

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 044355

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2023.08.18

(21) Номер заявки  
201990851

(22) Дата подачи заявки  
2017.10.02

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 519/00 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 37/00 (2006.01)

(54) НОВЫЕ АНАЛОГИ КАРБАНУКЛЕОЗИДА, ЗАМЕЩЕННЫЕ МОНОЦИКЛИЧЕСКОЙ И БИЦИКЛИЧЕСКОЙ КОЛЬЦЕВОЙ СИСТЕМОЙ, ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ PRMT5

(31) 62/403,336; 17157785.1

(32) 2016.10.03; 2017.02.24

(33) US; EP

(43) 2019.09.30

(86) PCT/EP2017/074983

(87) WO 2018/065365 2018.04.12

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:  
Ву Тонгфей, Бремер Дирк, Беке Лейс,  
Букке Ан, Дилс Гастон Станислас  
Марселла (BE), Лосон Эдвард Чарльз  
(US), Мерпул Ливен, Панде Винет,  
Параде Маркус Корнелис Бернардус  
Катарина, Схепенс Вим Берт Грит  
(BE), Сунь Вэймэй (US), Тюринг  
Йоханнес Вильгельмус Йохн Ф.,  
Вьейвуа Марсель (BE)

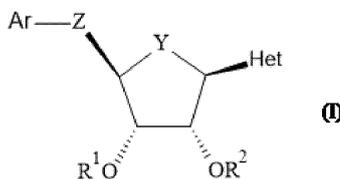
(74) Представитель:

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

(56) WO-A1-9640686  
WO-A2-2015200680  
WO-A1-2017032840

KUNG P P ET AL: "Design, synthesis, and biological evaluation of novel human 5'-deoxy-5'-methylthio adenosine phosphorylase (MTAP) substrates", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 15, no. 11, 2 June 2005 (2005-06-02), pages 2829-2833, XP025313694, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2005.03.107 [retrieved on 2005-06-02] table 2; compounds 16-18, 20

(57) Настоящее изобретение относится к новым аналогам карбануклеозида, замещенным моноциклической и бициклической кольцевой системой, формулы (I),



где переменные имеют значения, определенные в формуле изобретения. Соединения согласно настоящему изобретению являются пригодными в качестве ингибиторов PRMT5. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения в качестве активного ингредиента, а также к применению указанных соединений в качестве лекарственного препарата.

B1

044355

044355 B1

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым аналогам карбануклеозида, замещенным моноциклической и бициклической кольцевой системой, пригодным в качестве ингибиторов PRMT5. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения в качестве активного ингредиента, а также к применению указанных соединений в качестве лекарственного препарата.

### Предпосылки к созданию изобретения

PRMT5, также описанный как Hsl7, Jbp1, Skb1, Capsuleen или Dart5, является одной из основных метилтрансфераз, ответственных за моно- и симметричное диметилирование аргининов. Как оказалось, посттрансляционное метилирование аргинина на гистонах и не являющихся гистонами белках имеет решающее значение для множества биологических процессов, таких как организация генома, транскрипция, дифференциация, функционирование сплайсингосом, сигнальная трансдукция и регуляция развития клеточного цикла, дифференцировка стволовых клеток и Т-клеток [Stopa, N. et al., *Cell Mol Life Sci*, 2015. 72(11): p. 2041-59] [Geoghegan, V. et al., *Nat Comm*, 2015. 6: p. 6758]. PRMT5 многоклеточных животных образует функциональный комплекс с метилосомным белком 50 (MEP50), также называемым Wdr77, коактиватором андрогенового рецептора p44 и Valois. Как повышенный уровень белка PRMT5-MEP50, так и цитоплазматическое накопление вовлечены в онкогенез рака, и недавно была установлена их взаимосвязь с неблагоприятным клиническим исходом [Shilo, K. et al., *Diagn Pathol*, 2013. 8: p. 201]. Эксперименты по восстановлению клеток, которые направлены как на каталитическую, так и на каркасную функцию комплекса PRMT5-MEP50, помимо всесторонних ферментативных исследований доказали онкологическую связь между уровнем белка, локализацией и ферментативной функцией [Gu, Z. Et al., *Biochem J*, 2012. 446(2): p. 235-41] [Di Lorenzo, A. et. al., *FEBS Lett*, 2011. 585(13): p. 2024-31] [Chan-Penebre, E. et al., *Nat Chem Biol*, 2015. 11(6): p. 432-7]. Такая взаимосвязь превращает PRMT5 в важную мишень для низкомолекулярных лекарственных средств против рака и других заболеваний [Stopa, N. et al., *Cell Mol Life Sci*, 2015. 72(11): p. 2041-59].

PRMT5 является членом подсемейства PRMT II типа, который предусматривает использование S-аденозилметионина (SAM) для получения симметричного диметилированного аргинина на гистонах и не являющихся гистонами белковых субстратах и S-аденозилгомоцистеина (SAH). Кристаллическая структура гетеро-октамерного комплекса (PRMT5)<sub>4</sub> (MEP50)<sub>4</sub> человека, сокристаллизованного с SAH и гистоновым H4 пептидным субстратом, показала механизм метилирования и распознавания субстрата [Antonysamy, S. et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012. 109(44): p. 17960-5]. Регуляция активности PRMT5 происходит посредством огромного числа различных участников связывания, влияния на посттрансляционную модификацию, miRNA и субклеточной локализации.

Метилирование гистонов H2A и H4 на Arg3 и гистона H3 на Arg8 регулирует организацию хроматина для специфического подавления генных транскриптов, которые вовлечены в дифференцировку, трансформацию, прохождение клеточного цикла и подавление опухолей [Karkhanis, V. et al., *Trends Biochem Sci*, 2011. 36(12): p. 633-41]. Кроме того, опосредованное PRMT5 метилирование гистона H4 на Arg3 может способствовать связыванию гистона с ДНК-метилтрансферазой DNMT3A и метилированию ДНК для длительного сайленсинга гена [Zhao, Q. et al., *Nat Struct Mol Biol*, 2009. 16(3): p. 304-11].

Не связанное с гистонами метилирование может происходить либо в цитоплазме, либо в ядре, что зависит от клеточной локализации PRMT5. Метилирование Sm белков D1 и D3, которые требуются для сборки ядерной сплайсингосомы, происходит в цитоплазме как часть "метилосомы", содержащей PRMT5 [Friesen, W.J. et al., *Mol Cell Biol*, 2001. 21(24): p. 8289-300].

Дополнительные доказательства того, что PRMT5 вовлечен в сплайсинг, были представлены условным нокаутом PRMT5 в нейтральных стволовых клетках мыши. Клетки, в которых отсутствовал PRMT5, показали избирательное удержание интронов и пропускание экзонов со слабыми 5'-донорскими сайтами [Bezzi, M. et al., *Genes Dev*, 2013. 27(17): p. 1903-16].

Помимо участия в сплайсинге, PRMT5 оказывает влияние на ключевые пути, вовлеченные в дифференцировку клеток и гомеостаз, путем прямого метилирования ключевых узлов передачи сигнала подобно p53 [Jansson, M. et al., *Nat Cell Biol*, 2008. 10(12): p. 1431-9], EGFR [Hsu, J.M. et al., *Nat Cell Biol*, 2011. 13(2): p. 174-81], CRAF [Andreu-Perez, P. et al., *Sci Signal*, 2011. 4(190): p. ra58], PI3K/AKT [Wei, T.Y. et al., *Cell Signal*, 2014. 26(12): p. 2940-50], NFκB [Wei, H. et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013. 110(33): p. 13516-21].

Поскольку PRMT5 представляет собой одну из основных sym-Arg метилтрансфераз и вовлечен во множество клеточных процессов, повышенная экспрессия белка, похоже, является важным фактором в его онкогенности. Интересно, что трансляция PRMT5 при лимфоме из клеток мантийной зоны (MCL), по-видимому, регулируется miRNA. Хотя клетки MCL характеризуются меньшим количеством мРНК и более медленной скоростью транскрипции PRMT5, чем нормальные В-лимфоциты, уровень PRMT5 и метилирование H3R8 и H4R3 значительно увеличены [Pal, S. et al., *EMBO J*, 2007. 26(15): p. 3558-69]. Повторная экспрессия miRNA, при которой связывается участок 3'UTR PRMT5, снижает уровень белка PRMT5 [Wang, L. et al., *Mol Cell Biol*, 2008. 28(20): p. 6262-77]. Удивительно, что антисмысловая РНК prmt5 была обнаружена в гене prmt5 человека, что подтверждает гипотезу о специфичной регуляции

трансляции, а не о высоком уровне экспрессии мРНК [Stopa, N. et al., Cell Mol Life Sci, 2015. 72(11): p. 2041-59].

Хотя PRMT5 рассматривается как клинически подходящая мишень, пока что имеются опубликованные данные о весьма немногих селективных ингибиторах PRMT5. Совсем недавно был описан новый субнаномолярный сильный ингибитор PRMT5 (EPZ015666) с противоопухолевой активностью во множестве моделей ксенотрансплантатов MCL как первый химический реагент, подходящий для дополнительного подтверждения биологии PRMT5 и его роли при раке [Chan-Penebre, E. et al., Nat Chem Biol, 2015. 11 (6): p. 432-7].

Дальнейшая разработка специфичных низкомолекулярных ингибиторов PRMT5 может привести к новым химиотерапевтическим подходам для лечения рака.

В документах WO 2016135582 и US 20160244475 описаны замещенные производные нуклеозидов, пригодные в качестве противораковых средств.

В документе WO 2014100695A1 раскрыты соединения, пригодные для ингибирования активности PRMT5; также описаны способы применения соединений для лечения опосредованных PRMT5 нарушений.

В документе WO 2014100730A1 раскрыты ингибиторы PRMT5, содержащие дигидро- или тетрагидроизохинолин, и пути их применения.

В Devkota, K. et al., ACS Med Chem Lett, 2014. 5: p. 293-297 описывается синтез ряда аналогов природного продукта синефунгина и способность этих аналогов ингибировать EHMT1 и EHMT2.

В документе WO 2003070739 раскрыты частичные и полные агонисты аденозиновых рецепторов A1, их получение и их терапевтическое применение.

В документе WO 2012082436 раскрыты соединения и композиции в качестве модуляторов метилтрансфераз гистонов и для лечения заболеваний, вызванных модуляцией активности метилтрансфераз гистонов.

В документе WO 2014100719 раскрыты ингибиторы PRMT5 и их применения.

В документе WO 03074083 раскрыты комбинированные терапевтические средства, которые селективно уничтожают дефицитные по метилтиоаденозинфосфорилазе клетки. Аналоги МТА описаны в данном документе в качестве антитоксичных средств.

В Rung, P.-P. et al., Bioorg Med Chem Lett, 2005. 15: p. 2829-2833 описаны структура, синтез и биологическая оценка новых субстратов 5'-дезоксид-5'-метилтиоаденозинфосфорилазы (МТАР) человека.

В документе WO 201207 5500 раскрыты модуляторы метилтрансферазы гистонов, представляющие собой 7-деазапурин.

В документе WO 2014035140 раскрыты соединения и композиции для модуляции активности метилтрансферазы гистонов.

В документе WO 2015200680 описаны ингибиторы PRMT5 и их применения.

В документе WO 9640686 описаны гетероциклические замещенные циклопентановые соединения и способы применения таких соединений для ингибирования аденозинкиназы.

WO 2017032840 относится к новым аналогам нуклеозидов, замещенным 6-6-бициклическим ароматическим кольцом, пригодным в качестве ингибиторов PRMT5.

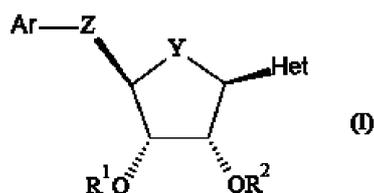
Таким образом, существует острая необходимость в новых ингибиторах PRMT5, за счет которых обеспечивается открытие новых путей для лечения или предупреждения рака, такого как, например, лимфома из клеток мантийной зоны. Следовательно, целью настоящего изобретения является обеспечение таких соединений.

Соединения по настоящему изобретению являются структурно отличными и могут характеризоваться улучшенными свойствами, такими как, например, повышенная эффективность, или улучшенная фармакокинетика (ПК) и пероральная биодоступность, по сравнению с соединениями, раскрытыми в предшествующем уровне техники.

#### **Краткое описание изобретения**

Было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению применимы в качестве ингибиторов PRMT5. Соединения в соответствии с настоящим изобретением и их композиции могут быть пригодными для лечения или предупреждения, в частности для лечения, заболеваний, таких как заболевание крови, нарушения обмена веществ, аутоиммунные нарушения, рак, воспалительные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, нейродегенеративные заболевания, панкреатит, полиорганная недостаточность, заболевания почек, агрегация тромбоцитов, недостаточная подвижность сперматозоидов, отторжение трансплантата, отторжение ткани, повреждения легких и подобные.

Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I):



$R^1$  представляет собой водород;

$R^2$  представляет собой водород;

Y представляет собой  $-\text{CH}_2-$ ;

Z представляет собой  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CHR}^{5i}-$ ,  $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ ,  $-\text{CR}^{5c}=\text{CR}^{5d}-$ ,  $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ ,  $-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$  или  $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ ;

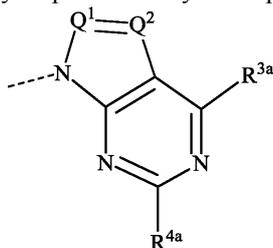
каждый из  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$ ,  $R^{5d}$ ,  $R^{5e}$ ,  $R^{5f}$ ,  $R^{5g}$ ,  $R^{5h}$  и  $R^{5i}$  независимо представляет собой водород или  $\text{C}_{1-4}$ алкил;

X представляет собой  $-\text{O}-$ ;

Ar представляет собой 9-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из 6-членного кольца, конденсированного с 5-членным кольцом, содержащую один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом указанное 9-членное бициклическое ароматическое кольцо присоединено к остальной части молекулы посредством атома углерода кольца 5- или 6-членного кольца или атома азота кольца 5-членного кольца;

Ar необязательно замещен по атомам углерода всего одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, оксо,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила и  $\text{C}_{1-4}$ алкила; и, если возможно, Ar необязательно замещен по одному атому N одним  $\text{C}_{1-4}$ алкилом;

Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему (a-1):



(a-1)

$R^{3a}$  представляет собой галоген,  $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$  или  $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил;

$R^{7a}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой водород или  $\text{C}_{1-4}$ алкил;

$R^{4a}$  представляет собой водород;

$Q^1$  представляет собой  $\text{CR}^{6a}$ ;

$Q^2$  представляет собой  $\text{CR}^{6b}$ ;

$R^{6a}$  и  $R^{6b}$  представляют собой водород или галоген;

и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения.

Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений по настоящему изобретению и к фармацевтическим композициям, содержащим их.

Было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению ингибируют PRMT5 сами по себе или могут подвергаться метаболизму в (более) активную форму *in vivo* (пролекарства) и, таким образом, могут быть пригодными для лечения или предупреждения, в частности для лечения, заболеваний, таких как заболевание крови, нарушения обмена веществ, аутоиммунные нарушения, рак, воспалительные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, нейродегенеративные заболевания, панкреатит, полиорганная недостаточность, заболевания почек, агрегация тромбоцитов, недостаточная подвижность сперматозоидов, отторжение трансплантата, отторжение ткани, повреждения легких и подобные.

Из вышеупомянутой фармакологии соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов следует, что они могут быть подходящими для применения в качестве лекарственного препарата.

В частности, соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли присоединения и сольваты могут быть подходящими для лечения или предупреждения, в частности для лечения, любого из заболеваний или состояний, указанных ранее или далее в данном документе, в частности рака.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов для получения лекарственного препарата для ингибирования PRMT5, для лечения или предупреждения любого из заболеваний или состояний, указанных ранее или далее в данном документе, в частности рака.

Настоящее изобретение будет описано далее. Различные аспекты настоящего изобретения более

подробно определены в следующих разделах. Каждый аспект, определенный таким образом, можно комбинировать с любым другим аспектом или аспектами, если явно не указано обратное. В частности, любой признак, указанный как являющийся предпочтительным или преимущественным, можно комбинировать с любым другим признаком или признаками, указанными как являющиеся предпочтительными или преимущественными.

### Подробное описание

При описании соединений по настоящему изобретению используемые термины следует толковать в соответствии со следующими определениями, если в контексте не указано иное.

Если какая-либо переменная встречается более одного раза в любом компоненте или любой формуле (например, в формуле (I)), то ее определение в каждом случае является независимым от ее определения в каждом отличном случае.

Предполагается, что термин "замещенный" во всех случаях использования в настоящем изобретении означает, если иное не указано или явно не следует из контекста, что один или несколько атомов водорода, в частности, от 1 до 3 атомов водорода, предпочтительно 1 или 2 атома водорода, более предпочтительно 1 атом водорода, при атоме или радикале, обозначенном с использованием выражения "замещенный", заменены выбранным из указанной группы, при условии, что не превышает нормальная валентность, и что в результате замещения образуется химически стабильное соединение, т. е. соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси до пригодной степени чистоты и составление в терапевтическое средство.

Если при фрагменте находятся два или более заместителей, то они могут, если иное не указано или явно не следует из контекста, заменять атомы водорода при одном и том же атоме или они могут заменять атомы водорода при разных атомах во фрагменте.

Приставка "C<sub>x-y</sub>" (где x и y представляют собой целые числа), используемая в данном документе, относится к числу атомов углерода в данной группе. Таким образом, C<sub>1-4</sub>алкильная группа содержит от 1 до 4 атомов углерода, C<sub>1-3</sub>алкильная группа содержит от 1 до 3 атомов углерода и т.д.

Термин "галоген" в качестве группы или части группы является общим названием для фтора, хлора, брома, йода, если иное не указано или явно не следует из контекста.

Термин "C<sub>1-4</sub>алкил" в качестве группы или части группы относится к углеводородному радикалу формулы C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>, где n представляет собой число в диапазоне от 1 до 4. C<sub>1-4</sub>алкильные группы содержат от 1 до 4 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 3 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 2 атомов углерода. C<sub>1-4</sub>алкильные группы могут быть линейными или разветвленными и могут быть замещенными, как указано в данном документе. Если в данном документе используется нижний индекс после атома углерода, то нижний индекс означает число атомов углерода, которое может содержать названная группа.

C<sub>1-4</sub>алкил включает все линейные или разветвленные алкильные группы с 1-4 атомами углерода и, следовательно, включает метил, этил, n-пропил, изопропил, 2-метилэтил, бутил и его изомеры (например, n-бутил, изобутил и трет-бутил) и т.п.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что термин 'C<sub>1-4</sub>алкокси' или 'C<sub>1-4</sub>алкилокси' в качестве группы или части группы относится к радикалу, характеризующемуся формулой -OR<sup>c</sup>, где R<sup>c</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил. Неограничивающие примеры подходящего C<sub>1-4</sub>алкилокси включают метилокси (также метокси), этилокси (также этокси), пропилокси, изопропилокси, бутилокси, изобутилокси, втор-бутилокси и трет-бутилокси.

Термин "C<sub>2-4</sub>алкенил", используемый в данном документе в качестве группы или части группы, представляет собой линейную или разветвленную углеводородную группу, содержащую от 2 до 4 атомов углерода и содержащую двойную связь углерод-углерод, такую как без ограничения этенил, пропенил, бутенил, 1-пропен-2-или т.п.

Термин "C<sub>2-6</sub>алкенил", используемый в данном документе в качестве группы или части группы, представляет собой линейную или разветвленную углеводородную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода и содержащую двойную связь углерод-углерод, такую как без ограничения этенил, пропенил, бутенил, пентенил, 1-пропен-2-ил, гексенил и т.п.

Термин "C<sub>3-6</sub>циклоалкил", используемый в данном документе в качестве группы или части группы, представляет собой циклические насыщенные углеводородные радикалы, содержащие от 3 до 6 атомов углерода, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Термин "C<sub>5-6</sub>циклоалкил", используемый в данном документе в качестве группы или части группы, представляет собой циклические насыщенные углеводородные радикалы, содержащие от 5 до 6 атомов углерода, такие как циклопентил или циклогексил.

Термин "оксо" означает группу с двойной связью (=O), присоединенную в качестве заместителя.

В случае если Z представляет собой -X-CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, то предполагается, что X прикреплен к Ag.

В случае если Z представляет собой -CR<sup>5c</sup>=CR<sup>5d</sup>, то предполагается, что атом C с заместителем R<sup>5c</sup> прикреплен к Ag.

В случае если Z представляет собой -CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>, то предполагается, что атом C с заместителями R<sup>5e</sup> и R<sup>5g</sup> прикреплен к Ag.

В случае если  $Z$  представляет собой  $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ , то предполагается, что атом  $C$  с заместителями  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  прикреплен к  $Ar$ .

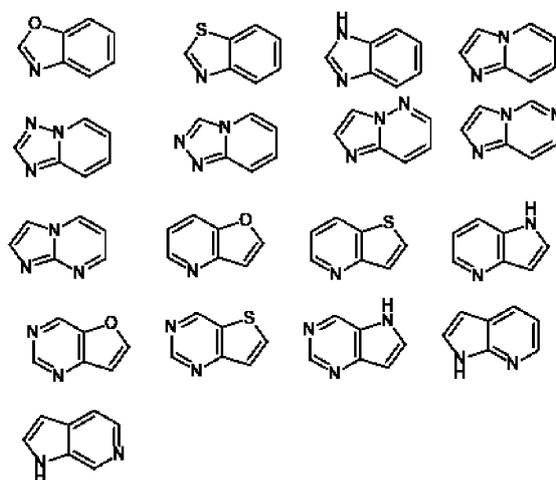
Для специалиста в данной области техники будет очевидно, что, если иное не указано или не ясно из контекста, заместитель при 4-7-членном моноциклическом ароматическом кольце, содержащем один, два или три гетероатома (как в определении  $R^{13}$ ) (неограничивающими примерами являются пирролил, пиридинил, фуранил и т.д.), может заменять любой атом водорода при атоме углерода кольца или, если возможно, при атоме азота кольца (в таком случае водород при атоме азота можно заменять заместителем).

4-7-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома (как в определении  $R^{13}$ ), в случае необходимости может быть прикреплено к остальной части молекулы формулы (I) посредством любого доступного атома углерода или атома азота кольца, если не указано иное.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что типичные 4-7-членные моноциклические ароматические кольца будут представлять собой 5- или 6-членные моноциклические ароматические кольца, такие как, например, пирролил, пиридинил, фуранил и т.п.

В случае если  $Ar$  представляет собой имидазол, он может быть присоединен к остальной части молекулы посредством атома углерода кольца или атома азота кольца.

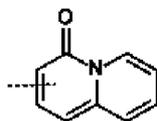
Неограничивающие примеры группы  $Ar$ , представляющей собой 9-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из 6-членного кольца, конденсированного с 5-членным кольцом, содержащую один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из  $O$ ,  $S$  и  $N$ , представляют собой



при этом указанное 9-членное бициклическое ароматическое кольцо присоединено к остальной части молекулы посредством атома углерода кольца 5- или 6-членного кольца или атома азота кольца 5-членного кольца;

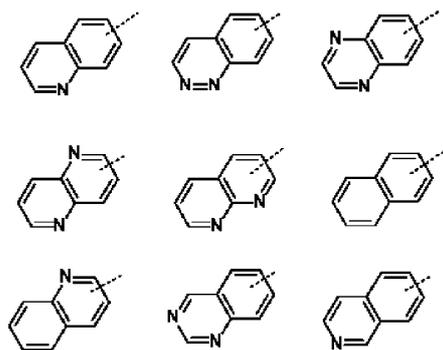
каждый из которых необязательно замещен согласно любому из вариантов осуществления.

В случае если  $Ar$  представляет собой 10-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных 6-членных колец, где атом азота заменяет один из двух атомов углерода, общих для двух конденсированных колец в группе  $Ar$ , то карбонильная группа находится в указанной бициклической ароматической кольцевой системе, проиллюстрированной посредством показанной ниже структуры,



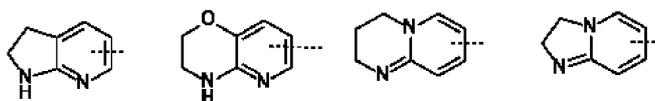
которая необязательно замещена согласно любому из вариантов осуществления. Должно быть понятно, что этот пример является неограничивающим.

Другие неограничивающие примеры группы  $Ar$ , представляющей собой 10-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных 6-членных колец, где необязательно 1 или 2 атома углерода кольца заменены атомом азота, показаны ниже:



каждый из которых необязательно замещен согласно любому из вариантов осуществления.

Неограничивающие примеры группы Ar, представляющей собой конденсированную бициклическую, частично ароматическую кольцевую систему, которая присоединена к ароматическому кольцу посредством линкера Z, показаны ниже:



каждый из которых необязательно замещен согласно любому из вариантов осуществления.

Во всех случаях, когда заместители представлены химической структурой,

" --- "

означает связь для присоединения к остальной части молекулы формулы (I).

Будет очевидно, что линии, проведенные от заместителей к кольцевым системам, указывают на то, что связь может быть присоединена к любому из подходящих атомов кольца, если иное не указано или явно не следует из контекста.

Термин "субъект", используемый в данном документе, относится к животному, предпочтительно к млекопитающему (например, к кошке, собаке, примату или человеку), более предпочтительно к человеку, которое является или являлось объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

Термин "терапевтически эффективное количество", используемый в данном документе, означает такое количество активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или медицинский ответ в системе тканей у животного или человека, который стремится получить исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист, что включает облегчение или купирование симптомов заболевания или нарушения, лечение которого осуществляют.

Предполагается, что термин "композиция" охватывает продукт, содержащий определенные ингредиенты в определенных количествах, а также любой продукт, который получают, непосредственно или опосредованно, из комбинаций определенных ингредиентов в определенных количествах.

Предполагается, что термин "лечение", используемый в данном документе, обозначает все способы, которые могут предусматривать замедление, нарушение, подавление или прекращение развития заболевания, но необязательно означает полное устранение всех симптомов.

Подразумевается, что термин "соединения по (настоящему) изобретению", используемый в данном документе, включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли присоединения и сольваты.

Некоторые соединения формулы (I) могут также существовать в их таутомерной форме. Термин "таутомер" или "таутомерная форма" относится к структурным изомерам с разными значениями энергии, которые являются взаимопревращаемыми вследствие низкого энергетического барьера. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) предусматривают взаимопревращение вследствие миграции протона, такие как кето-енольная и имин-енаминная изомеризация. Валентные таутомеры предусматривают взаимопревращения посредством перегруппировки некоторых электронов связи.

Предполагается, что такие формы, ввиду того, что они могут существовать, хотя явно и не показаны в вышеприведенной формуле (I), включены в объем настоящего изобретения.

Любая химическая формула, используемая в данном документе, связи в которой показаны только в виде сплошных линий, а не в виде сплошных клиновидных или пунктирных клиновидных связей, или иным образом показанная как имеющая конкретную конфигурацию (например, R, S) вокруг одного или нескольких атомов, предусматривает каждый возможный стереоизомер или смесь двух или более стереоизомеров. Если стереохимия любого конкретного хирального атома не определена в структурах, показанных в данном документе, тогда рассматриваются все стереоизомеры, и они включаются как соединения по настоящему изобретению либо в виде чистого стереоизомера, либо в виде смеси двух или более стереоизомеров.

Выше и ниже в данном документе подразумевается, что термин "соединение формулы (I)" включает

его стереоизомеры и таутомерные формы. Однако, если стереохимия, как отмечено в предыдущем абзаце, указана с помощью связей, которые представлены в виде сплошных клиновидных или пунктирных клиновидных связей или иным образом показаны как имеющие конкретную конфигурацию (например, R, S), то таким образом указан и определен данный стереоизомер. Будет ясно, что это также относится к подгруппам формулы (I).

Из этого следует, что одно соединение может по возможности существовать как в стереоизомерной, так и в таутомерной форме.

Термины "стереоизомеры", "стереоизомерные формы" или "стереохимически изомерные формы" выше или ниже в данном документе используют взаимозаменяемо.

Энантиомеры представляют собой стереоизомеры, которые являются не совпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга. Смесь пары энантиомеров 1:1 представляет собой рацемат или рацемическую смесь.

Атропизомеры (или атропоизомеры) представляют собой стереоизомеры, которые имеют конкретную пространственную конфигурацию, образованную в результате ограничения вращения вокруг одинарной связи вследствие значительного стерического затруднения. Предполагается, что все атропизомерные формы соединений формулы (I) включены в объем настоящего изобретения.

Диастереомеры (или диастереоизомеры) представляют собой стереоизомеры, которые не являются энантиомерами, т.е. они не соотносятся как зеркальные отображения. Если соединение содержит двойную связь, то заместители могут находиться в E- или Z-конфигурации. Заместители при двухвалентных циклических (частично) насыщенных радикалах могут находиться либо в цис-, либо в транс-конфигурации; например, если соединение содержит двузамещенную циклоалкильную группу, то заместители могут находиться в цис- или транс-конфигурации. Таким образом, настоящее изобретение включает энантиомеры, атропизомеры, диастереомеры, рацематы, E-изомеры, Z-изомеры, цис-изомеры, транс-изомеры и их смеси во всех случаях, когда это возможно с химической точки зрения.

Значения всех этих терминов, т.е. энантиомеров, атропизомеров, диастереомеров, рацематов, E-изомеров, Z-изомеров, цис-изомеров, транс-изомеров и их смесей, известны специалисту в данной области техники.

Абсолютную конфигурацию определяют согласно системе Кана-Ингольда-Прелога. Конфигурацию при асимметрическом атоме определяют либо как R, либо как S. Выделенные стереоизомеры, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут обозначаться как (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскость поляризации света. Например, выделенные энантиомеры, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут обозначаться как (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскость поляризации света.

Если указан конкретный стереоизомер, это означает, что данный стереоизомер практически не содержит других стереоизомеров, т.е. связан с менее 50%, предпочтительно с менее 20%, более предпочтительно с менее 10%, еще более предпочтительно с менее 5%, в частности, с менее 2% и наиболее предпочтительно с менее 1% других стереоизомеров. Таким образом, если соединение формулы (I), например, указано как (R), то это означает, что соединение практически не содержит изомера (S); если соединение формулы (I), например, указано как E, то это означает, что соединение практически не содержит изомера Z; если соединение формулы (I), например, указано как цис-, то это означает, что соединение практически не содержит транс-изомера.

Для терапевтического применения соли соединений формулы (I) и их сольваты являются такими, противоион которых является фармацевтически приемлемым. Однако соли кислот и оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут находить применение, например, при получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения. Все соли, независимо от того, являются ли они фармацевтически приемлемыми или нет, включены в объем настоящего изобретения.

Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислоты и соли присоединения основания. Такие соли можно получить с помощью традиционных способов, например, при реакции формы свободной кислоты или свободного основания с одним или несколькими эквивалентами соответствующих кислоты или основания, необязательно в растворителе или в среде, в которой соль является нерастворимой, с последующим удалением указанного растворителя или указанной среды с применением стандартных методик (например, *in vacuo*, с помощью сублимационной сушки или фильтрации). Соли также можно получить путем обмена противоиона соединения по настоящему изобретению в форме соли с другим противоионом, например, с применением подходящей ионообменной смолы.

Предполагается, что фармацевтически приемлемые соли присоединения, упоминаемые выше или ниже в данном документе, включают терапевтически активные нетоксичные формы солей присоединения кислоты и основания, которые могут образовывать соединения формулы (I) и их сольваты.

Соответствующие кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как галогеноводородные кислоты, например, хлористоводородная или бромистоводородная кислота, серная, азотная, фосфорная и подобные кислоты; или органические кислоты, такие как, например, уксусная, пропановая, гидроксипропановая, молочная, пировиноградная, щавелевая (т.е. этандиовая), малоновая, янтарная (т.е. бутандиовая кислота), малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этан-

сульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, цикламовая, салициловая, п-аминосалициловая, памовая и подобные кислоты. И наоборот, указанные формы солей можно превратить путем обработки соответствующим основанием в форму свободного основания.

Соединения формулы (I) и их сольваты, содержащие кислотный протон, также можно превратить в формы их нетоксичных солей присоединения металла или амина путем обработки соответствующими органическими и неорганическими основаниями.

Соответствующие основные формы солей включают, например, соли аммония, соли щелочных и щелочно-земельных металлов, например, соли лития, натрия, калия, магния, кальция и т.п., соли с органическими основаниями, например, с первичными, вторичными и третичными алифатическими и с ароматическими аминами, такими как метиламин, этиламин, пропиламин, изопрпиламин, четыре изомера бутиламина, диметиламин, диэтиламин, диэтанолламин, дипропиламин, диизопрпиламин, ди-н-бутиламин, пирролидин, пиперидин, морфолин, триметиламин, триэтиламин, трипропиламин, хиноклидин, пиридин, хинолин и изохинолин; бензатиновые, N-метил-О-глюкаминовые, гидрабаминоые соли и соли с аминокислотами, такими как, например, аргинин, лизин и т.п. И наоборот, солевую форму можно превратить путем обработки кислотой в форму свободной кислоты.

Для целей настоящего изобретения пролекарства также включены в объем настоящего изобретения.

Термин "пролекарство" соответствующего соединения по настоящему изобретению включает любое соединение, которое после перорального или парентерального введения, в частности перорального введения, метаболизируется *in vivo* с образованием данного соединения в экспериментально определяемом количестве и в течение предварительно определенного времени (например, в течение интервала между приемом доз от 6 до 24 часов (т.е. при приеме доз от одного до четырех раз в сутки)). Во избежание неоднозначности толкования, термин "парентеральное" введение включает все формы введения, отличные от перорального введения, в частности, внутривенную (IV), внутримышечную (IM) и подкожную (SC) инъекцию.

Пролекарства можно получить путем модификации присутствующих в соединении функциональных групп таким образом, что данные результаты модификации расщепляются *in vivo*, когда такое пролекарство вводят субъекту-млекопитающему. Модификации обычно получают путем синтеза исходного соединения с заместителем пролекарства. В целом, пролекарства включают соединения по настоящему изобретению, где гидроксильная, амино-, сульфгидрильная, карбоксильная или карбонильная группа в соединении по настоящему изобретению связана с любой группой, которая может быть отщеплена *in vivo* с восстановлением свободной гидроксильной, амино-, сульфгидрильной, карбоксильной или карбонильной группы, соответственно; в частности, где гидроксильная группа в соединении по настоящему изобретению связана с любой группой (например, с -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкилом), которая может быть отщеплена *in vivo* с восстановлением свободного гидроксила. В контексте настоящего изобретения пролекарства, в частности, представляют собой соединения формулы (I) или их подгруппы, где R<sup>1</sup> и/или R<sup>2</sup> представляют собой -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкил.

Примеры пролекарств включают без ограничения сложные эфиры и карбаматы гидроксильных функциональных групп, сложноэфирные группы карбоксильных функциональных групп, N-ацильные производные и N-основания Манниха. Общую информацию о пролекарствах можно найти, например, в Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p. 1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985).

Термин "сольват" включает гидраты и формы присоединения растворителя, которые могут образовывать соединения формулы (I), а также их фармацевтически приемлемые соли присоединения. Примерами таких форм являются, например, гидраты, алкоголяты и т.п.

Соединения по настоящему изобретению, полученные в описанных ниже способах, могут быть синтезированы в форме смесей энантиомеров, в частности, рацемических смесей энантиомеров, которые можно отделить друг от друга, следуя известным из уровня техники процедурам разделения. Способ отделения энантиомерных форм соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов включает жидкостную хроматографию с применением хиральной неподвижной фазы. Указанные чистые стереохимически изомерные формы также можно получить из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм соответствующих исходных материалов при условии, что реакция протекает стереоспецифически. Если необходим определенный стереоизомер, то предпочтительно указанное соединение синтезировать стереоспецифическими способами получения. В данных способах преимущественно применяют энантиомерно чистые исходные материалы.

Настоящее изобретение также охватывает меченные изотопами соединения по настоящему изобретению, которые идентичны приведенным в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом с атомной массой или массовым числом, отличными от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе (или наиболее распространенных из встречающихся в природе).

Все изотопы и изотопные смеси любого конкретного атома или элемента, определенных в данном документе, рассматриваются в рамках соединений по настоящему изобретению, как встречающиеся в природе, так и полученные синтетическим путем, как с природным изотопным составом, так и в изотопно-обогащенной форме. Иллюстративные изотопы, которые могут быть включены в соединения по на-

стоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  и  $^{82}\text{Br}$ . Предпочтительно радиоактивный изотоп выбран из группы из  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  и  $^{18}\text{F}$ . Более предпочтительно радиоактивный изотоп представляет собой  $^2\text{H}$ . В частности, предполагается, что дейтерированные соединения включены в объем настоящего изобретения.

Определенные меченные изотопами соединения по настоящему изобретению (например, меченные  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ ) применимы в анализах распределения субстрата в тканях. Изотопы тритий ( $^3\text{H}$ ) и углерод-14 ( $^{14}\text{C}$ ) применимы вследствие легкости их получения и возможности выявления. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е.  $^2\text{H}$ ), может давать определенные терапевтические преимущества вследствие более высокой метаболической стабильности (например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или уменьшение необходимой дозы) и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых случаях. Позитронно-активные изотопы, такие как  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  и  $^{18}\text{F}$ , применимы для исследований с помощью позитронно-эмиссионной томографии (PET) для оценки степени занятости рецептора субстратом.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I), где

$\text{R}^1$  представляет собой водород;

$\text{R}^2$  представляет собой водород;

$\text{Y}$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$ ;

$\text{Z}$  представляет собой  $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ ,  $-\text{CR}^{5c}=\text{CR}^{5d}-$  или  $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ ;

$\text{R}^{5a}$ ,  $\text{R}^{5b}$ ,  $\text{R}^{5c}$ ,  $\text{R}^{5d}$ ,  $\text{R}^{5e}$ ,  $\text{R}^{5f}$ ,  $\text{R}^{5g}$  и  $\text{R}^{5h}$  представляют собой водород;

$\text{X}$  представляет собой  $-\text{O}-$ ;

$\text{Ag}$  представляет собой 9-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из 6-членного кольца, конденсированного с 5-членным кольцом, содержащую один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом указанное 9-членное бициклическое ароматическое кольцо присоединено к остальной части молекулы посредством атома углерода кольца 5- или 6-членного кольца;

при этом  $\text{Ag}$  необязательно замещен по атомам углерода всего одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила и  $\text{C}_{1-4}$ алкила; и, если возможно,  $\text{Ag}$  необязательно замещен по одному атому N одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $\text{C}_{1-4}$ алкила;

$\text{Het}$  представляет собой (a-1);

$\text{R}^{3a}$  представляет собой галоген,  $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$  или  $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил;

$\text{R}^{7a}$  представляет собой водород;

$\text{R}^{7b}$  представляет собой водород или  $\text{C}_{1-4}$ алкил;

$\text{R}^{4a}$  представляет собой водород;

$\text{Q}^1$  представляет собой  $\text{CR}^{6a}$ ;

$\text{Q}$  представляет собой  $\text{CR}^{6b}$ ;

$\text{R}^{6a}$  и  $\text{R}^{6b}$  представляют собой водород или галоген;

и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I), где

$\text{R}^1$  представляет собой водород;

$\text{R}^2$  представляет собой водород;

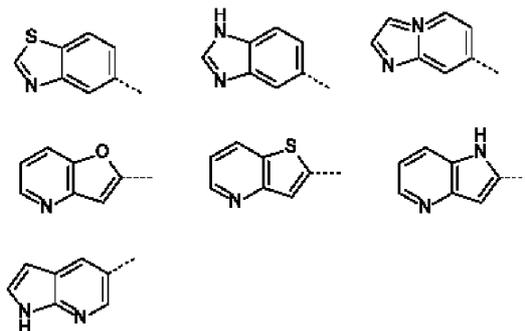
$\text{Y}$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$ ;

$\text{Z}$  представляет собой  $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ ,  $-\text{CR}^{5c}=\text{CR}^{5d}-$  или  $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ ;

$\text{R}^{5a}$ ,  $\text{R}^{5b}$ ,  $\text{R}^{5c}$ ,  $\text{R}^{5d}$ ,  $\text{R}^{5e}$ ,  $\text{R}^{5f}$ ,  $\text{R}^{5g}$  и  $\text{R}^{5h}$  представляют собой водород;

$\text{X}$  представляет собой  $-\text{O}-$ ;

$\text{Ag}$  представляет собой 9-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из



при этом Ag необязательно замещен по атомам углерода всего одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила и  $\text{C}_{1-4}$ алкила; и, если возможно, Ag необязательно замещен по одному атому N одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $\text{C}_{1-4}$ алкила;

Нет представляет собой (a-1);

$\text{R}^{3a}$  представляет собой галоген,  $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$  или  $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил;

$\text{R}^{7a}$  представляет собой водород;

$\text{R}^{7b}$  представляет собой водород или  $\text{C}_{1-4}$ алкил;

$\text{R}^{4a}$  представляет собой водород;

$\text{Q}^1$  представляет собой  $\text{CR}^{6a}$ ;

Q представляет собой  $\text{CR}^{6b}$ ;

$\text{R}^{6a}$  и  $\text{R}^{6b}$  представляют собой водород или галоген;

и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы

(I), где

$\text{R}^1$  представляет собой водород;

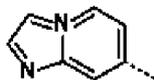
$\text{R}^2$  представляет собой водород;

Y представляет собой  $-\text{CH}_2-$ ;

Z представляет собой  $-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ ;

$\text{R}^{5c}$ ,  $\text{R}^{5f}$ ,  $\text{R}^{5g}$  и  $\text{R}^{5h}$  представляют собой водород;

Ag представляет собой



при этом Ag необязательно замещен по атомам углерода всего одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила и  $\text{C}_{1-4}$ алкила;

Нет представляет собой (a-1);

$\text{R}^{3a}$  представляет собой  $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ ;

$\text{R}^{7a}$  представляет собой водород;

$\text{R}^{7b}$  представляет собой водород;

$\text{R}^{4a}$  представляет собой водород;

$\text{Q}^1$  представляет собой  $\text{CR}^{6a}$ ;

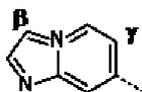
Q представляет собой  $\text{CR}^{6b}$ ;

$\text{R}^{6a}$  и  $\text{R}^{6b}$  представляют собой водород;

и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы

(I), где  $\text{R}^1$  представляет собой водород;  $\text{R}^2$  представляет собой водород; Y представляет собой  $-\text{CH}_2-$ ; Z представляет собой  $-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ ;  $\text{R}^{5c}$ ,  $\text{R}^{5f}$ ,  $\text{R}^{5g}$  и  $\text{R}^{5h}$  представляют собой водород; Ag представляет собой



где Ag замещен в положении, обозначенном  $\beta$ ,  $\text{C}_{1-4}$ алкилом;

при этом Ag необязательно замещен в положении, обозначенном Y, галогеном;

Нет представляет собой (a-1);

$\text{R}^{3a}$  представляет собой  $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ ;

$\text{R}^{7a}$  представляет собой водород;

$\text{R}^{7b}$  представляет собой водород;

$\text{R}^{4a}$  представляет собой водород;

$\text{Q}^1$  представляет собой  $\text{CR}^{6a}$ ;

$\text{Q}^2$  представляет собой  $\text{CR}^{6b}$ ;

$\text{R}^{6a}$  и  $\text{R}^{6b}$  представляют собой водород;

и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к таким соединениям формулы

(I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где применяется одно или несколько из следующих ограничений: (i)  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  представляют собой водород; (ii) Y представляет собой  $-\text{CH}_2-$ ; (iii) Z представляет собой  $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ ,  $-\text{CR}^{5c}=\text{CR}^{5d}-$  или  $-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ ;

(iv)  $\text{R}^{5a}$ ,  $\text{R}^{5b}$ ,  $\text{R}^{5c}$ ,  $\text{R}^{5d}$ ,  $\text{R}^{5e}$ ,  $\text{R}^{5f}$ ,  $\text{R}^{5g}$  и  $\text{R}^{5h}$  представляют собой водород;

(v) X представляет собой  $-\text{O}-$ ;

(vi) Ag представляет собой 9-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из 6-членного кольца,

конденсированного с 5-членным кольцом, содержащую один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N,

при этом указанное 9-членное бициклическое ароматическое кольцо присоединено к остальной части молекулы посредством атома углерода кольца 5- или 6-членного кольца;

при этом Ag необязательно замещен по атомам углерода всего одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила и  $\text{C}_{1-4}$ алкила; и, если возможно, Ag необязательно замещен по одному атому N одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $\text{C}_{1-4}$ алкила;

(vii) Het представляет собой (a-1);

(viii)  $\text{R}^{3a}$  представляет собой галоген,  $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$  или  $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил;

(ix)  $\text{R}^{7a}$  представляет собой водород;  $\text{R}^{7b}$  представляет собой водород или  $\text{C}_{1-4}$ алкил;

(x)  $\text{R}^{4a}$  представляет собой водород;

(xi)  $\text{Q}^1$  представляет собой  $\text{CR}^{6a}$ ;  $\text{Q}^2$  представляет собой  $\text{CR}^{6b}$ ;

(xii)  $\text{R}^{6a}$  и  $\text{R}^{6b}$  представляют собой водород или галоген.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где

$\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  представляют собой водород.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где Y представляет собой  $-\text{CH}_2-$ .

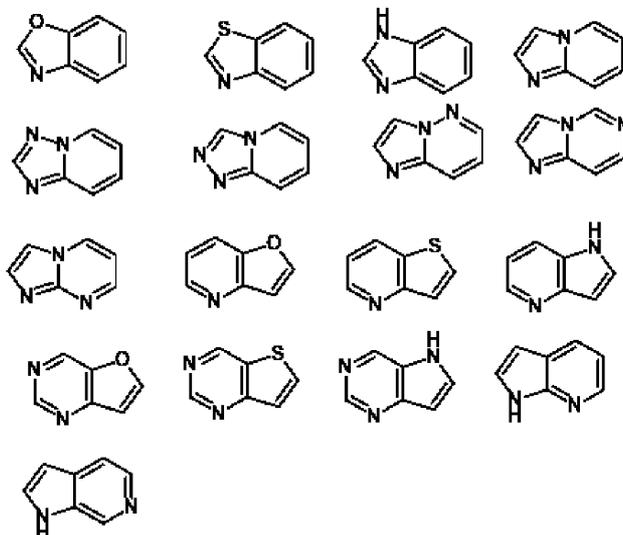
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где  $\text{Q}^1$  представляет собой  $\text{CR}^{6a}$ ; и  $\text{Q}^2$  представляет собой  $\text{CR}^{6b}$ ; в частности, где  $\text{Q}^1$  представляет собой CH; и  $\text{Q}^2$  представляет собой CH.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где Het представляет собой (a-1).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где Het представляет собой (a-1);  $\text{Q}^1$  представляет собой  $\text{CR}^{6a}$ ; и  $\text{Q}^2$  представляет собой  $\text{CR}^{6b}$ ; в частности, где Q представляет собой CH; и  $\text{Q}^2$  представляет собой CH.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему формулы (a-1).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где Ag представляет собой 9-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из



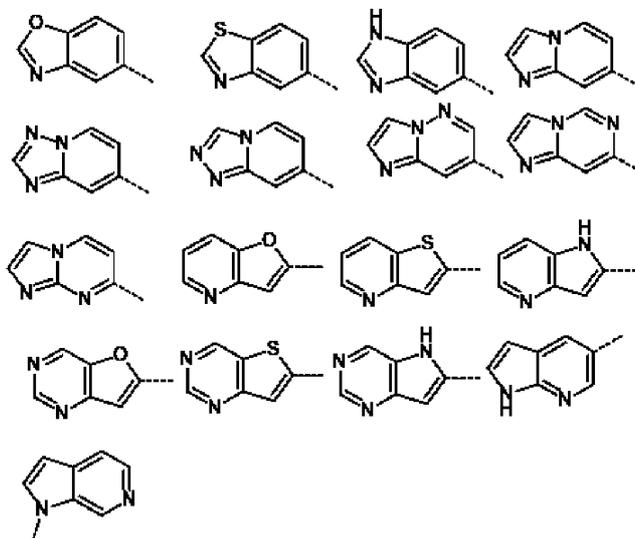
при этом указанное 9-членное бициклическое ароматическое кольцо присоединено к остальной час-

ти молекулы посредством атома углерода кольца 5- или 6-членного кольца или атома азота кольца 5-членного кольца;

при этом Ag необязательно замещен согласно любому другому варианту осуществления.

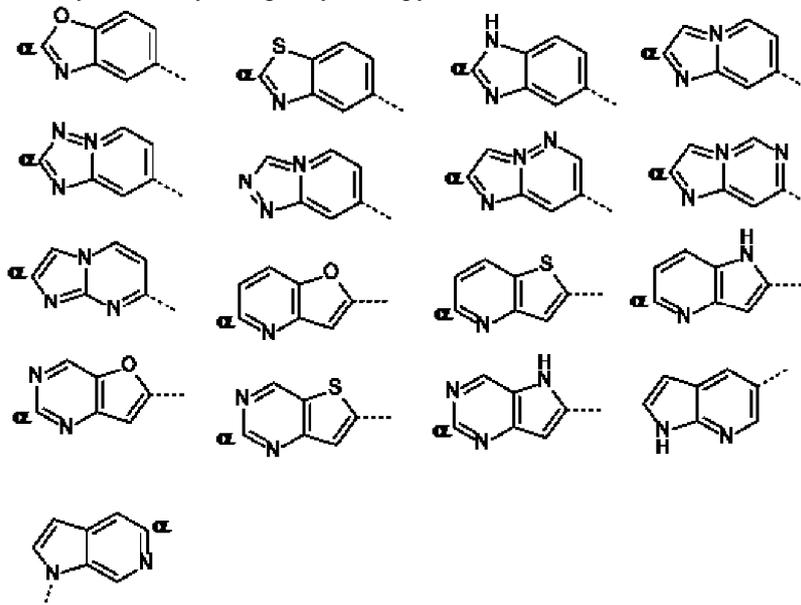
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где

Ag представляет собой 9-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из



при этом Ag необязательно замещен согласно любому другому варианту осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где Ag представляет собой 9-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из



где Ag замещен в положении, обозначенном a (если таковое имеется),  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкилом или  $NHR^{10}$ , и где Ag необязательно замещен заместителями, выбранными из списка заместителей при Ag в любом из других вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где

Ag представляет собой бициклическую кольцевую систему;

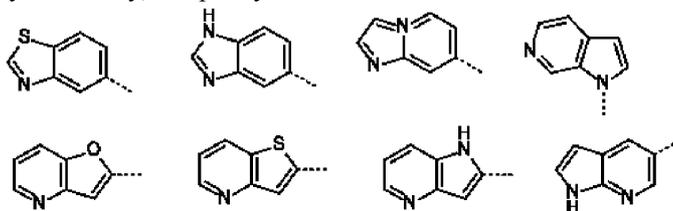
при этом Ag необязательно замещен согласно любому другому варианту осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где Ag представляет собой 9-членную бициклическую

ароматическую кольцевую систему, состоящую из 6-членного кольца, конденсированного с 5-членным кольцом, содержащую один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом указанное 9-членное бициклическое ароматическое кольцо присоединено к остальной части молекулы посредством атома углерода кольца 5- или 6-членного кольца или атома азота кольца 5-членного кольца;

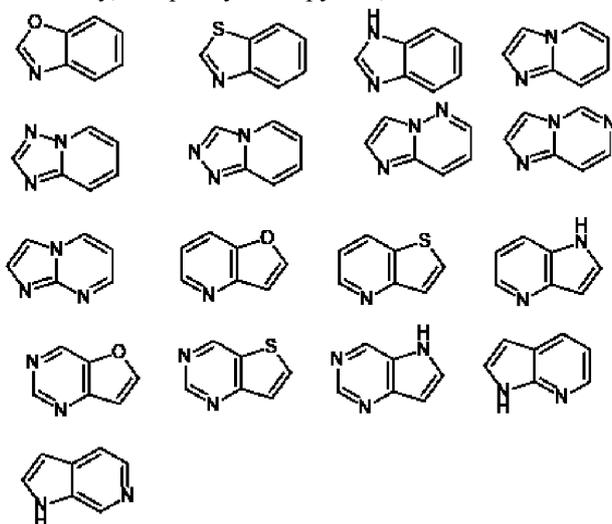
при этом Ag необязательно замещен согласно любому другому варианту осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где Ag представляет собой 9-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, выбранную из



при этом Ag необязательно замещен согласно любому другому варианту осуществления.

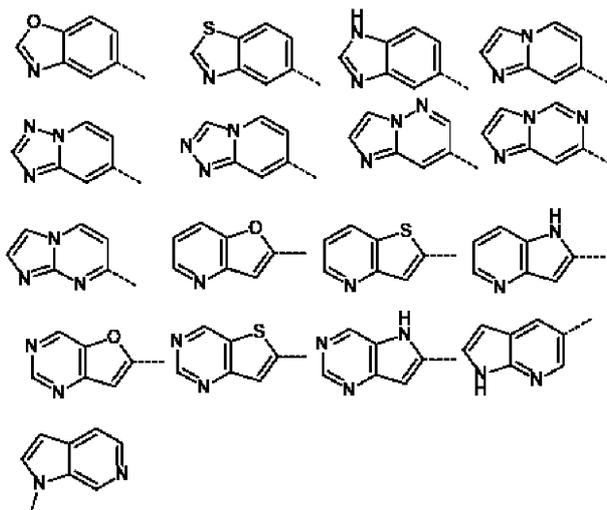
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где Ag представляет собой 9-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из



при этом указанное 9-членное бициклическое ароматическое кольцо присоединено к остальной части молекулы посредством атома углерода кольца 5- или 6-членного кольца или атома азота кольца 5-членного кольца;

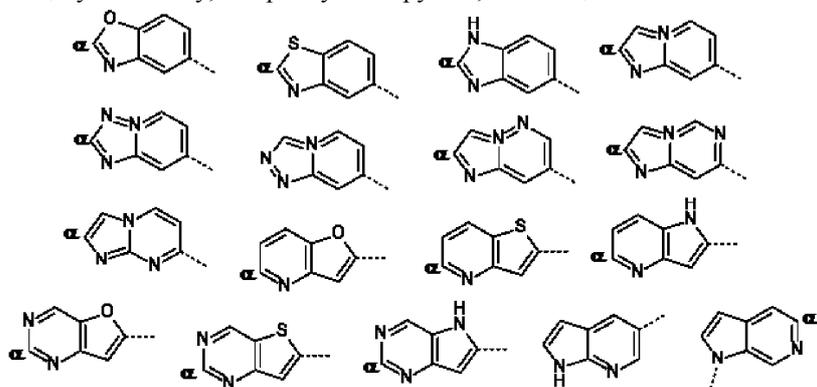
при этом Ag необязательно замещен согласно любому другому варианту осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где Ag представляет собой 9-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из



при этом Ag необязательно замещен согласно любому другому варианту осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где Ag представляет собой 9-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из



где Ag замещен в положении, обозначенном α (если таковое имеется),  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкилом или  $\text{NHR}^{10}$ ; и где Ag необязательно замещен заместителями, выбранными из списка заместителей при Ag в любом из других вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где

Ag представляет собой 9-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из 6-членного кольца, конденсированного с 5-членным кольцом, содержащую один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, при этом указанное 9-членное бициклическое ароматическое кольцо присоединено к остальной части молекулы посредством атома углерода кольца 5- или 6-членного кольца или атома азота кольца 5-членного кольца;

при этом Ag необязательно замещен согласно любому другому варианту осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где  $\text{R}^{5b}$ ,  $\text{R}^{5g}$  и  $\text{R}^{5h}$  представляют собой водород.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где  $\text{Q}^1$  представляет собой  $\text{CR}^{6a}$ ; и  $\text{Q}^2$  представляет собой  $\text{CR}^{6b}$ .

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где

$\text{R}^{5b}$ ,  $\text{R}^{5g}$  и  $\text{R}^{5h}$  представляют собой водород;

Y представляет собой  $-\text{CH}_2-$ ;

Net представляет собой (a-1);

$\text{Q}^1$  представляет собой  $\text{CR}^{6a}$ ; и  $\text{Q}^2$  представляет собой  $\text{CR}^{6b}$ ; в частности, где  $\text{Q}^1$  представляет собой CH; и  $\text{Q}^2$  представляет собой CH.



Q представляет собой CR<sup>6b</sup>.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где

Z представляет собой -CH<sub>2</sub>-, -CHR<sup>5i</sup>-, -CR<sup>5c</sup>=CR<sup>5d</sup>-, -CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-, -CR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>-CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>- или -CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-CR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>-CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-;

каждый из R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>5c</sup>, R<sup>5d</sup>, R<sup>5e</sup>, R<sup>5f</sup>, R<sup>5g</sup>, R<sup>5h</sup> и R<sup>5i</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему (a-1);

R<sup>3a</sup> представляет собой галоген, -NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup> или -O-C<sub>1-4</sub>алкил;

Q<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>6a</sup>;

Q<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>6b</sup>.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где

Z представляет собой -CR<sup>5c</sup>=CR<sup>5d</sup>-, -CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-, -CR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>-CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>- или -CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-CR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>-CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-;

каждый из R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>5c</sup>, R<sup>5d</sup>, R<sup>5e</sup>, R<sup>5f</sup>, R<sup>5g</sup> и R<sup>5h</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему (a-1);

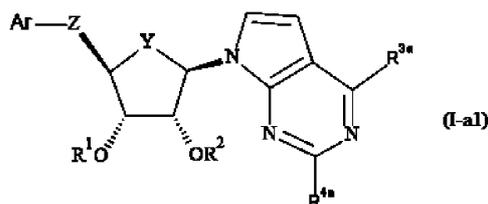
R<sup>3a</sup> представляет собой -NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>;

R<sup>7a</sup> и R<sup>7b</sup> представляют собой водород;

Q<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>6a</sup>;

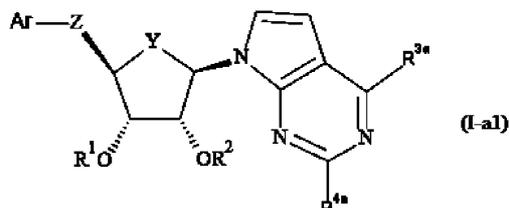
Q<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>6b</sup>.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где соединения формулы (I) ограничены соединениями формулы (I-a1):



Будет ясно, что все переменные в структуре формулы (I-a1) могут быть определены так, как они определены для соединений формулы (I) или любой их подгруппы, которые указаны в любом из других вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где соединения формулы (I) ограничены соединениями формулы (I-a1):



при этом R<sup>3a</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub>; и R<sup>4a</sup> представляет собой водород.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где

Z представляет собой -X-CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>- или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где

Z представляет собой -X-CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>- или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

R<sup>5b</sup> представляет собой водород.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где

R<sup>5b</sup> представляет собой водород.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где

Z представляет собой  $-X-CR^{5a}R^{5b}$ - или  $-CH_2CH_2-$ ;

$R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой водород;

X представляет собой -O-.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где

Z представляет собой  $-X-CR^{5a}R^{5b}$ - или  $-CH_2CH_2-$ ;

$R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой водород;

X представляет собой -O-;

Net представляет собой (a-1).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где

Z представляет собой  $-X-CR^{5a}R^{5b}$ - или  $-CH_2CH_2-$ ;

$R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой водород;

X представляет собой -O-;

Net представляет собой (a-1);

$R^{3a}$  представляет собой  $-NR^{7a}R^{7b}$ ;

$R^{7a}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой водород.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где X представляет собой -O-.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где

Net представляет собой (a-1);

$R^{3a}$  представляет собой  $-NR^{7a}R^{7b}$ ;

$R^{7a}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой водород.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где Y представляет собой  $-CH_2-$ ; и Z представляет собой  $-CH_2CH_2-$ .

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения или к любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где

$R^1$  представляет собой водород;  $R^2$  представляет собой водород;

Y представляет собой  $-CH_2-$ ;

Z представляет собой  $-CH_2-$ ,  $-CHR^{5i}$ -,  $-X-CR^{5a}R^{5b}$ -,  $-CR^{5c}=CR^{5d}$ -,  $-CR^{5c}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}$ -,  $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}$ - или  $-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}$ -;

каждый из  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$ ,  $R^{5d}$ ,  $R^{5e}$ ,  $R^{5f}$ ,  $R^{5g}$ ,  $R^{5h}$  и  $R^{5i}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

X представляет собой -O-;

Net представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему (a-1);

$R^{3a}$  представляет собой галоген,  $-NR^{7a}R^{7b}$  или  $-O-C_{1-4}$ алкил;

$R^{7a}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

$R^{4a}$  представляет собой водород;

$Q^1$  представляет собой  $CR^{6a}$ ;

$Q^2$  представляет собой  $CR^{6b}$ ;

каждый из  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  независимо представляет собой водород или галоген.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к подгруппе формулы (I), которая определена на общих реакционных схемах.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из любых приведенных в качестве примера соединений и их свободных оснований, фармацевтически приемлемых солей присоединения.

Предполагается, что все возможные комбинации вышеуказанных вариантов осуществления попадают в объем настоящего изобретения.

### Способы получения

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

Общие способы получения некоторых типичных примеров соединений формулы (I) описаны в данном документе и в конкретных примерах, и, как правило, их получают из исходных материалов, либо являющихся коммерчески доступными, либо получаемых с помощью стандартных способов синтеза, широко применяемых специалистами в данной области техники. Подразумевается, что следующие схемы только представляют примеры настоящего изобретения и ни в коей мере не ограничивают настоящее изобретение.

В качестве альтернативы, соединения по настоящему изобретению можно также получать с помощью протоколов реакций, аналогичных описанным на общих схемах ниже, в комбинации со стандартными способами синтеза, широко применяемыми специалистами в области органической химии.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что в реакциях, описанных на схемах, может потребоваться защита реакционноспособных функциональных групп, например, гидроксид-, амино- или карбоксигрупп, при этом они требуются в конечном продукте для того, чтобы избежать их нежелательного участия в реакциях. Традиционные защитные группы можно применять в соответствии со стандартной практикой. Это проиллюстрировано в конкретных примерах.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что в реакциях, описанных на схемах, может быть целесообразным или необходимым проводить реакцию в инертной атмосфере, такой как, например, в атмосфере газообразного  $N_2$ , например при применении NaN в реакции.

Специалисту в данной области техники будет очевидно, что может быть необходимым охлаждать реакционную смесь перед выделением продукта реакции (касается ряда манипуляций, необходимых для выделения и очистки продукта(продуктов) химической реакции, таких как, например, гашение, колоночная хроматография, экстракция).

Специалисту в данной области техники будет понятно, что нагревание реакционной смеси при перемешивании может увеличить выход реакции. В некоторых реакциях можно применять нагревание с помощью микроволнового излучения вместо традиционного нагревания для сокращения общего времени реакции.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что другая последовательность химических реакций, показанная на схемах ниже, может также обеспечивать в результате необходимое соединение формулы (I).

Специалисту в данной области техники будет понятно, что промежуточные соединения и конечные соединения, показанные на схемах ниже, могут быть дополнительно функционализированы в соответствии со способами, хорошо известными специалисту в данной области техники.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что большее количество соединений формулы (I) можно получать путем применения протоколов синтеза, аналогичных описанным на схемах ниже.

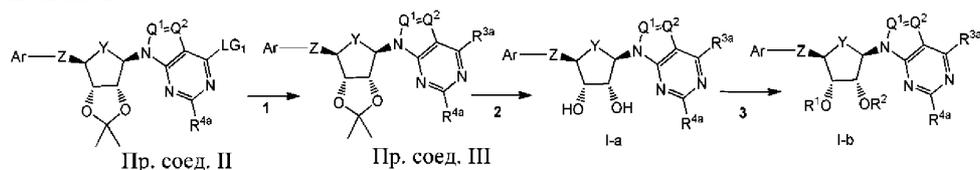
В случае если какой-либо из исходных материалов доступен в форме соли, специалисту будет понятно, что может быть необходимым сначала обработать соль основанием, таким как, например, N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA).

Все переменные определены, как упомянуто выше в данном документе, если иное не указано или явно не следует из контекста.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что химию, аналогичную описанной на схемах 1-9 (где Het показан как (a-1)), можно также применять для получения соединений формулы (I), где Het представляет собой бициклические ароматические гетероциклические кольцевые системы (a-2) или (a-3). Кроме того, эту информацию можно объединять со стандартными способами синтеза, обычно применяемыми специалистами в области органической химии, для получения большего количества соединений формулы (I), где Het представляет собой (a-2) или (a-3).

В целом, соединения формулы (I) можно получать согласно схеме 1.

Общая схема 1.



На схеме 1 'LG<sub>1</sub>' определена как подходящая уходящая группа, такая как, например, галоген. Все другие переменные на схеме 1 определены в пределах объема настоящего изобретения.

Для схемы 1, как правило, применяли следующие условия реакции.

1. Различные совокупности условий реакции зависят от определения  $R^{3a}$ .

1a. Если  $R^{3a}$  представляет собой галоген, то стадию 1 можно исключить.

1b. Если  $R^{3a}$  представляет собой  $NR^{7a}R^{7b}$ , в присутствии подходящего амина формулы  $HNR^{7a}R^{7b}$ , с подходящим растворителем, таким как, например,  $H_2O$ , MeOH или EtOH, при подходящей температуре,

такой как, например, 100-130°C, как правило, в условиях обработки микроволновым излучением или с применением автоклава для нагревания.

1с. Если  $R^{3a}$  представляет собой  $-O-C_{1-4}$ алкил, в присутствии подходящего  $HO-C_{1-4}$ алкила, с подходящим основанием, таким как, например,  $NaN$ , трет-бутоксид калия ( $tBuOK$ ), в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран (THF), при подходящей температуре. В качестве альтернативы, в присутствии подходящего  $HO-C_{1-4}$ алкила в качестве растворителя, с подходящей кислотой, такой как, например,  $HCl$ .

1d. Если  $R^{3a}$  представляет собой водород, при условиях гидрирования: в атмосфере газообразного  $H_2$ , в присутствии катализатора, такого как, например,  $Ni$  Ренея,  $Pd/C$  (например, 5 вес.% или 10 вес.%) или  $Pt/C$  (например, 5 вес.%), в подходящем растворителе, таком как, например, метанол ( $MeOH$ ), этанол ( $EtOH$ ) или THF.

1e. Если  $R^{3a}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, в присутствии подходящих бороновых кислоты или сложного эфира, таких как, например, метилбороновая кислота, с подходящим катализатором, таким как, например, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен, и с подходящим основанием, таким как, например,  $K_3PO_4$ , в подходящей смеси растворителей, такой как, например, диоксан/ $H_2O$  в соотношении 5 к 1, при подходящей температуре, такой как, например, 100°C.

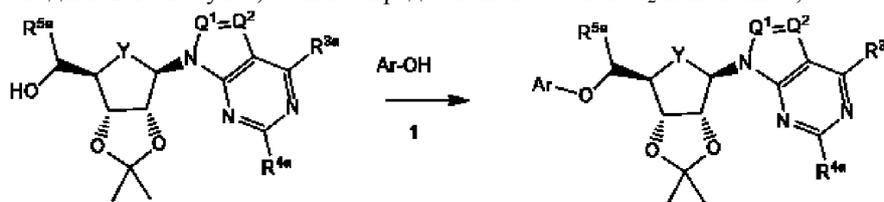
2. В присутствии подходящей кислоты, такой как, например, 4 М  $HCl$  в диоксане или 4 М  $HCl$  в  $MeOH$ , с подходящим растворителем, таким как, например,  $MeOH$ , при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура; или альтернативно в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, трифторуксусная кислота (TFA) в дихлорметане (DCM) при подходящей температуре, или уксусная кислота в THF и воде при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура.

3. В присутствии подходящего ангидрида кислоты формулы  $(C_{1-4}$  алкил- $C=O$ ) $_2O$  с подходящим растворителем, таким как пиридин, при подходящей температуре. Если  $R^{3a}$  представляет собой  $NH_2$ , то  $(C_{1-4}$  алкил- $C=O$ ) $_2O$  может вступать в реакцию с  $NH_2$  с получением промежуточного соединения, представляющего собой  $N(C_{1-4}$ алкил- $C=O$ ) $_2$ . Такое промежуточное соединение можно превращать в целевой продукт в подходящем растворителе, таком как, например,  $MeOH$ , при подходящей температуре, такой как, например, 100-130°C, при условиях воздействия микроволновым излучением или с помощью автоклава для нагревания. В ходе проведения реакции преимущества можно достичь за счет присутствия кислоты, такой как  $HCl$  или  $C_{1-4}$  алкил- $CO_2H$ .

Исходные материалы на схеме 1 являются коммерчески доступными или могут быть получены посредством стандартных способов, очевидных специалистам в данной области техники или описываемых на следующих общих схемах.

Общая схема 2a.

В целом, промежуточные соединения формулы III, где Z представляет собой  $-O-CHR^{5a}$ , можно получать в соответствии со схемой 2a. Все другие переменные на схеме 2a определены в пределах объема настоящего изобретения. Специалисту в данной области техники будет понятно, что подходящая защитная группа необходима в том случае, если  $R^{3a}$  представляет собой  $-NH_2$  или  $-NHR^{7b}$ .



На схеме 2a применяли следующие условия реакции.

1. Реакция Мицунобу.

1a. В присутствии диизопропилазодикарбоксилата (DIAD), или диэтилазодикарбоксилата (DEAD), или бис(1,1-диметилэтил) азодикарбоксилата (DBAD) на подложке  $PPh_3$ -полимера, в подходящем растворителе, таком как, например, безводный THF, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура.

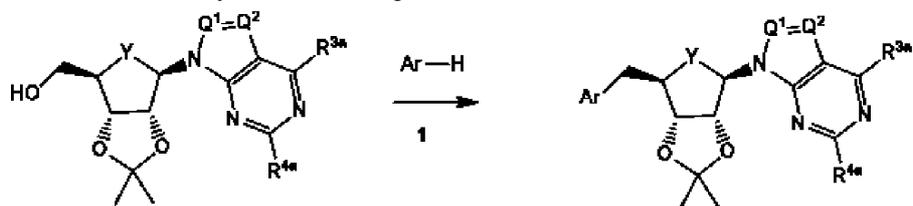
1b. В присутствии трифенилфосфина ( $PPh_3$ ), DIAD или DEAD в подходящем растворителе, таком как, например, безводный THF, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура.

1с. В присутствии цианометилтрибутилфосфорана (СМВР) или цианометилтриметилфосфорана (СММР), в подходящем растворителе, таком как, например, безводный толуол, при подходящей температуре, такой как, например, 80°C.

Исходные материалы на схеме 2a являются коммерчески доступными или могут быть получены посредством стандартных способов, очевидных специалистам в данной области техники или описываемых на следующих общих схемах. Специалисту в данной области техники будет понятно, что если  $R^{5a}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил, то различные изомеры можно отделять друг от друга с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (RP-HPLC) или сверхкритической флюидной хроматографии (SFC).

Общая схема 2b.

В целом, промежуточные соединения формулы III, где Z представляет собой  $-\text{CHR}^{5a}$ -, можно получать в соответствии со схемой 2b. Все другие переменные на схеме 2b определены в пределах объема настоящего изобретения. Специалисту в данной области техники будет понятно, что подходящая защитная группа необходима в том случае, если  $\text{R}^{3a}$  представляет собой  $-\text{NH}_2$  или  $-\text{NHR}^{7b}$ ;



На схеме 2b применяли следующие условия реакции.

1. Реакция Мицунобу.

1a. В присутствии диизопропилазодикарбоксилата (DIAD), или диэтилазодикарбоксилата (DEAD), или бис(1,1-диметилэтил)азодикарбоксилата (DBAD) на подложке  $\text{PPh}_3$ -полимера, в подходящем растворителе, таком как, например, безводный THF, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура.

1b. В присутствии трифенилфосфина ( $\text{PPh}_3$ ), DIAD или DEAD в подходящем растворителе, таком как, например, безводный THF, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура.

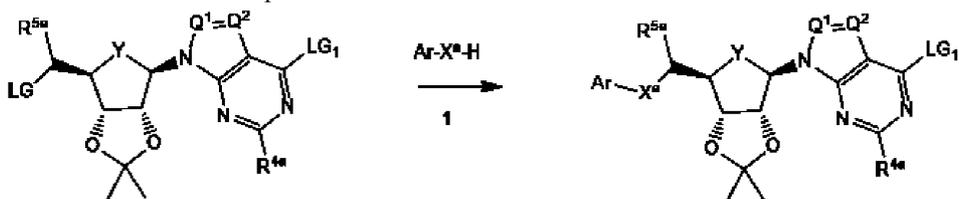
1c. В присутствии цианометилтрибутилфосфорана (CMBP) или цианометилтриметилфосфорана (CMMP), в подходящем растворителе, таком как, например, безводный толуол, при подходящей температуре, такой как, например,  $80^\circ\text{C}$ .

Исходные материалы на схеме 2b являются коммерчески доступными или могут быть получены посредством стандартных способов, очевидных специалистам в данной области техники или описываемых на следующих общих схемах. Специалисту в данной области техники будет понятно, что если  $\text{R}^{3a}$  представляет собой  $\text{C}_{1-4}$  алкил, то различные изомеры можно отделять друг от друга с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (RP-HPLC) или сверхкритической флюидной хроматографии (SFC).

Специалисту в данной области техники будет понятно, что схему 2b можно также применять для получения аналогичных промежуточных соединений, где Z представляет собой  $-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}$ -.

Общая схема 2c.

Промежуточные соединения формулы II, где Z представляет собой  $-\text{X}^a-\text{CHR}^{5a}$ -, можно получать в соответствии со схемой 2c. На схеме 2c  $\text{X}^a$  определен как O или S;  $\text{LG}'$  определена как уходящая группа, такая как, например, галоген, мезилат (MsO) и тозилат (TosO), предпочтительно TosO.  $\text{LG}'_1$  определена как уходящая группа, такая как, например, галоген. Все другие переменные на схеме 2c определены в пределах объема настоящего изобретения.



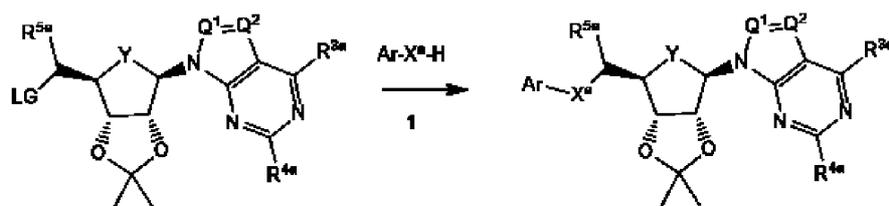
На схеме 2c применяли следующие условия реакции.

1. В присутствии основания, такого как, например,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , триэтиламин ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) или DIPEA, в подходящем растворителе, таком как  $\text{CH}_3\text{CN}$ , DCM или N,N-диметилацетамид (DMA).

Исходные материалы на схеме 2c являются коммерчески доступными или могут быть получены посредством стандартных способов, очевидных специалистам в данной области техники или описываемых на следующих общих схемах. Специалисту в данной области техники будет понятно, что если  $\text{R}^{5a}$  представляет собой  $\text{C}_{1-4}$  алкил, то различные изомеры можно отделять друг от друга с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (RP-HPLC) или сверхкритической флюидной хроматографии (SFC).

Общая схема 2d.

Промежуточные соединения формулы III, где Z представляет собой  $-\text{X}^a-\text{CHR}^{5a}$ -, можно получать в соответствии со схемой 2d. На схеме 2d  $\text{X}^a$  определен как O или S.  $\text{LG}'$  определена как уходящая группа, такая как, например, галоген, MsO или TosO, предпочтительно TosO. Все другие переменные на схеме 2d определены в пределах объема настоящего изобретения. Специалисту в данной области техники будет понятно, что подходящая защитная группа необходима в том случае, если  $\text{R}^{3a}$  представляет собой  $-\text{NH}_2$  или  $-\text{NHR}^{7b}$ .



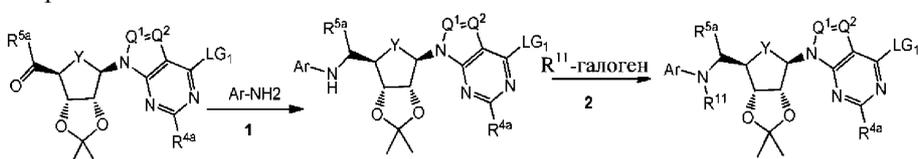
На схеме 2d применяли следующие условия реакции.

1. В присутствии основания, такого как, например,  $K_2CO_3$ ,  $Et_3N$  или DIPEA, в подходящем растворителе, таком как  $CH_3CN$ , DCM или N,N-диметилацетамид (DMA).

Исходные материалы на схеме 2d являются коммерчески доступными или могут быть получены посредством стандартных способов, очевидных специалистам в данной области техники или описываемых на следующих общих схемах. Специалисту в данной области техники будет понятно, что если  $R^{5a}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил, то различные изомеры можно отделять друг от друга с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (RP-HPLC) или сверхкритической флюидной хроматографии (SFC).

Общая схема 3.

В целом, промежуточные соединения, где Z представляет собой  $-X-CHR^{5a}-$ , и где X представляет собой  $-NH-$  или  $-NR^{11}-$ , можно получать согласно схеме 3. На схеме 3 'LG<sub>1</sub>' определена как уходящая группа, такая как, например, галоген. Все другие переменные на схеме 3 определены в пределах объема настоящего изобретения.



На схеме 3 применяли следующие условия реакции.

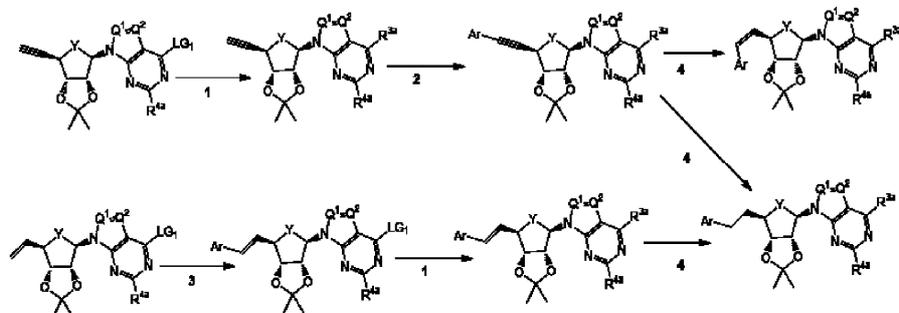
1. В присутствии подходящего восстановительного реагента, такого как, например, триацетоксиборгидрид натрия ( $NaBH_3(OAc)_3$ ), вместе с подходящим растворителем, таким как, например, DCM, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура; или, в качестве альтернативы,  $NaBH_3CN$  вместе с подходящим растворителем, таким как, например, MeOH, при подходящей температуре, такой как, например, от комнатной температуры до  $50^\circ C$ .

2. В присутствии подходящего основания, такого как, например, NaH, вместе с подходящим растворителем, таким как, например, безводный THF, N,N-диметилформамид (DMF), DMA, при подходящей температуре, такой как, например, от комнатной температуры до  $50^\circ C$ .

Исходные материалы на схеме 3 являются коммерчески доступными или могут быть получены посредством стандартных способов, очевидных специалистам в данной области техники или описываемых в конкретной экспериментальной части. Специалисту в данной области техники будет понятно, что если  $R^{5a}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил, то различные изомеры можно отделять друг от друга с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (RP-HPLC) или сверхкритической флюидной хроматографии (SFC).

Общая схема 4.

В целом, промежуточные соединения, где Z представляет собой  $-C\equiv C-$ ,  $-CH=CH-$  или  $-CH_2-CH_2-$ , можно получать в соответствии со схемой 4. На схеме 4 'LG<sub>1</sub>' определена как уходящая группа, такая как, например, галоген. Все другие переменные на схеме 4 определены в пределах объема настоящего изобретения.



На схеме 4 применяли следующие условия реакции.

1. В присутствии подходящего амина, такого как  $HNR'R''$  или  $NaOR'$ , с подходящим растворителем, таким как, например,  $H_2O$ , MeOH или EtOH, при подходящей температуре, такой как, например,  $100-130^\circ C$ , в условиях обработки микроволновым излучением или с помощью автоклава для нагревания.

2. В присутствии подходящего Ag-бромида или Ag-йодида, подходящего катализатора, такого как

бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорид и йодид меди (I), в подходящем растворителе, таком как 2-метилтетрагидрофуран, с подходящим основанием, таким как, например, триэтиламин, при подходящей температуре, такой как, например, 80°C.

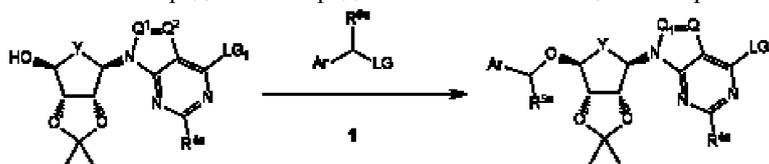
3. В присутствии подходящего Ag-бромида или Ag-йодида, подходящей соли, такой как, например, тетраэтиламмония хлорид ( $\text{Et}_4\text{NCl}$ ), в подходящем растворителе, таком как, например, DMF, с подходящим основанием, таким как, например, DIPEA, и с палладиевым катализатором, таким как, например,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (ацетат палладия (II)) при подходящей температуре, такой как, например, 100°C.

4. В присутствии атмосферы газообразного  $\text{H}_2$  и катализатора, такого как, например, Pd/C (например, 5 вес.% или 10 вес.%) в подходящем растворителе, таком как, например, MeOH.

Исходные материалы на схеме 4 являются коммерчески доступными или могут быть получены посредством стандартных способов, очевидных специалистам в данной области техники или описываемых в конкретной экспериментальной части.

Общая схема 5.

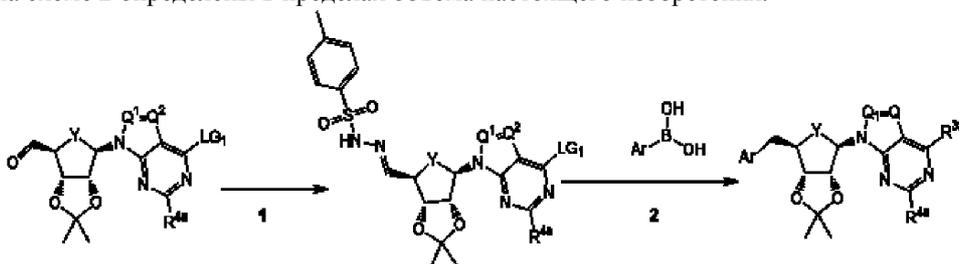
В целом, промежуточные соединения, где Z представляет собой  $-\text{CH}_2\text{O}-$ , можно получать в соответствии со схемой 5. На схеме 5 'LG<sub>1</sub>' определена как уходящая группа, такая как, например, галоген. Все другие переменные на схеме 5 определены в пределах объема настоящего изобретения.



На схеме 5 применяли следующие условия реакции. 1. В присутствии основания, такого как, например,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$  или DIPEA, в подходящем растворителе, таком как  $\text{CH}_3\text{CN}$ , DCM или N,N-диметилацетамид (DMA).

Общая схема 6.

В целом, промежуточные соединения, где Z представляет собой  $-\text{CH}_2-$ , можно получать согласно схеме 2. На схеме 2 'LG<sub>1</sub>' определена как уходящая группа, такая как, например, галоген. Все другие переменные на схеме 2 определены в пределах объема настоящего изобретения.



На схеме 6 применяли следующие условия реакции.

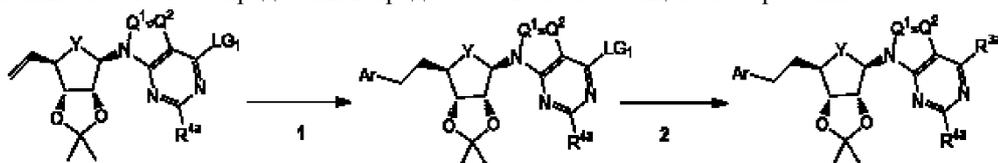
1. В присутствии тозилгидразида, с подходящим растворителем, таким как, например, MeOH, EtOH или DCM, при подходящей температуре, такой как комнатная температура.

2. В присутствии бороновых кислот, с подходящим основанием, таким как  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{N}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , с подходящим растворителем, таким как, например, 1,4-диоксан, при подходящей температуре, такой как 90°C.

Исходные материалы на схеме 6 являются коммерчески доступными или могут быть получены посредством стандартных способов, очевидных специалистам в данной области техники или описываемых в конкретной экспериментальной части.

Общая схема 7.

В целом, промежуточные соединения, где Z представляет собой  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , можно получать согласно схеме 7. На схеме 7 'LG<sub>1</sub>' определена как уходящая группа, такая как, например, галоген. Все другие переменные на схеме 7 определены в пределах объема настоящего изобретения.



Для схемы 7, как правило, применяли следующие условия реакции.

1. На первой стадии в присутствии алкенового предшественника и 0,5 М раствора 9-борабицикло(3.3.1)нонана (9-BBN) в THF в атмосфере азота при температуре от комнатной температуры до температуры образования флегмы и времени реакции от 1 до 3 ч. На второй стадии в присутствии, например, подходящего Ag-бромида или Ag-йодида и подходящего катализатора, такого как, например,

1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), и в присутствии подходящего основания, такого как, например, трехосновный фосфат калия, в подходящей смеси растворителей, такой как, например, THF и вода, при подходящей температуре от 50°C до температуры образования флегмы и при подходящем времени реакции от 1 до 3 ч.

2. Различные совокупности условий реакции зависят от определения  $R^{3a}$ .

2a. Если  $R^{3a}$  представляет собой галоген, то стадию 1 можно исключить;

2b. Если  $R^{3a}$  представляет собой  $NR^{7a}R^{7b}$ , в присутствии подходящего амина формулы  $HNR^{7a}R^{7b}$ , с подходящим растворителем, таким как, например,  $H_2O$ , MeOH или EtOH, при подходящей температуре, такой как, например, 100-130°C, как правило, в условиях обработки микроволновым излучением или с применением автоклава для нагревания.

2c. Если  $R^{3a}$  представляет собой  $-O-C_{1-4}$ алкил, в присутствии подходящего  $HO-C_{1-4}$ алкила, с подходящим основанием, таким как, например, NaNH, трет-бутоксид калия (tBuOK), в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран (THF), при подходящей температуре. В качестве альтернативы, в присутствии подходящего  $HO-C_{1-4}$ алкила в качестве растворителя, с подходящей кислотой, такой как, например, HCl.

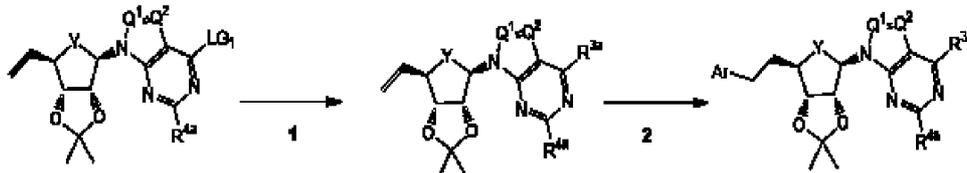
2d. Если  $R^{3a}$  представляет собой водород, при условиях гидрирования: в атмосфере газообразного  $H_2$ , в присутствии катализатора, такого как, например, Ni Ренея, Pd/C (например, 5 вес.% или 10 вес.%) или Pt/C (например, 5 вес.%), в подходящем растворителе, таком как, например, метанол (MeOH), этанол (EtOH) или THF.

2e. Если  $R^{3a}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, в присутствии подходящих бороновых кислоты или сложного эфира, таких как, например, метилбороновая кислота, с подходящим катализатором, таким как, например, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен, и с подходящим основанием, таким как, например,  $K_3PO_4$ , в подходящей смеси растворителей, такой как, например, диоксан/ $H_2O$  в соотношении 5 к 1, при подходящей температуре, такой как, например, 100°C.

Исходные материалы на схеме 7 являются коммерчески доступными или могут быть получены посредством стандартных способов, очевидных специалистам в данной области техники или описываемых в конкретной экспериментальной части.

Общая схема 8.

В целом, промежуточные соединения, где Z представляет собой  $-CH_2-CH_2-$ , можно получать согласно схеме 8. На схеме 8 'LG1' определена как уходящая группа, такая как, например, галоген. Все другие переменные на схеме 8 определены в пределах объема настоящего изобретения.



Для схемы 8, как правило, применяли следующие условия реакции.

1. Различные совокупности условий реакции зависят от определения  $R^{3a}$ .

1a. Если  $R^{3a}$  представляет собой галоген, то стадию 1 можно исключить.

1b. Если  $R^{3a}$  представляет собой  $NR^{7a}R^{7b}$ , в присутствии подходящего амина формулы  $HNR^{7a}R^{7b}$ , с подходящим растворителем, таким как, например,  $H_2O$ , MeOH или EtOH, при подходящей температуре, такой как, например, 100-130°C, как правило, в условиях обработки микроволновым излучением или с применением автоклава для нагревания.

1c. Если  $R^{3a}$  представляет собой  $-O-C_{1-4}$ алкил, в присутствии подходящего  $HO-C_{1-4}$ алкила, с подходящим основанием, таким как, например, NaNH, трет-бутоксид калия (tBuOK), в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран (THF), при подходящей температуре. В качестве альтернативы, в присутствии подходящего  $HO-C_{1-4}$ алкила в качестве растворителя, с подходящей кислотой, такой как, например, HCl.

1d. Если  $R^{3a}$  представляет собой водород, при условиях гидрирования: в атмосфере газообразного  $H_2$ , в присутствии катализатора, такого как, например, Ni Ренея, Pd/C (например, 5 вес.% или 10 вес.%) или Pt/C (например, 5 вес.%), в подходящем растворителе, таком как, например, метанол (MeOH), этанол (EtOH) или THF.

1e. Если  $R^{3a}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, в присутствии подходящих бороновых кислоты или сложного эфира, таких как, например, метилбороновая кислота, с подходящим катализатором, таким как, например, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен, и с подходящим основанием, таким как, например,  $K_3PO_4$ , в подходящей смеси растворителей, такой как, например, диоксан/ $H_2O$  в соотношении 5 к 1, при подходящей температуре, такой как, например, 100°C.

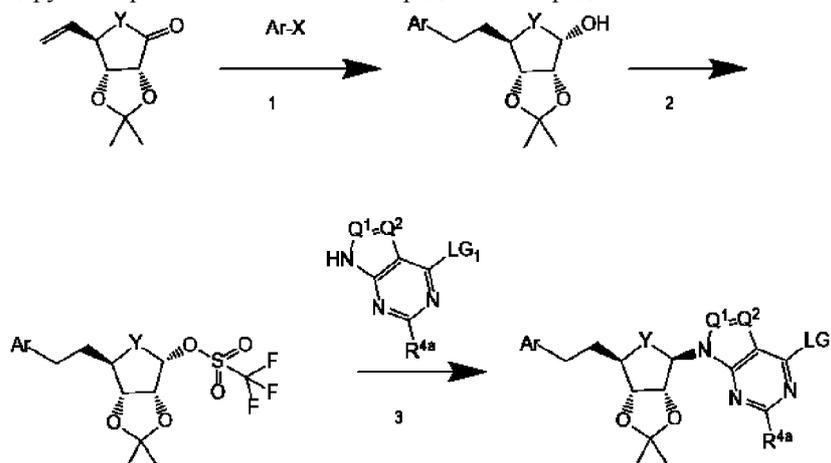
2. На первой стадии в присутствии алкенового предшественника и 0,5 М раствора 9-BBN в THF в атмосфере азота при температуре от комнатной температуры до температуры образования флегмы и времени реакции от 1 до 3 ч. На второй стадии в присутствии подходящего Ag-бромиды или Ag-йодида и

подходящего катализатора, такого как, например, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), и в присутствии подходящего основания, такого как, например, трехосновный фосфат калия, в подходящей смеси растворителей, такой как, например, THF и вода, при подходящей температуре от 50°C до температуры образования флегмы и при подходящем времени реакции от 1 до 3 ч.

Исходные материалы на схеме 8 являются коммерчески доступными или могут быть получены посредством стандартных способов, очевидных специалистам в данной области техники или описываемых в конкретной экспериментальной части.

Общая схема 9.

В целом, промежуточные соединения, показанные на схеме 9, где Z представляет собой -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, можно получать согласно схеме 9. На схеме 9 'LG<sub>1</sub>' определена как уходящая группа, такая как, например, галоген. Все другие переменные на схеме 9 определены в пределах объема настоящего изобретения.



1. На первой стадии в присутствии алкенового предшественника и 0,5 М раствора 9-BBN в THF в атмосфере азота при температуре от комнатной температуры до температуры образования флегмы и времени реакции от 1 до 3 ч. На второй стадии в присутствии, например, подходящего Ag-бромиды или Ag-йодида (X представляет собой Br или I соответственно) и подходящего катализатора, такого как, например, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), и в присутствии подходящего основания, такого как, например, трехосновный фосфат калия, в подходящей смеси растворителей, такой как, например, THF и вода, при подходящей температуре от 50°C до температуры образования флегмы и при подходящем времени реакции от 1 до 3 ч.

2. В присутствии ангидрида трифлатной кислоты и подходящего основания, такого как, например, пиридин, в подходящем растворителе, таком как, например, DCM, при подходящей температуре, такой как, например, 0°C, в инертной атмосфере газообразного N<sub>2</sub>.

3. В присутствии подходящего основания, такого как, например, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, в подходящем растворителе, таком как, например, DMF, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в инертной атмосфере газообразного N<sub>2</sub>.

Исходные материалы на схеме 9 являются коммерчески доступными или могут быть получены посредством стандартных способов, очевидных специалистам в данной области техники или описываемых в конкретной экспериментальной части.

Во всех данных способах получения продукты реакции можно выделять из реакционной среды и, при необходимости, дополнительно очищать в соответствии с методиками, общеизвестными в данной области техники, такими как, например, экстракция, кристаллизация, растирание и хроматография.

Хирально чистые формы соединений формулы (I) образуют предпочтительную группу соединений. Из этого следует, что хирально чистые формы промежуточных соединений и их солевые формы являются особо пригодными в получении хирально чистых соединений формулы (I). Смеси энантиомеров промежуточных соединений также являются пригодными в получении соединений формулы (I) с соответствующей конфигурацией.

### Фармакология

Было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению ингибируют активность PRMT5.

В частности, соединения по настоящему изобретению связывают фермент PRMT5 и конкурентно природный субстрат SAM (S-аденозил-L-метионин) с ингибированием такого фермента.

Таким образом, предполагается, что соединения в соответствии с настоящим изобретением или их фармацевтические композиции могут быть применимы для лечения или предупреждения, в частности лечения, заболеваний, таких как заболевание крови, нарушения обмена веществ, аутоиммунные нарушения, рак, воспалительные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, нейродегенеративные заболевания, панкреатит, полиорганная недостаточность, заболевания почек, агрегация тромбоцитов, недостаточная подвижность сперматозоидов, отторжение трансплантата, отторжение ткани, повреждения легких

и подобные.

В частности, соединения в соответствии с настоящим изобретением или фармацевтические композиции на их основе могут быть пригодными для лечения или предупреждения, в частности лечения, заболеваний, таких как аллергия, астма, рак гемопоэтической системы, рак легкого, рак предстательной железы, меланома, нарушение обмена веществ, диабет, ожирение, заболевание крови, серповидноклеточная анемия и т.п.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением или их фармацевтические композиции могут быть пригодными для лечения или предупреждения, в частности лечения, заболеваний, таких как пролиферативное нарушение, такое как аутоиммунное заболевание, рак, доброкачественная опухоль или воспалительное заболевание.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением или их фармацевтические композиции могут быть пригодными для лечения или предупреждения, в частности лечения, заболеваний, таких как нарушение обмена веществ, включающее диабет, ожирение; пролиферативное нарушение, включающее рак, рак гемопоэтической системы, рак легкого, рак предстательной железы, меланому или рак поджелудочной железы; заболевание крови; гемоглобинопатия; серповидноклеточная анемия;  $\beta$ -талассемия, воспалительное заболевание и аутоиммунное заболевание, например, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Шегрена, диарея, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и подобные.

В некоторых вариантах осуществления ингибирование PRMT5 с помощью предусматриваемого соединения может быть пригодным в лечении или предупреждении, в частности лечении, следующего неограничивающего перечня видов рака: рак молочной железы, рак легкого, рак пищевода, рак мочевого пузыря, рак гемопоэтической системы, лимфома, медуллобластома, аденокарцинома прямой кишки, аденокарцинома толстой кишки, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак печени, аденокистозная карцинома, аденокарцинома легкого, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, опухоли головного мозга, гепатоцеллюлярная карцинома, почечно-клеточная карцинома, меланома, олигодендроглиома, светлоклеточная карцинома яичников и серозная кистозная аденома яичников.

Примеры нарушений обмена веществ, которые можно лечить или предупреждать, в частности лечить, включают без ограничения диабет или ожирение.

Примеры заболеваний крови, которые можно лечить или предупреждать, в частности лечить, включают без ограничения гемоглобинопатию, такую как серповидноклеточная анемия или  $\beta$ -талассемия.

Примеры рака, которые можно лечить или предупреждать, в частности лечить, включают без ограничения невриному слухового нерва, аденокарциному, рак надпочечника, рак анального канала, ангиосаркому (например, лимфангиосаркому, лимфангиоэндотелиальную саркому, гемангиосаркому), рак аппендикса, доброкачественную моноклональную гаммапатию, рак желчного пузыря (например, холангиокарциному), рак мочевого пузыря, рак молочной железы (например, аденокарциному молочной железы, папиллярную карциному молочной железы, рак молочной железы, медуллярную карциному молочной железы), рак головного мозга (например, менингиому; глиому, например, астроцитому, олигодендроглиому; медуллобластома), рак бронхов, карциноидную опухоль, рак шейки матки (например, аденокарциному шейки матки), хордому, хориокарциному, краниофарингиому, колоректальный рак (например, рак толстой кишки, рак прямой кишки, колоректальную аденокарциному), карциному эпителия, эпендимому, эндотелиосаркому (например, саркому Капоши, идиопатическую множественную геморрагическую саркому), рак эндометрия (например, рак матки, саркому матки), рак пищевода (например, аденокарциному пищевода, аденокарциному Барретта), саркому Юинга, рак глаза (например, внутриглазную меланому, ретинобластома), семейную гиперэозинофилию, рак желчного пузыря, рак желудка (например, аденокарциному желудка), гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST), рак головы и шеи (например, плоскоклеточную карциному головы и шеи), рак ротовой полости (например, плоскоклеточную карциному ротовой полости (OSCC), рак глотки (например, рак глотки, рак гортани, рак носоглотки, рак ротоглотки)), виды рака гемопоэтической системы (например, лейкемию, такую как острый лимфоцитарный лейкоз (ALL) (например, В-клеточный ALL, Т-клеточный ALL), острый миелоцитарный лейкоз (AML) (например, В-клеточный AML, Т-клеточный AML), хронический миелоцитарный лейкоз (CML) (например, В-клеточный CML, Т-клеточный CML) и хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) (например, В-клеточный CLL, Т-клеточный CLL)); лимфому, такую как Ходжкинская лимфома (HL) (например, В-клеточную HL, Т-клеточную HL) и неходжкинская лимфома (NHL) ((например, В-клеточную NHL, такую как диффузная крупноклеточная лимфома (DLCL) (например, диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (DLBCL))), фолликулярная лимфома, хронический лимфолейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (CLL/SLL), лимфома из клеток мантйной зоны (MCL), лимфомы из В-клеток маргинальной зоны (например, лимфомы, ассоциированные с лимфоидной тканью слизистых оболочек (MALT), узловую лимфому из В-клеток маргинальной зоны, лимфому из В-клеток маргинальной зоны селезенки), первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, лимфоплазмоцитарная лимфома (т.е. "макроглобулинемия Вальденстрема"), иммунобластная крупноклеточная лимфома, волосатоклеточный лейкоз (HCL), В-лимфобластная лимфома из клеток-предшественников и первичная лимфома центральной нервной системы (CNS); а также Т-клеточная

NHL, такая как Т-лимфобластная лимфома/лейкоз из клеток-предшественников, периферическая Т-клеточная лимфома (PTCL) (например, кожную Т-клеточную лимфому (CTCL) (например, грибовидный микоз, синдром Сезари), ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, экстранодальная Т-клеточная лимфома из естественных киллеров, Т-клеточная лимфома с энтеропатией, подкожная Т-клеточная лимфома типа паникулита, анапластическая крупноклеточная лимфома); сочетание одного или нескольких из лейкоза/лимфомы, описанных выше; и множественную миелому (ММ), болезнь тяжелых цепей (например, болезнь альфа-цепей, болезнь гамма-цепей, болезнь мю-цепей), гемангиобластому, воспалительные миофибробластические опухоли, иммуоцитарный амилоидоз, рак почек (например, нефробластому почки, также называемую опухолью Вильмса, почечно-клеточную карциному), рак печени (например, гепатоцеллюлярный рак (HCC), злокачественную гепатому), рак легкого (например, бронхогенную карциному, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), плоскоклеточный рак легкого (SLC), аденокарциному легкого, карциному легкого Льюиса, нейроэндокринные опухоли легкого: типичный карциноид, атипичный карциноид, мелкоклеточный рак легкого (SCLC) и крупноклеточную нейроэндокринную карциному), лейомиосаркому (LMS), мастоцитоз (например, системный мастоцитоз), миелодиспластические синдромы (MDS), мезотелиому, миелолипролиферативное нарушение (MPD) (например, истинную полицитемию (PV), эссенциальную тромбоцитемию (ET), агногенную миелоидную метаплазию (АММ), также называемую миелофиброзом (MF), хронический идиопатический миелофиброз, хронический миелоцитарный лейкоз (СМЛ), хронический нейтрофильный лейкоз (СНЛ), гиперэозинофильный синдром (HES)), нейробластому, нейрофибромату (например, нейрофиброматоз (NF) типа 1 или типа 2, шванноматоз), нейроэндокринный рак (например, гастроэнтеропанкреатическую нейроэндокринную опухоль (GEP-NET), карциноидную опухоль), остеосаркому, рак яичников (например, цистаденокарциному, эмбриональный рак яичников, аденокарциному яичников), папиллярную аденокарциному, рак поджелудочной железы (например, аденокарциному поджелудочной железы, внутривнутри протоковую папиллярно-муцинозную опухоль (IPMN), инсулома), рак полового члена (например, болезнь Педжета полового члена и мошонки), пинеалому, примитивную нейроэктодермальную опухоль (PNT), рак предстательной железы (например, аденокарциному предстательной железы), рак прямой кишки, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, рак кожи (например, плоскоклеточную карциному (SCC), кератоакантому (КА), меланому, базалиому (BCC)), рак тонкой кишки (например, рак аппендикса), карциному мягких тканей (например, злокачественную фиброзную гистиоцитому (MFH), липосаркому, злокачественную опухоль оболочек периферических нервов (MPNST), хондросаркому, фибросаркому, миксосаркому), карциному сальных желез, карциному потовых желез, синовиому, рак яичка (например, семиному, эмбриональную карциному яичка), рак щитовидной железы (например, папиллярную карциному щитовидной железы, папиллярный рак щитовидной железы (РТС), медуллярный рак щитовидной железы), рак уретры, рак влагалища, рак вульвы (например, болезнь Педжета вульвы).

Примеры нейродегенеративных заболеваний, которые можно лечить или предупреждать, в частности лечить, включают без ограничения заболевания двигательных нейронов, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальную дегенерацию, болезнь Пика, болезнь Альцгеймера, деменцию, ассоциированную со СПИДом, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, пигментный ретинит, спинальную мышечную атрофию и мозжечковую дегенерацию.

Примеры сердечно-сосудистых заболеваний, которые можно лечить или предупреждать, в частности лечить, включают без ограничения гипертрофию сердца, рестеноз, атеросклероз и гломерулонефрит.

Примеры воспалительных заболеваний, которые можно лечить или предупреждать, в частности лечить, включают без ограничения воспаление, ассоциированное с акне, анемию (например, апластическую анемию, гемолитическую аутоиммунную анемию), ринит, астму, артериит (например, полиартериит, височный артериит, узелковый периартериит, артериит Такаюсу), артрит (например, кристаллический артрит, остеоартрит, псориатический артрит, подагрический артрит, реактивный артрит, ревматоидный артрит и артрит Рейтера), заболевание верхних дыхательных путей, анкилозирующий спондилит, амилоз, боковой амиотрофический склероз, аутоиммунные заболевания, аллергии или аллергические реакции, атеросклероз, бронхит, бурсит, хронический простатит, конъюнктивит, болезнь Чагаса, хроническое обструктивное заболевание легкого, дивертикулит, дерматомиозит, диабет (например, сахарный диабет 1-го типа, сахарный диабет 2-го типа), заболевание кожи (например, псориаз, экзему, реакции гиперчувствительности при экземе, ожоги, дерматит, зуд (чесотку)), эндометриоз, синдром Гийена-Барре, инфекцию, ишемическую болезнь сердца, болезнь Кавасаки, гломерулонефрит, гингивит, гиперчувствительность, головные боли (например, головные боли при мигрени, головные боли напряжения), кишечную непроходимость (например, послеоперационную кишечную непроходимость и кишечную непроходимость при сепсисе), идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, интерстициальный цистит (синдром раздраженного мочевого пузыря), нарушение работы желудочно-кишечного тракта (например, выbranное из пептических язв, регионарного энтерита, дивертикулита, желудочно-кишечного кровотечения, эозинофильных нарушений работы желудочно-кишечного тракта (например, эозинофильного эзофагита, эозинофильного гастрита, эозинофильного гастроэнтерита, эозинофильного колита), гастрита, диареи, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (GORD или ее синоним GERD), воспалительного заболевания кишечника (IBD) (например, болезни Крона, язвенного колита, коллагенозного колита, лимфоци-

тарного колита, ишемического колита, воспаления в отключенной кишке, синдрома Бехчета, неуточненного колита) и синдрома воспаленного кишечника (IBS)), волчанку, кольцевидную склеродермию, миастению, ишемию миокарда, рассеянный склероз, нефротический синдром, обыкновенную пузырчатку, пернициозную анемию, пептические язвы, полимиозит, первичный билиарный цирроз, нейровоспаление, ассоциированное с мозговыми нарушениями (например, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона и болезнь Альцгеймера), простатит, хроническое воспаление, ассоциированное с лучевым поражением черепа, воспалительное заболевание органов таза, реперфузионное повреждение, регионарный энтерит, ревматическую атаку, системную красную волчанку, склеродермию, склеродому, саркоидоз, виды спондилоартропатии, синдром Шегрена, тиреоидит, отторжение трансплантата, тендинит, травму или повреждение (например, обморожение, воздействие химических раздражителей, токсины, рубцевание, ожоги, физическое повреждение), васкулит, витилиго и гранулематоз Вегенера.

В частности, воспалительное заболевание представляет собой острое воспалительное заболевание (например, воспаление вследствие инфекции). В частности, воспалительное заболевание представляет собой хроническое воспалительное заболевание (например, состояния, вызванные астмой, артритом и воспалительным заболеванием кишечника). Соединения могут также быть пригодны в лечении воспаления, ассоциированного с травмой и миалгией невоспалительного характера. Соединения могут также быть пригодны в лечении воспаления, ассоциированного с раком.

Примеры аутоиммунных заболеваний, которые можно лечить или предупреждать, в частности лечить, включают без ограничений артрит (включая ревматоидный артрит, спондилоартропатии, подагрический артрит, дегенеративные поражения суставов, такие как остеоартрит, системную красную волчанку, синдром Шегрена, анкилозирующий спондилит, недифференцированный спондилит, болезнь Бехчета, гемолитические аутоиммунные анемии, боковой амиотрофический склероз, амилоз, рассеянный склероз, острый плечекистевой синдром, псориаз и хронический артрит у детей), астму, атеросклероз, остеопороз, бронхит, тендинит, бурсит, заболевание кожи (например, псориаз, экзему, реакции гиперчувствительности при экземе, ожоги, дерматит, зуд (чесотку)), энурез, эозинофильную болезнь, нарушение желудочно-кишечного тракта (например, выбранное из пептических язв, регионарного энтерита, дивертикулита, желудочно-кишечного кровотечения), эозинофильные нарушения желудочно-кишечного тракта (например, эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастрит, эозинофильный гастроэнтерит, эозинофильный колит), гастрит, диарею, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (GORD или ее синоним GERD), воспалительное заболевание кишечника (IBD) (например, болезнь Крона, язвенный колит, коллагенозный колит, лимфоцитарный колит, ишемический колит, воспаление в отключенной кишке, синдром Бехчета, неуточненный колит) и синдром воспаленного кишечника (IBS)), и нарушения, облегчаемые прокинетидами (например, непроходимость кишечника, послеоперационную непроходимость кишечника и непроходимость кишечника при сепсисе; гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (GORD или ее синоним GERD); эозинофильный эзофагит, парез желудка, такой как диабетический парез желудка; пищевую непереносимость и пищевые аллергии и другие функциональные нарушения кишечника, такие как неязвенная диспепсия (NUD) и экстракардиальная боль в груди (NCCP, включая реберный хондрит)).

В конкретном варианте осуществления предусматриваемое соединение может быть пригодно в репрограммировании соматических клеток, в таком как репрограммирование соматических клеток в стволовые клетки. В конкретном варианте осуществления предусматриваемое соединение может быть пригодно в развитии половых клеток и, таким образом, представляются пригодными в областях репродуктивной технологии и регенеративной медицины.

Другие заболевания, которые можно лечить или предупреждать, в частности лечить, включают без ограничения ишемическое повреждение, ассоциированное с инфарктом миокарда, иммунные заболевания, инсульт, аритмию, заболевания печени, вызванные токсинами или связанные с приемом алкоголя, чувствительный к аспирину риносинусит, муковисцидоз, боли при раке и заболевания крови, например, хроническую анемию и апластическую анемию.

Соединения по настоящему изобретению также могут иметь терапевтические применения в повышении чувствительности опухолевых клеток к лучевой терапии и химиотерапии.

Таким образом, соединения по настоящему изобретению можно применять в качестве "радиосенсибилизатора" и/или "хемосенсибилизатора", или их можно назначать в комбинации с другим "радиосенсибилизатором" и/или "хемосенсибилизатором".

Термин "радиосенсибилизатор", используемый в данном документе, определен как молекула, предпочтительно молекула с низкой молекулярной массой, которую вводят животным в терапевтически эффективных количествах для повышения чувствительности клеток к ионизирующему излучению и/или для повышения эффективности лечения заболеваний, которые поддаются лечению ионизирующим излучением.

Термин "хемосенсибилизатор", используемый в данном документе, определен как молекула, предпочтительно молекула с низкой молекулярной массой, которую вводят животным в терапевтически эффективных количествах для повышения чувствительности клеток к химиотерапии и/или повышения эффективности лечения заболеваний, которые поддаются лечению с помощью химиотерапевтических средств.

В литературе были предложены несколько механизмов способа действия радиосенсибилизаторов, включающих: радиосенсибилизаторы, приводящие к гипоксии клеток (например, соединения на основе 2-нитроимидазола и соединения на основе диоксида бензотриазина), имитирующие кислород или, в качестве альтернативы, ведущие себя как биовосстановительные средства при гипоксии; радиосенсибилизаторы, не приводящие к гипоксии клеток (например, галогенированные пиримидины), могут быть аналогами оснований ДНК и преимущественно включаются в ДНК раковых клеток и, таким образом, способствуют индуцированному облучением разрушению молекул ДНК и/или препятствуют нормальным механизмам репарации ДНК; и различные другие возможные механизмы действия были выдвинуты в качестве гипотезы для радиосенсибилизаторов в лечении заболевания.

Во многих протоколах лечения рака в настоящее время применяют радиосенсибилизаторы совместно с облучением рентгеновскими лучами. Примеры активируемых рентгеновскими лучами радиосенсибилизаторов включают без ограничения следующие: метронидазол, мизонидазол, десметилмизонидазол, пимонидазол, этанидазол, ниморазол, митомицин С, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, никотинамид, 5-бромдезоксисуридин (BUdR), 5-йоддезоксисуридин (IUdR), бромдезоксиситидин, фтордезоксисуридин (FudR), гидроксимочевину, цисплатин и их терапевтически эффективные аналоги и производные.

При фотодинамической терапии (PDT) видов рака применяют видимый свет в качестве радиационного активатора сенсибилизирующего средства. Примеры фотодинамических радиосенсибилизаторов включают без ограничения следующие: производные гематопорфирина, фотофрин, производные бензопорфирина, этиопорфирин олова, феоборбид-а, бактериохлорофилл-а, нафталоцианины, фталоцианины, фталоцианин цинка и их терапевтически эффективные аналоги и производные.

Радиосенсибилизаторы можно вводить совместно с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких других соединений, в том числе без ограничения соединений, которые способствуют включению радиосенсибилизаторов в целевые клетки; соединений, которые контролируют поступление терапевтических средств, питательных веществ и/или кислорода в целевые клетки; химиотерапевтических средств, которые действуют на опухоль с помощью дополнительного облучения или без него; или других терапевтически эффективных соединений для лечения рака или других заболеваний.

Хемосенсибилизаторы можно вводить совместно с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких других соединений, в том числе без ограничения соединений, которые обеспечивают включение хемосенсибилизаторов в целевые клетки; соединений, которые контролируют поступление терапевтических средств, питательных веществ и/или кислорода в целевые клетки; химиотерапевтических средств, которые действуют на опухоль, или других терапевтически эффективных соединений для лечения рака или другого заболевания. Было обнаружено, что антагонисты кальция, например верапамил, являются пригодными в комбинации с противоопухолевыми средствами для придания чувствительности к химиотерапии опухолевым клеткам, устойчивым к стандартным химиотерапевтическим средствам, и для усиления эффективности таких соединений в отношении чувствительных к лекарственным средствам злокачественных новообразований.

Соединения по настоящему изобретению могут также снижать риск рецидива рака.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам для применения в качестве лекарственного препарата.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам для применения в ингибировании активности PRMT5.

Соединения по настоящему изобретению могут представлять собой "противораковые средства", причем данный термин также охватывает "средства против роста опухолевых клеток" и "противоопухолевые средства".

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам для применения в лечении упомянутых выше заболеваний.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам для лечения или предупреждения, в частности для лечения, указанных заболеваний.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам для лечения или предупреждения, в частности для лечения, опосредованных PRMT5 заболеваний или состояний.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам для изготовления лекарственного препарата.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам для изготовления лекарственного препарата для ингибирования PRMT5.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам для изготовления лекарственного препарата для лечения или предупреждения, в частности для лечения, любого из болезненных состояний, упомянутых выше в данном документе.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым

мым солям присоединения и сольватам для изготовления лекарственного препарата для лечения любого из болезненных состояний, упомянутых выше в данном документе.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам, которые можно вводить млекопитающим, предпочтительно людям, для лечения или предупреждения любого из заболеваний, упомянутых выше в данном документе.

Ввиду применимости соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов предусмотрен способ лечения теплокровных животных, в том числе людей, страдающих любым из заболеваний, упомянутых выше в данном документе, или способ предупреждения у теплокровных животных, в том числе у людей, любого из заболеваний, упомянутых выше в данном документе.

Указанные способы предусматривают введение, т.е. системное введение или местное применение, предпочтительно пероральное введение, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли присоединения или сольвата теплокровным животным, в том числе людям.

Специалисты в области лечения таких заболеваний смогут определить эффективное терапевтическое суточное количество из результатов испытаний, представленных ниже в данном документе. Эффективное терапевтическое суточное количество будет составлять от приблизительно 0,005 до 50 мг/кг, в частности, от 0,01 до 50 мг/кг веса тела, более конкретно от 0,01 до 25 мг/кг веса тела, предпочтительно от приблизительно 0,01 до приблизительно 15 мг/кг, более предпочтительно от приблизительно 0,01 до приблизительно 10 мг/кг, еще более предпочтительно от приблизительно 0,01 до приблизительно 1 мг/кг, наиболее предпочтительно от приблизительно 0,05 до приблизительно 1 мг/кг веса тела. Особенно эффективное терапевтическое суточное количество будет составлять от приблизительно 0,01 до 1,00 г два раза в сутки (BID), более конкретно от 0,30 до 0,85 г BID; еще более конкретно 0,40 г BID. Количество соединения в соответствии с настоящим изобретением, также называемого в данном документе активным ингредиентом, которое требуется для достижения терапевтического эффекта, будет, разумеется, изменяться в каждом конкретном случае, например, в отношении определенного соединения, пути введения, возраста и состояния получающего их пациента, а также конкретного нарушения или заболевания, подлежащего лечению.

Способ лечения может также предусматривать введение активного ингредиента согласно схеме от одного до четырех введений в сутки. В данных способах лечения соединения в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно составляют перед введением. Как описано в данном документе ниже, подходящие фармацевтические составы получают с помощью известных процедур с применением широко известных и общедоступных ингредиентов.

Соединения по настоящему изобретению, которые могут быть подходящими для лечения или предупреждения рака или связанных с раком состояний, можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Комбинированная терапия предусматривает введение единого дозированного фармацевтического состава, который содержит соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль присоединения или сольват и одно или несколько дополнительных терапевтических средств, а также введение соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли присоединения или сольвата и каждого дополнительного терапевтического средства в его собственном отдельном дозированном фармацевтическом составе. Например, соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль присоединения или сольват и терапевтическое средство можно вводить пациенту вместе в единой дозированной композиции для перорального применения, такой как таблетка или капсула, или каждое средство можно вводить по отдельности в дозированных составах для перорального применения.

Хотя активный ингредиент можно вводить отдельно, предпочтительно, если он представлен в виде фармацевтической композиции.

Следовательно, в настоящем изобретении дополнительно предусматривается фармацевтическая композиция и, в качестве активного ингредиента, терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли присоединения или сольвата.

Следовательно, в настоящем изобретении дополнительно предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и, в качестве активного ингредиента, терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли присоединения или сольвата.

Носитель или разбавитель должны быть "приемлемыми" с точки зрения совместимости с другими ингредиентами композиции и должны не являться вредными для получающих их пациентов.

Для облегчения введения соединения по настоящему изобретению могут быть составлены в различные фармацевтические формы для целей введения. Соединения в соответствии с настоящим изобретением, в частности соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли присоединения и сольваты, или любая их подгруппа или комбинация могут быть составлены в различные фармацевтические формы для целей введения. В качестве подходящих композиций можно отметить все композиции, обычно используемые для системно вводимых лекарственных средств.

Для получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению эффективное количество определенного соединения в качестве активного ингредиента объединяют в однородную смесь с фар-

мацевтически приемлемым носителем, при этом носитель может принимать широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, необходимого для введения. Данные фармацевтические композиции являются целесообразными в единичной лекарственной форме, подходящей, в частности, для введения перорально, ректально, чрескожно, путем парентеральной инъекции или путем ингаляции. Например, при получении композиций в лекарственной форме для перорального применения может использоваться любая из общепринятых фармацевтических сред, такая как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п. в случае жидких препаратов для перорального применения, таких как суспензии, сиропы, настойки, эмульсии и растворы; или твердых носителей, таких как крахмалы, сахара, каолин, разбавители, смазывающие средства, связующие средства, разрыхлители и т.п. в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Вследствие простоты их введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительные единичные лекарственные формы для перорального применения, и в таком случае, разумеется, используют твердые фармацевтические носители. В случае композиций для парентерального введения носитель, как правило, по меньшей мере в значительной степени будет содержать стерильную воду, хотя может включать и другие ингредиенты, например, для улучшения растворимости. Например, можно получать инъекционные растворы, в которых носитель представляет собой физиологический раствор, раствор глюкозы или смесь физиологического раствора и раствора глюкозы. Инъекционные растворы, содержащие соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль присоединения или сольват, могут быть составлены в масле для пролонгированного действия. Подходящими маслами для данной цели являются, например, арахисовое масло, кунжутное масло, хлопковое масло, кукурузное масло, соевое масло, синтетические глицериновые сложные эфиры длинноцепочечных жирных кислот, а также смеси этих и других масел. Также можно получать инъекционные суспензии, в случае которых можно использовать соответствующие жидкие носители, суспендирующие средства и т.п. Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для преобразования в препараты в жидкой форме непосредственно перед применением. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель необязательно содержит средство, повышающее проницаемость, и/или подходящее смачивающее средство, необязательно в комбинации с подходящими добавками любой природы в минимальных пропорциях, при этом добавки не оказывают значительного вредного воздействия на кожу. Указанные добавки могут облегчать введение через кожу и/или могут быть полезными при получении требуемых композиций. Данные композиции можно вводить различными путями, например, посредством трансдермального пластыря, путем точечного нанесения, в виде мази. Соли присоединения кислоты или основания соединений формулы (I), вследствие их повышенной растворимости в воде по сравнению с соответствующей формой основания или кислоты, являются более подходящими при получении водных композиций.

Особенно предпочтительным является составление вышеупомянутых фармацевтических композиций в виде единичной лекарственной формы для простоты введения и равномерности дозирования. Единичная лекарственная форма, используемая в данном документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз, при этом каждая единица содержит предварительно заданное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения необходимого терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких единичных лекарственных форм являются таблетки (в том числе делимые или покрытые оболочкой таблетки), капсулы, пилюли, пакетики с порошком, пластинки, суппозитории, инъекционные растворы или суспензии и т. п., а также их отдельные множества.

Для повышения растворимости и/или стабильности соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов в составе фармацевтических композиций может быть предпочтительным применение  $\alpha$ -,  $\beta$ - или  $\gamma$ -циклодекстринов или их производных, в частности замещенных гидроксиалкилом циклодекстринов, например, 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина или сульфобутил- $\beta$ -циклодекстрина. Соразтворители, такие как спирты, также могут улучшать растворимость и/или стабильность соединений в соответствии с настоящим изобретением в фармацевтических композициях.

В зависимости от способа введения фармацевтическая композиция будет предпочтительно содержать от 0,05 до 99% по весу, более предпочтительно от 0,1 до 70% по весу, еще более предпочтительно от 0,1 до 50% по весу соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли присоединения или сольвата и от 1 до 99, 95% по весу, более предпочтительно от 30 до 99, 9% по весу, еще более предпочтительно от 50 до 99, 9% по весу фармацевтически приемлемого носителя, при этом все процентные содержания приводятся в пересчете на общий вес композиции.

В качестве другого аспекта настоящего изобретения предусмотрена комбинация соединения по настоящему изобретению с другим противораковым средством, в особенности для применения в качестве медицинского препарата, более конкретно для применения в лечении рака или родственных заболеваний.

Для лечения вышеуказанных состояний соединения по настоящему изобретению можно предпочтительно использовать в комбинации с перенацеливанием иммунных клеток на основе антител, например, с перенацеливанием Т-клеток/нейтрофилов. Этого можно достигать, например, с помощью биспецифических моноклональных антител или искусственных рецепторов Т-клеток.

Для лечения вышеуказанных состояний соединения по настоящему изобретению можно преимуще-

ственно применять в комбинации с одним или несколькими другими медицинскими средствами, более конкретно с другими противораковыми средствами или вспомогательными средствами в терапии рака. Примеры противораковых средств или вспомогательных средств (средств для поддерживающей терапии) включают без ограничения:

- координационные соединения платины, например цисплатин, необязательно в комбинации с амифостоном, карбоплатином или оксалиплатином;

- соединения на основе таксана, например, паклитаксел, частицы паклитаксела, связанные с белком (AbraXane™), или доцетаксел;

- ингибиторы топоизомеразы I, такие как соединения на основе камптотецина, например, иринотекан, SN-38, топотекан, топотекан-HCl;

- ингибиторы топоизомеразы II, такие как противоопухолевые производные эпиподофиллотоксинов или подофиллотоксина, например, этопозид, этопозид фосфат или тенипозид;

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

- противоопухолевые производные нуклеозидов, например, 5-фторурацил, лейковорин, гемцитабин, гемцитабин-HCl, капецитабин, кладрибин, флударабин, неларабин;

- алкилирующие средства, такие как азотистый иприт или нитрозомочевина, например, циклофосфамид, хлорамбуцил,

- кармустин, тиотепа, мефалан (мелфалан), ломустин, алтретамин, бусульфан, дакарбазин, эстрамустин, ифосфамид необязательно в комбинации с месной, пипоброман, прокарбазин, стрептозоцин, темозоломид, урацил;

- противоопухолевые производные антрациклина, например, даунорубин, доксорубин необязательно в комбинации с дексразоксаном, доксил, идарубин, митоксантрон, эпирубицин, эпирубицин-HCl, валрубицин;

- молекулы, которые целенаправленно воздействуют на IGF-1-рецептор, например пикроподофилин;

- производные тетракарцина, например, тетрокацин А;

- глюкокортикоиды, например преднизон;

- антитела, например, трастузумаб (антитело HER2), ритуксимаб (антитело CD20), гемтузумаб, гемтузумаб озогамин, цетуксимаб, пертузумаб, бевацизумаб, алемтузумаб, экулизумаб, ибритумомаб тиксетан, нофетумомаб, панитумумаб, тозитумомаб, CNTO 328;

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

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

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

- ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, например, азацитидин или децитабин;

- антифолаты, например преметрексед динатрия;

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

- антиметаболиты, например, клофарабин, аминоптерин, цитозина арабинозид или метотрексат, азацитидин, цитарабин, флоксуридин, пентостатин, тиогуанин;

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

- тубулин-связывающие средства, например, комбрестатин, колхицины или нокодазол;

- ингибиторы киназ (например, ингибиторы EGFR (рецептора эпидермального фактора роста), МТК1 (многоцелевые ингибиторы киназ), ингибиторы mTOR), например, флавоперидол, иматиниба мезилат, эрлотиниб, gefитиниб, дазатиниб, лапатиниб, лапатиниба дитозилат, сорафениб, сунитиниб, сунитиниба малеат, темсиrolimus;

- ингибиторы фарнезилтрансферазы, например типифарниб;

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

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

- йонделис;

- ингибиторы теломеразы, например теломестатин;

- ингибиторы матриксной металлопротеиназы, например, батимастат, маримастат, приностат или метастат;

- рекомбинантные интерлейкины, например, альдеслейкин, денилейкин-дифтитокс, интерферон-альфа 2a, интерферон-альфа 2b, пегинтерферон-альфа 2b;

- ингибиторы МАРК;

- ретиноиды, например, алитретиноин, бексаротен, третиноин;

- триоксид мышьяка;

аспарагиназу;  
 стероиды, например, дромостанолон пропионат, мегестрола ацетат, нандролон (деканоат, фенпропионат), дексаметазон;  
 агонисты или антагонисты гонадотропин-высвобождающего гормона, например, абареликс, гозерелина ацетат, гистрелина ацетат, лейпролида ацетат;  
 талидомид, леналидомид;  
 меркаптопурин, митотан, памидронат, пегадемазу,  
 пегапаргазу, расбуриказу;  
 миметики ВНЗ, например АВТ-737;  
 ингибиторы МЕК, например, PD98059, AZD6244, CI-1040;  
 аналоги колониестимулирующего фактора, например, филграстим, пегфилграстим, сарграмостим;  
 эритропоэтин или его аналоги (например, дарбепозэтин-альфа); интерлейкин-11;  
 опрелвекин; золедронат, золедоновую кислоту; фентанил; бисфосфонат; палифермин;  
 стероидный ингибитор цитохрома P450 17-альфа-гидроксилазы/17,20-лиазы (CYP17), например, абиратерон, абиратерона ацетат.  
 ингибиторы гликолиза, такие как 2-дезоксиглюкоза;  
 ингибиторы mTOR, такие как рапамицины и рапалоги, и ингибиторы mTOR-киназы;  
 ингибиторы PI3K и двойные ингибиторы mTOR/PI3K;  
 ингибиторы аутофагии, такие как хлорохин и гидроксихлорохин;  
 антитела, которые повторно активируют иммунную реакцию на опухоли, например, ниволумаб (к PD-1), ламбролизумаб (к PD-1), ипилимумаб (к CTLA4) и MPDL3280A (к PD-L1).

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

Одно или несколько других медицинских средств и соединение в соответствии с настоящим изобретением можно вводить одновременно (например, в отдельных или единичных композициях) или последовательно в произвольном порядке. В последнем случае два или более соединений будут вводиться на протяжении периода, в количестве и способом, которые являются достаточными для гарантирования того, что будет достигнут преимущественный или синергический эффект. Следует иметь в виду, что предпочтительный способ и порядок введения, и соответствующие величины доз и схемы для каждого компонента комбинации будут зависеть от конкретного другого медицинского средства и соединения по настоящему изобретению, подлежащих введению, их пути введения, конкретной опухоли, на которую оказывают воздействие, и конкретного хозяина, лечение которого осуществляют. Оптимальный способ и порядок введения, а также величины доз и схема могут быть легко определены специалистами в данной области техники с применением стандартных способов и с учетом информации, изложенной в данном документе.

Весовое соотношение соединения в соответствии с настоящим изобретением и одного противоракового средства или нескольких других противораковых средств, вводимых в виде комбинации, может быть определено специалистом в данной области техники. Указанное соотношение и точная дозировка и частота введения зависят от конкретного соединения в соответствии с настоящим изобретением и другого противоракового (противораковых) средства (средств), конкретного состояния, лечение которого осуществляют, тяжести состояния, лечение которого осуществляют, возраста, веса, пола, рациона, времени введения и общего физического состояния конкретного пациента, способа введения, а также других лекарств, которые индивидуум может принимать, как хорошо известно специалистам в данной области техники. Кроме того, очевидно, что эффективное суточное количество можно уменьшать или увеличивать в зависимости от реакции субъекта, подвергаемого лечению, и/или в зависимости от оценки лечащего врача, назначающего соединения по настоящему изобретению. Конкретное весовое соотношение для данного соединения формулы (I) и другого противоракового средства может находиться в диапазоне от 1/10 до 10/1, более конкретно от 1/5 до 5/1, еще более конкретно от 1/3 до 3/1.

Координационное соединение платины преимущественно вводят в дозе, составляющей от 1 до 500 мг на квадратный метр ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ) площади поверхности тела, например, от 50 до 400  $\text{мг}/\text{м}^2$ , в частности, для цисплатина - в дозе, составляющей приблизительно 75  $\text{мг}/\text{м}^2$ , и для карбоплатина - в дозе, составляющей приблизительно 300  $\text{мг}/\text{м}^2$ , за курс лечения.

Соединение на основе таксана преимущественно вводят в дозе, составляющей от 50 до 400 мг на квадратный метр ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ) площади поверхности тела, например, от 75 до 250  $\text{мг}/\text{м}^2$ , в частности, для паклитаксела - в дозе, составляющей от приблизительно 175 до 250  $\text{мг}/\text{м}^2$ , и для доцетаксела - в дозе, составляющей от приблизительно 75 до 150  $\text{мг}/\text{м}^2$ , за курс лечения.

Соединение на основе камптотецина преимущественно вводят в дозе, составляющей от 0,1 до 400 мг на квадратный метр ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ) площади поверхности тела, например, от 1 до 300  $\text{мг}/\text{м}^2$ , в частности, для иринотекана - в дозе, составляющей от приблизительно 100 до 350  $\text{мг}/\text{м}^2$ , и для топотекана - в дозе, составляющей от приблизительно 1 до 2  $\text{мг}/\text{м}^2$ , за курс лечения.

Противоопухолевое производное подофиллотоксина преимущественно вводят в дозе, составляю-

шей от 30 до 300 мг на квадратный метр ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ) площади поверхности тела, например, от 50 до 250  $\text{мг}/\text{м}^2$ , в частности, для эпопозиды - в дозе, составляющей от приблизительно 35 до 100  $\text{мг}/\text{м}^2$ , и для тенипозиды - в дозе, составляющей от приблизительно 50 до 250  $\text{мг}/\text{м}^2$ , за курс лечения.

Противоопухолевый алкалоид барвинка преимущественно вводят в дозе, составляющей от 2 до 30 мг на квадратный метр ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ) площади поверхности тела, в частности, для винбластина - в дозе, составляющей от приблизительно 3 до 12  $\text{мг}/\text{м}^2$ , для винкристина - в дозе, составляющей от приблизительно 1 до 2  $\text{мг}/\text{м}^2$ , и для винорелбина - в дозе, составляющей от приблизительно 10 до 30  $\text{мг}/\text{м}^2$ , за курс лечения.

Противоопухолевое производное нуклеозиды преимущественно вводят в дозе, составляющей от 200 до 2500 мг на квадратный метр ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ) площади поверхности тела, например, от 700 до 1500  $\text{мг}/\text{м}^2$ , в частности, для 5-FU - в дозе, составляющей от 200 до 500  $\text{мг}/\text{м}^2$ , для гемцитабина - в дозе, составляющей от приблизительно 800 до 1200  $\text{мг}/\text{м}^2$ , и для капецитабина - в дозе, составляющей от приблизительно 1000 до 2500  $\text{мг}/\text{м}^2$ , за курс лечения.

Алкилирующие средства, такие как азотистый иприт или нитрозомочевина, преимущественно вводят в дозе, составляющей от 100 до 500 мг на квадратный метр ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ) площади поверхности тела, например, от 120 до 200  $\text{мг}/\text{м}^2$ , в частности, для циклофосфамида - в дозе, составляющей от приблизительно 100 до 500  $\text{мг}/\text{м}^2$ , для хлорамбуцила - в дозе, составляющей от приблизительно 0,1 до 0,2 мг/кг, для кармустина - в дозе, составляющей от приблизительно 150 до 200  $\text{мг}/\text{м}^2$  и для ломустина - в дозе, составляющей от приблизительно 100 до 150  $\text{мг}/\text{м}^2$ , за курс лечения.

Противоопухолевое производное антрациклина преимущественно вводят в дозе, составляющей от 10 до 75 мг на квадратный метр ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ) площади поверхности тела, например, от 15 до 60  $\text{мг}/\text{м}^2$ , в частности, для доксорубина - в дозе, составляющей от приблизительно 40 до 75  $\text{мг}/\text{м}^2$ , для даунорубина - в дозе, составляющей от приблизительно 25 до 45  $\text{мг}/\text{м}^2$ , и для идарубина - в дозе, составляющей от приблизительно 10 до 15  $\text{мг}/\text{м}^2$ , за курс лечения.

Антиэстрогенное средство преимущественно вводят в дозе, составляющей от приблизительно 1 до 100 мг в сутки, в зависимости от конкретного средства и состояния, подлежащих лечению. Тамоксифен преимущественно вводят перорально в дозе, составляющей от 5 до 50 мг, предпочтительно от 10 до 20 мг два раза в сутки, продолжая терапию в течение времени, достаточного для достижения и поддержания терапевтического эффекта. Торемифен преимущественно вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 60 мг, один раз в сутки, продолжая терапию в течение достаточного времени для достижения и поддержания терапевтического эффекта. Анастрозол преимущественно вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 1 мг, один раз в сутки. Дролоксифен преимущественно вводят перорально в дозе, составляющей от приблизительно 20 до 100 мг, один раз в сутки. Ралоксифен преимущественно вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 60 мг, один раз в сутки. Эксеместан преимущественно вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 25 мг, один раз в сутки.

Антитела преимущественно вводят в дозе, составляющей от приблизительно 1 до 5 мг на квадратный метр ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ) площади поверхности тела или, как известно из уровня техники, в другой дозе. Трастузумаб преимущественно вводят в дозе от 1 до 5 мг на квадратный метр ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ) площади поверхности тела, в частности, от 2 до 4  $\text{мг}/\text{м}^2$ , за курс лечения.

Данные дозы можно вводить, например, один раз, два раза или более за курс лечения, который можно повторять, например, каждые 7, 14, 21 или 28 дней.

Следующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение. В случае если не указывается конкретная стереохимия для стереоцентра соединения, то это означает, что получали смесь R- и S-энантиомеров. В случае если в структуре присутствует более 1 стереоцентра, каждый стереоцентр, для которого не указана какая-либо конкретная стереохимия, получали в виде смеси R и S.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что обычно после очистки в колонке необходимые фракции собирали и растворитель выпаривали с получением необходимого соединения или промежуточного соединения.

### Примеры

Далее в данном документе, термин "комнатная температура", "к.т." или "К.Т." означает комнатную температуру; "Me" означает метил; "MeOH" означает метанол; "Et" означает этил; "EtOH" означает этанол; "NaH" означает гидрид натрия; "Boc" означает трет-бутоксикарбонил; "(Boc)<sub>2</sub>O" означает трет-бутоксикарбонилангидрид; "EtOAc" означает этилацетат; "Et<sub>2</sub>O" означает диэтиловый эфир; "Et<sub>3</sub>N" означает триэтиламин; "DCM" означает дихлорметан; "q.s." означает в достаточном количестве; "пром. соед." означает промежуточное соединение; "MeCN" или "ACN" означает ацетонитрил; "DMF" означает N,N-диметилформамид; "PdCl<sub>2</sub>(dppf)" означает [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II); "THF" означает тетрагидрофуран; "IPA" или "iPrOH" означает 2-пропанол; "LC" означает жидкостную хроматографию; "LCMS" означает жидкостную хроматографию/масс-спектрометрию; "HPLC" означает высокоэффективную жидкостную хроматографию; "TFA" означает трифторуксусную кислоту; "RP" означает обращенную фазу; "мин." означает минут(-ы); "ч" означает час(-ы); "об./об." означает объем на объем; "Celite®" означает диатомовую землю; "DMSO" означает диметилсульфоксид; "SFC" означает сверхкритическую жидкостную хроматографию; "DIPE" означает диизопропиловый эфир; "DIPEA" означает N,N-диизопропилэтиламин; "PPh<sub>3</sub>" означает трифенилфосфин; "Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>" означает

трис(дибензилиденацетон)дипалладий; "DIAD" означает диизопропилазодикарбоксилат; "TBAF" означает фторид тетрабутиламмония; "фунт/кв.дюйм" означает фунт-сила на квадратный дюйм; "экв." означает эквивалент(-ы); "Pd(OAc)<sub>2</sub>" означает ацетат палладия(II); "DMAP" означает 4-(диметиламино)пиридин; "t-BuOK" или "KOtBu" означает трет-бутоксид калия; "перйодинан Десса-Мартина" означает 1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-3-(1H)он; "TBDMSCl" означает трет-бутилдиметилсилилхлорид; "Bn" означает бензил; "9-BBN" означает 9-борабицикло[3.3.1]нонан; "Pd-118" означает дихлор[1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]палладий(II); "Tf<sub>2</sub>O" означает ангидрид трифлатной кислоты; "TBDMs" означает трет-бутилдиметилсилил; "TMSCl" триметилсилилхлорид; "BuLi" означает н-бутиллитий; "водн." означает водный раствор; "NaOMe" означает метоксид натрия; "tBuOH" означает трет-бутиловый спирт; "n-BuOH" означает н-бутанол; "NaHMDS" означает бис(триметилсилил)амид натрия; "Diazald®" означает N-метил-N-(п-толилсульфонил)нитрозамид; "Ts" или "Tos" означает тозил-(п-толуолсульфонил).

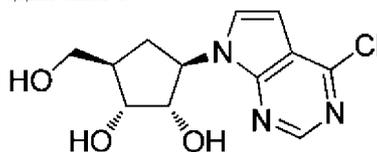
Промежуточные соединения и соединения, содержащие двойную связь с заместителями, которые могут быть в E- или Z-конфигурации, показаны в одной конкретной конфигурации в экспериментальной части ниже. Однако, если точно не указано E или Z, не определено, получали ли такие промежуточные соединения и соединения в E- или Z-конфигурации, или в виде смеси обеих конфигураций. Например, промежуточные соединения 86, 90, 91 и 139 могут быть в E- или Z-конфигурации или могут представлять собой их смеси.

Например, соединения 30, 34, 35, 36 и 37 получали в E-конфигурации и они точно указаны как (E) в экспериментальной части ниже.

А. Получение промежуточных соединений.

Пример А1.

Получение промежуточного соединения 1.

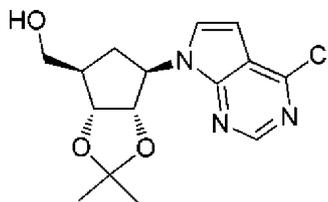


#### Промежуточное соединение 1

В смесь 4,6-дихлор-5-(2,2-диэтоксипропил)пиримидина (14,0 г, 52,8 ммоль) и (1R,2S,3R,5R)-3-амино-5-(гидроксиметил)циклопентан-1,2-диола гидрохлорида (10,7 г, 58,1 ммоль) в пропан-2-оле/Н<sub>2</sub>O (208 мл, 7:1) добавляли Et<sub>3</sub>N (13,4 г, 132 ммоль) одной порцией при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 90°C в течение 23 ч. Смесь охлаждали до 50°C и медленно добавляли 4 М HCl (24 мл, 106 ммоль). Остаток затем перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и медленно добавляли NaHCO<sub>3</sub> (14 г, 100 ммоль). Добавляли этилацетат (230 мл) с последующим добавлением насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> (q.s.). Органическую фазу выделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (230 мл × 2). Объединенные органические фазы высушивали над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения 1 в виде желтого твердого вещества (17,4 г, количественный выход на 2 стадиях). Неочищенный продукт непосредственно использовали как есть на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Пример А2.

Получение промежуточного соединения 2.

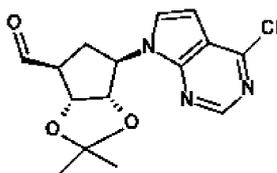


#### Промежуточное соединение 2

В смесь промежуточного соединения 1 (17,4 г, 52,7 ммоль) в ацетоне (250 мл) одной порцией добавляли 2,2-диметоксипропан (11,0 г, 105 ммоль) и TsOH·H<sub>2</sub>O (908 мг, 5,27 ммоль) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 25°C и раствор частично концентрировали под вакуумом, гасили с помощью медленного добавления насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> (100 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: DCM/этилацетат от 1/0 до 2/1) с получением промежуточного соединения 2 в виде светло-желтого смолистого вещества (15,5 г, выход 89%).

Пример А3.

Получение промежуточного соединения 3.

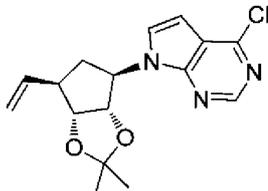


*промежуточное соединение 3*

В смесь промежуточного соединения 2 (2,85 г, 8,8 ммоль) в DCM (130 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (4,85 г, 11,4 ммоль) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь обрабатывали с помощью Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (15 г), растворенного в насыщенном растворе NaHCO<sub>3</sub> (65 мл), и перемешивали в течение дополнительно 30 мин. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (50 мл ×3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (65 мл), высушивали над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного промежуточного соединения 3 (2,9 г), которое непосредственно применяли на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Пример А4.

Получение промежуточного соединения 4.



**Промежуточное соединение 4**

Способ 1.

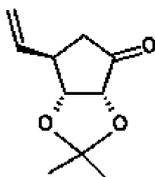
В смесь метилтрифенилфосфония бромид (4,87 г, 13,62 ммоль) в THF (500 мл) добавляли t-BuOK (11,4 мл, 1M в THF, 1,27 г, 11,35 ммоль,) по каплям при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Суспензия становилась ярко-желтой и ее перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. и затем нагревали до 25°C в течение 0,5 ч. Смесь охлаждали до -40°C. Раствор промежуточного соединения 3 (1,46 г, теоретически 4,54 ммоль) в THF (130 мл) добавляли по каплям и затем перемешивали при -20°C в течение 1 ч., после чего смесь нагревали до 25°C в течение 2 ч. В смесь добавляли насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl (300 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (300 мл ×2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (500 мл), высушивали над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 80 г SepaFlash® колонка для флэш-хроматографии на силикагеле, градиентное элюирование: от 0% до 15% этилацетата/петролейного эфира). Требуемые фракции собирали и растворитель выпаривали. Промежуточное соединение 4 получали в виде грязно-белого твердого вещества (530 мг, выход 36%).

Способ 2.

Добавляли по каплям раствор промежуточного соединения 3 (10,0 г, теоретически 31,1 ммоль) в THF (100 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> в течение периода, составляющего 30 мин, в раствор бис(цинкйод)метана в THF (180 мл, 0,31 M, 55,9 ммоль, полученный в соответствии с процедурой, описанной в Tetrahedron 2002., 58, 8255-8262), перемешивание продолжали до полного превращения (примерно 2 ч). Реакционную смесь гасили медленным добавлением насыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl, во время чего наблюдали образование соли. Перед экстракцией (EtOAc, 2×200 мл) соли снова растворяли добавлением водного раствора аммиака (25%). Объединенные органические фазы промывали водным раствором бисульфита натрия и солевым раствором, высушивали над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: дихлорметан/EtOAc 95/5) с получением промежуточного соединения 4 в виде грязно-белого твердого вещества (6,9 г, 66%).

Способ 3.

Стадия 1 Получение промежуточного соединения 5.

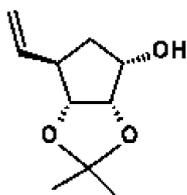


*промежуточное соединение 5*

Ацетилацетонатобис(этилен)родий(I) (0,837 г, 3,24 ммоль) и (R)-N,N-диметилдинафто[2,1-D:1',2'-F][1,3,2]диоксафосфеин-4-амин (2,91 г, 8,11 ммоль) растворяли в EtOH (625 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре и продували газообразным азотом в течение 15 мин. Затем добавляли (-)-(3AR,6AR)-3A,6A-дигидро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-диоксол-4-он (25 г, 162,16 ммоль) и винилтрифторборат калия (45,73 г, 324,33 ммоль), а далее реакцию смесь перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь (суспензию) охлаждали до комнатной температуры. Осадок отфильтровывали через подушку из Celite® и промывали этанолом. Растворители из фильтрата выпаривали. Добавляли 1 л гептана в остаток. Полученную суспензию отфильтровывали через подушку из Celite® и промывали гептанами с получением темно-коричневого твердого остатка. Фильтрат промывали три раза 300 мл NH<sub>4</sub>OH, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и растворители из фильтрата выпаривали с получением промежуточного соединения 5 (16,18 г, выход 51%).

Стадия 2.

Получение промежуточного соединения 6.

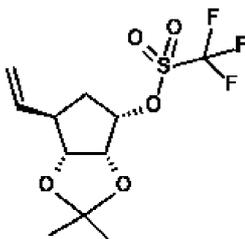


*промежуточное соединение 6*

Добавляли по каплям раствор промежуточного соединения 5 (16,18 г, 82,58 ммоль) в THF (200 мл) в перемешиваемый раствор алюмогидрида лития в THF (24,78 мл, 1 M, 24,78 ммоль) в THF (400 мл) при -78°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в атмосфере азота в течение 30 мин. Реакцию гасили добавлением по каплям ацетона (6,1 мл), а затем 50 мл воды при -78°C. По завершению добавления обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры, а затем добавляли 400 мл EtOAc. Смесь интенсивно перемешивали. Органический слой отделяли, промывали три раза водой, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и растворители из фильтрата выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате и очищали на колонке SiO<sub>2</sub>, тип Grace Reveleris SRC, 80 г, Si 40, на системе очистки Armen Spot II Ultimate, с использованием этилацетата и гептана в качестве элюента в градиенте, начиная со 100% гептана и заканчивая 50% гептана и 50% этилацетата. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворители выпаривали с получением промежуточного соединения 6 (10,77 г, выход 71%).

Стадия 3.

Получение промежуточного соединения 7.

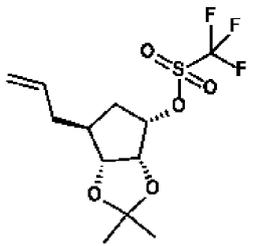
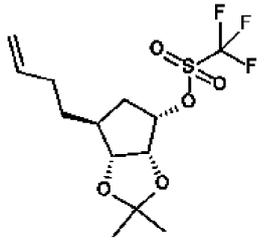


*Промежуточное соединение 7*

Раствор Tf<sub>2</sub>O (13,3 мл, 80,9 ммоль) в безводном DCM (60 мл) добавляли по каплям в смесь промежуточного соединения 6 (9,94 г, 53,95 ммоль) и безводного пиридина (85 мл) в безводном DCM (140 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и затем добавляли 75 мл холодной воды. Слои разделяли и органический слой промывали три раза 75 мл воды, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, выпаривали растворители и совместно выпаривали с 200 мл толуола. Остаток растворяли в гептане и этилацетате и очищали на колонке SiO<sub>2</sub>, тип Grace Reveleris SRC, 40 г, Si 40, на системе очистки Armen Spot II Ultimate с использованием этилацетата и гептана в качестве элюента в градиенте, начиная со 100% гептана и заканчивая 50% гептана и 50% этилацетата. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворители выпаривали с получением промежуточного соединения 7 (13,0 г, выход 67%).

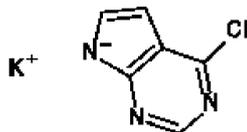
Нижеприведенные промежуточные соединения получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 7 с применением подходящих исходных материалов (табл. 22).

Таблица 22

Пром. соедин.	Структура	Исходные материалы
97		промежуточное соединение 96
116		промежуточное соединение 115

Стадия 4.

Получение промежуточного соединения 8.

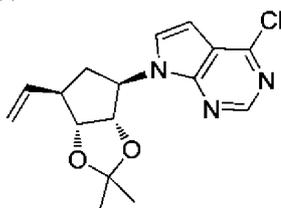


#### Промежуточное соединение 8

Смесь 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-*D*]пиримидина (100 г, 651 ммоль) и KOtBu (73,07 г, 651 ммоль) в THF (1 л) перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин до получения прозрачного раствора. Выпаривали растворители. Остаток растирали в DIPE. Белые твердые вещества отфильтровывали и высушивали *in vacuo* при 30°C с получением промежуточного соединения 8 (112,6 г, выход 90%).

Стадия 5.

Получение промежуточного соединения 4.

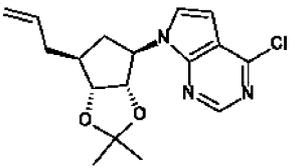
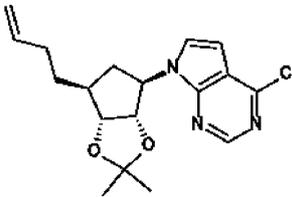


#### Промежуточное соединение 4

Раствор промежуточного соединения 7 (13 г, 41,1 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли по каплям в перемешиваемый раствор промежуточного соединения 8 (7,88 г, 41,1 ммоль) в DMF (150 мл) при 0°C. После добавления обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 18 ч. Добавляли дополнительное количество промежуточного соединения 8 (1,57 г, 8,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в химический стакан со льдом и водой (~0,5 л). Полученную суспензию перемешивали в течение 2 ч, а затем отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали три раза водой и затем высушивали *in vacuo* при 50°C с получением промежуточного соединения 4 в виде белого твердого вещества (8,75 г, выход 65%).

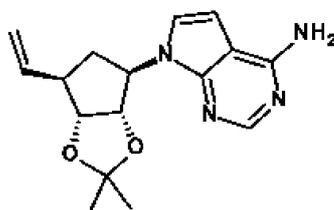
Нижеприведенные промежуточные соединения получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 4 с применением подходящих исходных материалов (табл. 23).

Таблица 23

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
98		Промежуточное соединение 97
117		промежуточное соединение 116

Пример А5.

Получение промежуточного соединения 9.

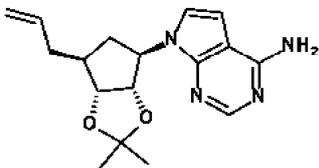
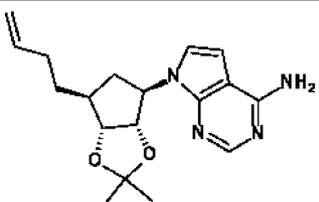


*промежуточное соединение 9*

Раствор промежуточного соединения 4 (18,3 г, 57,22 ммоль) в смеси водного раствора аммиака (25%, 100 мл) и THF (100 мл) нагревали в герметично закупоренном металлическом сосуде под давлением при 110°C до полного превращения (~16 ч.). Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, после чего добавляли этилацетат и солевой раствор. Оба слоя разделяли, водный слой экстрагировали один раз этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения 9 в виде светло-желтого твердого вещества (17,2 г, выход 100%), которое применяли на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Нижеприведенные промежуточные соединения получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 9 с применением подходящих исходных материалов (табл. 24).

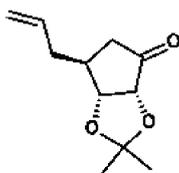
Таблица 24

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
99		промежуточное соединение 98
118		Промежуточное соединение 117

Пример А31.

Получение промежуточного соединения 96.

Стадия 1.



*промежуточное соединение 95*

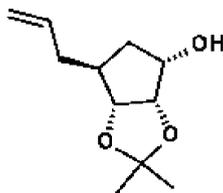
Раствор йодида меди (43,7 г, 228 ммоль) и хлорида лития (9,68 г, 228 ммоль) в THF (320 мл) перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре перед охлаждением до  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота. В раствор добавляли по каплям аллилбромид магния, 1М в Et<sub>2</sub>O (220 мл, 1 М, 220 ммоль) в течение 20 мин. После перемешивания реакционной смеси в течение 30 мин добавляли TMSCl (30 мл, 235 ммоль) и гексаметилфосфорамид (42 мл, 241 ммоль) с последующим добавлением по каплям (-)-(3AR,6AR)-3A,6A-дигидро-2,2-диметил-4Н-циклопента-1,3-диоксол-4-она (12,8 г, 83,0 ммоль) в THF (110 мл). После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, нагревали до  $0^{\circ}\text{C}$  и гасили с помощью насыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl (100 мл). После добавления EtOAc (1 л) органический слой отделяли, промывали водой (200 мл) и соевым раствором (200 мл), затем высушивали над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке SiO<sub>2</sub>, тип Grace Reveleris SRC, 180 г, Si 40, на системе очистки Grace Reveleris X2 с применением гептана и этилацетата в качестве элюентов в градиенте, начиная со 100% гептана до 70% гептана и 30% этилацетата. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворители выпаривали с получением промежуточного соединения 95 (8,00 г, выход 47%).

Нижеприведенные промежуточные соединения получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 95 с применением подходящих исходных материалов (табл. 25).

Таблица 25

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
114		(-)-(3AR,6AR)-3A,6A-дигидро-2,2-диметил-4Н-циклопента-1,3-диоксол-4-он и 3-бутенилбромид магния

Стадия 2.

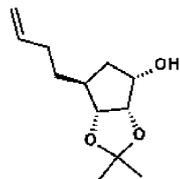


*промежуточное соединение 96*

Добавляли по каплям раствор промежуточного соединения 95 (8 г, 39,5 ммоль) в THF (40 мл) в перемешиваемый раствор бромида лития, 2Мв THF (5,931 мл, 2 М, 11,86 ммоль) в THF (40 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота. После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления 8 мл воды с последующим добавлением 15 мл водного раствора NaOH (1 н.) и снова 8 мл воды. Полученное твердое вещество отфильтровывали и растворители из фильтрата разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой, промывали соевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и растворители из фильтрата выпаривали с получением промежуточного соединения 96 (7,41 г, выход 92%).

Нижеприведенные промежуточные соединения получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 96 с применением подходящих исходных материалов (табл. 26).

Таблица 26

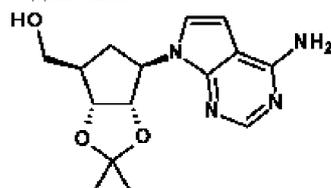
Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
115		Промежуточное соединение 114

Пример A26.

Получение промежуточного соединения 42.

Стадия 1.

Получение промежуточного соединения 39.

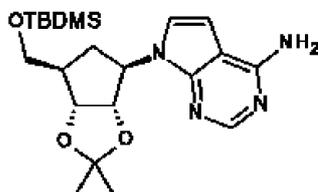


*промежуточное соединение 39*

Промежуточное соединение 2 (10 г, 30,5 ммоль) перемешивали в смеси THF (100 мл) и 28% водн. раствора  $\text{NH}_4\text{OH}$  (100 мл) при  $120^\circ\text{C}$  в течение двух дней в автоклаве. Летучие вещества выпаривали *in vacuo*. Водный слой экстрагировали несколько раз DCM/MeOH 90/10. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество повторно растворяли в минимальном количестве MeOH, к которому добавляли толуол. Полученный раствор снова концентрировали и данный способ повторяли два раза до получения промежуточного соединения 39 (10,2 г, выход 100%) в виде твердого продукта, который применяли как таковой на следующей стадии.

Стадия 2.

Получение промежуточного соединения 40.

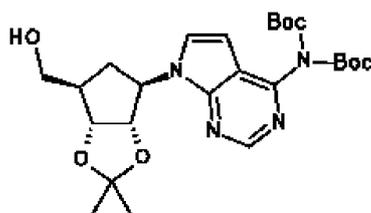


*промежуточное соединение 40*

Раствор TBDMSCl (7,6 г, 50,2 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (50 мл) по каплям добавляли в реакционную колбу, в которую загружали промежуточное соединение 39 (10,2 г, 33,5 ммоль), имидазол (4,6 г, 67,0 ммоль, 2,0 экв.) и DMF (120 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Воду добавляли и проводили экстрагирование диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои промывали водой, высушивали над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 40 (10,4 г, выход 74%).

Стадия 3.

Получение промежуточного соединения 41



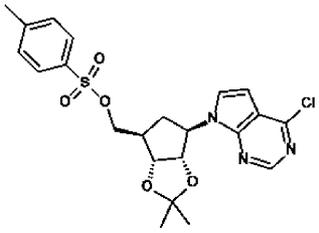
*промежуточное соединение 41*

Раствор  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (20,0 г, 86,9 ммоль, 3,5 экв.) в THF (40 мл) добавляли по каплям в реакционную колбу, в которую загружали промежуточное соединение 40 (10,4 г, 24,8 ммоль), DMAP (607 мг, 5,0 ммоль, 0,2 экв.) и THF (85 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Далее добавляли по каплям TBAF в THF (1 М, 42,2 мл, 42,2 ммоль, 1,7 экв.) и перемешивание продолжали до тех пор, пока не наблюдали полное превращение. Реакционную смесь выливали в

воду и экстрагировали один раз диэтиловым эфиром. Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, высушивали над  $MgSO_4$  и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 30 до 0% градиента гептана в этилацетате) с получением промежуточного соединения 41 (12,1 г, выход 96%).

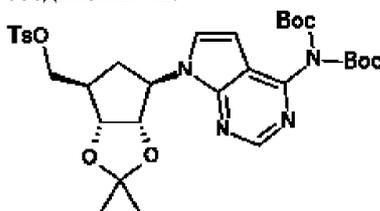
Нижеприведенные промежуточные соединения получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 41 с применением подходящих исходных материалов (табл. 27).

Таблица 27

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
143		Промежуточное соединение 2

Стадия 4.

Получение промежуточного соединения 42.



*промежуточное соединение 42*

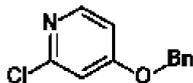
*p*-Толуолсульфонилхлорид (5,1 г, 26,7 ммоль) добавляли порциями в раствор промежуточного соединения 41 (9,0 г, 17,8 ммоль),  $Et_3N$  (4,5 г, 44,5 ммоль, 2,5 экв.) и DMAP (218 мг, 1,8 ммоль, 0,1 экв.) в  $CH_2Cl_2$  (50 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду, органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью  $CH_2Cl_2$ . Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над  $MgSO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (5% EtOH в  $CH_2Cl_2$ ) с получением промежуточного соединения 42 (10,6 г, выход 90%).

Пример А6.

Получение промежуточного соединения 13.

Стадия 1.

Получение промежуточного соединения 10.

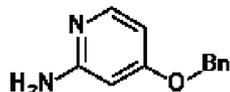


*Промежуточное соединение 10*

Раствор бензильного спирта (18,2 г, 168 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (100 мл) добавляли по каплям в суспензию NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 6,5 г, 168 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (300 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 30 мин. Раствор 2,4-дихлорпиридина (24,9 г, 168 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (100 мл) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч., после чего добавляли дополнительную порцию NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 1,3 г, 33,6 ммоль, 0,2 экв.). Перемешивание продолжали до полного превращения. После завершения реакцию смесь гасили медленным добавлением воды и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы высушивали над  $MgSO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт суспендировали в гептане, фильтровали и высушивали под высоким вакуумом с получением промежуточного соединения 10 (19,3 г, выход 52%).

Стадия 2.

Получение промежуточного соединения 11.

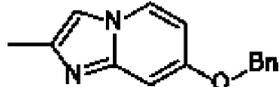


*промежуточное соединение 11*

Добавляли LiHMDS (105,4 мл, 1 М раствор в THF, 105,4 ммоль) в раствор промежуточного соединения 10 (19,3 г, 87,9 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2,0 г, 2,2 ммоль, 0,025 экв.) и 2-дициклогексилфосфинобифенила (2,5 г, 5,2 ммоль, 0,06 экв.) в безводном THF (90 мл) в атмосфере азота, полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 1 ч. Затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и добавляли 1 н. водный раствор HCl. После 5 мин. энергичного перемешивания реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические фазы высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт суспендировали в изопропиловом эфире и перемешивали в течение 15 мин. при температуре образования флегмы, после чего обеспечивали его охлаждение до комнатной температуры в течение ночи. Осадок отфильтровывали и высушивали под высоким вакуумом с получением промежуточного соединения 11 (14,7 г, выход 82%).

Стадия 3.

Получение промежуточного соединения 12.

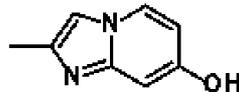


промежуточное соединение 12

Хлорацетон (1,75 мл, 22,0 ммоль, 1,1 экв.) добавляли по каплям в раствор промежуточного соединения 11 (4,0 г, 20,0 ммоль) в EtOH (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре образования флегмы в течение ночи. Остаток, полученный после концентрации реакционной смеси при пониженном давлении, поглощали смесью этилацетата и воды. Органический слой отделяли и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (+MeOH), объединенные органические фазы (этилацетат и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (+MeOH)) концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 1 до 6% градиента MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением промежуточного соединения 12 (1,95 г, выход 42%).

Стадия 4.

Получение промежуточного соединения 13.



промежуточное соединение 13

Раствор промежуточного соединения 12 (2,2 г, 9,2 ммоль) в метаноле гидрогенизировали при атмосферном давлении в течение 2 ч. с помощью Pd (10% на углероде, 491 мг, 0,46 ммоль, 0,05 экв.) в качестве катализатора. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 13 (1,4 г, выход 100%) в виде коричневого твердого вещества.

Нижеприведенные промежуточные соединения получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 12 и промежуточного соединения 13 с применением подходящих исходных материалов (табл. 1).

Таблица 1

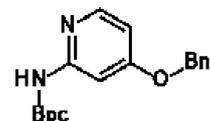
Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
14		промежуточное соединение 11 и 1-бром-3,3,3-трифторацетон

Пример А7.

Получение промежуточного соединения 18.

Стадия 1.

Получение промежуточного соединения 15.



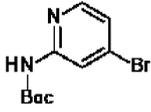
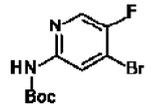
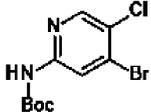
промежуточное соединение 15

Смесь промежуточного соединения 11 (5,0 г, 25,0 ммоль) и (Boc)<sub>2</sub>O (6,0 г, 27,5 ммоль, 1,1 экв.) в tBuOH (55 мл) перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной тем-

пературы и разбавляли этанолом, осадок отфильтровывали и высушивали под высоким вакуумом с получением промежуточного соединения 15 (6,0 г, выход 80%).

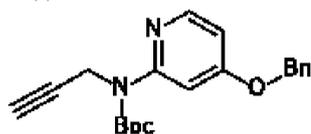
Нижеприведенные промежуточные соединения получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 15 и с применением подходящих исходных материалов (табл. 2).

Таблица 2

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
19		2-амино-4-бромпиридин
22		2-амино-5-фтор-4-бромпиридин
25		2-амино-4-бром-5-хлорпиридин

Стадия 2.

Получение промежуточного соединения 16.

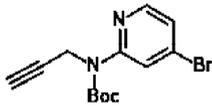
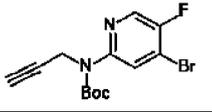
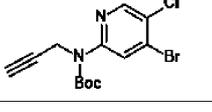


*промежуточное соединение 16*

В раствор промежуточного соединения 15 (6,0 г, 20,0 ммоль) в безводном DMF (80 мл) добавляли NaH (1,1 г, 60% дисперсия в минеральном масле, 30,0 ммоль, 1,4 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. После завершения добавления реакцию перемешивали в течение дополнительных 10 мин. Добавляли пропаргилбромид (3,1 мл, 30,0 ммоль, 1,4 экв.) и перемешивание продолжали до полного превращения. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы промывали водой, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 1,5% градиента MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением промежуточного соединения 16 (4,9 г, выход 72,5%).

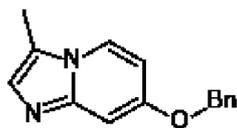
Нижеприведенные промежуточные соединения получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 16 и с применением подходящих исходных материалов (табл. 3).

Таблица 3

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
20		промежуточное соединение 19
23		промежуточное соединение 22
26		промежуточное соединение 25

Стадия 3.

Получение промежуточного соединения 11.



промежуточное соединение 17

КОtBu (1,9 г, 17,0 ммоль, 1,2 экв.) добавляли в раствор промежуточного соединения 16 (4,8 г, 14,2 ммоль) в THF (145 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного превращения (как правило, приблизительно 30 мин.). Воду добавляли и проводили экстрагирование этилацетатом. Объединенные органические фазы высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 1% до 4% градиента MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением промежуточного соединения 27 (2,1 г, выход 62%).

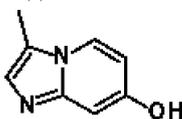
Нижеприведенные промежуточные соединения получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 17 и с применением подходящих исходных материалов (табл. 4).

Таблица 4

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
21		промежуточное соединение 20
24		промежуточное соединение 23
27		промежуточное соединение 26

Стадия 4.

Получение промежуточного соединения 18.



промежуточное соединение 18

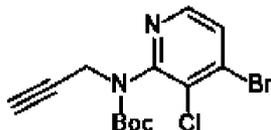
Раствор 4 промежуточного соединения 11 (2,1 г, 8,8 ммоль) в метаноле гидрогенизировали при атмосферном давлении в течение 2 ч. с Pd (10% на углеводе, 470 мг, 0,44 ммоль, 0,05 экв.) в качестве катализатора. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 18 (1,27 г, выход 97%).

Пример A8.

Получение промежуточного соединения 29.

Стадия 1.

Получение промежуточного соединения 28.

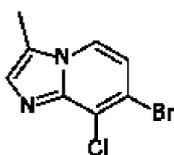


Промежуточное соединение 28

В ледяную смесь 2-амино-4-бром-3-хлорпиридина (4,5 г, 21,7 ммоль) и (Boc)<sub>2</sub>O (5,9 г, 26,0 ммоль, 1,2 экв.) в безводном THF (165 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям NaHMDS (27,1 мл 2 М раствора в THF, 54,2 ммоль, 2,5 экв.). Обеспечивали нагревание полученной суспензии до комнатной температуры и перемешивали до полного превращения (как правило, приблизительно 1 ч.). Добавляли безводный DMF (165 мл) с последующим добавлением пропаргилбромида (3,4 мл, 30,4 ммоль, 1,4 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, гасили добавлением воды и экстрагировали эфиром. Объединенные органические фазы промывали водой, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (10% этилацетата в гептане) с получением промежуточного соединения 28 (6,4 г, выход 85%).

Стадия 2.

Получение промежуточного соединения 29.



*промежуточное соединение 29*

KOtBu (2,6 г, 23,1 ммоль, 1,25 экв.) добавляли в раствор промежуточного соединения 28 (6,4 г, 18,5 ммоль) в THF (90 мл).

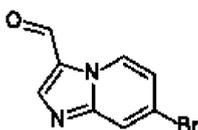
Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного превращения (как правило, приблизительно 30 мин.). Воду добавляли и проводили экстрагирование этилацетатом. Объединенные органические фазы высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Промежуточное соединение 29 (565 мг, выход 12,5%) выделяли после двух последующих очисток с помощью хроматографии на силикагеле (первый прогон: от 0 до 1,5% градиента MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, второй прогон: 50% этилацетата в гептане).

Пример А9.

Получение промежуточного соединения 32.

Стадия 1.

Получение промежуточного соединения 30.

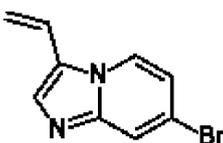


*промежуточное соединение 30*

Раствор 2-амино-4-бромпиридина (10,0 г, 57,8 ммоль) и 2-броммалональдегида (10,5 г, 69,4 ммоль, 1,2 экв.) в EtOH (200 мл) перемешивали при температуре образования флегмы в течение ночи. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт суспендировали в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, осадок отфильтровывали и высушивали под высоким вакуумом с получением промежуточного соединения 30 (8,8 г, выход 67%), которое применяли как есть на следующей стадии.

Стадия 2.

Получение промежуточного соединения 31.

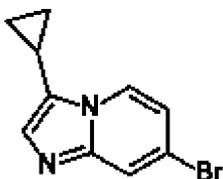


*промежуточное соединение 31*

Реакционную колбу, в которую загружали бромид метилтрифенилфосфония (30 г, 84,0 ммоль, 1,9 экв.) и THF (450 мл), охлаждали до -78°C. В колбу добавляли раствор KOtBu в THF (1 М, 111 мл, 111 ммоль, 2,5 экв.) и полученную суспензию перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Добавляли по каплям раствор промежуточного соединения 30 (10 г, 44,4 ммоль) в THF (50 мл), реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч., после чего обеспечивали ее нагревание до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительно 2 ч. Применяли насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl для гашения и проводили экстрагирование CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 5 до 100% градиента этилацетата в петролейном эфире) с получением промежуточного соединения 31 в виде белого твердого вещества (6,4 г, выход 85%).

Стадия 3.

Получение промежуточного соединения 32.



*промежуточное соединение 32*

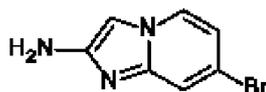
Промежуточное соединение 31 (1,1 г, 4,5 ммоль) растворяли в эфирном растворе диазометана (400 мл), только что полученного из Diazald® (20 г, 93 ммоль, 20,0 экв.). Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (100 мг, 0,44 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и требуемый продукт выделяли с помощью хроматографии на силикагеле (от 5% до 100% градиента этилацетата в петролейном эфире). Конечная очистка с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой, тип колонки: Kromasil 150×25 мм, 10 мкм, условия: А: вода (0,05% гидроксида аммония, об./об.); В: MeCN, в начале: А (61%) и В (39%); в конце: А: (61%) и В (39%), время градиентного элюирования (мин.) 8; время удерживания 100% В (мин.) 2; скорость потока (мл/мин.) 30, с получением промежуточного соединения 32 в виде белого твердого вещества (160 мг, выход 15%).

Пример А10.

Получение промежуточного соединения 34.

Стадия 1.

Получение промежуточного соединения 33.

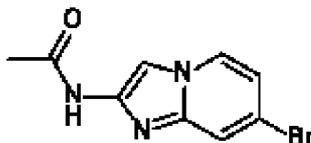


*промежуточное соединение 33*

Перемешивали раствор карбаминовой кислоты, N-(1-бромимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-, 1,1-диметилэтилового сложного эфира (740 мг, 2,37 ммоль) в хлористоводородной кислоте в метаноле (15 мл 4 М раствора, 60 ммоль, 25 экв.) при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, основность полученного осадка повышали с помощью водного раствора аммиака и его экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фазы высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 33 в виде белого твердого вещества (500 мг, выход 99%).

Стадия 2.

Получение промежуточного соединения 34.

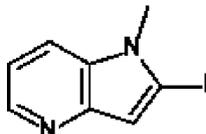


*промежуточное соединение 34*

Добавляли ацетилхлорид (201 мкл, 2,83 ммоль, 1,2 экв.) в раствор промежуточного соединения 33 (500 мг, 2,36 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (492 мкл, 3,54 ммоль, 1,5 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при 0°C, полученную реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. Добавляли воду, органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 34 (700 мг, выход 97%).

Пример А11.

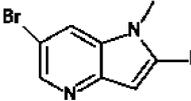
Получение промежуточного соединения 35.



NaH 60% в минеральном масле (82 мг, 2 ммоль) добавляли порциями в раствор 1Н-пирроло[3,2-в]пиридина, 2-йод- (500 мг, 2 ммоль) в DMF (20 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Затем диметилсульфат (0,32 г, 2,54 ммоль) добавляли по каплям в смесь в течение 30 мин. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь обрабатывали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой фильтровали, промывали солевым раствором и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую фазу концентрировали с получением промежуточного соединения 35 (400 мг, выход 57%) в виде желтого твердого вещества.

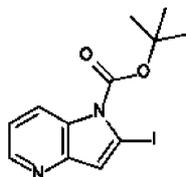
Нижеприведенные промежуточные соединения получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 35 с применением подходящих исходных материалов (табл. 5).

Таблица 5

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
36		1H-пирроло[3,2- <i>b</i> ]пиридин, 6-бром-2-йод-

Пример A12.

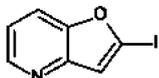
Получение промежуточного соединения 31.



Добавляли по каплям 2,5 М BuLi (22 мл, 55 ммоль) в раствор 1H-пирроло[3,2-*b*]пиридин-1-карбоновой кислоты, 1,1-диметилэтилового сложного эфира (10 г, 45,8 ммоль) в сухом THF (200 мл) при -78°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Обеспечивали нагревание смеси до -60°C и перемешивали в течение двух часов. Затем раствор 1г (12,8 г, 50,4 ммоль) в THF медленно добавляли при -72°C. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь гасили с помощью Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом (100 мл ×3). Органический слой промывали с помощью H<sub>2</sub>O (50 мл ×3), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат в соотношении от 1/0 до 3/1). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали с получением промежуточного соединения 31 (2 г, выход 11%) в виде желтого масла.

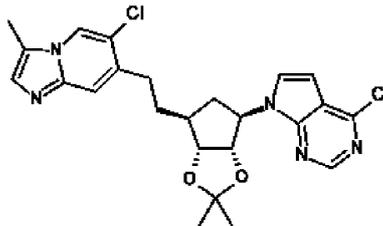
Нижеприведенные промежуточные соединения получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 31 с применением подходящих исходных материалов (табл. 6).

Таблица 6

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
38		Фуро[3,2- <i>b</i> ]пиридин

Пример A13.

Получение промежуточного соединения 45.

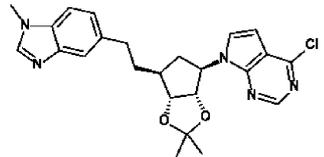
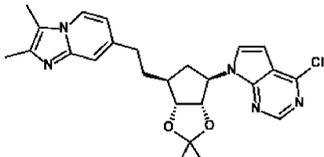
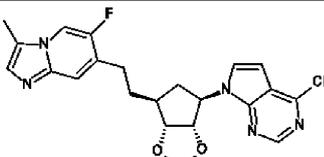


*промежуточное соединение 45*

В реакционную колбу загружали промежуточное соединение 4 (442 мг, 1,39 ммоль) с последующим добавлением раствора 9-BBN в THF (0,5 М, 5,5 мл, 2,8 ммоль, 2,0 экв.), реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли THF (5 мл), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,5 г, 6,9 ммоль, 5 экв.) и H<sub>2</sub>O (1,5 мл) и перемешивание продолжали в течение 10 мин. После этого добавляли промежуточное соединение 21 (407 мг, 1,9 ммоль, 1,1 экв.) и PdCl<sub>2</sub> (dppf) (101 мг, 0,14 ммоль, 0,1 экв.), полученную реакционную смесь продували азотом в течение 10 мин. и перемешивали при температуре образования флегмы до полного превращения (как правило, примерно 2 ч.). Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, ее разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой и солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (3% метанол в дихлорметане) с получением промежуточного соединения 45 (110 мг, выход 16%).

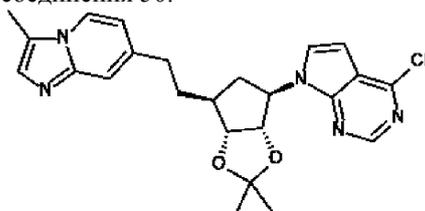
Нижеприведенные промежуточные соединения получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 45 с применением подходящих исходных материалов (табл. 7).

Таблица 7

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
46		Промежуточное соединение 4 и 5-бром-1-метил-1H- бензимидазол
47		Промежуточное соединение 4 и 7-бром-2,3- диметилимидазо[1,2- а]пиридин
48		Промежуточное соединение 4 и промежуточное соединение 24

Пример A14.

Получение промежуточного соединения 50.

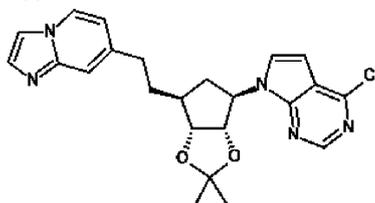


*промежуточное соединение 50*

В реакционную колбу загружали промежуточное соединение 4 (560 мг, 1,75 ммоль) с последующим добавлением раствора 9-BBN в THF (0,5 M, 7,0 мл, 3,5 ммоль, 2,0 экв.), реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли THF (5 мл),  $K_3PO_4$  (1,9 г, 8,8 ммоль, 5 экв.) и  $H_2O$  (3 мл) и перемешивание продолжали в течение 10 мин. После этого добавляли промежуточное соединение 21 (407 мг, 1,9 ммоль, 1,1 экв.) и  $PdCl_2(dppf)$  (256 мг, 0,35 ммоль, 0,2 экв.), полученную реакционную смесь продували азотом в течение 10 мин. и перемешивали при температуре образования флегмы до полного превращения (как правило, примерно 3 ч.). Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, ее разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой и соевым раствором, высушивали над  $MgSO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 3,5% градиента метанола в дихлорметане) с получением промежуточного соединения 50 (300 мг, выход 38%).

Пример A15.

Получение промежуточного соединения 49.



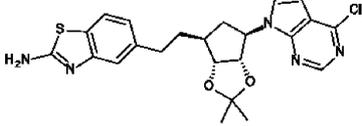
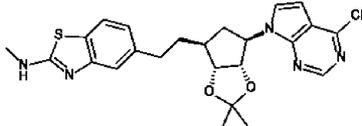
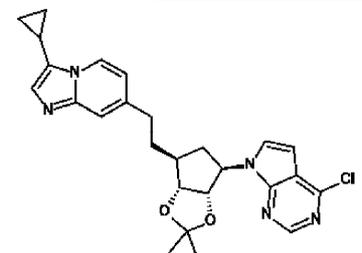
*промежуточное соединение 49*

Нагревали смесь промежуточного соединения 4 (1000 мг, 3,12 ммоль) в 0,5 M 9-BBN в THF (31,3 мл, 15,6 ммоль) с обратным холодильником в течение 1 ч. в атмосфере  $N_2$ . Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем  $K_3PO_4$  (1990 мг, 9,4 ммоль) в  $H_2O$  (10 мл) добавляли, с последующим добавлением THF (100 мл), 7-бром-имидазо[1,2-а]пиридина (924 мг, 4,7 ммоль) и Pd-118 (204 мг, 0,31 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (30 мл), промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Органическую фазу высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/MeOH в соотношении 10/1). Требуемые фракции собирали

и концентрировали с получением промежуточного соединения 49 (486 мг, выход 35,5%) в виде твердого вещества.

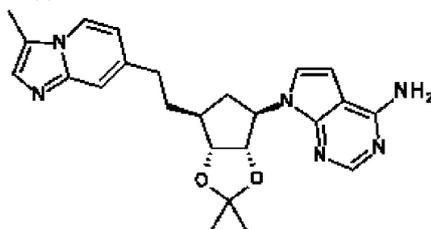
Нижеприведенные промежуточные соединения получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 49 с применением подходящих исходных материалов (табл. 8).

Таблица 8

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
51		Промежуточное соединение 4 и 2-амино-5-бромбензотиазол
52		Промежуточное соединение 4 и 5-бром-N-метил-2-бензотиазоламин
53		Промежуточное соединение 4 и Промежуточное соединение 32

Пример A16.

Получение промежуточного соединения 54.

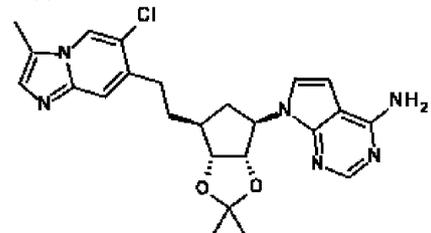


*промежуточное соединение 54*

В металлический сосуд под давлением (75 мл) загружали промежуточное соединение 50 (270 мг, 0,60 ммоль), THF (30 мл) и водный раствор аммиака 25% (30 мл) нагревали при 100°C в течение одного дня. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного соединения 54, которое применяли как есть на следующей стадии.

Пример A17.

Получение промежуточного соединения 55.

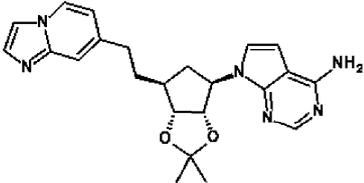
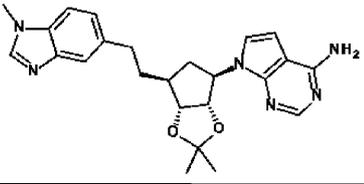
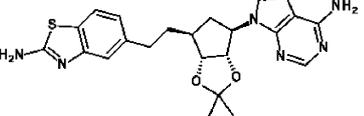
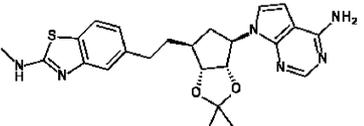
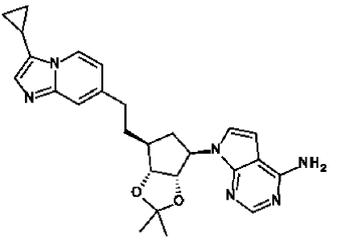
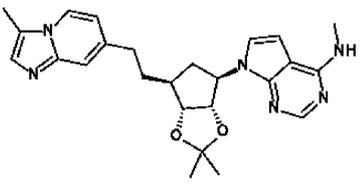
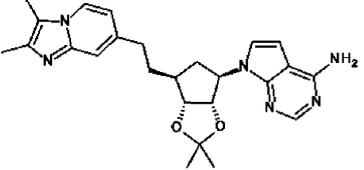
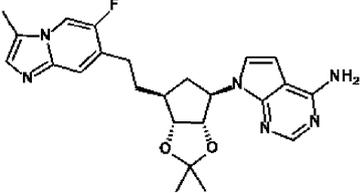
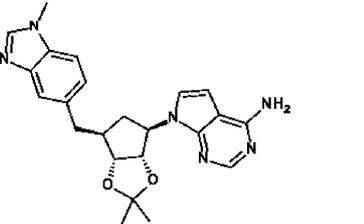


*промежуточное соединение 55*

В металлический сосуд под давлением (75 мл) загружали промежуточное соединение 45 (110 мг, 0,23 ммоль), THF (30 мл) и водный раствор аммиака 25% (30 мл) и нагревали при 100°C в течение двух дней. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного соединения 55, которое применяли как есть на следующей стадии.

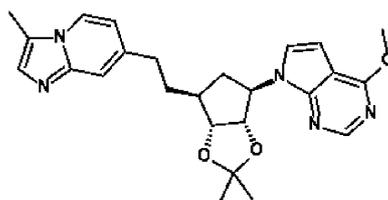
Нижеприведенные промежуточные соединения получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 54 и промежуточного соединения 55 с применением подходящих исходных материалов (табл. 9)

Таблица 9

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
56		Промежуточное соединение 49 NH <sub>4</sub> OH
57		Промежуточное соединение 46 NH <sub>4</sub> OH
58		Промежуточное соединение 51 NH <sub>4</sub> OH
60		Промежуточное соединение 52 NH <sub>4</sub> OH
61		Промежуточное соединение 53 NH <sub>4</sub> OH
62		Промежуточное соединение 50 Метиламин
63		Промежуточное соединение 47 NH <sub>4</sub> OH
64		Промежуточное соединение 48 NH <sub>4</sub> OH
141		Промежуточное соединение 140 NH <sub>4</sub> OH

Пример A18.

Получение промежуточного соединения 65.

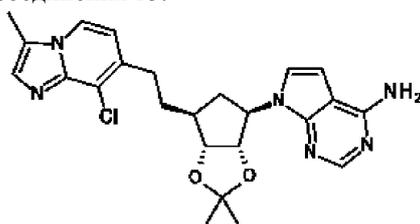


*промежуточное соединение 65*

Смесь промежуточного соединения 50 (500 мг, 1,1 ммоль) и NaOMe (478 мг, 8,85 ммоль) в MeOH (15 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл ×3). Органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного промежуточного соединения 65 (510 мг, выход 64%), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример A21.

Получение промежуточного соединения 15.

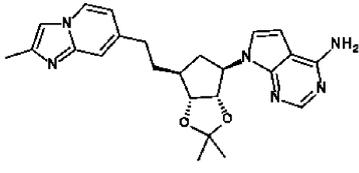
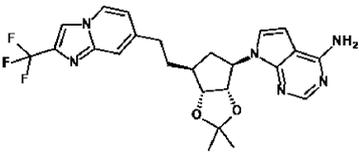
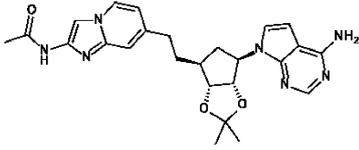


*промежуточное соединение 75*

В реакционную колбу загружали промежуточное соединение 9 (538 мг, 1,79 ммоль), после чего добавляли раствор 9-BBN в THF (0,5 M, 12,5 мл, 6,2 ммоль, 3,5 экв.), реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,0 г, 8,96 ммоль, 5 экв.) и H<sub>2</sub>O (2,5 мл) и перемешивание продолжали в течение 10 мин. Затем добавляли промежуточное соединение 29 (484 мг, 1,97 ммоль, 1,1 экв.) и PdCl<sub>2</sub> (dppf) (131 мг, 0,18 ммоль, 0,1 экв.), реакционную смесь продували азотом в течение 10 мин. и нагревали при температуре образования флегмы до полного превращения. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и ее разбавляли с помощью EtOAc, органическую фазу промывали водой и солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (4% метанол в дихлорметане) с получением промежуточного соединения 15, которое применяли как есть на следующей стадии.

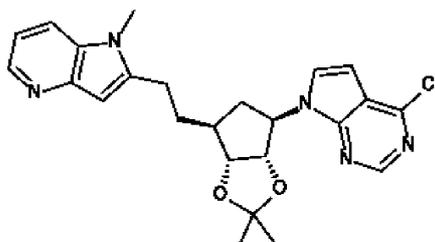
Нижеприведенные промежуточные соединения получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 15 и с применением подходящих исходных материалов (табл. 12).

Таблица 12

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
76		Промежуточное соединение 9 и 7-бром-2-метилметилимидазо[1,2-а]пиридин
77		Промежуточное соединение 9 и 7-бром-2-трифторметилимидазо[1,2-а]пиридин
87		Промежуточное соединение 9 и Промежуточное соединение 34

Пример A19.

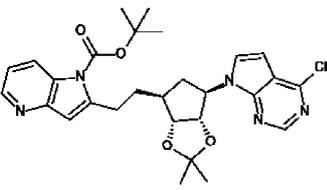
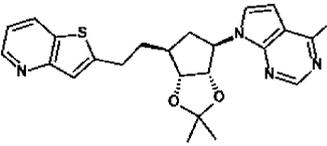
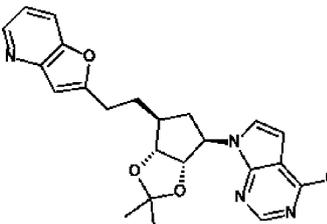
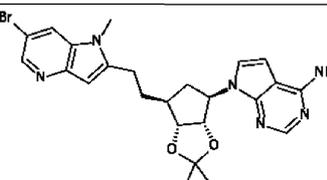
Получение промежуточного соединения 66.



Нагревали смесь промежуточного соединения 4 (300 мг, 0,94 ммоль) в 0,5 М 9-BBN в THF (5,63 мл, 2,81 ммоль) с обратным холодильником в течение 1,5 ч. в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (597 мг, 2,81 ммоль) в H<sub>2</sub>O (2 мл), с последующим добавлением THF (20 мл), промежуточного соединения 35 (290,5 мг, 1,12 ммоль) и Pd-118 (79,5 мг, 0,112 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Остаток растворяли в EtOAc (30 мл), промывали солевым раствором (5×50 мл). Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/петролейный эфир в соотношении 2/1). Требуемые фракции собирали и концентрировали с получением промежуточного соединения 66 (100 мг, выход 21,2%) в виде желтого масла.

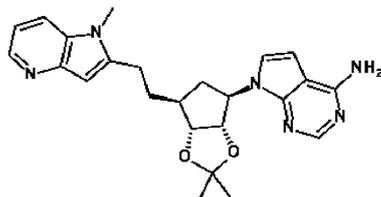
Нижеприведенные промежуточные соединения получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 66 с применением подходящих исходных материалов (табл. 10).

Таблица 10

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
67		Промежуточное соединение 4 Промежуточное соединение 37
68		Промежуточное соединение 4 2-йодтиено[3,2-b]пиридин
69		Промежуточное соединение 4 Промежуточное соединение 38
70		Промежуточное соединение 9 Промежуточное соединение 36

Пример А20.

Получение промежуточного соединения 71.

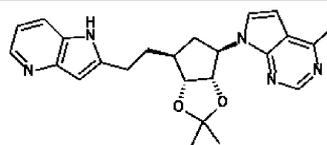
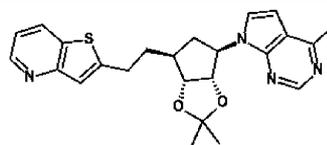


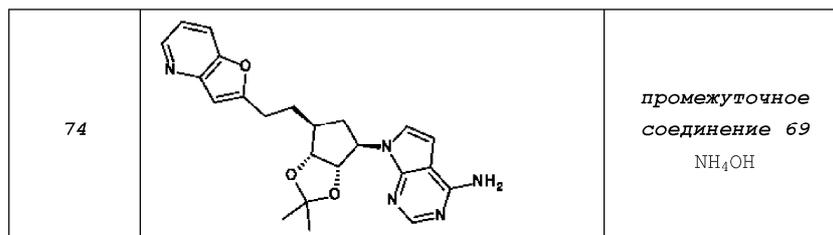
**промежуточное соединение 71**

Промежуточное соединение 66 (100 мг, 0,22 ммоль) растворяли в 28%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (20 мл) и диоксане (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в герметично закупоренной пробирке. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате, промывали солевым раствором и высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Органическую фазу концентрировали с получением промежуточного соединения 72 (100 мг, выход 99%) в виде масла.

Нижеприведенные промежуточные соединения получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 72 с применением подходящих исходных материалов (табл. 11).

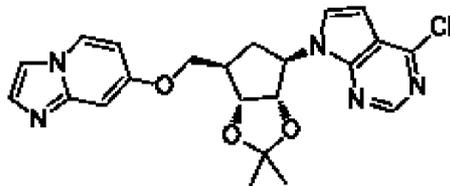
Таблица 11

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
72		промежуточное соединение 67 $\text{NH}_4\text{OH}$
73		промежуточное соединение 68 $\text{NH}_4\text{OH}$



Пример A22.

Получение промежуточного соединения 18.

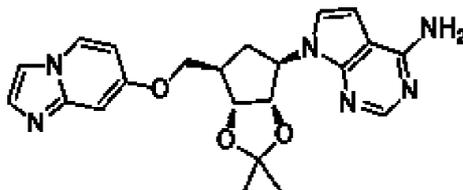


*промежуточное соединение 78*

В раствор промежуточного соединения 1 (500 мг, 1,54 ммоль, 1,0 экв.) и имидазо[1,2-а]пиридин-7-ола (248,6 мг, 1,85 ммоль, 1,2 экв.) в THF (20 мл) добавляли трибутилфосфан (624,9 мг, 3,1 ммоль, 2,0 экв.) и (NE)-N-(пиперидин-1-карбонилимино)пиперидин-1-карбоксамид (779 мг, 3,1 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 15 ч. Растворитель удаляли. Остаток очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; колонка для флэш-хроматографии на силикагеле SepaFlash® 12 г, градиент элюирования от 0% до 3% MeOH/DCM при 30 мл/мин.) и получали промежуточное соединение 18 (240 мг, выход 33,7%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример A23.

Получение промежуточного соединения 79.

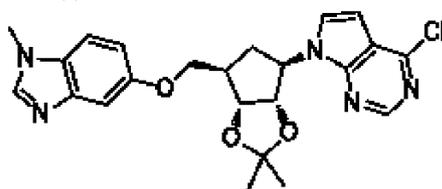


*промежуточное соединение 79*

Раствор промежуточного соединения 18 (600 мг, 1,36 ммоль, 1,0 экв.) в THF (4 мл), IPA (4 мл) и NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O (8 мл) перемешивали при 85°C в герметично закупоренной пробирке в течение 48 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии на силикагеле (ISCOZZZ; колонка для флэш-хроматографии на силикагеле SepaFlashZZZ 40 г, градиент элюирования от 0 до 10% MeOH (NH<sub>3</sub>)/DCM при 40 мл/мин.) и получали промежуточное соединение 19 (415 мг, выход 69%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример A24.

Получение промежуточного соединения 80.

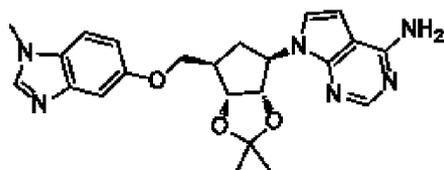


*промежуточное соединение 80*

В раствор промежуточного соединения 1 (250 мг, 772 мкмоль, 1,0 экв.) и 1H-бензимидазол-5-ола, 1-метил- (149 мг, 1,0 ммоль, 1,3 экв.) в THF (10 мл) добавляли PPh<sub>3</sub> (263 мг, 1,0 ммоль, 1,30 экв.) и DIAD (203 мг, 1,0 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли. Остаток очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии на силикагеле: элюент: градиент от 0% до 50% этилацетат/петролейный эфир, и элюент для второй очистки: градиент от 0% до 5% MeOH/DCM и промежуточное соединение 80 (240 мг, выход 61,6%) получали в виде бесцветного твердого вещества.

Пример A25.

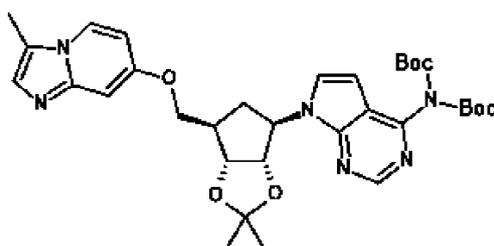
Получение промежуточного соединения 81.



В раствор промежуточного соединения 80 (500 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) в THF (3 мл) добавляли IPA (3 мл) и  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  (6 мл). Смесь перемешивали при  $85^\circ\text{C}$  в течение 72 ч в герметично закупоренной пробирке. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; колонка для флэш-хроматографии на силикагеле SepaFlash® 12 г, градиент элюента от 0 до 7% МЕОН/DCM при 30 мл/мин) и промежуточное соединение 81 (370 мг, выход 73,5%) получали в виде белого твердого вещества.

Пример A27.

Получение промежуточного соединения 82.



**промежуточное соединение 82**

$\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,48 г, 4,55 ммоль, 3 экв.) добавляли в раствор промежуточного соединения 42 (1,0 г, 1,52 ммоль) и промежуточного соединения 18 (292 мг, 1,97 ммоль, 1,3 экв.) в DMF (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней, после чего промежуточное соединение 82 осаждали добавлением воды. Осадок выделяли путем центрифугирования и промывали водой (повторно суспендировали в воде с последующим центрифугированием). Влажный продукт применяли как есть на следующей стадии.

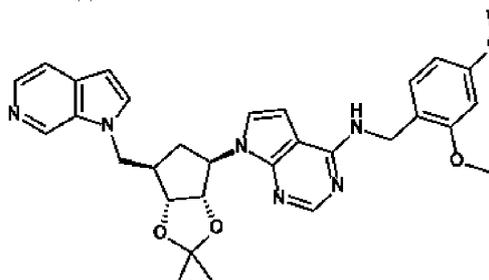
Нижеприведенные промежуточные соединения получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 82 с применением подходящих исходных материалов (табл. 18).

Таблица 18

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
89		промежуточное соединение 42 промежуточное соединение 13
144		промежуточное соединение 143 и 6-азаиндол

Пример A33.

Получение промежуточного соединения 145.

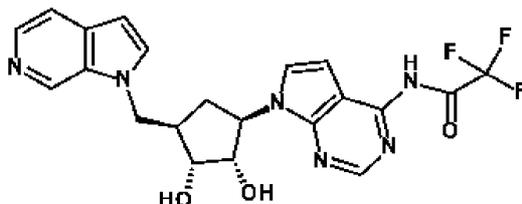


Раствор промежуточного соединения 144 (150 мг, 0,29 ммоль), 2,4-диметоксибензиламина гидрохлорида (387 мг, 2,3 ммоль) и DIPEA (112 мг, 0,87 ммоль) в n-BuOH (0,5 мл) перемешивали при 140°C в течение одного дня. Смесь выливали в H<sub>2</sub>O (5 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 мл ×3). Органический слой промывали солевым раствором (3 мл) и высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла.

Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от соотношения петролейный эфир/этилацетат 1:0 до соотношения петролейный эфир/этилацетат 1:9). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали под вакуумом с получением промежуточного соединения 145 (135 мг, выход 78%) в виде коричневого масла.

Пример A34.

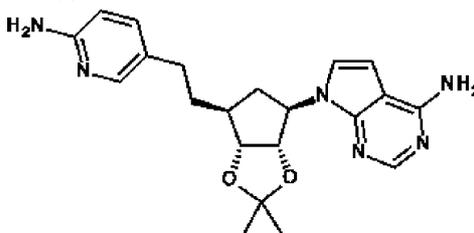
Получение промежуточного соединения 146.



Промежуточное соединение 145 (135 мг, 0,23 ммоль) и TFA (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч. Смесь выпаривали под вакуумом с получением неочищенного промежуточного соединения 146 (100 мг) в виде коричневого масла, которое применяли как есть на следующей стадии.

Пример A28.

Получение промежуточного соединения 83.

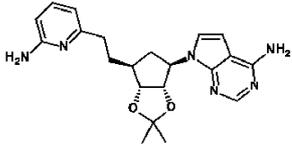
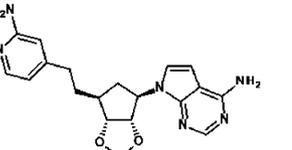
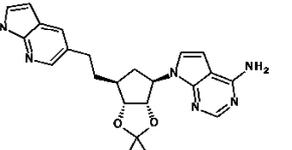
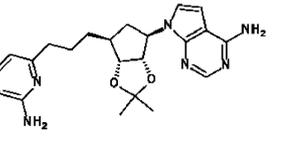
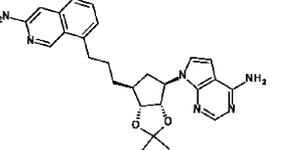
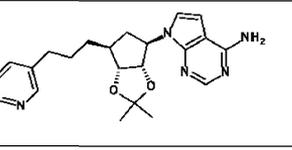
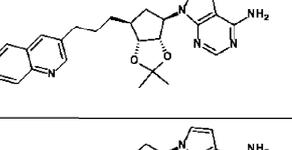
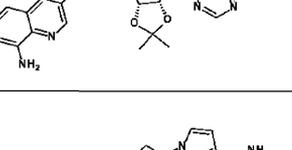
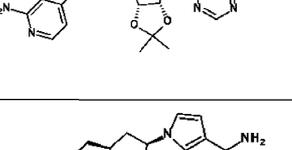
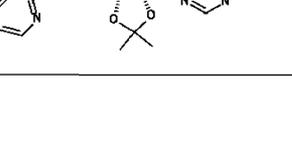


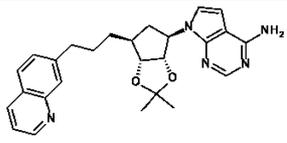
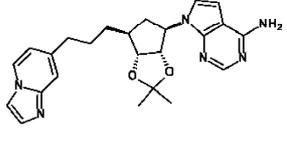
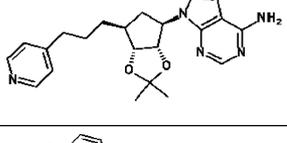
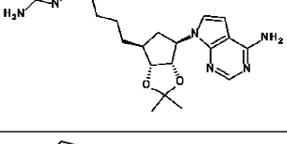
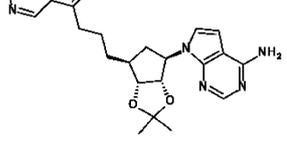
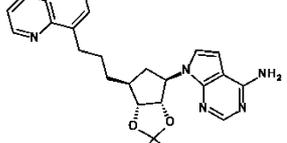
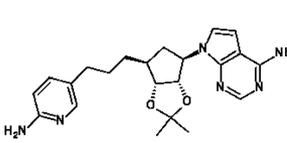
*промежуточное соединение 83*

Перемешивали смесь промежуточного соединения 9 (0,5 г, 1,66 ммоль) в растворе 9-борабицикло[3.3.1]нонана (20,0 мл, 0,5 М в THF, 10,0 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 ч до полного превращения в аддукт 9-BBN. Добавляли продукт азотом раствор трехосновного фосфата калия (2,83 г, 13,3 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и затем добавляли продукт азотом раствор 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорида (219 мг, 0,33 ммоль) и 2-амино-5-бромпиридина (288 мг, 1,66 ммоль) в THF (20 мл). Полученную смесь продували азотом в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в атмосфере азота в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали дважды разбавленным NH<sub>4</sub>OH и один раз водой. Органический слой отделяли, высушивали с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и растворители из фильтрата выпаривали. Остаток растворяли в дихлорметане и очищали на колонке SiO<sub>2</sub> типа Grace Reveleris SRC, 4 г, Si 40, на системе очистки Armen Spot II Ultimate с применением дихлорметана и метанола в качестве элюента в градиенте, начиная со 100% дихлорметана и заканчивая 10% метанола и 90% дихлорметана. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворители выпаривали с получением промежуточного соединения 83 (0,18 г, выход 23%).

Нижеприведенные промежуточные соединения получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 83 с применением подходящих исходных материалов (табл. 13).

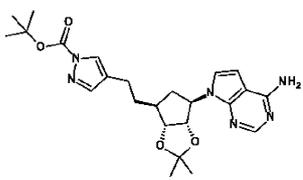
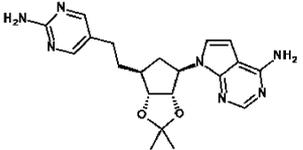
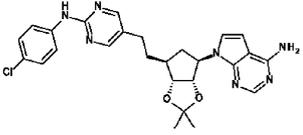
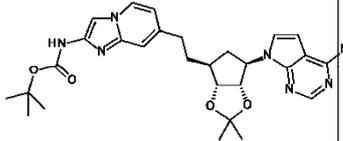
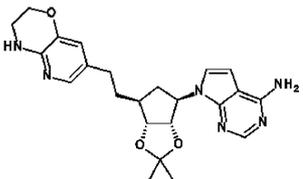
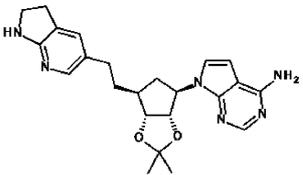
Таблица 13

Промежуточное соединение	Структура	Исходные материалы
84		Промежуточное соединение 9 и 2-амино-6-бромпиридин
85		Промежуточное соединение 9 и 2-амино-4-бромпиридин
88		Промежуточное соединение 9 и 5-бром-1h-пирроло[2,3-b]пиридин
100		Промежуточное соединение 99 и 2-амино-6-бромпиридин
101		Промежуточное соединение 99 и 8-бромизохинолин-3-амин
102		Промежуточное соединение 99 и 3-бромпиридин
103		Промежуточное соединение 99 и 3-бромхинолин
104		промежуточное соединение 99 и 3-бромхинолин-8-амин
105		промежуточное соединение 99 и 2-амино-4-бромпиридин
106		промежуточное соединение 99 и 2-йодпиридин

107		промежуточное соединение 99 и 7-бромхинолин
108		промежуточное соединение 99 и 7-бром-имидазо[1,2- а]пиридин
109		промежуточное соединение 99 и 4-йодпиридин
110		промежуточное соединение 99 и 8-бромхинолин-2-амин
111		промежуточное соединение 99 и 8-бромизохинолин
112		промежуточное соединение 99 и 8-бромхинолин
113		промежуточное соединение 99 и 2-амино-5- бромпиридин

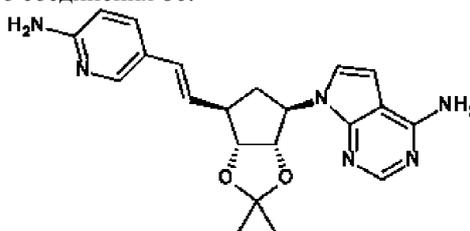
119		промежуточное соединение 118 и 8-бромизохинолин-3- амин
120		промежуточное соединение 118 и 2-амино-6- бромпиридин
121		промежуточное соединение 118 и 2-амино-5- бромпиридин
122		промежуточное соединение 118 и 2-амино-4- бромпиридин
123		промежуточное соединение 118 и 8-бромхинолин
124		промежуточное соединение 118 и 3-бромхинолин-8-амин
125		промежуточное соединение 118 и 7-бромхинолин

126		промежуточное соединение 118 и 7-бром-имидазо[1,2- а]пиридин
127		промежуточное соединение 118 и 3-бромхинолин
128		промежуточное соединение 118 и 4-йодпиридин
129		промежуточное соединение 118 и 2-йодпиридин
130		промежуточное соединение 118 и 8-бромхинолин-2-амин
131		промежуточное соединение 118 и 8-бромизохинолин
132		Промежуточное соединение 9 и 3-бромпиридин

133		Промежуточное соединение 9 и 1H-пиразол-1- карбоновая кислота, 4-бром-, 1,1- диметилэтиловый сложный эфир
134		Промежуточное соединение 9 и 5-йод-2- аминопиридин
135		Промежуточное соединение 9 и 2-пиридинамин, N- (4-хлорфенил)-5-йод-
136		Промежуточное соединение 9 и 2- карбаминовая кислота, N-(7- бромимидазо[1,2- а]пиридин-2-ил)-, 1,1-диметилэтиловый сложный эфир
137		Промежуточное соединение 9 и 7-бром-3,4-дигидро- 2h-пиридо[3,2- b][1,4]оксазин
138		Промежуточное соединение 9 и 5-бром-2,3-дигидро- 1h-пирроло[2,3- b]пиридин

Пример A29.

Получение промежуточного соединения 86.



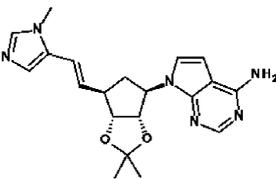
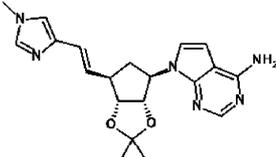
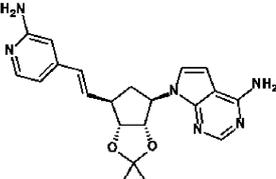
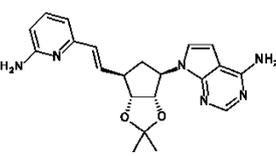
**промежуточное соединение 86**

Смесь промежуточного соединения 9 (500 мг, 1,66 ммоль), тетраэтиламмония хлорида (0,30 г, 1,83 ммоль) и 2-амино-5-бромпиридина (0,33 г, 1,91 ммоль) в DMF (15 мл, ) перемешивали и продували

азотом в течение 15 мин. Затем добавляли DIPEA (1,43 мл, 8,32 ммоль) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (56,0 мг, 0,25 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и реакционную смесь перемешивали и нагревали при 100°C в течение 3 дней. Реакционную смесь выливали в воду и продукт экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и растворители из фильтрата выпаривали. Остаток растворяли в дихлорметане и очищали на колонке SiO<sub>2</sub> типа Grace Reveleris SRC, 4 г, Si 40, на системе очистки Armen Spot II Ultimate с применением дихлорметана и метанола в качестве элюента в градиенте, начиная со 100% дихлорметана и заканчивая 10% метанола и 90% дихлорметана. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворители выпаривали с получением 0,26 г промежуточного соединения 86 (0,26 г, выход 39%).

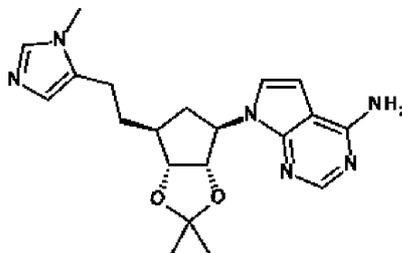
Нижеприведенные промежуточные соединения получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 86 с применением подходящих исходных материалов (табл. 20).

Таблица 20

Промежуточное соединение	Структура	Исходные материалы
90		Промежуточное соединение 9 и 5-бром-1-метил-1h-имидазол
91		Промежуточное соединение 9 и 4-йод-1-метил-1h-имидазол
92		Промежуточное соединение 9 и 2-амино-4-бромпиридин
93		Промежуточное соединение 9 и 2-амино-6-бромпиридин

Пример A30.

Получение промежуточного соединения 94.



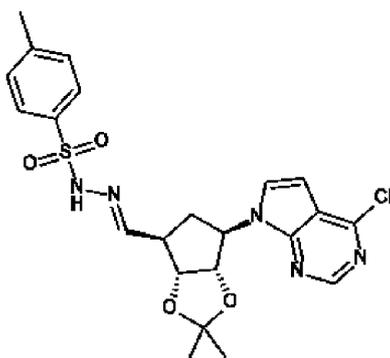
**промежуточное соединение 94**

Смесь промежуточного соединения 90 (0,1 г, 0,23 ммоль) в THF (30 мл) гидрогенизировали с помощью 10% Pd/C (30 мг) и абсорбировали 0,4% раствор тиофена в DIPE (1 мл) при комнатной температуре в атмосфере водорода до 1 экв. водорода. Катализатор удаляли путем фильтрации через дикалит. Объединенные растворители из фильтрата выпаривали. Остаток растворяли в дихлорметане и очищали на колонке SiO<sub>2</sub> типа Grace Reveleris SRC, 4 г, Si 40, на системе очистки Grace Reveleris X<sub>2</sub> с применением дихлорметана и метанола в качестве элюентов в градиенте, начиная со 100% дихлорметана до 80% дихлорметана и 20% метанола. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворители выпаривали с получением промежуточного соединения 94 (66,4 мг, выход 44%).

Пример А32.

Стадия 1.

Получение промежуточного соединения 139.

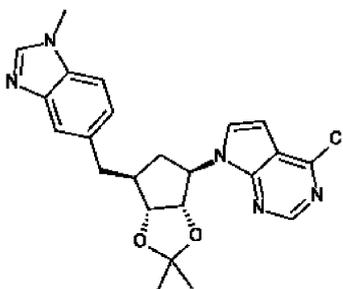


Тозилгидразин (413 мг, 2,2 ммоль) добавляли в раствор промежуточного соединения 3 (1,3 г, 2,2 ммоль) в МЕОН (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч.

Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 70/30) с получением промежуточного соединения 139 в виде ярко-желтого масла.

Стадия 2.

Получение промежуточного соединения 140.



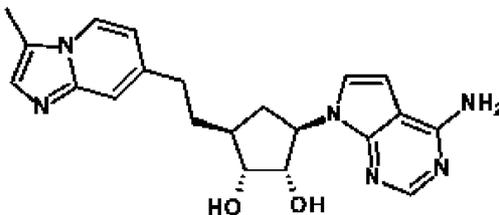
Бороновую кислоту, В-(1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)- (389 мг, 1,77 ммоль), промежуточное соединение 139 (1,3 г, 2,12 ммоль) и карбонат цезия (0,86 г, 2,65 ммоль) перемешивали в диоксане (30 мл) при 110°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 0/100). Необходимые фракции собирали и растворитель выпаривали.

Остаток повторно очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Тип колонки: Gemini, 150×25 мм, 5 мкм, условие: А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>); В: MeCN, в начале: А (51%) и В (49%); в конце: А: (36%) и В (64%), время градиентного элюирования (мин.) 9,5; 100% В время удерживания (мин.) 2,5; скорость потока (мл/мин.) 30. Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали под вакуумом с получением промежуточного соединения 140 (100 мг, выход 12%).

В. Получение конечных соединений.

Пример В1.

Получение соединения 1.

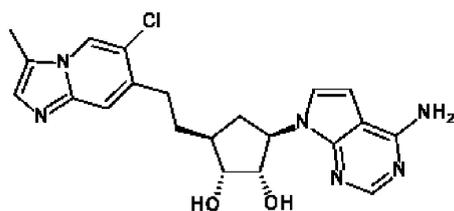


соединение 1

Растворили промежуточное соединение 54 (0,59 ммоль) в EtOH (5 мл) с последующим добавлением 1 М водного раствора HCl (3 мл, 3,0 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного удаления защитной группы (примерно 3 дня), после чего повышали ее основность путем добавления Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (253 мг) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (неподвижная фаза: XBridge C18, 3,5 мкм, 4,6×100 мм; подвижная фаза: 0,25% водный раствор NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH) с получением соединения 1 (110 мг, выход 47%).

Пример В2.

Получение соединения 2.

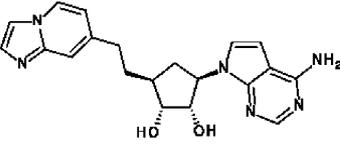
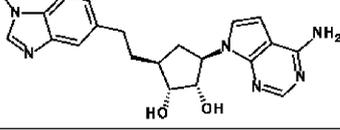
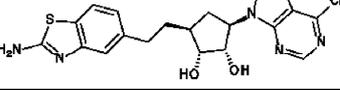
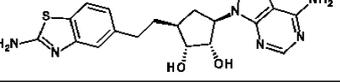
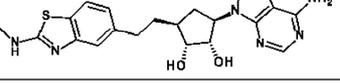
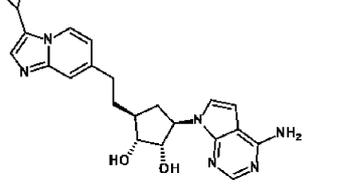
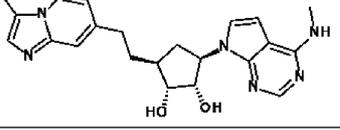
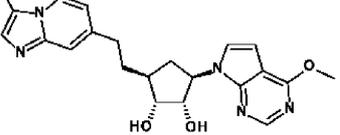


*соединение 2*

Растворили промежуточное соединение 55 в EtOH (2 мл) с последующим добавлением 1 М водного раствора HCl (9,86 мл, 9,86 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного удаления защитной группы (как правило, приблизительно 2 дня), после чего повышали ее основность путем добавления водного раствора аммиака и концентрировали при пониженном давлении. Остаток непосредственно подвергали очистке с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (неподвижная фаза: XBridge C18, 3,5 мкм, 4,6×100 мм; подвижная фаза: 0,25% водный раствор NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH) с получением соединения 2 (82 мг, выход 52%).

Нижеприведенные конечные соединения получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения соединения 1 и соединения 2 с применением подходящих исходных материалов (табл. 14).

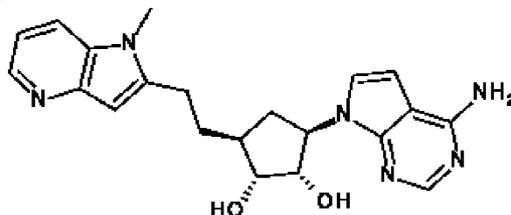
Таблица 14

соединение	структура	Исходные материалы
3		Промежуточное соединение 56
4		Промежуточное соединение 57
5		Промежуточное соединение 51
6		Промежуточное соединение 58
7		Промежуточное соединение 60
8		Промежуточное соединение 61
9		Промежуточное соединение 62
10		Промежуточное соединение 65

11		Промежуточное соединение 63
12		Промежуточное соединение 64
22		Промежуточное соединение 76
23		Промежуточное соединение 77
74		Промежуточное соединение 141

Пример В3.

Получение соединения 16.



соединение 16

Перемешивали раствор промежуточного соединения 72 (100 мг, 0,23 ммоль) в 4 М HCl в MeOH (10 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли NH<sub>4</sub>OH в смесь до получения pH >7. Смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью преп. HPLC: тип колонки: Waters Xbridge Prep OBD C18: 150×30 мм, 5 мкм. Условие: А: вода (0,05% гидроксида аммиака, об./об.); В: MeCN, в начале: А (87%) и В (13%); в конце: А (57%) и В (43%). Время градиентного элюирования (мин.) 10; 100% В время удерживания (мин.) 3; скорость потока (мл/мин.) 25 с получением 34 мг соединения 16 (34 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества.

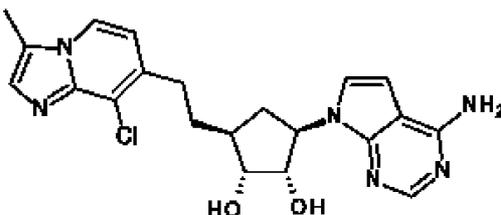
Нижеприведенные конечные соединения получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения соединения 16 (с применением подходящих исходных материалов (табл. 15).

Таблица 15

соединение	структура	Исходные материалы
17		промежуточное соединение 72
18		промежуточное соединение 73
19		промежуточное соединение 74
20		промежуточное соединение 70

Пример В4.

Получение соединения 21.

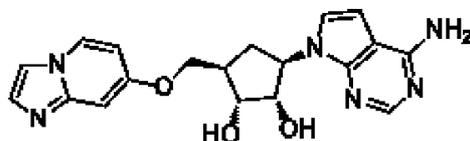


соединение 21

Растворяли промежуточное соединение 15 (1,79 ммоль) в EtOH (2 мл) с последующим добавлением 1 М водного раствора HCl (9,86 мл, 9,86 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного удаления защитной группы (как правило, приблизительно 2 дня), после чего повышали ее основность путем добавления водного раствора аммиака и концентрировали при пониженном давлении. Остаток непосредственно подвергали очистке с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (неподвижная фаза: XBridge C18, 3,5 мкм, 4,6×100 мм; подвижная фаза: 0,25% водный раствор NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH) с получением соединения 21 (82 мг, выход 52%).

Пример В5.

Получение соединения 24.

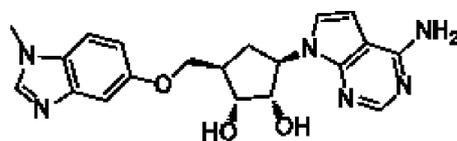


соединение 24

Раствор промежуточного соединения 19 (365 мг, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) и HCl/диоксан (3 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли. Остаток регулировали до pH=7 с помощью NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O и затем промывали с помощью H<sub>2</sub>O (10 мл ×2) и CH<sub>3</sub>CN (10 мл ×2) с получением соединения 24 (235 мг, выход 67,6%).

Пример В6.

Получение соединения 25.

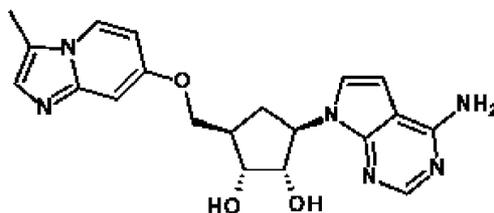


соединение 25

В раствор промежуточного соединения 81 (320 мг, 736,5 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (2,5 мл) добавляли HCl/диоксан (2,5 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 15 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток регулировали до pH >7 посредством NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O. Смесь кристаллизовали из H<sub>2</sub>O (10 мл). Осадок промывали с помощью CH<sub>3</sub>CN с получением соединения 25 (230 мг, выход 75%) в виде белого твердого вещества.

Пример В7.

Получение соединения 26.



соединение 26

Растворяли промежуточное соединение 82 (1,52 ммоль) в EtOH (20 мл) с последующим добавлением 1 М водного раствора HCl (15,2 мл, 15,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного удаления защитной группы (как правило, приблизительно 3 дня), после чего повышали ее основность путем добавления водного раствора аммиака и непосредственно подвергали очистке путем препаративной HPLC с обращенной фазой (неподвижная фаза: XBridge C18, 3,5 мкм, 4,6×100 мм; подвижная фаза: 0,25% водный раствор NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH) с получением соединения 26 (135 мг, 22,5%).

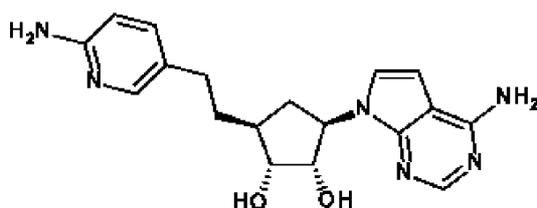
Нижеприведенные конечные соединения получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения соединения 26 с применением подходящих исходных материалов (табл. 19).

Таблица 19

соединение	структура	Исходные материалы
33		промежуточное соединение 89

Пример В8.

Получение соединения 21.



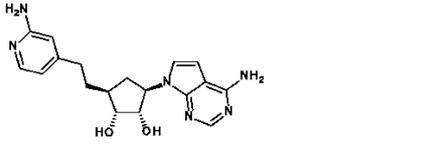
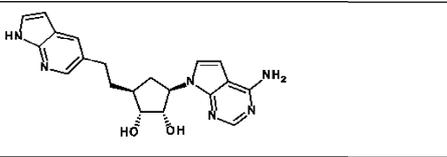
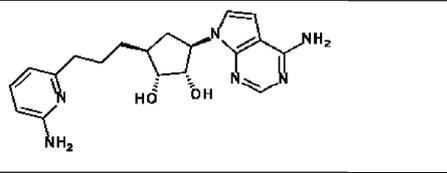
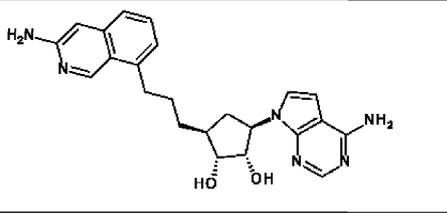
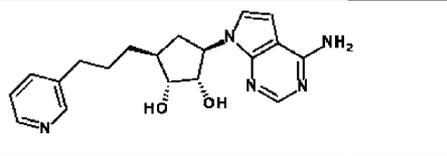
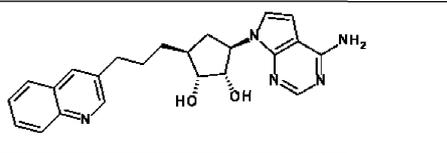
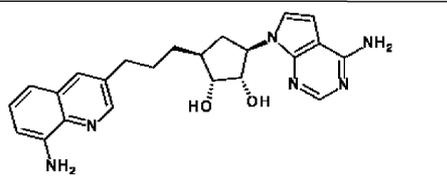
соединение 27

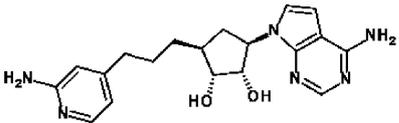
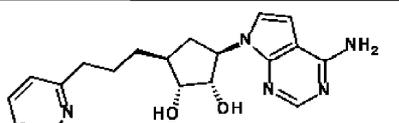
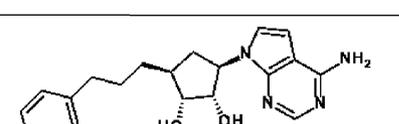
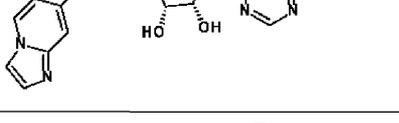
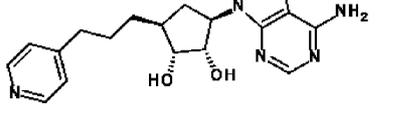
Добавляли по каплям HCl (3,92 мл, 1М в H<sub>2</sub>O, 3,92 ммоль) в перемешиваемый раствор промежуточного соединения 83 (0,18 г, 0,392 ммоль) в iPrOH (5 мл) при комнатной температуре. После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли NH<sub>3</sub> (28% в H<sub>2</sub>O) (0,53 мл, 7,85 ммоль). Растворители выпаривали. Остаток растворяли в 30 мл метанола и очищали с помощью препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в воде, MeOH) с получением соединения 21 (102 мг, выход 73%).

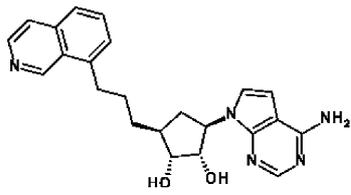
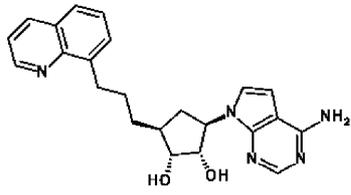
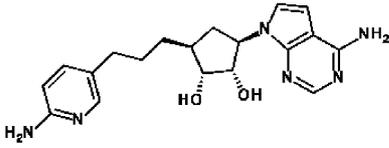
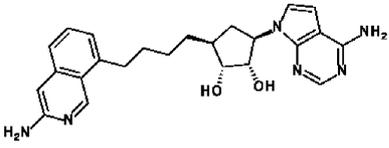
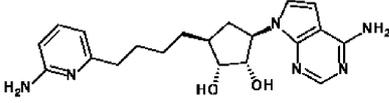
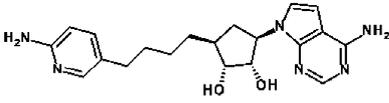
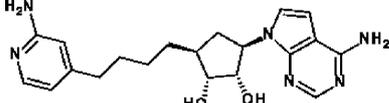
Нижеприведенные соединения получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения соединения 21 с применением подходящих исходных материалов (табл. 16).

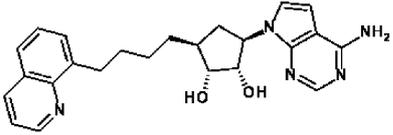
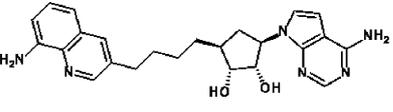
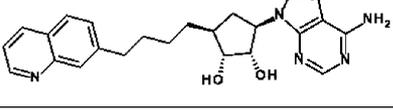
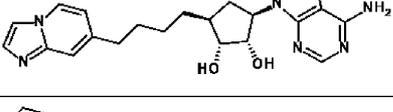
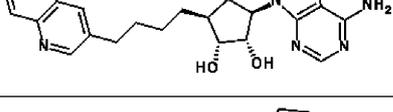
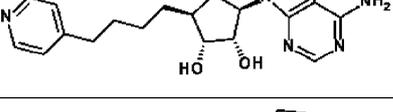
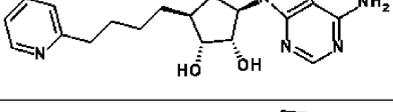
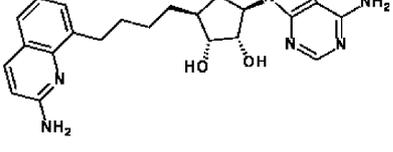
Таблица 16

соединение	Структура	Исходные материалы
28		Промежуточное соединение 84

29		Промежуточное соединение 85
32		Промежуточное соединение 88
40		Промежуточное соединение 100
41		Промежуточное соединение 101
42		Промежуточное соединение 102
43		Промежуточное соединение 103
44		Промежуточное соединение 104

45		Промежуточное соединение 105
46		Промежуточное соединение 106
47		Промежуточное соединение 107
48		Промежуточное соединение 108
49		Промежуточное соединение 109
50		Промежуточное соединение 110

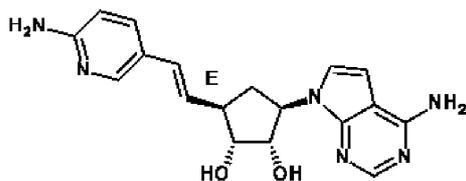
51		Промежуточное соединение 111
52		Промежуточное соединение 112
53		Промежуточное соединение 113
54		Промежуточное соединение 119
55		Промежуточное соединение 120
56		Промежуточное соединение 121
57		Промежуточное соединение 122

58		Промежуточное соединение 123
59		Промежуточное соединение 124
60		Промежуточное соединение 125
61		Промежуточное соединение 126
62		Промежуточное соединение 127
63		Промежуточное соединение 128
64		Промежуточное соединение 129
65		Промежуточное соединение 130

66		Промежуточное соединение 131
67		Промежуточное соединение 132
68		Промежуточное соединение 133
69		Промежуточное соединение 134
70		Промежуточное соединение 135
71		Промежуточное соединение 136
72		Промежуточное соединение 137
73		Промежуточное соединение 138

Пример В9.

Получение соединения 30.



соединение 30

Добавляли по каплям HCl (6,62 мл, 1М в H<sub>2</sub>O, 6,6 ммоль) в перемешиваемый раствор промежуточного соединения 86 (0,26 г, 0,66 ммоль) в MeOH (8 мл) при комнатной температуре. После добавления

реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли  $\text{NH}_3$  (28% в  $\text{H}_2\text{O}$ ) (0,90 мл, 13,2 ммоль). Растворители выпаривали. Остаток растворяли в 30 мл метанола и очищали с помощью препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  в воде, MeOH) с получением соединения 30 (143 мг, выход 57%).

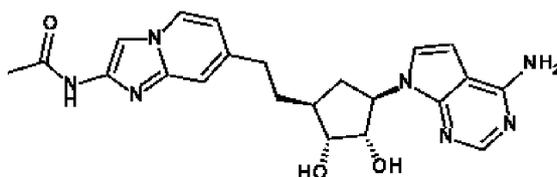
Нижеприведенные соединения получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения соединения 30 с применением подходящих исходных материалов (табл. 21).

Таблица 21

соединение	Структура	Исходные материалы
34		Промежуточное соединение 90
35		Промежуточное соединение 91
36		Промежуточное соединение 92
37		Промежуточное соединение 93
38		Промежуточное соединение 94
39		Промежуточное соединение 94

Пример В10.

Получение соединения 31.



соединение 31

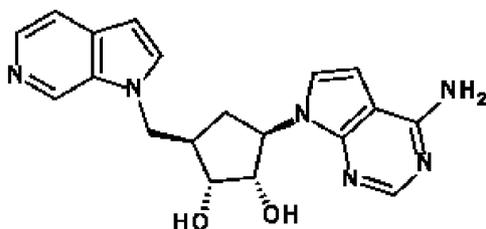
В раствор промежуточного соединения 81 (400 мг, 0,69 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли TFA (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Растворитель концентрировали под вакуумом. Остаток поглощали водой, повышали основность с помощью  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  до  $\text{pH} > 7$  и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта в

виде коричневого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии: колонка: Xtimate C18 150×25 мм, 5 мкм.

Условие: А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) В: АСN, в начале: А (92%) и В (8%), в конце: А (62%) и В (38%). Время градиентного элюирования (мин.) 14; 100% В время удерживания (мин.) 2,5; скорость потока (мл/мин.) 25. Чистые фракции собирали и органический растворитель выпаривали под вакуумом. Водный слой лиофилизировали до сухого состояния с получением соединения 31 (83 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества.

Пример В11.

Получение соединения 15.



соединение 75

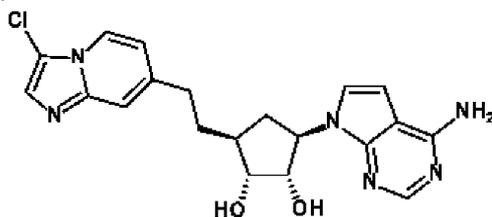
Промежуточное соединение 146 (100 мг, 0,22 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (270 мг) добавляли в MeOH (4 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь выпаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC. Колонка: Xtimate C18 150×25 мм ×5 мкм.

Условие: А: вода (0,05% гидроксид аммиака об./об.) В: MeCN, в начале: А (90%) и В (10%), в конце: А (60%) и В (40%). Время градиентного элюирования (мин.) 10; 100% В время удерживания (мин.) 2,5; скорость потока (мл/мин.) 25. Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали под вакуумом. Водный слой лиофилизировали до сухого состояния с получением соединения 15 (22,8 мг, выход 28,6%) в виде белого твердого вещества.

С. Превращения конечных соединений.

Пример С1.

Получение соединения 13.



соединение 13

Соединение 3 (50 мг, 0,13 ммоль) перемешивали в DMF (2 мл). Добавляли N-хлорсукцинимид (17,6 мг, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли до 10 мл с помощью DMF и применяли как таковую для RP-очистки (XBRidge C18, 3,5 мкм (100×4,6 мм), водн. NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> и MeOH) с получением соединения 13 (27 мг, выход 49,5%).

Нижеприведенные конечные соединения получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения соединения 13 с применением подходящих исходных материалов (табл. 17).

Таблица 17

соединение	структура	Исходные материалы
14		Соединение 3 и N- бромсукцинимид
15		Соединение 1 и N- бромсукцинимид

Аналитическая часть ЯМР.

Для ряда соединений <sup>1</sup>H ЯМР-спектры регистрировали на Bruker Avance 400, функционирующем при 400 МГц, или на спектрометре Varian 400MR, функционирующем при 400 МГц. В качестве раство-

рителей применяли Метанол-d<sub>4</sub> или DMSO-d<sub>6</sub> (дейтерированный DMSO, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>). Химические сдвиги (δ) указаны в частях на миллион (ppm) относительно тетраметилсилана (TMS), который применяли в качестве внутреннего стандарта.

	<sup>1</sup> H ЯМР (δ ppm)
Соединение 24	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,62-1,77 (m, 1 H), 2,34 (s, 1 H), 2,43 (s, 1 H), 3,95 (br s, 1 H), 4,14-4,36 (m, 3 H), 4,77-5,01 (m, 3 H), 6,61 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 6,92 (dd, J=7,5, 2,2 Гц, 1 H), 7,13 (br s, 3 H), 7,33 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,56 (d, J=7,5 Гц, 1 H)
Соединение 3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,39-1,56 (m, 1 H), 1,67 (m, J=13,2 Гц, 1 H), 1,78-2,00 (m, 2 H), 2,14-2,28 (m, 1 H), 2,58-2,74 (m, 2 H), 3,66-3,78 (m, 1 H), 4,12-4,24 (m, 1 H), 4,62 (d, J=4,9 Гц, 1 H), 4,70-4,83 (m, 2 H), 6,52 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 6,78 (dd, J=7,1, 1,8 Гц, 1 H), 6,88 (br s, 2 H), 7,23 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 7,34

	(s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,43 (d, $J=7,1$ Гц, 1 H)
Соединение 33	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,59-1,75 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,28-2,45 (m, 2 H), 3,94 (br q, $J=4,0$ Гц, 1 H), 4,08 (dd, $J=9,2, 6,2$ Гц, 1 H), 4,15 (dd, $J=9,5, 6,2$ Гц, 1 H), 4,23-4,35 (m, 1 H), 4,82 (br d, $J=4,2$ Гц, 1 H), 4,86-4,98 (m, 2 H), 6,55 (s, 2 H), 6,84 (br d, $J=1,8$ Гц, 1 H), 6,90 (br s, 2 H), 7,29 (d, $J=3,5$ Гц, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,28 (d, $J=7,5$ Гц, 1 H)
Соединение 23	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,42-1,58 (m, 1 H), 1,71 (br s, 1 H), 1,78-2,01 (m, 2 H), 2,24 (m, $J=12,3, 7,9, 7,9$ Гц, 1 H), 2,68-2,80 (m, 2 H), 3,67-3,83 (m, 1 H), 4,15-4,26 (m, 1 H), 4,66 (d, $J=4,9$ Гц, 1 H), 4,72-4,89 (m, 2 H), 6,54 (d, $J=3,5$ Гц, 1 H), 6,92 (br s, 2 H), 7,00 (br dd, $J=7,1, 1,3$ Гц, 1 H), 7,25 (d, $J=3,5$ Гц, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,51 (d, $J=7,1$ Гц, 1 H)
Соединение 26	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,68 (ddd, $J=12,5, 10,2, 8,1$ Гц, 1 H), 2,28-2,46 (m, 2 H), 2,42 (d, $J=0,7$ Гц, 3 H), 3,95 (br s, 1 H), 4,14 (dd, $J=9,7, 6,2$ Гц, 1 H), 4,21 (dd, $J=9,7, 6,2$ Гц, 1 H), 4,26-4,35 (m, 1 H), 4,82 (br s, 1 H), 4,85-4,99 (m, 2 H), 6,57 (d, $J=3,5$ Гц, 1 H), 6,78 (dd, $J=7,5, 2,4$ Гц, 1 H), 6,92 (br s, 2 H), 7,01 (d, $J=2,2$ Гц, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,30 (d, $J=3,5$ Гц, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,21 (d, $J=7,5$ Гц, 1 H)
Соединение 1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,43-1,58 (m, 1 H), 1,62-1,76 (m, 1 H), 1,79-1,91 (m, 1 H), 1,91-2,01 (m, 1 H), 2,24 (dt, $J=12,6, 7,9$ Гц, 1 H), 2,43 (d, $J=0,7$ Гц, 3 H), 2,57-2,79 (m, 2 H), 3,75 (q, $J=5,1$ Гц, 1 H), 4,13-4,25 (m, 1 H),

	4,62 (d, $J=5,1$ Гц, 1 H), 4,71-4,90 (m, 2 H), 6,54 (d, $J=3,5$ Гц, 1 H), 6,84 (dd, $J=6,9$ , 1,7 Гц, 1 H), 6,89 (s, 2 H), 7,25 (d, $J=3,5$ Гц, 1 H), 7,27 (d, $J=0,7$ Гц, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,16 (d, $J=7,0$ Гц, 1 H)
Соединение 11	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,43-1,56 (m, 1 H), 1,61-1,74 (m, 1 H), 1,78-1,99 (m, 2 H), 2,16-2,24 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,59-2,77 (m, 2 H), 3,75 (br t, $J=5,1$ Гц, 1 H), 4,20 (br t, $J=6,7$ Гц, 1 H), 4,61 (br s, 1 H), 4,69-4,85 (m, 2 H), 6,54 (d, $J=3,5$ Гц, 1 H), 6,77 (dd, $J=7,0$ , 1,5 Гц, 1 H), 6,89 (br s, 2 H), 7,21 (br s, 1 H), 7,24 (d, $J=3,5$ Гц, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,06 (d, $J=7,0$ Гц, 1 H)
Соединение 8	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ ) $\delta$ ppm 0,64-0,74 (m, 2 H), 1,03-1,12 (m, 2 H), 1,60-1,74 (m, 1 H), 1,77-1,89 (m, 1 H), 1,89-2,00 (m, 1 H), 2,01-2,13 (m, 2 H), 2,37-2,49 (m, 1 H), 2,76-2,91 (m, 2 H), 3,92 (dd, $J=6,2$ , 4,9 Гц, 1 H), 4,34 (dd, $J=7,5$ , 6,2 Гц, 1 H), 6,61 (d, $J=3,5$ Гц, 1 H), 6,96 (dd, $J=7,1$ , 1,8 Гц, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,24 (d, $J=3,5$ Гц, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,37 (d, $J=7,1$ Гц, 1 H)
Соединение 2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,45-1,60 (m, 1 H), 1,68 (br d, $J=4,8$ Гц, 1 H), 1,85-2,00 (m, 2 H), 2,23-2,35 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,79 (m, $J=7,4$ , 7,4 Гц, 2 H), 3,77 (m, $J=5,3$ Гц, 1 H), 4,16-4,26 (m, 1 H), 4,66 (d, $J=4,8$ Гц, 1 H), 4,75-4,87 (m, 2 H), 6,54 (d, $J=3,5$ Гц, 1 H), 6,89 (br s, 2 H), 7,25 (d, $J=3,5$ Гц, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H)
Соединение 21	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,45-1,60 (m, 1 H), 1,62-1,76 (m, 1 H), 1,85-1,98 (m, 1 H),

	2,26-2,36 (m, 1 H), 2,45 (d, $J=0,7$ Гц, 1 H), 2,84 (m, $J=6,5$ , 6,5 Гц, 2 H), 3,77 (br s, 1 H), 4,21 (br s, 1 H), 4,66 (br s, 1 H), 4,73-4,85 (m, 2 H), 6,54 (d, $J=3,5$ Гц, 1 H), 6,88 (br s, 2 H), 6,96 (d, $J=7,0$ Гц, 1 H), 7,25 (d, $J=3,5$ Гц, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,21 (d, $J=7,0$ Гц, 1 H)
Соединение 12	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,45-1,58 (m, 1 H), 1,71 (m, $J=8,1$ Гц, 1 H), 1,82-2,01 (m, 2 H), 2,22-2,32 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 2,69-2,81 (m, 2 H), 3,71-3,82 (m, 1 H), 4,15-4,24 (m, 1 H), 4,65 (br s, 1 H), 4,71-4,86 (m, 2 H), 6,54 (d, $J=3,5$ Гц, 1 H), 6,89 (br s, 2 H), 7,25 (d, $J=3,7$ Гц, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,48 (d, $J=7,3$ Гц, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,45 (d, $J=5,7$ Гц, 1 H)
Соединение 14	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,44-1,60 (m, 1 H), 1,63-1,79 (m, 1 H), 1,80-2,03 (m, 2 H), 2,25 (dt, $J=12,6$ , 7,9 Гц, 1 H), 2,60-2,83 (m, 2 H), 3,76 (q, $J=5,1$ Гц, 1 H), 4,14-4,28 (m, 1 H), 4,62 (d, $J=5,1$ Гц, 1 H), 4,72-4,87 (m, 2 H), 6,54 (d, $J=3,5$ Гц, 1 H), 6,89 (s, 2 H), 7,02 (dd, $J=7,0$ , 1,5 Гц, 1 H), 7,25 (d, $J=3,5$ Гц, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,26 (d, $J=7,0$ Гц, 1 H)
Соединение 13	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,43-1,60 (m, 1 H), 1,63-1,80 (m, 1 H), 1,85 (br s, 1 H), 1,93 (br dd, $J=14,5$ , 6,4 Гц, 1 H), 2,25 (dt, $J=12,6$ , 7,9 Гц, 1 H), 2,62-2,85 (m, 2 H), 3,76 (q, $J=5,1$ Гц, 1 H), 4,13-4,29 (m, 1 H), 4,62 (d, $J=5,1$ Гц, 1 H), 4,70-4,90 (m, 2 H), 6,54 (d, $J=3,5$ Гц, 1 H), 6,89 (br s, 2 H), 7,03 (dd, $J=7,0$ , 1,3 Гц, 1 H), 7,25 (d, $J=3,5$ Гц, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,27 (d, $J=7,0$ Гц, 1 H), 8,27 (s, 1 H)

Соединение 15	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,45-1,57 (m, 1 H), 1,60-1,78 (m, 1 H), 1,78-2,02 (m, 2 H), 2,17-2,28 (m, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 2,58-2,77 (m, 2 H), 3,73 (m, J=5,1 Гц, 1 H), 4,16-4,27 (m, 1 H), 4,63 (d, J=4,8 Гц, 1 H), 4,79 (d, J=6,3 Гц, 1 H), 4,81-4,92 (m, 1 H), 6,68 (br s, 2 H), 6,85 (d, J=7,0 Гц, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,17 (d, J=7,0 Гц, 1 H)
Соединение 22	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,43-1,58 (m, 1 H), 1,61-1,76 (m, 1 H), 1,80-2,01 (m, 2 H), 2,23 (dt, J=12,6, 7,9 Гц, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,56-2,75 (m, 2 H), 3,75 (q, J=5,1 Гц, 1 H), 4,14-4,26 (m, 1 H), 4,61 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 4,71-4,86 (m, 2 H), 6,54 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 6,72 (dd, J=7,0, 1,5 Гц, 1 H), 6,88 (s, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 7,24 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,33 (d, J=6,8 Гц, 1 H)
Соединение 31	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,42-1,58 (m, 1 H), 1,62-1,76 (m, 1 H), 1,79-1,99 (m, 2 H), 2,05 (s, 3 H), 2,25 (dt, J=12,4, 7,6 Гц, 1 H), 2,57-2,79 (m, 2 H), 3,75 (q, J=5,0 Гц, 1 H), 4,11-4,28 (m, 1 H), 4,61 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 4,71-4,87 (m, 2 H), 6,54 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 6,76 (dd, J=6,9, 1,7 Гц, 1 H), 6,89 (br s, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 7,25 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,41 (d, J=6,8 Гц, 1 H), 10,58 (s, 1 H)
Соединение 61	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,30-1,46 (m, 4 H) 1,56-1,70 (m, 3 H) 1,78-1,90 (m, 1 H) 2,17 (dt, J=12,5, 7,9 Гц, 1 H) 2,63 (t, J=7,6 Гц, 2 H) 3,60-3,70 (m, 1 H) 4,13-4,21 (m, 1 H) 4,57 (br d, J=4,2 Гц, 1 H) 4,71-4,82 (m, 2 H) 6,53 (d, J=3,5 Гц, 1 H) 6,77 (dd, J=6,9, 1,7 Гц, 1 H)

	6,88 (br s, 2 H) 7,22 (d, $J=4,0$ Гц, 1 H) 7,31 (br s, 1 H) 7,47 (d, $J=1,1$ Гц, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,42 (d, $J=6,8$ Гц, 1 H)
Соединение 72	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,41-1,51 (m, 1 H) 1,52-1,62 (m, 1 H) 1,68-1,90 (m, 2 H) 2,20 (dt, $J=12,7, 7,7$ Гц, 1 H) 2,33-2,48 (m, 2 H) 3,34-3,39 (m, 2 H) 3,71 (t, $J=5,0$ Гц, 1 H) 4,04-4,13 (m, 2 H) 4,19 (br t, $J=6,8$ Гц, 1 H) 4,51-4,67 (m, 1 H) 4,78 (m, $J=8,0, 8,0$ Гц, 2 H) 6,39 (br s, 1 H) 6,54 (d, $J=3,5$ Гц, 1 H) 6,83 (d, $J=1,8$ Гц, 1 H) 6,88 (br s, 2 H) 7,24 (d, $J=3,5$ Гц, 1 H) 7,42 (d, $J=2,0$ Гц, 1 H) 8,03 (s, 1 H)
Соединение 56	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,23-1,65 (m, 7 H) 1,75-1,87 (m, 1 H) 2,16 (dt, $J=12,5, 7,9$ Гц, 1 H) 2,38 (t, $J=7,6$ Гц, 2 H) 3,65 (br t, $J=5,4$ Гц, 1 H) 4,12-4,22 (m, 1 H) 4,57 (br s, 1 H) 4,70-4,83 (m, 2 H) 5,59 (br s, 2 H) 6,38 (d, $J=8,5$ Гц, 1 H) 6,54 (d, $J=4,0$ Гц, 1 H) 6,88 (br s, 2 H) 7,16-7,27 (m, 2 H) 7,72 (d, $J=2,0$ Гц, 1 H) 8,02 (s, 1 H)
Соединение 65	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,33-1,47 (m, 4 H) 1,57-1,76 (m, 3 H) 1,82-1,97 (m, 1 H) 2,17 (dt, $J=12,6, 7,9$ Гц, 1 H) 2,93-3,06 (m, 2 H) 3,68 (t, $J=5,3$ Гц, 1 H) 4,17 (dd, $J=7,7, 5,9$ Гц, 1 H) 4,55-4,83 (m, 3 H) 6,29 (br s, 2 H) 6,53 (d, $J=3,5$ Гц, 1 H) 6,73 (d, $J=8,8$ Гц, 1 H) 6,88 (br s, 2 H) 7,01-7,08 (m, 1 H) 7,22 (d, $J=3,5$ Гц, 1 H) 7,32 (dd, $J=6,9, 1,2$ Гц, 1 H) 7,43 (dd, $J=7,9, 1,3$ Гц, 1 H) 7,83 (d, $J=8,8$ Гц, 1 H) 8,03 (s, 1 H)
Соединение 53	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,28-1,46 (m, 2 H) 1,49-1,61 (m, 3 H) 1,79-1,90 (m, 1 H) 2,17 (dt, $J=12,5, 7,8$ Гц, 1 H) 2,40 (br t, $J=6,9$ Гц, 2 H) 3,65 (br t, $J=5,1$ Гц, 1 H) 4,14 (br t, $J=6,8$ Гц, 1 H) 4,57 (br s, 1 H) 4,68-4,85 (m, 2 H) 5,60 (br s, 2 H) 6,38 (d, $J=8,4$ Гц, 1 H) 6,52 (d, $J=3,5$ Гц, 1 H) 6,87 (br s, 2 H) 7,18-7,25 (m, 2 H) 7,73 (d, $J=2,0$ Гц, 1 H) 8,02 (s, 1 H)

LCMS (жидкостная хроматография/масс-спектрометрия).

Измерения в ходе осуществления высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) проводили с помощью насоса для LC, детектора на диодной матрице (DAD) или УФ-детектора и колонки, как описано в соответствующих способах. При необходимости включали дополнительные детекторы (см. приведенную ниже таблицу способов).

Поток из колонки направляли в масс-спектрометр (МС), который был оснащен источником ионизации при атмосферном давлении. В компетенции специалиста в данной области техники установка настраиваемых параметров (например, диапазон сканирования, минимальное время измерения и т.п.) с це-

лю получения ионов, позволяющих определить номинальный моноизотопный молекулярный вес (MW) соединения. Регистрацию и обработку данных проводили с помощью соответствующего программного обеспечения.

Соединения описывали по их экспериментальному времени удерживания ( $R_t$ ) и ионам. Если в таблице данных не указано иное, то указанный молекулярный ион соответствует  $[M+H]^+$  (протонированной молекуле) и/или  $[M-H]^-$  (депротонированной молекуле). В случае, если соединение не было непосредственно способно к ионизации, указывают тип аддукта (т.е.  $[M+NH_4]^+$ ,  $[M+HCOO]^-$  и т.д.). Для молекул со сложными изотопными распределениями (Br, Cl) описанное значение является таким значением, которое получено для наименьшей массы изотопа. Все результаты получали с экспериментальными погрешностями, которые обычно ассоциированы с применяемым способом.

Далее в данном документе "SQD" означает одиночный квадрупольный детектор, "MSD" означает масс-селективный детектор, "к.т." означает комнатную температуру, "ВЕН" означает мостиковый гибридный этилсилиоксан/диоксид кремния, "DAD" означает детектор на диодной матрице, "HSS" означает диоксид кремния повышенной прочности, "Q-ToF" означает квадрупольные времяпролетные масс-спектрометры, "CLND" означает хемилуминесцентный азотный детектор, "ELSD" означает испарительный детектор светорассеяния.

Условное обозначение способов LCMS (поток выражен в мл/мин.; температура колонки (Т) в °С; время анализа в минутах)

Условное обозначение способа	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток ----- Т колонки	Время анализа
1	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1 * 100 мм)	А: 10 мМ CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> в 95% H <sub>2</sub> O+5% CH <sub>3</sub> CN В: CH <sub>3</sub> CN	От 100% А до 5% А за 2,10 мин., до 0% А за 0,90 мин., до 5% А за 0,5 мин.	0,7 ----- 55	3,5
2	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: ВЕН C18 (1,7 мкм, 2,1*50 мм)	А: 10 мМ CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> в 95% H <sub>2</sub> O+5% CH <sub>3</sub> CN В: CH <sub>3</sub> CN	От 95% А до 5% А за 1,3 мин., удерживание в течение 0,7 мин.	0,8 ----- 55	2
3	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1 * 100 мм)	А: 10 мМ CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> в 95% H <sub>2</sub> O+5% CH <sub>3</sub> CN В: CH <sub>3</sub> CN	От 100% А до 5% А за 2,10 мин., до 0% А за 0,90 мин., до 5% А за 0,5 мин.	0,7 ----- 55	3,5
4	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1 * 100 мм)	А: 10 мМ CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> в 95% H <sub>2</sub> O+5% CH <sub>3</sub> CN	От 100% А до 5% А за 2,10 мин., до 0% А за	0,7 ----- 55	3,5

		мм)	В: CH <sub>3</sub> CN	0,90 мин., до 5% А за 0,5 мин.		
5	Agilent: 1200 - DAD и MSD6110	Phenomenex: Luna-C18 (5 мкм, 2×50 мм)	А: 0,1% CF <sub>3</sub> COOH в воде, В: 0,05% CF <sub>3</sub> COOH в CH <sub>3</sub> CN	От 100% А в течение 1 мин., до 40% А за 4 мин., до 15% А за 2,5 мин., снова до 100% А за 2 мин.	0,8 ----- 50	10
6	Agilent: 1100/1200 - DAD и MSD	Waters: XBridgeTM Shield RP18 (5 мкм, 2,1×50 мм)	А: 0,05% NH <sub>4</sub> OH в воде, В: CH <sub>3</sub> CN	от 100% А в течение 1 мин., до 40% А за 4 мин., выдерживание в течение 2,5 мин., обратно к 100% А за 2 мин.	0,8 ----- 40	10,5

№ соед. означает номер соединения; время удерживания (R<sub>t</sub>) в мин; н.о. означает не определено.

Соед. №	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	LCMS Способ
25	3,33	395	6
24	3,19	381	6
3	3,365	379	6
4	3,558	393	6
5	3,732	430	5
18	2,886	396	5
19	3,603	380	6
17	3,373	379	6
6	2,947	411	5
1	3,535	393	6
7	1,35	425	4
16	2,68	393	5
13	1,30	413	4
14	1,33	457	4
15	1,32	471	3

Соед. №	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	LCMS Способ
8	1,31	419	4
2	1,36	427	3
11	1,19	407	4
9	2,777	407	5
10	4,057	408	6
12	1,24	411	3
21	1,22	427	4
27	0,99	355	4
28	1,04	355	1
29	0,45	355	2
30	0,98	353	4
20	1,43	471	4
22	3,623	393	6
26	0,49	395	2
23	1,38	447	4

31	1,09	436	4
32	1,20	379	4
33	1,05	395	4
34	0,93	341	4
35	0,97	341	4
36	0,96	353	4
37	1,07	353	4
71	0,86	395	3
39	0,90	343	4
38	0,90	343	4
41	1,34	419	4
43	1,42	404	4
40	1,13	369	4
45	1,08	369	4
42	1,18	354	4
73	1,12	381	4
61	1,24	407	4
72	1,13	397	4
58	1,62	418	4
62	1,51	418	4
57	1,15	383	4
47	1,41	404	4
55	1,21	383	4

63	1,26	368	4
67	1,10	340	4
56	1,18	383	4
54	1,42	433	4
49	1,17	354	4
64	1,29	368	4
46	1,20	354	4
48	1,16	393	4
59	1,51	433	4
50	1,42	419	4
65	1,48	433	4
53	1,07	369	4
60	1,49	418	4
52	1,50	404	4
51	1,40	404	4
69	1,00	356	3
70	1,00	466	3
44	1,41	419	4
68	0,98	329	4
66	1,49	418	4
75	1,07	365	4
74	1,11	379	4

Экспериментальные процедуры. Анализ *in vitro* (анализ 1a и 1b).

Реагенты. Фермент PRMT5-MEP50 приобретали у Charles River (Argenta). Ферментный комплекс продуцировали в клетках насекомых (Sf9), инфицированных одновременно двумя бакуловирусами. Один вирус экспрессирует полноразмерный PRMT5 человека с Flag-меткой на N-конце, второй вирус экспрессирует полноразмерный MEP50 с сайтом расщепления His6-TEV на N-конце. Белок аффинно очищали с использованием частиц, покрытых антителом к Flag (M2), с последующим элюированием пептидом 3xFLAG, а затем His-Select, проводя элюирование 0,5 М имидазолом. Элюированный белок затем подвергали диализу против трис-буферного солевого раствора (TBS) (pH 8,0), содержащего 20% глицерина и 3 мМ дитиотреитол (DTT).

Полноразмерный немеченный рекомбинантный гистон H2A человека (остатки 1-130, номер доступа в Genbank NM 021052, MW=14,1 кДа), экспрессируемый в *E. coli*, приобретали у Reaction Biology Corporation, № по кат. HMT-11-146. Приобретали реагенты, используемые для приготовления реакционного буфера или буфера для остановки, в том числе основание трис (№ по кат. Sigma T-1503), NaCl (№ по кат. Sigma RGF-3270), MgCl<sub>2</sub> (№ по кат. Sigma M0250), DTT (№ по кат. Invitrogen 15508-013) и муравьиную кислоту (Riedel de Haen, № по кат. 33015).

Анализ на высокопроизводительном масс-спектрометре.

PRMT5 катализирует последовательные метилирования концевых атомов азота на гуанидиновых группах остатков аргинина в белках, используя субстратный кофактор S-аденозил-L-метионин (AdoMet, SAM), при этом образуется монометил (MMA), симметричный диметиларгинин (sDMA) и S-аденозил-L-гомоцистеин (AdoHcy, SAH). Ферментативную активность определяли после образования продукта SAH, используя высокопроизводительную масс-спектрометрию (система Agilent Rapidfire 300 с трехкварцовой MS/MS Sciex 4000 серии QTrap®). Реакционный буфер представлял собой 20 мМ Tris-HCl, pH 8,5, 50 мМ NaCl, 5 мМ MgCl<sub>2</sub> и 1 мМ DTT. Реакцию останавливали с использованием 1% муравьиной кислоты (конечная концентрация).

Исследования ингибирования.

Исследования в отношении IC<sub>50</sub> проводили с использованием одиннадцати точек доз, полученных для каждого соединения путем последовательного разведения 1:2 в диметилсульфоксиде (DMSO), причем точка 12 представляла собой DMSO в качестве контроля. Соединения сначала наносили на планшеты и затем добавляли смесь растворов 2 мкМ SAM и 0,6 мкМ H2A (гистон H2A). Такой же объем ферментного раствора добавляли для инициации ферментативных реакций. Конечные концентрации реакционной смеси составляли 1 мкМ SAM, 0,3 мкМ H2A и 10 нМ фермента (анализ 1a) или 1,25 нМ фермента (анализ 1b). Реакционную смесь инкубировали при 30°C в течение 60 минут (мин.), когда использовали 10 нМ фермента, и в течение 120 мин., когда использовали 1,25 нМ фермента. Затем реакционную смесь гасили путем добавления муравьиной кислоты до конечной концентрации 1%. Значения ингибирования

образования SAH в присутствии соединений рассчитывали как процент контроля относительно неингибированной реакционной смеси в зависимости от концентрации ингибитора. Данные подгоняли следующим образом:

$$Y = \text{Низ} + (\text{Верх} - \text{Низ}) / (1 + 10^{((\log IC_{50} - X) * h)}),$$

где  $IC_{50}$  представляет собой концентрацию ингибитора (те же единицы, что и  $X$ ) при 50% ингибировании, и  $h$  представляет собой угловой коэффициент Хилла.  $Y$  представляет процент ингибирования,  $X$  представляет собой концентрацию соединения. Нижнее значение и Верхнее значение представляют собой значения для плато в тех же единицах, что и  $Y$ .

Экспериментальная процедура. Анализ PD (анализ 2).

Реагенты.

Клетки A549 (ATCC, № по кат. CCL-185) культивировали в среде Игла в модификации Дульбекко (DMEM) (Sigma, № по кат. D5796), дополненной 10% фетальной телячьей сывороткой (FCS) (HyClone™, № по кат. SV30160.03), 100 мМ пирувата натрия (Sigma, № по каталогу S8636), 200 мМ L-глутамина (Sigma, № по кат. G7513) и 50 мг/мл гентамицина (Gibco, № по кат. 15750-037).

Приобретали реагенты, используемые для буферов: фосфатно-солевой буфер Дульбекко (DPBS) без Ca/Mg (Sigma, № по кат. D8537), фосфатно-солевой буфер (PBS) 10X (Roche, № по кат. 11666789 001), 10% раствор формалина (Sigma, HT50-1-128-4L), 100% метанол (Sigma, № по кат. 32213-2.5L), Triton X-100 (Acros, № по кат. 215680010), альбумин бычьей сыворотки (BSA) (Sigma, № по кат. A2153), козье антитело к иммуноглобулину кролика, конъюгированное с Alexa Fluor 488 (Life Technologies, № по кат. A11034), темно-красный краситель HCS CellMask (Life Technologies, № по кат. H32721), краситель Hoechst (Life Technologies, № по кат. 33258), антитело к диметиларгинину, симметричное (SYM10) (Millipore, 07-412).

Процедура иммуногистохимического анализа.

Клетки высевали в планшет при 400 клеток/40 мкл/лунка в 384-луночных черных микропланшетах с прозрачным дном (Perkin Elmer) и в течение ночи инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Исследования  $IC_{50}$  проводили с использованием девяти точек доз в диапазоне от 10 мкМ до 1 пМ для каждого соединения. Добавляли 80 нл соответствующего разведения соединений с использованием Labcyte POD 810 (Labcyte), достигая конечной концентрации DMSO 0,2% в культуре клеток. После периода инкубирования в течение 48 ч. при 37°C и 5% CO<sub>2</sub> клетки фиксировали в 10% растворе формалина в течение 15 мин. при комнатной температуре и 20 мин. в ледяном метаноле, после чего их промывали в DPBS, 3x. Затем клетки блокировали в течение 1 ч. в блокирующем буфере (PBS+1% BSA и 0,5% Triton X-100) и инкубировали в течение ночи при 4°C с антителом SYM10, разведенным 1/2000 в блокирующем буфере. Клетки промывали отмывочным буфером (PBS+0,1% Triton X-100), 3x, и инкубировали с козьим антителом к иммуноглобулину кролика, конъюгированным с Alexa fluor 488, разведенным 1/200 в блокирующем буфере, в течение 1 ч. при комнатной температуре. Затем их промывали отмывочным буфером, 3x, и инкубировали в течение 30 мин. при комнатной температуре с PBS, содержащим краситель Hoechst в разведении 1/5000 и темно-красный краситель HCS CellMask в разведении 1/5000. После последней промывки с использованием PBS планшеты визуально анализировали с помощью 10xW линзы Opera® system (Perkin Elmer Life Sciences), используя следующие настройки (значения в нм).

Лазер	Камера с фильтрами	Первичное дихроматическое зеркало	Дихроматическое зеркало для выявления
488	540/75	405/488/561/635	510
405	450/50	405/488/561/635	510
635	690/50	405/488/561/635	510

Проведение анализов.

Ингибирование симметричного диметилирования аргинина в ядре в присутствии соединений (% эффекта) рассчитывали как "медианная интенсивность SYM10 в ядре"/"медианная интенсивность SYM10 в цитоплазме", нормализованные по нижеследующему уравнению:

$$\text{Нормализованное} = 100 - \frac{\text{Необработанное} - \text{Низкое медианное}}{\text{Высокое медианное} - \text{Низкое медианное}} * 100$$

В вышеуказанных уравнениях использовали следующие названия переменных значений.

<i>Нормализованный</i>	Нормализованное значение признака
<i>Необработанный</i>	Необработанное значение признака
<i>Низкое медианное</i>	Медианное значение для необработанных значений контрольных лунок с низкой концентрацией
<i>Высокое медианное</i>	Медианное значение для необработанных значений контрольных лунок с высокой концентрацией

В вышеуказанных уравнениях при нормализации использовали следующие контроли.

Контроль с низкой концентрацией: минимальный уровень симметрично диметилированных аргининов (клетки, обработанные эталонным соединением при концентрации 10 мкМ).

Контроль с высокой концентрацией: максимальный уровень симметрично диметилированных аргининов (клетки, обработанные DMSO).

Значения IC<sub>50</sub> и pIC<sub>50</sub> (-log IC<sub>50</sub>) рассчитывали с использованием соответствующего программного обеспечения.

Значения pIC<sub>50</sub> в таблице ниже представляют собой усредненные значения (№ соед. означает номер соединения; н.о. означает не определено).

Соед. №	pIC <sub>50</sub> Анализ 1a	pIC <sub>50</sub> Анализ 1b	pIC <sub>50</sub> Анализ 2	Соед. №	Значение	Значение	Значение
25	6,9	н. о.	5,7	15	н. о.	9,0	8,2
24	7,5	н. о.	5,8	8	н. о.	8,6	7,6
3	8,7	н. о.	7,7	2	н. о.	9,8	8,2
4	7,9	н. о.	7,5	11	н. о.	>9,7	8,4
5	7,9	н. о.	5,4	9	н. о.	8,4	7,2
18	7,4	н. о.	6,9	10	н. о.	8,0	6,7
19	5,9	н. о.	5,3	12	н. о.	9,5	8,7
17	7,4	н. о.	6,0	21	н. о.	8,4	7,8
6	8,7	н. о.	7,8	27	н. о.	8,3	8,2
1	9,1	н. о.	8,9	28	н. о.	6,8	6,2
7	8,2	н. о.	7,6	29	н. о.	6,4	5,7
13	8,7	8,9	7,7	30	н. о.	7,2	6,3
14	8,9	8,8	7,9	20	н. о.	н. о.	н. о.
26	н. о.	н. о.	н. о.	22	н. о.	н. о.	н. о.
23	н. о.	7,4	н. о.	16	н. о.	н. о.	н. о.
31	н. о.	7,2	н. о.	26	н. о.	5,8	н. о.
32	н. о.	н. о.	н. о.	55	н. о.	9,4	н. о.
33	н. о.	8,3	н. о.	63	н. о.	5,7	н. о.
34	н. о.	н. о.	н. о.	67	н. о.	6,3	н. о.
35	н. о.	н. о.	н. о.	56	н. о.	8,1	н. о.
36	н. о.	5,7	н. о.	54	н. о.	7,0	н. о.
37	н. о.	6,1	н. о.	49	н. о.	<5,6	н. о.
71	н. о.	7,0	н. о.	64	н. о.	7,0	н. о.
39	н. о.	5,7	н. о.	46	н. о.	<5,6	н. о.
38	н. о.	6,1	н. о.	48	н. о.	7,5	н. о.
41	н. о.	6,4	н. о.	59	н. о.	5,7	н. о.
44	н. о.	5,8	н. о.	68	н. о.	5,9	н. о.
43	н. о.	6,6	н. о.	50	н. о.	7,5	н. о.
40	н. о.	7,1	н. о.	65	н. о.	8,0	н. о.
45	н. о.	6,3	н. о.	53	н. о.	8,7	н. о.
42	н. о.	6,5	н. о.	66	н. о.	7,4	н. о.
73	н. о.	7,6	н. о.	60	н. о.	6,6	н. о.
61	н. о.	8,1	н. о.	52	н. о.	<5,6	н. о.
72	н. о.	7,9	н. о.	51	н. о.	6,5	н. о.
58	н. о.	<5,6	н. о.	75	н. о.	6,6	н. о.
62	н. о.	6,1	н. о.	69	н. о.	5,7	н. о.
57	н. о.	7,1	н. о.	70	н. о.	6,3	н. о.
				74	н. о.	н. о.	н. о.

Примеры композиций.

Используемый во всех данных примерах "активный ингредиент" (а.и.) относится к соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам; в частности, к любому из приведенных в качестве примера соединений.

Типичными примерами рецептов для состава по настоящему изобретению являются следующие.

1. Таблетки.

Активный ингредиент 5-50 мг;  
фосфат дикальция 20 мг;  
лактоза 30 мг;  
тальк 10 мг;  
стеарат магния 5 мг;  
картофельный крахмал до 200 мг.

2. Суспензия.

Водную суспензию для перорального введения получали таким образом, чтобы каждый миллилитр содержал 1-5 мг активного ингредиента, 50 мг натрий-карбоксиметилцеллюлозы, 1 мг бензоата натрия, 500 мг сорбита и воды до 1 мл.

3. Инъекционная форма.

Композицию для парентерального введения получали путем перемешивания 1,5% (вес/объем) активного ингредиента в 0,9% растворе NaCl или в 10% по объему растворе пропиленгликоля в воде.

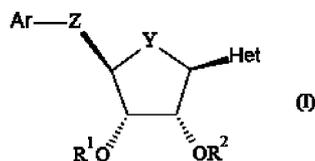
4. Мазь.

Активный ингредиент 5-1000 мг;  
стеариловый спирт 3 г;  
ланолин 5 г;  
белый вазелин 15 г;  
вода до 100 г.

В данном примере активный ингредиент можно заменить таким же количеством любых соединений в соответствии с настоящим изобретением, в частности таким же количеством любых соединений, приведенных в качестве примера.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



где

R<sup>1</sup> представляет собой водород;

R<sup>2</sup> представляет собой водород;

Y представляет собой -CH<sub>2</sub>-;

Z представляет собой -CH<sub>2</sub>-, -CHR<sup>5i</sup>-, -X-CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-, -CR<sup>5c</sup>=CR<sup>5d</sup>-, -CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-, -CR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>-CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>- или -CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-CR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>-CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-;

каждый из R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>5c</sup>, R<sup>5d</sup>, R<sup>5e</sup>, R<sup>5f</sup>, R<sup>5g</sup>, R<sup>5h</sup> и R<sup>5i</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

X представляет собой -O-;

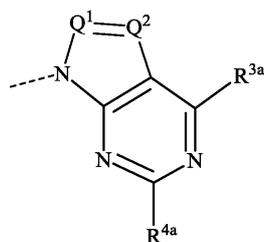
Ar представляет собой 9-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из 6-членного кольца, конденсированного с 5-членным кольцом, содержащую один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S и N,

при этом указанное 9-членное бициклическое ароматическое кольцо присоединено к остальной части молекулы посредством атома углерода кольца 5- или 6-членного кольца или атома азота кольца 5-членного кольца;

Ar необязательно замещен по атомам углерода всего одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, оксо, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -CF<sub>3</sub>, C<sub>3-6</sub>циклоалкила и C<sub>1-4</sub>алкила; и,

если возможно, Ar необязательно замещен по одному атому N одним C<sub>1-4</sub>алкилом;

Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему (a-1):



(a-1)

$R^{3a}$  представляет собой галоген,  $-NR^{7a}R^{7b}$  или  $-O-C_{1-4}$ алкил;

$R^{7a}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

$R^{4a}$  представляет собой водород;

$Q^1$  представляет собой  $CR^{6a}$ ;

$Q^2$  представляет собой  $CR^{6b}$ ;

$R^{6a}$  и  $R^{6b}$  представляют собой водород или галоген;

или его фармацевтически приемлемая соль присоединения.

2. Соединение по п.1, где

$Z$  представляет собой  $-X-CR^{5a}R^{5b}$ -,  $-CR^{5c}=CR^{5d}$ - или  $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}$ -;

$R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$ ,  $R^{5d}$ ,  $R^{5e}$ ,  $R^{5f}$ ,  $R^{5g}$  и  $R^{5h}$  представляют собой водород;

$Ag$  необязательно замещен по атомам углерода всего одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-CF_3$ ,  $C_{3-6}$ циклоалкила и  $C_{1-4}$ алкила;

и, если возможно,  $Ag$  необязательно замещен по одному атому N одним  $C_{1-4}$ алкилом.

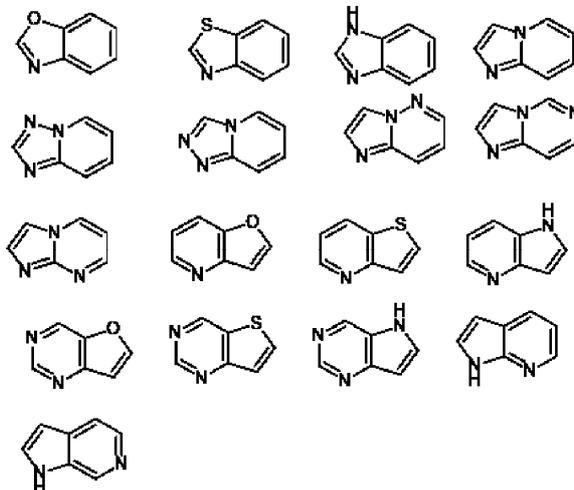
3. Соединение по п.1 или п.2, где

$Ag$  необязательно замещен по атомам углерода всего одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-CF_3$ ,  $C_{3-6}$ циклоалкила и  $C_{1-4}$ алкила; и,

если возможно,  $Ag$  необязательно замещен по одному атому N одним  $C_{1-4}$ алкилом.

4. Соединение по п.1, где

$Ag$  представляет собой 9-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из



при этом указанное 9-членное бициклическое ароматическое кольцо присоединено к остальной части молекулы посредством атома углерода кольца 5- или 6-членного кольца или атома азота кольца 5-членного кольца;

$Ag$  необязательно замещен по атомам углерода всего одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-CF_3$ ,  $C_{3-6}$ циклоалкила и  $C_{1-4}$ алкила; и,

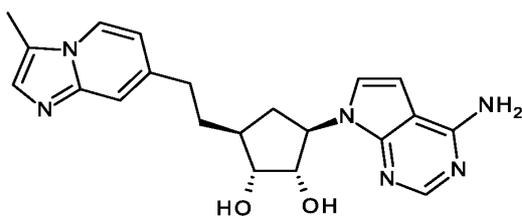
если возможно,  $Ag$  необязательно замещен по одному атому N одним  $C_{1-4}$ алкилом.

5. Соединение по п.1, где

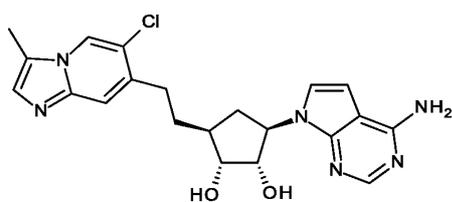
$R^{3a}$  представляет собой  $-NR^{7a}R^{7b}$ ; и  $R^{7a}$  и  $R^{7b}$  представляют собой водород.

6. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

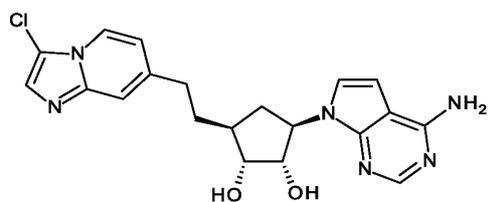
044355



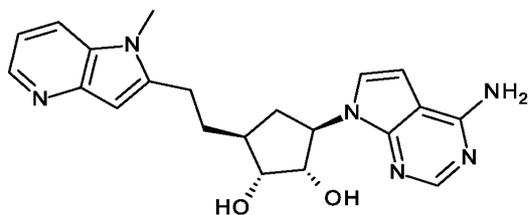
соединение 1



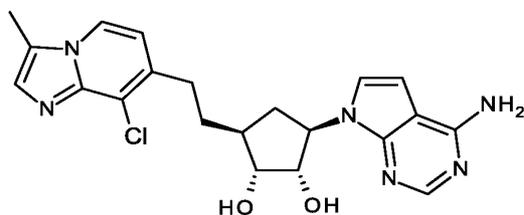
соединение 2



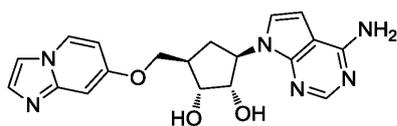
соединение 13



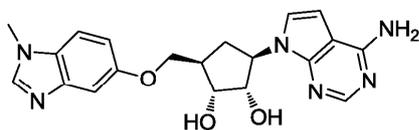
соединение 16



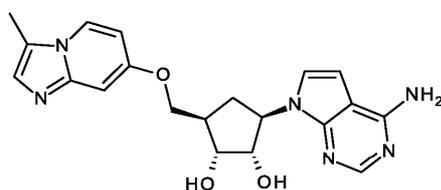
соединение 21



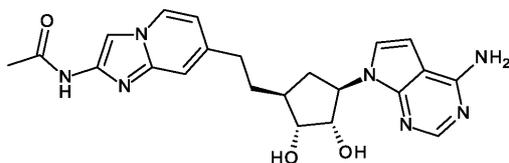
соединение 24



соединение 25

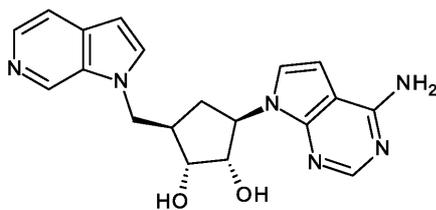


соединение 26



соединение 31

и



соединение 75

или его фармацевтически приемлемая соль присоединения.

7. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и, в качестве активного ингредиента, терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-6.

8. Применение соединения по любому из пп. 1-6 в качестве лекарственного препарата для ингибирования протеин аргининметилтрансферазы 5 (PRMT5).



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2