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением (1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 522,6 (M+H⁺).

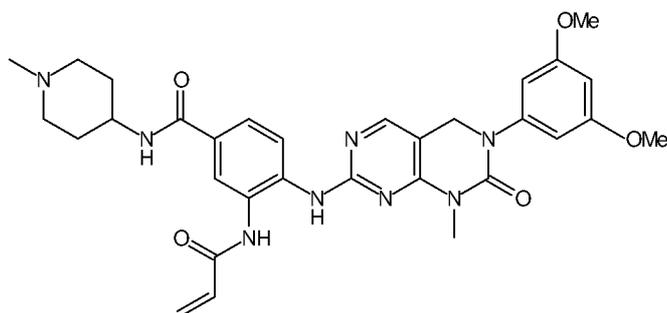
10

Пример 151: Синтез I-150

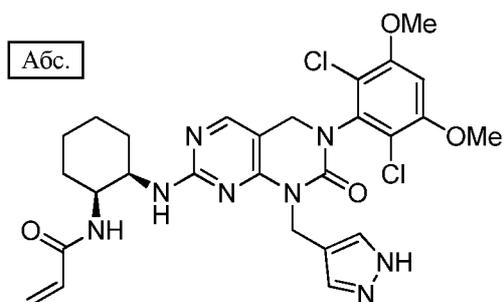


[00614] Соединение **I-150** получали, как описано в примере 7. Трет-бутил(2-амино-5-((1-метилпиперидин-4-ил)карбамоил)фенил)карбамат использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. Промежуточное соединение 6 из примера 1 использовали вместо промежуточного соединения 5. МС m/z: 669,5 (M+H⁺).

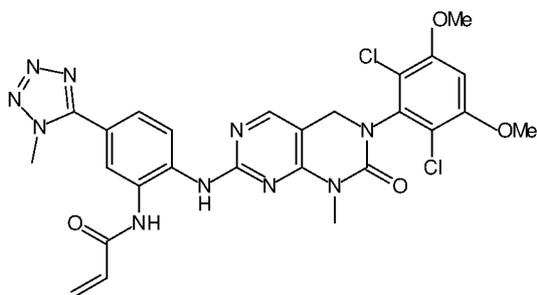
15

Пример 152: Синтез I-151

[00615] Соединение **I-151** получали, как описано в примере 7. *Трет*-бутил(2-амино-5-((1-метилпиперидин-3-ил)карбамоил)фенил)карбамат использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. МС m/z: 601,5 (M+H⁺).

Пример 153: Синтез I-152

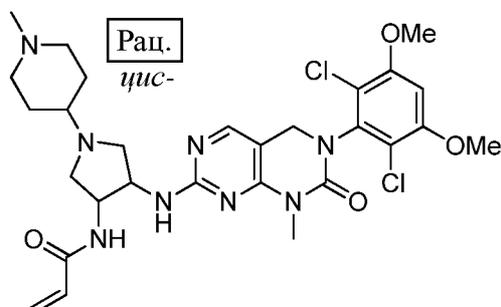
[00616] Соединение **I-152** получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением *трет*-бутил-4-(аминометил)-1H-пирозол-1-карбоксилата вместо метиламина на стадии 5. Конечное снятие ВОС-защиты проводили, как описано в примере 3, стадия 5. МС m/z: 601,4 (M+H⁺).

Пример 154: Синтез I-153

[00617] Соединение **I-154** получали, как описано в примере 17, с применением 4-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-2-нитроанилина (полученного, как описано в международной

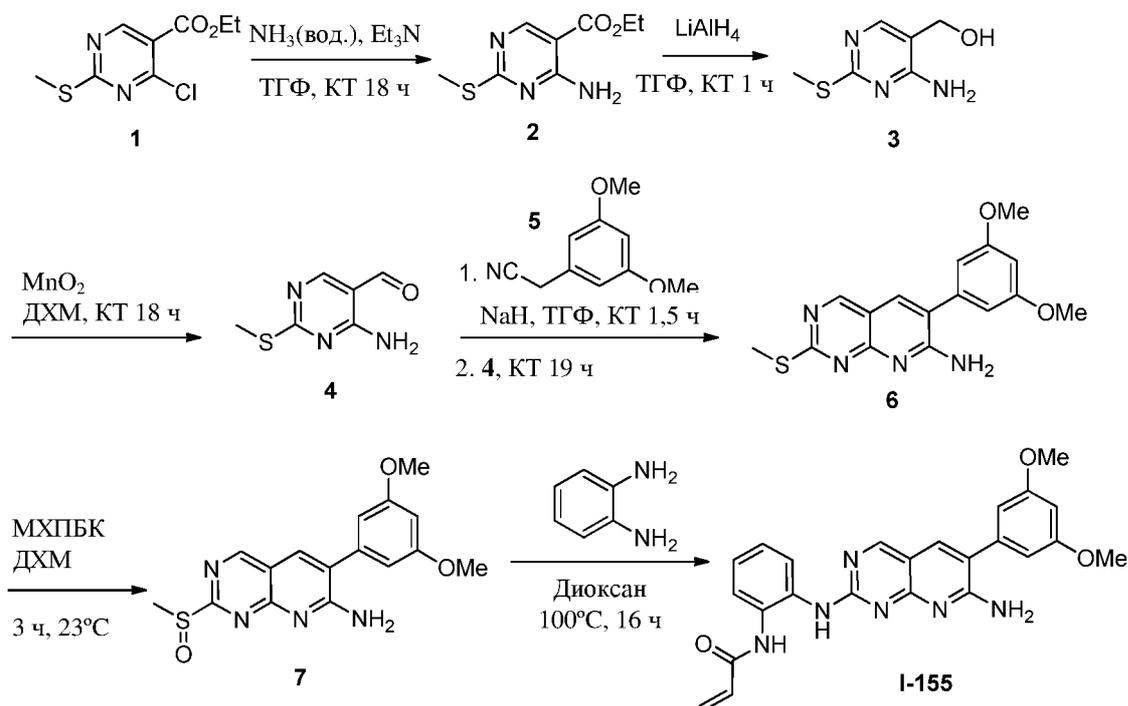
заявке РСТ 2007066201, опубликованной 14 июня 2007 года) вместо промежуточного соединения 1 и при пропуске стадии 2. МС m/z: 611,4 (M+H⁺).

Пример 155: Синтез I-154 (рацемический)



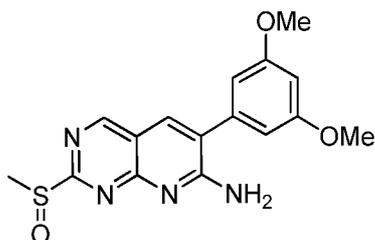
- 5 [00618] Соединение **I-155** получали, как описано в примере 7. *Цис*-1-(1-метилпиперидин-4-ил)пирролидин-3,4-диамин использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. Промежуточное соединение 6 из примера 1 использовали вместо промежуточного соединения 5. МС m/z: 547,1 (M+H⁺).

Пример 156: I-155

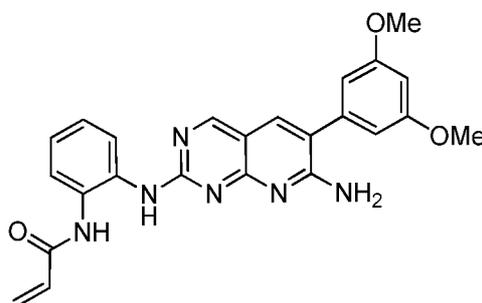


10

Промежуточное соединение 7



[00619] Титульное соединение получали в соответствии со способом, описанным в литературе (*J. Med. Chem.* **2005**, 48, 4628-4653) и как описано на схеме выше.

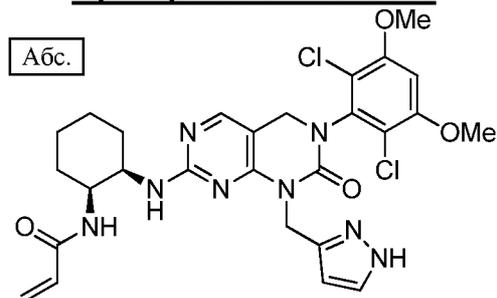


5

I-155

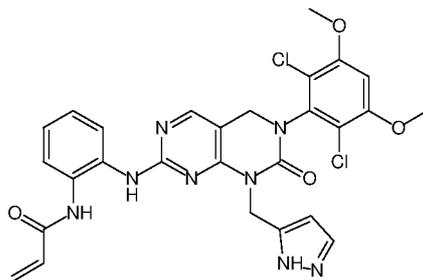
[00620] Титульное соединение получали из **промежуточного соединения 7**, как описано в примере 7, стадия 2. МС m/z: 443,1 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,92 (1H, шир, s), 9,51 (1H, шир, s), 8,99 (1H, s), 8,15 (2H, шир, s), 7,76-7,67 (2H, m), 7,26-10 7,26 (2H, m), 6,64-6,62 (4H, m), 6,62 (1H, dd), 6,28 (1H, dd), 5,78 (1H, dd).

Пример 157: Синтез I-156



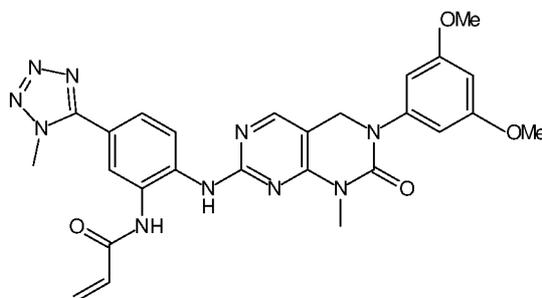
[00621] Соединение **I-156** получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением *трет*-бутил-3-(аминометил)-1H-пирозол-1-карбоксилата вместо метиламина на стадии 5. Конечное снятие ВОС-защиты проводили, как описано в примере 3, стадия 5. МС m/z: 601,4 (M+H⁺).

Пример 158: Синтез I-157



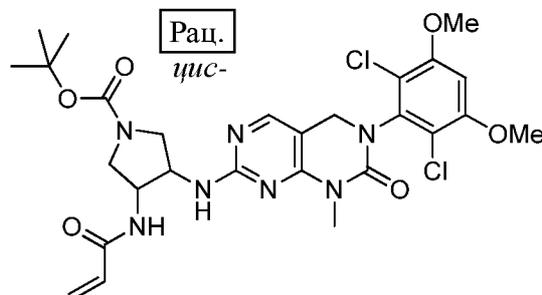
[00622] Соединение **I-157** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением *трет*-бутил 5-(аминометил)-1H-пирозол-1-карбоксилата вместо метиламина на стадии 5. Конечное снятие ВОС-защиты проводили, как описано в примере 3, стадия 5. МС m/z : 595,4 ($M+H^+$).

Пример 159: Синтез I-158



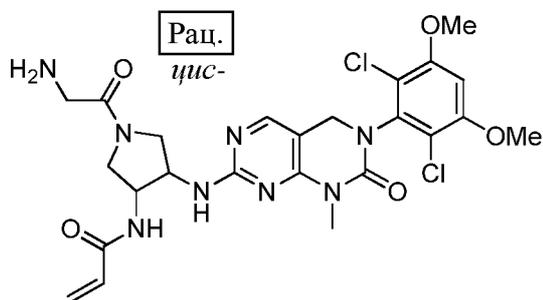
[00623] Соединение **I-158** получали, как описано в примере 17, с применением 4-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-2-нитроанилина (полученного, как описано в международной заявке РСТ 2007066201, опубликованной 14 июня 2007 года) вместо промежуточного соединения 1, промежуточного соединения 5 из примера 1 вместо промежуточного соединения 6 и при пропуске стадии 2. МС m/z : 543,5 ($M+H^+$).

Пример 160: Синтез I-159 (рацемический)



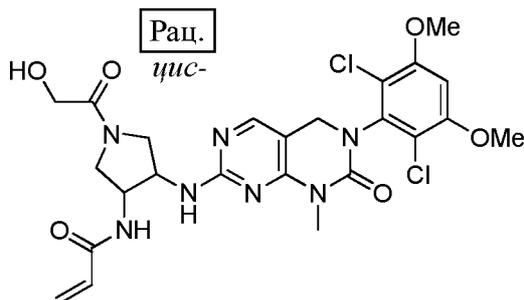
15 [00624] Соединение **I-159** получали, как описано в примере 7. *Цис*-*трет*-бутил-3,4-диаминопирролидин-1-карбоксилат использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1.

Промежуточное соединение 6 из примера 1 использовали вместо промежуточного соединения 5. MS m/z: 622,5 (M+H⁺).

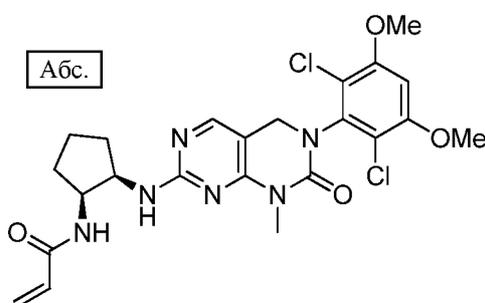
Пример 161: Синтез I-160 (рацемический)

(рац.)

- [00625] Соединение **I-160** получали, как описано в примере 7. Трет-бутил(2-((цис)-3,4-диаминопирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамат использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. Промежуточное соединение 6 из примера 1 использовали вместо промежуточного соединения 5. Конечное снятие ВОС-защиты проводили, как описано в примере 3, стадия 5. МС m/z : 579,5 ($M+H^+$).

Пример 162: Синтез I-161 (рацемический)

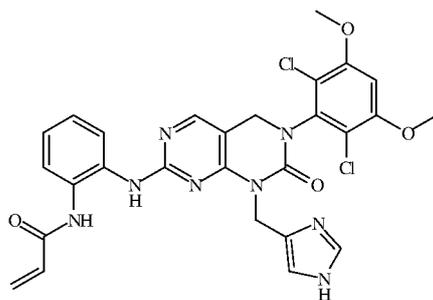
- 10 [00626] Соединение **I-161** получали, как описано в примере 7. 1-((Цис)-3,4-диаминопирролидин-1-ил)-2-гидроксиэтанол использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. Промежуточное соединение 6 из примера 1 использовали вместо промежуточного соединения 5. МС m/z : 580,4 ($M+H^+$).

Пример 163: Синтез I-162

[00627] Соединение **I-162** получали, как описано в примере 116, с применением *трет*-бутил((1*S*,2*R*)-2-аминоциклопентил)карбамата вместо *трет*-бутил((1*S*,2*R*)-2-аминоциклогексил)карбамата на стадии 2 и, начиная с промежуточного соединения 6 из примера 1. МС m/z : 521,1 ($M+H^+$).

5

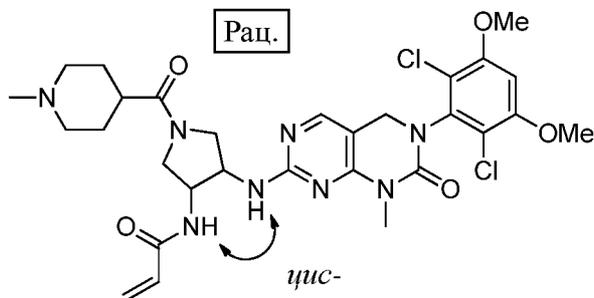
Пример 164: Синтез I-163



[00628] Соединение **I-163** получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением *трет*-бутил-5-(аминометил)-1*H*-имидазол-1-карбоксилата вместо метиламина на стадии 5. Конечное снятие ВОС-защиты проводили, как описано в примере 3, стадия 5. МС m/z : 595,4 ($M+H^+$).

10

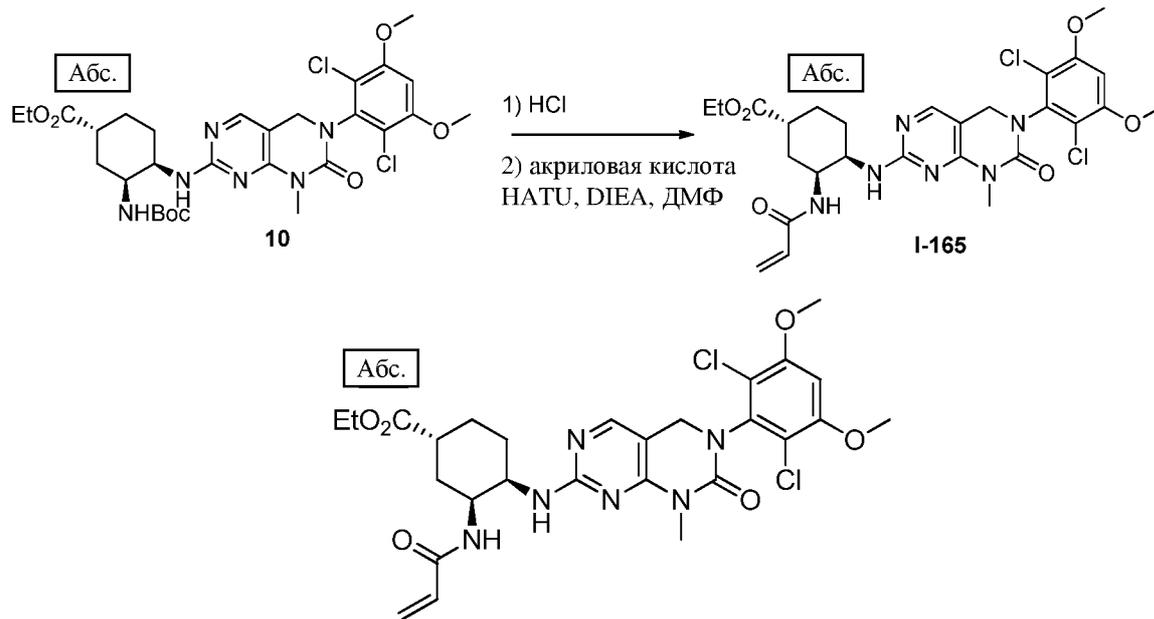
Пример 165: Синтез I-164



[00629] Соединение **I-164** получали, как описано в примере 7. ((*Цис*)-3,4-диаминопирролидин-1-ил)(1-метилпиперидин-4-ил)метанон использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. Промежуточное соединение 6 из примера 1 использовали вместо промежуточного соединения 5. МС m/z : 647,5 ($M+H^+$).

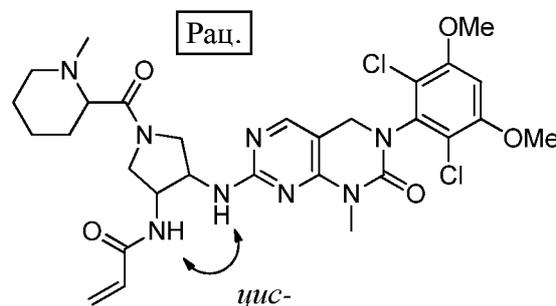
15

Пример 166: Синтез I-165



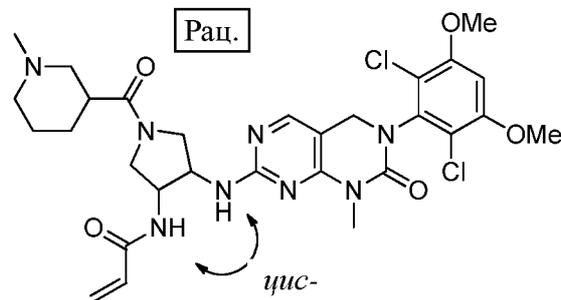
[00630] К раствору **промежуточного соединения 10** из примера 178 (86,0 мг, 0,13 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли 200 мкл HCl (4 н. раствор в диоксане) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением гидрохлоридной соли амина. МС m/z : 553,2 ($M+H^+$). Раствор соли и акриловой кислоты (10 мкл, 0,13 ммоль) в 500 мкл ДМФ охлаждали на бане ледяная вода/метанол. К смеси добавляли DIEA (130 мкл, 0,74 ммоль), а затем NATU (55 мг, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин и очищали при помощи флэш-хроматографии (элюируя с градиентом 0-70% смесями ацетона в гептане) с получением 36 мг титульного соединения. МС m/z : 607,1 ($M+H^+$).

Пример 167: Синтез I-166 (рацемический)

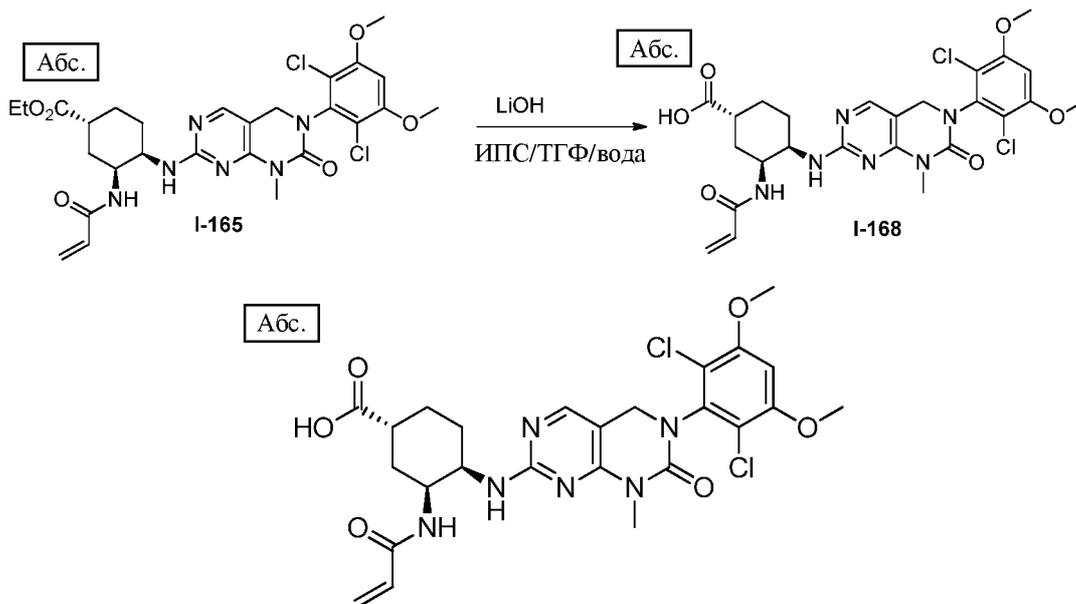


[00631] Соединение **I-166** получали, как описано в примере 7. ((*Цис*)-3,4-диаминопирролидин-1-ил)(1-метилпиперидин-2-ил)метанон использовали вместо бензол-

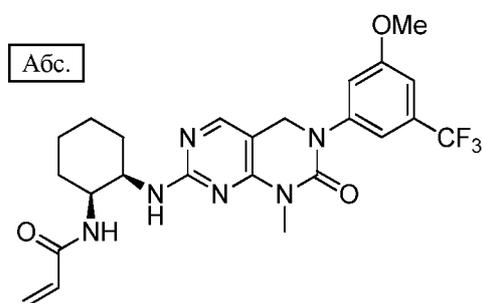
1,2-диамина на стадии 1. Промежуточное соединение 6 из примера 1 использовали вместо промежуточного соединения 5. МС m/z : 647,5 ($M+H^+$).

Пример 168: Синтез I-167 (рацемический)

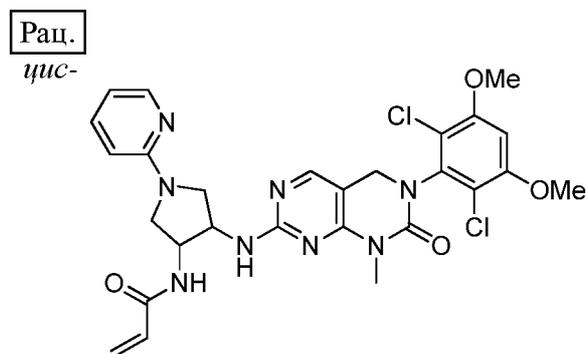
[00632] Соединение **I-167** получали, как описано в примере 7. ((*Цис*)-3,4-диаминопирролидин-1-ил)(1-метилпиперидин-3-ил)метанон использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. Промежуточное соединение 6 из примера 1 использовали вместо промежуточного соединения 5. МС m/z : 647,5 ($M+H^+$).

Пример 169: Синтез I-168

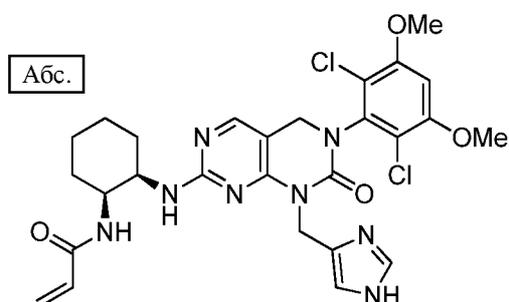
10 [00633] К раствору **I-165** из примера 166 (34,0 мг, 0,06 ммоль) в 500 мкл каждого из
 ИПС, ТФГ и воды добавляли моногидрат LiOH (7,50 мг, 0,18 ммоль) и реакционную смесь
 перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли при
 15 пониженном давлении и полученный остаток обрабатывали 2 каплями 3 н. раствора HCl с
 получением осадка. Осадок фильтровали и сушили с получением 14,0 мг титульного
 соединения. МС m/z : 579,2 ($M+H^+$).

Пример 170: Синтез I-169

[00634] Соединение **I-169** получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 3-метокси-5-(трифторметил)анилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4 и при пропуске стадии 7. МС m/z: 505,5 (M+H⁺).

Пример 171: Синтез I-170 (рацемический)

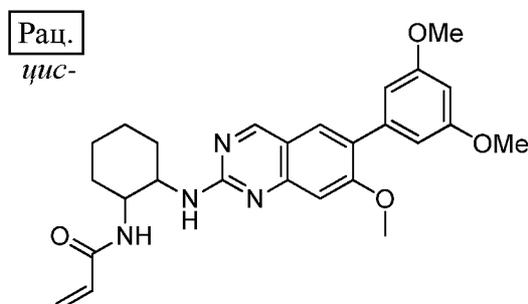
[00635] Соединение **I-170** получали, как описано в примере 7. (Цис)-1-(пиридин-2-ил)пирролидин-3,4-диамин использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. Промежуточное соединение 6 из примера 1 использовали вместо промежуточного соединения 5. МС m/z: 559,4 (M+H⁺).

Пример 172: Синтез I-171

[00636] Соединение **I-171** получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением *tert*-бутил-5-(аминометил)-1H-

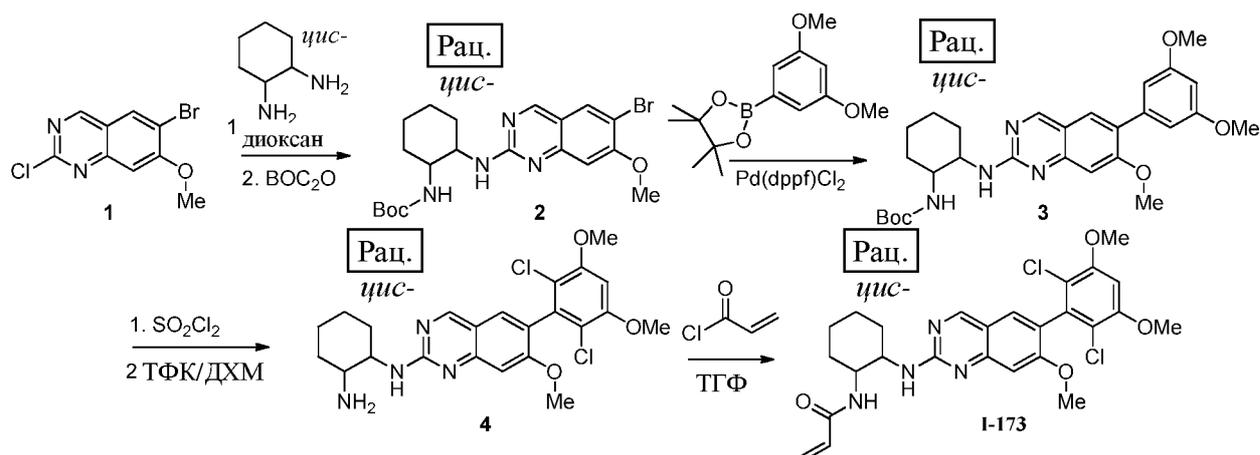
имидазол-1-карбоксилата вместо метиламина на стадии 5. Конечное снятие ВОС-защиты проводили, как описано в примере 3, стадия 5. МС m/z : 601,4 ($M+H^+$).

Пример 173: Синтез I-172 (рацемический)



- 5 [00637] Соединение I-172 получали, как описано в примере 174, при пропуске стадии 4. МС m/z : 463,2 ($M+H^+$).

Пример 174: Синтез I-173



Стадии 1-2: Промежуточное соединение 2

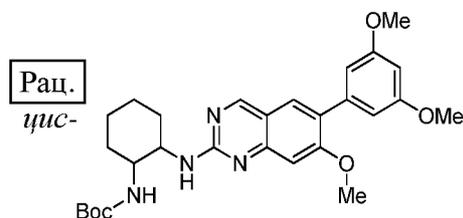


10

- [00638] Смесь промежуточного соединения 1 (WO 2009153313) (102 мг, 0,37 ммоль) и цис-1,2-диаминоциклогексана (0,20 мл, 1,67 ммоль) в диоксане (2,0 мл) грели при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали досуха, растворяли в ДХМ (20 мл) и обрабатывали $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1,20 г) при комнатной температуре, а затем перемешивали в течение ночи. Затем неочищенную реакционную смесь концентрировали и подвергали флэш-хроматографии на силикагеле

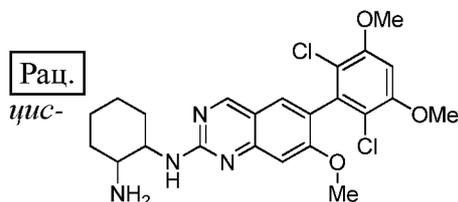
(0-100% смесями EtOAc/гексан) с получением 50 мг титульного соединения. МС: 452,2 [M+H]⁺

Стадия 3: Промежуточное соединение 3



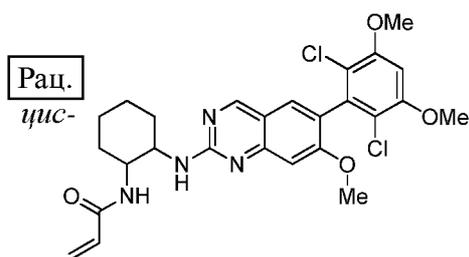
- 5 [00639] Промежуточное соединение 2 (50,0 мг, 0,110 ммоль), 2-(3,5-диметоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (60,0 мг, 0,22 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (10,0 мг, 0,014 ммоль) объединяли в диоксане (3 мл) и 2,0 М водном растворе Na₂CO₃ (0,7 мл). Смесь грели при 120°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым
- 10 раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле с получением 48 мг титульного соединения. МС m/z: 509,4 (M+H⁺).

Стадии 4-5: Промежуточное соединение 4



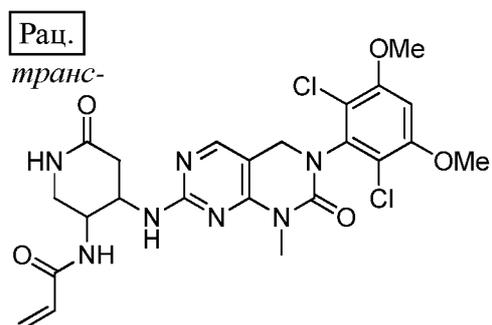
- 15 [00640] Промежуточное соединение 3 (40,0 мг, 0,079 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл) и MeCN (2 мл). При 0°C добавляли SO₂Cl₂ (13 мкл, 0,16 ммоль) и реакционную смесь выдерживали при 0°C в течение 2,5 ч. После удаления растворителей неочищенную смесь обрабатывали 20% смесью ТФК/ДХМ (4,0 мл) при комнатной температуре в течение 30
- 20 мин. После выпаривания всех легколетучих соединений остаток вносили в ДХМ и обрабатывали карбонатом на подложке оксида кремния с получением основания со свободной аминогруппой. После фильтрования и концентрирования получали количественный выход продукта, который использовали на следующей стадии без очистки. МС m/z: 477,4 (M+H⁺).

Стадия 6: I-173



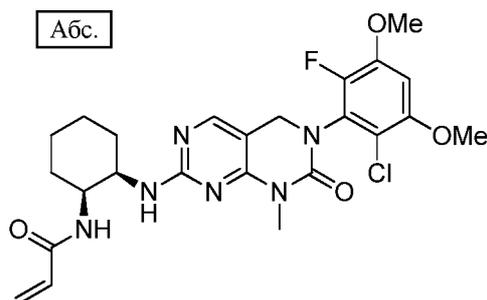
5 [00641] Промежуточное соединение 4 (40 мг, 0,088 ммоль) растворяли в ТГФ (3,0 мл) и охлаждали до -10°C . Добавляли акрилоилхлорид (7,2 мкл, 0,088 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали, полученный остаток растворяли в ДМСО и очищали при помощи преп. ВЭЖХ. МС m/z : 531,2 ($M+H^+$). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): 9,25 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,77 (1H, s), 6,91 (1H, s), 6,36 (1H, dd), 6,16 (1H, dd), 5,62 (1H, dd), 4,56 (2H, m), 3,97 (6H, s), 3,95 (3H, s), 1,86 (6H, m), 1,60 (2H, m).

10

Пример 175: Синтез I-174 (рацемический)

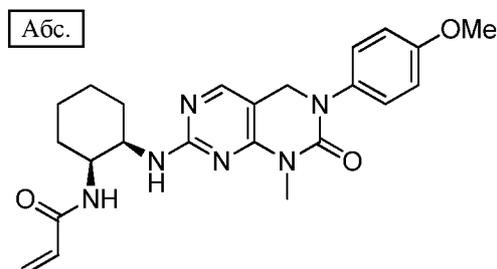
15 [00642] Соединение I-174 получали, как описано в примере 7. Трет-бутил((транс)-4-амино-6-оксопиперидин-3-ил)карбамат использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. Промежуточное соединение 6 из примера 1 использовали вместо промежуточного соединения 5. Конечное снятие ВОС-защиты проводили, как описано в примере 3, стадия 5. МС m/z : 550,4 ($M+H^+$).

Пример 176: Синтез I-175



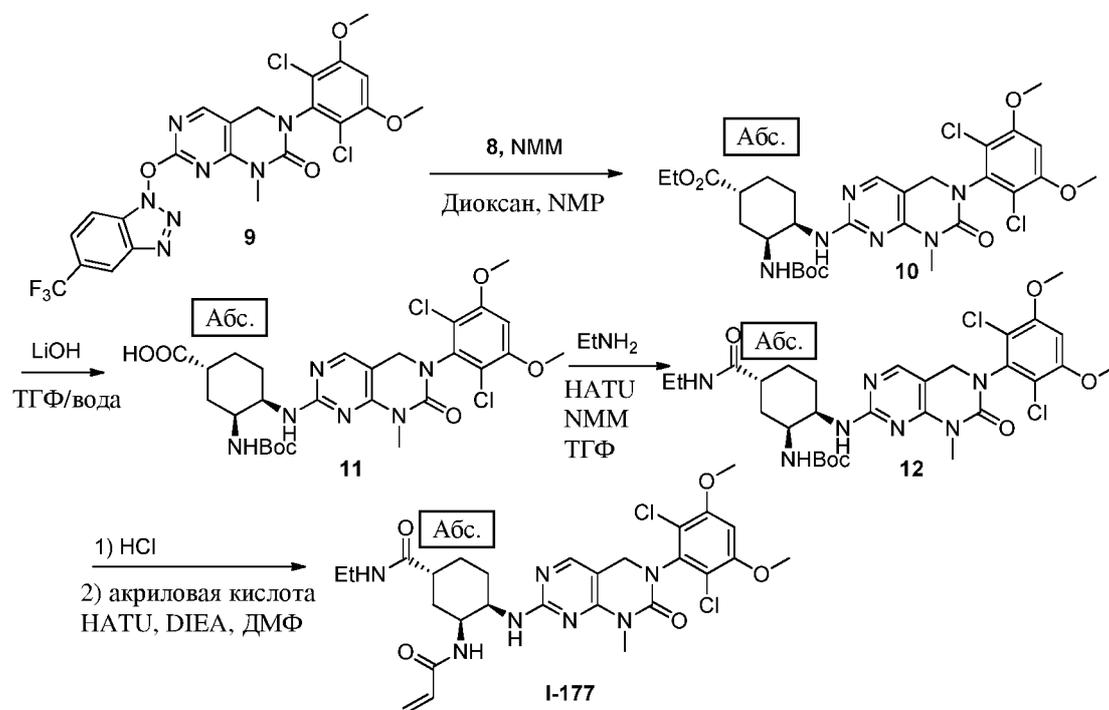
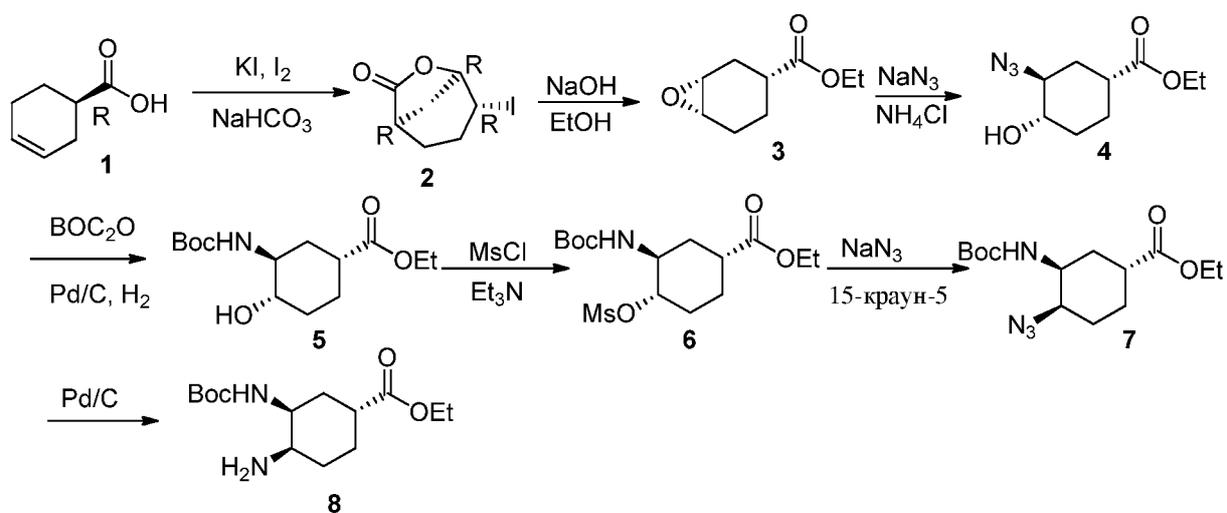
[00643] Титульное соединение получали, как описано в примере 102, где промежуточную циклическую хлорпиримидинмочевину (эквивалент промежуточного соединения 7 из примера 102) получали, как описано в примере 102, с применением 2-хлор-6-фтор-3,5-диметоксианилина вместо промежуточного соединения 4, метиламина вместо циклопропилметанамина на стадии 5 и *трет*-бутил((1*S*,2*R*)-2-аминоциклогексил)карбамата вместо 1,2-бензолдиамина на стадии 7. МС m/z : 519,4 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,81 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,23 (ddd, 1H), 6,03 (ddd, 1H), 5,59 (ddd, 1H), 4,52 (d, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,17 (d, 1H), 3,92 (d, 6H), 3,38 (s, 3H), 2,00 – 1,00 (m, 9H).

Пример 177: Синтез I-176

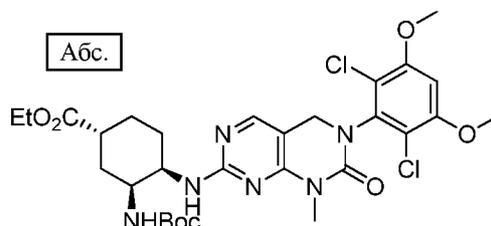


[00644] Соединение **I-176** получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 4-метоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4 и при пропуске стадии 7. МС m/z : 437,4 (M+H)⁺.

Пример 178: Синтез I-177



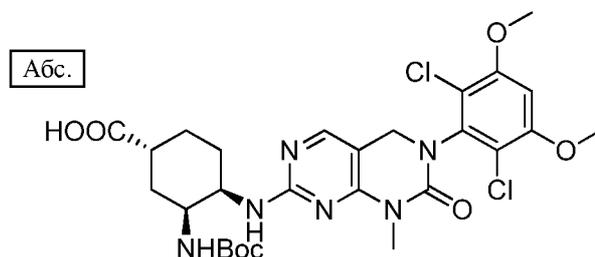
Стадия 1: Промежуточное соединение 10



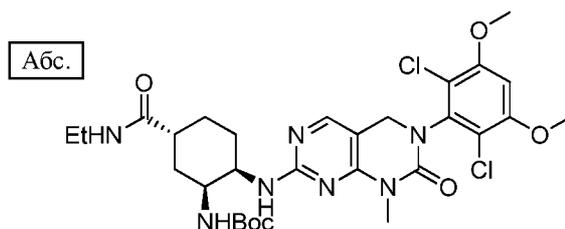
- 5 [00645] Титульное соединение получали при помощи способа, описанного в литературе, и как описано на схеме выше. Раствор промежуточного соединения 8 (US

2005/0020645 A1; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2009**, *17*, 1193-1206) (45,0 мг, 0,16 ммоль), **промежуточного соединения 9**, полученного, как описано в примере 116, с применением промежуточного соединения 6 из примера 1 (45 мг, 0,08 ммоль), NMM (26 мкл, 0,24 ммоль) в 1 мл диоксана и 100 мкл NMP нагревали до 100°C в течение 16 ч.

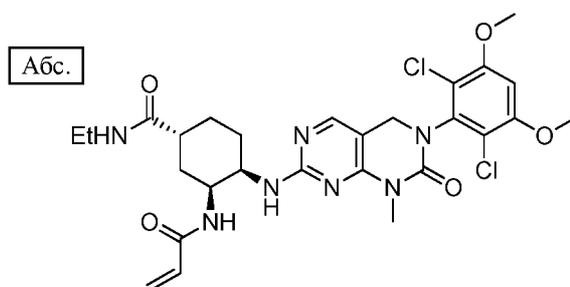
- 5 Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя с градиентом 0-100% смесями EtOAc в гептане) с получением 40 мг титульного соединения. MS m/z: 653,2 (M+H⁺).

Стадия 2: Промежуточное соединение 11

5 [00646] К раствору **промежуточного соединения 10** (100 мг, 0,15 ммоль) в 1 мл ТГФ и 500 мкл воды добавляли моногидрат LiOH (20,0 мг, 0,46 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток обрабатывали 5 каплями 3 н. раствора HCl с образованием осадка. Осадок фильтровали и сушили с получением 50 мг титульного соединения. МС m/z: 625,1 (M+H⁺).

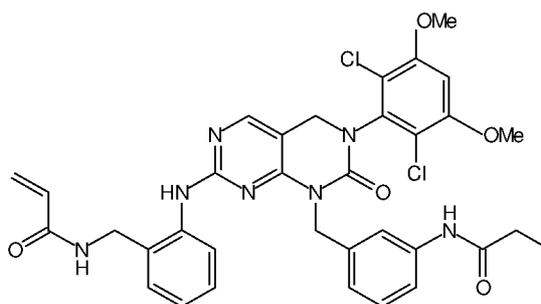
Стадия 3: Промежуточное соединение 12

10 [00647] К раствору **промежуточного соединения 11** (50 мг, 0,08 ммоль) в 500 мкл ТГФ добавляли НАТУ (30,0 мг, 0,08 ммоль), NMM (26 мкл, 0,24 ммоль) и избыток этиламина (2 М раствор в ТГФ, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток
15 очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя с градиентом 0-100% смесями ацетона в гептане) с получением 25,0 мг титульного соединения. МС m/z: 652,2 (M+H⁺).

Стадии 4 и 5: I-177

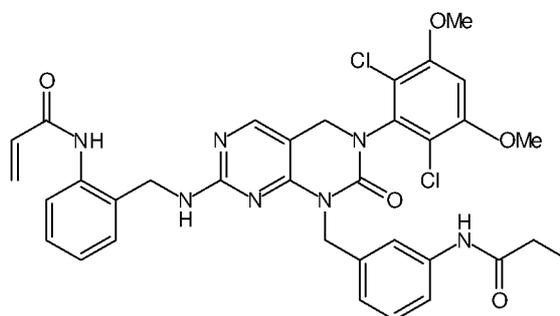
[00648] К раствору **промежуточного соединения 12** (25 мг, 0,04 ммоль) в 5 мл ДХМ добавляли 1 мл HCl (4 н. раствор в диоксане) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением гидрохлоридной соли амина **промежуточного соединения 12**, MS m/z: 552,2 (M+H⁺), которую вносили в 500 мкл ДМФ, и к смеси добавляли акриловую кислоту (2,4 мкл, 0,04 ммоль). Реакционную смесь охлаждали на бане ледяная вода/метанол и добавляли DIPEA (40 мкл, 0,21 ммоль), а затем HATU (14,0 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, а затем очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (элюируя с градиентом 10-90% смесью воды, содержащей 0,1% ТФК, и MeCN) с получением 7,0 мг титульного соединения. MS m/z: 606,2 (M+H⁺).

Пример 180: Синтез I-179



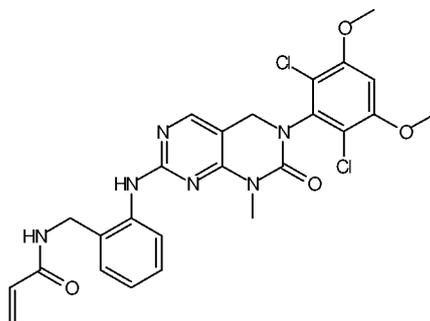
[00649] Титульное соединение получали, как описано в примере 3. *Трет*-бутил-3-аминобензилкарбамат использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1 и пропускали снятие Вос-защиты на стадии 2. MS m/z: 690,2 (M+H⁺).

Пример 181: Синтез I-180



[00650] Титульное соединение получали, как описано в примере 3. *Трет*-бутил-3-аминобензилкарбамат использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. Перед

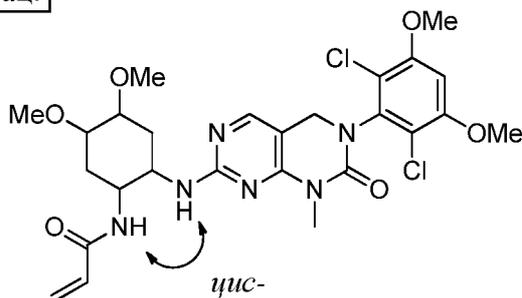
стадией 2 проводили стадию снятия ВОС-защиты (как описано в примере 3, стадия 5). МС
m/z: 690,1 (M+H⁺).

Пример 182: Синтез I-181

- [00651] Титульное соединение получали, как описано в примере 7. *Трет*-бутил-3-аминобензилкарбамат использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1.
- 5 Промежуточное соединение 6 из примера 1 использовали вместо промежуточного соединения 5. Перед стадией 2 проводили стадию снятия ВОС-защиты (снятие Вос-защиты описано в примере 3, стадия 5). МС m/z : 543,3 ($M+H^+$).

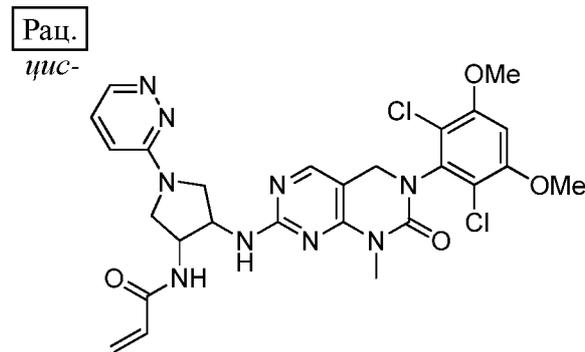
Пример 183: Синтез I-182 (рацемический)

Рац.



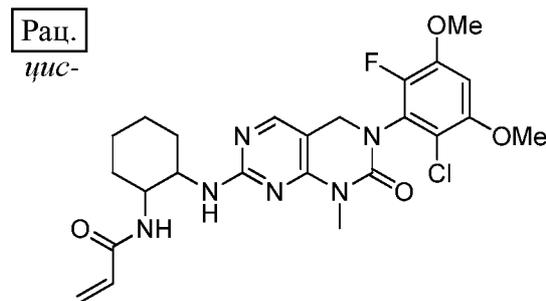
- 10 [00652] Титульное соединение получали, как описано в примере 7. 4,5-Диметоксициклогексан-*цис*-1,2-диамин использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. Промежуточное соединение 6 из примера 1 использовали вместо промежуточного соединения 5. МС m/z : 595,5 ($M+H^+$).

Пример 184: Синтез I-183 (рацемический)



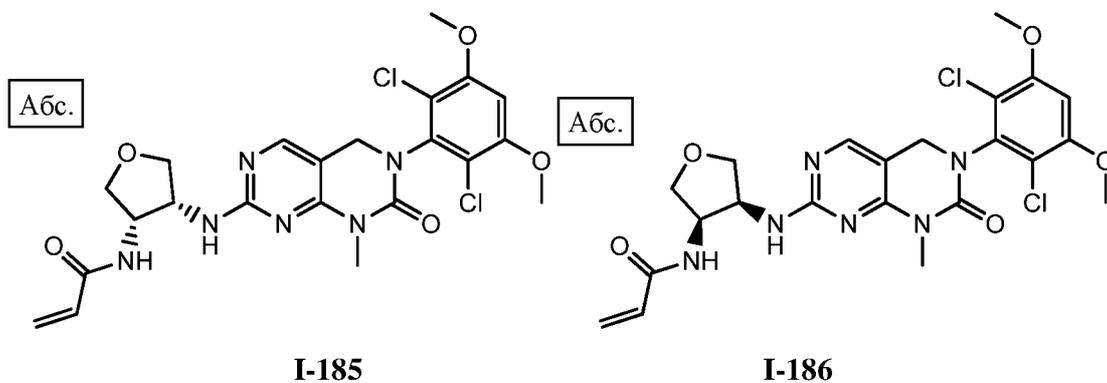
[00653] Титульное соединение получали, как описано в примере 7. *Цис*-1-(пиридазин-3-ил)пирролидин-3,4-диамин использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. Промежуточное соединение 6 из примера 1 использовали вместо промежуточного соединения 5. МС m/z: 600,4 (M+H⁺).

Пример 185: Синтез I-184 (рацемический)



[00654] Титульное соединение получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 2-хлор-6-фтор-3,5-диметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4 и при пропуске стадии 7. МС m/z: 519,4 (M+H⁺).

Пример 186: Хиральное разделение I-185 и I-186



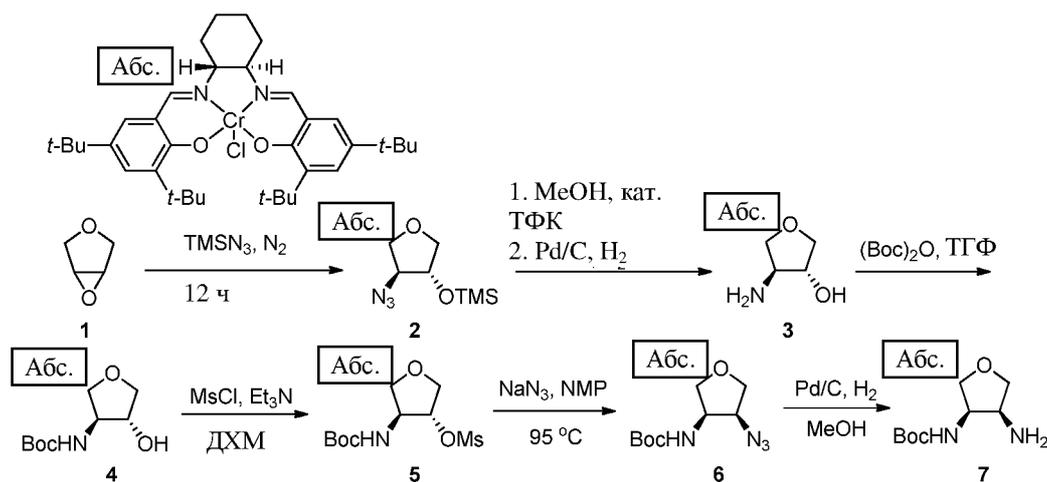
[00655] В результате хирального разделения **I-126** (Chiralpak IA, 250 мм x 4,6 мм ID, 5 микрон, 0,4 мл/мин, 30% смесью гептана в EtOH) получали два энантиомера с $R_t = 23$ и 31 мин, которые обозначали абсолютными конфигурациями **I-186** и **I-185**, соответственно (>98% ee). Абсолютные конфигурации определяли по аналогии с **I-94** и **I-95** на основе активности в отношении ферментов и клеток.

[00656] **I-185**: МС m/z : 523,5 ($M+H^+$), $[\alpha]_D = -20$ ($C = 1,00$ мг/мл, CH_2Cl_2 , $23^\circ C$), 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 3,39 (s, 3H), 3,71-3,81 (m, 2H), 3,94 (s, 6H), 4,17-4,21 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,73-4,79 (m, 2H), 5,62-5,65 (m, 2H), 6,02-6,07 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,32 (шир, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).

10 **[00657]** **I-186**: МС m/z : 523,5 ($M+H^+$), $[\alpha]_D = +38$ ($C = 1,00$ мг/мл, CH_2Cl_2 , $23^\circ C$), 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 3,39 (s, 3H), 3,71-3,81 (m, 2H), 3,94 (s, 6H), 4,17-4,21 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,73-4,79 (m, 2H), 5,62-5,65 (m, 2H), 6,02-6,07 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,32 (шир, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).

15 **[00658]** Абсолютную конфигурацию **I-186** подтверждали при помощи энантиоселективного синтеза в соответствии с нижеприведенной схемой. N-((3R,4S)-4-Аминотетрагидрофуран-3-ил)акриламид получали при помощи способа, описанного в литературе (*JACS*, **1995**, *117*, 5897-5898), и как описано в примере 226, и использовали вместо *цис*-тетрагидрофуран-3,4-диамина в примере 127.

Стереохимическое доказательство и энантиоселективный синтез I-186



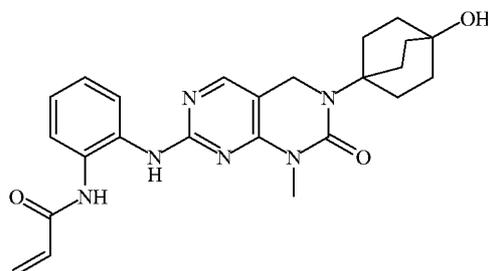
20

[00659] Промежуточное соединение **7** (схема выше) получали в соответствии со способом, описанным в примере 226. Промежуточное соединение **7** использовали для

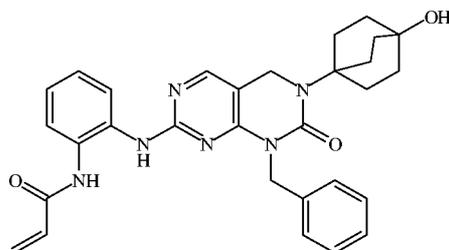
получения **I-186** при помощи сочетания с промежуточным соединением 6 из примера 127, а затем снятия Вос-защиты и образования акриламида с применением способа, описанного в примере 127. **I-186: MS** m/z: 523,5 (M+H⁺), ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 3,39 (s, 3H), 3,71-3,81 (m, 2H), 3,94 (s, 6H), 4,17-4,21 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,73-4,79 (m, 2H), 5,65 (dd, 1H), 6,02-6,07 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,32 (шир, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).

Пример 187: Синтез

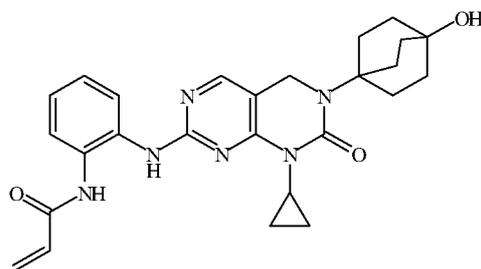
[00660] С применением способов, описанных в настоящей заявке, могут быть получены следующие соединения. Для соединений, получаемых в виде рацемических или диастереомерных смесей, индивидуальные изомеры могут быть получены в оптически чистой форме при использовании хиральных исходных веществ или при помощи хиральной хроматографии.

Соединение I-187

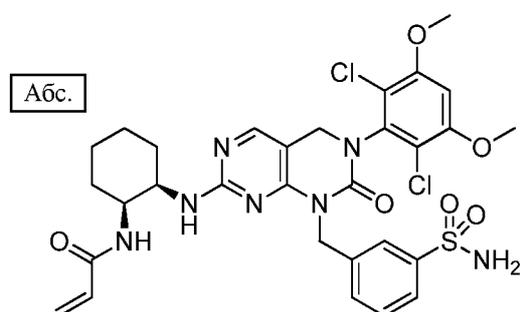
[00661] Титульное соединение получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ола
5 вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4 и при пропуске стадии 7.

Соединение I-188

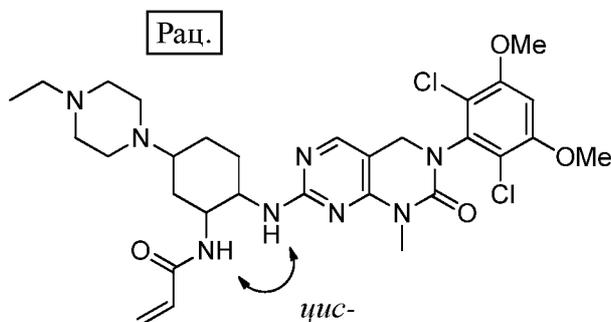
[00662] Титульное соединение получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ола
10 вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4, бензиламина вместо метиламина на стадии 5 и при пропуске стадии 7.

Соединение I-189

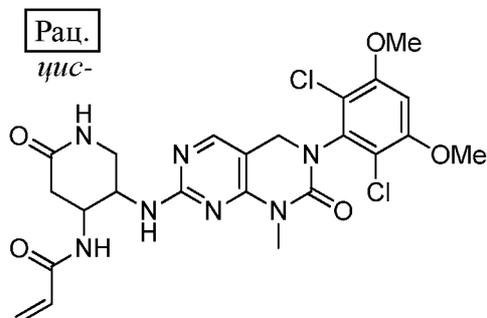
[00663] Титульное соединение получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ола
15 вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4, циклопропанамина вместо метиламина на стадии 5 и при пропуске стадии 7.

Соединение I-190

[00664] Титульное соединение получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 3-(аминометил)бензолсульфонамида вместо метиламина на стадии 5.

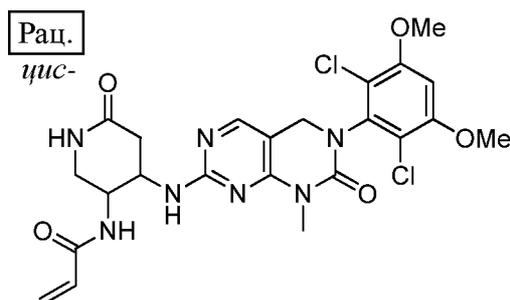
Соединение I-191

[00665] Титульное соединение получали, как описано в примере 7, с применением *трет*-бутил *трет*-бутил(2-амино-5-(4-этилпиперазин-1-ил)циклогексил)карбамата вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1, промежуточного соединения 6 из примера 1 вместо промежуточного соединения 5 и при проведении стадии конечного снятия ВОС-защиты, как описано в примере 3, стадия 5.

Соединение I-193

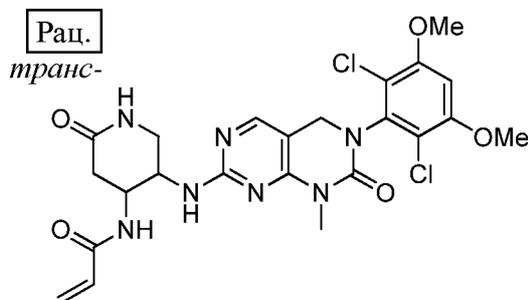
[00666] Титульное соединение получали, как описано в примере 7, с применением *трет*-бутил((*цис*)-5-амино-2-оксопиперидин-4-ил)карбамата вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1, промежуточного соединения 6 из примера 1 вместо промежуточного соединения 5 и при проведении стадии конечного снятия ВОС-защиты, как описано в примере 3, стадия 5.

Соединение I-194



[00667] Титульное соединение получали, как описано в примере 7, с применением *трет*-бутил((*цис*)-4-амино-6-оксопиперидин-3-ил)карбамата вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1, промежуточного соединения 6 из примера 1 вместо промежуточного соединения 5 и при проведении стадии конечного снятия ВОС-защиты, как описано в примере 3, стадия 5.

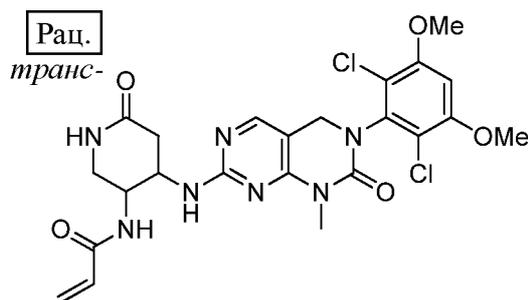
Соединение I-195



15 [00668] Титульное соединение получали, как описано в примере 7, с применением *трет*-бутил((*транс*)-5-амино-2-оксопиперидин-4-ил)карбамата вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1, промежуточного соединения 6 из примера 1 вместо промежуточного соединения 5 и при проведении стадии конечного снятия ВОС-защиты, как описано в примере 3, стадия 5.

20

Пример 188: Синтез I-196

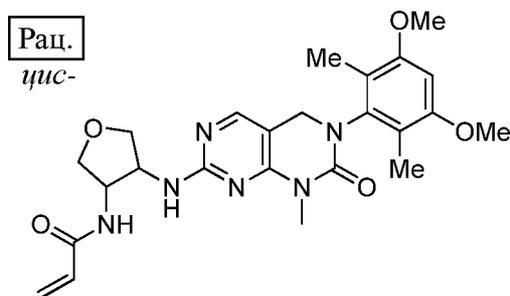


[00669] Титульное соединение получали, как описано в примере 7, с применением *трет*-бутил(*транс*)-4-амино-6-оксопиперидин-3-ил)карбамата вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1, промежуточного соединения 6 из примера 1 вместо промежуточного соединения 5 и при проведении стадии конечного снятия ВОС-защиты, как описано в примере 3, стадия 5. МС m/z : 550,4 ($M+H^+$).

Пример 189: Синтез

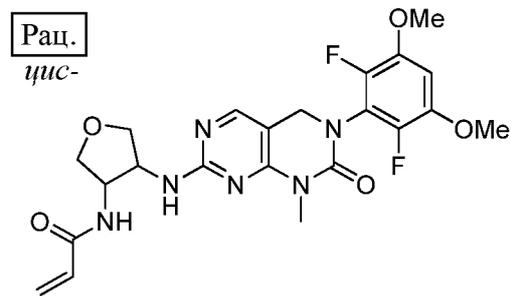
[00670] С применением способов, описанных в настоящей заявке, могут быть получены следующие соединения. Для соединений, получаемых в виде рацемических или диастереомерных смесей, индивидуальные изомеры могут быть получены в оптически чистой форме при использовании хиральных исходных веществ или при помощи хиральной хроматографии.

Соединение I-197

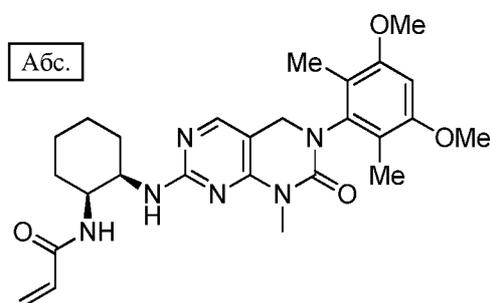


15 [00671] Титульное соединение получали, как описано в примере 127. Производное циклической хлормочевины получали, как описано в примере 1, с применением 3,5-диметокси-2,6-диметиланилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4 и при пропуске стадии 7.

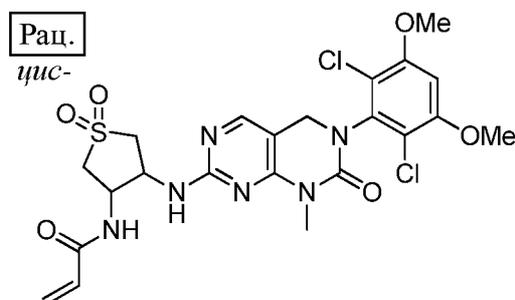
Соединение I-198



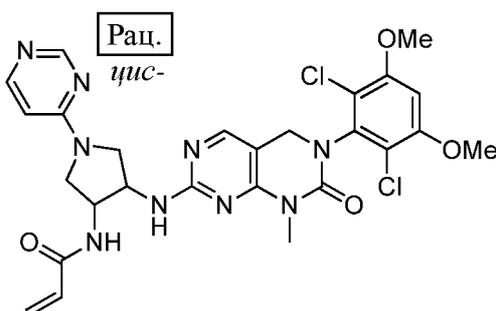
[00672] Титульное соединение получали, как описано в примере 127. Производное циклической хлормочевины получали, как описано в примере 1, с применением 2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4 и при пропуске 5 стадии 7. MS m/z: 491,5 (M+H⁺).

Соединение I-199

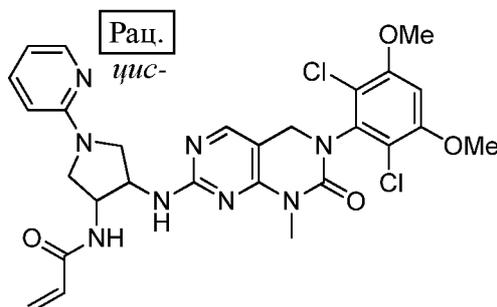
[00673] Титульное соединение получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 2,6-диметил-3,5-диметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4 и при пропуске стадии 7.

Соединение I-200

[00674] Титульное соединение получали, как описано в примере 127, с применением 2,5-дигидротиофена вместо промежуточного соединения 2 и окисление серы проводили, как описано в литературе (*JOC*, **2010**, 75, 4629-4631). МС m/z: 571,4 (M+H⁺).

Соединение I-201

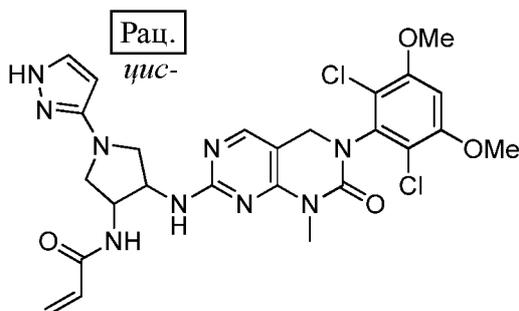
[00675] Титульное соединение получали, как описано в примере 7, с применением (цис)-1-(пиримидин-4-ил)пирролидин-3,4-диамина вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1 и промежуточного соединения 6 из примера 1 вместо промежуточного соединения 5. МС m/z: 600,5 (M+H⁺).

Пример 190: Синтез I-202

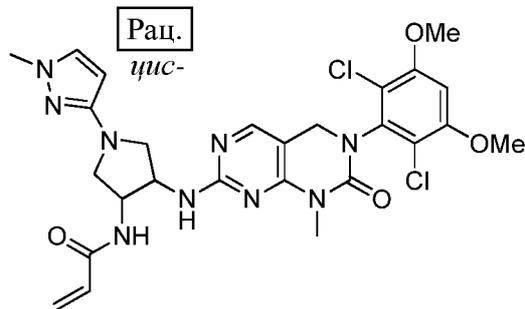
[00676] Титульное соединение получали, как описано в примере 7, с применением (*цис*)-1-(пиридин-2-ил)пирролидин-3,4-диамина вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1 и промежуточного соединения 6 из примера 1 вместо промежуточного соединения 5. МС m/z : 599,4 ($M+H^+$).

Пример 191: Синтез

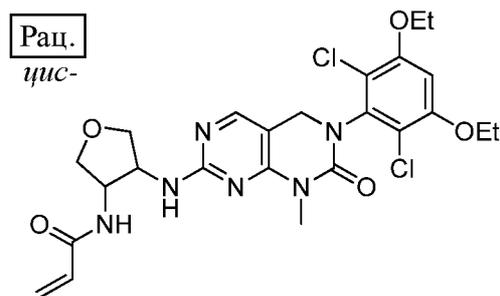
[00677] С применением способов, описанных в настоящей заявке, могут быть получены следующие соединения. Для соединений, получаемых в виде рацемических или диастереомерных смесей, индивидуальные изомеры могут быть получены в оптически чистой форме при использовании хиральных исходных веществ или при помощи хиральной хроматографии.

Соединение I-203

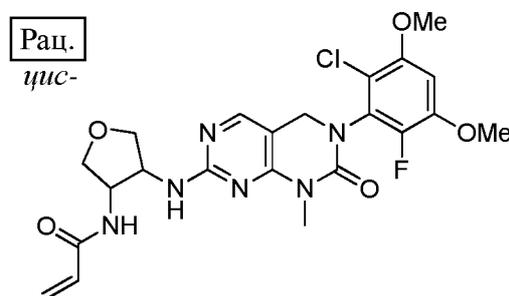
[00678] Титульное соединение получали, как описано в примере 7, с применением (*цис*)-1-(1H-пиразол-3-ил)пирролидин-3,4-диамина вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1 и промежуточного соединения 6 из примера 1 вместо промежуточного соединения 5.

Пример 192: Синтез I-204

[00679] Титульное соединение получали, как описано в примере 7, с применением (*цис*)-1-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-3,4-диамина вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1 и промежуточного соединения 6 из примера 1 вместо промежуточного соединения 5. МС m/z: 602,5 (M+H⁺).

Пример 193: Синтез I-205

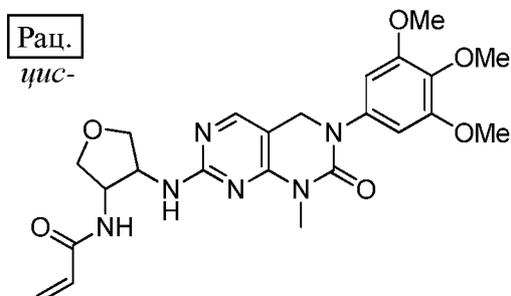
[00680] Титульное соединение получали, как описано в примере 127. Производное циклической хлормочевины получали, как описано в примере 1, с применением 3,5-диэтоксанилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4. МС m/z: 551,5 (M+H⁺).

Пример 194: Синтез I-206

[00681] Титульное соединение получали, как описано в примере 127. Производное циклической хлормочевины получали, как описано в примере 1, с применением 2-хлор-6-

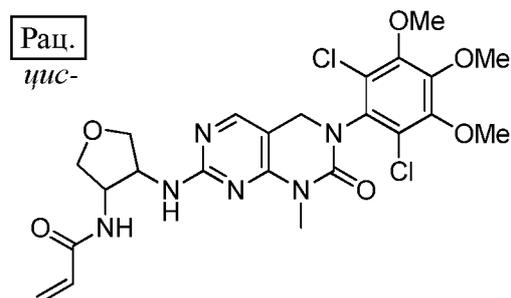
фтор-3,5-диметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4 и при пропуске стадии 7. МС m/z: 507,4 (M+H⁺).

Пример 195: Синтез I-207



- 5 [00682] Титульное соединение получали, как описано в примере 127. Производное циклической хлормочевины получали, как описано в примере 1, с применением 3,4,5-триметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4 и при пропуске стадии 7. МС m/z: 485,5 (M+H⁺).

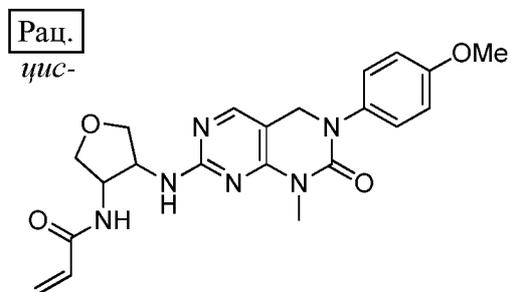
Пример 196: Синтез I-208



10

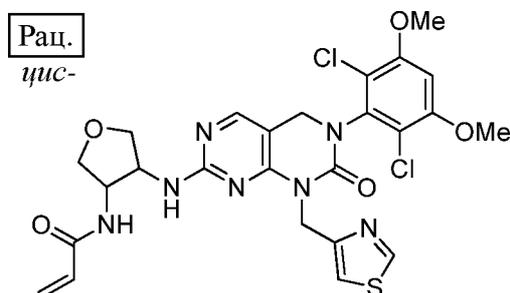
- [00683] Титульное соединение получали, как описано в примере 127. Производное циклической хлормочевины получали, как описано в примере 1, с применением 3,4,5-триметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4. МС m/z: 553,4 (M+H⁺).

Пример 197: Синтез I-209

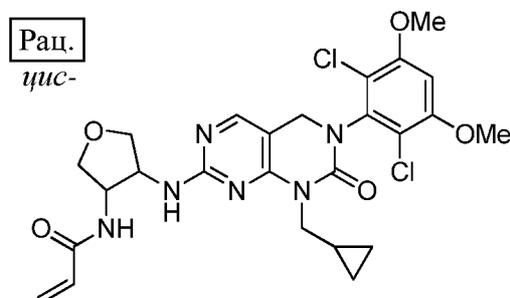


15

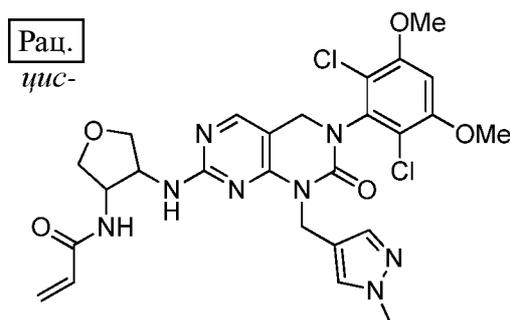
[00684] Титульное соединение получали, как описано в примере 127. Производное циклической хлормочевины получали, как описано в примере 1, с применением 4-метоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4 и при пропуске стадии 7. МС m/z : 425,4 ($M+H^+$).

Пример 198: Синтез I-210

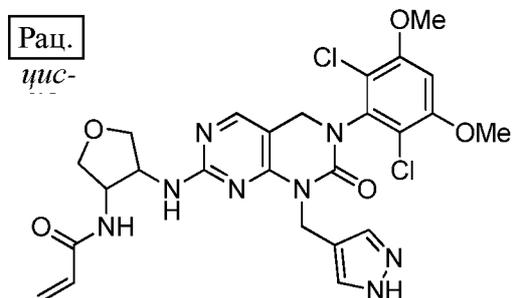
[00685] Титульное соединение получали, как описано в примере 127. Производное циклической хлормочевины получали, как описано в примере 1, с применением тиазол-4-илметанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 606,4 ($M+H^+$).

Пример 199: Синтез I-212

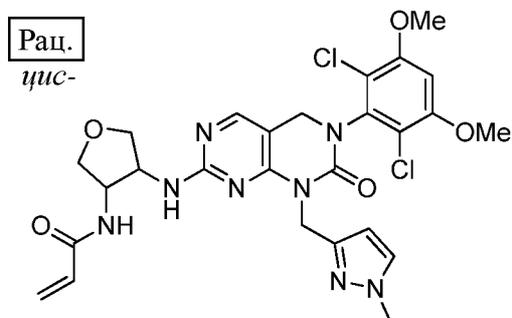
[00686] Титульное соединение получали, как описано в примере 127. Производное циклической хлормочевины получали, как описано в примере 1, с применением циклопропилметанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 563,4 ($M+H^+$).

Пример 200: Синтез I-213

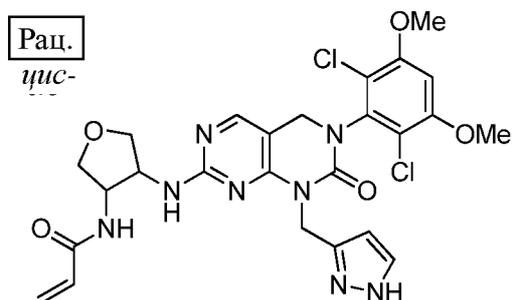
[00687] Титульное соединение получали, как описано в примере 127. Производное циклической хлормочевины получали, как описано в примере 1, с применением (1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 603,5 ($M+H^+$).

Пример 201: Синтез I-214

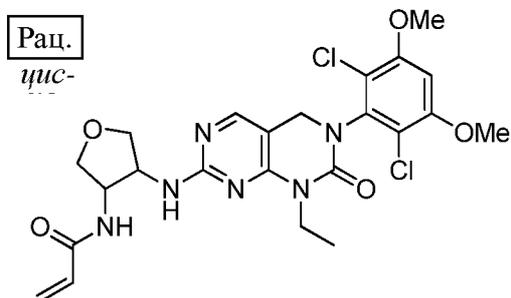
[00688] Титульное соединение получали, как описано в примере 127. Производное циклической хлормочевины получали, как описано в примере 1, с применением (1H-пиразол-4-ил)метанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 589,5 (M+H⁺).

Пример 202: Синтез I-215

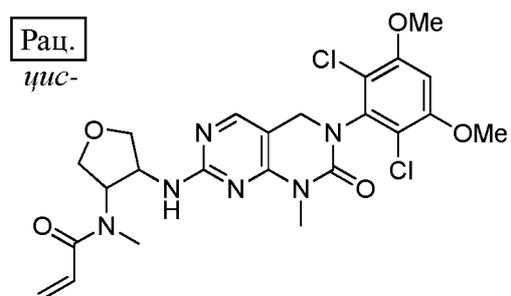
[00689] Титульное соединение получали, как описано в примере 127. Производное циклической хлормочевины получали, как описано в примере 1, с применением (1-метил-1H-пиразол-3-ил)метанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 603,5 (M+H⁺).

Пример 203: Синтез I-216

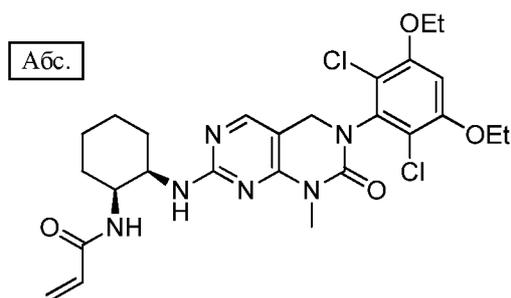
[00690] Титульное соединение получали, как описано в примере 127. Производное циклической хлормочевины получали, как описано в примере 1, с применением (1H-пиразол-3-ил)метанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 589,5 (M+H⁺).

Пример 204: Синтез I-217

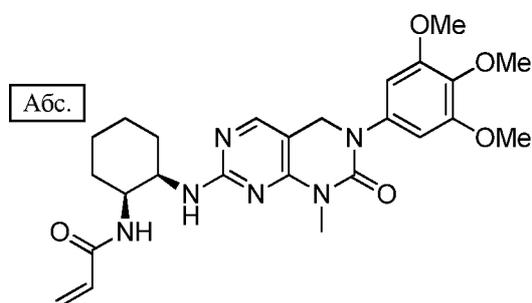
[00691] Титульное соединение получали, как описано в примере 127. Производное циклической хлормочевины получали, как описано в примере 1, с применением этиламина
5 вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 537,4 (M+H⁺).

Пример 205: Синтез I-218

[00692] Титульное соединение получали, как описано в примере 127, с проведением
стадии метилирования (как описано в примере 31, стадия 1) перед стадией 5. МС m/z:
10 537,5 (M+H⁺).

Пример 206: Синтез I-219

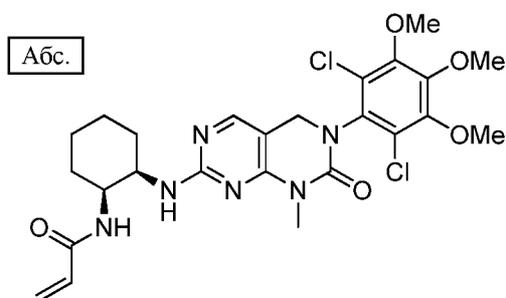
[00693] Титульное соединение получали, как описано в примере 116. Исходное
вещество получали, как описано в примере 1, с применением 3,5-диэтоксанилина вместо
15 3,5-диметоксанилина на стадии 4. МС m/z: 563,5 (M+H⁺).

Пример 207: Синтез I-220

[00694] Титульное соединение получали, как описано в примере 116. Исходное
 5 вещество получали, как описано в примере 1, с применением 3,4,5-триметоксианилина
 вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4 и при пропуске стадии 7. МС m/z: 497,5 (M+H⁺).

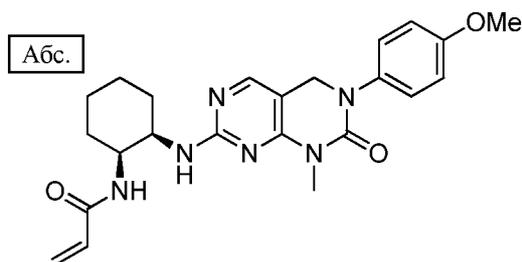
Пример 208: Синтез

[00695] С применением способов, описанных в настоящей заявке, могут быть получены
 следующие соединения. Для соединений, получаемых в виде рацемических или
 диастереомерных смесей, индивидуальные изомеры могут быть получены в оптически
 10 чистой форме при использовании хиральных исходных веществ или при помощи
 хиральной хроматографии.

Соединение I-221

[00696] Титульное соединение получали, как описано в примере 116. Исходное
 15 вещество получали, как описано в примере 1, с применением 3,4,5-триметоксианилина
 вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4. МС m/z: 565,5 (M+H⁺).

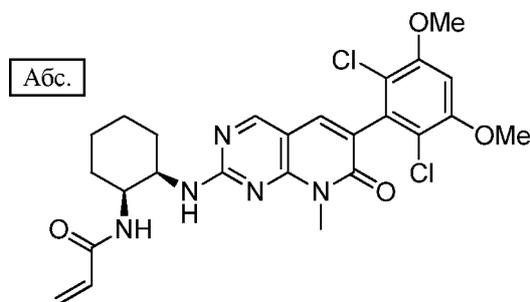
Пример 209: Синтез I-222



[00697] Титульное соединение получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 4-метоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4 и при пропуске стадии 7. МС m/z: 437,5 (M+H⁺).

5

Пример 210: Синтез I-223



[00698] Титульное соединение получали, как описано в примере 224, с применением *трет*-бутил((1*S*,2*R*)-2-аминоциклогексил)карбамата вместо *цис*-тетрагидрофуран-3,4-диамина на стадии 1. МС m/z: 532,5 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 1,50-1,78 (m, 8H), 3,68 (s, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,30 (шир, 1H), 4,53 (шир, 1H), 5,61 (d, 1H), 5,99-6,05 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 8,44 (s, 1H).

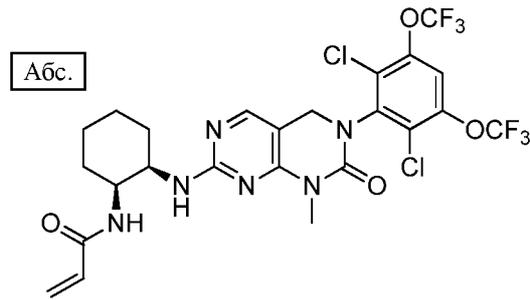
10

Пример 211: Синтез

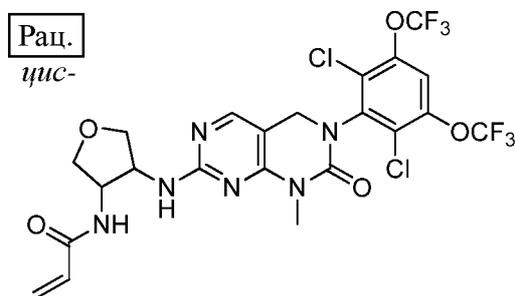
[00699] С применением способов, описанных в настоящей заявке, могут быть получены следующие соединения. Для соединений, получаемых в виде рацемических или диастереомерных смесей, индивидуальные изомеры могут быть получены в оптически чистой форме при использовании хиральных исходных веществ или при помощи хиральной хроматографии.

15

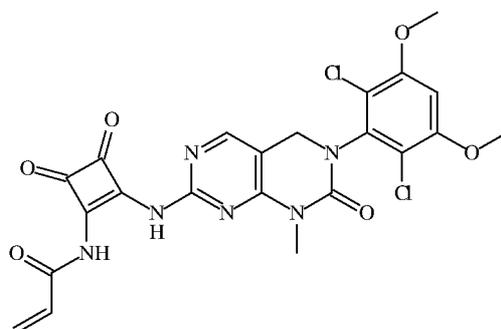
Соединение I-224



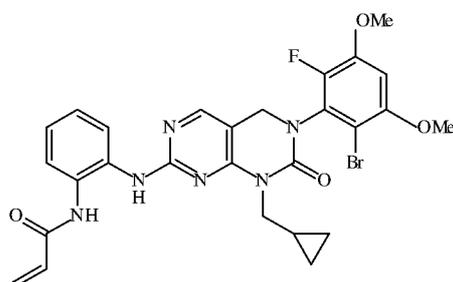
[00700] Титульное соединение получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 3,5-бис(трифторметокси)анилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4.

Соединение I-225

[00701] Титульное соединение получали, как описано в примере 127. Производное циклической хлормочевины получали, как описано в примере 1, с применением 3,5-бис(трифторметокси)анилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4.

Соединение I-226

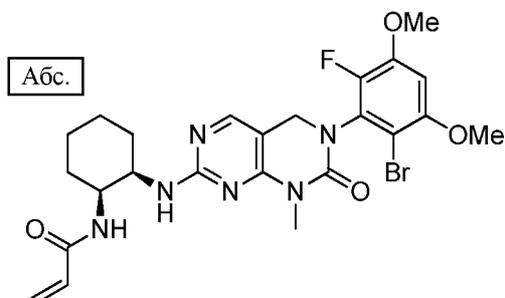
[00702] Титульное соединение получали, как описано в примере 7, с применением 3,4-диаминоциклобут-3-ен-1,2-диона вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1 и промежуточного соединения 6 из примера 1 вместо промежуточного соединения 5.

Соединение I-227

[00703] Титульное соединение получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 2-бром-6-фтор-3,5-диметоксианилина

вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4, циклопропилметанамина вместо метиламина на стадии 5 и при пропуске стадии 7.

Пример 212: Синтез I-228



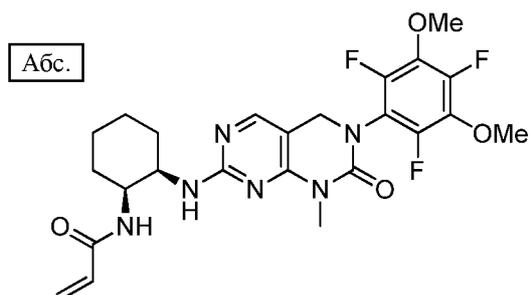
- 5 [00704] Титульное соединение получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 2-бром-6-фтор-3,5-диметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4 и при пропуске стадии 7. МС m/z: 563,4 (M+H⁺).

Пример 213: Синтез

- 10 [00705] С применением способов, описанных в настоящей заявке, могут быть получены следующие соединения. Для соединений, получаемых в виде рацемических или диастереомерных смесей, индивидуальные изомеры могут быть получены в оптически чистой форме при использовании хиральных исходных веществ или при помощи хиральной хроматографии.

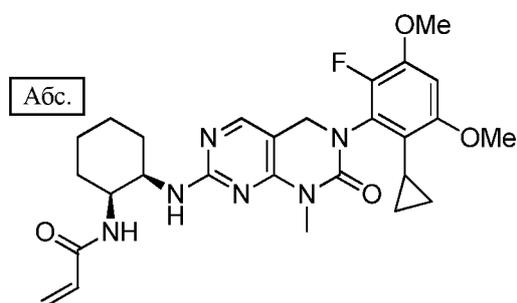
15

Соединение I-229

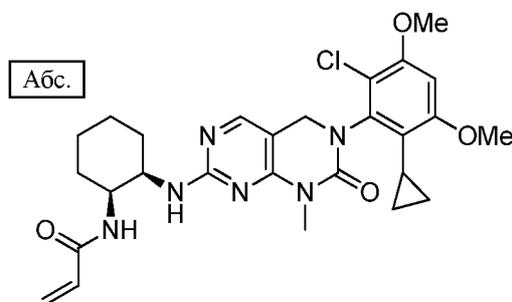


- [00706] Титульное соединение получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 2,4,6-трифтор-3,5-диметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4 и при пропуске стадии 7.

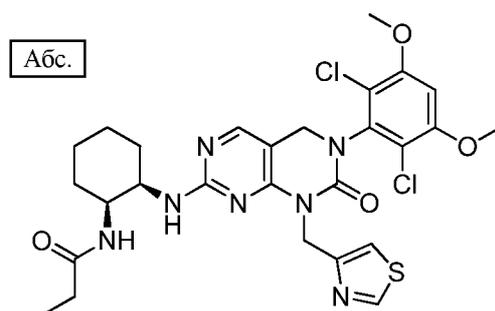
20

Соединение 363 I-230

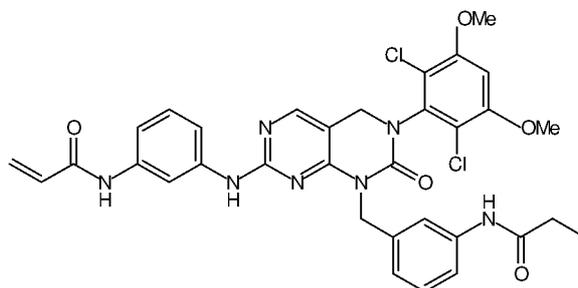
[00707] Титульное соединение получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 2-циклопропил-6-фтор-3,5-диметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4 и при пропуске стадии 7.

Соединение I-231

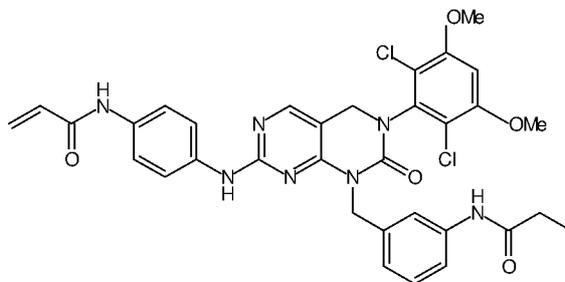
[00708] Титульное соединение получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 2-циклопропил-6-хлор-3,5-диметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4 и при пропуске стадии 7.

Пример 214: Синтез I-118

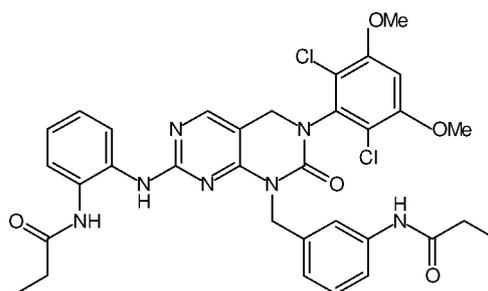
[00709] Соединение I-118 получали, как описано в примере 116, с применением пропионовой кислоты вместо акриловой кислоты на стадии 4. МС m/z: 602,2 (M+H⁺).

Пример 215: Синтез I-232

[00710] Соединение **I-232** получали, как описано в примере 3. *Трет*-бутил(3-аминофенил)карбамата использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. МС m/z: 5 676,4 (M+H⁺).

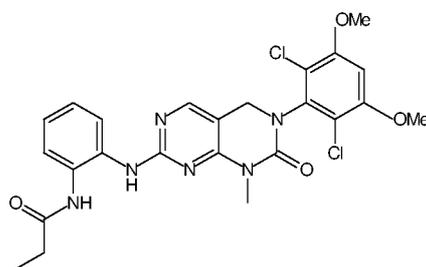
Пример 216: Синтез I-233

[00711] Соединение **I-233** получали, как описано в примере 3. *Трет*-бутил(4-аминофенил)карбамата использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. МС m/z: 10 676,3 (M+H⁺).

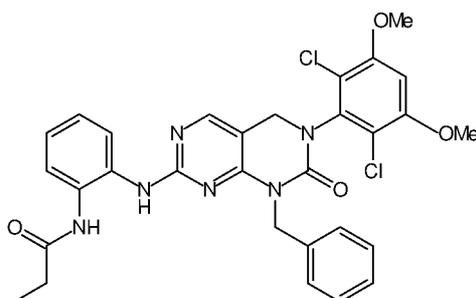
Пример 217: Синтез I-234

[00712] Соединение **I-234** получали, как описано в примере 3. Хлористый пропионил использовали вместо акрилоилхлорида на стадии 6. МС m/z: 678,2 (M+H⁺).

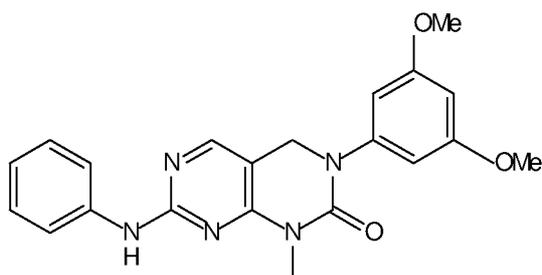
15

Пример 218: Синтез I-235

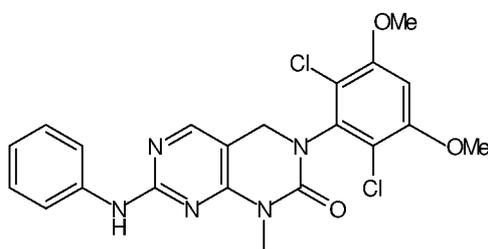
- [00713] Соединение **I-235** получали, как описано в примере 7. Промежуточное соединение 6 из примера 1 использовали вместо промежуточного соединения 5.
- 5 Хлористый пропионил использовали вместо акрилоилхлорида на стадии 2. МС m/z: 531,0 (M+H⁺).

Пример 219: Синтез I-236

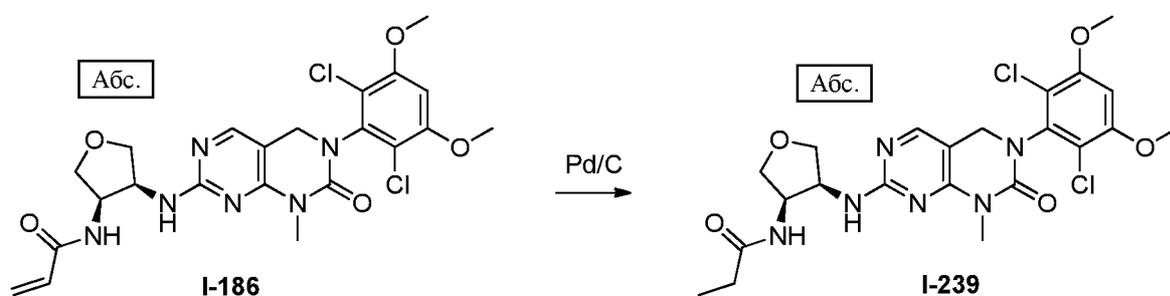
- [00714] Соединение **I-236** получали, как описано в примере 5. Хлористый пропионил
- 10 использовали вместо акрилоилхлорида на стадии 2. МС m/z: 607,1 (M+H⁺).

Пример 220: Синтез I-237

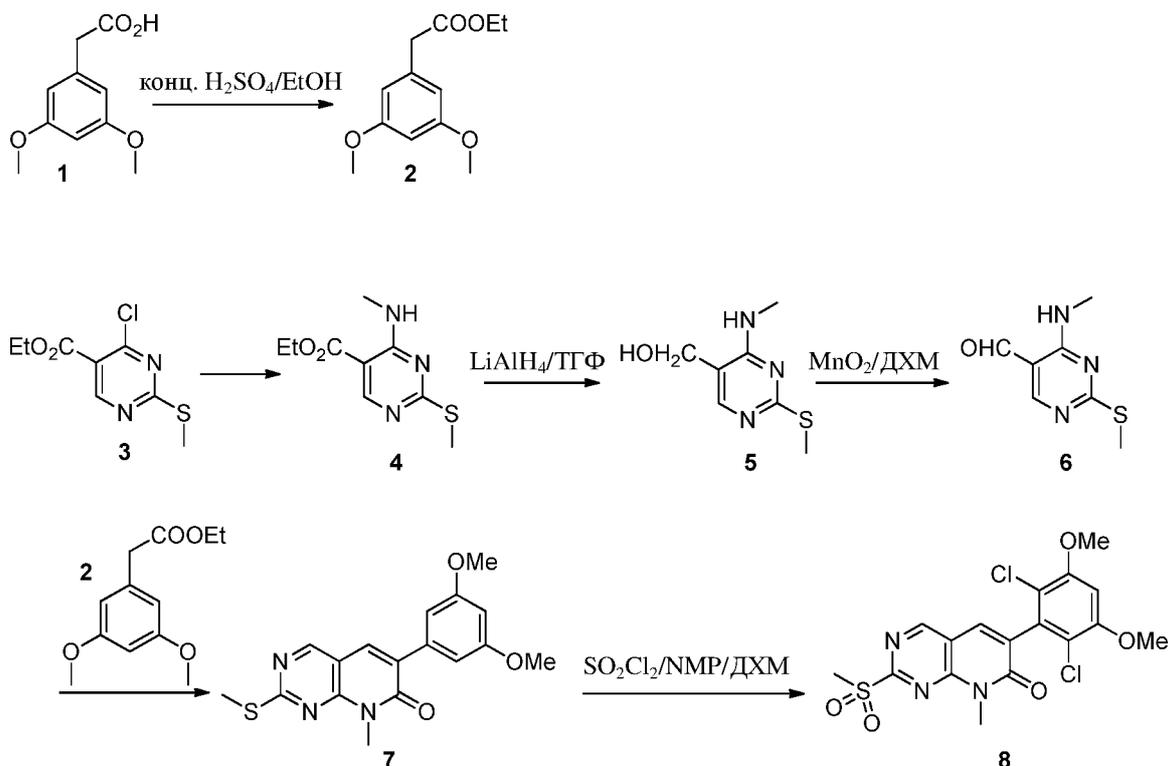
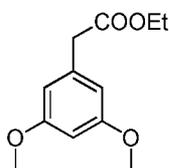
- [00715] Соединение **I-237** получали, как описано в примере 7. Анилин использовали
- вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. МС m/z: 392,3 (M+H⁺).

Пример 221: Синтез I-238

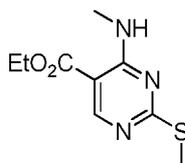
[00716] Соединение **I-238** получали, как описано в примере 7. Анилин использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. Промежуточное соединение 6 из примера 1 использовали вместо промежуточного соединения 5. МС m/z: 460,1 (M+H⁺).

Пример 222: Синтез I-239

[00717] К раствору **промежуточного соединения I-186** (3,80 мг, 0,007 ммоль) в 500 мкл ТГФ добавляли каталитическое количество 10% Pd/C. При помощи баллона создавали давление H₂ 1 атм и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 3,7 мг титульного соединения. МС m/z: 525,2 (M+H⁺).

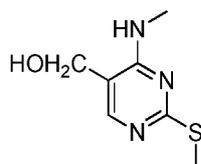
Пример 223: Синтез общего промежуточного соединения 8**Стадия 1: Промежуточное соединение 2**

- 5 [00718] К смеси промежуточного соединения 1 (1,35 г, 6,88 ммоль) в EtOH добавляли конц. H_2SO_4 (4 капли). Реакционную смесь грели при $85^\circ C$ в течение 16 ч, после чего смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Полученный остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (25 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с
- 10 получением титульного соединения (2,85 г, 100%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: Промежуточное соединение 4

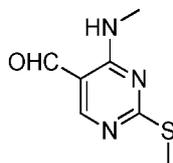
[00719] Раствор метиламина в EtOH (33%, 17,5 мл, 140 ммоль) при 0°C медленно добавляли к раствору промежуточного соединения 3 (10,0 г, 43,1 ммоль) в 120 мл дихлорметана. Раствор перемешивали в течение 30 мин. Добавляли воду (150 мл) и полученную смесь разделяли, органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением титульного соединения (9,77 г, 100%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: Промежуточное соединение 5

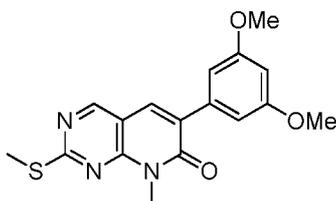


[00720] К смеси ЛАН (2,45 г, 64,6 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор промежуточного соединения 4 (9,77 г, 43,0 ммоль) в безводном ТГФ (45 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при температуре окружающей среды. По каплям осторожно добавляли воду (18 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин. По каплям добавляли водный раствор NaOH (15%, 8,5 мл), а затем добавляли воду (26 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре, после чего реакционную смесь фильтровали и промывали ТГФ (100 мл x 2). Объединенные фильтраты и смывы концентрировали и полученный остаток суспендировали в смеси этилацетат/гексан (об./об.: 2:1, 200 мл). Твердые вещества собирали при помощи фильтрования с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества (4,23 г, 53%).

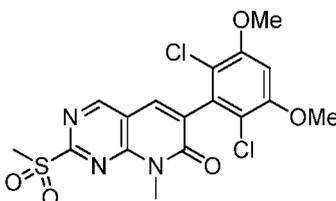
Стадия 4: Промежуточное соединение 6



[00721] Соединение 5 (4,23 г, 23,2 ммоль) вносили в дихлорметан (1 л) и при перемешивании обрабатывали диоксидом марганца (18,0 г, 207 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение 24 ч, а затем фильтровали через целит и промывали дихлорметаном (100 мл), объединенные органические слои концентрировали с получением титульного соединения (3,00 г, 75%).

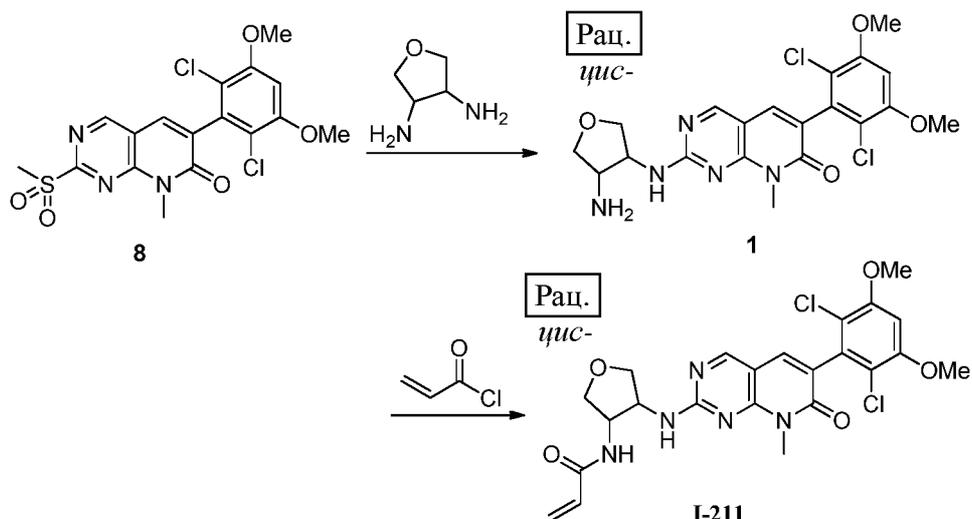
Стадия 5: Промежуточное соединение 7

[00722] Смесь промежуточного соединения 2 (1,29 г, 5,75 ммоль), промежуточного соединения 6 (1,00 г, 5,46 ммоль) и K_2CO_3 (1,50 г, 10,9 ммоль) в ДМФ (100 мл) нагревали до $110^\circ C$ в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, погружали в воду и фильтровали, твердые вещества сушили с получением титульного соединения (1,20 г, 63%) в виде белого твердого вещества.

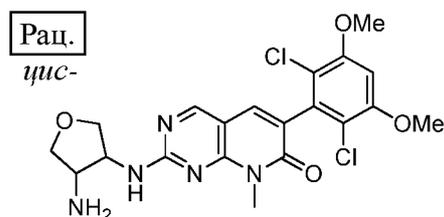
Стадия 6: Промежуточное соединение 8

10 [00723] К раствору промежуточного соединения 7 (1,33 г, 3,88 ммоль) в ДХМ (15 мл) и NMP (5 мл) при $0^\circ C$ по каплям добавляли SO_2Cl_2 (2,10 г, 15,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 30 мин, после чего смесь концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (25 мл x 4), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 . Органические слои концентрировали с получением титульного соединения (1,50
15 г, 87%) в виде белого твердого вещества. Полученное твердое вещество перекристаллизовывали с применением этилацетата или очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (1,20 г, 70%).

Пример 224: Синтез I-211

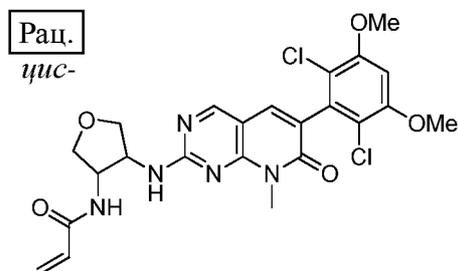


Стадия 1: Промежуточное соединение 1



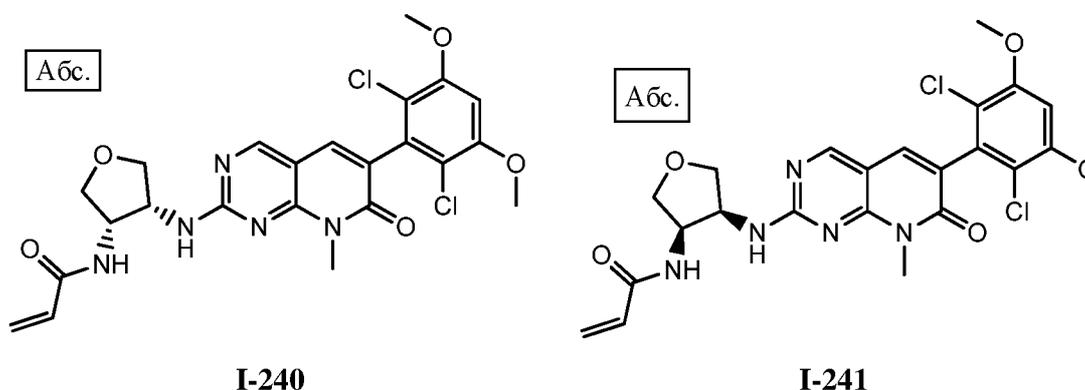
[00724] Смесь общего промежуточного соединения 8 из примера 223 (300 мг, 0,68 ммоль), *cis*-тетрагидрофуран-3,4-диамина (204 мг, 2,0 ммоль) и DIPEA (387 мг, 3,0 ммоль) в NMP (5 мл) нагревали до 80°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли, промывали водой и солевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄, полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения (137 мг, 44%). МС m/z: 466,3 (M+H⁺).

Стадия 2: I-211



[00725] К раствору промежуточного соединения 1 (3,50 г, 7,5 ммоль) и DIPEA (1,94 г, 15 ммоль) в безводном ДХМ (100 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор

акрилоилхлорида (680 мг, 7,50 ммоль) в безводном ДХМ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, после чего распределяли между ДХМ и H₂O. Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором и сушили над Na₂SO₄, неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения (2,90 г, 74%). МС m/z: 520,4 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400Гц, CDCl₃): 3,68-3,85 (m, 5H), 3,95 (s, 6H), 4,16-4,24 (m, 2H), 4,87 (шир, 2H), 5,62 (d, 1H), 6,02-6,08 (m, 1H), 6,24-6,39 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

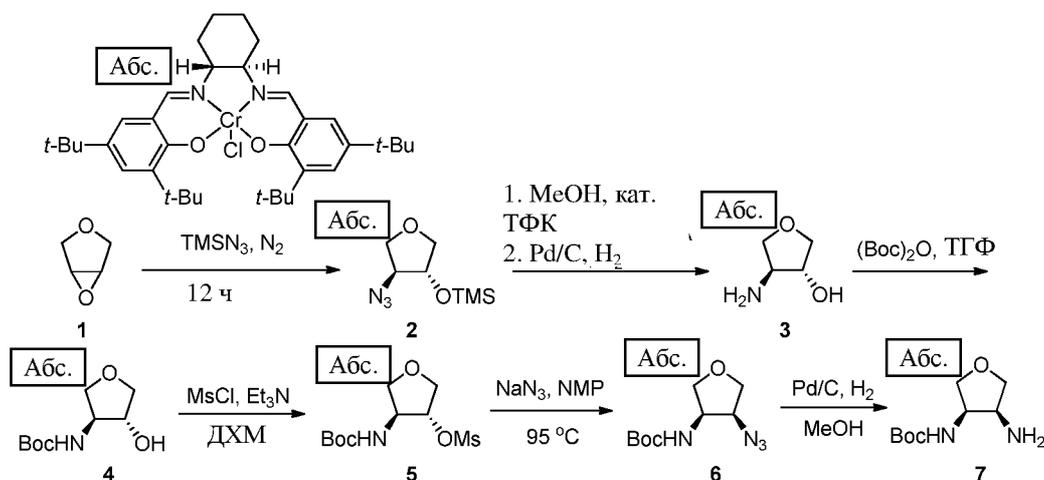
Пример 225: Хиральное разделение I-211 с получением I-240 и I-241

[00726] В результате разделения **I-211** при помощи хиральной СФХ (ChiralCel OD-3, 150×4,6 мм, 5 микрон, 2,4 мл/мин, 40% MeOH с 0,05% DEA в CO₂) получали два энантиомера с $R_t = 3,46$ и 4,89 мин, которые обозначали абсолютными конфигурациями **I-240** и **I-241**, соответственно (>98% ee). Абсолютные конфигурации определяли по аналогии с **I-94** и **I-95** на основе активности в отношении ферментов и клеток.

[00727] **I-241**: МС m/z : 520,4 ($M+H^+$), $[\alpha]_D = +75$ ($C = 4,00$ мг/мл, CH₂Cl₂, 23°C), ¹H-ЯМР (400 Гц, CDCl₃): 3,68-3,85 (m, 5H), 3,95 (s, 6H), 4,16-4,24 (m, 2H), 4,87 (шир, 2H), 5,62 (d, 1H), 6,02-6,08 (m, 1H), 6,24-6,39 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

[00728] **I-240**: МС m/z : 520,4 ($M+H^+$), $[\alpha]_D = -65$ ($C = 4,00$ мг/мл, CH₂Cl₂, 23°C), ¹H-ЯМР (400 Гц, CDCl₃): 3,68-3,85 (m, 5H), 3,95 (s, 6H), 4,16-4,24 (m, 2H), 4,87 (шир, 2H), 5,62 (d, 1H), 6,02-6,08 (m, 1H), 6,24-6,39 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

[00729] Абсолютную конфигурацию **I-241** подтверждали при помощи энантиоселективного синтеза в соответствии с нижеприведенной схемой. N-((3R,4S)-4-Аминотетрагидрофуран-3-ил)акриламид получали при помощи способа, описанного в литературе (*JACS*, **1995**, *117*, 5897-5898), и как описано в примере 226, и использовали вместо *cis*-тетрагидрофуран-3,4-диамина в примере 224.

Пример 226: Стереохимическое доказательство и энантиоселективный синтез I-241

Стадия 1: Промежуточное соединение 2, ((3R,4S)-4-азидотетрагидрофуран-3-илокси)триметилсилан

5 **[00730]** В колбу, снабженную механической мешалкой, вносили катализатор (R,R)-Salen (600 мг, 0,02 экв., Sigma Aldrich, каталог 531944, CAS # 164931-83-3) и колбу продували N_2 . При комнатной температуре последовательно добавляли циклопентенонксид (4,30 г, 50,0 ммоль) и TMSN_3 (6,00 г, 1,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч, в течение которых избыток TMSN_3 удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 30% смесью EtOAc /гексан) с получением титульного соединения в виде желтой маслянистой жидкости (7,80 г, 78%, 91% ee, JACS, 1995, 117, 5897-5898). ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 0,00 (s, 9H), 3,46-3,49 (m, 1H), 3,64-3,69 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,89 (dd, 1H), 4,08-4,11 (m, 1H).

15 **Стадия 2: Промежуточное соединение 3, (3R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-ол**

[00731] К раствору ((3R,4S)-4-азидотетрагидрофуран-3-илокси)триметилсилана (7,80 г, 38,8 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли ТФК (10,0 мг, 0,002 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Полученный раствор обрабатывали Pd/C (1,90 г, 25 масс.%) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 в течение 40 ч. Реакционный раствор фильтровали через целит и слой фильтрата промывали MeOH . Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением титульного соединения (3,10 г). ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 3,38-3,40 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,68-3,72 (m, 2H), 3,75 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 4,00-4,03 (m, 1H).

Стадия 3: Промежуточное соединение 4, *трет*-бутил(3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-илкарбамат

[00732] К раствору (3R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-ола (1,00 г, 9,71 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли $(\text{Voc})_2\text{O}$ (2,70 г, 1,30 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между EtOAc и водой, органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии (элюируя 5% смесью EtOAc/гексан) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (1,20 г, 61%). ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 1,45 (s, 9H), 3,11 (s, 1H), 3,60-3,63 (m, 1H), 3,68-3,71 (1H), 3,95 (s, шир, 1H), 4,04-4,11 (m, 2H), 4,28-4,30 (m, 1H), 4,74 (s, шир, 1H).

Стадия 4: Промежуточное соединение 5, (3R,4S)-4-(*трет*-бутоксикарбониламино)тетрагидрофуран-3-илметансульфонат

[00733] К раствору *трет*-бутил(3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-илкарбамата (1,20 г, 5,91 ммоль) и ТЭА (0,89 г, 1,50 экв.) в ДХМ (40 мл) при 0°C порциями добавляли метансульфонилхлорид (0,88 г, 1,30 экв.) в атмосфере азота. Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Полученный раствор промывали водой, 1 н. раствором HCl и насыщенным водным бикарбонатом натрия, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением титульного соединения (1,60 г, 96%). ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 1,45 (s, 9H), 3,21 (s, 3H), 3,70-3,73 (m, 1H), 3,97-3,99 (m, 1H), 4,05-4,07 (m, 1H), 4,17-4,19 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 5,05 (d, 1H).

Стадия 5, Промежуточное соединение 6, *трет*-бутил(3R,4S)-4-азидотетрагидрофуран-3-илкарбамат:

[00734] К раствору (3R,4S)-4-(*трет*-бутоксикарбониламино)тетрагидрофуран-3-илметансульфоната (1,60 г, 5,70 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли NaN_3 (0,92 г, 2,50 экв.). Смесь перемешивали при 95°C в течение 5 ч. Реакцию гасили водой и полученный раствор экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением титульного соединения (620 мг, 48%). ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц):

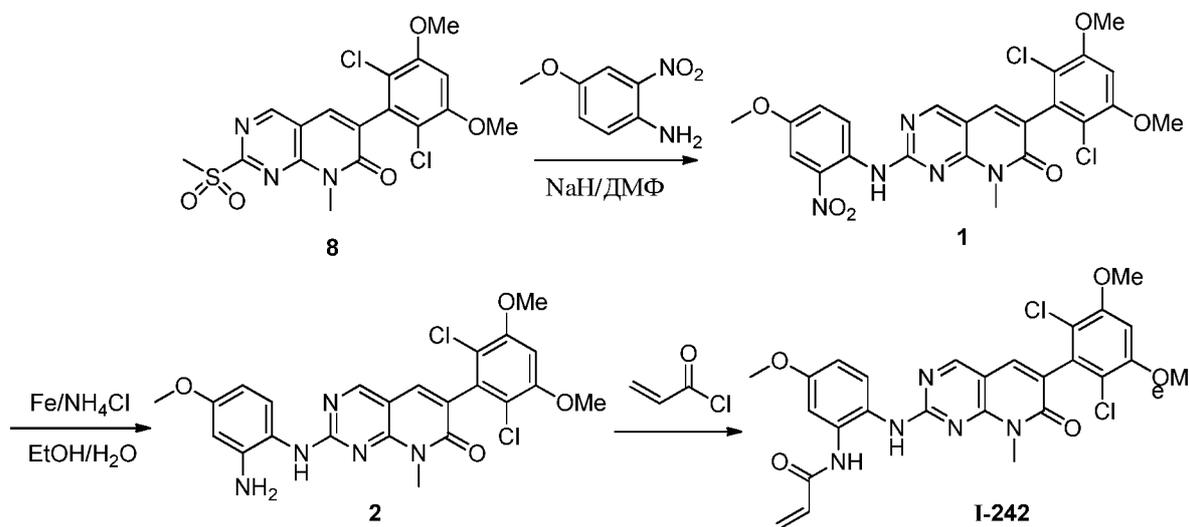
δ 1,47 (s, 9H), 3,45 (t, 1H), 3,87-3,89 (m, 1H), 4,02-4,07 (m, 2H), 4,21 (s, шир, 1H), 4,36-4,44 (m, 1H), 4,85 (s, шир, 1H).

Стадия 6: Промежуточное соединение 7, трет-бутил(3R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-илкарбамат

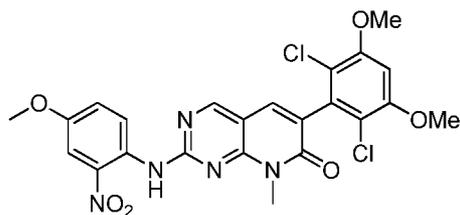
5 [00735] К раствору трет-бутил(3R,4S)-4-азидотетрагидрофуран-3-илкарбамата (620 мг, 2,72 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли Pd/C (10%, 170 мг). Смесь гидрировали (3 атм.) при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи, после чего реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением титульного соединения (350 мг, 63%, 91% ee). ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 1,26 (s, шир, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,68 (s, шир, 1H), 3,47-3,49 (m, 1H), 3,57-3,59 (m, 2H), 3,98-4,06 (m, 2H), 4,10 (d, 1H), 5,24 (s, шир, 1H).

15 [00736] Промежуточное соединение 7 использовали для получения I-241 при помощи сочетания с промежуточным соединением 8 из примера 224, а затем снятия Вос-защиты и образования акриламида с применением способа, описанного в примере 224. I-241: MS m/z: 520,4 (M+H⁺), ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 3,68-3,85 (m, 5H), 3,95 (s, 6H), 4,16-4,24 (m, 2H), 4,87 (шир, 2H), 5,62 (d, 1H), 6,02-6,08 (m, 1H), 6,24-6,39 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

Пример 227: Синтез I-242

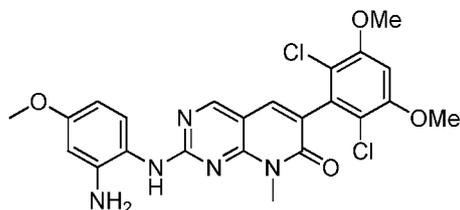


20 **Стадия 1: Промежуточное соединение 1**



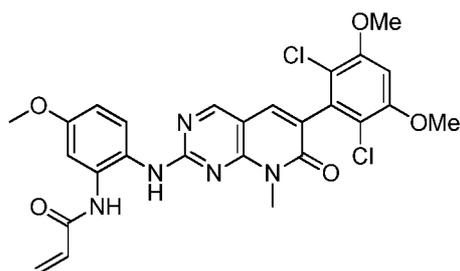
[00737] К раствору 4-метокси-2-нитроанилина (170 мг, 1,02 ммоль) в безводном NMP (5 мл) добавляли NaH (60%, 42,0 мг, 1,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, после чего смесь грели при 100°C в течение 5 0,5 ч, а затем добавляли общее промежуточное соединение 8 из примера 223 (300 мг, 0,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи, после чего смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли и промывали водой и соевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄, неочищенный продукт очищали при помощи колоночной 10 хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения (200 мг, 55%). МС m/z: 532,4 (M+H⁺).

Стадия 2: Промежуточное соединение 2

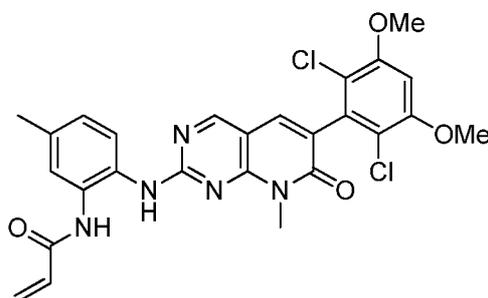


[00738] Смесь промежуточного соединения 1 (200 мг, 0,38 ммоль), Fe (130 мг, 2,26 15 ммоль) и NH₄Cl (130 мг, 2,43 ммоль) в EtOH (10 мл) с H₂O (6 мл) нагревали до температуры обратной конденсации в течение 1 ч. Полученное твердое вещество удаляли при помощи фильтрования и фильтрат экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали соевым раствором и сушили над Na₂SO₄, неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения 20 (180 мг, 95%). МС m/z: 502,4 (M+H⁺).

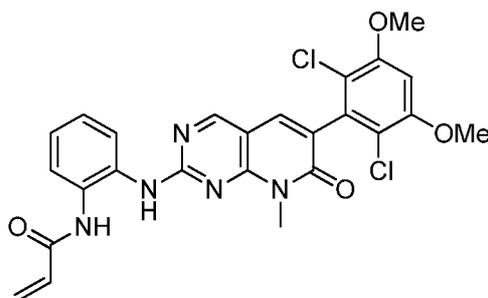
Стадия 3: I-242



[00739] К раствору промежуточного соединения 2 (180 мг, 0,36 ммоль) и DIPEA (70 мг, 0,54 ммоль) в безводном ДХМ (5 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (40 мг, 0,43 ммоль) в безводном ДХМ (1 мл). Через 10 мин. реакцию смесь распределяли между ДХМ и H₂O и органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Полученное твердое вещество очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения (60,0 мг, 30%). МС m/z: 556,4 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 Гц, ДМСО-d₆): δ 3,48 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,96 (q, 6H), 5,74 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 6,53 (q, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,40 (шир, 1H), 7,58 (шир, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,68 (шир, 1H).

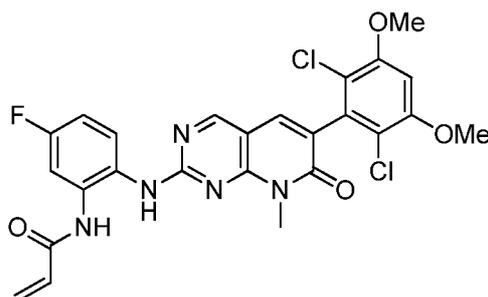
Пример 228: Синтез I-243

[00740] Титульное соединение получали, как описано в примере 227, с применением 4-метил-2-нитроанилина вместо 4-метокси-2-нитроанилина на стадии 1. МС m/z: 540,5 (M+H⁺).

Пример 229: Синтез I-244

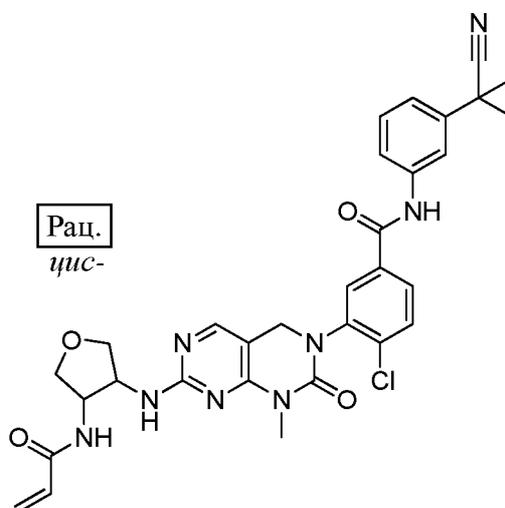
[00741] Титульное соединение получали, как описано в примере 227, с применением 2-нитроанилина вместо 4-метокси-2-нитроанилина на стадии 1. МС m/z: 526,4 (M+H⁺).

10

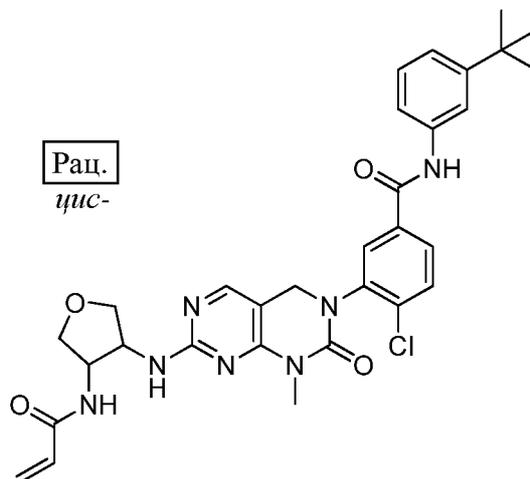
Пример 230: Синтез I-245

[00742] Титульное соединение получали, как описано в примере 227, с применением 4-фтор-2-нитроанилина вместо 4-метокси-2-нитроанилина на стадии 1. МС m/z: 544,4 (M+H⁺).

15

Пример 231: Синтез I-246

[00743] Титульное соединение получали, как описано в примере 127, с применением 4-хлор-3-(7-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-3(4H)-ил)-N-(3-(2-цианопропан-2-ил)фенил)бензамида вместо промежуточного соединения 6 на стадии 5 (которое получали, как описано в примере 1, с применением 3-амино-4-хлор-N-(3-(2-цианопропан-2-ил)фенил)бензамида вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4). МС m/z : 615,6 ($M+H^+$).

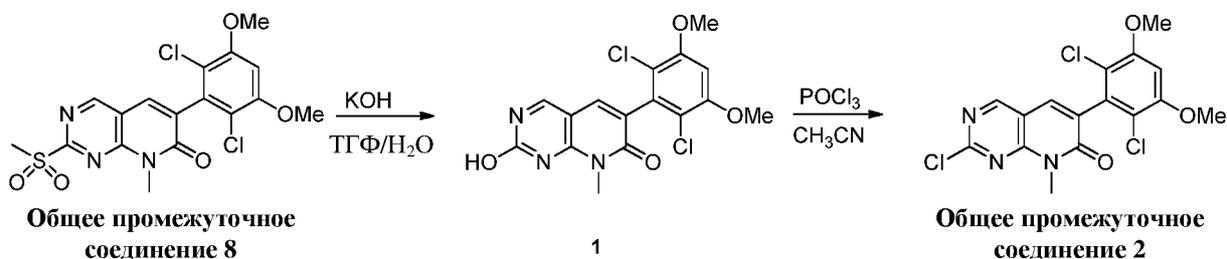
Пример 232: Синтез I-247

10

[00744] Титульное соединение получали, как описано в примере 127, с применением N-(3-(*tert*-бутил)фенил)-4-хлор-3-(7-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-3(4H)-ил)бензамида вместо промежуточного соединения 6 на стадии 5 (которое получали, как описано в примере 1, с применением 3-амино-N-(3-(*tert*-

бутил)фенил)-4-хлорбензамида вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4). МС m/z: 604,6 (M+H⁺).

Пример 233: Общее промежуточное соединение 2



5

Стадия 1: Промежуточное соединение 1

[00745] KOH (1,30 г, 23,6 ммоль) при 0°C порциями добавляли к смеси общего промежуточного соединения 8 из примера 223 (3,50 г, 7,88 ммоль) в ТГФ/Н₂О (50/50 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, после чего смесь концентрировали и рН доводили до 2. Полученный осадок собирали при помощи фильтрования и сушили с получением титульного соединения (2,50 г, 83%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 382,3 [M+1]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 3,46 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 6,99 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 12,43 (s, 1H).

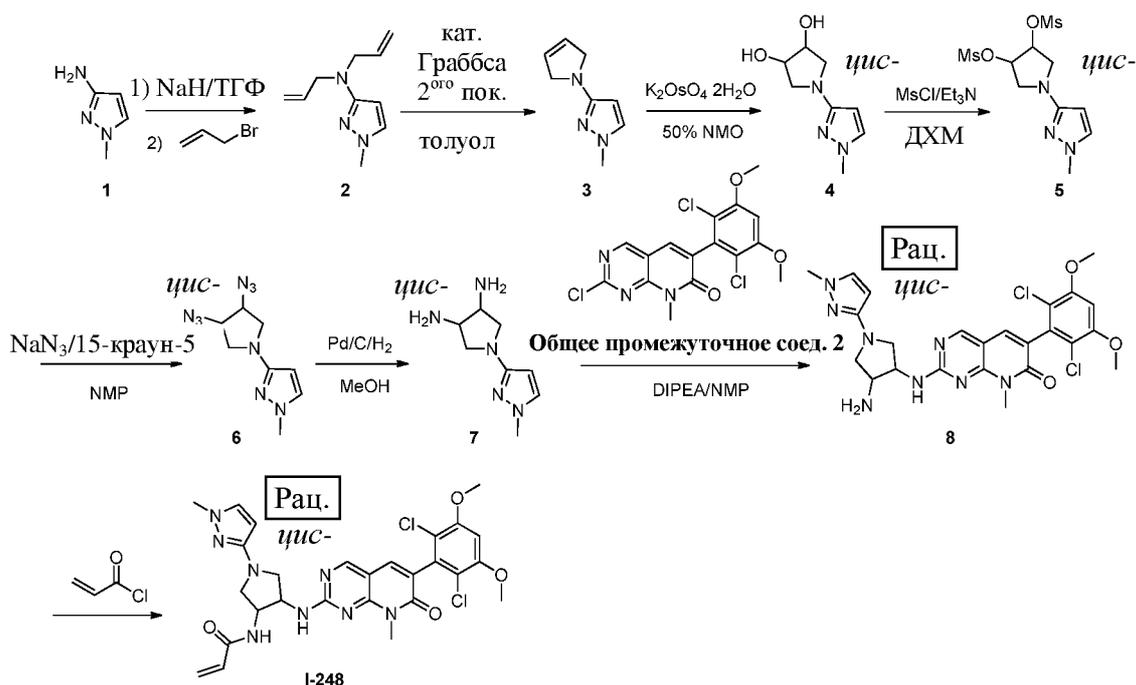
10

Стадия 2: Общее промежуточное соединение 2

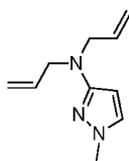
[00746] POCl₃ (10,0 мл) добавляли к смеси промежуточного соединения 1 (2,50 г, 6,56 ммоль) в CH₃CN (80 мл). Смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч, после чего смесь концентрировали и вносили в воду. Осадок фильтровали и сушили (Na₂SO₄) с получением титульного соединения (2,50 г, 95%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 400,3 [M+1]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 3,65 (s, 3H), 3,98 (s, 6H), 7,04 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 9,08 (s, 1H).

20

Пример 234: I-248

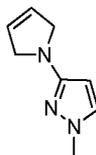


Стадия 1: Промежуточное соединение 2



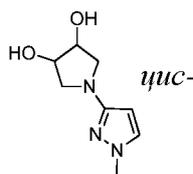
[00747] К раствору 1-метил-1H-пиразол-3-амина (2,0 г, 20,6 ммоль), 3-бромпроп-1-ена (5,25 г, 43,4 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) при комнатной температуре порциями добавляли NaH (60%, 1,73 г, 43,3 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и реакцию осторожно гасили путем добавления воды по каплям при охлаждении. Реакционную смесь концентрировали и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя 50% смесью EtOAc в гексане, с получением титульного соединения (2,07 г, 54%) в виде желтой маслянистой жидкости.

Стадия 2: Промежуточное соединение 3



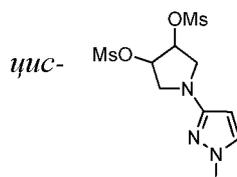
[00748] К раствору промежуточного соединения 2 (1,00 г, 5,65 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли катализатор Граббса 2^{го} поколения (50 мг, 43,3 ммоль). Смесь перемешивали при 95°C в течение 16 ч в атмосфере азота, после чего смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя 50% смесью EtOAc в гексане, с получением титульного соединения (130 мг, 15%) в виде желтой маслянистой жидкости. ЖХМС: 150,2 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,61-3,64 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,77-3,82 (m, 2H), 5,26-5,29 (m, 2H), 5,46 (d, 1H), 7,15(d, 1H).

10 Стадия 3: Промежуточное соединение 4



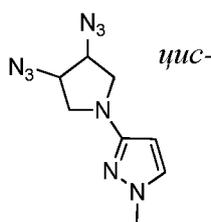
[00749] К раствору промежуточного соединения 3 (130 мг, 0,87 ммоль) и K₂O₈O₄ 2H₂O (38,0 мг, 0,10 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли 50% NMO (306 мг, 1,31 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли Na₂SO₃ (200 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Смесь концентрировали и полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя 5% смесью MeOH в ДХМ, с получением титульного соединения (90 мг, 60%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХМС: 184,2 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,27-3,30 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,47-3,51 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 5,41 (d, 1H), 7,09 (d, 1H).

Стадия 4: Промежуточное соединение 5



[00750] К раствору промежуточного соединения 4 (456 мг, 2,49 ммоль) и Et₃N (754 мг, 7,47 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C по каплям добавляли MsCl (115 мг, 7,43 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакцию гасили H₂O (25 мл) и смесь экстрагировали ДХМ (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением титульного соединения (103 г) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: 340,2 [M+1]⁺.

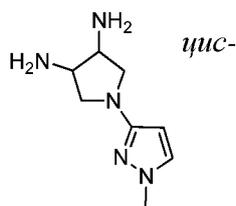
Стадия 5: Промежуточное соединение 6



10

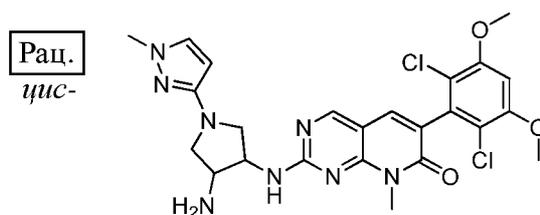
[00751] Промежуточное соединение 5 (103 мг, 3,03 ммоль), NaN₃ (601 мг, 9,25 ммоль) и 15-краун-5 (102 мг, 0,46 ммоль) объединяли в NMP (4 мл) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением титульного соединения (905 мг) в виде светло-желтой маслянистой жидкости, которую использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: 234,2 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,38-3,42 (m, 2H), 3,58-3,62 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,13-4,17 (m, 2H), 5,41 (d, 1H), 7,10 (d, 1H).

Стадия 6: Промежуточное соединение 7



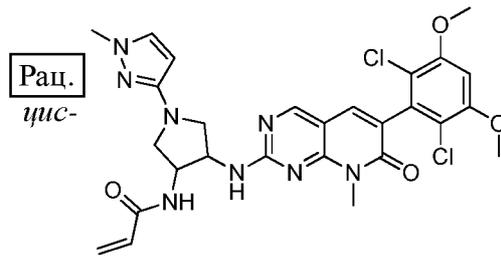
5 [00752] К раствору промежуточного соединения 6 (905 мг, 3,88 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли 10% Pd/C (200 мг). Полученную суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере водорода. Суспензию фильтровали через слой целита и промывали MeOH. Объединенные фильтраты концентрировали досуха с получением титульного соединения (682 мг, 97%) в виде светло-желтой маслянистой жидкости. МС: 182,2 [M+1]

Стадия 7: Промежуточное соединение 8



10 [00753] Смесь промежуточного соединения 7 (100 мг, 0,55 ммоль), общего промежуточного соединения 2 из примера 233 (148 мг, 0,37 ммоль) и DIPEA (142 мг, 1,10 ммоль) в NMP (10 мл) дегазировали и продували N₂. Полученную реакционную смесь грели при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и погружали в ледяную воду. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали
15 водой и сушили с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя 5% смесью MeOH в ДХМ, с получением титульного соединения (170 мг, 84%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 545,6 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,27-3,35 (m, 2H), 3,63-3,67 (m, 1H), 3,73 (шир, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,77-3,81 (m, 2H), 3,95 (s, 6H), 4,67-4,68 (m, 1H), 5,49 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,14
20 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

Стадия 8: I-248



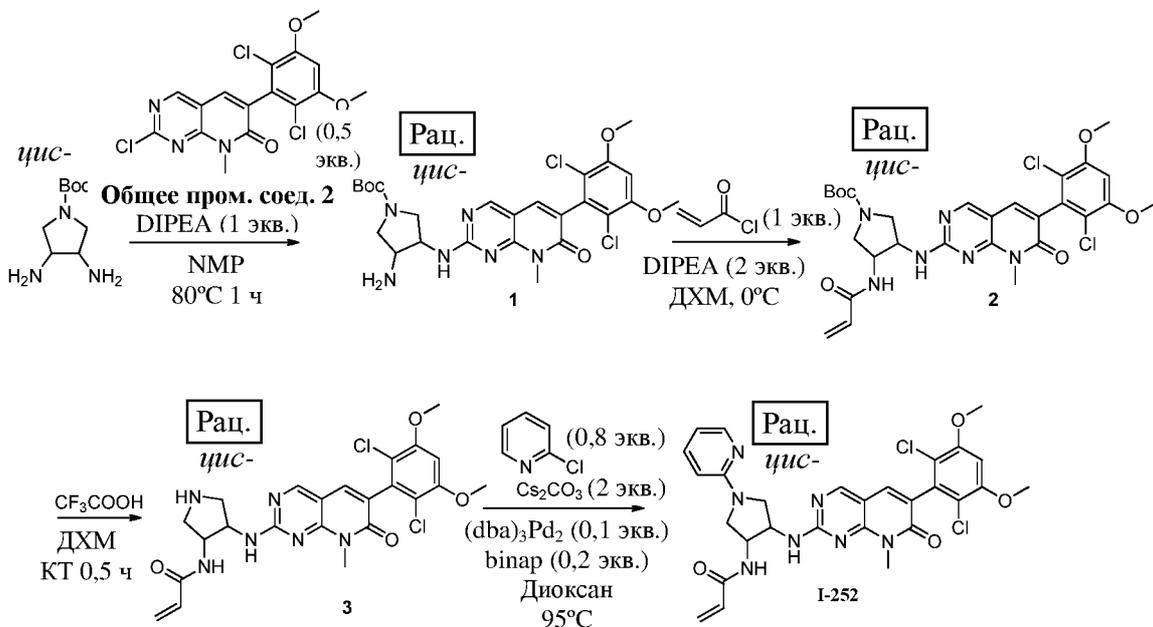
[00754] К раствору промежуточного соединения 8 (190 мг, 0,35 ммоль) и DIPEA (90,0 мг, 0,70 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C по каплям добавляли акрилоилхлорид (31,6 мг, 0,35 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакцию гасили водой и смесь экстрагировали ДХМ (50 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя 5% смесью MeOH в ДХМ, с получением титульного соединения (90,0 мг, 43%) в виде беловатого твердого вещества.

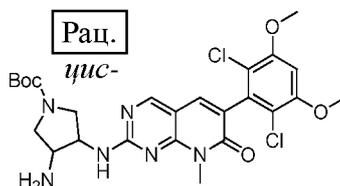
5

МС: 599,5 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,38-3,46 (m, 2H), 3,71-3,76 (m, 7H), 3,81-3,85 (m, 1H), 3,95 (s, 6H), 4,91-4,93 (m, 2H), 5,51 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 6,03-6,10 (m, 1H), 6,28

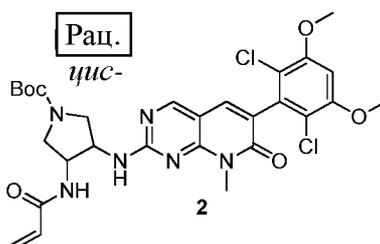
10 (d, 1H), 6,35 (шир, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,45 (s, 1H).

Пример 235: I-252

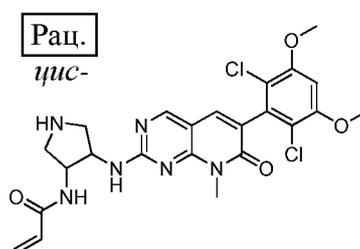


Стадия 1: Промежуточное соединение 1

[00755] Смесь общего промежуточного соединения 2 из примера 233 (200 мг, 0,45 ммоль), *цис-трет*-бутил-3,4-диаминопиперолидин-1-карбоксилата (180 мг, 0,90 ммоль) и DIPEA (116 мг, 0,90 ммоль) в NMP (4 мл) грели при 80°C в атмосфере N₂ в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли, промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали с получением титульного соединения (270 мг, 91%) в виде желтого твердого вещества.

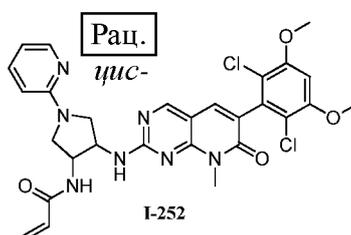
10 **Стадия 2: Промежуточное соединение 2**

[00756] Акрилоилирование проводили в соответствии с вышеприведенной схемой и, как описано выше, с получением титульного соединения.

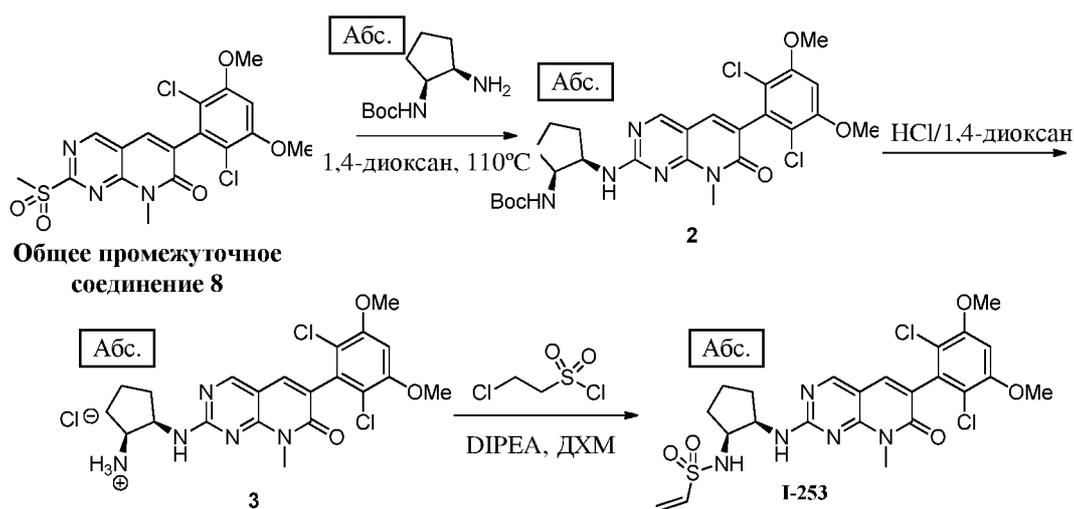
Стадия 3: Промежуточное соединение 3

15

[00757] Снятие Boc-защиты проводили в соответствии с вышеприведенной схемой и, как описано выше, с получением титульного соединения.

Стадия 3: Промежуточное соединение 4

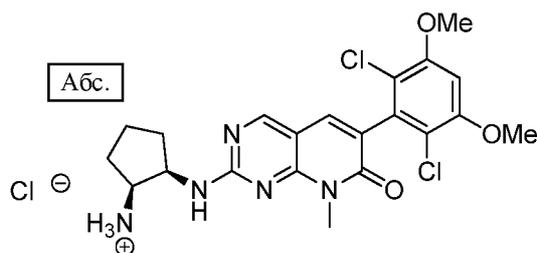
[00758] К раствору промежуточного соединения 3 (207 мг, 0,40 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли 2-хлорпиридин (37,0 мг, 0,36 ммоль), BINAP (46,0 мг, 0,08 ммоль), Pd₂(dba)₃ (37,0 мг, 0,04 ммоль) и Cs₂CO₃ (260 мг, 0,80 ммоль) и смесь перемешивали при 95°C в атмосфере N₂ в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между ДХМ и водой. Органическую фазу отделяли, промывали нас. раствором NaHCO₃, сушили над безводным Na₂SO₄ и подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5% смесью MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (35,0 мг, 15%). ЖХМС: 596,1 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,53 (dd, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,95 (s, 6H), 3,96-4,07 (m, 2 H), 4,95 (s, 2H), 5,66 (d, 1H), 6,06 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,61-6,67 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,46 (s, 1H).

Пример 236: I-253

15

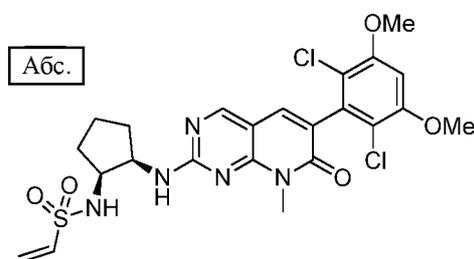
Стадия 1: Промежуточное соединение 2

[00759] Общее промежуточное соединение 8 из примера 223 (96,0 мг, 0,22 ммоль) и *трет*-бутил((1*S*,2*R*)-2-аминоциклопентил)карбамат (200 мг, 1,00 ммоль) грели в 1,4-диоксане (2,0 мл) при 110°C в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0-100% смесями EtOAc/гексан) с получением титульного соединения (120 мг, 97%). ЖХМС m/z : 564,2 $[M+H]^+$.



Стадия 2: Промежуточное соединение 3

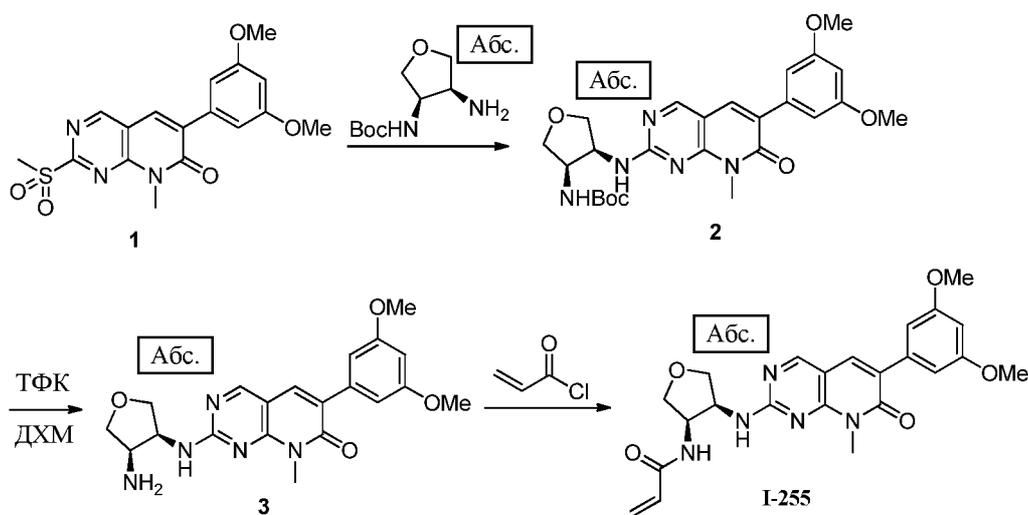
[00760] Промежуточное соединение 2 (120 мг) при комнатной температуре вносили в 4,0 М раствор HCl в диоксане и смесь перемешивали в течение 2 ч, после чего реакционную смесь выпаривали досуха и полученный остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.



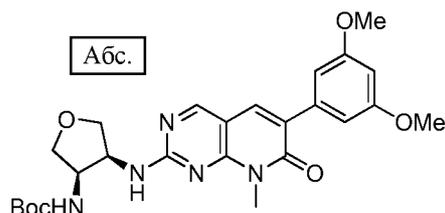
Стадия 3: I-253

[00761] К раствору промежуточного соединения 3 (23,0 мг, 0,046 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) добавляли DIPEA (100 мкл) и 3-хлорпропан-1-сульфонилхлорид (8 мкл, 0,066 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, а затем концентрировали и очищали при помощи преп. ВЭЖХ с получением титульного соединения, ЖХМС: 554,2 $[M+H]^+$.

Пример 237: I-255

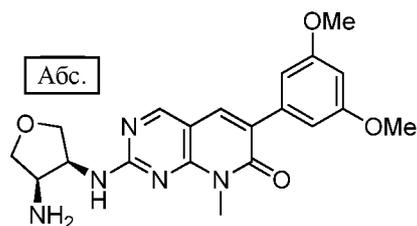


Стадия 1: Промежуточное соединение 2



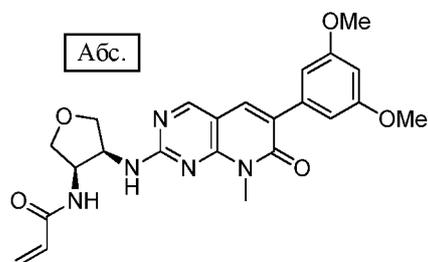
- 5 [00762] Промежуточное соединение 1 получали, как описано в примере 223, с применением 3 экв. SO_2Cl_2 на стадии 6. Промежуточное соединение 1 (139 мг, 0,37 ммоль), *трет*-бутил(3*R*,4*S*)-4-аминотетрагидрофуран-3-илкарбамат, который получали, как описано в примере 226, (112 мг, 0,55 ммоль) и DIPEA (95,0 мг, 0,74 ммоль) вносили в NMP (6 мл) и нагревали до 80°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной
- 10 температуры и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли, промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (10% смесью MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (90,0 мг, 49%). ЖХМС: 498,6 $[\text{M}+1]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 1,38 (s, 9H), 2,00-2,04 (m, 1H),
- 15 2,36-2,40 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,95 (s, 6H), 3,83 (s, 6H), 4,23-4,27 (m, 1H), 4,51 (шир, 1H), 4,76-4,81 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 6,48 (t, 1H), 6,82 (d, 2H), 7,63 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).

Стадия 2: Промежуточное соединение 3



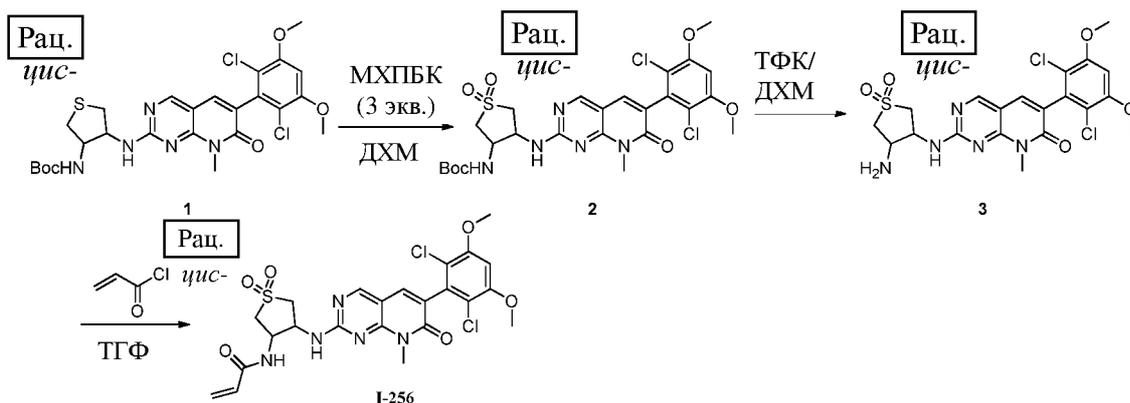
[00763] К раствору промежуточного соединения 2 (70,0 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 398,4 [M+1]⁺

Стадия 3: I-255

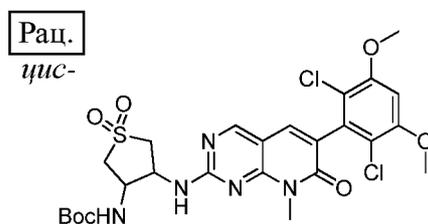


[00764] К раствору промежуточного соединения 2 и DIPEA (39,0 мг, 0,30 ммоль) в сухом ДХМ (6 мл) при -78°C по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (14,0 мг, 0,15 ммоль) в сухом ДХМ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, после чего смесь распределяли между ДХМ и H₂O. Органическую фазу отделяли, промывали соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения (50,0 мг, 74%). ЖХМС: 452,4 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 3,72 (s, 3H), 3,75-3,79 (m, 8H), 4,18-4,21 (m, 1H), 4,25-4,29 (m, 1H), 4,83-4,88 (m, 2H), 5,63 (dd, 1H), 5,86 (шир, 1H), 5,98-6,05 (m, 2H), 6,26 (dd, 1H), 6,49 (t, 1H), 6,81(d, 2H), 7,62 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).

Пример 238: I-256

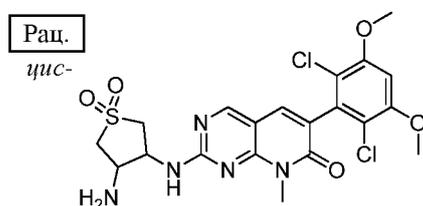


Стадия 1: Промежуточное соединение 2



- 5 [00765] К раствору промежуточного соединения 1 (120 мг, 0,207 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 25°C добавляли МХПБК (89,0 мг, 0,517 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч, после чего смесь концентрировали и полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (5% смесью MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (40,0 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 614,5
- 10 [M+1]⁺.

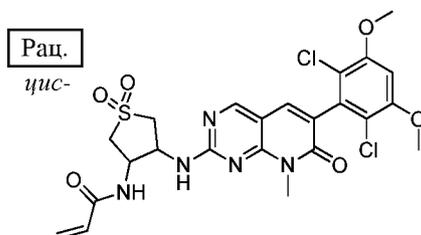
Стадия 2: Промежуточное соединение 3



- [00766] К раствору промежуточного соединения 2 (40,0 мг, 0,065 ммоль) в ДХМ (4 мл) при 25°C добавляли ТФК (4 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Смесь

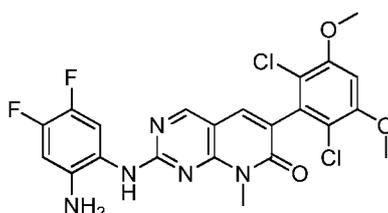
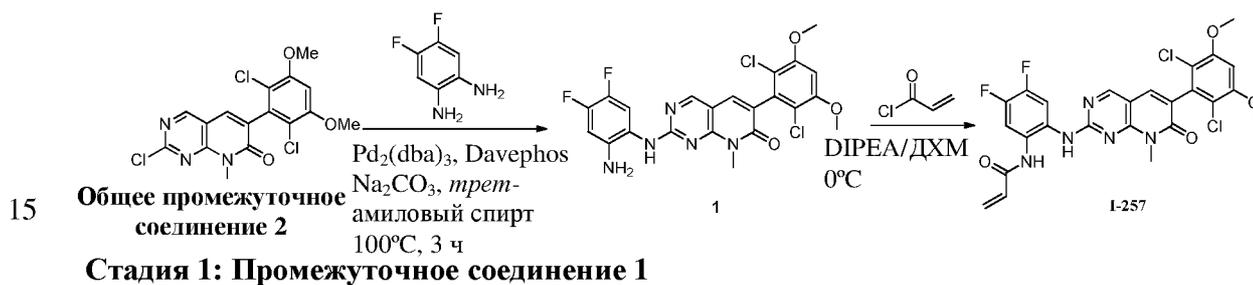
концентрировали с получением титального соединения в виде желтой маслянистой жидкости, которую использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3: I-256



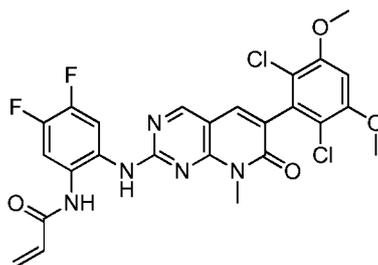
- 5 [00767] К раствору промежуточного соединения 3 (33,5 мг, 0,065 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -20°C добавляли акрилоилхлорид (6,48 мг, 0,072 ммоль). Смесь перемешивали при -20°C в течение 30 минут, после чего реакцию гасили водой и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи
- 10 хроматографии на силикагеле (5% смесью MeOH в ДХМ) с получением титального соединения (13,5 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 568,5 $[\text{M}+1]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 3,42-3,59 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,67-3,77 (m, 3H), 3,96 (s, 6H), 5,00-5,09 (m, 3H), 5,60-5,62 (m, 1H), 6,09-6,23 (m, 3H), 6,97(s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,72 (s, 1H).

Пример 239: I-257



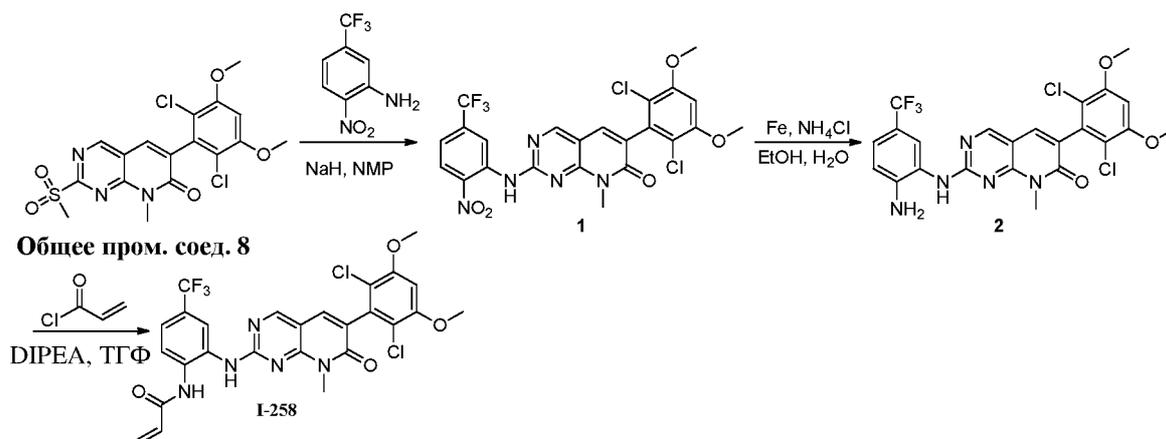
[00768] Смесь общего промежуточного соединения 2 из примера 233 (100 мг, 0,28 ммоль), 4,5-дифторбензол-1,2-диамина (48,0 мг, 0,34 ммоль), Pd₂(dba)₃ (50,0 мг, 0,05 ммоль), Davephos (43,0 мг, 0,11 ммоль) и Na₂CO₃ (206 мг, 1,95 ммоль) в *трет*-амиловом спирте (4 мл) грели при 100°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охладжали до комнатной температуры и разбавляли водой (25 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 1-2% смесями MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (25 мг, 18%). ЖХМС: 508,4 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,88 (s, 1H), 9,28 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,84 (s, 3H).

Стадия 2: I-257

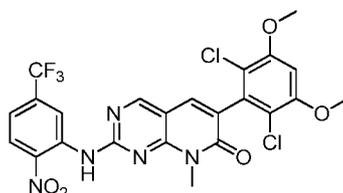


[00769] Акрилоилхлорид (5,30 мг, 0,06 ммоль) при 0°C добавляли к смеси промежуточного соединения 1 (30,0 мг, 0,05 ммоль) и DIPEA (14,2 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (10 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакцию гасили водой и водную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 2-5% смесями MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (12,1 мг, 42%). ЖХМС: 562,5 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,53 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,27 (q, 1H), 5,81 (d, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,69 (s, 3H).

Пример 240: I-258

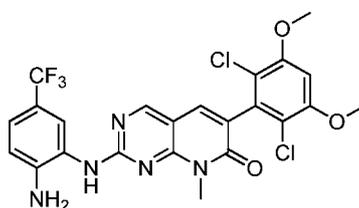


Стадия 1: Промежуточное соединение 1



[00770] К раствору 2-нитро-5-(трифторметил)анилина (100 мг, 0,23 ммоль) в NMP (10 мл) при 25°C по каплям добавляли NaH (5,40 мг, 0,23 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Добавляли общее промежуточное соединение 8 из примера 223 (100 мг, 0,23 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакцию гасили водой, смесь экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением титульного соединения (100 мг, 78%) в виде желтого твердого вещества.

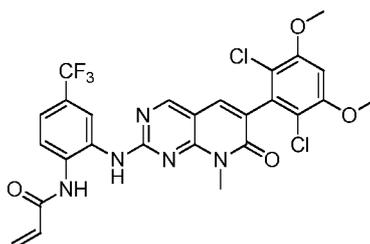
Стадия 2: Промежуточное соединение 2



[00771] Смесь промежуточного соединения 1 (100 мг, 0,17 ммоль), Fe (59,0 мг, 1,05 ммоль) и NH₄Cl (57,0 мг, 1,05 ммоль) в смеси EtOH (10 мл)/вода (10 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Твердое вещество удаляли при помощи

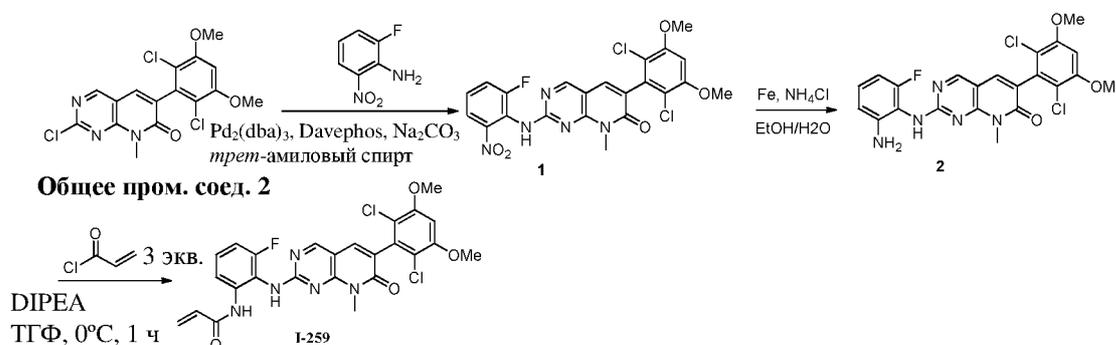
5 фильтрования и фильтрат концентрировали. Полученный остаток экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 2-5% смесями MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (10,0 мг, 11%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 540,5 [M+H]⁺.

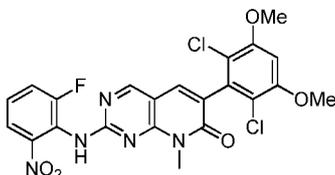
Стадия 3: I-258



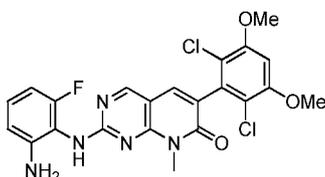
10 [00772] Смесь промежуточного соединения 2 (10,0 мг, 0,02 ммоль) и DIPEA (4,70 мг, 0,04 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 25°C. При 0°C добавляли акрилоилхлорид (2,00 мг, 0,02 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакцию гасили водой и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 2-5% смесями MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения в виде
15 желтого твердого вещества (4,60 мг, 42%). ЖХМС: 594,5 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,65 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,45-6,31 (m, 2H), 5,73 (d, 1H), 3,86 (s, 6H), 3,56 (s, 3H).

Пример 241: I-259



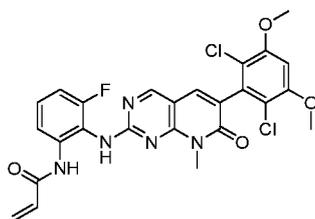
Стадия 1: Промежуточное соединение 1

[00773] Смесь общего промежуточного соединения 2 из примера 233 (50,0 мг, 0,13
 5 ммоль), 2-фтор-6-нитроанилина (23,5 мг, 0,15 ммоль), Pd₂(dba)₃ (24,0 мг, 0,026 ммоль),
 Daverphos (20,0 мг, 0,052 ммоль) и Na₂CO₃ (96,0 мг, 0,91 ммоль) в *трет*-амиловом спирте
 (2 мл) грели при 100°C в течение 4 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до
 комнатной температуры и распределяли между ДХМ и водой. Органический слой
 отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и
 10 концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи преп. ТСХ с получением
 титульного соединения (20,0 мг, 31%). ЖХМС: 520,4 [M+1]⁺.

Стадия 2: Промежуточное соединение 2

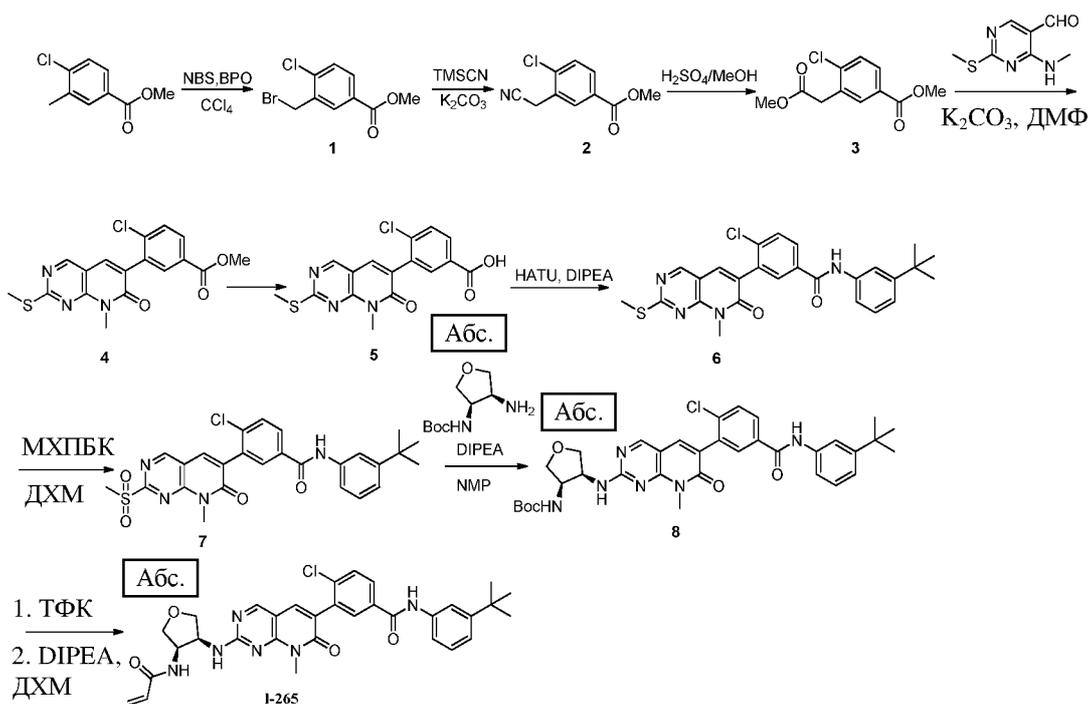
[00774] Смесь промежуточного соединения 1 (20,0 мг, 0,038 ммоль), Fe (13,0 мг, 1,40
 15 ммоль) и NH₄Cl (80,0 мг, 1,40 ммоль) в смеси EtOH/H₂O (10/10 мл) нагревали до 80°C и
 перемешивали в течение 4 часов. Суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали.
 Полученный остаток очищали при помощи преп. ТСХ с получением продукта (10,0 мг,
 53%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 490,4 [M+1]⁺.

Стадия 3: I-259

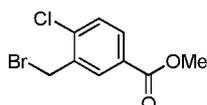


[00775] Акрилоилирование промежуточного соединения 2 проводили, как описано в предыдущих примерах, с получением титульного соединения. ЖХМС: 544,5 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 3,45 (s, 3H), 3,86 (s, 6H), 5,64-5,67 (m, 1H), 6,24-6,29 (m, 1H), 6,33-6,40 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,58 (s, 1H).

Пример 242: I-265

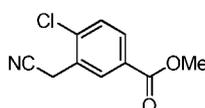


Стадия 1: Промежуточное соединение 1



5 [00776] Смесь метил-4-хлор-3-метилбензоата (4,00 г, 24,0 ммоль), *n*-бромсукцинимид (NBS, 4,30 г, 24,0 ммоль) и бензоилпероксида (BPO, 0,58 г, 2,40 ммоль) в CCl₄ (50 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 2-5% смесями EtOAc в гексане) с получением титульного соединения (2,70 г, 43%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,12 (d, 1H), 7,92 (dd, Гц, 1H), 7,47 (d, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

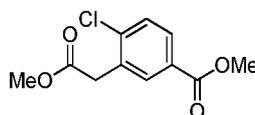
Стадия 2: Промежуточное соединение 2



10

15 [00777] Смесь промежуточного соединения 1 (1,00 г, 3,80 ммоль), TMSCN (0,56 г, 5,69 ммоль) и K₂CO₃ (786 мг, 5,69 ммоль) в CH₃CN (50 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5-10% смесями EtOAc в гексане) с получением титульного соединения (590 мг, 75%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,18 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (s, 2H).

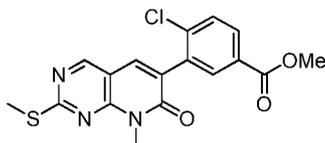
Стадия 3: Промежуточное соединение 3



20 [00778] К раствору промежуточного соединения 2 (920 мг, 4,41 ммоль) в MeOH (10 мл) при 25°C добавляли H₂SO₄ (4 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Смесь подщелачивали насыщенным водным раствором Na₂CO₃ до pH 8 и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением титульного соединения в виде беловатого твердого вещества (910 мг, 86%).

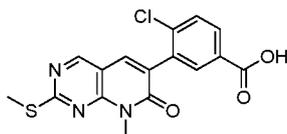
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,97 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,72 (s, 3H).

Стадия 4: Промежуточное соединение 4



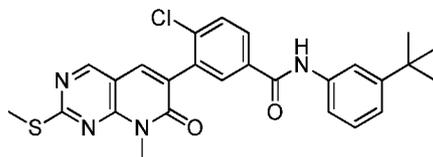
- 5 [00779] К раствору промежуточного соединения 3 (270 мг, 1,11 ммоль) и 4-(метиламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегида (204 мг, 1,11 ммоль) в ДМФ (10 мл) при 25°C добавляли K_2CO_3 (307 мг, 2,22 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч, после чего добавляли воду и осадок собирали при помощи фильтрования с получением титильного соединения (320 мг, 77%). ЖХМС: 376,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Стадия 5: Промежуточное соединение 5



- [00780] К раствору промежуточного соединения 4 (320 мг, 0,85 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 5 М раствор NaOH (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 h, после чего смесь подщелачивали 1 М раствором HCl до $\text{pH} = 6$ и твердое вещество собирали при помощи фильтрования с получением титильного соединения (150 мг, 49%).
- 15

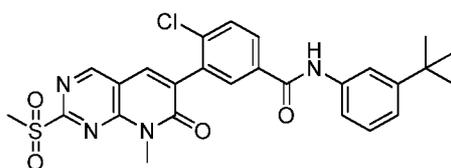
Стадия 6: Промежуточное соединение 6



- [00781] К раствору промежуточного соединения 5 (180 мг, 0,50 ммоль), НАТУ (87,0 мг, 0,23 ммоль) и 3-*tert*-бутиланилина (67,4 мг, 0,45 ммоль) в ДМФ (20 мл) при комнатной
- 20

температуре по каплям добавляли DIPEA (117 мг, 0,90 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч, после чего смесь распределяли между EtOAc и H₂O. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5-10% смесью EtOAc в гексане) с получением титульного соединения (100 мг, 41%) в виде желтого порошка. ЖХМС: 493,5 [M+1]⁺.

Стадия 7: Промежуточное соединение 7



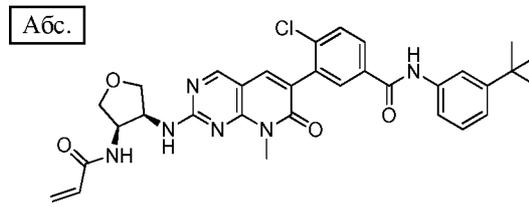
[00782] К раствору промежуточного соединения 6 (100 мг, 0,20 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C добавляли МХПБК (87 мг, 0,51 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь распределяли между EtOAc и H₂O. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 2-5% смесью MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (80 мг, 75%) в виде желтого порошка.

15 Стадия 8: Промежуточное соединение 8



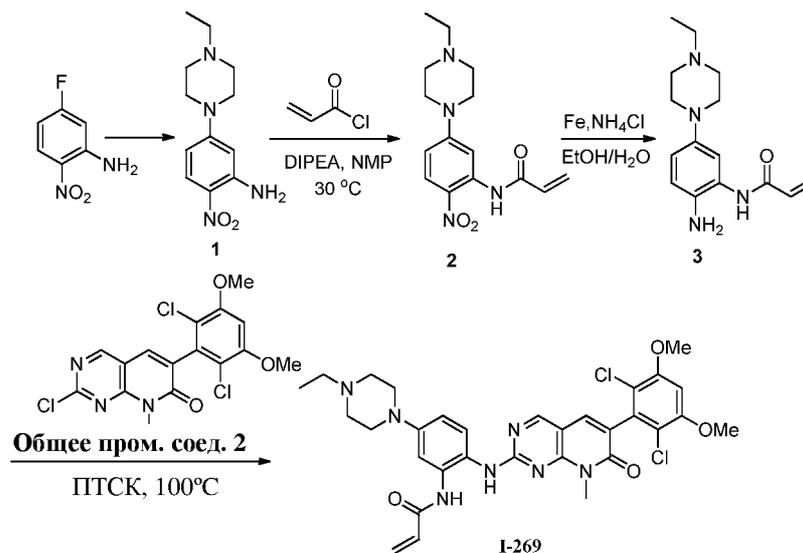
[00783] Раствор промежуточного соединения 7 (80,0 мг, 0,15 ммоль), *трет*-бутил(3R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-илкарбамата, полученного, как описано в примере 226 (61,0 мг, 0,30 ммоль), и DIPEA (39,0 мг, 0,30 ммоль) в NMP дегазировали и продували N₂. Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, после чего смесь распределяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 2-5% смесью MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (30,0 мг, 31%). ЖХМС: 647,7 [M+1]⁺.

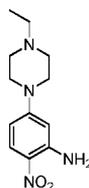
Стадия 9: I-265



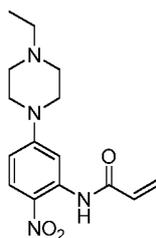
[00784] Раствор промежуточного соединения 8 (30,0 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (2 мл) и ТФК (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали и рН доводили до >7 с применением DIPEA. К смеси при 0°C добавляли акрилоилхлорид (4,20 мг, 0,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 10 мин, после чего реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (25 мл) и смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5-10% смесями MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (7,50 мг, 25%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 601,6 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,81 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,61-7,55 (m, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,14 (q, 1H), 5,67 (d, 1H), 5,04-4,96 (m, 1H), 4,91-4,88 (m, 1H), 4,24-4,17 (m, 2H), 3,96-3,93 (m, 1H), 3,88-3,83 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

Пример 243: I-269



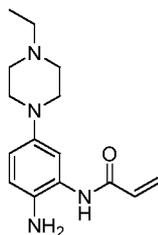
Стадия 1: Промежуточное соединение 1

[00785] Смесь 5-фтор-2-нитроанилина (2,00 г, 12,8 ммоль), 1-этилпиперазина (1,60 г, 14,1 ммоль) и K_2CO_3 (2,65 г, 119,2 ммоль) в ДМСО (50 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и H_2O , органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с применением силикагеля (смесью ДХМ:MeOH=30:1) с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества (1,40 г, 44%).

10 **Стадия 2: Промежуточное соединение 2**

[00786] Акрилоилхлорид (867 мг, 9,6 ммоль) по каплям добавляли к смеси промежуточного соединения 1 (400 мг, 1,60 ммоль) и DIPEA (2,06 г, 16,0 ммоль) в NMP (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и H_2O , объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения 2 в виде желтой маслянистой жидкости (400 мг, неочищенное). ЖХМС: 305,4 $[M+1]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,03 (t, 3H), 2,36 (q, 2H), 3,47-3,49 (m, 4H), 3,41-3,44 (m, 4H), 5,84-5,87 (m, 1H), 6,27-6,31 (m, 1H), 6,50-6,56 (m, 1H), 6,84 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

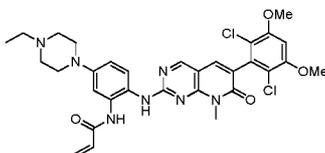
Стадия 3: Промежуточное соединение 3



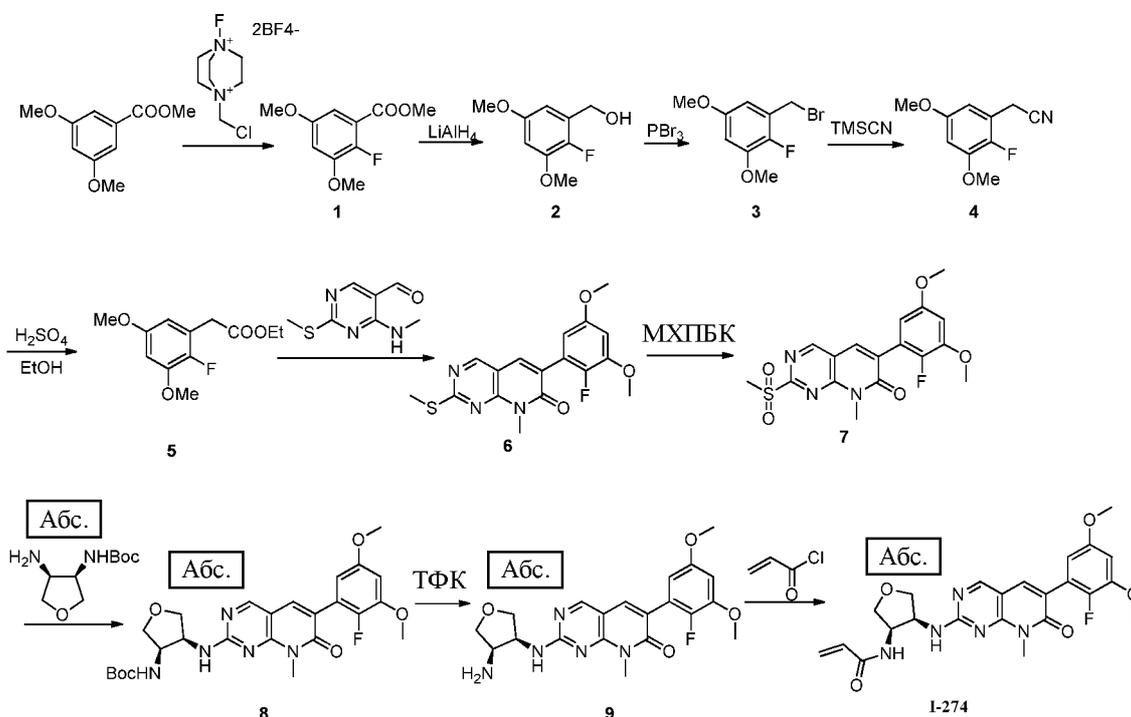
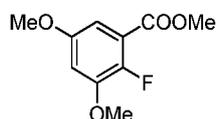
[00787] Промежуточное соединение 2 из предыдущей стадии, Fe (1,16 г, 20,7 ммоль) и NH₄Cl (1,12 г, 20,7 ммоль) вносили в смесь EtOH/H₂O (20 мл/10 мл) и перемешивали при 75°C в течение 2 ч, после чего реакционную смесь охлаждали и фильтровали, осадок промывали MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме, а затем распределяли между EtOAc и вод. раствором NaHCO₃. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (смесью ДХМ:MeOH:NH₄OH=400:8:4) с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества (200 мг, 22%).

ЖХМС: 275,4 [M+1]⁺.

Стадия 4: I-269

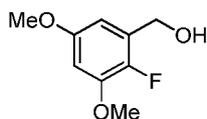


[00788] Смесь промежуточного соединения 3 (200 мг, 0,73 ммоль), общего промежуточного соединения 2 из примера 233 (290 мг, 0,73 ммоль) и *n*-толуолсульфоновой кислоты (62,0 мг, 0,36 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и вод. раствором NaHCO₃ и органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества (29,2 мг, 6%). ЖХМС: 638,6 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,43 (t, 3H), 3,12-3,15 (m, 2H), 3,24-3,33 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,70-3,73 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 8H), 5,79 (dd, 1H), 6,37-6,52 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,68-7,70 (m, 2H), 8,70 (s, 1H).

Пример 244: I-274**Стадия 1: Промежуточное соединение 1**

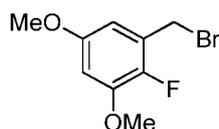
- 5 **[00789]** К раствору метил-3,5-диметоксibenзоата (2,00 г, 10,2 ммоль) в CH₃CN (20 мл) добавляли дитетрафторборат 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-дiazониабикло[2.2.2]октана (Selectfluor™, 5,40 г, 15,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (смесью гексан/этилацетат: 10/1) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (800 мг, 38%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,81 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,70 (dd, 1H), 6,91 (dd, 1H).

Стадия 2: Промежуточное соединение 2



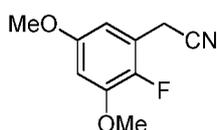
[00790] К ледяному раствору промежуточного соединения 1 (800 мг, 3,70 ммоль) в ТГФ (10 мл) порциями добавляли LiAlH₄ (0,30 г, 7,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем к смеси медленно добавляли воду и полученное твердое вещество удаляли при помощи фильтрования. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением титального соединения в виде маслянистой жидкости (610 мг, 87,9%), которую использовали непосредственно на следующей стадии. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,79 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,88 (s, 1H), 4,74 (d, 2H), 6,45-6,49 (m, 1H), 6,49-6,55 (m, 1H).

10 Стадия 3: Промежуточное соединение 3



[00791] К раствору промежуточного соединения 2 (610 мг, 3,30 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C добавляли PBr₃ (1,06 г, 3,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (смесью гексан/этилацетат: 10/1) с получением титального соединения в виде белого твердого вещества (640 мг, 79%).

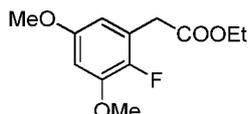
20 Стадия 4: Промежуточное соединение 4



[00792] К раствору промежуточного соединения 3 (640 мг, 2,60 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли TMSCN (510 мг, 5,1 ммоль) и K₂CO₃ (709 мг, 5,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи, после чего реакционную смесь разбавляли водой

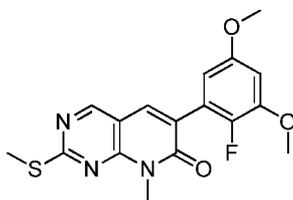
и экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии (смесью гексан/этилацетат: 10/1) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (454 мг, 90%).

5 Стадия 5: Промежуточное соединение 5

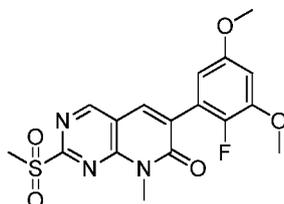


10 [00793] К раствору промежуточного соединения 4 (454 мг, 2,30 ммоль) в EtOH (4 мл) добавляли концентрированный раствор H₂SO₄ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением титульного соединения (400 мг, 59%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

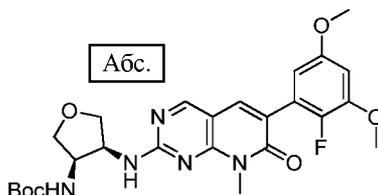
Стадия 6: Промежуточное соединение 6



15 [00794] К раствору промежуточного соединения 5 (400 мг, 1,65 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли 4-(метиламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегид (302,6 мг, 1,65 ммоль) и K₂CO₃ (456 мг, 3,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и осадок собирали при помощи фильтрования с получением титульного соединения (500 мг, 84%) в виде белого твердого вещества.
20 ЖХМС: 362,4 [M+1]⁺.

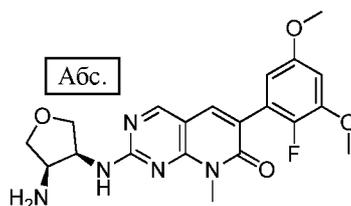
Стадия 7: Промежуточное соединение 7

5 [00796] К раствору промежуточного соединения 6 (500 мг, 1,38 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли МХПБК (594 мг, 3,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего смесь фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (смесью ДХМ/MeOH: 40/1) с получением титульного соединения в виде светло-желтого твердого вещества (210 мг, 30%). ЖХМС: 394,3 [M+1]⁺.

10 **Стадия 8: Промежуточное соединение 8**

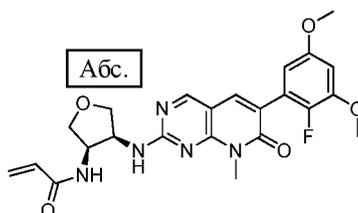
15 [00797] К раствору промежуточного соединения 7 (50,0 мг, 0,13 ммоль) в NMP (5 мл) добавляли *трет*-бутил(3R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-илкарбамат (38,5 мг, 0,19 ммоль) и DIPEA (33,0 мг, 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа, после чего смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (смесью ДХМ/MeOH: 20/1) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества 20 (60,0 мг, 92%). ЖХМС: 516,6 [M+1]⁺.

Стадия 9: Промежуточное соединение 9



[00798] К раствору промежуточного соединения 8 (60,0 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФК (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, после чего растворитель выпаривали в вакууме с получением титульного соединения (52,0 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

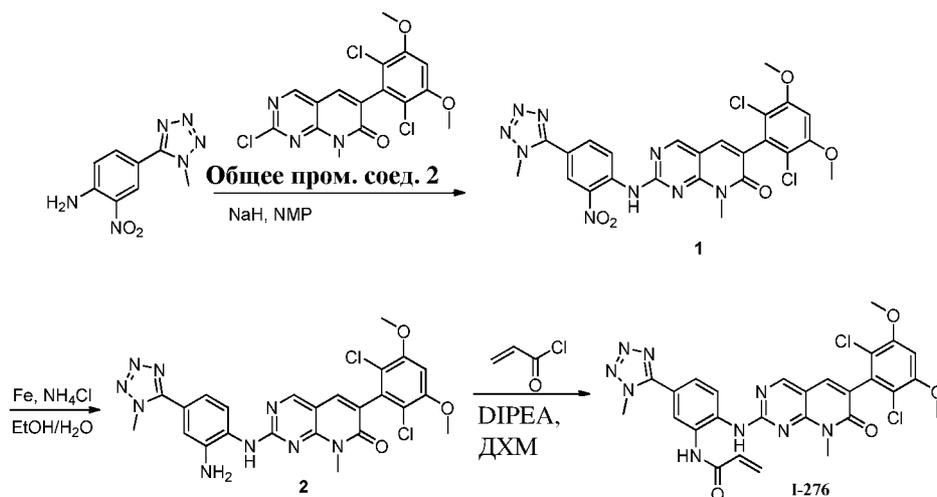
Стадия 10: I-274



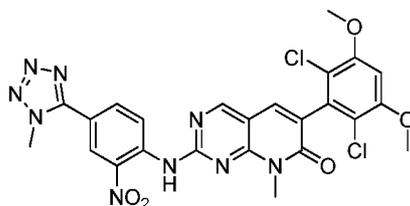
[00799] К раствору промежуточного соединения 9 (52,0 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляли DIPEA (28,4 мл, 0,22 ммоль) и акрилоилхлорид (9,00 мг, 0,10 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании нагревали до комнатной температуры в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (смесью ДХМ/MeOH: 20/1) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (7,10 мг, 12%). ЖХМС: 470,5 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,71 (s, 3H), 3,75-3,78 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,81-3,85 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,17-4,22 (m, 1H), 4,24-4,31 (m, 1H), 4,81-4,90 (m, 2H), 5,65 (dd, 1H), 5,80-5,89 (m, 1H), 6,04 (d, 2H), 6,26 (dd, 1H), 6,56 (dd, 2H), 7,62 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

20

Пример 245: I-276

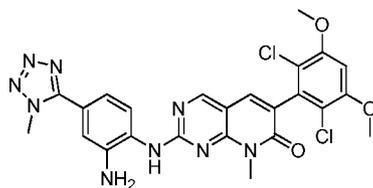


Стадия 1: Промежуточное соединение 1



[00800] К раствору 4-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-2-нитроанилина (30,0 мг, 0,14 ммоль) в NMP (5 мл) при 25°C добавляли NaH (11,3 мг, 0,47 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Добавляли общее промежуточное соединение 2 из примера 233 (50,0 мг, 0,11 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакцию гасили водой и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением титульного соединения (47,0 мг, 73%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 584,4 [M+H]⁺.

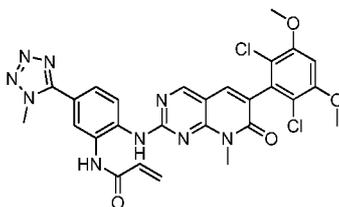
Стадия 2: Промежуточное соединение 2



[00801] Промежуточное соединение 1 (47,0 мг, 0,08 ммоль), Fe (27,0 мг, 0,48 моль) и NH₄Cl (26,0 мг, 0,48 моль) вносили в смесь EtOH (10 мл)/вода (10 мл) и кипятили с

обратным холодильником в течение 1 ч. Твердые вещества удаляли при помощи
 5 фильтрования и фильтрат концентрировали. Полученный остаток вносили в EtOAc,
 промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали и
 очищали при помощи хроматографии на силикагеле (элюируя 2-5% смесями MeOH в
 ДХМ) с получением титульного соединения (30,0 мг, 68%) в виде желтого твердого
 вещества.

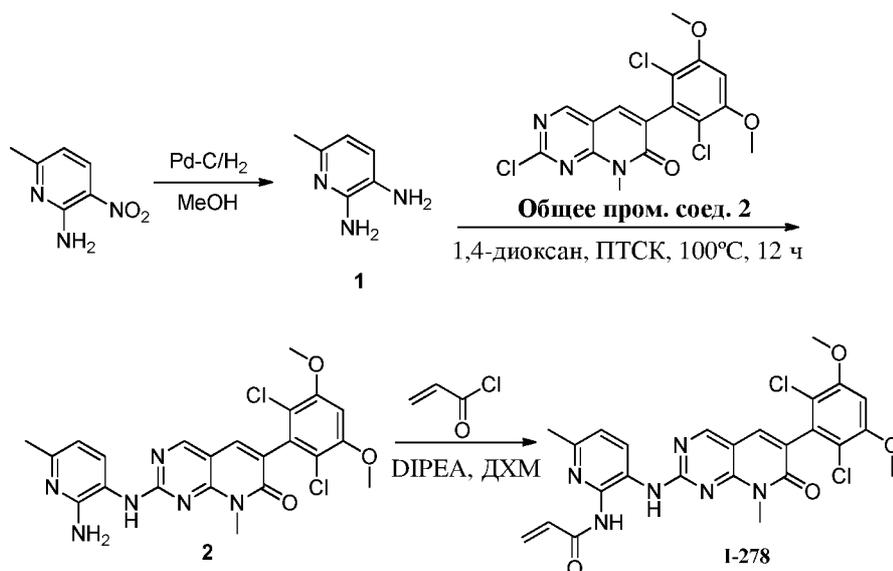
Стадия 3: I-276



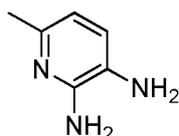
[00802] Раствор промежуточного соединения 2 (30,0 мг, 0,05 ммоль) и DIPEA (14,0 мг,
 10 0,10 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при 25°C. При 0°C добавляли акрилоилхлорид
 (5,00 мг, 0,05 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин.
 Реакцию гасили водой и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали
 солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме.
 15 Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле
 (элюируя 2-5% смесями MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения в виде
 желтого твердого вещества (3,60 мг, 12%). ЖХМС: 608,6 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц,
 ДМСО-*d*₆): δ 10,01 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,84 (s, 1H),
 7,75 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,60-6,52 (m, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,96 (s,
 6H), 3,56 (s, 3H).

20

Пример 246, I-278

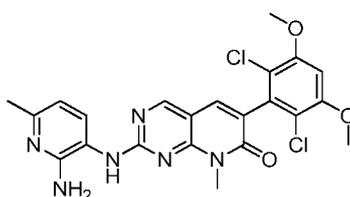


Стадия 1: Промежуточное соединение 1



5 [00803] Смесь 6-метил-3-нитропиридин-2-амина (500 мг, 3,26 ммоль) и Pt/C (250 мг) в MeOH (12 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением желтого твердого вещества (300 мг, 75% выход). ЖХМС: 124,3 [M+1]⁺.

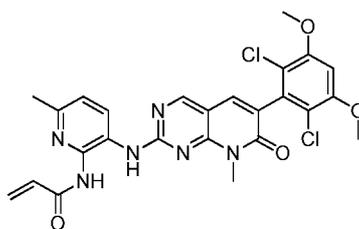
Стадия 2: Промежуточное соединение 2



10 [00804] Смесь промежуточного соединения 1 (56,0 мг, 0,45 ммоль), общего промежуточного соединения 2 из примера 233 (150 мг, 0,38 ммоль) и ПТСК (10,0 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) грели при 100°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали и полученный остаток растворяли в ДХМ, промывали нас. вод. раствором NaHCO₃ и соевым раствором, концентрировали и

очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (10% смесью MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества (32,0 мг, 17% выход). ЖХМС: 487,4 [M+1]⁺.

Стадия 3: I-278

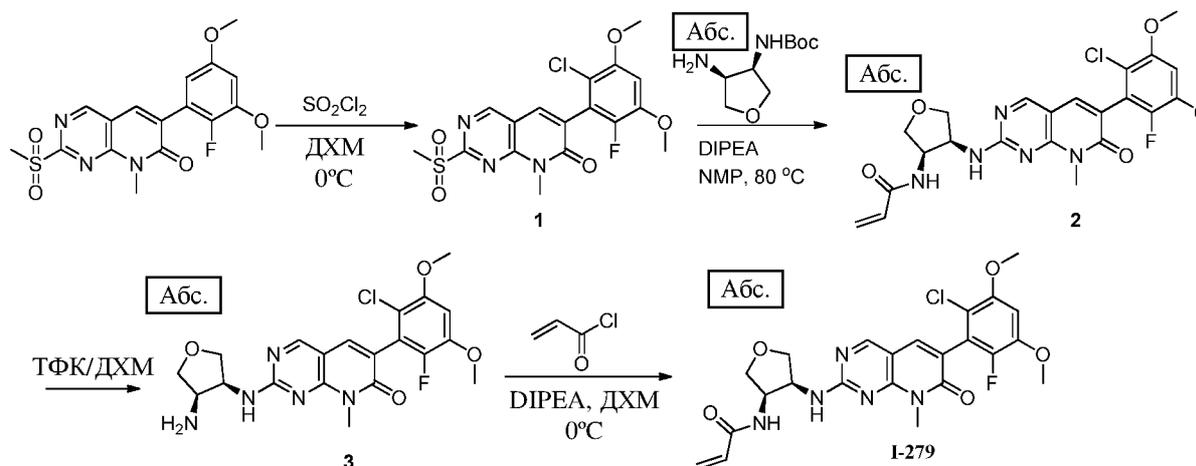


5

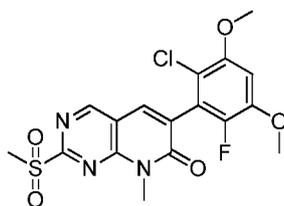
[00805] К охлажденному (0°C) раствору промежуточного соединения 2 (32,0 мг, 0,07 ммоль) и DIPEA (17,0 мг, 0,131 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли акрилоилхлорид (6,00 мг, 0,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, после чего реакцию гасили добавлением воды и смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (1% смесью MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (20,0 мг, 56%). ЖХМС: 541,5 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2,55 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 5,92 (d, 1H), 6,49-6,54 (m, 1H), 6,59-6,67 (m, 2H), 7,19 (шир, 1H), 7,46 (s, 1H), 8,50 (шир, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,50 (шир, 1H).

15

Пример 247: I-279

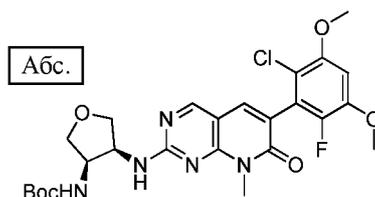


Стадия 1: Промежуточное соединение 1



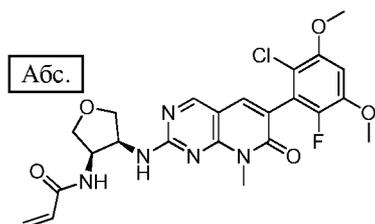
[00806] К ледяному раствору 6-(2-фтор-3,5-диметоксифенил)-8-метил-2-(метилсульфонил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она, полученного, как описано в примере 244, (160 мг, 0,40 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли SO_2Cl_2 (55,0 мг, 0,38 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли нас. раствор NaHCO_3 и органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме с получением титульного соединения (162 мг, 94%).

10 Стадия 2: Промежуточное соединение 2



[00807] Смесь промежуточного соединения 1 (180 мг, 0,42 ммоль), *трет*-бутил(3*R*,4*S*)-4-аминотетрагидрофуран-3-илкарбамата, полученного, как описано в примере 226, (97,0 мг, 0,48 ммоль) и DIPEA (10 мг, 0,80 ммоль) в NMP (5 мл) грели при 85°C в атмосфере N₂ в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли, промывали водой, солевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄, полученный остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5% смесью MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (90,0 мг, 40%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 550,5 [M+1]⁺.

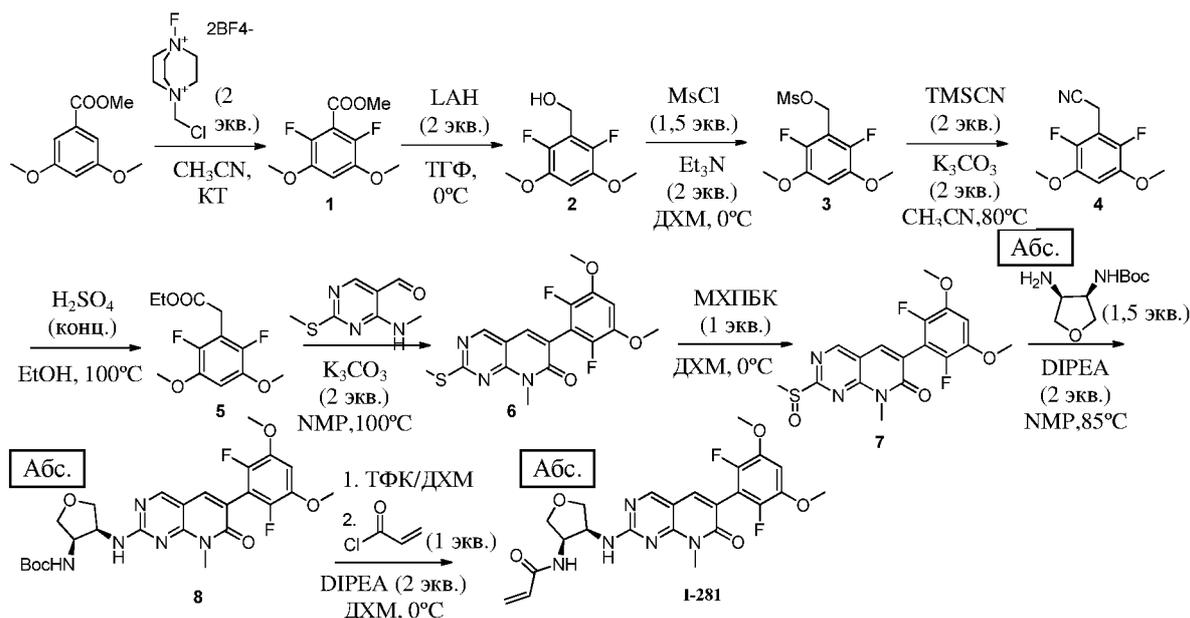
10 Стадия 3: I-279



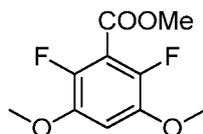
[00808] Акрилоилирование проводил, как описано выше, с получением титульного соединения (34%). Результаты хиральной ВЭЖХ свидетельствовали об образовании 1:1 смеси атропоизомеров, которые разделяли при помощи препаративной СФХ

15 хроматографии MG II с применением колонки ChiralCel OD-H с 60% CO₂ в этаноле (0,1% NH₃•H₂O) в качестве подвижной фазы и при расходе 50 мл/мин. Выделяли чистые фракции, которые при хранении при комнатной температуре приходили в состояние равновесия с получением смеси с получением таким образом I-279 в виде смеси атропоизомеров. ЖХМС: 504,5 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,71 (s, 3H), 3,76 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,92 (d, 6H), 4,19 (dd, 1H), 4,22-4,30 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 5,63 (d, 1H), 6,03 (dd, 1H), 6,26 (d, 2H), 6,66 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

Пример 248: I-281

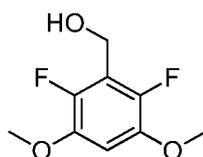


Стадия 1: Промежуточное соединение 1



[00809] К раствору метил-3,5-диметоксибензоата (500 мг, 2,55 ммоль) в CH_3CN (25 мл) 5 небольшими порциями добавляли дитетрафторборат 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-дiazониабисцикло[2.2.2]октана (Selectfluor™, 1,80 г, 5,10 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь погружали в воду, экстрагировали EtOAc , сушили и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (элюируя 20% смесью EtOAc в гексане) с 10 получением титульного соединения (240 мг, 49%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 3,89 (s, 6H), 3,96 (s, 3H), 6,73 (t, 1H).

Стадия 2: Промежуточное соединение 2



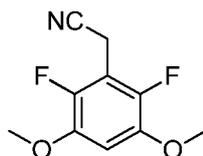
[00810] К ледяному раствору промежуточного соединения 1 (240 мг, 1,03 ммоль) в ТГФ добавляли ЛАН (60,0 мг, 1,58 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли EtOAc и воду и полученную смесь экстрагировали EtOAc, сушили и выпаривали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (элюируя 30% смесью EtOAc в гексане) с получением титульного соединения (100 мг, 43%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,93 (t, 1H), 3,88 (s, 6H), 4,80 (d, 2H), 6,62 (t, 1H).

Стадия 3: Промежуточное соединение 3

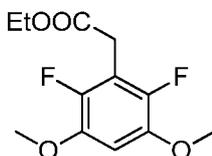


10 [00811] К ледяному раствору промежуточного соединения 2 (670 мг, 3,28 ммоль) и Et₃N (660 мг, 6,0 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C медленно добавляли MsCl (83,0 г, 310 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакцию гасили ледяной водой, смесь экстрагировали ДХМ, сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали досуха с получением титульного соединения (920 мг, 99%).

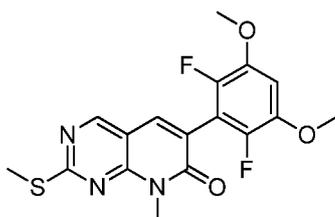
15 Стадия 4: Промежуточное соединение 4



[00812] К раствору промежуточного соединения 3 (0,92 г, 3,28 ммоль) и TMSCN (650 мг, 6,57 ммоль) в CH₃CN (15 мл) добавляли K₂CO₃ (0,97 г, 6,57 ммоль). Смесью перемешивали при 80°C в атмосфере N₂ в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃, смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали досуха с получением титульного соединения в виде коричневой маслянистой жидкости, которая после выдерживания затвердела (0,60 г, 85%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,74 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 6,65 (t, 1H).

Стадия 5: Промежуточное соединение 5

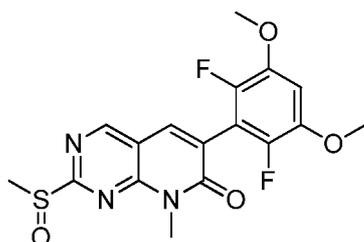
5 [00813] К раствору промежуточного соединения 4 (600 мг, 2,82 ммоль) в EtOH (8 мл) медленно добавляли H₂SO₄ (4 мл) и смесь нагревали до температуры обратной конденсации в течение 16 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na₂CO₃, pH смеси доводили до >7. Водный слой экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали досуха с получением титульного соединения (600 мг, 82%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,26 (t, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,89 (s, 6H), 4,18 (q, 2H), 6,59 (t, 1H).

Стадия 6: Промежуточное соединение 6

10

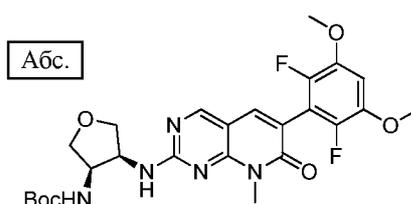
15 [00814] К раствору 4-(метиламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегида (349 мг, 1,92 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли промежуточное соединение 5 (500 мг, 1,92 ммоль) и K₂CO₃ (530 мг, 3,84 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и погружали в воду. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и перекристаллизовывали с применением этанола с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества (250 мг, 34%). ЖХМС: 380,2 [M+1]⁺.

Стадия 7: Промежуточное соединение 7



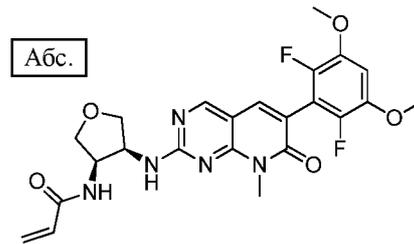
- [00815] К раствору промежуточного соединения 6 (210 мг, 0,55 ммоль) в ДХМ (20 мл) одной порцией добавляли МХПБК (146 мг, 0,85 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь разбавляли ДХМ, промывали нас. раствором Na_2SO_3 и нас. раствором NaHCO_3 . Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением титульного соединения (210 мг, 97%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: 396,2 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 8: Промежуточное соединение 8



- 10 [00816] Смесь промежуточного соединения 7 (100 мг, 0,25 ммоль), *tert*-бутил((3R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-ил)карбамата, полученного, как описано в примере 226, (77,0 мг, 0,38 ммоль) и DIPEA (10,0 мг, 0,80 ммоль) в NMP (3 мл) грели при 85°C в атмосфере N_2 в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли, промывали водой и солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 . Полученный остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5% смесью MeOH в ДХМ) с получением титульного продукта (106 мг, 79%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 534,5 $[\text{M}+1]^+$.

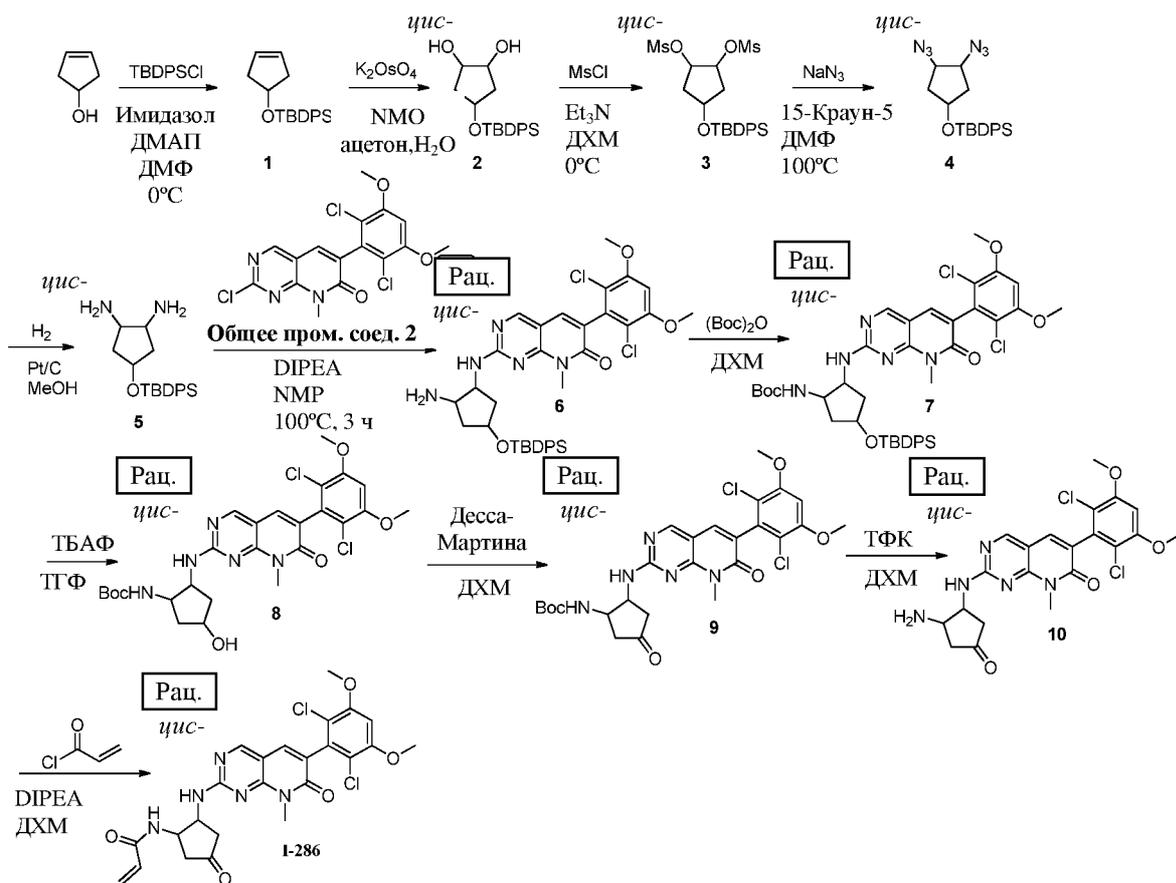
Стадия 9: I-281

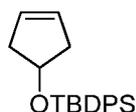


[00817] Акрилоилрование проводили в соответствии с вышеприведенной схемой и, как описано выше, с получением титульного соединения (54,0 мг, 69%). ЖХМС: 488,5 [M+1]⁺.

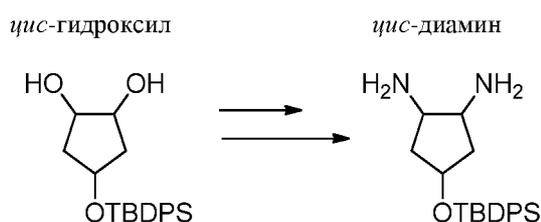
- 5 **[00818]** ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,71 (s, 3H), 3,75-3,80 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,89 (s, 6H), 4,16-4,22 (m, 1H), 4,24-4,31 (m, 1H), 4,82-4,90 (m, 2H), 5,64 (d, 1H), 6,02 (dd, 2H), 6,27 (d, 1H), 6,69 (t, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

Пример 249: I-286

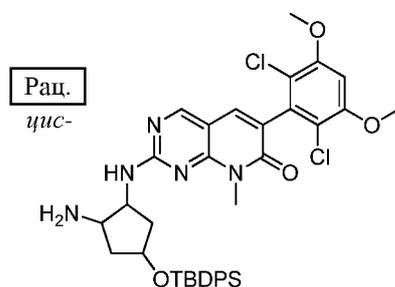


Стадия 1: Промежуточное соединение 1

[00819] Раствор циклопент-3-енола (1,5 г, 17,9 ммоль) в 10 мл ДМФ охлаждали до 0°C и к смеси добавляли TBDPSCl (7,35 г, 26,8 ммоль), имидазол (3,6 г, 53,6 ммоль) и ДМАП (0,2 г, 1,8 ммоль) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 28°C в атмосфере N₂ в течение ночи, после чего реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃, смесь экстрагировали EtOAc, сушили и выпаривали досуха. (5,0 г, 87%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,08 (s, 9H), 2,32-2,51 (m, 4H), 4,54-4,59 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 7,35-7,46 (m, 6H), 7,68 (dd, 4H).

10 Стадия 2: Промежуточное соединение 5

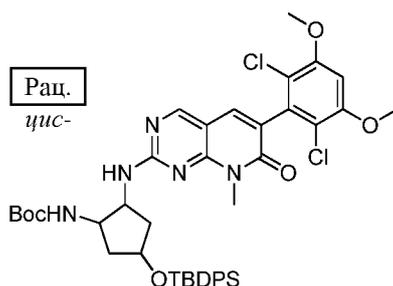
[00820] Промежуточное соединение 1 превращали в промежуточное соединение 5 в соответствии с вышеприведенной схемой с применением способа, описанного в примере 226.

15 Стадия 6: Промежуточное соединение 6

[00821] Смесь промежуточного соединения 5 (233 мг, 0,57 ммоль), общего промежуточного соединения 2 из примера 233 (200 мг, 0,57 ммоль) и DIPEA (125 мг,

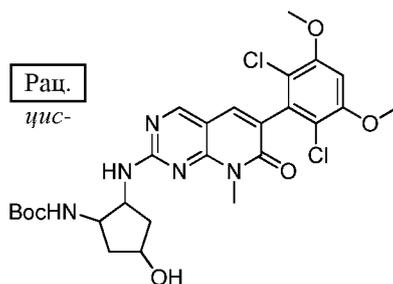
1,00 ммоль) в NMP (6 мл) нагревали до 80°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли, промывали водой и соевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄, полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с получением титульного соединения (60,0 мг, 15%). ЖХМС: 818,7 [M+1]⁺.

Стадия 7: Промежуточное соединение 7



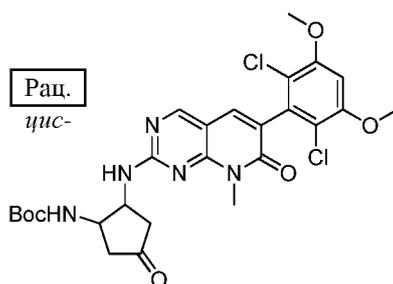
[00822] К раствору промежуточного соединения 6 (500 мг, 0,69 ммоль) в 20 мл ДХМ добавляли (Вос)₂O (304 мг, 1,38 ммоль) и смесь перемешивали при 30°C в течение 2 ч. Реакцию гасили NaHSO₄ (10%), нас. раствором NaCl (нас. вод.) и нас. раствором NaHCO₃ (нас. вод.), смесь экстрагировали ДХМ, сушили и концентрировали с получением титульного соединения (400 мг, 71%). ЖХМС: 818,6 [M+H]⁺.

Стадия 8: Промежуточное соединение 8



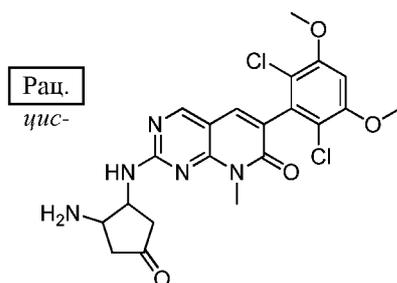
[00823] К раствору промежуточного соединения 7 (300 мг, 0,37 ммоль) в 8 мл ТГФ добавляли ТБАФ (311 мг, 0,73 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили водой, смесь экстрагировали EtOAc, сушили и выпаривали досуха с получением титульного соединения. (160 мг, 74%). ЖХМС: 580,5 [M+H]⁺.

Стадия 9: Промежуточное соединение 9



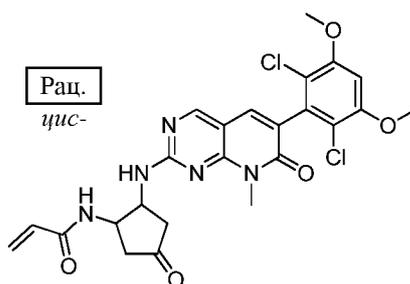
- 5 [00824] К раствору промежуточного соединения 8 (160 мг, 0,27 ммоль) в 6 мл ДХМ добавляли периодинан Десса-Мартина (234 мг, 0,54 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили нас. раствором NaHCO_3 (нас. вод.), смесь экстрагировали ДХМ, сушили и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (смесью ДХМ:MeOH=20:1) с получением титulyного соединения. (120 мг, 76%). ЖХМС: 578,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 10: Промежуточное соединение 10



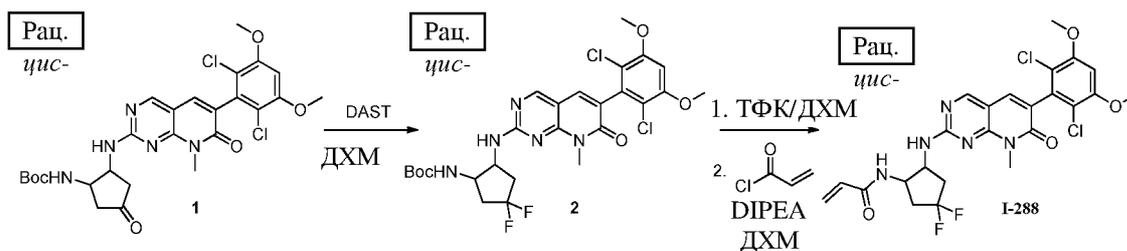
- 10 [00825] К раствору промежуточного соединения 9 (50,0 мг, 0,087 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель удаляли в вакууме с получением продукта в виде ТФК соли.

Стадия 11: I-286

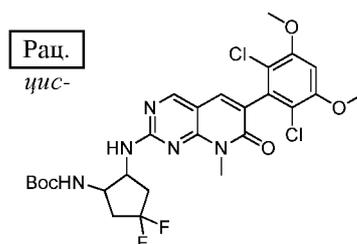


[00826] Акрилоилирование промежуточного соединения 10 проводили в соответствии с вышеприведенной схемой и, как описано выше, с получением титульного соединения. ЖХМС: 532,5 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2,47-2,61 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 3,63 (d, 3H), 3,95 (d, 6H), 4,81-4,99 (m, 2H), 5,63 (s, 1H), 6,09 (dd, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,48 (s, 1H).

Пример 250: I-288



Стадия 1: Промежуточное соединение 2

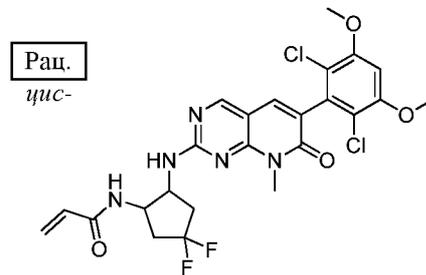


10

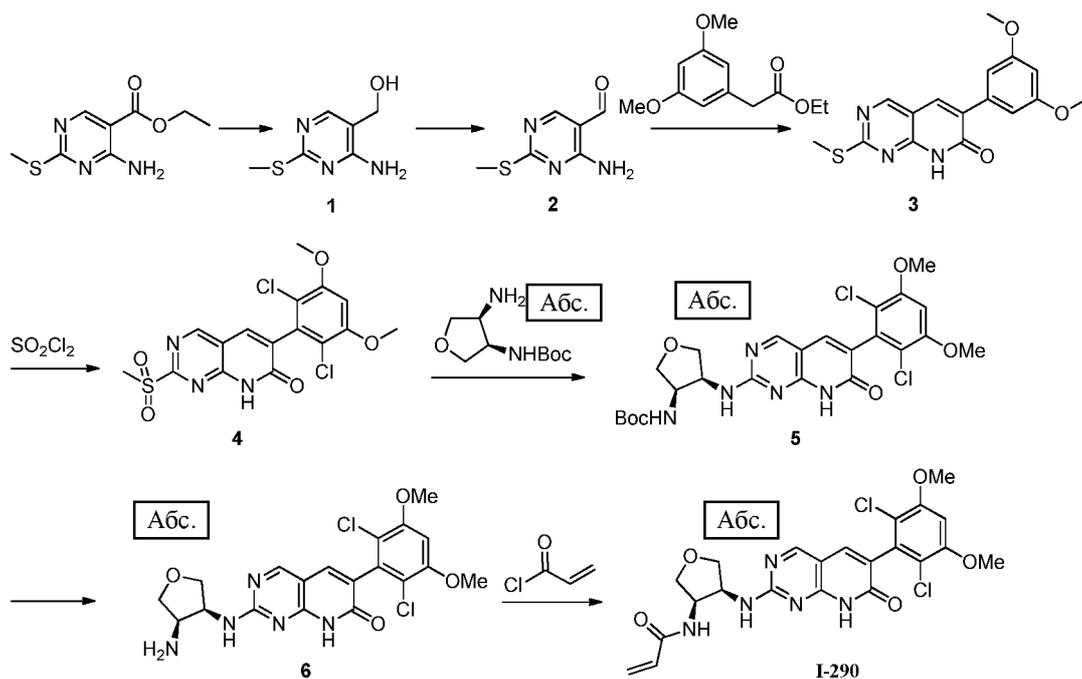
[00827] Раствор промежуточного соединения 1 из примера 249 (60,0 мг, 0,10 ммоль) в 10 мл ДХМ охлаждали до 0°C и по каплям добавляли диэтиламинотрифторид серы (DAST) (8 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакцию гасили нас. раствором NaHCO₃, смесь экстрагировали ДХМ, сушили и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (смесью ДХМ:MeOH=30:1) с получением титульного соединения (40 мг, 67%) ЖХМС: 600,5 [M+H]⁺.

15

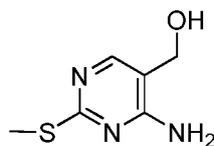
Стадия 2: I-288



[00828] I-288 получали из промежуточного соединения 2, как описано выше. ЖХМС: 554,5 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2,28-2,41 (m, 2H), 2,65-2,79 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,74-4,90 (m, 2H), 5,64 (dd, 1H), 6,02 (dd, 2H), 6,26 (dd, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

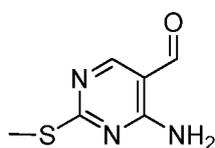
Пример 251: I-290

Стадия 1: Промежуточное соединение 1



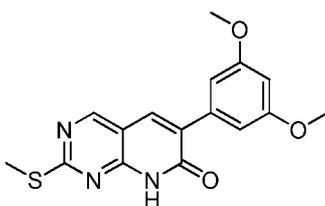
[00829] К раствору (9,0 г, 42 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) при 0°C порциями добавляли LiAlH₄ (3,2 г, 84 ммоль), после чего смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли Na₂SO₄·10H₂O, а затем смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества (7,55 г). ЖХМС: 172,3 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,38 (dd, 3H), 2,52 (s, 3H), 4,34 (q, 2H), 5,62-5,49 (m, 1H), 8,70 (s, 1H).

Стадия 2: Промежуточное соединение 2

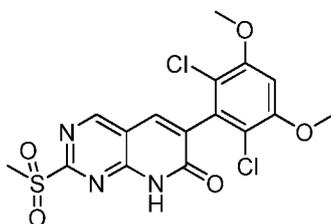


[00830] Смесь промежуточного соединения 1 (7,5 г, 44 ммоль) и MnO₂ (55 г, 630 ммоль) в ДХМ (60 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (смесью ДХМ:MeOH=20:1) с получением титульного соединения в виде светло-желтого твердого вещества (3,85 г, 52%). ЖХМС: 170,2 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2,55 (s, 3H), 8,42 (s, 1H), 9,78 (s, 1H).

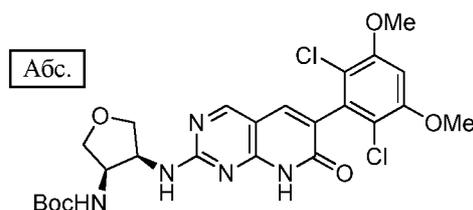
15 Стадия 3: Промежуточное соединение 3



[00831] Смесь промежуточного соединения 2 (500 мг, 3,0 ммоль), этил-2-(3,5-диметоксифенил)ацетата (1,0 г, 4,5 ммоль) и K₂CO₃ (1,3 г, 9,4 ммоль) в ДМФ (20 мл) нагревали до 110°C в течение ночи. Смесь разбавляли водой и полученную суспензию фильтровали. Осадок промывали водой и сушили с получением титульного соединения (830 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 330,3 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 2,59 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 6,55 (t, 1H), 6,89 (d, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 12,55 (s, 1H).

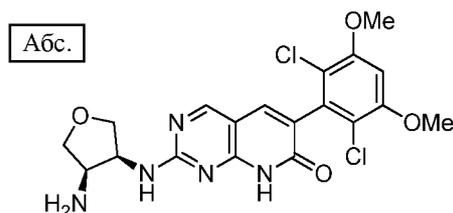
Стадия 4: Промежуточное соединение 4

5 [00832] К раствору промежуточного соединения 3 (500 мг, 1,5 ммоль) в NMP (10 мл) при -10°C по каплям добавляли SO_2Cl_2 (620 мг, 4,6 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой, осадок собирали при помощи фильтрации и сушили с получением титульного соединения в виде беловатого твердого вещества (770 мг, 100%). ЖХМС: 430,3 $[\text{M}+1]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,45-3,35 (m, 3H), 3,95 (t, 6H), 6,68 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,48 (s, 1H).

Стадия 5: Промежуточное соединение 5

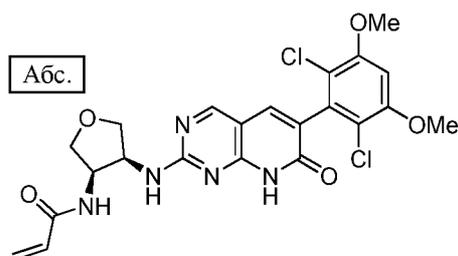
10 [00833] Промежуточное соединение 4 (200 мг, 0,47 ммоль), DIPEA (91 мг, 0,71 ммоль) и *трет*-бутил(3R,4S)-4-аминотetraгидрофуран-3-илкарбамат из примера 226 (110 мг, 0,55 ммоль) вносили в NMP (10 мл) и перемешивали при 85°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (5% смесью MeOH/ДХМ) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (214 мг, 85%). ЖХМС: 552,5 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 6: Промежуточное соединение 6



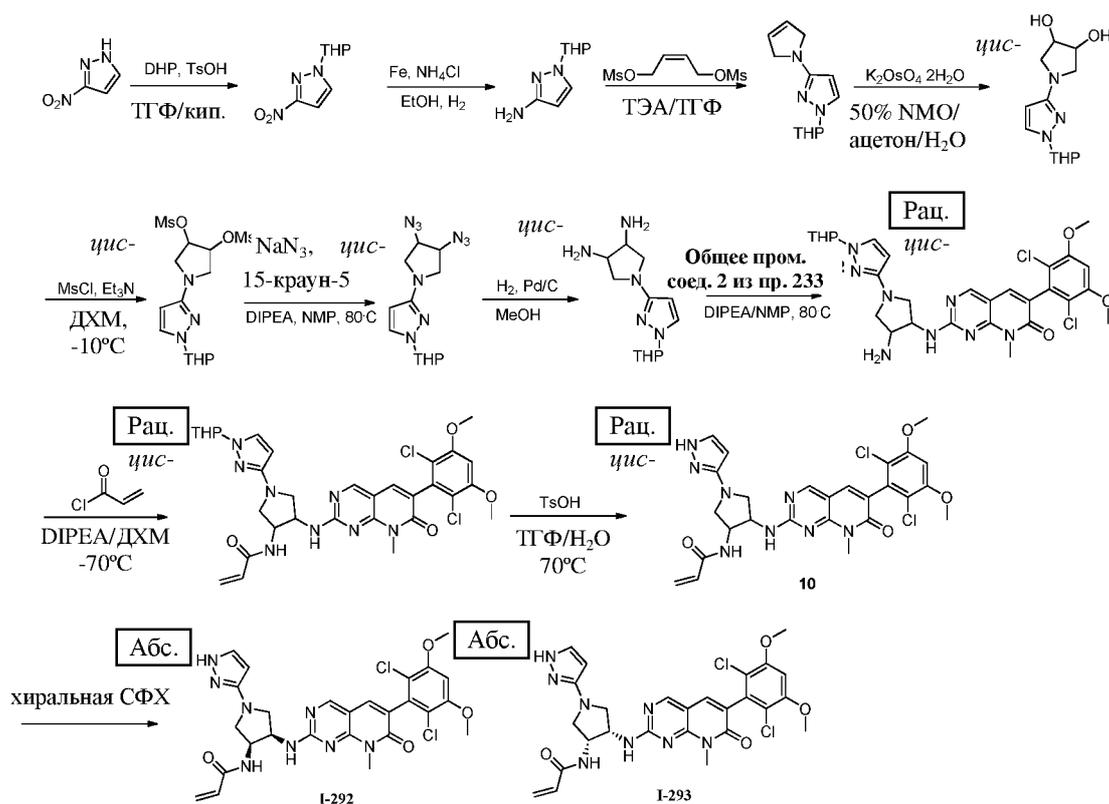
[00834] ТФК (4 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 5 (214 мг) в ДХМ (8 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. ТФК удаляли в вакууме, остаток разбавляли ДХМ (20 мл), промывали нас. раствором бикарбоната натрия, сушили и концентрировали с получением титulyного соединения в виде светло-желтого твердого вещества (170 мг). ЖХМС: 452,4 [M+1]⁺.

Стадия 7: I-290

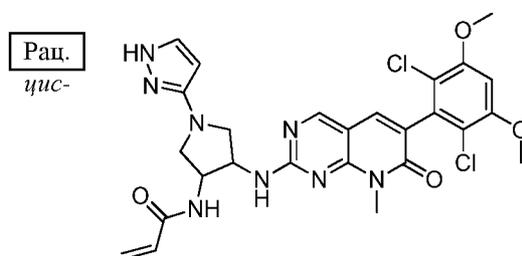


[00835] Акрилоилирование промежуточного соединения 6 проводили, как описано выше, с получением титulyного соединения (50 мг, 55%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 506,4 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 3,72-3,92 (m, 2H), 3,98 (d, 8H), 4,83-4,96 (m, 2H), 5,46-5,54 (m, 1H), 5,71-5,81 (m, 1H), 6,07-6,16 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,85-8,77 (m, 1H).

Пример 252: I-292, I-293

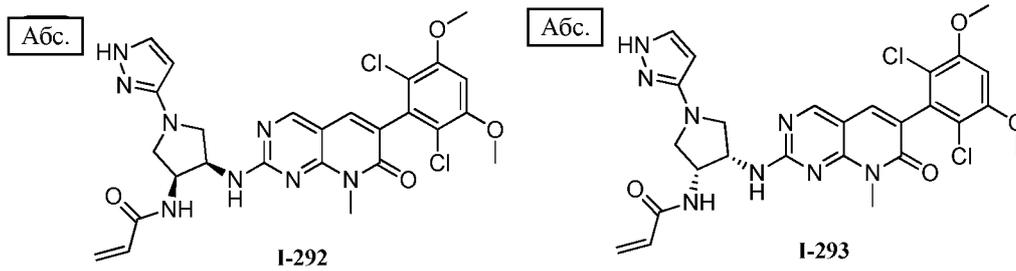


Стадии 1-10: Промежуточное соединение 10



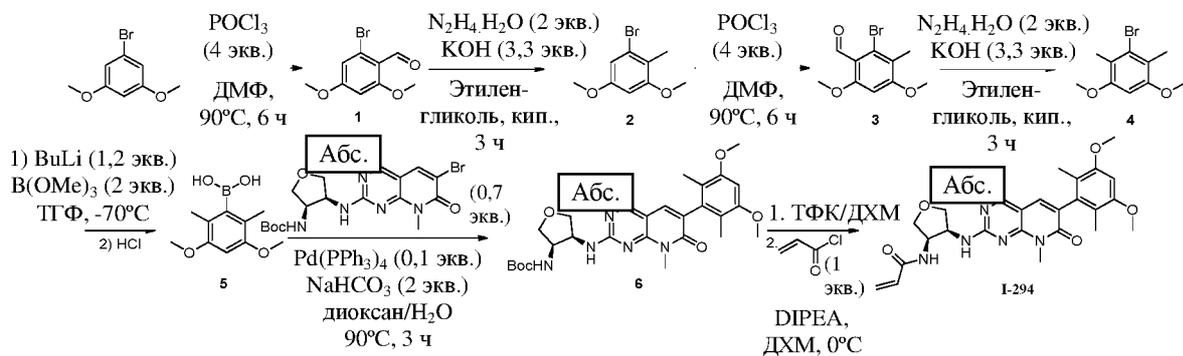
- [00836] Промежуточное соединение 10 получали в соответствии с вышеприведенной схемой и, как описано для I-248. ЖХМС: 585,2 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,28-3,31 (m, 1H), 3,39-3,43 (m, 1H), 3,53-3,56 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,66-3,70 (m, 1H), 3,96 (s, 6H), 4,70-4,84 (m, 2H), 5,49-5,59 (m, 2H), 5,98-6,08 (m, 1H), 6,18-6,25 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 11,73 (шир, 1H).

Стадия 11: I-292, I-293



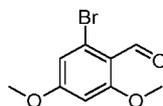
[00837] Промежуточное соединение 10 очищали при помощи препаративной СФХ хроматографии с получением титульного соединения с >98% ee (колонка ChiralCel OJ-H, 250×30 мм I.D, подвижная фаза: 60% CO₂ в МЕОН, 0,1% NH₃•H₂O, расход = 50 мл/мин, 38°C). Абсолютные конфигурации определяли по аналогии с I-94/I-95 и I-240/I-241 на основе активности в отношении ферментов и клеток.

Пример 253: I-294



10

Стадия 1: Промежуточное соединение 1



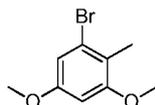
[00838] В атмосфере азота в 250 мл 3-горлой колбе 1-бром-3,5-диметоксибензол (3,5 г) растворяли в ДМФ и охлаждали до -20°C. При помощи капельной воронки по каплям добавляли POCl₃ (4,8 г) при поддержании температуры реакционной смеси ниже 5°C. Затем реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение ночи. Смесь погружали в ледяную воду, экстрагировали EtOAc, промывали NaHCO₃, сушили над

15

безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Полученный остаток (5,0 г, 0,02 моль) использовали непосредственно на следующей стадии. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,88 (d, 6H), 6,44 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 10,32 (s, 1H).

Стадия 2: Промежуточное соединение 2

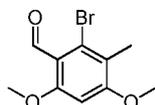
5



[00839] К раствору промежуточного соединения 2 (5,0 г, 0,021 моль) в этиленгликоле (10 мл) добавляли KOH (3,5 г, 6,3 ммоль) и $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2,1 г, 42 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение 3 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали NaHCO_3 , сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Полученный остаток использовали непосредственно на следующей стадии. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2,22 (s, 3H), 3,78 (d, 6H), 6,38 (d, 1H), 6,70 (d, 1H).

10

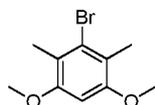
Стадия 3: Промежуточное соединение 3



[00840] Синтез промежуточного соединения 3 аналогичен способу получения промежуточного соединения 1. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2,28 (s, 3H), 3,92 (d, 6H), 6,43 (s, 1H), 10,38 (s, 1H).

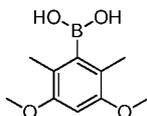
15

Стадия 4: Промежуточное соединение 4

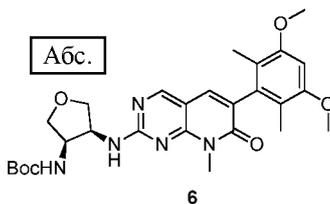


[00841] Синтез промежуточного соединения 4 аналогичен способу получения промежуточного соединения 2. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2,27 (s, 6H), 3,82 (d, 6H), 6,43 (s, 1H).

20

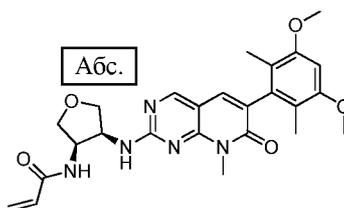
Стадия 5: Промежуточное соединение 5

[00842] К раствору промежуточного соединения 4 (1,0 г, 4,1 ммоль) в ТГФ (5 мл) при -78°C по каплям добавляли раствор *n*-бутиллития (2 мл, 2,5 М раствор в гексане, 4,9 ммоль) в ТГФ (10 мл). Через 30 мин добавляли триметилборат (0,9 г, 8,2 ммоль) и смесь охлаждали до комнатной температуры в течение ночи. Смесь погружали в 10% раствор HCl и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением титального соединения в виде коричневой маслянистой жидкости. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0,07 (s, 1H), 2,27 (s, 6H), 3,82 (s, 6H), 6,43 (s, 1H).

Стадия 6: Промежуточное соединение 6

[00843] К раствору ((3R,4S)-4-((6-бром-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)тетрагидрофуран-3-ил)карбамата (150 мг, 0,34 ммоль) в смеси толуол/H₂O (5 мл/0,5 мл) добавляли промежуточное соединение 5 (200 мг, 0,68 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (39 мг, 0,03 ммоль) и Na₂CO₃ (73 мг, 0,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 95°C в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (элюируя 50% смесью EtOAc в гексане) с получением титального соединения (80 мг, 45%). ЖХМС: 526,3 [M+1]⁺.

Стадия 7: I-294

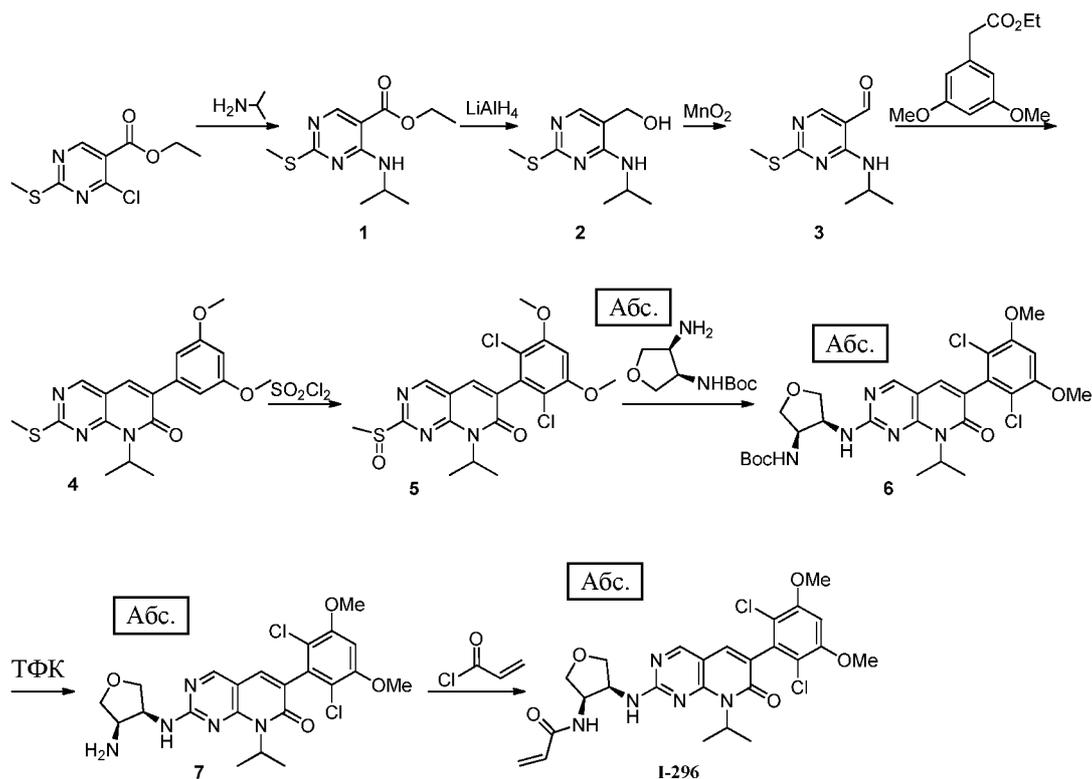


[00844] К раствору промежуточного соединения 6 (80 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФК (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Легколетучие вещества выпаривали с получением титульного соединения в виде

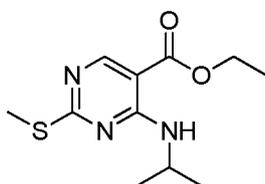
5 ТФК соли, которую растворяли в ДХМ (10 мл). Добавляли DIPEA до pH>7, смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (14 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, после чего смесь распределяли между ДХМ и водой, органическую фазу отделяли, промывали солевым

10 раствором и сушили над Na₂SO₄, полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения (24 мг, 34%). ЖХМС: 480,3 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,90 (d, 6H), 3,73 (s, 3H), 3,87 (d, 7H), 3,96 (dd, 1H), 4,18-4,24 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 5,02 (d, 1H), 5,66 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,79-6,81 (dd, 1H), 7,27 (s, 1H), 8,20 (s, 1H).

Пример 254: I-296

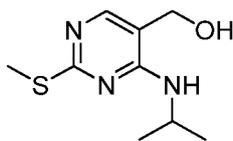


Стадия 1: Промежуточное соединение 1



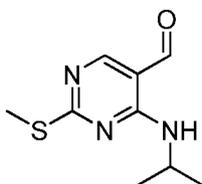
[00845] Смесь этил-4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилата (5,0 г, 21 ммоль) и пропан-2-амина (2,5 г, 43 ммоль) в NMP (15 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Смесь разбавляли водой и полученную суспензию фильтровали, сушили, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (12,5% смесью этилацетата в гексане) с получением титульного соединения в виде беловатого твердого вещества (4,9 г, 98%). ЖХМС: 256,3 $[\text{M}+1]^+$.

10 Стадия 2: Промежуточное соединение 2



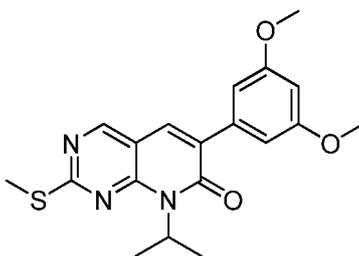
- [00846] К раствору промежуточного соединения 1 (4,9 г, 19 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) при 0°C порциями добавляли LiAlH₄ (1,4 г, 39 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем по каплям добавляли Na₂SO₄·10H₂O.
- 5 Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением титульного соединения в виде беловатого твердого вещества (4,23 г, 100%). ЖХМС: 214,3 [M+1]⁺.

Стадия 3: Промежуточное соединение 3



- [00847] Смесь промежуточного соединения 2 (4,2 г, 19 ммоль) и MnO₂ (18 г, 210 ммоль) в ДХМ (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (смесью ДХМ:MeOH=20:1) с получением титульного соединения в виде коричневого твердого вещества (3,0 г, 75%). ЖХМС: 212,2 [M+1]⁺.
- 10

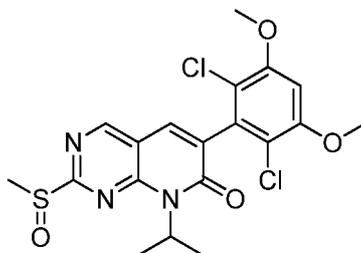
Стадия 4: Промежуточное соединение 4



- 15
- [00848] Смесь этил-2-(3,5-диметоксифенил)ацетата (59 мг, 2,6 ммоль), KF/Al₂O₃ (1,7 г, 12 ммоль) и промежуточного соединения 3 (500 мг, 2,4 ммоль) в NMP (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Смесь добавляли к солевому

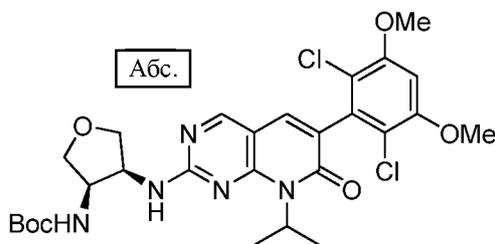
раствору, экстрагировали EtOAc, сушили над (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме с получением титульного соединения в виде маслянистой жидкости. ЖХМС: 312,4 [M+1]⁺.

Стадия 5: Промежуточное соединение 5

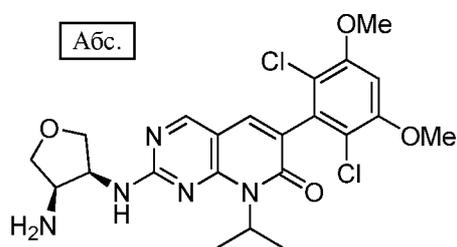


- 5 [00849] К раствору промежуточного соединения 4 (880 мг, 2,4 ммоль) в ДХМ (30 мл) при -10°C по каплям добавляли SO₂Cl₂ (640 мг, 4,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, после чего реакцию гасили насыщенным раствором NaHCO₃ и смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO₃, сушили и концентрировали в вакууме с получением титульного
10 соединения в виде беловатого твердого вещества (860 мг, 79%). ЖХМС: 456,1 [M+1]⁺.

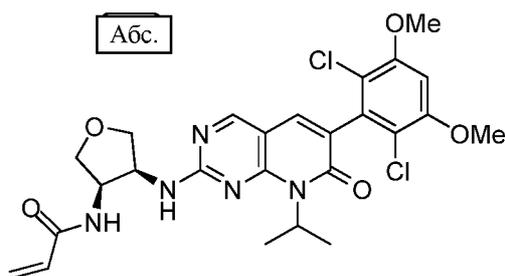
Стадия 6: Промежуточное соединение 6



- [00850] Промежуточное соединение 5 (200 мг, 0,44 ммоль), DIPEA (85 мг, 0,66 ммоль) и трет-бутил(3R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-илкарбамат из примера 226 (107 мг, 0,53
15 ммоль) объединяли в NMP (10 мл) и перемешивали при 85°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом, органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (1% смесью MeOH/ДХМ) с получением титульного соединения в виде
20 белого твердого вещества (190 мг, 73%). ЖХМС: 594,2 [M+1]⁺.

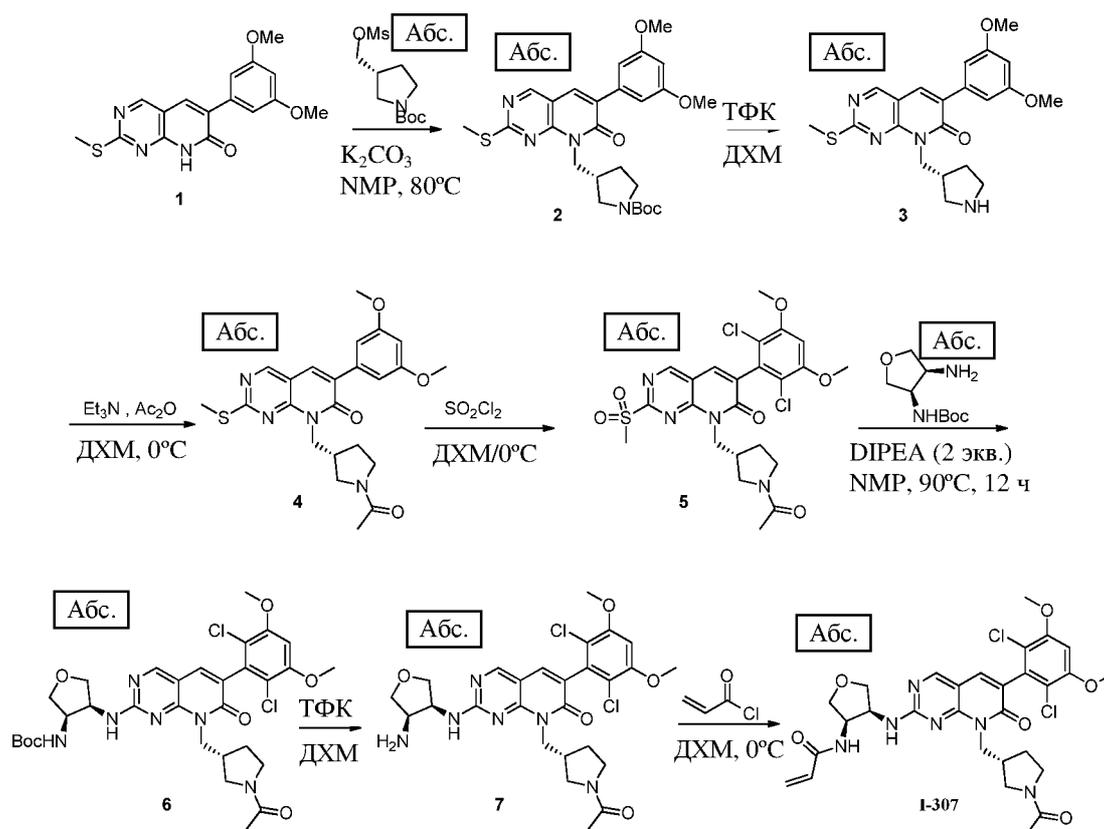
Стадия 7: Промежуточное соединение 7

[00851] Снятие Вос-защиты с промежуточного соединения 6 проводили, как описано выше, с получением титульного соединения (170 мг). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2,05 (s, 3H), 3,62 -3,66 (m, 1H), 3,68 -3,77 (m, 2H), 3,94 (s, 6H), 4,12 (q, 3H), 4,23-4,31 (m, 1H), 4,46-4,55 (m, 1H) ,5,80 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,44 (s, 1H).

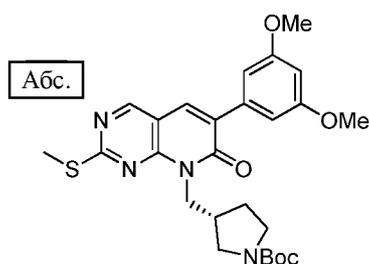
Стадия 8: I-296

[00852] Акрилоилирование промежуточного соединения 7 проводили, как описано выше, с получением титульного соединения (40 мг, 46%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 548,3 $[\text{M}+1]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1,61 (d, 6H), 3,86 (s, 3H), 3,94 (s, 6H) ,4,23 (dd, 2H), 4,78-4,93 (m, 2H), 5,66 (dd, 1H), 5,74 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 6,29 (dd, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,42 (s, 1H).

Пример 255: I-307



Стадия 1: Промежуточное соединение 2

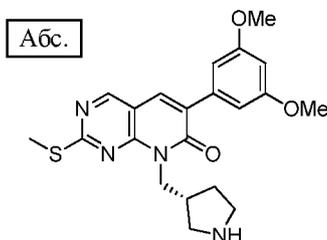


5

- [00853] Смесь промежуточного соединения 1 из примера 251 (654 мг, 1,99 ммоль), (R)-*трет*-бутил-3-(((метилсульфонил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (832 мг, 2,98 ммоль) и K_2CO_3 (550 мг, 3,98 ммоль) в NMP (20 мл) нагревали до $80^\circ C$ в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и водой.
- 10 Органическую фазу отделяли, промывали водой и солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 . Полученный остаток очищали при помощи колоночной

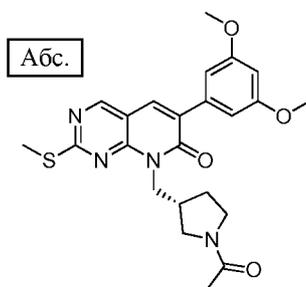
хроматографии на силикагеле (смесью ДХМ:MeOH=120:1) с получением титульного продукта (1,0 г, 99%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 513,3 [M+1]⁺.

Стадия 2: Промежуточное соединение 3



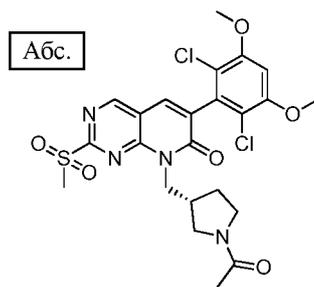
- 5 [00854] Смесь промежуточного соединения 2 (1,00 г, 1,95 ммоль) и ТФК (8 мл) в ДХМ (16 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. pH раствора доводили до 9, смесь разбавляли ДХМ, промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (смесью ДХМ:MeOH:NH₄OH=300:10:4) с получением
- 10 титульного соединения (600 мг, 75%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 413,3 [M+1]⁺.

Стадия 3: Промежуточное соединение 4



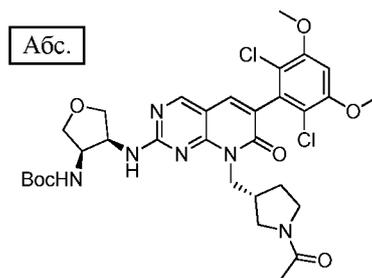
- 15 [00855] As₂O (178 мг, 1,75 ммоль) при 0°C по каплям добавляли к смеси промежуточного соединения 3 (600 мг, 1,46 ммоль) и Et₃N (220 мг, 2,18 ммоль) в ДХМ (20 мл). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч, после чего смесь промывали 1 н. раствором HCl, водным раствором NaHCO₃ и солевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением титульного соединения (600 мг, 91%) в виде желтой маслянистой жидкости. ЖХМС: 455,3 [M+1]⁺.

20 Стадия 4: Промежуточное соединение 5



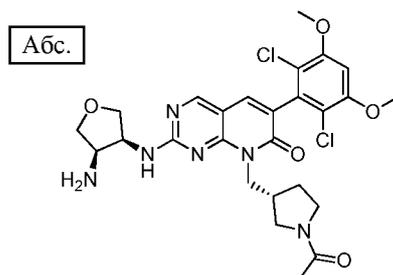
- 5 [00856] К раствору промежуточного соединения 4 (200 мг, 0,44 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C по каплям добавляли SO_2Cl_2 (148 мг, 1,1 ммоль), а затем смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, реакцию гасили водным раствором NaHCO_3 , смесь промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением титульного продукта (270 мг) в виде желтой маслянистой жидкости, которую использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС: 677,3 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 5: Промежуточное соединение 6



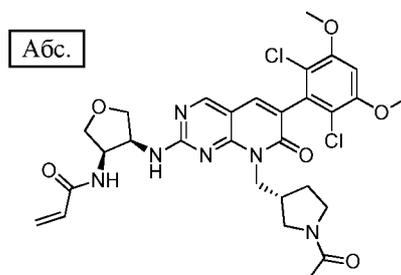
- 10 [00857] К смеси промежуточного соединения 5 (270 мг, 0,48 ммоль), *tert*-бутил((3R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-ил)карбамата (127 мг, 0,63 ммоль) и DIPEA (186 мг, 1,44 ммоль) в NMP (10 мл) нагревали до 80°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли, промывали водой и соевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 .
- 15 Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (смесью ДХМ:MeOH=40:1) с получением титульного продукта (200 мг, 61%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 6: Промежуточное соединение 7



[00858] Смесь промежуточного соединения 6 (100 мг, 0,15 ммоль) и ТФК (2 мл) в ДХМ (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционный раствор концентрировали и полученный остаток использовали непосредственно на следующей 5 стадии (предположительно 100% выход). ЖХМС: 577,2 [M+1]⁺.

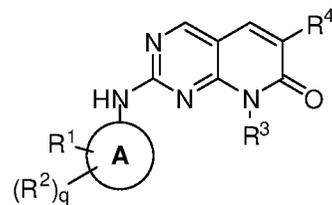
Стадия 7: I-307



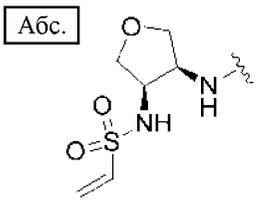
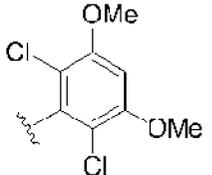
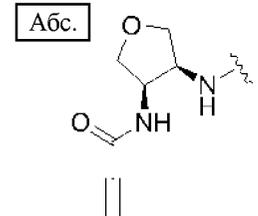
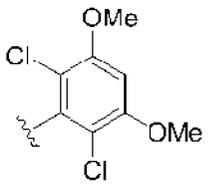
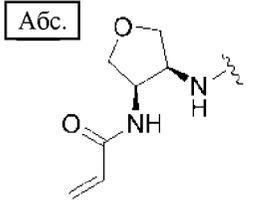
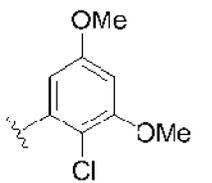
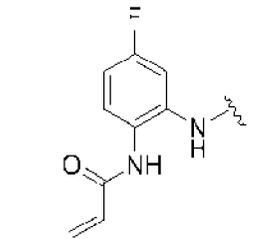
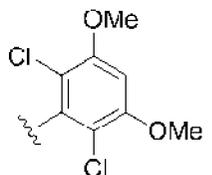
[00859] К раствору промежуточного соединения 7 и DIPEA (194 мг, 1,5 ммоль) в сухом ДХМ (20 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (13 мг, 0,15 ммоль) в сухом 10 ДХМ (2 мл) на бане с ледяным солевым раствором. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, после чего смесь распределяли между ДХМ и H₂O. Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором и сушили над Na₂SO₄, неочищенный продукт очищали при помощи преп. ВЭЖХ с получением титульного соединения (20 мг) в виде 15 белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 631,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,86-2,06 (m, 5H), 2,94-3,00 (m, 1H), 3,32-3,33 (m, 2H), 3,39-3,98 (m, 10H), 4,13-4,24 (m, 2H), 4,47-4,64 (m, 2H), 4,80-4,85 (m, 1H), 4,94-4,97 (m, 1H), 5,54-5,60 (m, 1H), 6,08-6,16 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,63 (s, 1H).

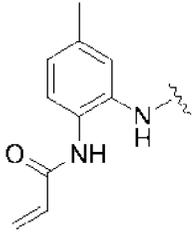
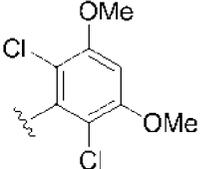
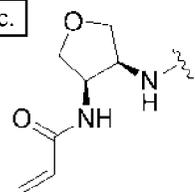
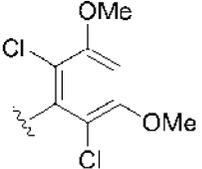
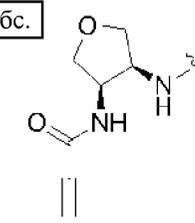
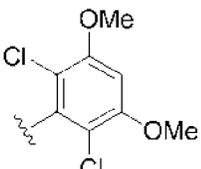
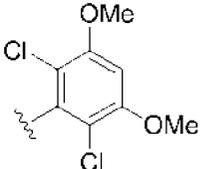
Пример 256: Дополнительные соединения

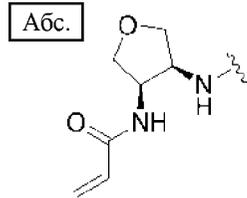
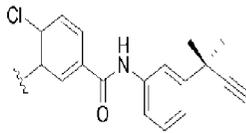
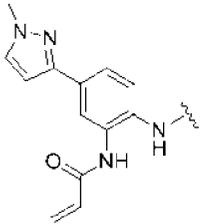
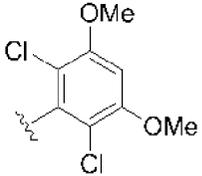
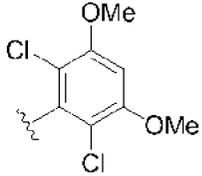
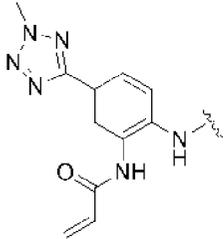
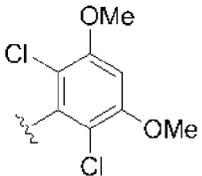
[00860] Соединения, представленные ниже в таблицах 7 и 8, получали и исследовали, как описано в вышеприведенных примерах.

**ТАБЛИЦА 7**

ID		R^3	R^4	1H -ЯМР
I-249				<p>ЖХМС: 536,5 [M+H]⁺, 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2,75-2,76 (m, 2H), 3,33-3,43 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,87-4,91 (m, 2H), 5,67-5,69 (m, 1H), 6,07 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).</p>

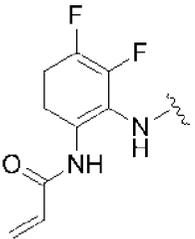
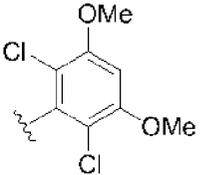
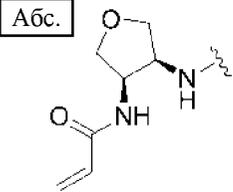
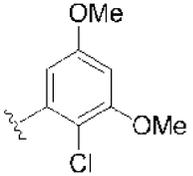
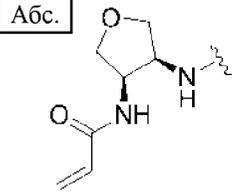
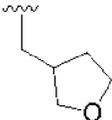
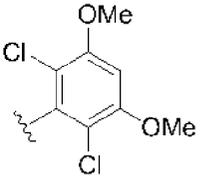
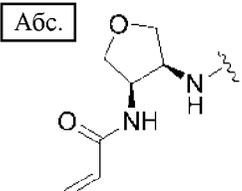
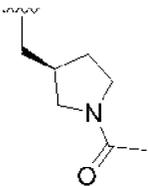
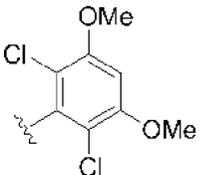
I-250	<p>Абс.</p> 			<p>ЖХМС: 556,0 [M+H]⁺, ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 3,58-3,81 (m, 5H), 3,95 (s, 6H), 4,10-4,31 (m, 2H), 4,75-4,94 (m, 2H), 5,72 (d, 1H), 6,03 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,65 (s, 1H).</p>
I-251	<p>Абс.</p> 			<p>ЖХМС: 518,0 [M+H]⁺, ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 2,80 (s, 3H), 3,60-3,74 (m, 5H), 3,95 (s, 6H), 4,08 (m, 1H), 4,13 (шир, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,62 (s, 1H).</p>
I-254	<p>Абс.</p> 			<p>ЖХМС: 486,5 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,71 (s, 3H), 3,74-3,86 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 4,18 (dd, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,80-4,93 (m, 2H), 5,62 (d, 1H), 6,04 (dd, 2H), 6,21-6,41 (m, 2H), 6,48 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).</p>
I-260				<p>ЖХМС: 544,5 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 3,56 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 5,77-5,80 (m, 1H), 6,26-6,30 (m, 1H), 6,47-6,51 (m, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,59-7,61 (m, 1H), 7,83-7,88 (m, 2H), 8,83 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,87 (s, 1H).</p>

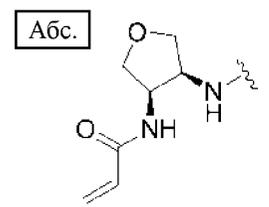
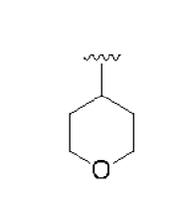
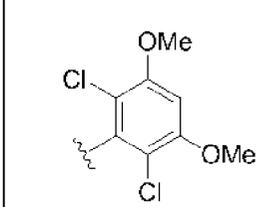
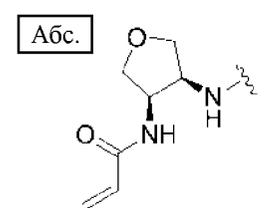
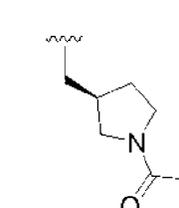
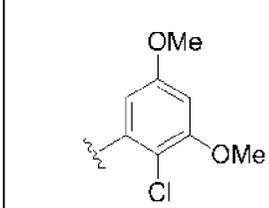
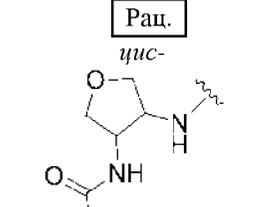
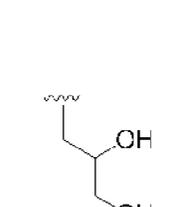
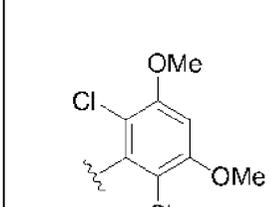
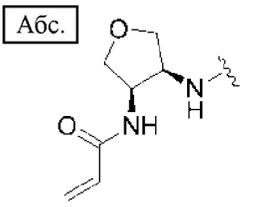
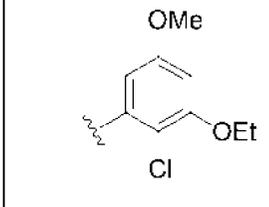
I-261				ЖХМС: 540,5 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 2,32 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 5,73-5,76 (m, 1H), 6,24-6,29 (m, 1H), 6,46-6,53(m, 1H), 7,00-7,02 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,78(s, 1H).
I-262	Абс. 			ЖХМС: 518,5 [M+1] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1,71-1,84 (m, 3H), 1,95-2,22 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 4,57-4,68 (m, 2H), 5,49-5,51 (m, 1H), 6,08 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H).
I-263	Абс. 			ЖХМС: 516,0 [M+H] ⁺ , ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1,60-1,82 (m, 3H), 1,86-1,98 (m, 1H), 2,01-2,19 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,60-3,79 (m, 1H), 3,94 (s, 6H), 4,53 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,63 (s, 1H).
I-264				ЖХМС: 606,5 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 3,53(s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 5,77-5,80 (m, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,50-6,57 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,79-7,84 (m, 4H), 8,13 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,87 (s, 1H).

I-266				<p>ЖХМС: 612,6 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,65 (s, 1H), 7,99-7,92 (m, 3H), 7,84 (s, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,20-6,08 (m, 2H), 5,60-5,53 (m, 1H), 4,96-4,91 (m, 2H), 4,28-4,19 (m, 1H), 4,14 (dd, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 4H), 1,75 (s, 6H).</p>
I-267				<p>ЖХМС: 606,5 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,32(s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 6,28 (d, 1H), 6,51-6,58 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,74(s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,34(s, 1H), 9,95 (s, 1H).</p>
I-268				<p>ЖХМС: 594,5 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,78 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,57-6,43 (m, 2H), 5,85 (d, 1H), 3,98 (s, 6H), 3,30 (s, 3H).</p>
I-270				<p>ЖХМС: 608,5 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,54 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 4,44 (s, 3H), 5,79 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,52-6,57 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,95 (s, 1H).</p>

I-271				ЖХМС: 544,5 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,68 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,36-7,30 (m, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,41-6,35 (m, 1H), 5,99 (d, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,72 (s, 3H).
I-272				ЖХМС: 566,6 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 0,68-0,77 (m, 2H), 0,94-1,02 (m, 2H), 1,86-1,98 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 5,76 (d, 1H), 6,23 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,62-7,50 (m, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,53 (s, 1H).
I-273				ЖХМС: 561,5 [M+1] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 2,10 (s, 3H), 3,46-3,63 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,83-3,91 (m, 1H), 3,95 (s, 6H), 4,01-4,12 (m, 1H), 4,76-4,91 (m, 2H), 5,64-5,72 (m, 1H), 6,02-6,13 (m, 1H), 6,25-6,37 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,46 (s, 1H).
I-275				ЖХМС: 527,5 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 3,79 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 5,88 (d, 1H), 6,39-6,46 (m, 1H), 6,56-6,61 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 8,31-8,38 (m, 2H), 8,47 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,83 (шир, 1H).

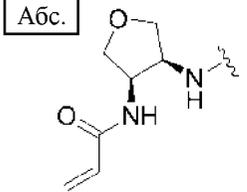
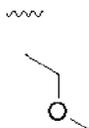
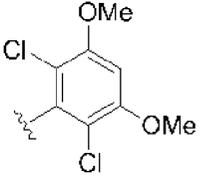
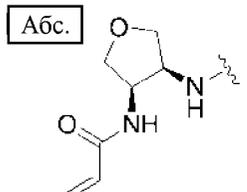
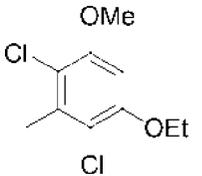
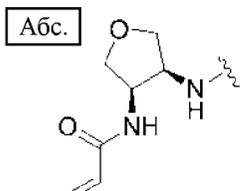
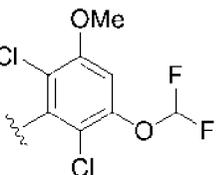
I-277				ЖХМС: 557,5 [M+1] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 3,66 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 5,91 (d, 1H), 6,35-6,42 (m, 1H), 6,57-6,62 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,21 (шир, 1H), 8,52 (s, 1H).
I-280				ЖХМС: 599,5 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 3,38-3,46 (m, 2H), 3,71-3,76 (m, 7H), 3,81-3,85 (m, 1H), 3,95 (s, 6H), 4,91-4,93 (m, 2H), 5,51 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 6,03-6,10 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,35 (шир, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,45 (s, 1H).
I-282				ЖХМС: 562,4 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,78 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,57-6,43(m, 2H), 5,85 (d, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,98 (s, 3H).
I-284				ЖХМС: 534,4 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 1,76-1,86 (m, 2H), 2,40-2,52 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 4,54-4,59 (m, 1H), 4,65-4,74 (m, 2H), 5,59 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,95-6,04 (m, 1H), 6,33-6,50 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,44 (s, 1H).

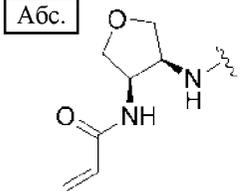
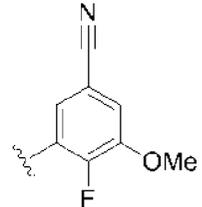
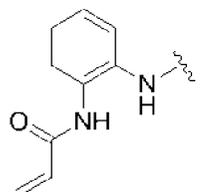
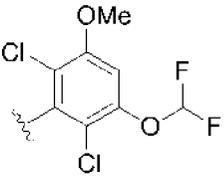
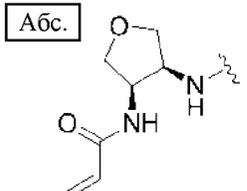
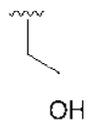
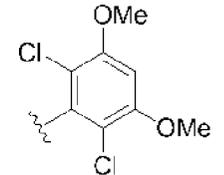
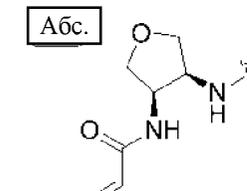
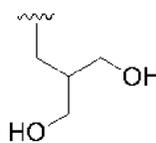
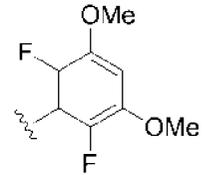
I-285				ЖХМС: 562,3 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 9,71 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,57-6,48 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,75 (dd, 1H), 3,53-3,36 (m, 1H), 3,96 (s, 6H).
I-297				ЖХМС: 472,2 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 3,76-3,80 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,94-3,95 (m, 1H), 4,07-4,14 (m, 2H), 4,81-4,82 (m, 1H), 4,91-4,96 (m, 1H), 5,41 (d, 1H), 5,67 (dd, 1H), 6,06 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,13 (шир, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,88 (шир, 1H), 13,68 (шир, 1H).
I-298				ЖХМС: 590,2 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): 1,74-1,80 (m, 1H), 1,91-2,04 (m, 1H), 2,82-2,87 (m, 1H), 3,63-3,67 (m, 1H), 3,73-3,85 (m, 4H), 3,89-3,99 (m, 7H), 4,12-4,28 (m, 2H), 4,41 (d, 2H), 4,78-4,83 (m, 2H), 5,63 (ddd, 1H), 6,00-6,10 (m, 1H), 6,23-6,29 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).
I-299				ЖХМС: 631,3 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1,91 (d, 6H), 2,70-2,93 (m, 1H), 3,23-3,94 (m, 13H), 4,02 (dd, 2H), 4,21-4,36 (m, 1H), 4,44-4,64 (m, 1H), 5,42 (d, 1H), 5,98 (s, 2H), 6,77 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 8,51 (s, 1H).

I-300	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Абс.</div> 			<p>ЖХМС: 590,1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 1,33-1,54 (m, 2H), 2,51-2,88 (m, 2H), 3,42-3,82 (m, 4H), 3,95-4,23 (m, 10H), 4,61-4,65 (m, 1H), 4,78-4,80 (m, 1H), 5,53-5,57 (m, 2H), 5,95-5,99 (m, 1H), 6,16-6,20 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,64 (s, 1H).</p>
I-301	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Абс.</div> 			<p>ЖХМС: 597,3 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 2,06 (t, 5H), 2,81-3,06 (m, 1H), 3,42 (dd, 3H), 3,63-3,80 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,90 (t, 4H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,18-4,28 (m, 1H), 4,30-4,47 (m, 1H), 4,58-4,75 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 5,57 (s, 1H), 6,11 (s, 2H), 6,52-6,58 (m, 1H), 6,70 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,61 (s, 1H).</p>
I-302	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Рац.</div> <i>цис-</i> 			<p>ЖХМС: 580,5 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,47-3,72 (m, 3H) 3,72-3,90 (m, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,12 (d, 4H), 4,50-4,75 (m, 2H), 4,84-4,99 (m, 2H), 5,63 (d, 1H), 5,95-6,08 (m, 1H), 6,26 (d, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,53 (s, 1H).</p>
I-306	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Абс.</div> 			<p>ЖХМС: 500,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,41 (t, 3H) , 3,71 (s, 3H) , 3,78 (d, 1H) , 3,87-3,81 (m, 1H) , 3,90 (s, 3H) , 4,02 (q, 2H) , 4,31-4,14 (m, 2H) , 4,94-4,79 (m, 2H) , 5,64 (d, 1H) , 6,04 (d, 1H) , 6,23-6,13 (m, 1H) , 6,27 (d, 1H) , 6,47 (d, 1H) , 6,56 (d,</p>

				1H) , 7,51 (s, 1H) , 8,46 (s, 1H).
I-308				<p>ЖХМС: 597,3 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,88-2,07 (m, 5H), 2,94-2,96 (m, 1H), 3,32-3,33 (m, 2H), 3,42-3,91 (m, 10H), 4,13-4,24 (m, 2H), 4,46-4,63(m, 2H), 4,85-4,89 (m, 2H), 5,57-5,60 (m, 1H), 6,09-6,13 (m, 2H), 6,54-6,55 (m, 1H), 6,70-6,71 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,62 (s, 1H).</p>
I-309				<p>ЖХМС: 580,5 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,47-3,72 (m, 3H) 3,72-3,90 (m, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,12 (d, 4H), 4,50-4,75 (m, 2H), 4,84-4,99 (m, 2H), 5,63 (d, 1H), 5,95-6,08 (m, 1H), 6,26 (d, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,50 (d, Hz, 1H), 8,53 (s, 1H).</p>

ТАБЛИЦА 8

ID		R^3	R^4	1H -ЯМР
I-295				<p>ЖХМС: 564,4 [M+H]⁺. 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,34 (s, 3H), 3,63 – 4,07 (m, 10H), 4,07 - 4,29 (m, 2H), 4,37 – 4,94 (m, 4H), 5,49 – 5,70 (m, 1H), 6,01 (dd, 1H), 6,15 – 6,32 (m, 1H), 6,63 (d, 3H), 7,44 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).</p>
I-291				<p>ЖХМС: 534,4 [M+H]⁺. 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,47 (td, 3H), 3,38 – 3,88 (m, 5H), 3,91 (d, 3H), 4,01 – 4,42 (m, 4H), 4,77 – 4,93 (m, 2H), 5,56 (dd, 1H), 5,96 – 6,07 (m, 1H), 6,22 (dd, 1H), 6,61 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,50 (s, 1H).</p>
I-287				<p>ЖХМС: 554,4 [M+H]⁺. 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 8,49 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,95-6,1 (m, 2H), 5,65 (d, 1H), 4,82-4,93 (m, 2H), 4,23-4,31 (m, 1H), 4,16-4,22 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,74-3,86 (m, 2H), 3,71 (s, 3H).</p>

I-283	<div style="border: 1px solid black; display: inline-block; padding: 2px;">Абс.</div> 			<p>ЖХМС: 464,8 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,63 – 3,91 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 4,06 – 4,39 (m, 2H), 4,68 – 4,98 (m, 2H), 5,65 (dd, 1H), 6,03 (dd, 2H), 6,27 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,50 (s, 1H).</p>
I-289				<p>ЖХМС: 562,0 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ ppm: 8,24 (шир s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,14 (шир s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,26-6,41 (m, 1H), 6,18-6,24 (m, 1H), 5,76 (d, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,39 (s, 3H).</p>
I-303	<div style="border: 1px solid black; display: inline-block; padding: 2px;">Абс.</div> 			<p>ЖХМС: 550,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,60 (s, 1H), 3,67 – 3,88 (m, 2H), 3,94 (m, 8H), 4,06 – 4,28 (m, 2H), 4,49 – 4,76 (m, 2H), 5,60 (m, 1H), 5,82 – 6,11 (m, 1H), 6,11 – 6,44 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).</p>
I-305	<div style="border: 1px solid black; display: inline-block; padding: 2px;">Абс.</div> 			<p>ЖХМС: 608,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ ppm: 8,53 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,68 (t, 1H), 6,33 (m, 2H), 6,21-6,25 (dd, 1H), 5,9-6,1 (m, 1H), 5,60-5,65 (dd, 1H), 4,97 (шир s, 2H), 4,55-4,70 (m, 1H), 4,55-4,65 (m, 1H), 4,46-4,56 (m, 1H), 4,1-4,25 (m, 2H), 3,85-3,96 (m, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,8-3,9 (m, 4H), 3,52-3,62 (m, 1H).</p>

I-304	Абс. 			ЖХМС: 552,2 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 9,82 (шир s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,16-6,11 (m, 1H), 5,67 (dd, 1H), 5,02-4,99 (m, 1H), 4,89-4,81 (m, 3H), 4,74-4,70 (m, 2H), 4,24-4,20 (m, 2H), 3,07 (s, 7H), 3,89-3,86 (m, 1H) ppm.
I-310	Абс. 			ЖХМС: 608,3 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): 0,87 (m, 3H), 3,03-3,57 (m, 4H), 3,72-3,87 (m, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,07 – 4,54 (m, 5H), 4,90 (m, 2H), 5,50 – 5,71 (m, 1H), 5,84 – 6,43 (m, 4H), 6,63 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,56 (s, 1H).
I-311	Рац. <i>цис-</i> 			ЖХМС: 604,8 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 8,48 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,01 (шир s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,37-6,27 (m, 1H), 6,19-6,08 (m, 1H), 5,70-5,63 (m, 1H), 4,85-4,55 (m, 4H), 4,20-4,03 (m, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,84-3,48 (m, 5H), 3,35 (d, 3H), 2,10 (s, 3H) ppm.
I-312	Абс. 			ЖХМС: 506,3 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,47 (s, 1H), 8,69 – 8,65 (m, 1H), 8,09 – 8,07 (m, 1H), 7,89 – 7,49 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,40 – 5,84 (m, 2H), 5,67 – 5,34 (m, 1H), 4,79 – 4,64 (m, 2H), 4,25 – 3,95 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,82 – 3,76 (m, 1H), 3,67 – 3,64 (m, 1H), 3,58 – 3,56 (m, 3H).

Пример 257: Исследования изменения массы белков

[00861] Необработанный белок FGFR4 (полученный в SignalChem (способ а в таблице 9) или Invitrogen (способ b в таблице 9) и соединение согласно настоящему изобретению (10-кратный избыток соединения по сравнению с белком) инкубировали в течение 60 минут. После инкубации 5 мкл аликвоты образцов разбавляли 15 мкл 0,2% ТФУ, после чего удаляли соли согласно протоколу micro C4 ZipTip, добавление проводили непосредственно к мишени MALDI с использованием синапиновой кислоты в виде десорбционной матрицы (10 мг/мл в 0,1% ТФУ:ацетонитрил, 50:50, (об./об.)). Центр масс FGFR4 в контрольном образце сравнивали с центром масс FGFR4, который инкубировали с соединением согласно настоящему изобретению. Сдвиг центра масс обработанного FGFR4 по сравнению с необработанным FGFR4 делили на молекулярную массу соединения согласно настоящему изобретению. Указанное вычисление давало процентное содержание модифицированного белка после часовой инкубации. В указанном исследовании подтверждали или опровергали ковалентное связывание мишени FGFR4 с исследуемым соединением (т.е. определяли наличие изменения массы белка).

[00862] Например, для определения изменения массы FGFR4 с использованием **I-1** необработанный FGFR4 (Invitrogen, кат.№: P3054) инкубировали отдельно и совместно с **I-1** (10-кратный избыток I-1 по сравнению с белком). Через 60 минут разбавляли образцы белка и проводили подготовку согласно приведенному выше описанию. Проводили сравнение центра масс белка (m/z : 42761,7; как показано на **графике А** на **фигуре 1**) с центром масс обработанного белка (m/z : 43350,2; как показано на **графике В** на **фигуре 1**). Сдвиг центра масс в 589 да (87%) указывал на полноту модификации FGFR4 под действием **I-1**. Таким образом исследовали и другие соединения. Результаты указанных экспериментов приведены в **таблице 9**.

[00863] В таблицах 9, 10 и 11 показана активность отдельных соединений согласно настоящему изобретению в различных исследованиях FGFR. Номера соединений, приведенных в таблицах 9, 10 и 11, соответствуют номерам соединений, приведенным выше.

[00864] Соединения, обладающие активностью, обозначенной как «А» имели $EC_{50}/IC_{50}/GI_{50} \leq 100$ нМ; соединения, обладающие активностью, обозначенной как «В»,

имели значение $EC_{50}/IC_{50}/GI_{50}$, составляющее 101-500 нМ; соединения, обладающие активностью, обозначенной как «С», имели значение $EC_{50}/IC_{50}/GI_{50}$, составляющее 501-999 нМ; соединения, обладающие активностью, обозначенной как «D», имели $EC_{50}/IC_{50}/GI_{50} \geq 1000$ нМ.

[00865] Соединения, обладающие активностью, обозначенной как «Е», обеспечивали изменение массы $\geq 70\%$; соединения, обладающие активностью, обозначенной как «F», обеспечивали изменение массы, составляющую 31 – 69%; соединения, обладающие активностью, обозначенной как «G», обеспечивали изменение массы $\leq 30\%$.

Таблица 9: Краткие данные изменения массы под действием исследуемых соединений

Соед.	МС FGFR4	Способ
I-1	E	a
I-2	E	a
I-3	F	a
I-5	E	a
I-7	F	a
I-8	F	a
I-9	F	a
I-10	G	a
I-11	F	a
I-12	E	a
I-13	E	a
I-14	E	a
I-15	E	a
I-17	E	a
I-19	E	a
I-20	F	a
I-21	F	a
I-23	E	a
I-24	E	a
I-25	E	a

Соед.	МС FGFR4	Способ
I-26	E	a
I-28	F	a
I-30	F	a
I-31	E	a
I-32	F	a
I-33	F	a
I-34	E	a
I-35	E	a
I-36	F	a
I-38	E	a
I-42	F	a
I-43	E	b
I-44	E	b
I-45	F	b
I-46	G	a
I-47	E	a
I-48	E	a
I-49	E	a
I-50	E	a
I-52	F	a
I-54	F	a
I-55	F	a
I-57	F	a
I-58	F	a
I-64	E	b
I-66	G	b
I-69	E	b
I-82	F	b
I-83	E	b
I-117	E	b
I-155	E	a
I-179	E	a

Соед.	МС FGFR4	Способ
I-180	F	a
I-181	E	a
I-232	G	a
I-233	G	a
I-236	G	a
I-237	G	a
I-238	G	a
I-241	E	a

Пример 257: Протокол исследования Omnia для определения активности в отношении фермента FGFR 4

[00866] 10X маточный раствор FGFR4-WT (PR4380C или P3054) (получали в Invitrogen, Carlsbad, CA), соответствующий способу a, приведенному в таблице 10, получали согласно приведенному ниже описанию. В качестве альтернативы 10X маточный раствор FGFR4-WT (F01-11G) (SignalChem, Richmond, BC), соответствующий способу b, приведенному в таблице 10, получали согласно приведенному ниже описанию. 1,4X раствор АТФ (AS001A) и 5X конъюгированный пептидный субстрат Tyr-Sox (KNZ3101) готовили в 1X буфере для киназной реакции, состоящем из 20 mM Tris, pH 7,5, 5 mM MgCl₂, 1 mM ЭГТА, 5 mM β-глицерофосфата, 5% глицерина (10X маточный раствор, KB002A) и 0,2 mM DTT (DS001A). 5 мкл FGFR4 отбирали при помощи пипетки в 384-луночный белый планшет для микротитрования с несвязывающей поверхностью Corning (#3574) (Corning, NY), содержащий 0,5 мкл 100% ДМСО. Последовательное разбавление соединений проводили на Tecan EVO100. В каждую лунку во второй раз добавляли 10 мкл субстрата Tyr-Sox FGFR4 и запускали киназные реакции путем добавления 35 мкл 1,4x АТФ. Прохождение реакций отслеживали каждую 71 секунду в течение 240 минут при $\lambda_{возб}360/\lambda_{исп}485$ на анализаторе планшетов Synergy производства BioTek (Winooski, VT). По завершении каждого исследования проводили анализ кривых процесса для каждой лунки для определения линейной кинетики реакции и статистических параметров соответствия (R^2 , 95% доверительный интервал, абсолютная сумма квадратов).

Начальную скорость (от 0 минут до ~60 минут) каждой реакции определяли по коэффициенту наклона графика зависимости флуоресценции в относительных единицах от времени (секунды), затем строили график зависимости от концентрации ингибитора для оценки IC_{50} по зависимости $\log[\text{ингибитор}]$ от ответа (модель с изменяемым коэффициентом наклона в GraphPad Prism из программного обеспечения GraphPad Software (San Diego, CA)).

Способы:

a) [FGFR4-WT] = 10 нМ, [АТФ] = 300 мкМ, [Y10-Sox] = 10 мкМ (АТФ $K_{\text{Мapp}} \sim 300$ мкМ),

b) [FGFR4-WT] = 2,5 нМ, [АТФ] = 250 мкМ, [Y10-Sox] = 10 мкМ (АТФ $K_{\text{Мapp}} \sim 250$ мкМ),

tools.invitrogen.com/content/sfs/manuals/omnia_kinase_assay_man.pdf

[00867] Результаты указанных экспериментов, выраженные как IC_{50} , подтверждают способность соединений согласно настоящему изобретению ингибировать активность фермента FGFR и показаны в **таблице 10**.

Таблица 10: Краткие данные действия исследуемых соединений в отношении ферментов

Соед.	FGFR4 IC_{50} (нМ)	Способ
I-1	A	a
I-2	A	b
I-3	A	b
I-5	A	a
I-6	C	b
I-7	C	b
I-8	A	b

Соед.	FGFR4 IC ₅₀ (нМ)	Способ
I-9	A	b
I-10	D	b
I-11	C	b
I-12	B	b
I-13	B	b
I-14	A	b
I-15	A	b
I-17	A	a
I-18	D	b
I-19	B	a
I-20	A	b
I-21	A	a
I-22	C	a
I-23	A	b
I-24	A	b
I-25	B	b
I-26	A	b
I-27	A	a
I-28	A	a
I-29	B	a
I-30	A	a
I-31	A	a
I-32	A	a
I-34	A	a
I-35	A	a
I-36	A	a
I-37	B	a
I-38	C	a
I-39	D	a
I-40	A	a
I-41	A	a
I-42	A	a
I-43	A	a
I-44	A	a
I-45	D	a
I-46	D	a
I-47	A	a

Соед.	FGFR4 IC₅₀ (нМ)	Способ
I-48	A	a
I-49	A	a
I-50	A	a
I-51	D	a
I-52	C	a
I-53	A	a
I-54	A	a
I-55	A	a
I-56	A	a
I-57	A	a
I-58	A	a
I-59	A	a
I-60	A	a
I-61	A	a
I-62	A	a
I-63	A	a
I-64	A	a
I-65	A	a
I-66	D	a
I-67	A	a
I-68	B	a
I-69	A	a
I-70	A	a
I-73	B	a
I-74	A	a
I-75	A	a
I-76	C	a
I-77	A	a
I-78	A	a
I-79	B	a
I-80	B	a
I-81	B	a
I-82	A	a
I-83	B	a
I-84	C	a
I-85	A	a
I-86	A	a

Соед.	FGFR4 IC₅₀ (нМ)	Способ
I-87	A	a
I-88	A	a
I-89	A	a
I-90	A	a
I-91	A	a
I-92	A	a
I-93	D	a
I-94	D	a
I-95	A	a
I-96	D	a
I-97	A	a
I-98	A	a
I-99	A	a
I-100	A	a
I-101	B	a
I-102	A	a
I-103	A	a
I-104	A	a
I-105	B	a
I-106	B	a
I-107	D	a
I-108	A	a
I-109	A	a
I-110	A	a
I-111	C	a
I-112	A	a
I-113	A	a
I-114	A	a
I-115	B	a
I-116	A	a
I-117	A	a
I-118	D	a
I-119	D	a
I-120	D	a
I-121	A	a
I-122	B	a
I-123	A	a

Соед.	FGFR4 IC₅₀ (нМ)	Способ
I-124	A	a
I-125	B	a
I-126	A	a
I-127	A	a
I-128	B	a
I-129	A	a
I-130	A	a
I-131	A	a
I-132	A	a
I-133	A	a
I-134	A	a
I-135	A	a
I-136	A	a
I-137	A	a
I-138	B	a
I-139	A	a
I-140	B	a
I-141	A	a
I-142	A	a
I-143	A	a
I-144	A	a
I-145	A	a
I-146	A	a
I-147	A	a
I-148	A	a
I-149	A	a
I-150	A	a
I-151	A	a
I-152	A	a
I-153	A	a
I-154	B	a
I-155	A	a
I-181	A	b
I-185	D	a
I-186	A	a
I-196	A	a
I-198	A	a

Соед.	FGFR4 IC ₅₀ (нМ)	Способ
I-200	A	a
I-201	A	a
I-202	A	a
I-204	A	a
I-205	B	a
I-206	A	a
I-207	D	a
I-208	C	a
I-209	D	a
I-210	A	a
I-211	A	a
I-212	A	a
I-213	A	a
I-214	A	a
I-215	A	a
I-216	A	a
I-217	A	a
I-218	D	a
I-219	B	a
I-220	D	a
I-221	D	a
I-222	D	a
I-223	A	a
I-228	B	a
I-232	A	b
I-233	A	b
I-234	B	b
I-235	B	b
I-236	B	b
I-237	B	a
I-238	A	a
I-241	A	a
I-240	D	a
I-242	A	a
I-243	A	a
I-244	A	a
I-245	A	a

Соед.	FGFR4 IC₅₀ (нМ)	Способ
I-246	B	a
I-247	B	a
I-248	A	a
I-249	A	a
I-250	A	a
I-251	A	a
I-252	A	a
I-253	A	a
I-254	A	a
I-255	C	a
I-256	A	a
I-257	A	a
I-258	A	a
I-259	A	a
I-260	A	a
I-261	A	a
I-262	A	a
I-263	A	a
I-264	A	a
I-265	A	a
I-266	A	a
I-267	A	a
I-268	A	a
I-269	A	a
I-270	A	a
I-271	A	a
I-272	A	a
I-273	A	a
I-274	A	a
I-275	A	a
I-276	A	a
I-277	A	a
I-278	A	a
I-279	A	a
I-280	A	a
I-281	A	a
I-282	A	a

Соед.	FGFR4 IC ₅₀ (нМ)	Способ
I-283	C	a
I-284	A	a
I-285	A	a
I-286	A	a
I-287	A	a
I-288	A	a
I-289	A	a
I-290	A	a
I-291	A	a
I-292	A	a
I-293	B	a
I-294	A	a
I-295	A	a
I-296	A	a
I-297	A	a
I-298	A	a
I-299	A	a
I-300	A	a
I-301	A	a
I-302	A	a
I-303	A	a
I-304	A	a
I-305	A	a
I-306	A	a
I-307	A	a
I-308	A	a
I-309	A	a

Пример 258: Сигнальная система FGFR4

[00868] Подготовка клеток: Использовали клетки MDA-MB-453 (карцинома груди) и Huh7 (печеночноклеточная карцинома). Клетки Huh7 выращивали в DMEM (Invitrogen, Carlsbad, CA), дополненной 10% ЭБС (Invitrogen) и 1% пенициллином-стрептомицином (P/S, Lonza, Walkersville, MD). Клетки MDA-MB-453 выращивали в полной RPMI 1640 (Invitrogen), дополненной 10% ЭБС и 1% P/S. Все клетки поддерживали и выращивали в виде однослойных культур при 37°C, 5% CO₂ в инкубаторе с влажной камерой.

[00869] В случае исследований MSD и ELISA общие антитела к FGFR4 получали в R&D Systems (Minneapolis, MN), которые использовали в разбавлении 1:500. Для исследования иммуноблоттинга (вестерн-блоттинг) общие антитела к FGFR4 получали в Santa Cruz (Santa Cruz, CA) и использовали в разбавлении 1:1000. Антитела к фосфо-FGFR получали в Cell Signaling (Danvers, MA) или R&D Systems и использовали в разбавлении 1:1000. Антитела к фосфо-FGFR, полученные в Cell Signaling, использовала для иммуноблоттинга, тогда как антитела к фосфо-FGFR, полученные в R&D, использовали для исследований MSD и ELISA. Вторичные антитела использовали в разбавлении 1:10000. Козье антимышиное антитело IgG IRDye 800CW получали в LiCor Biosciences (Lincoln, NE), и козий антикроличий IgG Alexa Fluor 680 получали в Invitrogen. Антикроличьи антитела с сульфо-меткой и антитела к стрептавидину с сульфо-меткой получали в Meso Scale Discovery (Gaithersburg, MD) и использовали в разбавлении 1:1000 и 1:5000, соответственно.

Иммуноблоттинг (вестерн-блоттинг, WB) – способ А (только для MDA-MB-453)

[00870] В случае сигнальной системы клеток MDA-MB-453 клетки выращивали в 96-луночных планшетах с покрытием поли-D-лизина (BD Bioscience, San Jose, CA) до достижения 90% конfluenceности, а затем инкубировали в среде с низким содержанием сыворотки (0,1% ЭБС) в течение 16-18 часов. Затем клетки обрабатывали 5, 1,25, 0,31, 0,078, 0,020 или 0,005 мкМ исследуемым соединением в среде с низким содержанием сыворотки (0,1% ЭБС) в течение 1 часа. После обработки клетки промывали холодным PBS (Invitrogen) и немедленно проводили лизис путем 3х замораживания/размораживания в 32 мкл холодного буфера для экстракции клеток (Invitrogen), дополненного ингибитором протеазы Complete (Roche, Indianapolis, IN) и ингибиторами фосфатазы PhosphoSTOP (Roche).

[00871] Концентрации белка MDA-MB-453 определяли при помощи анализа исследования ВСА (Pierce, Rockford, IL). 50-100 мкг образец каждого лизата отделяли путем ДСН-ПААГ с градиентом 4-12% (Invitrogen), переносили на нитроцеллюлозную мембрану (Biorad, Hercules, CA) и проводили зондирование с использованием специфических антител. Проводили количественную оценку сигналов фосфо-белка с использованием системы визуализации инфракрасного излучения Odyssey Infrared Imaging (Li-Cor Biosciences).

[00872] Для исследования сигнальной системы фосфо-FGFR в пятна вводили зонды антител к фосфо-FGFR (Y653/Y654) и общих антител к FGFR. Сигнал фосфо-FGFR нормировали по общей экспрессии FGFR для каждого образца. Результаты указаны в виде % по сравнению с ДМСО, используемым в качестве контроля. Проводили подстановку нормированных данных при помощи программы анализа сигмоидальных кривых (Graph Pad Prism, версия 5) с переменным коэффициентом наклона для определения значений EC₅₀. Результаты приведены в таблице 11 в столбце, озаглавленном «EC₅₀ в отношении сигнальной системы (нМ)».

Среднемасштабное исследование (MSD) – способ В (для MDA-MB-453 и Huh7)

[00873] Клетки MDA-MB-453 и Huh7 выращивали в 96-луночных планшетах с покрытием-D-лизина (BD Bioscience, San Jose, CA) до достижения 90% конfluenceности. Затем клетки инкубировали в среде с низким содержанием сыворотки (0,1% ЭБС) в течение 16-18 часов, а затем обрабатывали 5, 1,67, 0,56, 0,185, 0,068, 0,021 или 0,007 мкМ

исследуемым соединением в среде с низким содержанием сыворотки (0,1% ЭБС) в течение 1 часа. После обработки клетки промывали холодным (Invitrogen) и немедленно проводили лизис путем 3X замораживания/размораживания в 32 мкл холодного буфера для экстракции клеток (Invitrogen), дополненного ингибитором протеазы Complete (Roche) и ингибиторами фосфатазы PhosphoSTOP (Roche).

[00874] В планшеты MSD (Meso Scale Discovery) наносили покрытие общих антител к FGFR-4 в течение ночи при 4°C. В планшет MSD добавляли лизат (25 мкл) в течение ночи при 4°C. Сигналы MSD получали путем инкубации с антителами к фосфо-FGFR (R&D Systems) и антикриличьими антителами с сульфо-меткой (Meso Scale) в течение 2 часов при комнатной температуре. Результаты указаны в виде % относительно ДМСО, используемого в качестве контроля. Проводили подстановку данных с использованием программы анализа сигмоидальной кривой (Graph Pad Prism, версия 5) с переменным коэффициентом наклона для определения значений EC₅₀. Результаты приведены в таблице 11 в столбце, озаглавленном «EC₅₀ в отношении сигнальной системы (нМ)».

ELISA--способ С (только для MDA-MB-453)

[00875] Клетки MDA-MB-453 выращивали в 96-луночных планшетах с покрытием поли-D-лизина (BD Bioscience, San Jose, CA) до достижения 90% конfluenceности. Затем клетки инкубировали в среде с низким содержанием сыворотки (0,1% ЭБС) в течение 16-18 часов. Затем клетки MDA-MB-453 обрабатывали 5, 1,67, 0,56, 0,185, 0,068, 0,021 или 0,007 мкМ исследуемым соединением в среде с низким содержанием сыворотки (0,1% ЭБС) в течение 1 часа. После обработки клетки MDA-MB-453 промывали холодным PBS (Invitrogen) и немедленно проводили лизис путем 3X замораживания/размораживания в 32 мкл холодного буфера для экстракции клеток (Invitrogen), дополненного ингибитором протеазы Complete (Roche) и ингибиторами фосфатазы PhosphoSTOP (Roche).

[00876] В планшеты Nunc-immuno (96-луночные; Sigma, St. Louis, MO) наносили покрытие общих антител к FGFR-4 в течение ночи при 4°C. В планшет добавляли лизат (25 мкл) в течение 2 часов при комнатной температуре. В лунки добавляли детектирующие антитела к фосфо-FGFR (100 мкл) в течение 2 часов при комнатной температуре, затем козы антикриличьи антитела HRP (100 мкл) в течение 45 минут. Результаты указаны в виде % относительно ДМСО, используемого в качестве контроля. Проводили подстановку данных с использованием программы анализа сигмоидальной

кривой (Graph Pad Prism, версия 5) с переменным коэффициентом наклона для определения значений EC_{50} .

[00877] Результаты указанных экспериментов подтверждают способность соединений согласно настоящему изобретению ингибировать сигнальную систему клеток, в которой задействовано фосфорилирование FGFR4. Результаты приведены в **таблице 11** в столбце, озаглавленном « EC_{50} в отношении сигнальной системы (нМ)». Результаты для клеток MDA-MB-453 приведены под заголовком «pFGFR4 (MDA)», результаты для клеток Huh7 приведены под заголовком «pFGFR4 (Huh)».

Пример 259: Пролиферация клеток

[00878] Клетки MDA-MB-453 и Huh7 помещали в соответствующую питательную среду, дополненную 5% ЭБС и 1% P/S в 96-луночные планшеты для тканевых культур (Corning), указанную в таблице 11. В случае клеток MDA-MB-453 и Huh7 начальная плотность составляла 5000 клеток на лунку. Клетки оставляли для осаждения на 4 часа, а затем обрабатывали 5, 1,25, 0,31, 0,078, 0,020 или 0,005 мкМ исследуемым соединением в течение: 96 часов в случае MDA-MB-453 и 120 часов в случае клеток Huh7. Жизнеспособность клеток определяли путем CellTiter Glo (Promega, Madison, WI), результаты переводили в количество клеток с использованием стандартной кривой. Значения подавления роста (GI_{50}) определяли с использованием Graph Pad Prism.

[00879] Результаты указанных экспериментов, которые подтверждают способность соединений подавлять рост клеток в FGFR-зависимых клеточных линиях, приведены в **таблице 11**, в столбцах, озаглавленных « GI_{50} в отношении пролиферации клеток (нМ)». Результаты для клеток MDA-MB-453 приведены под заголовком «MDA», а результаты для клеток Huh7 приведены под заголовком «Huh».

Пример 260: Исследование связывания мишени

[00880] Для оценки уровня свободного белка FGFR4 использовали биотинилированный ковалентный зонд. Согласно описанию способа В, приведенному в примере 235, клетки MDA-MB-453 обрабатывали исследуемым соединением, промывали и проводили лизис. Каждый лизат (25 мкл) добавляли в 96-луночный планшет, затем добавляли 2 мкМ биотинилированного ковалентного зонда (**I-127**). Реакционные смеси инкубировали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь образцов и зонда переносили в

планшет MSD с покрытием FGFR4 в течение 2 часов при комнатной температуре. Получали сигнал MSD с использованием антител к стрептавидину с сульфо-меткой (Meso Scale) в течение 1 часа при комнатной температуре. Результаты указаны как % относительно ДМСО, используемого в качестве контроля. Проводили подстановку данных с использованием программы анализа сигмоидальной кривой (Graph Pad Prism, версия 5) с переменным коэффициентом наклона для определения значений EC₅₀.

[00881] Результаты указанных экспериментов подтверждают способность соединений согласно настоящему изобретению ковалентно модифицировать FGFR4 в клетках MDA-MB-453 согласно результатам оценки количества свободного белка FGFR4. Если соединение полностью (100%) ковалентно модифицирует FGFR4, то в результате должен отсутствовать свободный FGFR4, доступный для ковалентной модификации с использованием биотинилированного зонда и последующего связывания со стрептавидином и детектирования. Результаты приведены в **таблице 11** в столбце, озаглавленном «EC₅₀ в отношении связывания FGFR4 (нМ)».

Таблица 11: Краткие данные действия исследуемых соединений в отношении клеток

Соединение	EC ₅₀ в отношении сигнальной системы (нМ)		GI ₅₀ в отношении пролиферации клеток (нМ)		EC ₅₀ в отношении связывания FGFR4 (нМ)	Способ определения EC ₅₀ в отношении сигнальной системы
	pFGFR4 (MDA)	pFGFR4 (Huh)	MDA	HUH		pFGFR4 (MDA)
I-1	A	A	A	B	A	B
I-2	A		A	B		A
I-3	A		A	A	A	C
I-5	B	B	C	D	B	B
I-6	B	B	A	B		B
I-7	C					B
I-8	A	B	A	B	B	B
I-9	A	B	A	C	A	B
I-10	D					B
I-11	D					B
I-12	A		B		B	B
I-13	B	B	B	D	B	B
I-14	B					B
I-15	A		A		B	B
I-17	A		B		B	B
I-18	D					B
I-19	B	B	B	C	C	B

Соединение	EC ₅₀ в отношении сигнальной системы (нМ)		GI ₅₀ в отношении пролиферации клеток (нМ)		EC ₅₀ в отношении связывания FGFR4 (нМ)	Способ определения EC ₅₀ в отношении сигнальной системы
	pFGFR4 (MDA)	pFGFR4 (Huh)	MDA	HUH		pFGFR4 (MDA)
I-20	A		A		B	B
I-21	A	A	B	C	B	B
I-22	D					B
I-23	A		A			B
I-24	A		A			B
I-25	A	B	A	C	B	B
I-26	A	A	A	A	A	B
I-28	A					B
I-30	B					B
I-31	B		B			B
I-32	A		C			B
I-33	B	D		D		B
I-34	A		C			B
I-35	B		B	C	B	B
I-36	B	B		D		B
I-38	D					B
I-40	D					B
I-41	B	B		D		B
I-42	B	A		D		B
I-43	C	D		B		B
I-44	A	A	B	D	B	B
I-45	D					B
I-46	D					B
I-47	B	C		D		B
I-48	B	B	C	D		B
I-49	C					B
I-50	B	B		D		B
I-52	D					B
I-54	B					B
I-55	A		B	B	B	B
I-56	A					B
I-57	A					B
I-58	B					B
I-59	B	B	C	D	B	B
I-60	B					B
I-61	B	B	B	C	B	B
I-62	A					B
I-63	B	A	B	B	B	B
I-64	B	B	B	D		B
I-65	B					B
I-66	D					B

Соединение	EC ₅₀ в отношении сигнальной системы (нМ)		GI ₅₀ в отношении пролиферации клеток (нМ)		EC ₅₀ в отношении связывания FGFR4 (нМ)	Способ определения EC ₅₀ в отношении сигнальной системы
	pFGFR4 (MDA)	pFGFR4 (Huh)	MDA	HUH		pFGFR4 (MDA)
I-67	A		C			B
I-68	B	C	D	D		B
I-69	A	B	B	C		B
I-70	B					B
I-73	B					B
I-74	A					B
I-75	A		B			B
I-76	C	D		D		B
I-77	A		B			B
I-78	B		B			B
I-79	B	C				B
I-80	B	D		D		B
I-81	C	D		D		B
I-82	A		A			B
I-83	B	B	C	D		B
I-84	B					B
I-85	A		A	B		B
I-86	A		A			B
I-87	A	A	A	B		B
I-88	B	B	C	D		B
I-89	B					B
I-90	B		B			B
I-91	A		A			B
I-92	B		B			B
I-93	D					B
I-94	D					B
I-95	B	B	B	C	B	B
I-96	D					B
I-97	B	B	B	D		B
I-98	A	A	B	D		B
I-99	B	B	B	D		B
I-100	A	A	B	C		B
I-101	B					B
I-102	B	A		D		B
I-103	A		A	B		B
I-104	A	A	A	B		B
I-105	B	B		C		B
I-106	B	B		D		B
I-107	C	D		D		B
I-108	A		B			B
I-109	A		A			B

Соединение	EC ₅₀ в отношении сигнальной системы (нМ)		GI ₅₀ в отношении пролиферации клеток (нМ)		EC ₅₀ в отношении связывания FGFR4 (нМ)	Способ определения EC ₅₀ в отношении сигнальной системы
	pFGFR4 (MDA)	pFGFR4 (Huh)	MDA	HUH		pFGFR4 (MDA)
I-110	A	A	B	C		B
I-111	C	D		D		B
I-112	B					B
I-113	B	B		C		B
I-114	B	B	B	B	B	B
I-115	B	B		D		B
I-116	A	A	A	B		B
I-117	A	A		B		B
I-118	D					B
I-119	D					B
I-120	D					B
I-121	A	A	B	C		B
I-122	B					B
I-123	A					B
I-124	A	A	A	B		B
I-125	C	D		D		B
I-126	A	A	A	B	A	B
I-127	B	B		D		B
I-128	D					B
I-129	B					B
I-130	A					B
I-131	A	A	A	B		B
I-132	B	B		D		B
I-133	A	A	A	B		B
I-134	A		A		A	B
I-135	A		A			B
I-136	A		A			B
I-137	B	B		C		B
I-138	B	B		D		B
I-139	B	B		C		B
I-140	B	B		C		B
I-141	A					B
I-142	B					B
I-143	B	B				B
I-144	A					B
I-145	A					B
I-146	B	B		D		B
I-147	A					B
I-148	A					B
I-149	A			A		B
I-150	A					B

Соединение	EC ₅₀ в отношении сигнальной системы (нМ)		GI ₅₀ в отношении пролиферации клеток (нМ)		EC ₅₀ в отношении связывания FGFR4 (нМ)	Способ определения EC ₅₀ в отношении сигнальной системы
	pFGFR4 (MDA)	pFGFR4 (Huh)	MDA	HUH		pFGFR4 (MDA)
I-151	C	D		D		B
I-152	A					B
I-153	A	A		B		B
I-154	B	D		D		B
I-155	B	D				B
I-179	A		B	B		A
I-180	A					C
I-181	A					B
I-185	B	D		D		B
I-186	A	A		A		B
I-198		A		B		
I-200		B				
I-201		B		C		
I-204		A				
I-205		B				
I-206		A		A		
I-207		D				
I-208		D				
I-209		D				
I-210		A		B		
I-211		A		A		
I-212		A		A		
I-213		A		A		
I-214		B		B		
I-215		A		B		
I-216		B		B		
I-217		A		A		
I-218		D				
I-219		C				
I-220		D				
I-221		D				
I-223		A		B		
I-228		B		B		
I-232	A					A
I-233	A					A
I-234	B		D		D	A
I-235	C					B
I-236	B				D	B
I-237	B					B
I-238	A	A		A		B
I-241	A	A	A	A	A	B

Соединение	EC ₅₀ в отношении сигнальной системы (нМ)		GI ₅₀ в отношении пролиферации клеток (нМ)		EC ₅₀ в отношении связывания FGFR4 (нМ)	Способ определения EC ₅₀ в отношении сигнальной системы
	pFGFR4 (MDA)	pFGFR4 (Huh)	MDA	HUH		pFGFR4 (MDA)
I-240		D		D		
I-242		A		A		
I-243		A				
I-244		A				
I-245		A				
I-246		B				
I-247		A				
I-248		A		A		
I-249		A				
I-250		A				
I-251		A				
I-252		A				
I-253		A				
I-254		A		B		
I-255		C				
I-256		A				
I-257		A		B		
I-258		A				
I-259		A		B		
I-260		A				
I-261		A				
I-262		A	B	B		
I-263		A				
I-264		A				
I-265		A				
I-266		B				
I-267		A				
I-268		A				
I-269		A	A	B		
I-270		A	A	B		
I-271		A				
I-272		A	A	B		
I-273		A		C		
I-274		A				
I-275		A	A	B		
I-276		A	A	B		
I-277		A	B	D		
I-278		A				
I-279		A	A	A		

Соединение	EC ₅₀ в отношении сигнальной системы (нМ)		GI ₅₀ в отношении пролиферации клеток (нМ)		EC ₅₀ в отношении связывания FGFR4 (нМ)	Способ определения EC ₅₀ в отношении сигнальной системы
	pFGFR4 (MDA)	pFGFR4 (Huh)	MDA	HUH		pFGFR4 (MDA)
I-280		A	A	A		
I-281		A	B	A		
I-282		B				
I-283		B				
I-284		B				
I-285		A	A	A		
I-286		A				
I-287		A				
I-288		A				
I-289		A	A	C		
I-290		A		A		
I-291		A		A		
I-292		A		A		
I-293		B				
I-294		A		B		
I-295		A		A		
I-296		A				
I-297		B				
I-298		A		A		
I-299		A		B		
I-300		A				
I-301		A		A		
I-302		A		B		
I-303		A		B		
I-304		A				
I-305		A				
I-306		A				
I-307		A		B		
I-308		A		B		
I-309		A		B		

Пример 261: Эксперимент с периодом вымывания

[00882] Клетки MDA-MB-453 помещали в соответствующую питательную среду, дополненную 10% ЭБС и 1% P/S до достижения 90% конфлюентности в 12- или 96-луночные планшеты для тканевых культур. Клетки оставляли осесть на 4 часа, а затем выдерживали в среде с низким содержанием сыворотки (0,1% ЭБС) в течение ночи.

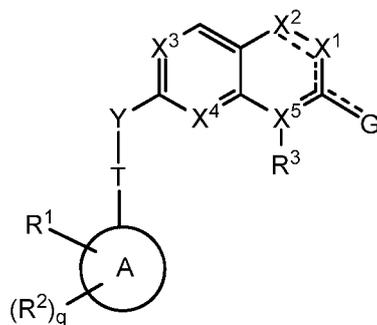
[00883] На следующее утро удаляли среду и клетки обрабатывали 1000-2000 нМ исследуемым соединением в среде с низким содержанием сыворотки в течение 1 часа. Клетки промывали для удаления исследуемого соединения (3X) с использованием PBS (Invitrogen). В одной группе клеток немедленно проводили лизис, как указано выше, и отмечали как момент времени 0 часов. Оставшиеся клетки инкубировали совместно с соответствующей полной питательной средой (10-20% FBS) в течение 1, 2, 4, 8, 16 (в определенных случаях) и 24 часов. Для всех моментов времени проводили контрольные опыты с ДМСО (0,5%).

[00884] Типовые данные приведены на фигурах 2 и 3. Данные, приведенные на фигуре 2, подтверждают, что типовое соединение **I-69** обеспечивает долгосрочное ингибирование аутофосфорилирования FGFR4, что определяли путем детектирования фосфорилированного FGFR4 (pFGFR4) после промывки клеток. График, приведенный на фигуре 2, подтверждает, что ингибирование pFGFR4 соответствует скорости повторного синтеза FGFR4 в исследуемых клетках ($T_{1/2} \sim 4-8$ часов). В данных, приведенных на фигуре 3, показано сравнение продолжительности действия соединения, обеспечивающего ковалентную модификацию (необратимую), **I-1**, и соответствующего аналога, обеспечивающего нековалентную модификацию (обратимую), **I-234**. **I-1**, ковалентно модифицирующее FGFR4, обладало долгосрочным действием, что соответствовало скорости повторного синтеза FGFR4 в клетках, тогда как **I-234** не оказывало долгосрочного действия после вымывания.

[00885] Несмотря на то, что в настоящем описании описан ряд вариантов реализации настоящего изобретения, следует понимать, что типовые примеры можно изменять для обеспечения других вариантов реализации, в которых применяют соединения и способы согласно настоящему изобретению. Таким образом, следует понимать, что объем настоящего изобретения определен прилагаемой формулой изобретения, но не конкретными вариантами реализации, приведенными в качестве примеров.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

 X^1 представляет собой $-NR^4$, N, $-CR^4R^{4'}$ или $-CR^4$; X^2 представляет собой $-NR^5$, N, $-CR^5R^{5'}$ или $-CR^5$; X^3 представляет собой N или CR^6 ; X^4 представляет собой N или CR^7 ; X^5 представляет собой N, C или CH; где по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 или X^5 представляет собой N;

G представляет собой H, O, OR или N(R)(R);

кольцо A представляет собой возможно замещенную группу, выбранную из фенила, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 7-10-членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца;

каждый из R независимо представляет собой водород или возможно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного моноциклического гетероарильного

кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или

две группы R у одного атома азота совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 0-2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 4-7-членное гетероарильное кольцо, содержащее 0-4 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

R^1 представляет собой активную группу; где R^1 присоединен к атому, смежному с атомом, присоединенному к T;

каждый из R^2 независимо представляет собой -R, галоген, -галогеналкил, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R или -N(R)₂;

R^3 представляет собой водород, C₂₋₆ алкенил, -W-Cy или C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил возможно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, -CN, оксо, -OR' или -C(O)O(C₁₋₆ алкила);

W отсутствует или представляет собой бивалентную C₁₋₃ алкиленовую цепь, возможно замещенную одним или более R'', и где одно метиленовое звено в W возможно заменено на -O-, -S- или -NR'-;

каждый R' независимо представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

каждый R'' независимо представляет собой галоген или C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил возможно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, -CN, оксо или -OR';

Cy представляет собой фенил, C₃₋₇ циклоалкил или 3-7-членное моноциклическое или 5-10-членное бициклическое насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где Cy возможно замещен 1-3 R^x;

каждый R^x независимо представляет собой H, -CN, оксо, -NH₂, C₁₋₆ алкил, галоген, -OR', -N(R')₂, -NHC(O)(C₁₋₆ алкил), -C(O)N(R')₂, -C(O)O(C₁₋₆ алкил), -NHCO₂(C₁₋₆ алкил) или -SO₂N(R')₂;

или R³ отсутствует, если это запрещено валентностью;

каждый из R^4 и $R^{4'}$ независимо представляет собой водород или возможно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, которое возможно является мостиковым, 4-7-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 7-10-членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, которое возможно является мостиковым;

каждый из R^5 и $R^{5'}$ независимо представляет собой $-R$, галоген, $-OR$, $-SR$, $-CN$, $-NO_2$, $-SO_2R$, $-SOR$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRSO_2R$ или $-N(R)_2$;

Y представляет собой O или NR^a ;

R^a представляет собой водород или возможно замещенную C_{1-6} алифатическую группу;

T представляет собой ковалентную связь или бивалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_{1-6} углеводородную цепь, в которой одно или более метиленовых звеньев возможно заменены на $-O-$, $-S-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-N(R)C(O)N(R)-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-N(R)SO_2-$ или $-N(R)SO_2N(R)-$;

q равняется 0-6; и

каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой $-R$, галоген, $-OR$, $-SR$, $-CN$, $-NO_2$, $-SO_2R$, $-SOR$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRSO_2R$ или $-N(R)_2$.

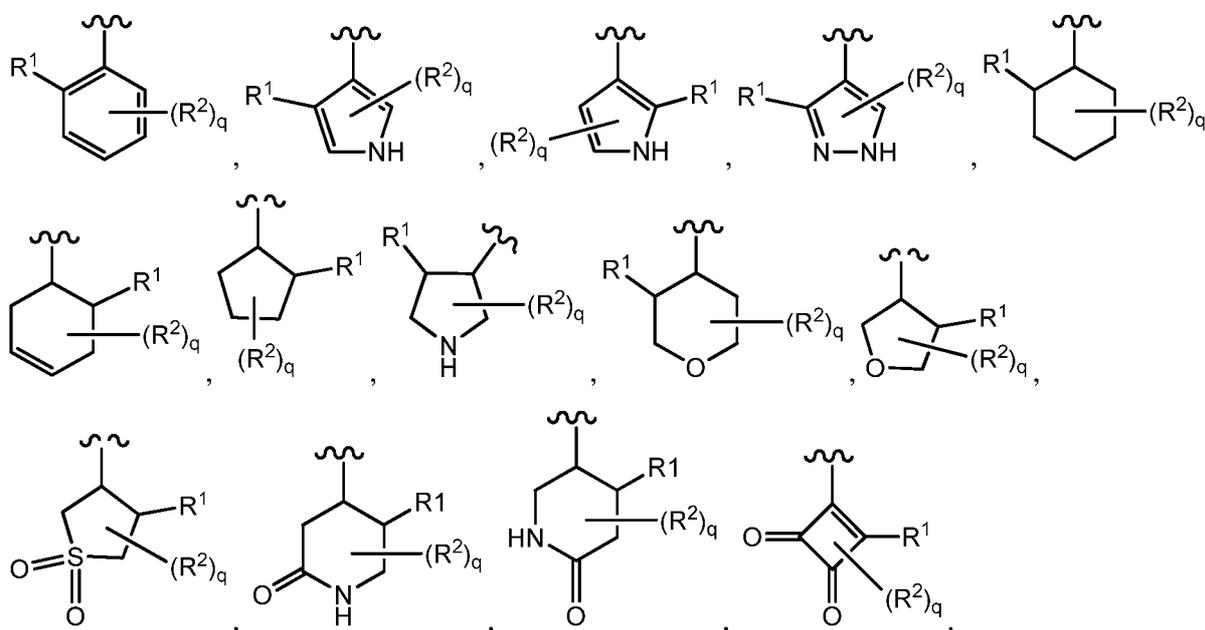
2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой возможно замещенную фенильную группу.

3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой возможно замещенное 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, 5-6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее

1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 7-10-членное бициклическое насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо.

4. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой фенил, циклогексил, циклогексенил, циклопентил, циклобутил, циклопропил, пиридин, пиримидин, пиазин, пиридазин, пиррол, пиазол, пиперидин, пиперидион, пирролидин, тетрагидропиран, тетрагидрофуран, тетрагидротиофендиоксид или циклобутендион.

5. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой

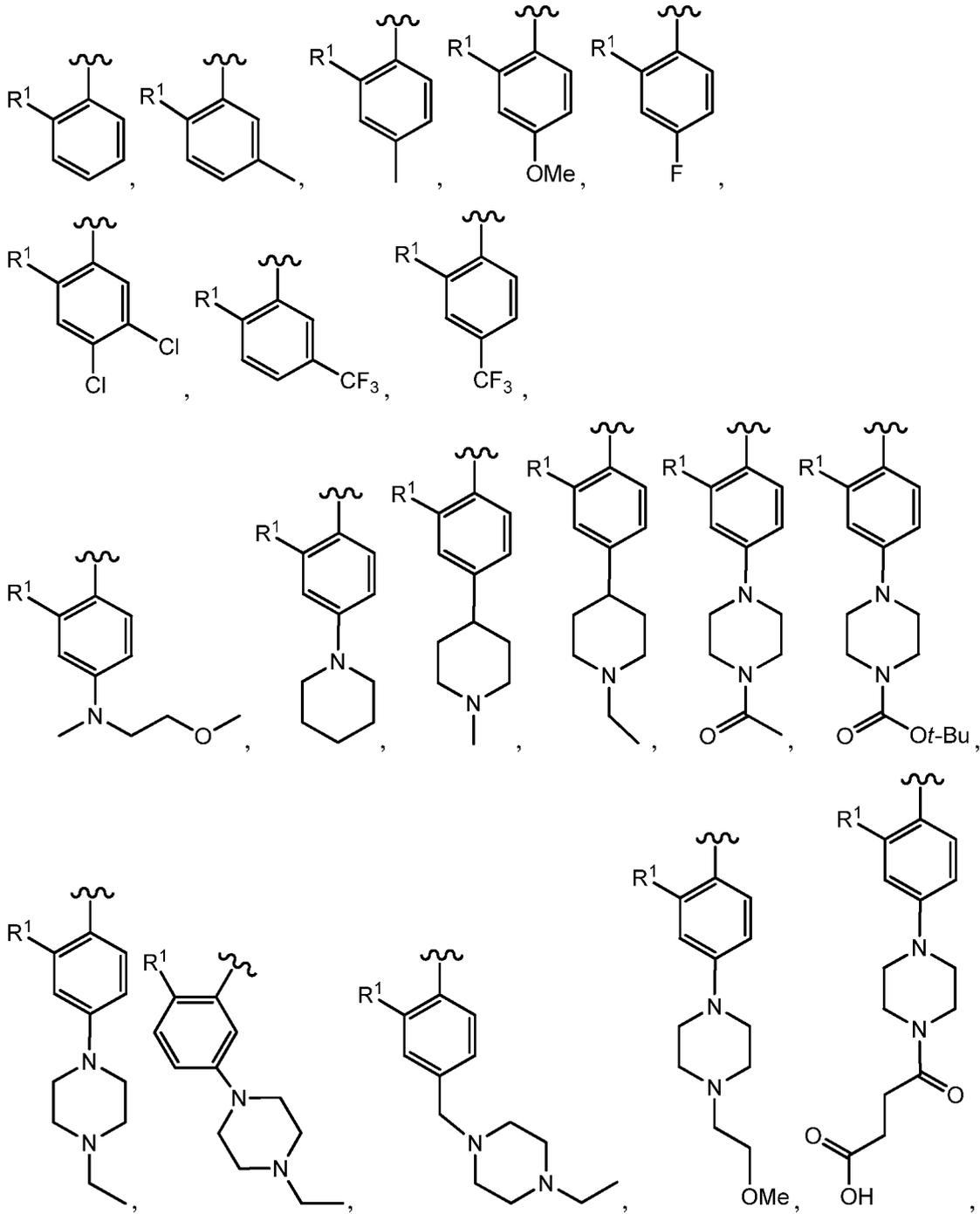


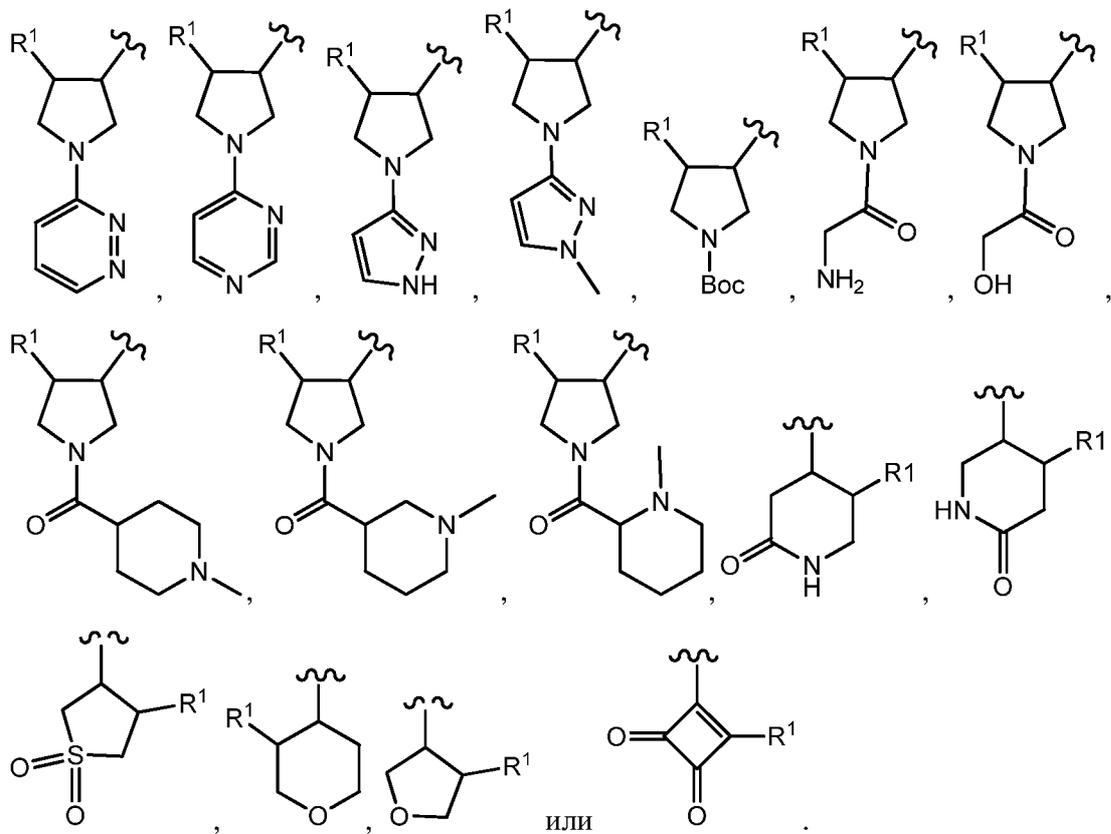
6. Соединение по п. 5, отличающееся тем, что каждый из R² представляет собой водород.

7. Соединение по п. 5, отличающееся тем, что каждый из R² независимо представляет собой -R.

8. Соединение по п. 5, отличающееся тем, что каждый из R² независимо представляет собой галоген, -галогеналкил, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R или -N(R)₂.

10. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что кольцо А выбрано из:

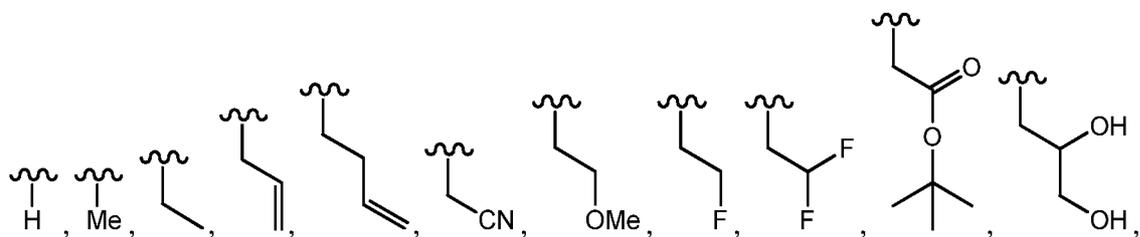


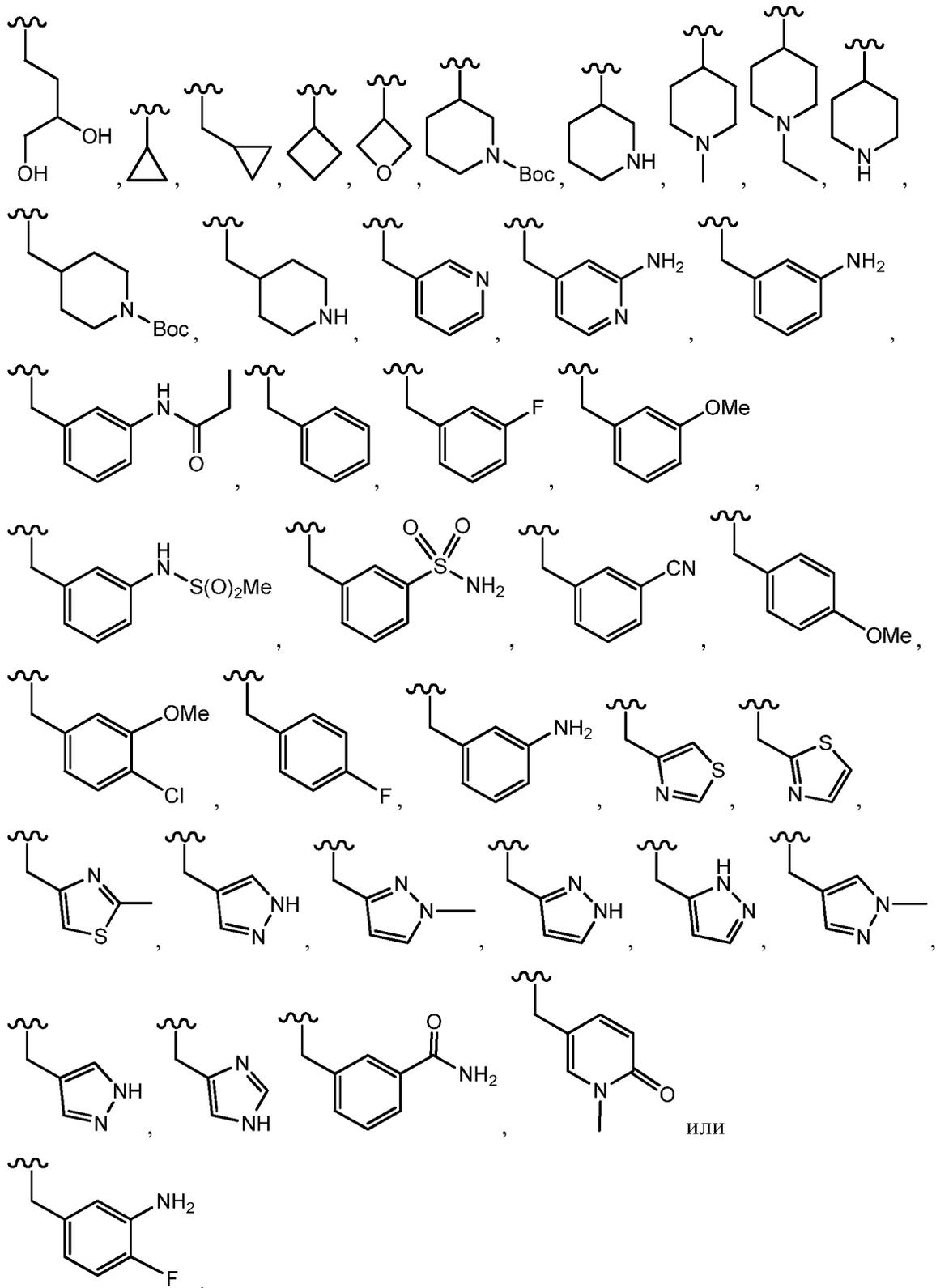


11. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^3 представляет собой водород.

12. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^3 представляет собой C_{2-6} алкенил, $-W-Cu$ или C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил возможно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, оксо, $-OR'$ или $-C(O)O(C_{1-6}$ алкила).

13. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^3 представляет собой

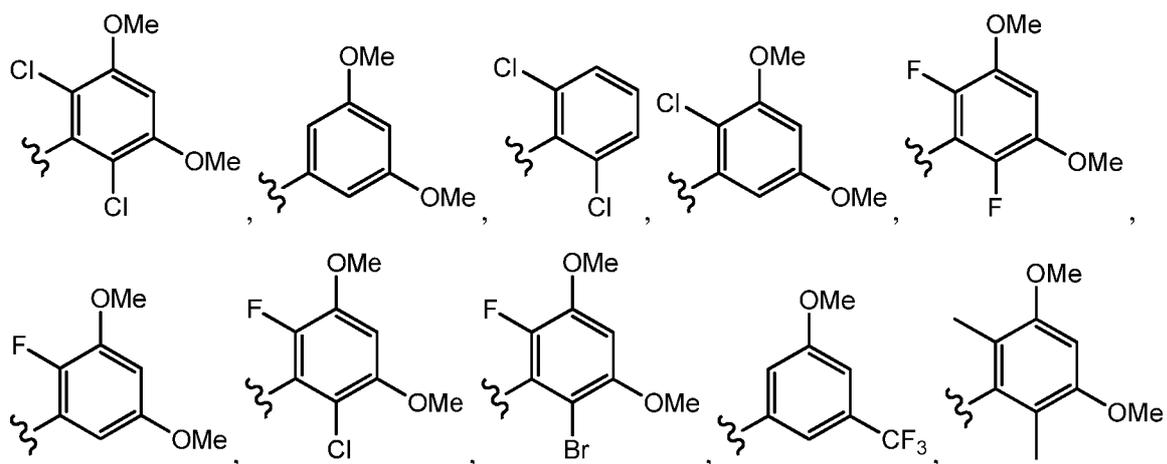


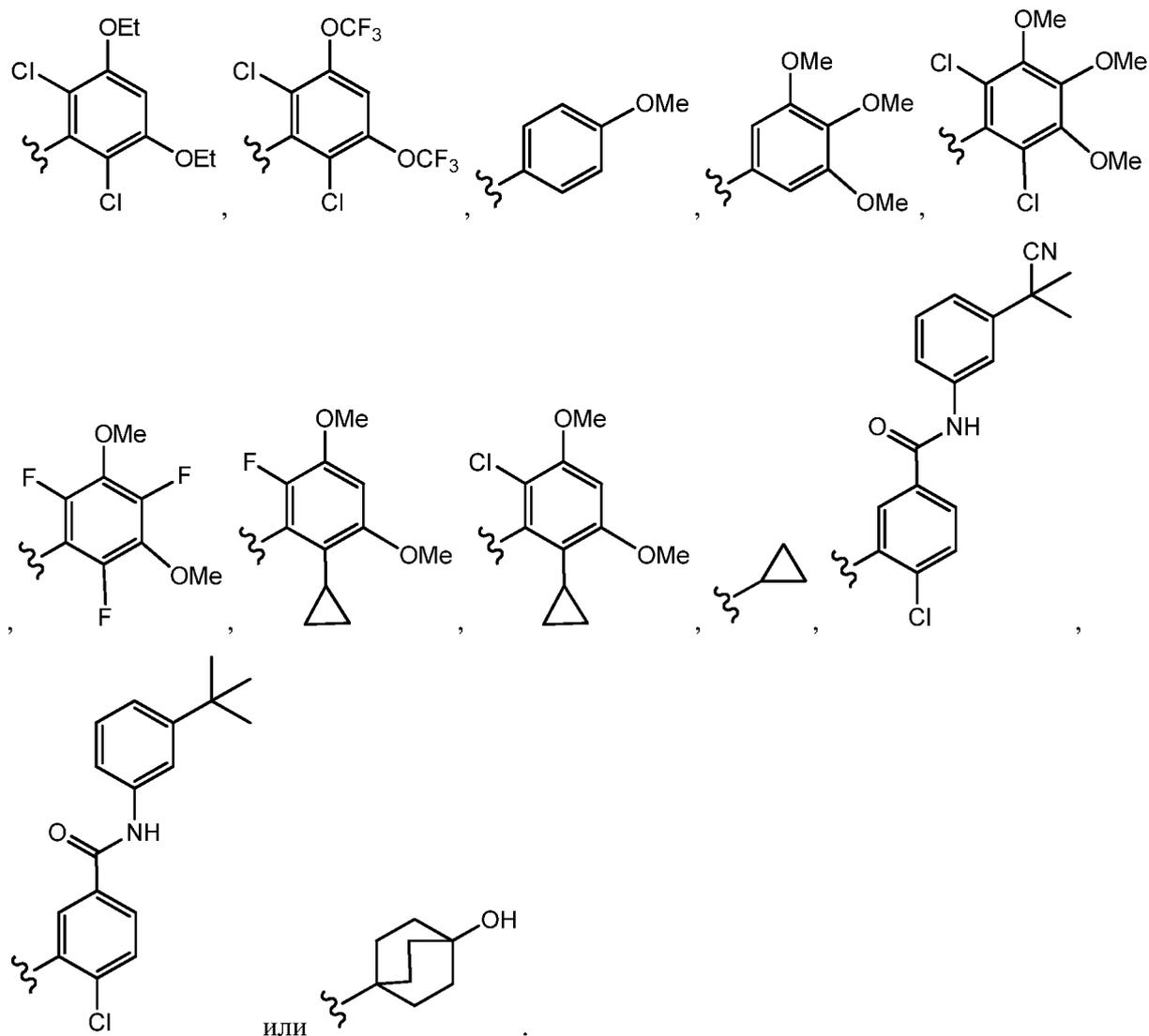


14. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^4 представляет собой возможно замещенный фенил.

15. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^4 представляет собой возможно замещенную C_{1-6} алифатическую группу или возможно замещенное кольцо, выбранное из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

16. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^4 представляет собой этил, фенил, циклогексил,





17. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что каждый из R^5 и $R^{5'}$ независимо представляет собой $-R$.

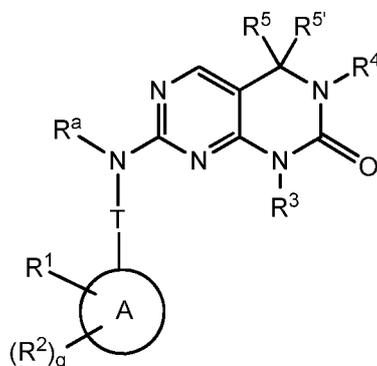
18. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что каждый из R^5 и $R^{5'}$ независимо представляет собой водород.

19. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что каждый из R^5 и $R^{5'}$ независимо представляет собой H или $-Me$.

20. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что T представляет собой ковалентную связь.

21. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что T представляет собой бивалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C₁₋₆ углеводородную цепь, в которой одно или более метиленовых звеньев возможно заменены на -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)SO₂- или -N(R)SO₂N(R)-.

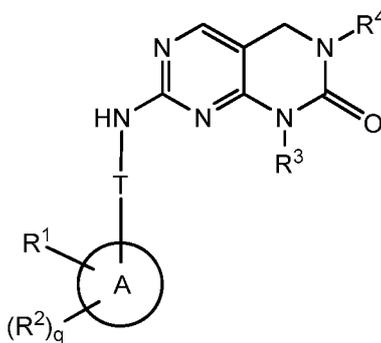
22. Соединение по п. 1 формулы **I-a**:



I-a

или его фармацевтически приемлемая соль.

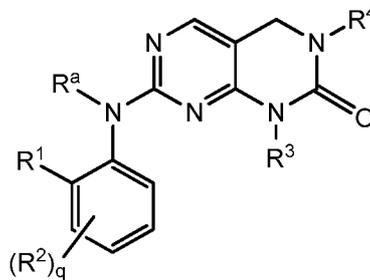
23. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы **I-b**:



I-b

или его фармацевтически приемлемую соль.

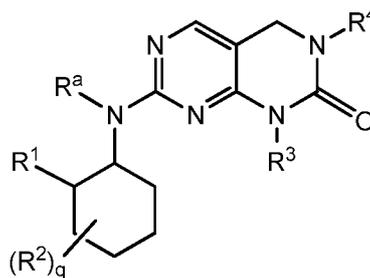
24. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы **I-c**:



I-c

или его фармацевтически приемлемую соль.

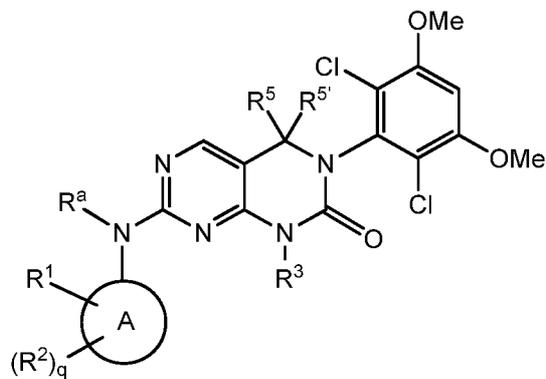
25. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы **I-d**:



I-d

или его фармацевтически приемлемую соль.

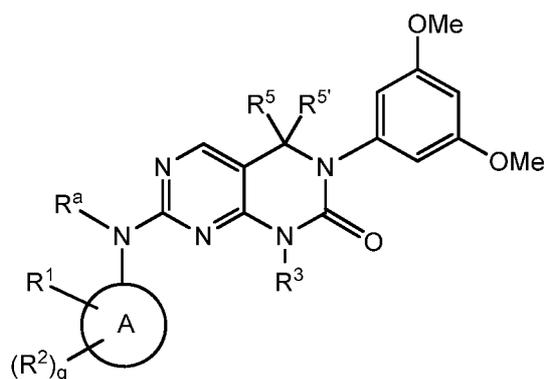
26. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы **I-e**:



I-e

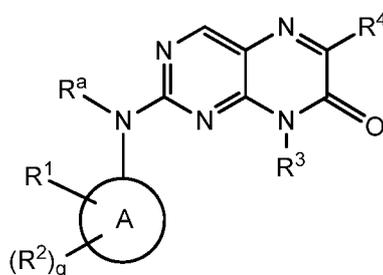
или его фармацевтически приемлемую соль.

27. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы **I-f**:

**I-f**

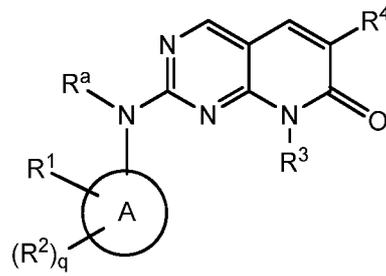
или его фармацевтически приемлемую соль.

28. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы **I-g**:

**I-g**

или его фармацевтически приемлемую соль.

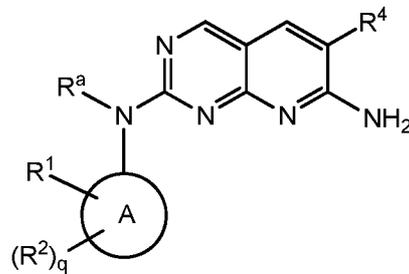
29. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы **I-h**:



I-h

или его фармацевтически приемлемую соль.

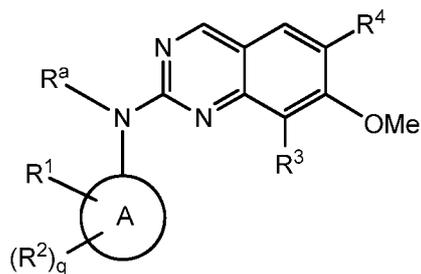
30. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы **I-j**:



I-j

или его фармацевтически приемлемую соль.

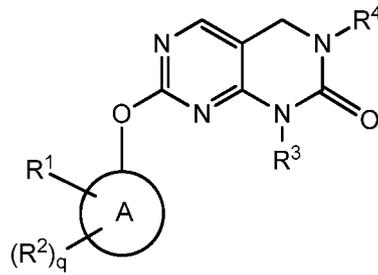
31. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы **I-k**:



I-k

или его фармацевтически приемлемую соль.

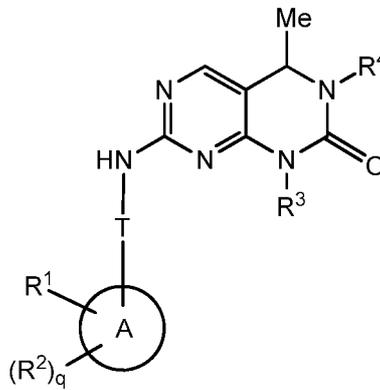
32. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы **I-n**:



I-n

или его фармацевтически приемлемую соль.

33. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы **I-q**:



I-q

или его фармацевтически приемлемую соль.

34. Соединение по п. 1, выбранное из таблицы 1.

35. Соединение по п. 1, выбранное из таблицы 2.

36. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой $-L-Y$, где:

L представляет собой бивалентную C_{2-8} линейную или разветвленную углеводородную цепь, где L содержит по меньшей мере одну двойную связь, и одно или два дополнительных метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на

-NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -OC(O)-, -C(O)O-, циклопропилен, -O-, -N(R)- или -C(O)-;

Y представляет собой водород, C₁₋₆ алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN, или 3-10-членное моноциклическое или бициклическое, насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, и где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e; и

каждый из R^e независимо выбран из -Q-Z, оксо, NO₂, галогена, CN, подходящей уходящей группы или C₁₋₆ алифатической группы, возможно замещенной оксо, галогеном, NO₂ или CN, где:

Q представляет собой ковалентную связь или бивалентную C₁₋₆ насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звеньев в Q возможно и независимо заменены на -N(R)-, -S-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -SO- или -SO₂-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)SO₂- или -SO₂N(R)-; и

Z представляет собой водород или C₁₋₆ алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN.

37. Соединение по п. 36, отличающееся тем, что:

L представляет собой бивалентную C₂₋₈ линейную или разветвленную углеводородную цепь, где L содержит по меньшей мере одну двойную связь, и по меньшей мере одно метиленовое звено в L заменено на -C(O)-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -OC(O)- или -C(O)O-, и одно или два дополнительных метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на циклопропилен, -O-, -N(R)- или -C(O)-; и

Y представляет собой водород или C₁₋₆ алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN.

38. Соединение по п. 37, отличающееся тем, что L представляет собой бивалентную C₂₋₈ линейную или разветвленную углеводородную цепь, где L содержит по меньшей мере одну двойную связь, и по меньшей мере одно метиленовое звено в L

заменено на $-C(O)-$, и одно или два дополнительных метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на циклопропилен, $-O-$, $-N(R)-$ или $-C(O)-$.

39. Соединение по п. 37, отличающееся тем, что L представляет собой бивалентную C_{2-8} линейную или разветвленную углеводородную цепь, где L содержит по меньшей мере одну двойную связь, и по меньшей мере одно метиленовое звено в L заменено на $-OC(O)-$.

40. Соединение по п. 37, отличающееся тем, что L представляет собой $-NRC(O)CH=CH-$, $-NRC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$, $-NRC(O)CH=CHCH_2O-$, $-CH_2NRC(O)CH=CH-$, $-NRSO_2CH=CH-$, $-NRSO_2CH=CHCH_2-$, $-NRC(O)(C=N_2)C(O)-$, $-NRC(O)C(=CH_2)CH_2-$, $-CH_2NRC(O)-$, $-CH_2CH_2NRC(O)-$ или $-CH_2NRC(O)$ циклопропилен-; где R представляет собой H или возможно замещенную C_{1-6} алифатическую группу; и Y представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO_2 или CN.

41. Соединение по п. 40, отличающееся тем, что L представляет собой $-NHC(O)CH=CH-$, $-NHC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$, $-NHC(O)CH=CHCH_2O-$, $-CH_2NHC(O)CH=CH-$, $-NHSO_2CH=CH-$, $-NHSO_2CH=CHCH_2-$, $-NHC(O)(C=N_2)C(O)-$, $-NHC(O)C(=CH_2)CH_2-$, $-CH_2NHC(O)-$, $-CH_2CH_2NHC(O)-$ или $-CH_2NHC(O)$ циклопропилен-.

42. Соединение по п. 36, отличающееся тем, что L представляет собой бивалентную C_{2-8} линейную или разветвленную углеводородную цепь, где L содержит по меньшей мере одну алкилиденильную двойную связь, и по меньшей мере одно метиленовое звено в L заменено на $-C(O)-$, $-NRC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-OC(O)-$ или $-C(O)O-$, и одно или два дополнительных метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на циклопропилен, $-O-$, $-N(R)-$ или $-C(O)-$.

43. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой $-L-Y$, где:

L представляет собой бивалентную C_{2-8} линейную или разветвленную углеводородную цепь, где L содержит по меньшей мере одну тройную связь, и одно или два дополнительных метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -OC(O)- или -C(O)O-,

Y представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN, или 3-10-членное моноциклическое или бициклическое, насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, и где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e; и

каждый из R^e независимо выбран из -Q-Z, оксо, NO₂, галогена, CN, подходящей уходящей группы или C_{1-6} алифатической группы, возможно замещенной оксо, галогеном, NO₂ или CN, где:

Q представляет собой ковалентную связь или бивалентную C_{1-6} насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звеньев в Q возможно и независимо заменены на -N(R)-, -S-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -SO- или -SO₂-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)SO₂- или -SO₂N(R)-; и

Z представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN.

44. Соединение по п. 43, отличающееся тем, что Y представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN.

45. Соединение по п. 44, отличающееся тем, что L представляет собой -C≡C-, -C≡CCH₂N(изопропил)-, -NHC(O)C≡CCH₂CH₂-, -CH₂-C≡C-CH₂-, -C≡CCH₂O-, -CH₂C(O)C≡C-, -C(O)C≡C- или -CH₂OC(=O)C≡C-.

46. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R¹ представляет собой -L-Y, где:

L представляет собой бивалентную C_{2-8} линейную или разветвленную углеводородную цепь, где одно метиленовое звено в L заменено на циклопропилен, и одно или два

дополнительных метиленовых звеньев в L независимо заменены на -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -OC(O)- или -C(O)O-;

Y представляет собой водород, C₁₋₆ алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN, или 3-10-членное моноциклическое или бициклическое, насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, и где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e; и

каждый из R^e независимо выбран из -Q-Z, оксо, NO₂, галогена, CN, подходящей уходящей группы или C₁₋₆ алифатической группы, возможно замещенной оксо, галогеном, NO₂ или CN, где:

Q представляет собой ковалентную связь или бивалентную C₁₋₆ насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звеньев в Q возможно и независимо заменены на -N(R)-, -S-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -SO- или -SO₂-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)SO₂- или -SO₂N(R)-; и

Z представляет собой водород или C₁₋₆ алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN.

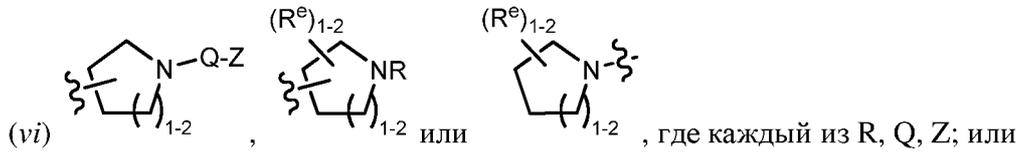
47. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R¹ представляет собой -L-Y, где:

L представляет собой ковалентную связь, -C(O)-, -N(R)C(O)- или бивалентную C₁₋₈ насыщенную или ненасыщенную линейную или разветвленную углеводородную цепь; и

Y выбран из (i) - (xvii):

- (i) C₁₋₆ алкила, замещенного оксо, галогеном, NO₂ или CN;
- (ii) C₂₋₆ алкенила, возможно замещенного оксо, галогеном, NO₂ или CN; или
- (iii) C₂₋₆ алкинила, возможно замещенного оксо, галогеном, NO₂ или CN; или
- (iv) насыщенного 3-4-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 гетероатом, выбранный из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-2 группами R^e; или

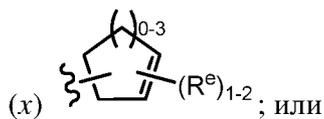
- (v) насыщенного 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатомов, выбранных из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e ; или



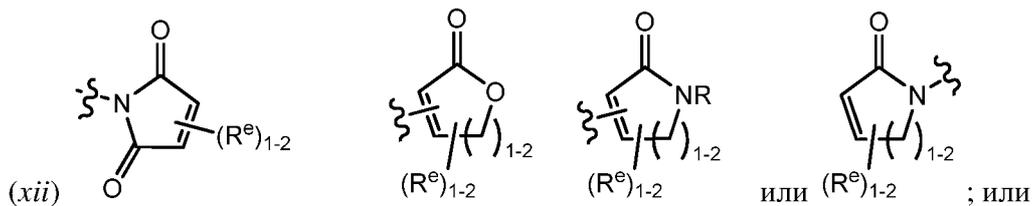
- (vii) насыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e ; или

- (viii) частично ненасыщенного 3-6-членного моноциклического кольца, содержащего 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e ; или

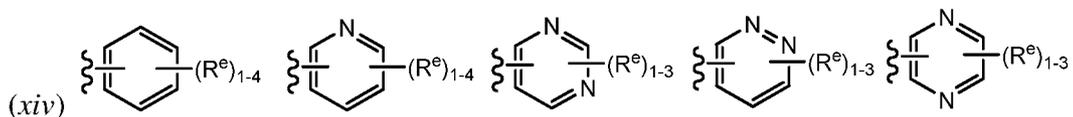
- (ix) частично ненасыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e ;



- (xi) частично ненасыщенного 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e ; или

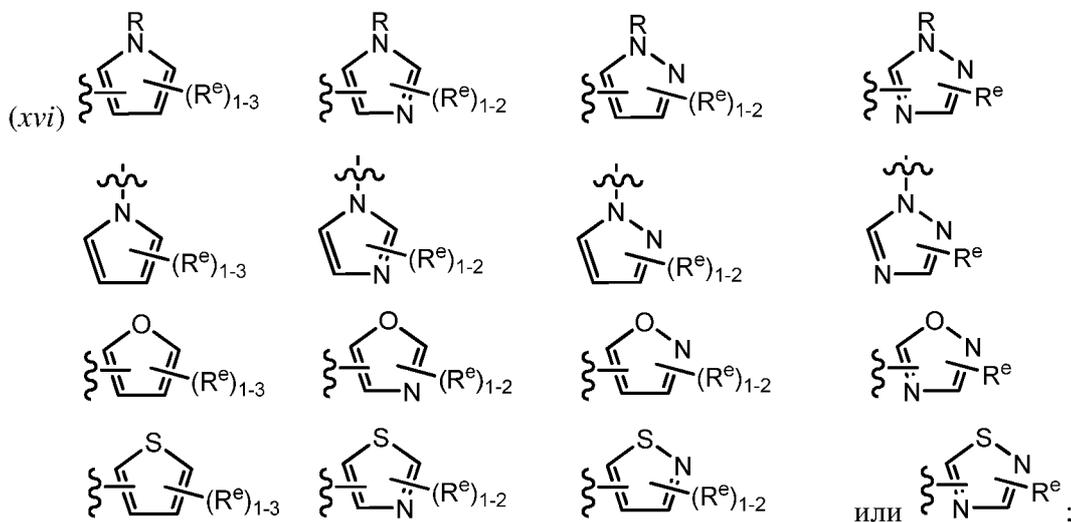


- (xiii) 6-членного ароматического кольца, содержащего 0-2 атомов азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e ; или



где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(xv) 5-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-3 группами R^e ; или



(xvii) 8-10-членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e ;

где:

каждая из групп R независимо представляет собой водород или возможно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый из R^e независимо выбран из $-Q-Z$, оксо, NO_2 , галогена, CN , подходящей уходящей группы или C_{1-6} алифатической группы, возможно замещенной оксо, галогеном, NO_2 или CN , где:

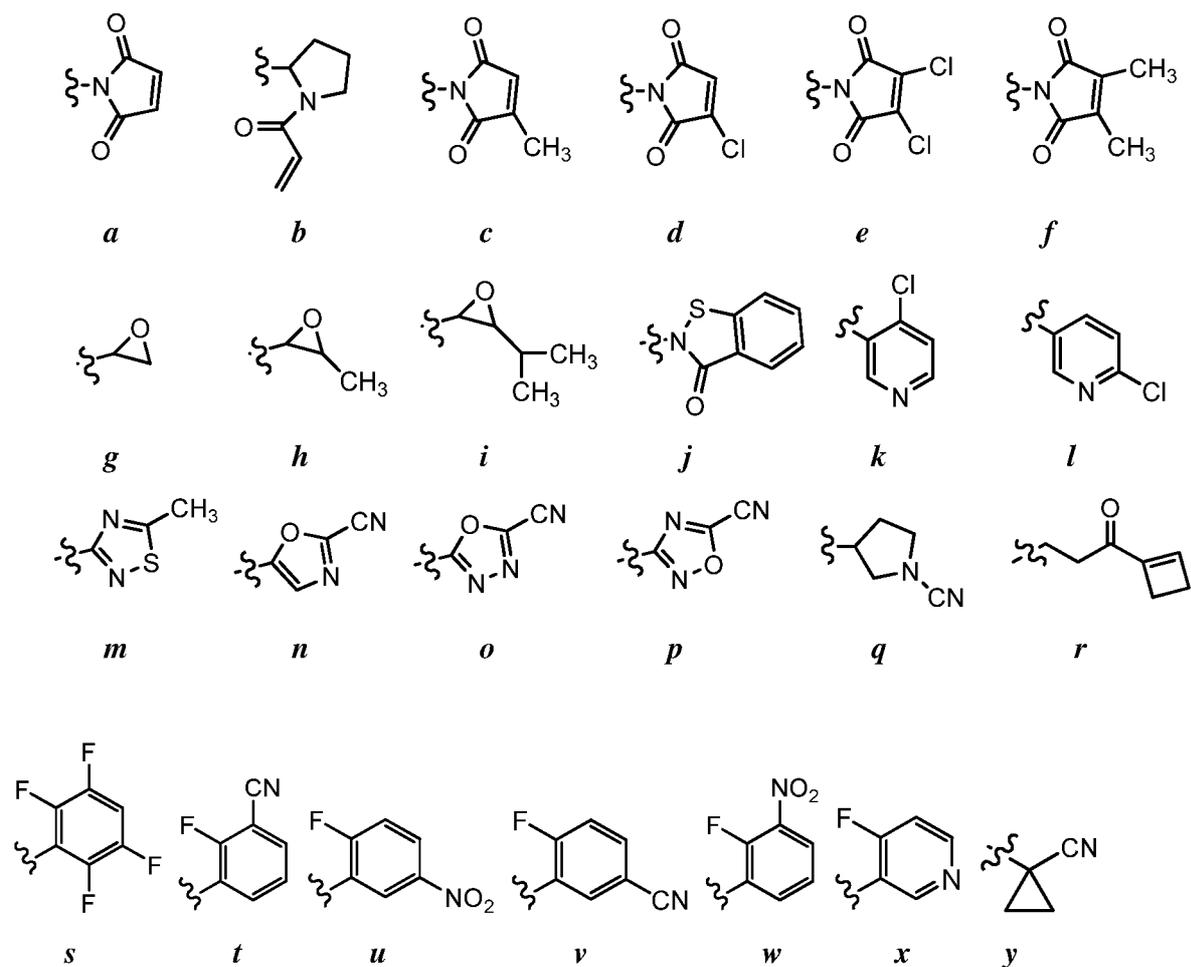
Q представляет собой ковалентную связь или бивалентную C_{1-6} насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звеньев в Q возможно и независимо заменены на $-N(R)-$, $-S-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-SO-$ или $-SO_2-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)SO_2-$ или $-SO_2N(R)-$; и

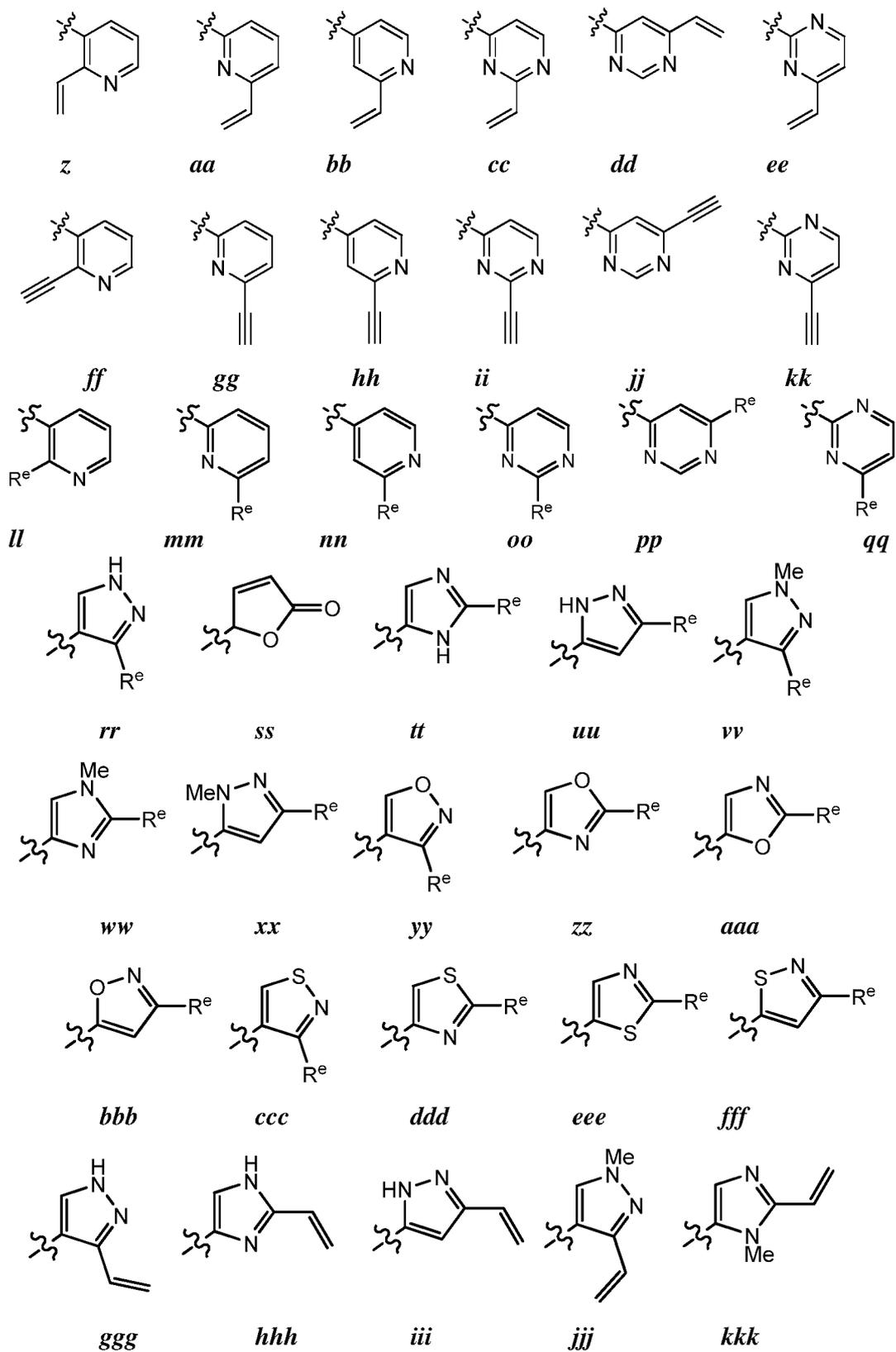
Z представляет собой водород или C₁₋₆ алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN.

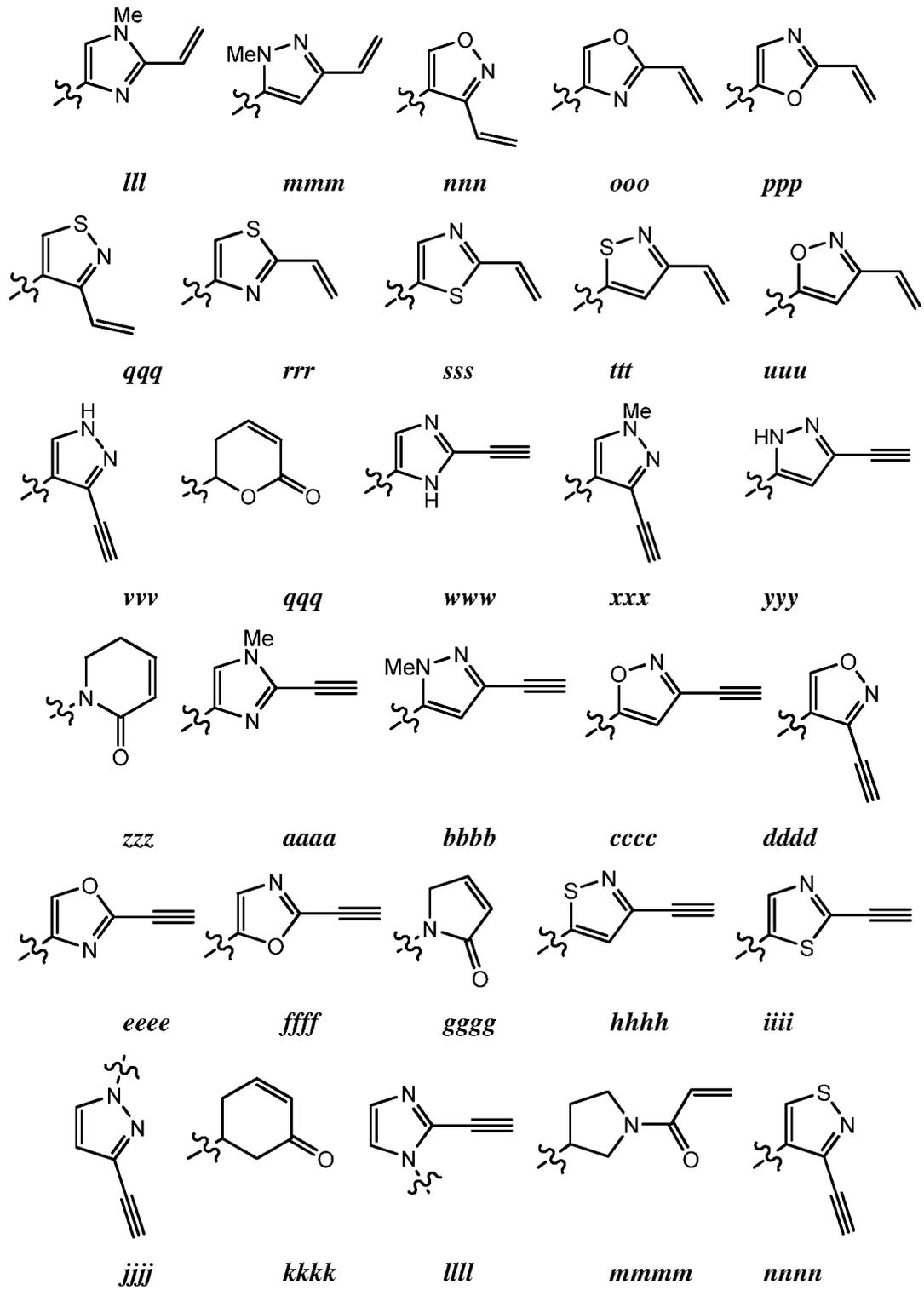
48. Соединение по п. 47, отличающееся тем, что L представляет собой ковалентную связь, -CH₂-, -NH-, -C(O)-, -CH₂NH-, -NHCH₂-, -NHC(O)-, -NHC(O)CH₂OC(O)-, -CH₂NHC(O)-, -NHSO₂-, -NHSO₂CH₂-, -NHC(O)CH₂OC(O)- или -SO₂NH-.

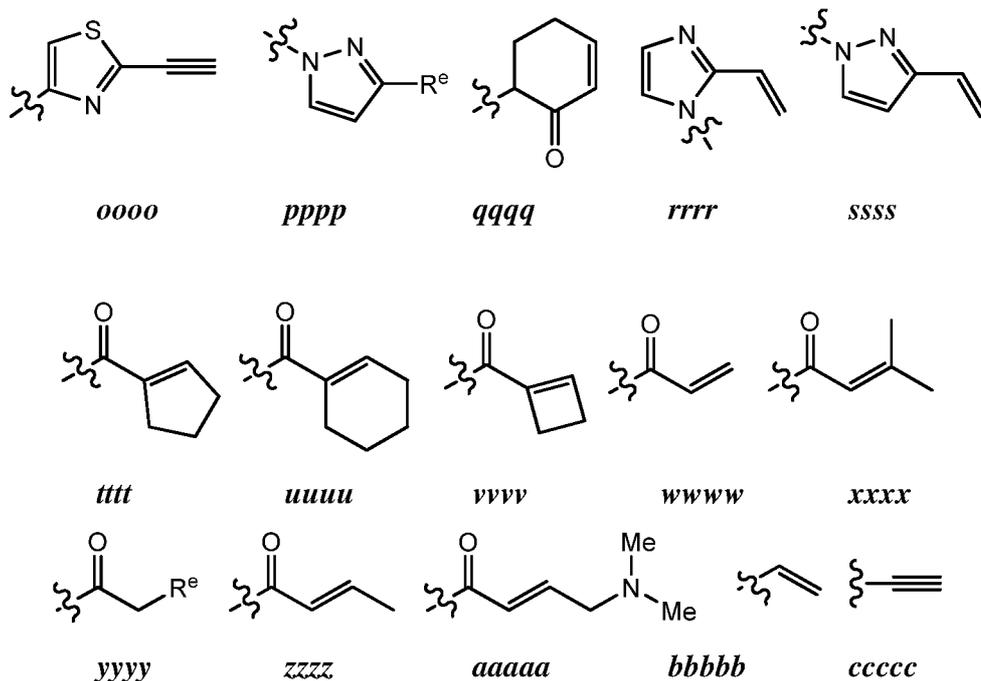
49. Соединение по п. 48, отличающееся тем, что L представляет собой ковалентную связь.

50. Соединение по любому из п.п. 47, 48 или 49, отличающееся тем, что Y выбран из:



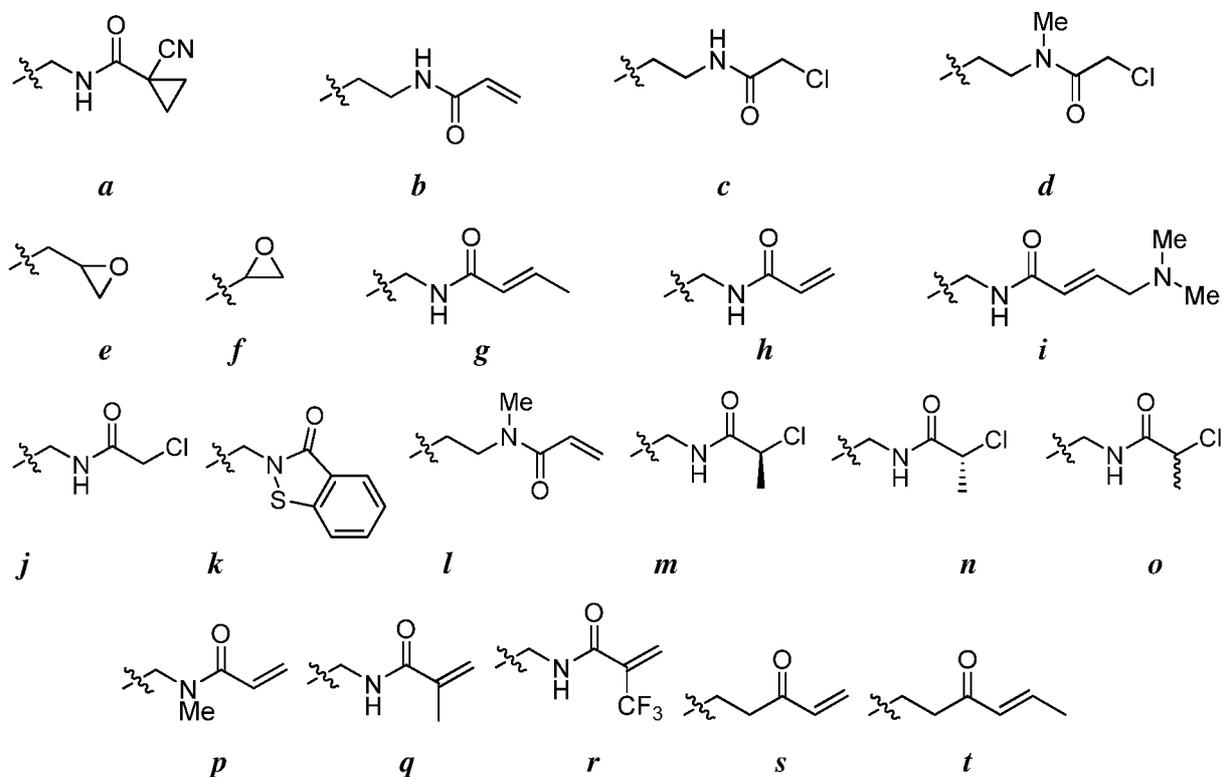


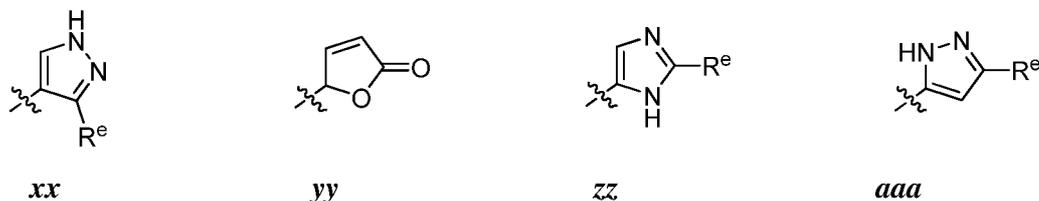
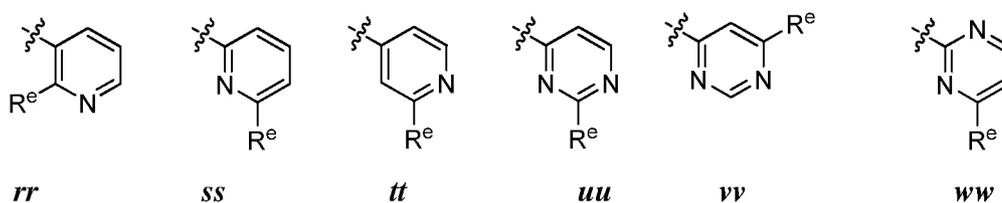
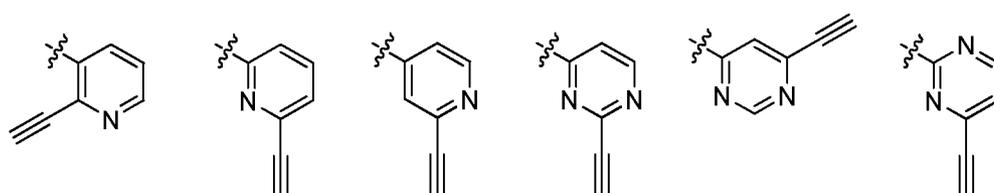
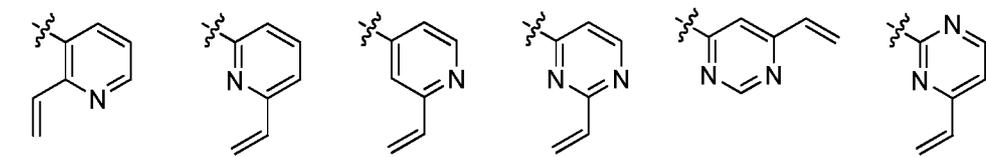
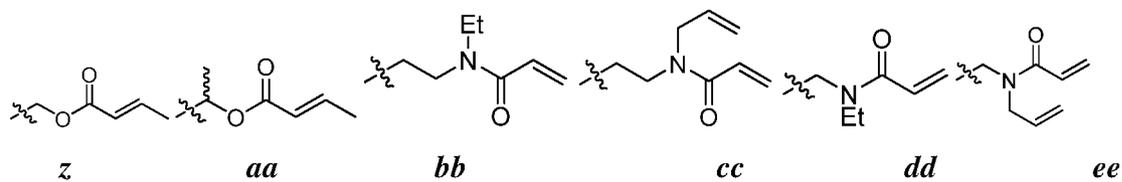
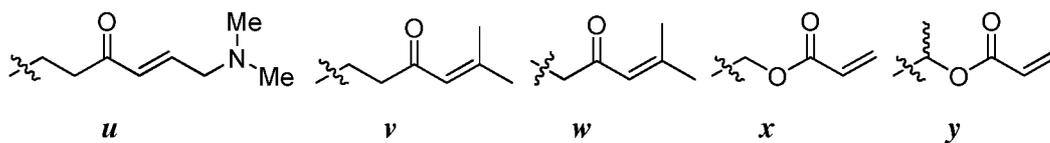


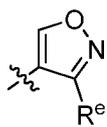


где каждый из R^e независимо выбран из галогена.

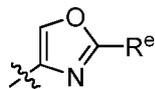
51. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R¹ выбран из:



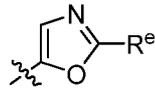




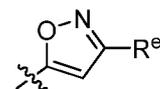
fff



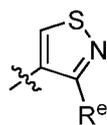
ggg



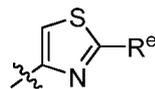
hhh



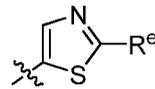
iii



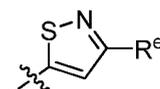
jjj



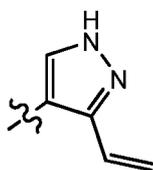
kkk



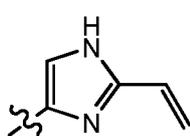
lll



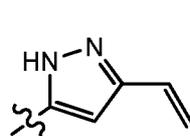
mmm



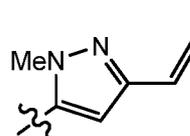
nnn



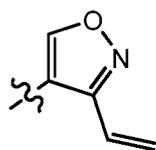
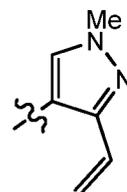
ooo



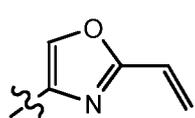
ppp



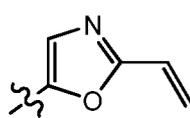
qqq



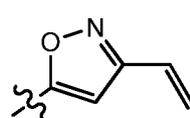
rrr



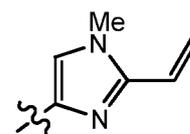
sss



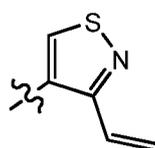
ttt



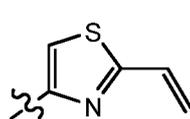
uuu



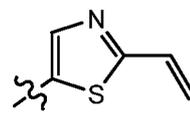
vvv



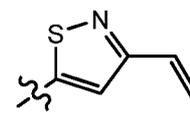
www



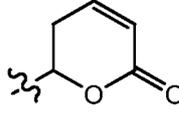
xxx



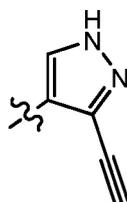
yyy



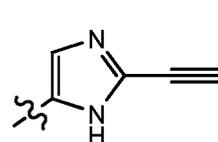
zzz



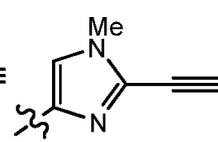
aaaa



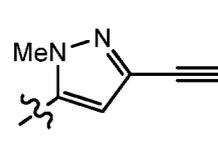
bbbb



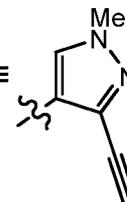
cccc



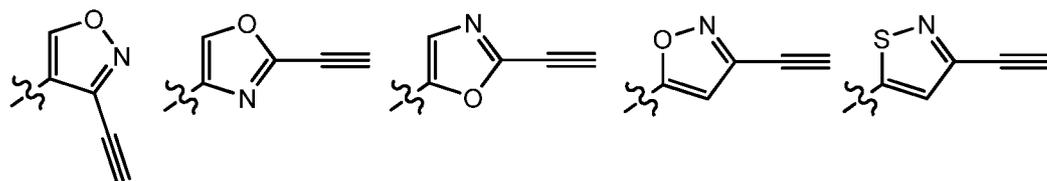
dddd



eeee



ffff



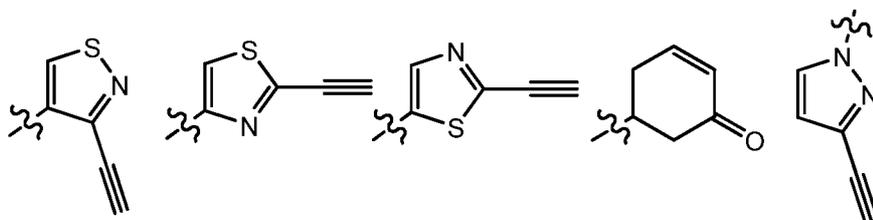
gggg

hhhh

iiii

jjjj

kkkk



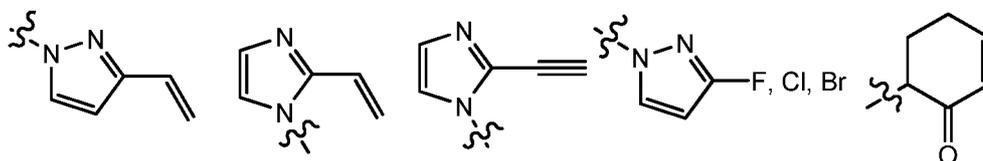
llll

mmmm

nnnn

oooo

pppp



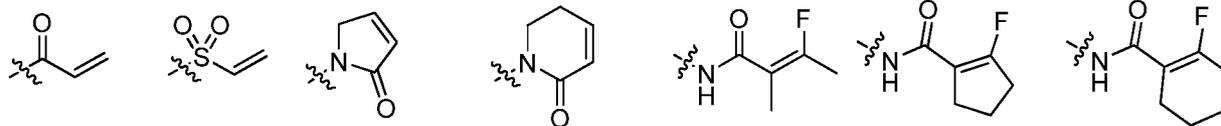
qqqq

rrrr

ssss

tttt

uuuu



vvvv

wwww

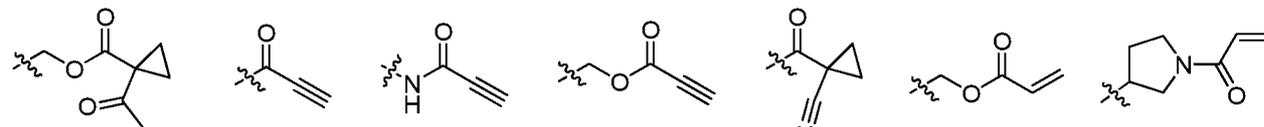
xxxx

yyyy

zzzz

aaaaa

bbbbb



cccc

ddddd

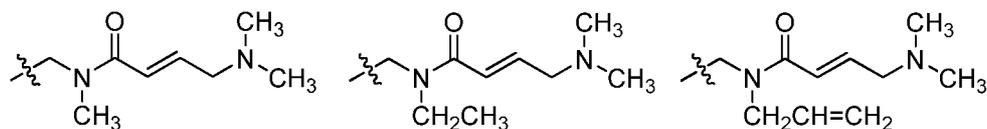
eeee

fffff

ggggg

hhhhh

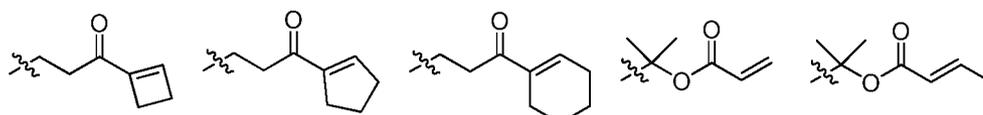
iiiii



jjjjj

kkkkk

lllll



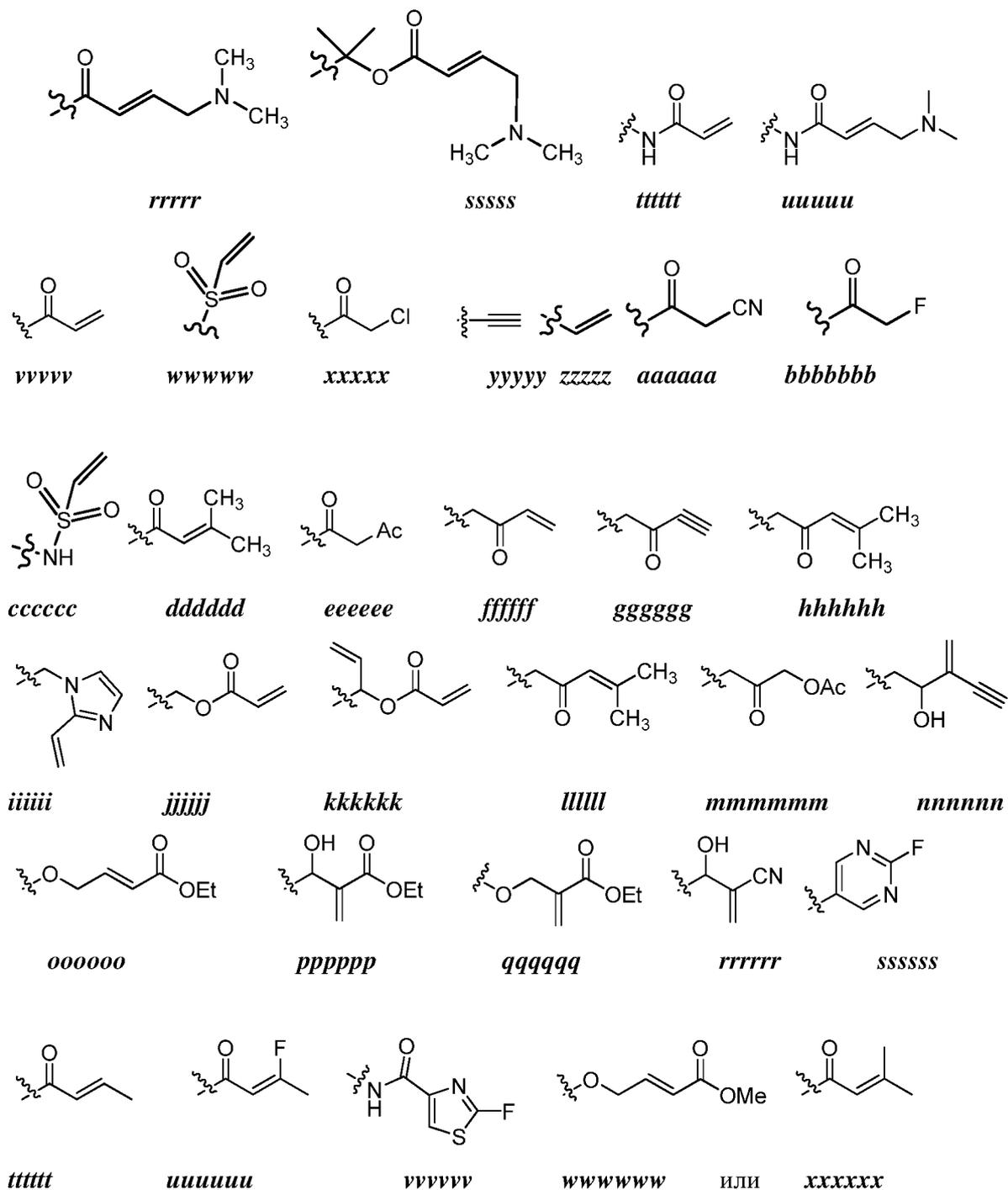
mmmmm

nnnnn

ooooo

ppppp

qqqqq



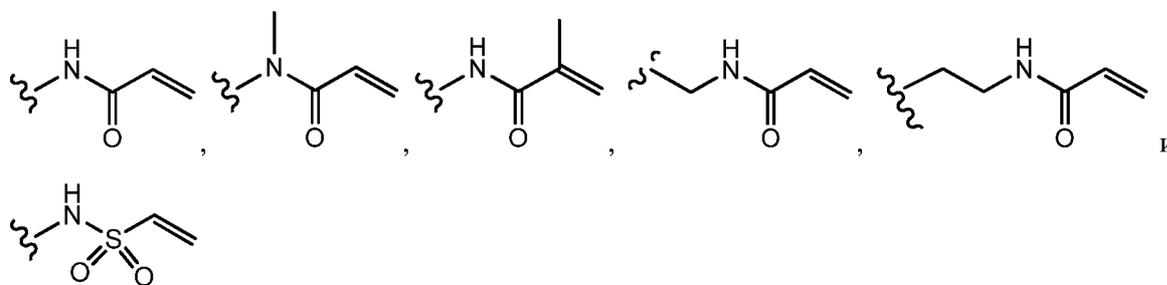
где каждый из R^c независимо представляет собой подходящую уходящую группу, NO₂, CN или оксо.

52. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой $-L-Y$, где:

L представляет собой ковалентную связь или бивалентную C_{1-8} насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную углеводородную цепь, где одно, два или три метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-N(R)SO_2-$, $-O-$, $-C(O)-$ или $-SO_2-$; и

Y представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, $N(R)_2$, NO_2 или CN.

53. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^1 выбран из:



54. Композиция, содержащая соединение по п. 1 и фармацевтически приемлемый адъювант, носитель или вещество-носитель.

55. Способ ингибирования активности FGFR4 или его мутанта у пациента или в биологическом образце, включающий стадию введения указанному пациенту или приведения указанного биологического образца в контакт с соединением по п. 1.

56. Способ по п. 55, отличающийся тем, что активность FGFR4 или его мутанта ингибируют необратимо.

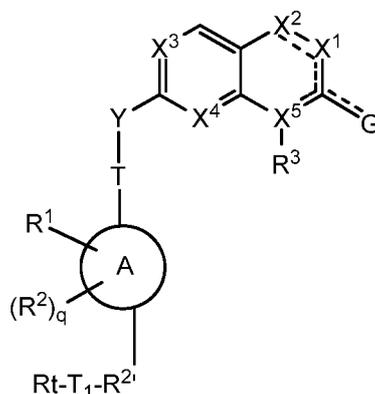
57. Способ по п. 56, отличающийся тем, что активность FGFR4 или его мутанта ингибируют необратимо при помощи ковалентной модификации Cys 552 в FGFR4.

58. Способ лечения заболевания, опосредованного FGFR4, у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту соединения по п. 1.

59. Способ по п. 58, отличающийся тем, что заболевание представляет собой гепатоцеллюлярную карциному.

60. Способ по п. 58, отличающийся тем, что заболевание представляет собой рабдомиосаркому, рак пищевода, рак груди, рак головы или рак шеи.

61. Соединение формулы **I-t**:



I-t

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^2 представляет собой бивалентный R^2 ;

T^1 представляет собой бивалентный связывающий фрагмент;

R^t представляет собой поддающийся обнаружению фрагмент;

X^1 представляет собой $-NR^4$, N, $-CR^4R^{4'}$ или $-CR^4$;

X^2 представляет собой $-NR^5$, N, $-CR^5R^{5'}$ или $-CR^5$;

X^3 представляет собой N или CR^6 ;

X^4 представляет собой N или CR^7 ;

X^5 представляет собой N, C или CH; где по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 или X^5 представляет собой N;

G представляет собой H, O, OR или $N(R)(R)$;

кольцо А представляет собой возможно замещенную группу, выбранную из фенила, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 7-10-членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца;

каждый из R независимо представляет собой водород или возможно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆ алифатической группы, фенила, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или

две группы R у одного атома азота совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 0-2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 4-7-членное гетероарильное кольцо, содержащее 0-4 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

R¹ представляет собой активную группу; где R¹ присоединен к атому, смежному с атомом, присоединенному к T;

каждый из R² независимо представляет собой -R, галоген, -галогеналкил, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R или -N(R)₂;

R³ представляет собой водород, C₂₋₆ алкенил, -W-Cu или C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил возможно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, -CN, оксо, -OR' или -C(O)O(C₁₋₆ алкила);

W отсутствует или представляет собой бивалентную C₁₋₃ алкиленовую цепь, возможно замещенную одним или более R'', и где одно метиленовое звено в W возможно заменено на -O-, -S- или -NR'-;

каждый из R' независимо представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

каждый из R'' независимо представляет собой галоген или C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил возможно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, оксо или $-OR'$;

Su представляет собой фенил, C_{3-7} циклоалкил или 3-7-членное моноциклическое или 5-10-членное бициклическое насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где Su возможно замещен 1-3 R^x ;

каждый из R^x независимо представляет собой H , $-CN$, оксо, $-NH_2$, C_{1-6} алкил, галоген, $-OR'$, $-N(R')_2$, $-NHC(O)(C_{1-6}$ алкил), $-C(O)N(R')_2$, $-C(O)O(C_{1-6}$ алкил), $-NHSO_2(C_{1-6}$ алкил) или $-SO_2N(R')_2$;

или R^3 отсутствует, если это запрещено валентностью;

каждый из R^4 и $R^{4'}$ независимо представляет собой водород или возможно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, которое возможно является мостиковым, 4-7-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 7-10-членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, которое возможно является мостиковым;

каждый из R^5 и $R^{5'}$ независимо представляет собой $-R$, галоген, $-OR$, $-SR$, $-CN$, $-NO_2$, $-SO_2R$, $-SOR$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRSO_2R$ или $-N(R)_2$;

Y представляет собой O или NR^a ;

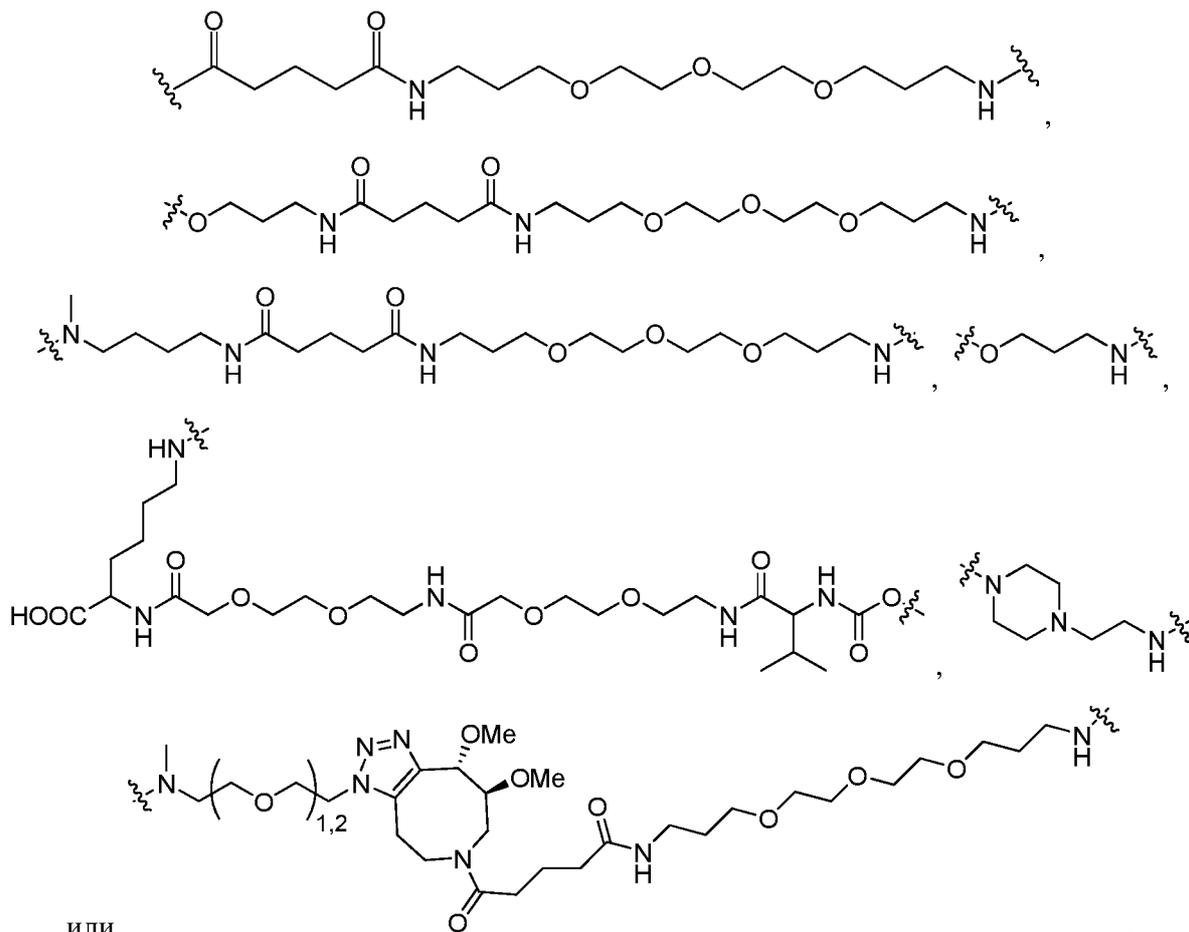
R^a представляет собой водород или возможно замещенную C_{1-6} алифатическую группу;

T представляет собой ковалентную связь или бивалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_{1-6} углеводородную цепь, в которой одно или более метиленовых звеньев возможно заменены на $-O-$, $-S-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-N(R)C(O)N(R)-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-N(R)SO_2-$ или $-N(R)SO_2N(R)-$;

q равняется 0-6; и

каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой $-R$, галоген, $-OR$, $-SR$, $-CN$, $-NO_2$, $-SO_2R$, $-SOR$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRSO_2R$ или $-N(R)_2$.

62. Соединение по п. 61, отличающееся тем, что T^1 выбран из:



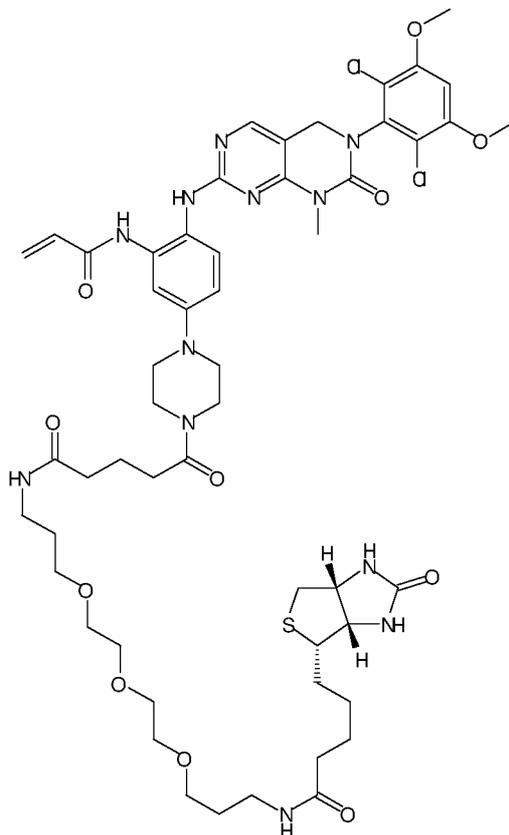
63. Соединение по п. 62, отличающееся тем, что R^1 представляет собой биотин.

64. Соединение по п. 62, отличающееся тем, что R^1 представляет собой сульфоксид биотина.

65. Соединение по п. 62, отличающееся тем, что R^1 представляет собой радиоактивный изотоп.

66. Соединение по п. 62, отличающееся тем, что R¹ представляет собой флуоресцентную метку.

67. Соединение по п. 62, имеющее структуру:



68. Конъюгат формулы А:

Cys552–модификатор–фрагмент ингибитора

А

где:

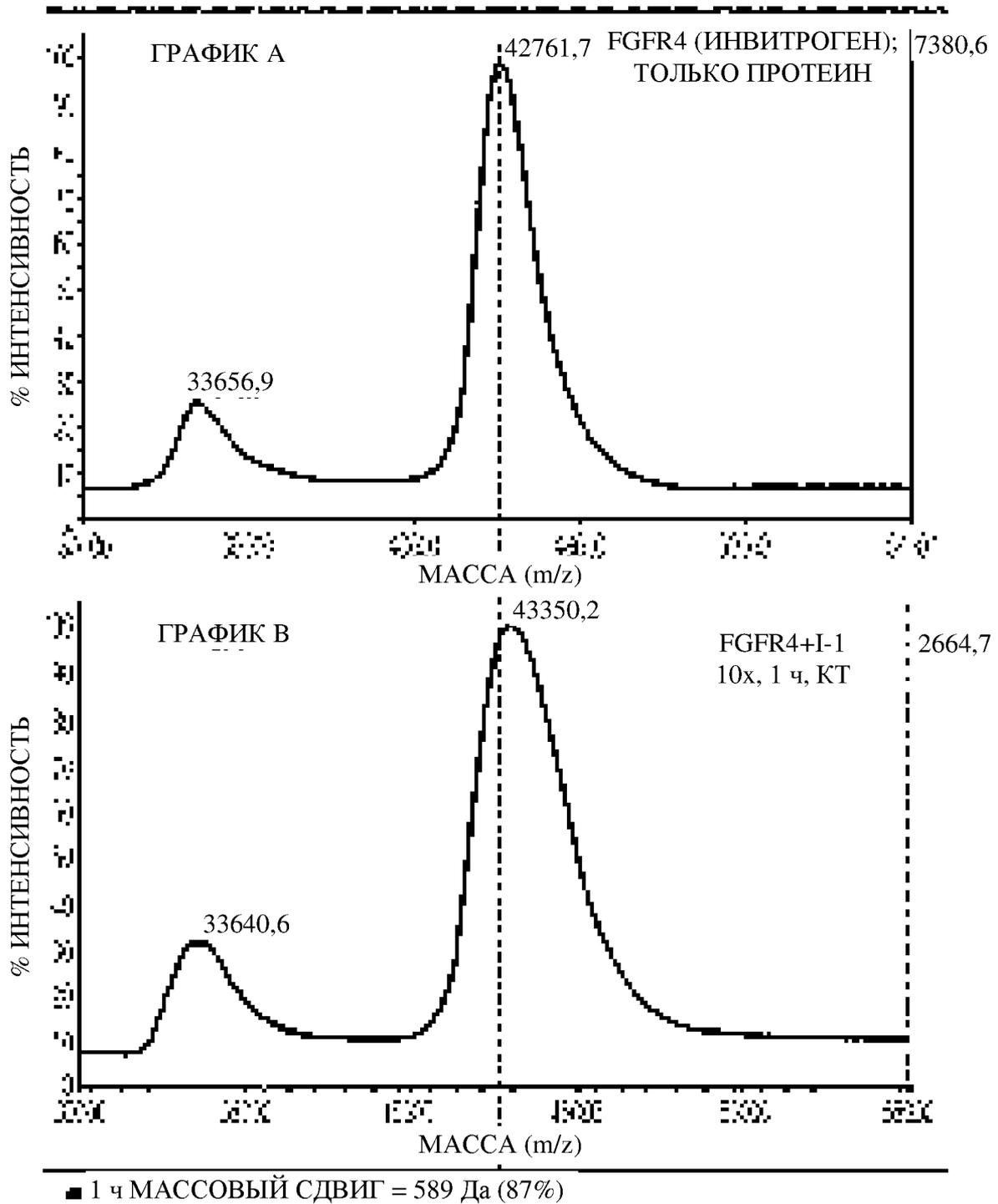
Cys552 представляет собой Cys552 в FGFR4;

модификатор представляет собой бивалентную группу, образованную в результате ковалентного связывания активной группы с Cys552 FGFR4 киназы;

активная группа представляет собой функциональную группу, способную ковалентно связываться с Cys552; и

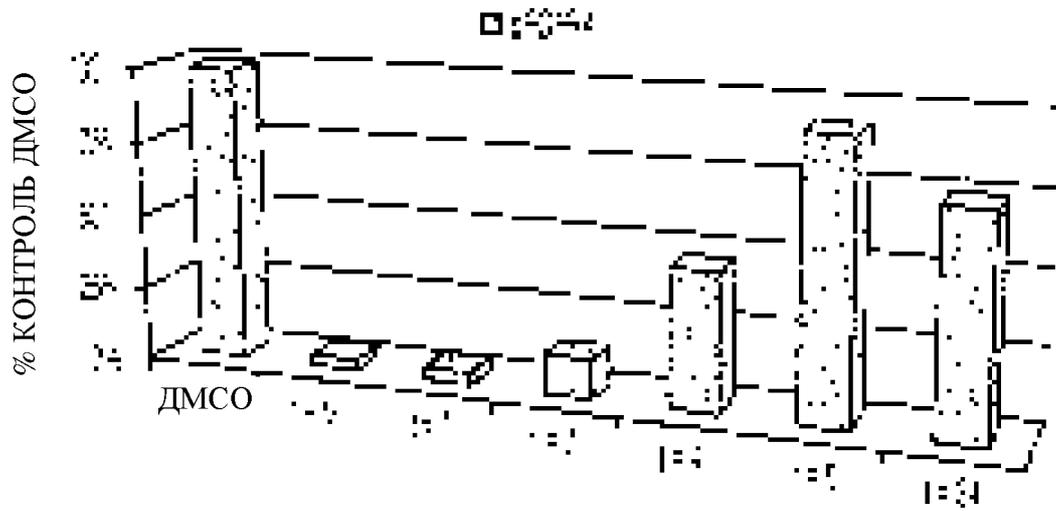
фрагмент ингибитора представляет собой фрагмент, который связывается в месте связывания FGFR4 киназы.

ИЗМЕНЕНИЕ МАССЫ FGFR4 ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ I-1



ФИГ. 1

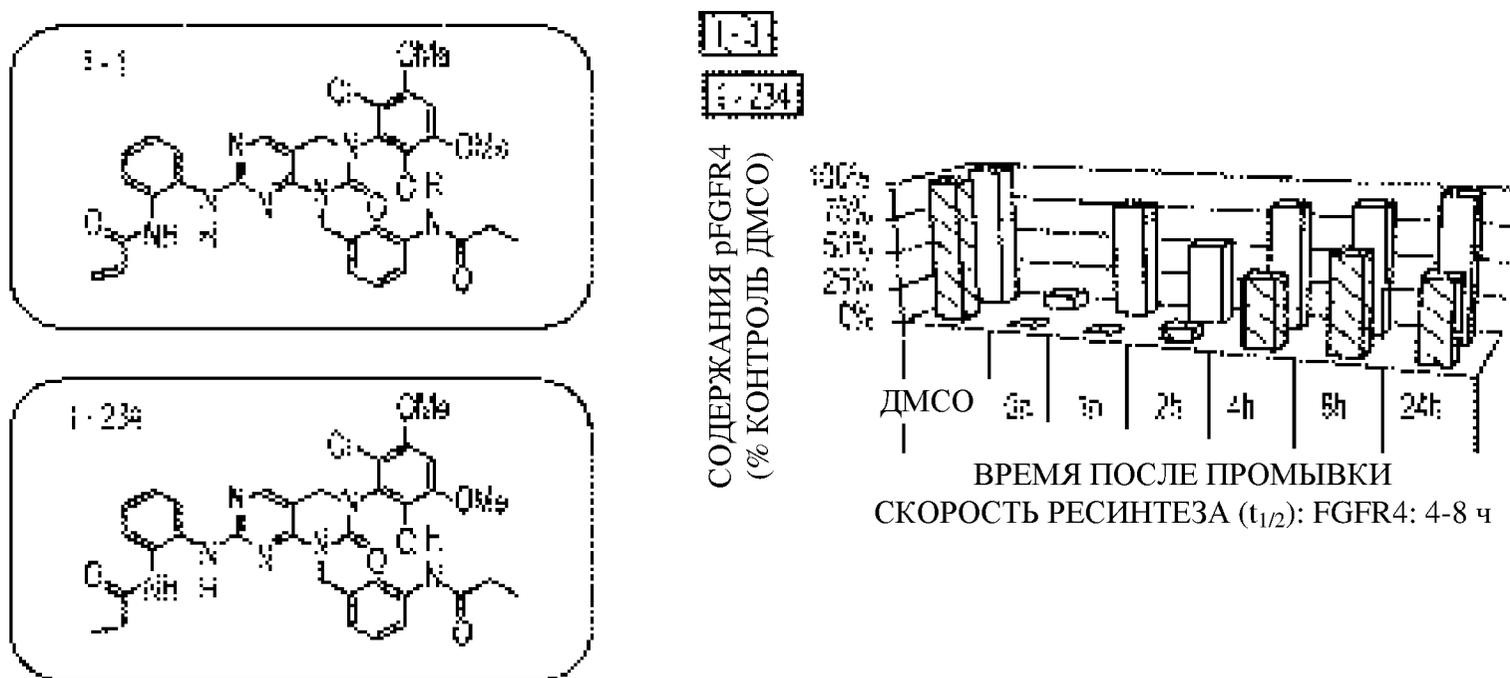
ДАННЫЕ ПО СМЫВАМ С I-69 В MDA (FGFR4)



СКОРОСТЬ РЕСИНТЕЗА ($t_{1/2}$): FGFR4: 4-8 ч
MDA: 2 мкМ

ФИГ. 2

I-1 ДЕМОНСТРИРУЕТ ДОЛГОСРОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ (PDA) СОГЛАСУЮЩЕЕСЯ СО СКОРОСТЬЮ ОБРАЩЕНИЯ FGFR4, ТОГДА КАК ОБРАТИМЫЙ АНАЛОГ I-234 НЕ ДЕМОНСТРИРУЕТ PDA



ФИГ. 3

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ АМИНОКИСЛОТ В FGFR4 (SEQ ID NO. 1)

10	20	30	40	50	60
MRLLLALLGV	LLSVPGPPVL	SLEASEEVEL	EPCLAPSLEQ	QEQLTVALG	QPVRLCCGRA
70	80	90	100	110	120
ERGGHWYKEG	SRLAPAGRVR	GWRGRLEIAS	FLPEDAGRYL	CLARGSMIVL	QNLTLITGDS
130	140	150	160	170	180
LTSSNDDEDP	KSHRDPSNRH	SYQQAPYWT	HPQRMBKKLH	AVPAGNTVKF	RCPAAGNPTP
190	200	210	220	230	240
TIRWLKDGQA	FHGENRIGGI	RLRHQHWSLV	MESVVPSDRG	TYTCLVENAV	GSIRYNYLLD
250	260	270	280	290	300
VLERSPHRPI	LQAGLPANTT	AVVGSDEVLL	CKVYSDAQPH	IQWLKHIVIN	GSSFGADGFP
310	320	330	340	350	360
YVQVLKTADI	NSSEVEVLYL	RNVSAEDAGE	YTCLAGNSIG	LSYQSAWLTV	LPEEDPTWTA
370	380	390	400	410	420
AAPEARYTDI	ILYASGSLAL	AVLLLLAGLY	RGQALHGRHP	RPPATVQKLS	RFPLARQFSL
430	440	450	460	470	480
ESGSSGKSSS	SLVRGVRLSS	SGPALLAGLV	SLDLPLDPLW	BFPRDRLVLG	KPLGEGCFGQ
490	500	510	520	530	540
VVRAEAFGMD	PARPDQASTV	AVKMLKDNAS	DKDLADLVSE	MEVMKLIGRH	KNIINLLGVC
550	560	570	580	590	600
TQEGPLYVIV	ECAAAGNLRE	FLRARRPPGP	DLSPDGPRSS	EGPLSFPVLV	SCAYQVARGM
610	620	630	640	650	660
QYLESRKCIH	RDLAARNVLV	TEDNVMKIAD	FGLARGVHHI	DYYKKTNGR	LPVKWMAPEA
670	680	690	700	710	720
LFDRVYTHQS	DVWSFGILLW	EIFTLGGSPY	PGIPVEELFS	LLREGHRMDR	PPHCPPELYG
730	740	750	760	770	780
LMRECWHAAP	SQRPTFKQLV	EALDKVLLAV	SEEYLDLRLT	FGPYSPSGGD	ASSTCSSSDS
790	800				
VFSHDPLPLG	SSSFPGSGV	QT			

ФИГ. 4