

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 044940

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.10.13

(21) Номер заявки
202190793

(22) Дата подачи заявки
2019.09.17

(51) Int. Cl. C07D 519/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ КОНДЕНСИРОВАННОГО ТРИЦИКЛИЧЕСКОГО КОЛЬЦА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ФОСФАТАЗЫ С ДОМЕНОМ ГОМОЛОГИИ SRC2

(31) 62/733,061; 62/749,655; 62/810,911;
62/883,120; 62/883,121

(32) 2018.09.18; 2018.10.23; 2019.02.26;
2019.08.06; 2019.08.06

(33) US

(43) 2021.08.19

(86) PCT/US2019/051592

(87) WO 2020/061103 2020.03.26

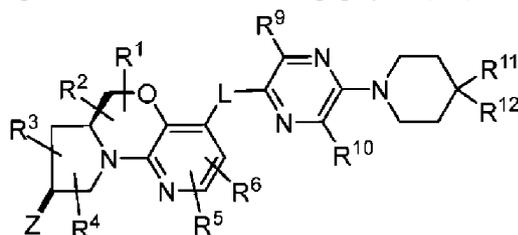
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НИКАНГ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Фу Цзипин, Лоу Ян, Хэ Иган (US)

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

(56) WO-A1-2018013597
WO-A1-2016203405

(57) В настоящем изобретении представлены соединения формулы (IIВ)



(IIВ)

или их фармацевтически приемлемая соль, которые являются ингибиторами фосфатазы с доменом гомологии Src2 (SHP2) и поэтому полезны для лечения заболеваний, поддающихся лечению ингибированием SHP2. Также представлены фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способы получения таких соединений.

B1

044940

044940

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка является международной заявкой, которая испрашивает приоритет Предварительной заявки на патент США № 62/733,061, поданной 18 сентября 2018, Предварительной заявки на патент США № 62/749,655, поданной 23 октября 2018, Предварительной заявки на патент США № 62/810,911, поданной 26 февраля 2019, Предварительной заявки на патент США № 62/883,120, поданной 6 августа 2019 и Предварительной заявки на патент США № 62/883,121, поданной 6 августа 2019; содержание которых включено сюда посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники

В настоящем описании представлены определенные конденсированные производные трициклических колец, которые являются ингибиторами фосфатазы с доменом гомологии Src2 (SHP2) и поэтому могут применяться для лечения заболеваний, которые можно лечить ингибированием SHP2. Также представлены фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способы получения таких соединений.

Уровень техники

SHP2 является нерецепторной белковой фосфатазой, повсеместно экспрессируемой в разных тканях и типах клеток (см. обзоры: Tajan Met al., Eur J Med Genet 2016 58(10):509-25; Grossmann KS et al., Adv Cancer Res 2010 106:53-89). SHP2 состоит из двух доменов гомологии Src 2 (N-SH2 и C-SH2) на ее NH2-конце, домена каталитической РТР (протеинтирозинфосфатазы) и С-концевого хвоста с регуляторными свойствами. В основном состоянии, межмолекулярные взаимодействия между доменами SH2 и доменом РТР предотвращают доступ субстратов в каталитический карман, сохраняя SHP2 в закрытой, самоингибированной конформации. В ответ на стимуляцию, SHP2 активирующие белки, несущие фосфотиозиновые мотивы, связываются с SH2 доменами, что приводит к воздействию на активный сайт и ферментативную активацию SHP2.

SHP2 играет важные роли в фундаментальных клеточных функциях, включая пролиферацию, дифференциацию, поддержание клеточного цикла и подвижность. Через дефосфорилирование связанных с ней сигнальных молекул, SHP2 регулирует множество внутриклеточных сигнальных путей в ответ на широкий спектр факторов роста, цитокинов и гормонов. Процессы подачи сигналов клетками, в которых участвует SHP2, включают пути RAS-MAPK (митоген-активированную протеинкиназу), PI3K (фосфоинозит 3-киназа)-АКТ и AK-STAT.

Сигнальный путь RAS-MAPK является критическим для образования и поддержания опухоли. Гены, кодирующие разные компоненты этого пути, включая RTK (рецепторные тирозинкиназы), SHP2, NF1, RAS или RAF мутированы при раке, что приводит к повышенной регуляции подачи сигналов MAPK. SHP2 также играет улучшающую сигнал роль в этом пути, действуя ниже RTK и выше RAS. Было продемонстрировано, что выживание управляемых RTK раковых клеток зависит от SHP2. Таким образом, ингибитор SHP2 был предложен как ценное лечение управляемых RTK раков (см. Prahallad, A. et al. Cell Reports 12, 1978-1985 (2015); Chen YN, Nature 535, 148-152 (2016)).

Было приложено много усилий для разработки фармакологических агентов, нацеленных на различные узлы на пути RAS-MAPK, таких как ингибиторы RTK, ингибиторы BRAF и ингибиторы MEK для лечения рака. Хотя эти агенты демонстрируют хорошую начальную эффективность, к ним часто возникает резистентность. Один из распространенных механизмов резистентности включает активацию RTK, которые питают реактивацию передачи сигналов MAPK. Поскольку SHP2 требуется ниже множества RTK для передачи сигнала, ингибирование SHP2 может обеспечить общую стратегию профилактики резистентности к противораковым лекарственным средствам, нацеленным на путь MAPK. Недавние исследования в доклинических моделях показали, что ингибирование SHP2 преодолевает резистентность и предлагает синергетические терапевтические эффекты в сочетании с ингибитором ALK (см. Dardaei L et al. Nat Med. 24, 512-17 (2018)), ингибитором MEK (см. Mainardi, S. et al. Nat. Med. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0023-9> (2018); Ruess, D. A. et al. Nat. Med. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0024-8> (2018); Wong, G. S. et al. Nat. Med. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0022-x> (2018); Fedele C et al. Cancer Discov pii: CD-18-0444. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0444 (2018)) или ингибитором BRAF (см. Prahallad, A. et al. Cell Reports 12, 1978-1985 (2015)). Особенно, объединенное ингибирование MEK/SHP2 было идентифицировано как имеющее потенциал для лечения раков, управляемых KRAS, большинства часто мутированных онкогенов. Несмотря на годы усилий, ингибиторы, непосредственно нацеленные на KRAS, еще не были успешно разработаны для клинического использования. Ингибирование MEK, нижестоящего эффектора KRAS, только временно подавляло передачу сигналов MAPK. Открытие двойного ингибирования MEK/SHP2 делает важные шаги в долгосрочных усилиях по лучшему пониманию и терапевтическому нацеливанию на раки, управляемые KRAS.

Учитывая жизненно важные физиологические функции, которые выполняет SHP2, ожидается, что таргетная дерегуляция SHP2 найдет широкое терапевтическое применение. Усиление функциональных мутаций в RTPN11, гене, кодирующем SHP2, было причиной связано с несколькими заболеваниями человека, включая синдром Нунана, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром и острый В-лимфобластный лимфобластный лейкоз. SHP2 функционирует как онкоген, и ее сверхэкспрессия и/или активирующие мутации описаны в различных солидных

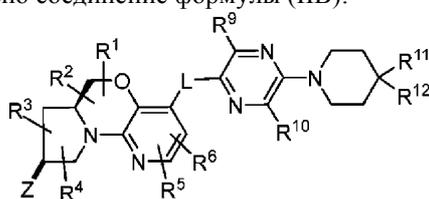
опухолях, таких как нейробластома, рак груди, рак толстой кишки, рак легких, меланома и печеночно-клеточная карцинома.

Кроме того, считается, что SHP-2 опосредует ингибирующую передачу сигналов иммунных контрольных точек множественных рецепторов (например, PD-1) через дефосфорилирование CD28. Чтобы поддержать это представление, доминантно-отрицательная SHP-2 отменяет сигнальные пути PD-1 и восстанавливает функцию цитотоксических CAR T клеток. Следовательно, ингибиторы SHP-2 имеют потенциал для использования в комбинированной терапии с существующими таргетными и иммуноонкологическими (ИО) агентами.

В дополнение к опухолям человека, повышение экспрессии или активности SHP2 было вовлечено в патогенез аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка (Wang J et al. J Clin Invest. 2016 Jun 1; 126(6):2077-92) и ревматоидный артрит (см. Stanford S. M et al. Arthritis Rheum. 2013 May; 65(5): 1171-80; Maeshima K et al. JCI Insight. 2016 May 19; 1(7)). Недавно, SHP2 также была охарактеризована как молекулярная контрольная точка для TGF β -индуцированной подачи сигналов JAK2/STAT3, позволяя предположить, что ингибирование SHP2 может предложить терапевтическую пользу для лечения фиброза (см. Zehender A et al. Nat Commun. 2018 Aug 14; 9(1):3259). Следовательно, SHP2 представляет очень привлекательную мишень для разработки новых терапий для лечения разных заболеваний.

Сущность изобретения

В первом аспекте представлено соединение формулы (IIВ):



(IIВ)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

где Z является -Y-M;

Y является связью;

M является алкилом, замещенным -O(алкилен)OR^a, где R^a является алкилом, циклоалкилом, циклоалкилалкилом, гетероциклилом или гетероциклилалкилом; или

Z является метоксиметилокси, метоксиэтилокси, метоксиметил, циклопропилметилоксиметил или оксетан-3-илметилоксиметил;

или

Z является (метоксиметокси)метоксиметил;

R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбирают из водорода, алкила или галогена;

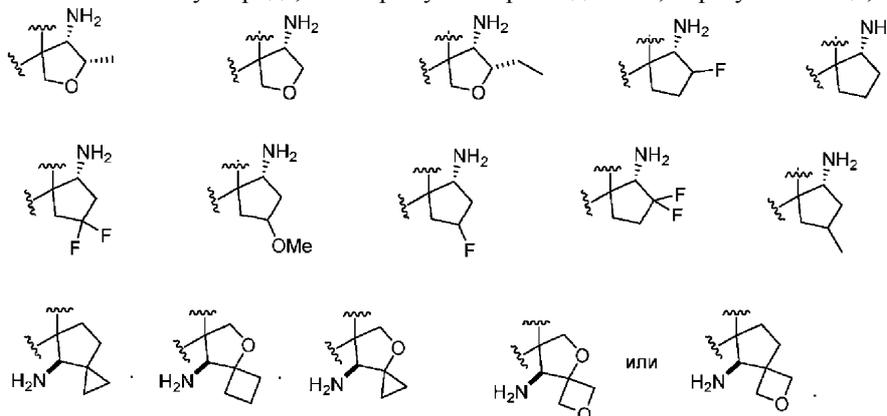
R⁵ и R⁶ независимо выбирают из водорода, алкила или галогена;

L является связью, O, S, S(O) или S(O)₂;

R⁹ является водородом, алкилом, галогеном или амином;

R¹⁰ является водородом, алкилом, галогеном, гидроксильной группой, гидроксилалкилом или -CD₂OH; и

R¹¹ и R¹² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



В пятом аспекте, представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (IIВ) (или любой из их вариантов осуществления, описанных в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В шестом аспекте, представлен способ лечения заболевания, лечимого ингибированием SHP2 у пациента, где способ включает введение пациенту, предпочтительно, пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (IIВ) (или любого из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе) или включает введение пациенту, предпочтительно,

пациенту, нуждающемся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (IIВ) (или любого из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе) и фармацевтически приемлемый эксципиент. В одном варианте осуществления, заболеванием является рак. В другом варианте осуществления, заболеванием является рак, выбранный из легких, желудка, печени, толстой кишки, почек, груди, поджелудочной железы, ювенильных миеломоноцитарных лейкозов, нейробластомы, меланомы и острого миелоидного лейкоза. В одном варианте осуществления, заболевание выбирают из синдрома Нунана и синдрома Leopard.

В седьмом аспекте, представлено соединение формулы (IIВ) (или любой из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

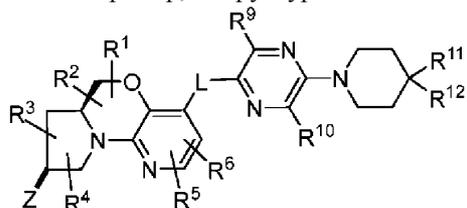
В восьмом аспекте, представлено применение соединения формулы (IIВ) или его фармацевтически приемлемой соли (или любого из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе) в производстве лекарственного средства для лечения заболевания у пациента, нуждающегося в таком лечении, в котором активность SHP2 вносит вклад в патологию и/или симптомы заболевания.

В девятом аспекте, представлен способ ингибирования SHP2, где способ включает контакт SHP2 с соединением формулы (IIВ) (или любым из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой солью; или контакт SHP2 с фармацевтической композицией, содержащей соединение по настоящему описанию (или любой из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

"Варианты вариант осуществления" в настоящем документе ниже.

Подробное описание

Некоторые структуры, представленные в настоящем документе, нарисованы с одним или несколькими плавающими заместителями. Если не указано иное или иное не ясно из контекста, заместитель(и) может присутствовать на любом атоме кольца, к которому он присоединен, если это химически возможно и правила валентности позволяют. Например, в структуре:



R^3 и R^4 заместители могут замещать любой водород на 5-членном кольце.

Определения.

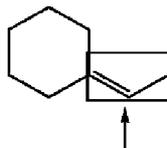
Если не указано иное, следующие термины, используемые в описании и формуле изобретения, определены для целей данного изобретения и имеют следующее значение.

"Алкил" означает линейный насыщенный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от одного до шести атомов углерода, или разветвленный насыщенный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от трех до шести атомов углерода, например, метил, этил, пропил, 2-пропил, бутил, пентил и подобные. Специалисту в данной области техники будет понятно, что термин "алкил" может включать "алкиленовые" группы.

"Алкилен" означает линейный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от одного до шести атомов углерода, или разветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от трех до шести атомов углерода, если не указано иное, например, метилен, этилен, пропилен, 1-метилпропилен, 2-метилпропилен, бутилен, пентилен и подобные.

"Алкенил" означает линейный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от двух до шести атомов углерода или разветвленный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от трех до шести атомов углерода, содержащий двойную связь, например пропенил, бутенил и подобные.

"Алкилдиенил" означает алкенил, как определено выше, который присоединен через концевой двухвалентный углерод.



алкилдиенильная группа заключена в рамку, которая указана стрелкой.

"Алкилтио" означает радикал $-SR$, где R является алкилом, как определено выше, например метилтио, этилтио и подобные.

"Алкилсульфонил" означает $-SO_2R$ радикал, где R является алкилом, как определено выше, например, метилсульфонил, этилсульфонил и подобные.

"Алкилсульфоксид" означает -SOR радикал, где R является алкилом, как определено выше, например, метилсульфоксид, этилсульфоксид и подобные.

"Амино" означает -NH₂.

"Алкиламино" означает -NHR радикал, где R является алкилом, как определено выше, например, метиламино, этиламино, пропиламино или 2-пропиламино и подобные.

"Ациламино" означает -NHC(O)R радикал, где R является алкилом, как определено выше, например, ацетиламино, пропиониламино и подобные.

"Аминоалкил" означает линейный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от одного до шести атомов углерода, или разветвленный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от трех до шести атомов углерода, замещенный -NR'R", где R' и R" независимо являются водородом, алкилом, галоалкилом, гидроксиалкилом или алкоксиалкилом, или R и R" вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замененным гетероциклическим, каждый из которых определен в настоящем документе, например, аминометил, аминоэтил, метиламинометил, морфолинилэтил, пиперазин-1-илэтил и подобные.

"Алкокси" означает радикал -OR, где R является алкилом, как определено выше, например, метокси, этокси, пропокси или 2-пропокси, н-, изо- или трет-бутокси и подобные.

"Алкоксиалкил" означает линейный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от одного до шести атомов углерода, или разветвленный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от трех до шести атомов углерода, замещенный, по меньшей мере, одной алкоксигруппой, такой как одна или две алкоксигруппы, как определены выше, например, 2-метоксиэтил, 1-, 2- или 3-метоксипропил, 2-этоксиэтил и подобные.

"Алкоксикарбонил" означает -C(O)OR радикал, где R является алкилом, как определено выше, например, метоксикарбонил, этоксикарбонил и подобные.

"Арил" означает одновалентный моноциклический или бициклический ароматический углеводородный радикал, содержащий от 6 до 10 атомов в кольце, например, фенил или нафтил.

"Аралкил" означает -(алкилен)-R, где R является арилом, как определено выше, например, бензилом или фенэтилом.

"Циклоалкил" означает моноциклический насыщенный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от трех до десяти атомов углерода, необязательно замещенных одним или двумя заместителями, независимо выбранными из алкила, галогена, алкокси, гидрокси и циано, если не указано иное. Примеры включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, и подобные.

"Циклоалкилалкил" означает -(алкилен)-R радикал, где R является циклоалкилом как определено выше, например, циклопропилметил, циклогексилметил и подобные.

"Циклоалкилен" означает, если не указано иное, моноциклический насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от трех до шести атомов углерода, необязательно замещенных одним или двумя заместителями, независимо выбранными из алкила, галогена, алкокси, гидрокси и циано, каждый из которых определен в настоящем документе. Примеры включают, но не ограничиваются ими, циклопропилен, циклобутилен, циклопентилен или циклогексилен, и подобные.

"Карбокси" означает -C(O)OH.

"Диалкиламино" означает -NRR' радикал, где R и R' являются алкилом, как определено выше, например, диметиламино, метилэтиламино и подобные.

"Аминосulфонил" означает -SO₂NRR' радикал, где R и R' независимо являются водородом, алкилом, галоалкилом, гидроксиалкилом или алкоксиалкилом, каждый из которых определен в настоящем документе, например, аминосulфонил, метиламиносulфонил, диметиламиносulфонил и подобные.

"Амиокарбонил" означает -CONRR' радикал, где R и R' независимо являются водородом, алкилом, галоалкилом, гидроксиалкилом или алкоксиалкилом, каждый из которых такой, как определен в настоящем документе, например, амиокарбонил, метиламиокарбонил, диметиламиокарбонил, этилметиламиокарбонил и подобные.

"Амиокарбоксо" означает -C(O)ONRR' радикал, где R и R' независимо являются водородом, алкилом, галоалкилом, гидроксиалкилом или алкоксиалкилом, каждый из которых определен в настоящем документе, например, амиокарбонилокси, метиламиокарбонилокси, диметиламиокарбонилокси и подобные.

"Галоген" означает фтор, хлор, бром или йод, предпочтительно, фтор или хлор.

"Галоалкил" означает алкильный радикал, как определено выше, который замещен одним или несколькими атомами галогена, например, от одного до пяти атомами галогена, такими как фтор или хлор, включая замещенный разными галогенами, например, -CH₂Cl, -CF₃, -CHF₂, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -CF(CH₃)₂ и подобные. Если алкил замещен только фтором, он может быть назван в настоящем изобретении фторалкилом.

"Галоалкокси" означает -OR радикал, где R является галоалкилом, как определено выше, например, -OCF₃, -OCHF₂ и подобными. Если R является галоалкилом, где алкил замещен только фтором, он может быть назван в настоящем изобретении фторалкокси.

"Гидроксиалкил" означает линейный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от одного до шести атомов углерода, или разветвленный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от трех до шести атомов углерода, замещенный одной или двумя гидроксигруппами, при условии, что если присутствуют две гидроксигруппы, они не находятся на одном и том же атоме углерода. Типовые примеры включают, но не ограничены ими, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 1-(гидроксиметил)-2-метилпропил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 1-(гидроксиметил)-2-гидроксиэтил, 2,3-дигидроксипропил, 2-гидроксибутил, 3-гидроксибутил, 4-гидроксибутил, 2,3-дигидроксипропил, 1-(гидроксиметил)-2-гидроксиэтил, 2,3-дигидроксипропил, 3,4-дигидроксипропил и 2-(гидроксиметил)-3-гидроксипропил, предпочтительно, 2-гидроксиэтил, 2,3-дигидроксипропил и 1-(гидроксиметил)-2-гидроксиэтил.

"Гетероциклил" означает насыщенное или ненасыщенное одновалентное моноциклическое или бициклическое кольцо, содержащее 4-10 кольцевых атомов, в котором один, два или три кольцевых атома являются гетероатомами, выбранными из N, O и S(O)_n, где n равно целому числу от 0 до 2, остальные кольцевые атомы являются C. Дополнительно, один или два кольцевых атома углерода в гетероциклическом кольце могут быть необязательно замещены группой -CO-. Более конкретно, термин гетероциклил включает, но не ограничены ими, пирролидино, пиперидино, гомопиперидино, 2-оксопирролидинил, 2-оксопиперидинил, морфолино, пиперазино, тетрагидропиранил, тиоморфолино, 6,7,8,9-тетрагидро-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-4-он, 6,7-дигидропиримидо[2,1-c][1,4]оксазин-4(9H)-он и подобные. Когда гетероциклильное кольцо является ненасыщенным, оно может содержать одну или две кольцевые двойные связи при условии, что кольцо не является ароматическим. Когда гетероциклильная группа содержит, по меньшей мере, один атом азота, она также упоминается в настоящем документе как гетероциклоамино и является подмножеством гетероциклильной группы.

"Гетероциклилен" означает, если не указано иное, насыщенное или ненасыщенное двухвалентное моноциклическое или бициклическое кольцо, содержащее 4-6 кольцевых атомов, в котором один, два или три кольцевых атома являются гетероатомами, выбранными из N, O и S(O)_n, где n равно целому числу от 0 до 2, остальные кольцевые атомы являются C. Гетероциклилен может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из алкила, галогена, галоалкила, галоалкокси, циано или гидроксигруппы, каждый из которых определен в настоящем документе.

"Гетероарил" означает одновалентный моноциклический или бициклический ароматический радикал, содержащий 5-10 кольцевых атомов, если не указано иное, где один или несколько (в одном варианте осуществления, один, два или три) кольцевых атома являются гетероатомом, выбранным из N, O или S, остальные кольцевые атомы являются углеродом. Типовые примеры включают, но не ограничены ими, пирролил, тиенил, тиазолил, имидазолил, фуранил, индолил, изоиндолил, оксазолил, изоксазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, хинолинил, изохинолинил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазалил, тетразолил и подобные. Как определено в настоящем документе, термины "гетероарил" и "арил" являются взаимоисключающими. Когда гетероарильное кольцо содержит 5 или 6 кольцевых атомов, оно также упоминается в настоящем документе как 5- или 6-членный гетероарил.

"Гетероаралкил" означает -(алкилен)-R, где R является гетероарилом, как определено выше, например, бензил или фенэтил.

Термин "оксо", применяемый в настоящем документе, отдельно или в сочетании, относится к =O).

При необходимости, любое определение в настоящем документе может использоваться в сочетании с любым другим определением для описания составной структурной группы. По соглашению, завершающим элементом любого такого определения является то, что присоединяется к родительской группе. Например, составная группа алкоксиалкил означает, что алкоксигруппа присоединена к родительской молекуле через алкильную группу.

"Фармацевтически приемлемая соль" соединения формулы (IV) означает соль, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает желаемой фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли включают кислотно-аддитивные соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и подобные; или образованные с органическими кислотами, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 4,4'-метиленис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, третичная бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтольная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и подобные; или соли, образованные, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо замещен ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; либо координируется с органическим основанием, таким как

этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, трометамин, N-метилглюкамин и подобные. Понятно, что фармацевтически приемлемые соли нетоксичны. Дополнительную информацию о подходящих фармацевтически приемлемых солях можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, который включен в настоящий документ в качестве ссылки полностью.

Соединения формулы (IIВ) могут иметь асимметричные центры. Соединения формулы (IIВ), содержащие асимметрично замещенный атом, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Индивидуальные стереоизомеры соединений могут быть получены синтетически из коммерчески доступных исходных материалов, которые содержат хиральные центры, или путем приготовления смесей энантиомерных продуктов с последующим разделением, таким как превращение в смесь диастереомеров с последующим разделением или перекристаллизацией, хроматографическими методами, прямым разделением энантиомеров на хиральных хроматографических колонках или любым другим подходящим способом, известным в данной области техники. Все хиральные, диастереомерные, все смеси хиральных или диастереомерных форм и рацемических форм входят в объем настоящего описания, если конкретно не указана конкретная стереохимия или изомерная форма. Специалисту в данной области техники также будет понятно, что, когда соединение обозначается как (R) стереоизомер, оно может содержать соответствующий (S) стереоизомер в качестве примеси и наоборот.

Некоторые соединения формул (IIВ) могут существовать в виде таутомеров и/или геометрических изомеров. Все возможные таутомеры и цис- и транс-изомеры, в виде индивидуальных форм и их смесей, входят в объем настоящего описания. Дополнительно, в настоящем документе, термин алкил включает все возможные изомерные формы указанной алкильной группы, хотя приводится лишь несколько примеров. Кроме того, когда циклические группы, такие как арил, гетероарил, гетероциклил, замещены, они включают все позиционные изомеры, хотя приводится лишь несколько примеров. Кроме того, все гидраты соединения формулы (IIВ) входят в объем настоящего описания.

Соединения формулы (IIВ) также могут содержать не существующие в природе количества изотопов на одном или нескольких атомах, которые составляют такие соединения. Не существующие в природе количества изотопа могут быть определены как находящиеся в диапазоне от количества, встречающегося в природе, до количества, составляющего 100% рассматриваемого атома, которые отличаются только наличием одного или нескольких изотопно обогащенных атомов. Типовые изотопы, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, такие как соединения формулы (IIВ) (и любой их вариант осуществления, описанный в настоящем документе, включая конкретные соединения), включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I соответственно. Изотопно меченые соединения (например, меченые ^3H и ^{14}C) могут применяться в анализах распределения соединения или субстрата в тканях. Третирированные (т.е. ^3H) и углерод-14 (т.е. ^{14}C) изотопы могут применяться из-за простоты их получения и определяемости. Далее, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ^2H), могут давать определенные терапевтические преимущества, получаемые из большей метаболической стабильности (например, повышенного периода полувыведения *in vivo* или пониженных требований к дозировке). В некоторых вариантах осуществления в соединениях, описанных в настоящем документе, включая те, которые указаны в табл. 1 ниже, один или несколько атомов водорода замещены ^2H или ^3H , или один или несколько атомов углерода замещены ^{13}C - или ^{14}C -обогащенным углеродом. Позитронно-активные изотопы, такие как ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F , применяют для исследований позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для проверки занятости субстрата рецептором. Меченые изотопами соединения обычно могут быть получены следующими методами, аналогичными тем, которые описаны на схемах или в примерах в настоящем документе, замещением изотопно меченым реагентом не изотопно меченого реагента.

"Необязательно замещенный арил" означает арил, который необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из алкила, гидроксила, циклоалкила, карбокси, алкоксикарбонила, гидрокси, алкокси, алкилтио, алкилсульфонила, amino, алкиламино, диалкиламино, галогена, галоалкила, галоалкокси и циано.

"Необязательно замещенный аралкил" означает -(алкилен)-R, где R является необязательно замещенным арилом, как определено выше.

"Необязательно замещенный гетероарил" означает гетероарил, как определено выше, который необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из алкила, алкилтио, алкилсульфонила, гидроксила, циклоалкила, карбокси, алкоксикарбонила, гидрокси, алкокси, галогена, галоалкила, галоалкокси, amino, алкиламино, диалкиламино и циано.

"Необязательно замещенный гетероаралкил" означает -(алкилен)-R, где R является необязательно замещенным гетероарилом, как определено выше.

"Необязательно замещенный гетероциклил" означает гетероциклил, как определено выше, который необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из алкила, алкилтио, алкилсульфонила, гидроксила, циклоалкила, карбокси, алкоксикарбонила, гидрокси, гидроксиалкила, алкокси, алкоксиалкила, aminoалкила, галогена, галоалкила, галоалкокси и циано.

"Необязательно замещенный гетероциклилалкил" означает -(алкилен)-R, где R является обяза-

тельно замещенным гетероциклом, как определено выше.

"Фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент" означает носитель или эксципиент, который применяют при приготовлении фармацевтической композиции, которая обычно является безопасной, не токсичной и не является нежелательной с биологической или иной точки зрения, и включает носитель или эксципиент, приемлемый для ветеринарного использования в качестве, а также фармацевтического использования у человека. "Фармацевтически приемлемый носитель/эксципиент", используемый в описании и формуле изобретения, включает как один, так и более одного такого эксципиента.

Термин "примерно", используемый в настоящем документе, предназначен для обозначения числовых значений, которые он изменяет, обозначая такое значение как переменную в пределах ошибки. Когда не указываются конкретные пределы ошибки, такие как стандартное отклонение от среднего значения, указанного на графике или в таблице данных, термин "примерно" следует понимать как обозначающий диапазон, который будет охватывать $\pm 10\%$, предпочтительно, $\pm 5\%$ от указанного значения и диапазона, включительно.

Термин "заболевание", используемый в настоящем документе, в целом является синонимом и используется взаимозаменяемо с терминами "расстройство", "синдром" и "состояние" (как в медицинском состоянии), поскольку все они отражают аномальное состояние тела человека или животного или одной из его частей, которое нарушает нормальное функционирование, обычно проявляется в виде отличительных признаков и симптомов и приводит к сокращению продолжительности или качества жизни человека или животного.

Термин "комбинированная терапия" означает введение двух или более терапевтических агентов для лечения заболевания или расстройства, описанного в настоящем описании. Такое введение включает совместное введение этих терапевтических агентов, по существу, одновременным образом, например, в одной капсуле с фиксированным соотношением активных ингредиентов или в нескольких отдельных капсулах для каждого активного ингредиента. Кроме того, такое введение также включает последовательное применение каждого типа терапевтического агента. В любом случае схема лечения будет обеспечивать благоприятные эффекты комбинации лекарственных средств при лечении состояний или расстройств, описанных в настоящем документе.

Термин "пациент" обычно является синонимом термина "субъект" и включает всех млекопитающих, включая человека. Примеры пациентов включают людей, домашний скот, такой как коровы, козы, овцы, свиньи и кролики, и домашних животных, таких как собаки, кошки, кролики и лошади. Предпочтительно, пациентом является человек.

"Лечить" или "лечение" заболевания включает:

(1) профилактику заболевания, т.е. предотвращение развития клинических симптомов заболевания у млекопитающего, которое может быть подвержено заболеванию или предрасположено к нему, но еще не испытывает или не проявляет симптомов заболевания;

(2) ингибирование заболевания, т.е. остановку или снижение развития заболевания или его клинических симптомов; или

(3) облегчение заболевания, т.е. вызывание регресса заболевания или его клинических симптомов. В одном варианте осуществления лечить или лечение означает (2) или (3) выше.

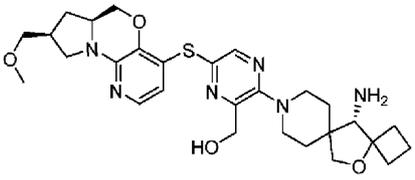
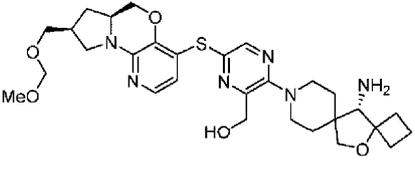
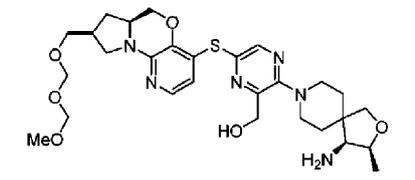
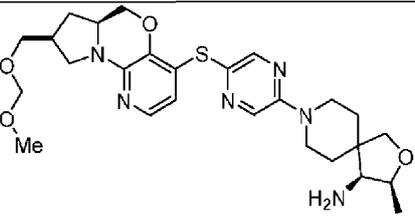
"Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения формулы (IIВ) или его фармацевтически приемлемой соли, которое при введении пациенту для лечения заболевания является достаточным для воздействия на такое лечение заболевания. "Терапевтически эффективное количество" будет варьироваться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести и возраста, массы тела и т.д. млекопитающего, подлежащего лечению.

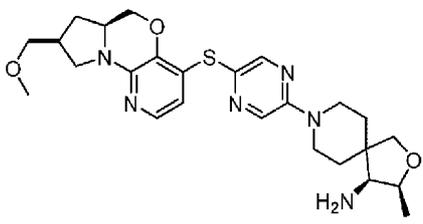
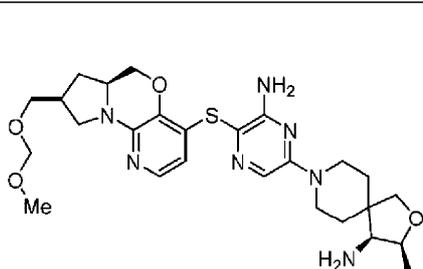
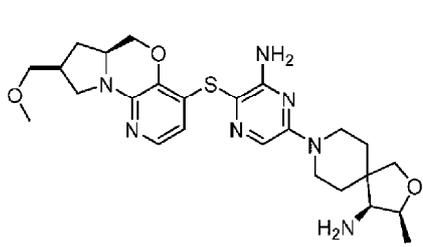
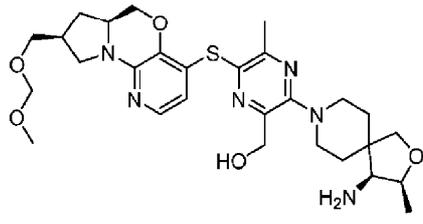
Термины "ингибирование" и "уменьшение" или любое изменение этих терминов в отношении SHP2 включает любое измеримое уменьшение или полное ингибирование для достижения желаемого результата. Например, может произойти снижение примерно, самое большее, примерно, или, как минимум, примерно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или более или любой диапазон, производный в настоящем документе, снижения активности SHP2 по сравнению с нормальным.

Типовые соединения формулы (IIВ) описаны в табл. 1 ниже.

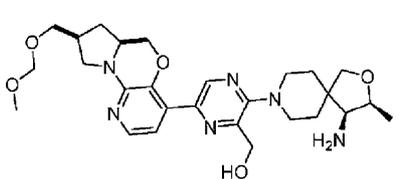
Таблица 1

Соединение №	Структура	Наименование
14		(3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8S)-8-(метоксиметокси)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанол
15		(3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8S)-8-(2-метоксиэтокси)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанол
33		(3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8S)-8-((циклопропилметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанол
34		(3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8S)-8-((оксетан-3-илметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-

		b)пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанол
38		(3-((S)-5-амино-13-окса-9-азадиспиро[3.1.56.24]тридекан-9-ил)-6-(((6aS,8S)-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанол
39		(3-((S)-5-амино-13-окса-9-азадиспиро[3.1.56.24]тридекан-9-ил)-6-(((6aS,8S)-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанол
40		(3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8S)-8-(((метоксиметокси)метокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанол
42		(3S,4S)-8-(5-(((6aS,8S)-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-

		ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин
43		(3S,4S)-8-(5-(((6aS,8S)-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин
44		(3S,4S)-8-(6-амино-5-(((6aS,8S)-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин
45		(3S,4S)-8-(6-амино-5-(((6aS,8S)-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин
49		(3-(((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8S)-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-

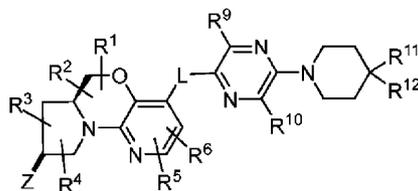
		d][1,4]оксазин-4-ил)тио)-5-метилпиразин-2-ил)метанол
50		(3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8R)-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанол
51		(3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(((6aR,8S)-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанол
52		(3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(((6aR,8R)-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанол
53		(3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8S)-8-((метоксиметил)-6a,7,8,9-

		тетрагидро-6Н-пиридо[3,2- b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4- ил)пиразин-2-ил)метанол
54		(3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2- окса-8-азаспиро[4.5]декан-8- ил)-6-((6aS,8S)-8- ((метоксиметокси)метил)- 6a,7,8,9-тетрагидро-6Н- пиридо[3,2-b]пирроло[1,2- d][1,4]оксазин-4-ил)пиразин-2- ил)метанол

Варианты осуществления.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение включает.

1. В варианте осуществления 1 представлено соединение формулы (IIВ) или его фармацевтически приемлемая соль:



(IIВ)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

где Z является -Y-M;

Y является связью;

M является алкилом, замещенным -O(алкилен)OR^a, где R^a является алкилом, циклоалкилом, цикло-алкилалкилом, гетероциклилом или гетероциклилалкилом; или

Z является метоксиметилокси, метоксиэтилокси, метоксиметилом, циклопропилметилоксиметилом или оксетан-3-илметилоксиметилом; или

Z является (метоксиметокси)метоксиметилом;

R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбирают из водорода, алкила или галогена;

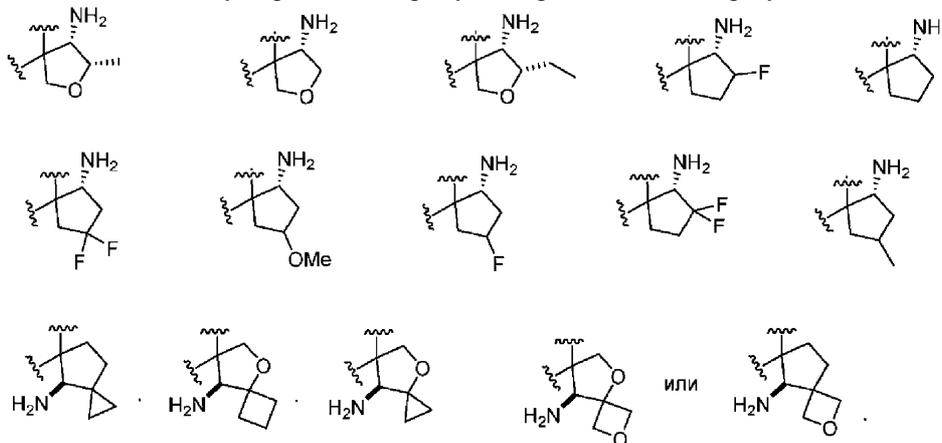
R⁵ и R⁶ независимо выбирают из водорода, алкила или галогена;

L является связью, O, S, S(O) или S(O)²;

R⁹ является водородом, алкилом, галогеном или амином;

R¹⁰ является водородом, алкилом, галогеном, гидроксильной группой, гидроксилалкилом или -CD₂OH; и

R¹¹ и R¹² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



2. В варианте осуществления 2 соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z является метоксиметилокси, метоксиэтилокси, метоксиметилом, метоксиметилоксиметилом, этоксиметилоксиметилом, метоксиэтилоксиметилом, циклопропилметилоксиметилом

или оксетан-3-илметилоксиметилом.

3. В варианте осуществления 3 соединение по варианту осуществления 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z является метоксиметилом, метоксиметилоксиметилом, этоксиметилоксиметилом, метоксиэтилоксиметилом, циклопропилметилоксиметилом или оксетан-3-илметилоксиметилом.

4. В варианте осуществления 4 соединение по варианту осуществления 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z является метоксиметилом, метоксиметилоксиметилом, этоксиметилоксиметилом, метоксиэтилоксиметилом или циклопропилметилоксиметилом.

5. В варианте осуществления 5 соединение по варианту осуществления 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z является метоксиметилом, метоксиметилоксиметилом, этоксиметилоксиметилом или метоксиэтилоксиметилом.

6. В варианте осуществления 6 соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбирают из водорода и алкила.

7. В варианте осуществления 7 соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R¹, R², R³ и R⁴ является водородом, и оставшиеся три из R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбирают из водорода, метила и фтора.

8. В варианте осуществления 8 соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где три из R¹, R², R³ и R⁴ являются водородом, и оставшийся один из R¹, R², R³ и R⁴ выбирают из водорода, метила и фтора.

9. В варианте осуществления 9 соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R¹, R², R³ и R⁴ является водородом.

10. В варианте осуществления 10 соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где L является S, S(O) или S(O)₂.

11. В варианте осуществления 11 соединение по варианту осуществления 10 или его фармацевтически приемлемая соль, где L является S.

12. В варианте осуществления 12 соединение по варианту осуществления 10 или его фармацевтически приемлемая соль, где L является S(O)₂.

13. В варианте осуществления 13 соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁹ является водородом, amino или алкилом.

14. В варианте осуществления 14 соединение по варианту осуществления 13 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁹ является водородом.

15. В варианте осуществления 15 соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹⁰ является гидроксиалкилом.

16. В варианте осуществления 16 соединение по варианту осуществления 15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹⁰ является гидроксиметилом.

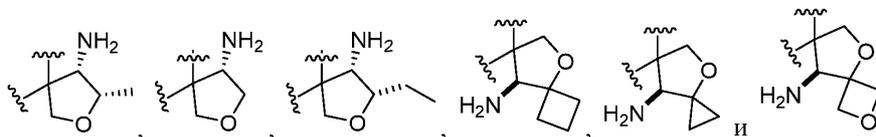
17. В варианте осуществления 17 соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z является метоксиметилокси, метоксиэтилокси, метоксиметилом, метоксиметилоксиметилом, этоксиметилоксиметилом, метоксиэтилоксиметилом, циклопропилметилоксиметилом или оксетан-3-илметилоксиметилом;

R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбирают из водорода, алкила и галогена;

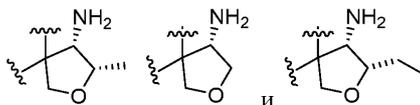
L является S, S(O) или S(O)₂;

R⁹ является водородом, amino или алкилом; и R¹⁰ является гидроксиалкилом.

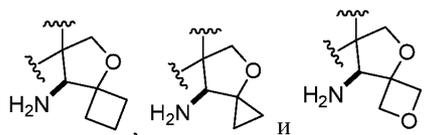
18. В варианте осуществления 18 соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹¹ и R¹² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



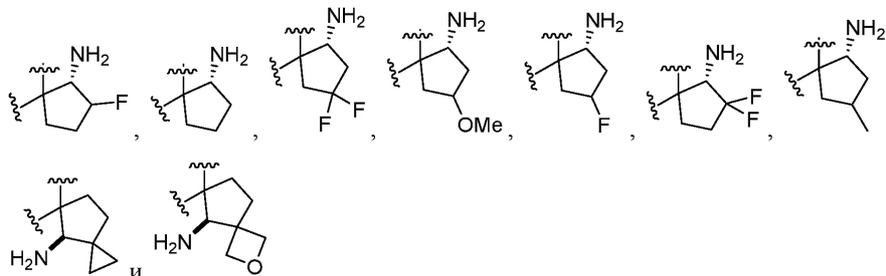
19. В варианте осуществления 18 соединение по варианту осуществления 18 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹¹ и R¹² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



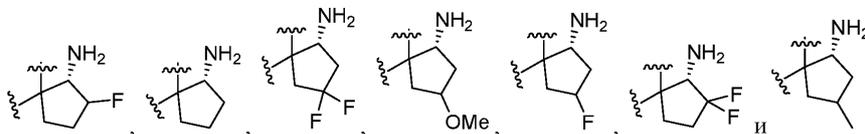
20. В варианте осуществления 20 соединение по варианту осуществления 18 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹¹ и R¹² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



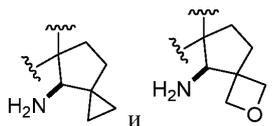
21. В варианте осуществления 21 соединение по варианту осуществления 17 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



22. В варианте осуществления 22 соединение по варианту осуществления 21 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



23. В варианте осуществления 23 соединение по варианту осуществления 21 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



24. В варианте осуществления 24 соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z является метоксиметилокси, метоксиэтилокси, метоксиметил, метоксиметил, этоксиметил, метоксиэтил, циклопропилметил или оксетан-3-илметил;

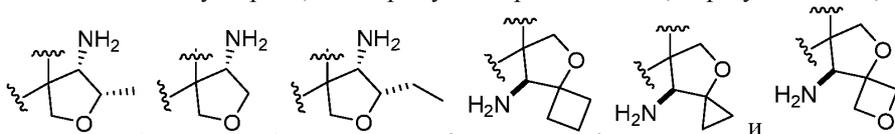
R^1, R^2, R^3 и R^4 независимо выбирают из водорода, алкила и галогена;

L является $S, S(O)$ или $S(O)_2$;

R^9 является водородом, амино или алкилом;

R^{10} является гидроксилалкилом; и

R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



25. В варианте осуществления 25 соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z является метоксиметил, метоксиметил, этоксиметил или метоксиэтил;

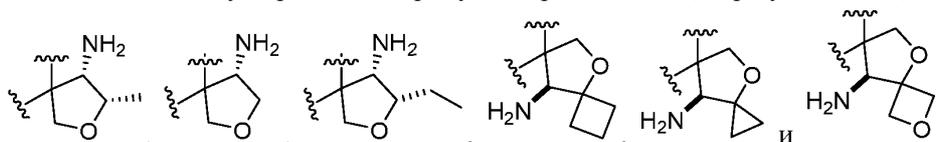
R^1, R^2, R^3 и R^4 являются водородом;

L является $S, S(O)$ или $S(O)_2$;

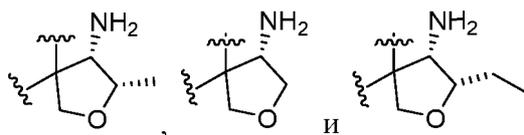
R^9 является водородом;

R^{10} является гидроксилалкилом; и

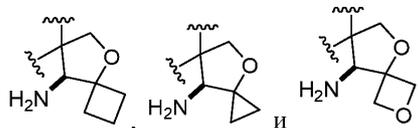
R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



26. В варианте осуществления 26 соединение по варианту осуществления 25 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из

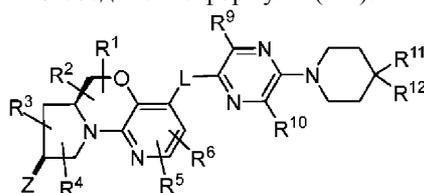


27. В варианте осуществления 27 соединение по варианту осуществления 25 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



28. В варианте осуществления 28 соединение по варианту осуществления 25 или его фармацевтически приемлемая соль, где L является S.

29. В варианте осуществления 29 соединение формулы (IIВ):



(IIВ)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

где Z является -Y-M;

Y является связью;

M является алкилом, замещенным алкокси или -O(алкилен)OR^a, где R^a является алкилом, циклоалкилом, циклоалкилалкилом, гетероциклилом или гетероциклилалкилом;

или Z является алкокси, циклоалкилметилоксиметил, гетероциклиокси, гетероциклилметилоксиметил; где если Z является алкокси, он необязательно замещен метокси;

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбирают из водорода, алкила или галогена;

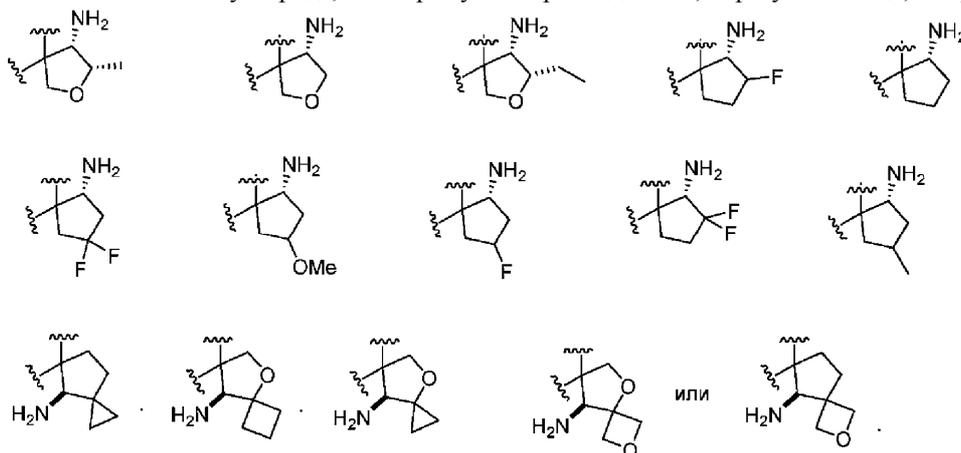
R^5 и R^6 независимо выбирают из водорода, алкила или галогена;

L является связью, O, S, S(O) или S(O)₂;

R^9 является водородом, алкилом, галогеном или амином;

R^{10} является водородом, алкилом, галогеном, гидроксильной группой, гидроксильным алкилом или -CD₂OH; и

R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



30. В варианте осуществления 30 соединение по варианту осуществления 29 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z является метоксиметилокси, метоксиэтилокси, метоксиметил, метоксиметилоксиметил, этоксиметилоксиметил, метоксиэтилоксиметил, циклопропилметилоксиметил или оксетан-3-илметилоксиметил.

31. В варианте осуществления 31 соединение по варианту осуществления 30 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z является метоксиметил, метоксиметилоксиметил, этоксиметилоксиметил, метоксиэтилоксиметил, циклопропилметилоксиметил или оксетан-3-илметилоксиметил.

32. В варианте осуществления 32 соединение по варианту осуществления 31 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z является метоксиметил, метоксиметилоксиметил, этоксиметилоксиметил, метоксиэтилоксиметил или циклопропилметилоксиметил.

33. В варианте осуществления 33 соединение по варианту осуществления 32 или его фармацевтически

ски приемлемая соль, где Z является метоксиметилом, метоксиметилоксиметилом, этоксиметилоксиметилом или метоксиэтилоксиметилом.

34. В варианте осуществления 34 соединение по варианту осуществления 29 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбирают из водорода и алкила.

35. В варианте осуществления 35 соединение по варианту осуществления 34 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 является водородом, и оставшиеся три из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбирают из водорода, метила и фтора.

36. В варианте осуществления 36 соединение по варианту осуществления 34 или его фармацевтически приемлемая соль, где три из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются водородом, и оставшийся один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 выбирают из водорода, метила и фтора.

37. В варианте осуществления 37 соединение по варианту осуществления 34 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 является водородом.

38. В варианте осуществления 38 соединение по варианту осуществления 29 или его фармацевтически приемлемая соль, где L является S , $S(O)$ или $S(O)_2$.

39. В варианте осуществления 39 соединение по варианту осуществления 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где L является S .

40. В варианте осуществления 49 соединение по варианту осуществления 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где L является $S(O)_2$.

41. В варианте осуществления 41 соединение по варианту осуществления 29 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^9 является водородом, amino или алкилом.

42. В варианте осуществления 42 соединение по варианту осуществления 41 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^9 является водородом.

43. В варианте осуществления 43 соединение по варианту осуществления 29 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} является гидроксильным алкилом.

44. В варианте осуществления 44 соединение по варианту осуществления 43 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} является гидроксиметилом.

45. В варианте осуществления 45 соединение по варианту осуществления 29 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z является метоксиметилокси, метоксиэтилокси, метоксиметилом, метоксиметилоксиметилом, этоксиметилоксиметилом, метоксиэтилоксиметилом, циклопропилметилоксиметилом или оксетан-3-илметилоксиметилом;

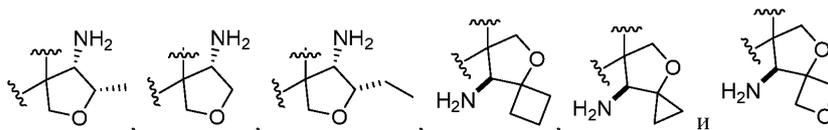
R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбирают из водорода, алкила или галогена;

L является S , $S(O)$ или $S(O)_2$;

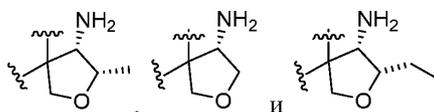
R^9 является водородом, amino или алкилом; и

R^{10} является гидроксильным алкилом.

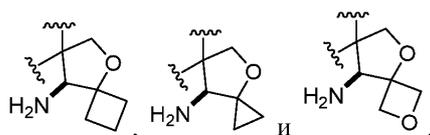
46. В варианте осуществления 46 соединение по варианту осуществления 29 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



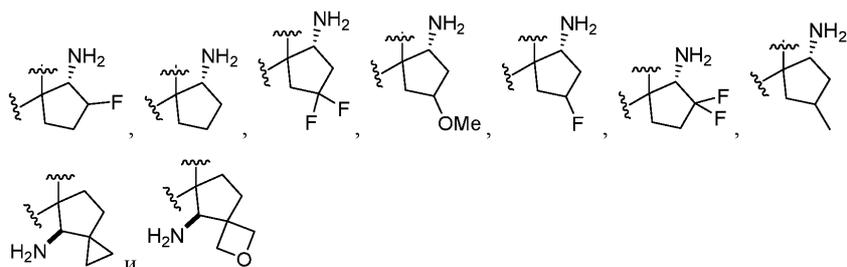
47. В варианте осуществления 47 соединение по варианту осуществления 46 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



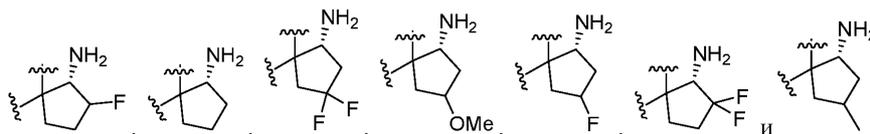
48. В варианте осуществления 48 соединение по варианту осуществления 46 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



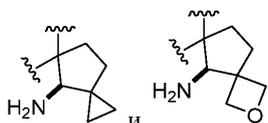
49. В варианте осуществления 49 соединение по варианту осуществления 45 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



50. В варианте осуществления 50 соединение по варианту осуществления 49 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



51. В варианте осуществления 51 соединение по варианту осуществления 49 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



52. В варианте осуществления 52 соединение по варианту осуществления 29 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z является метоксиметилокси, метоксиэтилокси, метоксиметил, метоксиметил, этоксиметил, метоксиэтил, циклопропилметил или оксетан-3-илметил;

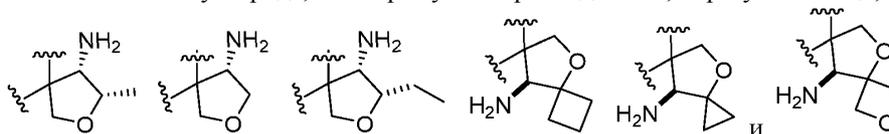
R^1, R^2, R^3 и R^4 независимо выбирают из водорода, алкила или галогена;

L является $S, S(O)$ или $S(O)_2$;

R^9 является водородом, амино или алкилом;

R^{10} является гидроксиалкилом; и

R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



53. В варианте осуществления 53 соединение по варианту осуществления 29 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z является метоксиметил, метоксиметил, этоксиметил или метоксиэтил;

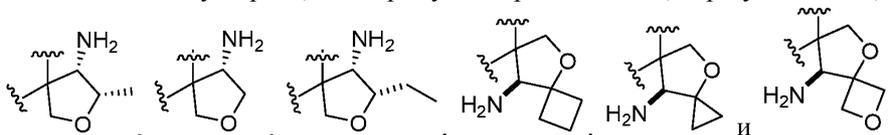
R^1, R^2, R^3 и R^4 являются водородом;

L является $S, S(O)$ или $S(O)_2$;

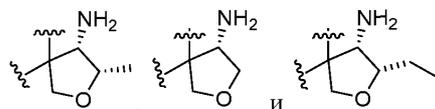
R^9 является водородом;

R^{10} является гидроксиалкилом; и

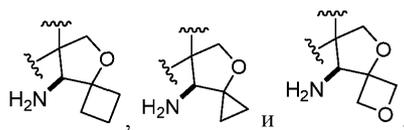
R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



54. В варианте осуществления 54 соединение по варианту осуществления 53 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из

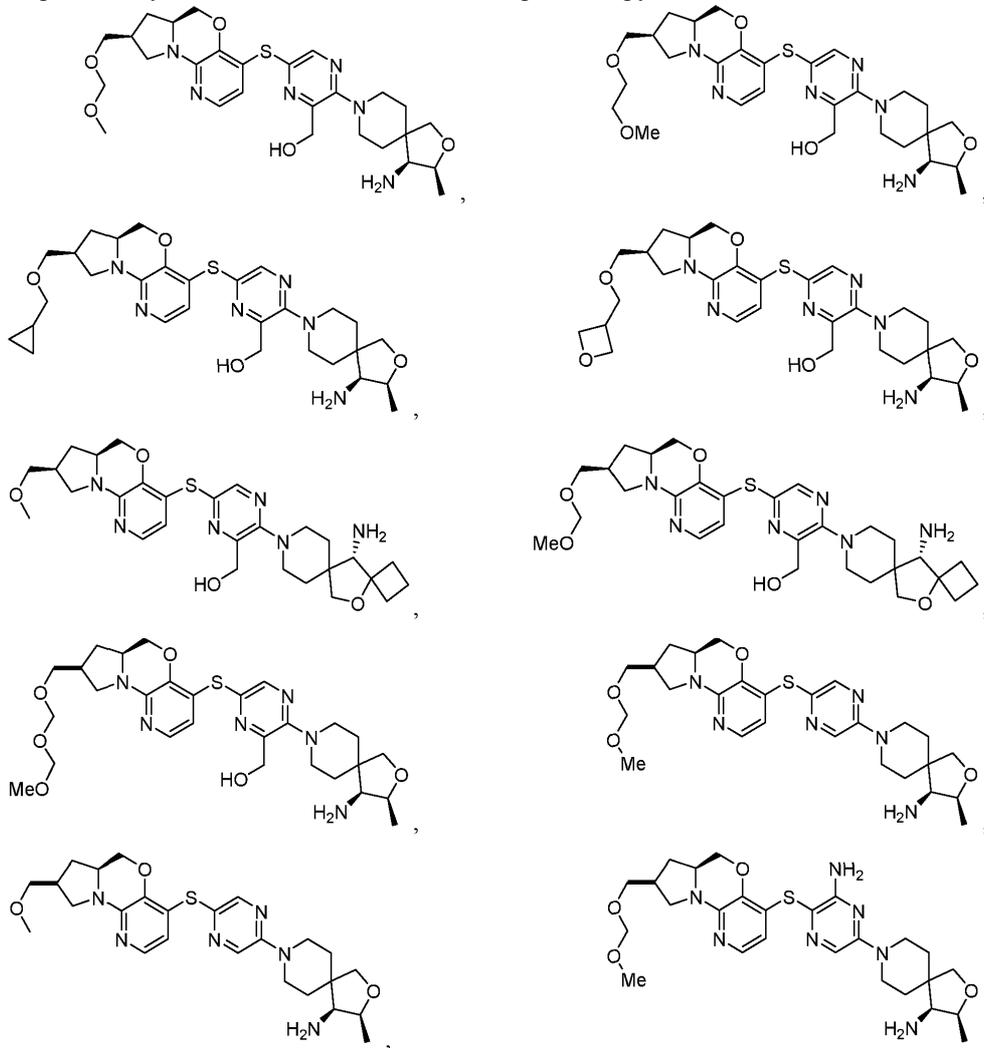


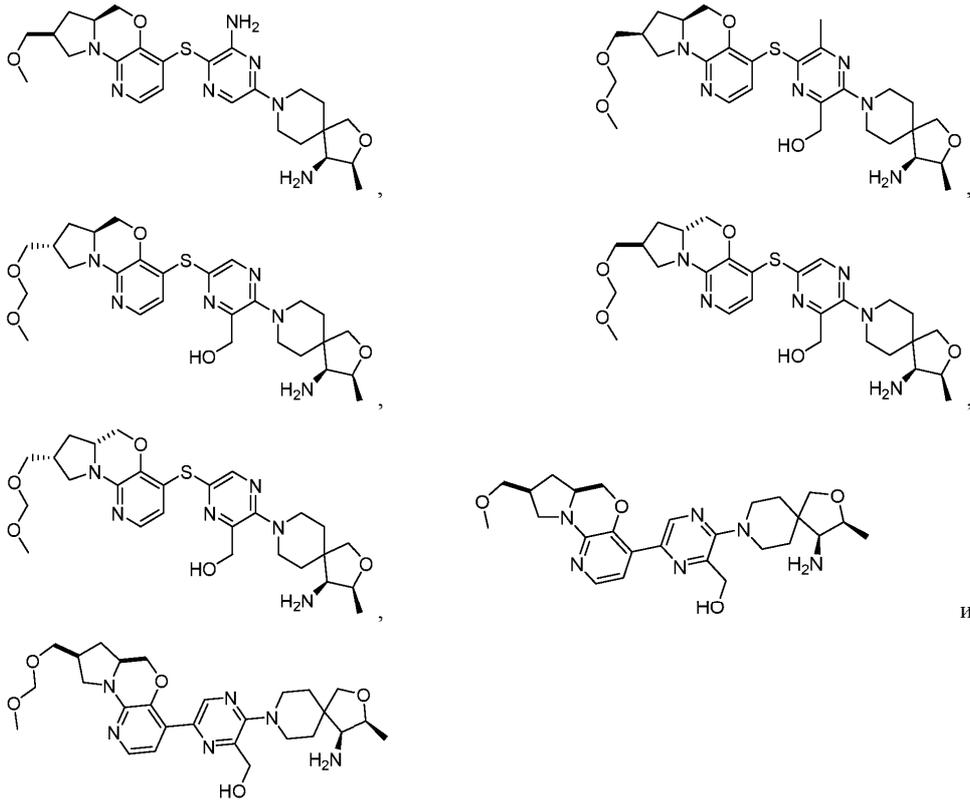
55. В варианте осуществления 55 соединение по варианту осуществления 53 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



56. В варианте осуществления 56 соединение по варианту осуществления 53 или его фармацевтически приемлемая соль, где L является S.

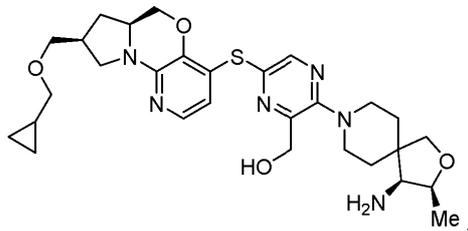
57. В варианте осуществления 57 соединение выбрано из группы, состоящей из:



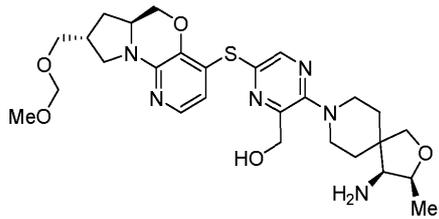


или его фармацевтически приемлемая соль.

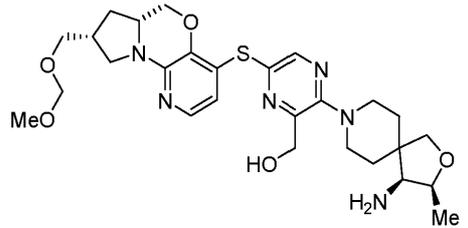
58. В варианте осуществления 58 соединение по варианту осуществления 57, где соединение представляет собой



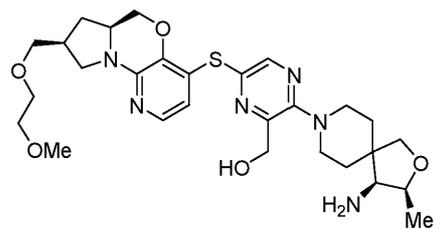
59. В варианте осуществления 59 соединение по варианту осуществления 57, где соединение представляет собой



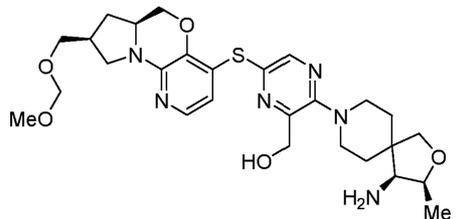
60. В варианте осуществления 60 соединение по варианту осуществления 57, где соединение представляет собой



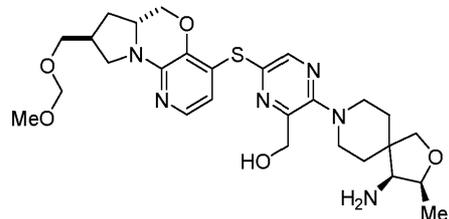
61. В варианте осуществления 61 соединение по варианту осуществления 57, где соединение представляет собой



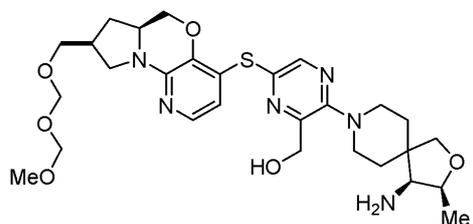
62. В варианте осуществления 62 соединение по варианту осуществления 57, где соединение представляет собой



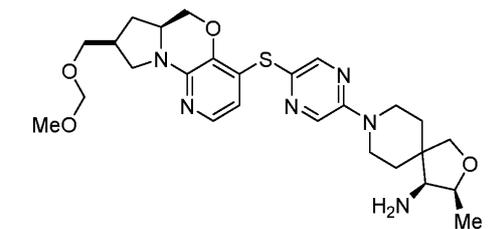
63. В варианте осуществления 63 соединение по варианту осуществления 57, где соединение представляет собой



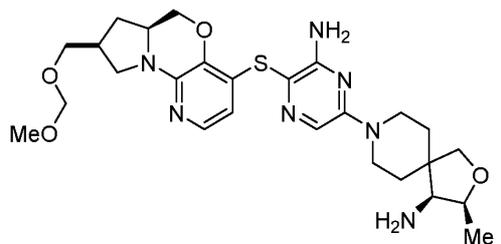
64. В варианте осуществления 64 соединение по варианту осуществления 57, где соединение представляет собой



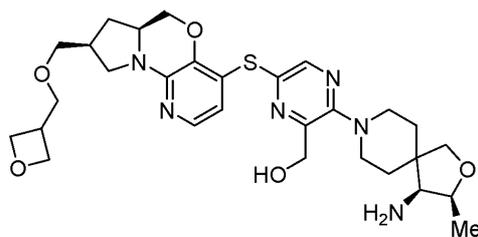
65. В варианте осуществления 65 соединение по варианту осуществления 57, где соединение представляет собой



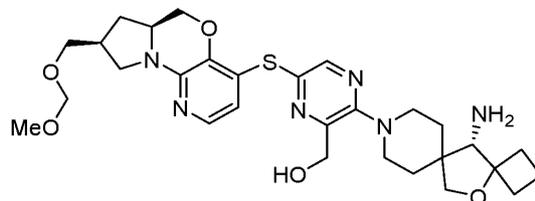
66. В варианте осуществления 66 соединение по варианту осуществления 57, где соединение представляет собой



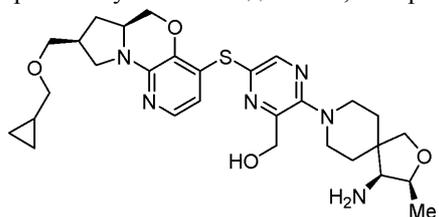
67. В варианте осуществления 67 соединение по варианту осуществления 57, где соединение представляет собой



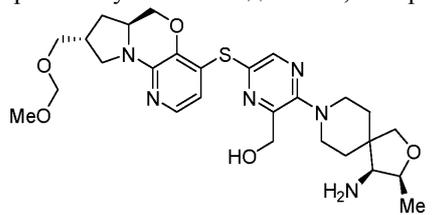
68. В варианте осуществления 68 соединение по варианту осуществления 57, где соединение представляет собой



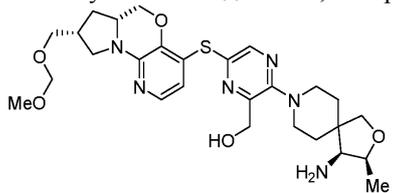
69. В варианте осуществления 69 соединение по варианту осуществления 57, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения, которое представляет собой



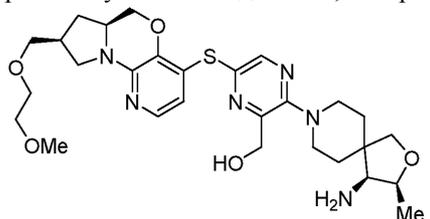
70. В варианте осуществления 70 соединение по варианту осуществления 57, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения, которое представляет собой



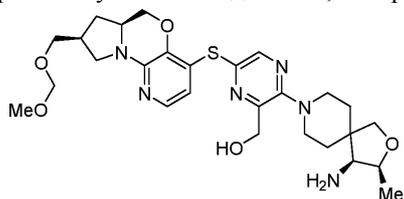
71. В варианте осуществления 71 соединение по варианту осуществления 57, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения, которое представляет собой



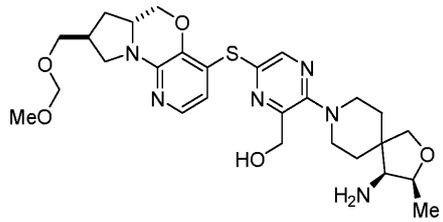
72. В варианте осуществления 72 соединение по варианту осуществления 57, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения, которое представляет собой



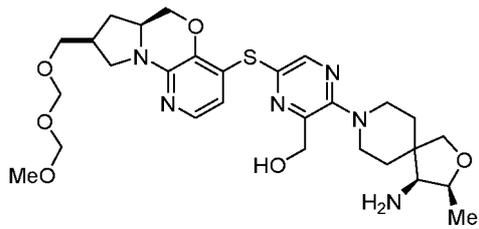
73. В варианте осуществления 73 соединение по варианту осуществления 57, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения, которое представляет собой



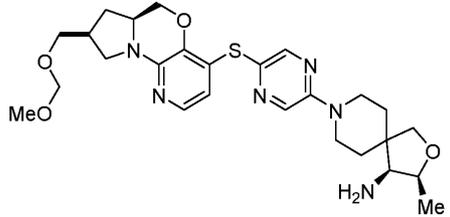
74. В варианте осуществления 74 соединение по варианту осуществления 57, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения, которое представляет собой



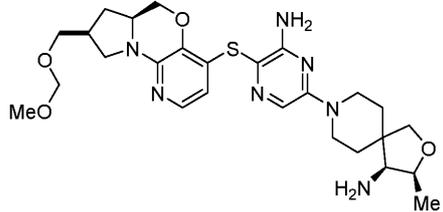
75. В варианте осуществления 75 соединение по варианту осуществления 57, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения, которое представляет собой



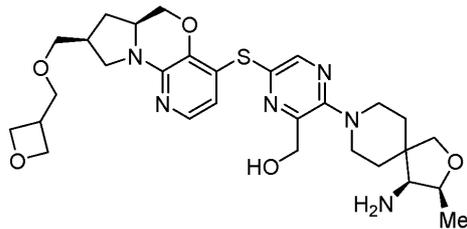
76. В варианте осуществления 76 соединение по варианту осуществления 57, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения, которое представляет собой



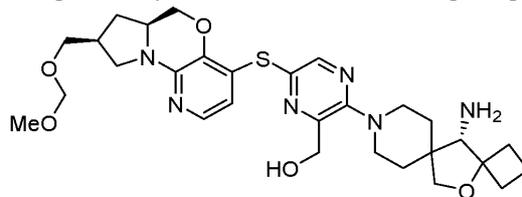
77. В варианте осуществления 77 соединение по варианту осуществления 57, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения, которое представляет собой



78. В варианте осуществления 78 соединение по варианту осуществления 57, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения, которое представляет собой



79. В варианте осуществления 79 соединение по варианту осуществления 57, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения, которое представляет собой



80. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из вариантов осуществления 1-79 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

81. Применение соединения или его фармацевтически приемлемую соль по любому из вариантов осуществления 1-79 для лечения заболевания, лечимого ингибированием SHP2.

82. Применение по варианту осуществления 81 где заболеванием является рак.

83. Применение по варианту осуществления 82, где рак выбирают из легких, желудка, печени, тол-

стой кишки, почек, груди, панкреатита, ювенильных миеломоноцитарных лейкозов, нейробластомы, меланомы и острого миелоидного лейкоза.

Общая схема синтеза.

Соединения этого описания могут быть получены способами, изображенными на схемах реакций, показанных ниже.

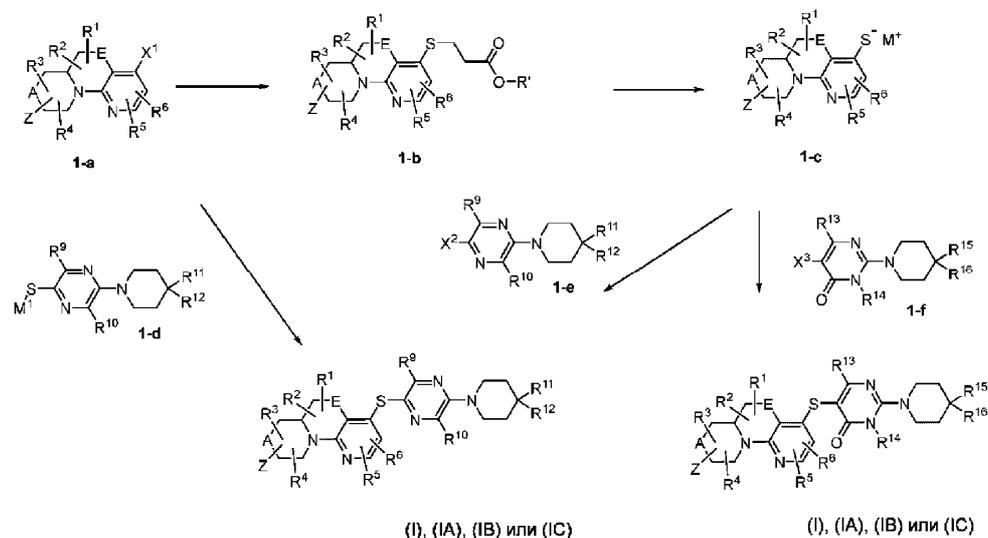
Исходные материалы и реагенты, используемые при получении этих соединений, можно приобрести у коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Bachem (Torrance, Calif.) или Sigma (St. Louis, Mo.) или получить способами, известными специалистам в данной области техники по методикам, указанным ниже в ссылках, таких как Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplemental (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition) и Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Эти схемы являются просто иллюстрацией некоторых способов, с помощью которых могут быть синтезированы соединения этого описания, и в эти схемы могут быть внесены различные модификации, которые будут предложены специалистам в данной области техники, читающему это описание. Исходные материалы и промежуточные соединения и конечные продукты реакции могут быть выделены и очищены, если желательно, с использованием обычных методик, включая, но не ограничиваясь ими, фильтрацию, дистилляцию, кристаллизацию, хроматографию и подобные. Такие материалы могут быть охарактеризованы с использованием обычных средств, включая физические константы и спектральные данные.

Если не указано иное, реакции, описанные в настоящем документе, проходят при атмосферном давлении в диапазоне температур от примерно -78°C до примерно 150°C , например, от примерно 0°C до примерно 125°C , и далее, например, примерно при комнатной (или окружающей среды) температуре, например, примерно 20°C .

Общая схема синтеза.

Соединения формулы (IIВ), в которых L является S и другие группы такие, как определены в разделе "Сущность изобретения", могут быть получены, как показано и описано на схеме 1 ниже.

Схема 1.

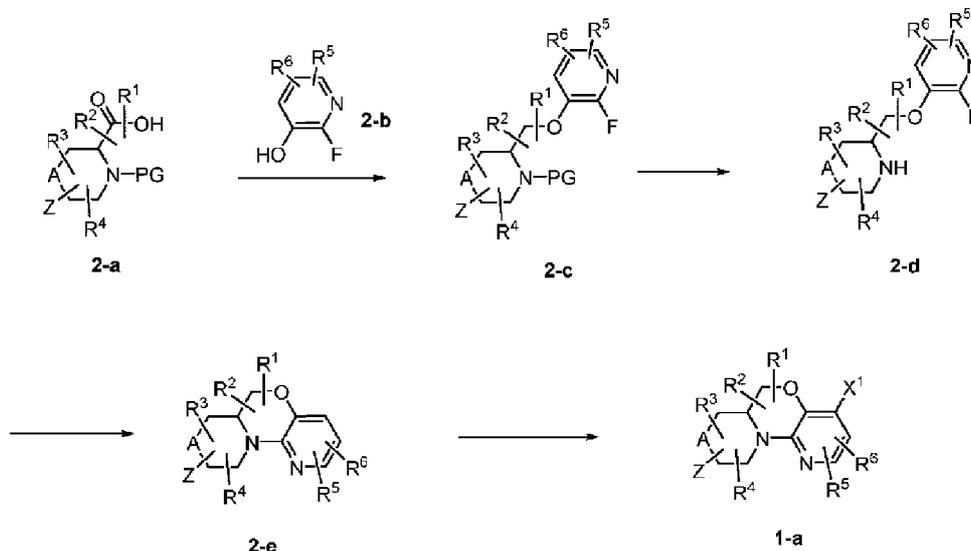


Сочетание соединения формулы 1-a, где X^1 является галогеном, где Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 такие, как определены в разделе "Сущность изобретения", или его предшественника, и E и A такие, как определены в разделе "Сущность изобретения", с соединением формулы 1-d, где M^1 является металлом, таким как натрий или калий, в присутствии катализатора на основе переходного металла, такого как $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ и ксантофос, в стандартных условиях сочетания, дает соединения формулы (IIВ). Если соединение формулы 1-a замещено аминогруппой, то аминогруппа может быть защищена подходящей защитной группой, такой как трет-бутилкарбамат до реакции сочетания. Удаление амино защитной группы способами, хорошо известным в данной области техники, затем дает соединение формулы (IIВ).

Альтернативно, соединения формулы (IIВ) могут быть получены взаимодействием соединения формулы 1-a с 3-меркаптопропаноатным эфиром в присутствии катализатора переходного металла, такого как $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ и ксантофос в стандартных условиях сочетания с получением соединения формулы 1-b, где R^1 является алкильной группой, такой как 3-метилгептан. Обработка соединения формулы 1-b основанием, таким как т-бутоксид калия, т-бутоксид натрия, метоксид натрия и подобные, дает соединение формулы 1-c в виде тиосоли, где M^+ является ионом металла, таким как калий или натрий. Сочетание 1-c с соединением формулы 1-e или формулы 1-f, где X^2 или X^3 является галогеном, дает соединение формулы (IIВ), где Z1 является группой формулы (a) или (b) соответственно.

Соединения формулы 1-а, где X^1 является галогеном, Е является О и А, Е, Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 такие, как определены в разделе "Сущность изобретения", или их предшественники, могут быть получены как показано и описано в способах 1 и 2 ниже.

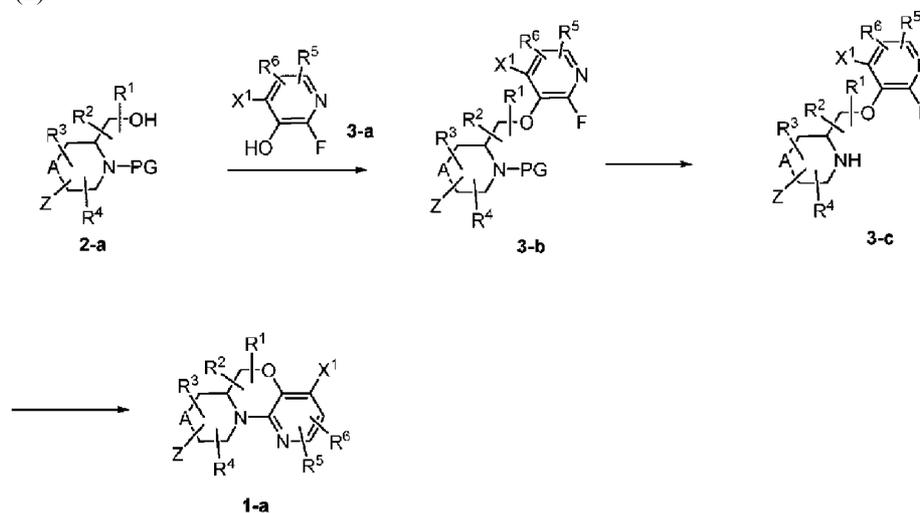
Способ (1).



Сочетание соединения формулы 2-б, в котором R^5 и R^6 такие, как определены в разделе "Сущность изобретения", или его предшественника со спиртом формулы 2-а, где PG является подходящей амино защитной группой, такой как Boc, в условиях Мицунобу, например, с применением диэтилазодикарбоксилата и трифенилфосфина, дает соединение формулы 2-с. Соединения формулы 2-б коммерчески доступны или они могут быть получены способами, хорошо известными в данной области техники. Например, 2-фторпиридин-3-ол является коммерчески доступным. Соединения формулы 2-а являются коммерчески доступными или они могут быть получены способами, хорошо известными в данной области техники. Например, трет-бутил (S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат, трет-бутил (R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат, трет-бутил (2S,4S)-4-фтор-2-(гидроксиметил)-пирролидин-1-карбоксилат, трет-бутил (2S,4R)-4-фтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат, трет-бутил (S)-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат, трет-бутил (2S,4R)-2-(гидроксиметил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат, трет-бутил (2S,4S)-2-(гидроксиметил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат, трет-бутил (S)-6-(гидроксиметил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксилат, трет-бутил (R)-3-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилат, трет-бутил (S)-3-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилат, трет-бутил (R)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат, трет-бутил (S)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат являются коммерчески доступными.

Удаление амино защитной группы дает соединение формулы 2-d. Например, Boc группа может быть отщеплена в кислых условиях, таких как HCl в диоксане. Циклизация соединения 2-d с основанием, таким как K₂CO₃, карбонат натрия и подобные, дает соединение формулы 2-e. Цитирование соединения 2-e с применением алкиллития, такого как n-BuLi, с последующим улавливанием с йодом дает соединение формулы 1-а.

Способ (2).



Альтернативно, сочетание соединения формулы 3-а, где X^1 является галогеном, R^5 и R^6 такие, как определены в разделе "Сущность изобретения", и спирта формулы 2-а, где PG является амино защитной группой, такой как Boc, в условиях Мицунобу, например, с применением диэтил азодикарбоксилата и трифенилфосфина, дает соединение формулы 3-б. Соединения формулы 3-а являются коммерчески доступными или они могут быть получены способами, хорошо известными в данной области техники. Например, 2-фтор-4-йодпиридин-3-ол является коммерчески доступным. Соединение 3-с превращают в соединение формулы 1-а как описано на схеме 1 выше.

Применение.

Фосфатаза с доменом гомологии Src2 (SHP2) представляет собой протеинтирозинфосфатазу, кодируемую геном PTPN11, который участвует во многих клеточных функциях, включая пролиферацию, дифференциацию, поддержание клеточных циклов и миграцию. SHP2 участвует в передаче сигналов через Ras-митоген-активированную протеинкиназу, JAK-STAT или пути фосфоинозит 3-киназа-AKT. SHP2 опосредует активацию MAP-киназ Erk1 и Erk2 (Erk1/2, Erk) рецепторными тирозинкиназами, такими как ErbB1, ErbB2 и c-Met.

SHP2 имеет два N-концевых домена гомологии Src 2 (N-SH2 и C-SH2), каталитический домен (PTP) и C-концевой хвост. Два домена SH2 контролируют субклеточную локализацию и функциональную регуляцию SHP2. Молекула существует в не активной конформации, подавляя свою активность через сеть связывания, включающую остатки из доменов N-SH2 и PTP. В ответ на стимуляцию фактора роста, SHP2 связывается со специфическими тирозин-фосфорилированными сайтами на стыковочных белках, таких как Gab1 и Gab2, через свои SH2-домены. Это вызывает конформационное изменение, которое приводит к активации SHP2.

Мутации в PTPN11 были идентифицированы при нескольких заболеваниях человека, таких как синдром Нунана, синдром Leopard, ювенильные миеломоноцитарные лейкозы, нейробластома, меланома, острый миелоидный лейкоз и рак груди, легких и толстой кишки. SHP2 является важной нижестоящей сигнальной молекулой для различных рецепторных тирозинкиназ, включая рецепторы фактора роста тромбоцитов (PDGF-R), фактора роста фибробластов (FGF-R) и эпидермального фактора роста (EGF-R). SFLP2 также является важной нижестоящей сигнальной молекулой для активации пути киназы митоген-активированного белка (MAP), который может приводить к трансформации клеток, что является предпосылкой для развития рака. Нокдаун SFIP2 значительно подавляет рост клеточных линий рака легких с мутацией SFLP2 или транслокациями EML4/ALK, а также EGFR амплифицированного рака груди и рака пищевода. SFIP2 также активируется ниже онкогенов при карциноме желудка, анапластической крупноклеточной лимфоме и глиобластоме.

Синдром Нунана (NS) и синдром Leopard (LS): PTPN11 мутации вызывают LS (множественный лентигоз, нарушения электрокардиографической проводимости, семейный гипертелоризм, стеноз легочной артерии, аномальные гениталии, задержку роста, нейросенсорную глухоту) и NS (врожденные аномалии, включая пороки сердца, черепно-лицевые аномалии и низкий рост). Оба расстройства являются частью семейства синдромов аутосомной доминанты, вызванных мутациями зародышевой линии в компонентах пути митоген-активирующей протеинкиназы RAS/RAF/MEK/ERK, необходимых для нормального роста и дифференциации клеток. Аберрантная регуляция этого пути оказывает глубокое влияние, особенно на развитие сердца, приводя к различным аномалиям, включая вальвулозепатальные дефекты и/или гипертрофическую кардиомиопатию (HCM). Было установлено, что нарушения сигнального пути MAPK являются центральными для этих нарушений, и несколько кандидатных генов на этом пути были идентифицированы у людей, включая мутации в KRAS, NRAS, SOS1, RAF1, BRAF, MEK1, MEK2, SHOC2 и CBL. Геном, наиболее часто мутирующим в NS и LS, является PTPN11. Мутации зародышевой линии в PTPN11 (SFIP2) обнаруживаются в ~50% случаев с NS и почти у всех пациентов с LS, который имеет общие черты с NS. Для NS, замещения Y62D и Y63C в белке в значительной степени инвариантны и являются одними из самых распространенных мутаций. Обе эти мутации влияют на каталитически не активную конформацию SFIP2, не нарушая связывания фосфатазы с ее фосфорилированными партнерами по передаче сигналов.

Ювенильные миеломоноцитарные лейкозы (JMML): - Соматические мутации в PTPN11 (SFIP2) встречаются примерно у 35% пациентов с JMML, миелопролиферативным расстройством у детей (MPD). Эти мутации с приобретением функции обычно представляют собой точечные мутации в домене N-SH2 или в домене фосфатазы, которые предотвращают самоингибирование между каталитическим доменом и доменом N-SH2, что приводит к активности SFIP2.

Острый миелоидный лейкоз: PTPN11 мутации были идентифицированы в: -10% острых лейкозов у детей, таких как миелодиспластический синдром (MDS); -7% В-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза (B-ALL); и -4% острого миелоидного лейкоза (AML).

Мутации NS и лейкоза вызывают изменения аминокислот, расположенных на границе раздела, образованного доменами N-SH2 и PTP в самоингибируемой конформации SHP2, нарушая ингибирующее внутримолекулярное взаимодействие, что приводит к гиперактивности каталитического домена.

SHP2 действует как положительный регулятор в подаче сигналов рецепторной тирозинкиназой (RTK). Раки, содержащие изменения RTK (EGFR амп, Her2 амп, FGFR амп, Met 31 " 15, транслоциро-

ванная/активированная RTK, т.е. ALK, BCR/ABL) включают раки пищевода, груди, легких, толстой кишки, желудка, глиоме, головы и шеи.

Рак пищевода (или рак пищевода) представляет собой злокачественное новообразование пищевода. Существуют различные подтипы, в первую очередь плоскоклеточный рак (<50%) и аденокарцинома. Уровень экспрессии RTK высок при аденокарциноме пищевода и плоскоклеточном раке. Следовательно, ингибитор SHP2 по настоящему изобретению можно использовать для инновационных стратегий лечения.

Рак груди является основным типом рака и основной причиной смерти женщин, когда у пациентов развивается резистентность к действующим лекарственным средствам. Существует четыре основных подтипа рака молочной железы, включая люминальный А, люминальный В, Her2-подобный и трижды отрицательный/базальный. Трижды отрицательный рак груди (TNBC) представляет собой агрессивный рак груди, не имеющий специальной таргетной терапии. Рецептор эпидермального фактора роста I (EGFR) стал многообещающей мишенью для TNBC. Ингибирование Her2, а также EGFR через SFIP2 может быть многообещающим методом лечения рака груди.

Рак легких - NSCLC в настоящее время является основной причиной смертности от рака, на которую приходится примерно 85% случаев рака легких (преимущественно аденокарциномы и плоскоклеточные карциномы). Хотя цитотоксическая химиотерапия остается важной частью лечения, таргетная терапия, основанная на генетических изменениях, таких как EGFR и ALK в опухоли, с большей вероятностью выиграет от таргетной терапии.

Рак толстой кишки - Известно, что примерно от 30% до 50% колоректальных опухолей имеют мутированные (аномальные) KRAS, и мутации BRAF встречаются в 10-15% случаев колоректального рака. Для подгруппы пациентов, у которых колоректальные опухоли продемонстрировали сверхэкспрессию EGFR, эти пациенты демонстрируют благоприятный клинический ответ на терапию против EGFR.

Рак желудка является одним из самых распространенных видов рака. Аберрантная экспрессия тирозинкиназы, которая отражается в аберрантном фосфорилировании тирозина в клетках рака желудка, известна в данной области техники. Три рецепторные тирозинкиназы, c-met (рецептор HGF), рецептор FGF 2 и erbB2/neu, часто амплифицируются при карциномах желудка. Таким образом, нарушение различных сигнальных путей может вносить вклад в прогрессирование различных типов рака желудка.

Нейробластома является детской опухолью развивающейся симпатической нервной системы, на которую приходится примерно 8% всех онкологических заболеваний у детей. Полагают, что геномные изменения гена киназы анапластической лимфомы (ALK) вносят вклад в патогенез нейробластомы.

Плоскоклеточная карцинома головы и шеи (SCCHN). Высокие уровни экспрессии EGFR коррелируют с плохим прогнозом и устойчивостью к радиационной терапии при различных формах рака, в основном, при плоскоклеточном раке головы и шеи (SCCHN). Блокирование передачи сигналов EGFR приводит к ингибированию стимуляции рецептора, пролиферации клеток и снижению инвазивности и метастазов. Следовательно, EGFR является основной мишенью для новой противоопухолевой терапии при SCCFIN.

Настоящее изобретение относится к соединениям, способным ингибировать активность SHP2. В изобретении также представлен способ получения соединений по изобретению и фармацевтических препаратов, содержащих такие соединения. Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения SHP2-опосредованных расстройств, включающему стадию введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы ПВ, как определено в разделе "Сущность изобретения".

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к вышеупомянутому способу, где указанными SHP2-опосредованными расстройствами являются раки, выбранные из, но не ограниченные ими: JMML; AML; MDS; B-ALL; нейробластома; рак пищевода; рак груди; рак легких; рак толстой кишки; рак желудка, рак головы и шеи.

Соединения по настоящему изобретению также могут применяться в лечении других заболеваний или состояний, связанных с аберрантной активностью SFIP2. Таким образом, в другом аспекте, изобретение относится к способу лечения расстройства, выбранного из: JMML; AML; MDS; B-ALL; нейробластома; рака пищевода; рака груди; рака легких; рака толстой кишки; рака желудка, рака головы и шеи.

Ингибитор SFIP2 по настоящему изобретению можно эффективно комбинировать с другим фармакологически активным соединением или с двумя или более другими фармакологически активными соединениями, особенно при лечении рака. Например, соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, как определено выше, можно вводить одновременно, последовательно или отдельно в комбинации с одним или несколькими агентами, выбранными из химиотерапевтических агентов, например, митотических ингибиторов, таких как таксан, алкалоид барвинка, паклитаксел, доцетаксел, винкристин, винбластин, винорелбин или винфлунин и другие противораковые агенты, например цисплатин, 5-фторурацил или 5-фтор-2-4-(1H,3H)пиримидиндион (5FU), флутамид или гемцитабин. Такие комбинации могут иметь значительные преимущества, включая синергетическую активность, в терапии.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к вышеуказанному способу, где указанное соединение вводят парентерально.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к вышеуказанному способу, где указанное соединение вводят внутримышечно, внутривенно, подкожно, перорально, легочно, интратекально, местно или интраназально.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к вышеуказанному способу, где указанное соединение вводят системно.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к вышеуказанному способу, где указанным пациентом является млекопитающее.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к вышеуказанному способу, где указанным пациентом является примат.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к вышеуказанному способу, где указанным пациентом является человек.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения SHP2-опосредованного расстройства, включающему стадию: введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества химиотерапевтического агента в комбинации с терапевтически эффективным количеством соединения формулы I, как определено в разделе "Сущность изобретения".

Помимо рака человека, ингибирование SHP2 также имеет терапевтический потенциал для лечения системной красной волчанки, ревматоидного артрита и фиброза.

Тестирование.

Ингибирующее действие на SHP2 соединений формулы (IВ) может быть протестировано с применением анализа *in vitro*, описанного в биологических примерах 1 ниже.

Фармацевтические композиции.

В общем, соединения этого раскрытия вводят в терапевтически эффективном количестве любым из приемлемых способов введения для агентов, которые служат аналогичным целям. Терапевтически эффективные количества соединений настоящего описания могут находиться в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 500 мг на кг массы тела пациента в сутки, которые можно вводить в виде однократных или множественных доз. Подходящий уровень дозирования может составлять от примерно 0,1 до примерно 250 мг/кг в сутки; примерно от 0,5 до примерно 100 мг/кг в сутки. Подходящий уровень дозирования может составлять от примерно 0,01 до примерно 250 мг/кг в сутки, от примерно 0,05 до примерно 100 мг/кг в сутки или от примерно 0,1 до примерно 50 мг/кг в сутки. В пределах этого диапазона доза может составлять от примерно 0,05 до примерно 0,5, от примерно 0,5 до примерно 5 или от примерно 5 до примерно 50 мг/кг в сутки. Для перорального введения, композиции могут быть представлены в форме таблеток, содержащих от примерно 1,0 до примерно 1000 миллиграммов активного ингредиента, в частности, примерно 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 и 1000 миллиграммов активного ингредиента. Действительное количество соединения по настоящему описанию, т.е. активного ингредиента, будет зависеть от множества факторов, таких как тяжесть лечимого заболевания, возраст и относительно состояние здоровья пациента, эффективность применяемого соединения, способ и форма введения и другие факторы.

Как правило, соединения по настоящему описанию вводят в виде фармацевтических композиций любым из следующих способов: пероральным, системным (например, трансдермальным, интраназальным или в виде суппозитория) или парентеральным (например, внутримышечным, внутривенным или подкожным) введением. Предпочтительным способом введения является пероральный с использованием удобной суточной схемы дозирования, которую можно регулировать в зависимости от степени поражения. Композиции могут иметь форму таблеток, пилюль, капсул, полутвердых веществ, порошков, составов с замедленным высвобождением, растворов, суспензий, эликсиров, аэрозолей или любых других подходящих композиций.

Выбор состава зависит от различных факторов, таких как способ введения лекарственного средства (например, для перорального введения предпочтительны составы в форме таблеток, пилюль или капсул, включая таблетки с энтеросолюбильным покрытием или таблетки с замедленным высвобождением, пилюли или капсулы) и биодоступность лекарственного вещества.

Композиции в общем состоят из соединения по настоящему описанию в комбинации с, по меньшей мере, одним фармацевтически приемлемым эксципиентом. Приемлемые эксципиенты нетоксичны, способствуют введению и не влияют отрицательно на терапевтический эффект соединения по настоящему описанию. Такой наполнитель может быть любым твердым, жидким, полутвердым или, в случае аэрозольной композиции, газообразным наполнителем, который обычно доступен специалисту в данной области техники.

Твердые фармацевтические эксципиенты включают крахмал, целлюлозу, тальк, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, мел, силикагель, стеарат магния, стеарат натрия, моностеарат глицерина, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко и подобные. Жидкие и полутвердые эксципиенты могут быть выбраны из глицерина, пропиленгликоля, воды, этанола и различных масел, включая масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, например, арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т.д. Предпочтительные жидкие носители, особенно для растворов для инъекций, включают воду, солевой раствор, водную декстрозу и гликоли.

Соединения могут быть составлены для парентерального введения путем инъекции, например, путем болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Составы для инъекции могут быть представлены в виде стандартной дозированной формы, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах с добавленным консервантом. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Составы могут быть представлены в однодозовых или многодозовых контейнерах, например, в запечатанных ампулах и флаконах, и могут храниться в форме порошка или в замороженных (лиофилизированных) условиях, требующих только добавления стерильного жидкого носителя, например солевого раствора или стерильной апиrogenной воды непосредственно перед использованием. Растворы для инъекций и суспензии, приготовленные для немедленного приема, могут быть приготовлены из стерильных порошков, гранул и таблеток, описанных ранее.

Составы для парентерального введения включают водные и не водные (масляные) стерильные инъекционные растворы активных соединений, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические вещества и растворенные вещества, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента; и водные и не водные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. Подходящие липофильные растворители или носители включают жирные масла, такие как кунжутное масло, или сложные эфиры синтетических жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды или липосомы. Водные суспензии для инъекций могут содержать вещества, увеличивающие вязкость суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит или декстран. Необязательно, суспензия может также содержать подходящие стабилизаторы или агенты, которые увеличивают растворимость соединений, что позволяет приготовить высококонцентрированные растворы.

В дополнение к составам, описанным ранее, соединения также могут быть составлены в виде депо-препаратов. Такие составы длительного действия могут быть введены путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или внутримышечной инъекцией. Таким образом, например, соединения могут быть составлены с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами или в виде труднорастворимых производных, например, в виде труднорастворимой соли.

Для буккального или сублингвального введения, композиции могут принимать форму таблеток, леденцов, пастилок или гелей, приготовленных обычным способом. Такие композиции могут содержать активный ингредиент в ароматизированной основе, такой как сахароза и аравийская камедь или трагакант.

Соединения также могут быть составлены в виде ректальных композиций, таких как суппозитории или удерживающие клизмы, например, содержащие обычные основы для суппозиториев, такие как масло какао, полиэтиленгликоль или другие глицериды.

Некоторые соединения, раскрытые в настоящем документе, могут вводиться местно, то есть не системным введением. Это включает нанесение соединения, описанного в настоящем документе, снаружи на эпидермис или ротовую полость, и закапывание такого соединения в ухо, глаз и нос, так что соединение значительно не попадает в кровоток. Напротив, системное введение относится к пероральному, внутривенному, внутриванному и внутримышечному введению.

Составы, подходящие для местного применения, включают жидкие или полужидкие препараты, подходящие для проникновения через кожу к месту воспаления, такие как гели, линименты, лосьоны, кремы, мази или пасты и капли, подходящие для введения в глаза, ухо или нос. Активный ингредиент для местного применения может содержать, например, от 0,001% до 10% мас./мас., (по массе) состава. В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент может составлять не более 10% мас./мас. В других вариантах осуществления, он может составлять менее 5% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент может составлять от 2% мас./мас. до 5% мас./мас. В других вариантах осуществления, он может составлять от 0,1% до 1% мас./мас. состава.

Для введения путем ингаляции, соединения могут быть удобно доставлены из инсуффлятора, аэрозольного баллона, находящегося под давлением, или других удобных средств доставки аэрозольного спрея. Аэрозольные упаковки могут содержать подходящий пропеллент, такой как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ. В случае аэрозоля под давлением, стандартная дозированная единица может определяться установкой клапана для доставки отмеренного количества. Альтернативно, для введения ингаляцией или инсуффляцией, соединения по настоящему описанию могут принимать форму сухой порошковой композиции, например порошковой смеси соединения и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал. Порошковая композиция может быть представлена в виде стандартной дозированной формы в, например, капсулах, картриджах, желатиновых или блистерных упаковках, из которых порошок может быть введен с помощью ингалятора или инсуффлятора. Другие подходящие фармацевтические вспомогательные вещества и их составы описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, edited by E. W. Martin (Mack Publishing Company, 20th ed., 2000).

Уровень соединения в составе может варьироваться в пределах полного диапазона, используемого специалистами в данной области. Обычно композиция будет содержать в массовых процентах (мас.%) от

примерно 0,01-99,99 мас.% соединения по настоящему описанию в расчете на весь состав, и остальное составляет один или несколько подходящих фармацевтических эксципиентов. Например, соединение присутствует на уровне примерно 1-80 мас.%.

Комбинации и комбинированные терапии.

Соединения по настоящему описанию могут использоваться в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами при лечении заболеваний или состояний, для которых соединения по настоящему описанию или другие лекарственные средства могут иметь применение. Такое другое лекарственное средство(а) можно вводить способом и в количестве, которые обычно применяют, одновременно или последовательно с соединением формулы (IIB). Когда соединение по настоящему описанию используют одновременно с одним или несколькими другими лекарственными средствами, предпочтительна фармацевтическая композиция в стандартной дозированной форме, содержащая такие другие лекарственные средства и соединение формулы (IIB). Однако комбинированная терапия может также включать терапии, в которых соединение по настоящему описанию и одно или несколько других лекарственных средств вводят по разным перекрывающимся схемам. Также предполагается, что при использовании в комбинации с одним или несколькими другими активными ингредиентами, соединения формулы (IIB) и другие активные ингредиенты можно использовать в более низких дозах, чем при использовании каждого по отдельности.

Следовательно, фармацевтические композиции формулы (IIB) также включают такие, которые содержат одно или несколько других лекарственных средств, в дополнение к соединению формулы (IIB).

Вышеупомянутые комбинации включают комбинации соединения по настоящему описанию не только с одним другим лекарственным средством, но также с двумя или более другими активными лекарственными средствами. Аналогичным образом, соединение по настоящему описанию может использоваться в комбинации с другими лекарственными средствами, которые используют для профилактики, лечения, контроля, облегчения или снижения риска заболеваний или состояний, для которых полезно соединение по настоящему описанию. Такие другие лекарственные средства могут быть введены способом и в количестве, применяемых обычно, одновременно или последовательно с соединением формулы (IIB). Когда соединение по настоящему описанию используют одновременно с одним или несколькими другими лекарственными средствами, может использоваться фармацевтическая композиция, содержащая такие другие лекарственные средства в дополнение к соединению по настоящему описанию. Соответственно, фармацевтические композиции формулы (IIB) также включают те, которые также содержат один или несколько других активных ингредиентов в дополнение к соединению по настоящему описанию. Массовое отношение соединения по настоящему описанию ко второму активному ингредиенту может варьироваться и будет зависеть от эффективной дозы каждого ингредиента. Обычно будет использоваться эффективная доза каждого из них.

Если нуждающийся субъект страдает или имеет риск заболеть раком, субъекта можно лечить соединением по настоящему описанию в любой комбинации с одним или несколькими другими противораковыми агентами, включая, но не ограничиваясь ими:

Ингибиторы пути MAP киназы (RAS/RAF/MEK/ERK), включающие, но не ограниченные ими: вемурафаниб (PLX4032), дабрафениб, энкорафениб (LGX818), TQ-B3233, XL-518 (Cas No. 1029872-29-4, доступный от ACC Corp); траметиниб, селуматиниб (AZD6244), TQ-B3234, PD184352, PD325901, TAK-733, пимасертиниб, биниметиниб, рефаметиниб, кобиметиниб (GDC-0973), AZD8330, BVD-523, LTT462, уликсертиниб, AMG510, ARS853 и любые ингибиторы RAS, описанные в патентах WO 2016049565, WO 2016164675, WO 2016168540, WO 2017015562, WO 2017058728, WO 2017058768, WO 2017058792, WO 2017058805, WO 2017058807, WO 2017058902, WO 2017058915, WO 2017070256, WO 2017087528, WO 2017100546, WO 2017172979, WO 2017201161, WO 2018064510, WO 2018068017, WO 2018119183.

Ингибиторы CSF1R (PLX3397, LY3022855, и т.д.) и CSF1R антитела (IMC-054, RG7155) ингибитор рецепторной киназы TGF бета, такой как LY2157299.

Ингибитор BTK, такой как ибрутиниб; ингибиторы BCR-ABL: иматиниб (Gleevec®); инилотиниб гидрохлорид; нилотиниб (Tasigna®); дасатиниб (BMS-345825); босутиниб (SKI-606); понатиниб (AP24534); бафетиниб (INNO406); данусертиб (PHA-739358), AT9283 (CAS 1133385-83-7); саракатиниб (AZD0530); и A/-[2-[(15,4R)-6-[[4-(циклобутиламино)-5-(трифторметил)-2-пиримидинил]амино]-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1,4-имин-9-ил]-2-оксоэтил]ацетамид (PF-03814735, CAS 942487-16-3).

Ингибиторы ALK: PF-2341066 (XALKOPJ®; кризотиниб); 5-хлор-N4-(2-(изопропилсульфонил)фенил)-N2-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамин; GSK1838705 A; CH5424802; церитиниб (ZYKADIA); TQ-B3139, TQ-B3101 ингибиторы PI3K: 4-[2-(1H-индазол-4-ил)-6-[[4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил]метил]тиено[3,2-с1]пиримидин-4-ил]морфолин (также известный как GDC 0941 и описанный в PCT публикациях №№ WO 09/036082 и WO 09/055730), 2-метил-2-[4-[3-метил-2-оксо-8-(хинолин-3-ил)-2,3-дигидроимидазо[4,5-с]хинолин-1-ил]фенил]пропионитрил (также известный как BEZ 235 или NVP-BEZ 235 и описанный в публикации PCT № WO 06/122806).

Ингибиторы рецептора фактора роста сосудистого эпителия (VEGF): бевацизумаб (продаваемый под торговым наименованием Avastin® от Genentech/Roche), акситиниб, (N-метил-2-[[3-(E)-2-пиридин-

2-илэтенил]-1Н-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид, также известный как AGO13736 и описанный в РСТ публикации № WO 01/002369), бриваниб аланинат ((S)-((R)-1-(4-(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси)пропан-2-ил)2-аминопропаноат, также известный как BMS-582664), мотесаниб (N-(2,3-дигидро-3,3-диметил-1Н-индол-6-ил)-2-[(4-пиридинилметил)амино]-3-пиридинкарбоксамид и описанный в РСТ публикации № WO 02/066470), пазиретотид (также известный как SOM230 и описанный в РСТ публикации № WO 02/010192), сорафениб (продаваемый под торговым наименованием Nexavar®); AL-2846 МЕТ ингибитор, такой как форетиниб, карбозангиниб или кризотиниб.

Ингибиторы FLT3 - сунитиниб малат (продаваемый под торговым наименованием Sutent® от Pfizer); РКС412 (мидостаурин); танутиниб, сорафениб, лестауртиниб, КW-2449, квизартиниб (AC220) и креноланиб.

Ингибиторы эпидермального фактора роста (EGFR): гефитиниб (продаваемый под торговым наименованием Iressa®), N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[[3(S)]-тетрагидро-3-фуранил]окси]-6-хиназолинил]-4(диметиламино)-2-бутенамид, продаваемый под торговым наименованием Tovok® от Boehringer Ingelheim), цетуксимаб (продаваемый под торговым наименованием Erbitux® от Bristol-Myers Squibb), панитумумаб (продаваемый под торговым наименованием Vectibix® от Amgen).

Ингибиторы рецептора HER2: трастузумаб (продаваемый под торговым наименованием Herceptin® от Genentech/Roche), нератиниб (также известный как НКI-272, (2E)-N-[4-[[3-хлор-4-[(пиридин-2-ил)метокси]фенил]амино]-3-циано-7-этоксихинолин-6-ил]-4-(диметиламино)бут-2-енамид и описанный в РСТ публикации № WO 05/028443), лапатиниб или лапатиниб дитозилат (продаваемый под торговым наименованием Tykerb® от GlaxoSmithKline); трастузумаб эмтанзин (в США адо-трастузумаб эмтанзин, торговое наименование Kadcyla) - конъюгат антитело-лекарственное средство, состоящее из моноклонального антитела трастузумаба (герцептин), связанное с цитотоксическим агентом мертанзином (DM1);

Ингибиторы димеризации HER: пертузумаб (продаваемый под торговым наименованием Omnitarg®, от Genentech).

CD20 антитела: ритуксимаб (продаваемый под торговыми наименованиями Riuxan® и MabThera® от Genentech/Roche), тозитумомаб (продаваемый под торговыми наименованиями Vectra® от GlaxoSmithKline), офатумумаб (продаваемый под торговым наименованием Arzerra® от GlaxoSmithKline).

Ингибиторы тирозинкиназы: эрлотиниб гидрохлорид (продаваемый под торговым наименованием Tarceva® от Genentech/Roche), линифаниб (N-[4-(3-амино-1Н-индазол-4-ил)фенил]-N'-(2-фтор-5-метилфенил)мочевина, также известный как АВТ 869, доступный от Genentech), сунитиниб малат (продаваемый под торговым наименованием Sutent® от Pfizer), босутиниб (4-[(2,4-дихлор-5-метоксифенил)амино]-6-метокси-7-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]хинолин-3-карбонитрил, также известный как SKI-606 и описанный в патенте США № 6,780,996), дасатиниб (продаваемый под торговым наименованием Sprycel® от Bristol-Myers Squibb), армала (также известный как пазопаниб, продаваемый под торговым наименованием Votrient® от GlaxoSmithKline), иматиниб и иматиниб мезилат (продаваемый под торговыми наименованиями Gilvec® и Gleevec® от Novartis).

Ингибиторы синтеза ДНК: капецитабин (продаваемый под торговым наименованием Xeloda® от Roche), гемцитабин гидрохлорид (продаваемый под торговым наименованием Gemzar® от Eli Lilly and Company), неларабин ((2R,3S,4R,5R)-2-(2-амино-6-метоксипурин-9-ил)-5-(гидроксиметил)оксолан-3,4-диол, продаваемый под торговыми наименованиями Arranon® и Atriance® от GlaxoSmithKline).

Антинеопластические агенты: оксалиплатин (продаваемый под торговым наименованием Eloxatin® от Sanofi-Aventis и описанный в патенте США № 4,169,846).

Модуляторы гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) человека: филграстим (продаваемый под торговым наименованием Neupogen® от Amgen).

Иммуномодуляторы: афутузумаб (доступный от Roche®), пегфилграстим (продаваемый под торговым наименованием Neulasta® от Amgen), леналидомид (также известный как СС-5013, продаваемый под торговым наименованием Revlimid®), талидомид (продаваемый под торговым наименованием Thalomid®);

Ингибиторы CD40: дацетузумаб (также известный как SGN-40 или huS2C6, доступный от Seattle Genetics, Inc); Агонисты про-апоптотического рецептора (PARA): дуланермин (также известный как AMG-951, доступный от Amgen/Genentech).

Антагонисты Hedgehog: 2-хлор-N-[4-хлор-3-(2-пиридинил)фенил]-4-(метилсульфонил)бензамид (также известный как GDC-0449 и описанный в РСТ публикации № WO 06/028958);

Ингибиторы фосфолипазы А2: анагрелид (продаваемый под торговым наименованием Agrylin®);

Ингибиторы BCL-2: 4-[4-[[2-(4-хлорфенил)-5,5-диметил-1-циклогексен-1-ил]метил]-1-пиперазинил]-N-[[4-[[1R)-3-(4-морфолинил)-1-[(фенилтио)метил]пропил]амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил]сульфонил]бензамид (также известный как АВТ-263 и описанный в РСТ публикации № WO 09/155386);

Ингибиторы МСI-1: МIК665, S64315, АМG397 и АZD5991;

Ингибиторы ароматазы: экземестан (продаваемый под торговым наименованием Aromasin® от

Pfizer), летрозол (продаваемый под торговым наименованием Femara® от Novartis), анастрозол (продаваемый под торговым наименованием Arimidex®);

Ингибиторы топоизомеразы I: иринотекан (продаваемый под торговым наименованием Camptosar® от Pfizer), топотекан гидрохлорид (продаваемый под торговым наименованием Hycamtin® от GlaxoSmithKline);

Ингибиторы топоизомеразы II: этопозид (также известный как VP-16 и этопозид фосфат, продаваемый под торговыми наименованиями Toposar®, VePesid® и Etopophos®), тенипозид (также известный как VM-26, продаваемый под торговым наименованием Vumon®);

Ингибиторы mTOR: темсиролимус (продаваемый под торговым наименованием Torisel® от Pfizer), рифафоролимус (формально известный как деферолимус, (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3,1,0 4' 9] гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метоксициклогексил диметилфосфинат, также известный как AP23573 и MK8669 и описанный в PCT публикации № WO 03/064383), эверолимус (продаваемый под торговым наименованием Afinitor® от Novartis);

Ингибитор протеасомы, такой как карфилзомиб, MLN9708, деланзомиб или бортезомиб;

Ингибиторы BET, такие как INCB054329, OTX015, CPI-0610; ингибиторы LSD1, такие как GSK2979552, INCB059872; ингибиторы HIF-2 α , такие как PT2977 и PT2385;

Ингибиторы остеокластной резорбции костей: моногидрат 1-гидрокси-2-имидазол-1-илфосфоноэтил)фосфоновой кислоты (продаваемый под торговым наименованием Zometa® от Novartis); CD33 конъюгаты антитело-лекарственное средство: гемтузумаб озогамин (продаваемый под торговым наименованием Mylotarg® от Pfizer/Wyeth);

CD22 конъюгаты антитело-лекарственное средство: инотузумаб озогамин (также называемый CMC-544 и WAY-207294, доступный от Hangzhou Sage Chemical Co., Ltd.);

CD20 конъюгаты антитело-лекарственное средство: ибритумомаб тиутексан (продаваемый под торговым наименованием Zevalin®);

Аналоги соматостатина: октреотид (также известный как октреотид ацетат, продаваемый под торговыми наименованиями Sandostatin® и Sandostatin LAR®);

Синтетический интерлейкин-11 (IL-11): опрелвекин (продаваемый под торговым наименованием Neumega® от Pfizer/Wyeth);

Синтетический эритропоэтин: дарбепоэтин альфа (продаваемый под торговым наименованием Aranesp® от Amgen);

Ингибиторы рецепторного активатора для ядерного фактора κ B (RANK): деносумаб (продаваемый под торговым наименованием Prolia® от Amgen);

Пептидаза тромбopoэтинового миметика: ромиплостим (продаваемый под торговым наименованием Nplate® от Amgen);

Стимуляторы роста клеток: палифермин (продаваемый под торговым наименованием Kerpivance® от Amgen);

Антитела против рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1R): фигитумумаб (также известный как CP-751,871, доступный от ACC Corp), робатумумаб (CAS No. 934235-44-6);

Анти-CS1 антитела: элотузумаб (HuLuc63, CAS No. 915296-00-3);

CD52 антитела: алектузумаб (продаваемый под торговым наименованием Campath®);

Ингибиторы гистондеацетилазы (HDI): волинонат (продаваемый под торговым наименованием Zolinza® от Merck);

Алкилирующие агенты: темозоломид (продаваемый под торговыми наименованиями Temodar® и Temodal® от Schering-Plough/Merck), дактиномицин (также известный как актиномицин-D и продаваемый под торговым наименованием Cosmegen®), мелфалан (также известный как L-PAM, L-сарколизин и фенилаланиновый иприт, продаваемый под торговым наименованием Alkeran®), алтретамин (также известный как гексаметилмеламин (НММ), продаваемый под торговым наименованием Hexalen®), кармустин (продаваемый под торговым наименованием BiCNU®), бендамустин (продаваемый под торговым наименованием Treanda®), бусульфан (продаваемый под торговыми наименованиями Busulfex® и Mylegan®), карбоплатин (продаваемый под торговым наименованием Paraplatin®), ломустин (также известный как CCNU, продаваемый под торговым наименованием SeeNU®), цисплатин (также известный как CDDP, продаваемый под торговыми наименованиями Platinol® и Platinol®-AQ), хлорамбуцил (продаваемый под торговым наименованием Leukeran®), циклофосфамид (продаваемый под торговыми наименованиями Cytoxan® и Neosar®), дакарбазин (также известный как DTIC, DIC и имидазол карбоксамид, продаваемый под торговым наименованием DTIC-Dome®), алтретамин (также известный как гексаметилмеламин (НММ) продаваемый под торговым наименованием Hexalen®), ифосфамид (продаваемый под торговым наименованием Ifex®), прокарбазин (продаваемый под торговым наименованием

Matulane®), мехлоретамин (также известный как азотистый иприт, мустин и мехлоретамин гидрохлорид, продаваемый под торговым наименованием Mustargen®), стрептозоцин (продаваемый под торговым наименованием Zanosar®), тиотепа (также известный как тиофосфоамид, TESPА и TSPA, продаваемый под торговым наименованием Тиор1ех®; модификаторы биологического ответа: бацилла Кальмета-Герена (продаваемый под торговыми наименованиями theraCys® и TICE® BCG), денилейкин дифтитокс (продаваемый под торговым наименованием Ontak®);

Противоопухолевые антибиотики: доксорубин (продаваемый под торговыми наименованиями Adriamycin® и Rubex®), блеомицин (продаваемый под торговым наименованием lenokcane®), даунорубин (также известный как даунорубин гидрохлорид, дауномицин и рубидомицин гидрохлорид, продаваемый под торговым наименованием Cerubidine®), липосомальный даунорубин (липосомы даунорубина цитрата, продаваемый под торговым наименованием DaunoKCome®), митоксантрон (также известный как DNAD, продаваемый под торговым наименованием Novantrone®), эпирубин (продаваемый под торговым наименованием Ellence™), идарубин (продаваемый под торговыми наименованиями Idamycin®, Idamycin PFS®), митомицин С (продаваемый под торговым наименованием Mutamycin®);

Агенты, оказывающие воздействие на микротрубочки: эстрамустин (продаваемый под торговым наименованием Emcyf®);

Ингибиторы катепсина К: оданакатиб (также известный как МК-0822, N-(1-цианоциклопропил)-4-фтор-N2-{(1S)-2,2,2-трифтор-1-[4'-(метилсульфонил)бифенил-4-ил]этил}-L-лейцинамид, доступный от Lanzhou Chon Chemicals, ACC Corp. и ChemieTek и описанный в РСТ публикации № WO 03/075836); аналоги эпотилона В: иксабепилон (продаваемый под торговым наименованием Lxempira® от Bristol-Myers Squibb);

Ингибиторы белка теплового шока (HSP): танеспимицин (17-аллиламино-17-деметоксигелданамицин, также известный как KOS-953 и 17-AAG, доступный от SIGMA и описанный в патенте США № 4,261,989), NVP-HSP990, AUY922, AT13387, STA-9090, Debio 0932, KW-2478, XL888, CNF2024, TAS-116.

Агонисты ТроR: элтромбопаг (продаваемый под торговыми наименованиями Promacta® и Revolade® от GlaxoSmithKline);

Антимитотические агенты: доцетаксел (продаваемый под торговым наименованием Taxotere® от Sanofi-Aventis); ингибиторы стероида надпочечников: аминоглутетимид (продаваемый под торговым наименованием Cytadren®);

Антиандрогены: нилутамид (продаваемый под торговыми наименованиями Nilandron® и Anandron®), бикалутамид (продаваемый под торговым наименованием Casodex®), флутамид (продаваемый под торговым наименованием Fulexin™);

Андрогены: флуоксиместерон (продаваемый под торговым наименованием Halotestin®);

Ингибиторы протеасомы: бортезомиб (продаваемый под торговым наименованием Velcade®);

Ингибиторы CDK (CDK1, CDK2, CDK3, CDK5, CDK7, CDK8 или CDK9), включая, но не ограничиваясь ими, альвоцидид (ингибитор пан-CDK, также известный как флвопирдол или HMR-1275, 2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метил-4-пиперидинил]-4-хроменон и описанный в патенте США № 5,621,002);

Ингибиторы CDK4/6 пабоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб и трилациклиб; ингибиторы CDK9 AZD 4573, P276-00, AT7519M, TP-1287;

Агонисты рецептора гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH): лейпролид или лейпролид ацетат (продаваемый под торговыми наименованиями Viadure® от Bayer AG, Eligard® от Sanofi-Aventis и Lupron® от Abbott Lab);

Таксановые антинеопластические агенты: кабазитаксел (1-гидрокси-7,10-диметокси-9-оксо-5,20-эпокситакс-11-ен-2а,4,13а-триил-4-ацетат-2-бензоат-13-[(2R,3S)-3-{{трет-бутокси}карбонил}амино}-2-гидрокси-3-фенилпропаноат), ларотаксел ((2α,3ξ4α,5β,7α,10β,13α)-4,10-бис(ацетилокси)-13-({(2R,3S)-3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-2-гидрокси-3-фенилпропаноил}окси)-1-гидрокси-9-оксо-5,20-эпоксид-7,19-циклотакс-11-ен-2-ил бензоат);

Агонисты рецептора 5HT1а: ксалипроден (также известный как SR57746, 1-[2-(2-нафтил)этил]-4-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин и описанный в патенте США № 5,266,573); НРС вакцины: Cervarix®, продаваемая GlaxoSmithKline, Gardasil®, продаваемая Merck; Агенты хелатирования железа: деферазинокс (продаваемый под торговым наименованием Exjade® от Novartis);

Антиметаболиты: кларибин (2-хлордеоксиаденозин, продаваемый под торговым наименованием leustatin®), 5-фторурацил (продаваемый под торговым наименованием Adrucil®), 6-тиогуанин (продаваемый под торговым наименованием Purinethol®), пеметрексед (продаваемый под торговым наименованием Alimta®), цитарабин (также известный как арабиносилцитозин (Ara-C), продаваемый под торговым наименованием Cytosar-U®), липосомальный цитарабин (также известный как липосомальный Ara-

С, продаваемый под торговым наименованием DepoCyt™), децитабин (продаваемый под торговым наименованием Dacogen®), гидроксимочевина (продаваемая под торговыми наименованиями Hydrea®, Droxia™ и Mylocel™), флударабин (продаваемый под торговым наименованием Fludara®), флоксурин (продаваемый под торговым наименованием FUDR®), кладрибин (также известный как 2-хлордеоксиаденозин (2-CdA) продаваемый под торговым наименованием Leustatin™), метотрексат (также известный как аметоптерин, метотрексан натрий (MTX), продаваемый под торговыми наименованиями Rheumatrex® и Trexall™), пентостатин (продаваемый под торговым наименованием Nipent®);

Бифосфонаты: памидронат (продаваемый под торговым наименованием Aredia®), золедроновая кислота (продаваемая под торговым наименованием Zometa®); деметилирующие агенты: 5-азациитидин (продаваемый под торговым наименованием Vidaza®), децитабин (продаваемый под торговым наименованием Dacogen®);

Растительные алкалоиды: связанный белком паклитаксел (продаваемый под торговым наименованием Abraxane®), винбластин (также известный как винбластин сульфат, винкалейкобластин и VLB, продаваемый под торговыми наименованиями Alkaban-AQ® и Velban®), винкристин (также известный как винкристин сульфат, LCR и VCR, продаваемый под торговыми наименованиями Oncovin® и Vincasar Pfs®), винорелбин (продаваемый под торговым наименованием Navelbine®), паклитаксел (продаваемый под торговыми наименованиями Taxol и Onxal™);

Ретиноиды: али третиноин (продаваемый под торговым наименованием Panretin®), третиноин (политрансретиноевая кислота, также известная как ATRA, продаваемая под торговым наименованием Vesanoid®), изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота, продаваемая под торговыми наименованиями Accutane®, Amnesteem®, Claravis®, Clams®, Decutan®, Isotane®, Izotech®, Oratane®, Isotret® и Sotret®), бексаротен (продаваемый под торговым наименованием Targretin®);

Глюкокортикостероиды: гидрокортизон (также известный как кортизон, гидрокортизон натрий сукцинат, гидрокортизон натрий фосфат, и продаваемый под торговыми наименованиями Ala-Cort®, Hydrocortisone Phosphate, Solu-Cortef®, Hydrocort Acetate® и Lanacort®), дексаметазон ((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-фтор-11,17-дигидрокси-17-(2-гидроксиацетил)-10,13,16-триметил-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он), преднизолон (продаваемый под торговыми наименованиями Delta-Cortel®, Orapred®, Padiapred® и Prelone®), преднизон (продаваемый под торговыми наименованиями Deltasone®, Liquid Red®, Meticorten® и Orasone®), метилпреднизолон (также известный как 6-метилпреднизолон, метилпреднизолон ацетат, метилпреднизолон натрий сукцинат, продаваемый под торговыми наименованиями Duralone®, Medralone®, Medrol®, M-Prednisol® и Solu-Medrol®);

Цитокины: интерлейкин-2 (также известный как алдеслейкин и IL-2, продаваемый под торговым наименованием Proleukin®), интерлейкин-11 (также известный как опревелкин, продаваемый под торговым наименованием Neumega®), альфа интерферон альфа (также известный как IFN-альфа, продаваемый под торговыми наименованиями Intron® A и Roferon-A®); [00209] ингибиторы рецептора эстрогена: фулвестрант (продаваемый под торговым наименованием Faslodex®);

Антиэстрогены: тамоксифен (продаваемый под торговым наименованием Novaldex®); торемифен (продаваемый под торговым наименованием Fareston®);

Селективные модуляторы рецептора эстрогена (SERM): ралоксифен (продаваемый под торговым наименованием Evista®);

Агонисты лютеинизирующего релизинг-гормона (LHRH): гoserелин (продаваемый под торговым наименованием Zoladex®); прогестероны: мегестрол (также известный как мегестрол ацетат, продаваемый под торговым наименованием Megace®);

Разные цитотоксические агенты: триоксид мышьяка (продаваемый под торговым наименованием Trisenox®), аспарагиназа (также известный как L-аспарагиназа, Erwinia L-аспарагиназа, продаваемый под торговыми наименованиями Elspar® и Kidrolase®);

Один или несколько дополнительных ингибиторов иммунной контрольной точки могут применяться в комбинации с соединением, как описано в настоящем документе, для лечения ассоциированных с SHP2 заболеваний, расстройств или состояний. Типовые ингибиторы иммунной контрольной точки включают ингибиторы (смак-молекулы или биопрепараты) молекул иммунных контрольных точек, такие как CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD39, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гамма, TAM киназа, аргиназа, CD137 (также известный как 4-1BB), ICOS, A2AR, A2BR, HIF-2α,

B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, CD96, TIGIT, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах осуществления молекулой иммунной контрольной точки является стимулирующая молекула иммунной контрольной точки, выбранная из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR, CD137 и STING. В некоторых вариантах осуществления молекулой иммунной контрольной точки является ингибирующая молекула иммунной контрольной точки, выбранная из B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, TDO, аргиназы, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, CD96, TIGIT и VISTA. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, могут применяться в комбинации с одним или не-

сколькими агентами, выбранными из ингибиторов KIR, ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов TGFR бета.

В некоторых вариантах осуществления ингибитором молекулы иммунной контрольной точки является ингибитор PD-1, например, анти-PD-1 моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 моноклональным антителом является ниволумаб, пембролизумаб (также известный как MK-3475), пидилизумаб, SHR-1210, PDR001 или AMP-224. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 моноклональным антителом является ниволумаб или пембролизумаб или PDR001. В некоторых вариантах осуществления анти-PD1 антителом является пембролизумаб.

В некоторых вариантах осуществления ингибитором молекулы иммунной контрольной точки является ингибитор PD-L1, например, анти-PD-L1 моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 моноклональным антителом является BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (также известный как RG7446) или MSB0010718C. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 моноклональным антителом является MPDL3280A (атезолизумаб) или MEDI4736 (дурвалумаб).

В некоторых вариантах осуществления ингибитором молекулы иммунной контрольной точки является ингибитор CTLA-4, например, анти-CTLA-4 антитело. В некоторых вариантах осуществления анти-CTLA-4 антителом является ипимумаб или тремелиумаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитором молекулы иммунной контрольной точки является ингибитор LAG3, например, анти-LAG3 антитело. В некоторых вариантах осуществления анти-LAG3 антителом является BMS-986016 или LAG525. В некоторых вариантах осуществления ингибитором молекулы иммунной контрольной точки является ингибитор GITR, например, анти-GITR антитело. В некоторых вариантах осуществления анти-GITR антителом является TRX518 или MK-4166, INCAGN01876 или MK-1248. В некоторых вариантах осуществления ингибитором молекулы иммунной контрольной точки является ингибитор OX40, например, анти-OX40 антитело или OX40L слитый белок. В некоторых вариантах осуществления анти-OX40 антителом является MEDI0562 или INCAGN01949, GSK2831781, GSK-3174998, MOXR-0916, PF-04518600 или LAG525. В некоторых вариантах осуществления OX40L слитым белком является MEDI6383.

Соединения по изобретению также можно использовать для повышения или усиления иммунного ответа, включая усиление иммунного ответа на антиген; для улучшения иммунизации, включая повышение эффективности вакцины; и для усиления воспаления. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению могут применяться для улучшения иммунного ответа на вакцины, включая, но не ограничиваясь ими, вакцины против *Listeria*, онколитические вирусные вакцины и противораковые вакцины, такие как GVAX® (трансфицированная геном гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) противоопухолевая клеточная вакцина). Противораковые вакцины включают дендритные клетки, синтетические пептиды, ДНК вакцины и рекомбинантные вирусы. Другие иммуномодулирующие агенты также включают те, которые блокируют миграцию иммунных клеток, такие как антагонисты хемокиновых рецепторов, включая CCR2 и CCR4; агонисты STING и агонисты Toll рецепторов.

Другие противораковые агенты также включают те, которые усиливают иммунную систему, такие как адьюванты или адоптивный перенос Т клеток. Соединения по настоящему изобретению могут быть эффективны в сочетании с лечением Т клеток CAR (химерного антигенного рецептора) в качестве усилителя активации Т клеток.

Соединение по настоящему изобретению также можно использовать в сочетании со следующими вспомогательными терапиями:

Противорвотные лекарственные средства: антагонисты рецептора NK-1: касопитант (продаваемый под торговыми наименованиями Rezonix® и Zunrisa® от GlaxoSmithKline); и

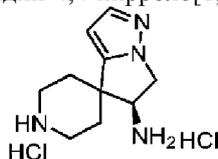
Цитопротекторы: амифостин (продаваемый под торговым наименованием Ethyol®), лейковорин (также известный как лейковорин кальций, цитроворум фактор и фолиновая кислота).

Примеры

Следующие ниже способы получения промежуточных соединений (эталонов) соединений формулы (IIB) приведены для того, чтобы дать возможность специалистам в данной области техники более четко понять и применить настоящее описание на практике. Их не следует рассматривать как ограничивающие объем описания, а просто как иллюстративные и типовые.

Эталон 1.

Синтез (5S)-5,6-дигидроспиро[пиперидин-4,4-пирроло[1,2-b]пиазол]-5-амин дигидрохлорид.



Стадия 1: 1-[1-[(трет-бутоксигидрокси)метил]-4-[(гидрокси(метокси)метил)пиперидин-4-ил]этан-1-ол.



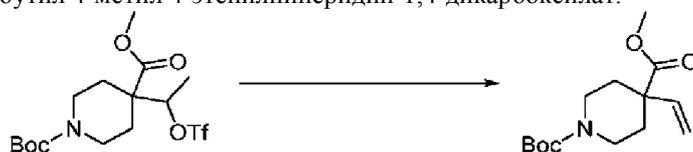
К раствору [1-[(трет-бутокси)(гидрокси)метил]пиперидин-4-ил](метокси)метанола (20 г, 80,86 ммоль, 1,0 эквив) в ТГФ (200 мл) при -78°C добавляют LDA (48,52 мл, 97,03 ммоль, 1,2 эквив) по каплям в атмосфере азота. После перемешивания в течение 1,5 ч при $-78^{\circ}\text{C} \sim -60^{\circ}\text{C}$, к полученной смеси добавляют ацетальдегид (5,34 г, 121,29 ммоль, 1,5 эквив) по каплям в течение 5 минут при -78°C и полученную смесь перемешивают в течение дополнительных 2 ч при $-78^{\circ}\text{C} \sim -40^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь затем выливают в насыщ. водн. раствор NH_4Cl и экстрагируют EtOAc . Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{ПЭ}$, 0-50%) с получением 12 г (50,9% выход) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

Стадия 2: 1-трет-бутил 4-метил 4-[1-(трифторметансульфонилокси)этил]пиперидин-1,4-дикарбоксилат.



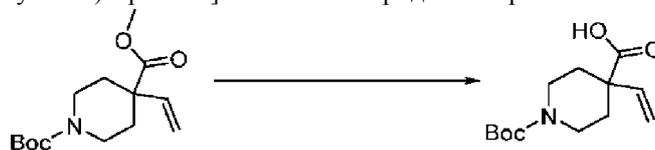
К раствору 1-трет-бутил 4-метил 4-(1-гидроксиэтил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (9,5 г, 33,06 ммоль, 1 эквив) в ДХМ (100 мл) добавляют пиридин (10,4 г, 131,48 ммоль, 4,0 эквив) и (трифторметан)сульфонил трифторметансульфонат (18,7 г, 66,27 ммоль, 2,0 эквив) по каплям при 0°C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 2 ч при 0°C , реакцию смесь гасят водой при 0°C . Полученную смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении с получением 20 г (неочищенного) указанного в заголовке соединения. Этот неочищенный продукт применяют сразу на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 3: 1-трет-бутил 4-метил 4-этинилпиперидин-1,4-дикарбоксилат.



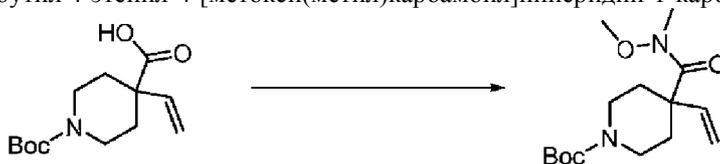
К перемешиваемому раствору 1-трет-бутил 4-метил 4-[1-(трифторметансульфонилокси)этил]пиперидин-1,4-дикарбоксилата (20 г, неочищенный) в ДХМ (300 мл) добавляют DBU (28,50 мл, 187,18 ммоль) при кт в атмосфере азота. После перемешивания в течение 4 ч при кт, реакцию смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{ПЭ}$, 6%) с получением указанного в заголовке соединения (4,5 г, 55,2% выход за две стадии) в виде светло-желтого масла.

Стадия 4: 1-[(трет-бутокси)карбонил]-4-этинилпиперидин-4-карбоновая кислота.



К раствору 1-трет-бутил 4-метил 4-этинилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (4,8 г, 17,82 ммоль, 1,0 эквив) в MeOH (40 мл) добавляют воду (10 мл) и LiOH (2,35 г, 98,01 ммоль, 5,5 эквив) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 16 ч при кт, смесь подкисляют до $\text{pH}=5$ с 0,5 М HCl водн. раствором. Реакционную смесь затем экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (4,5 г, 98,9% выход) в виде светло-желтого масла, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

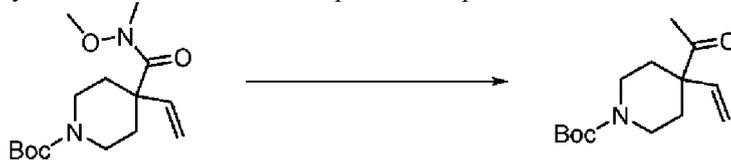
Стадия 5: трет-бутил 4-этинил-4-[метокси(метил)карбамоил]пиперидин-1-карбоксилат.



К раствору 1-[(трет-бутокси)карбонил]-4-этинилпиперидин-4-карбоновой кислоты (4,5 г, 17,62 ммоль,

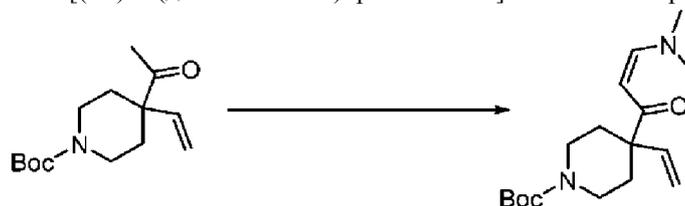
1,0 эквив) и метокси(метил)амин (1,61 г, 26,43 ммоль, 1,5 эквив) в ДХМ (70 мл) добавляют НАТУ (13,40 г, 35,25 ммоль, 2,0 эквив) и Et₃N (5,35 г, 52,86 ммоль, 3,0 эквив) при кт в атмосфере азота. После перемешивания в течение 12 ч при кт, реакционную смесь гасят водой при комнатной температуре и экстрагируют ДХМ. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/ПЭ, 5%) с получением указанного в заголовке соединения (5 г, 95% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 6: трет-бутил 4-ацетил-4-этиленпиперидин-1-карбоксилат.



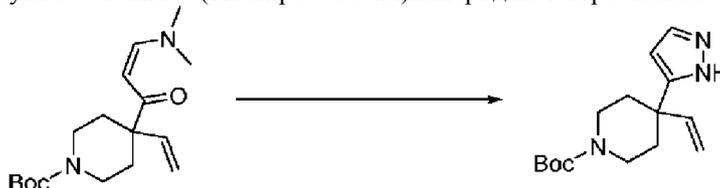
К раствору трет-бутил 4-этилен-4-[метокси(метил)карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата (5 г, 16,75 ммоль, 1,0 эквив) в ТГФ (60 мл) добавляют 2,5 М CH₃MgBr (16,76 мл, 41,89 ммоль, 2,50 эквив) по каплям при 0°C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 12 ч при кт, реакцию гасят насыщ. водн. раствором NH₄Cl при 0°C и смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/ПЭ, 1/3) с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г, 82,4% выход) в виде светло-желтого масла.

Стадия 7: трет-бутил 4-[(Z)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-4-этиленпиперидин-1-карбоксилат.



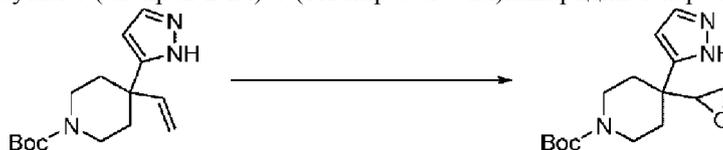
Раствор трет-бутил 4-ацетил-4-этиленпиперидин-1-карбоксилата (2,2 г, 8,68 ммоль, 1,0 эквив) в [(трет-бутоксидиметиламино)метил]диметиламин (2 мл, 9,69 ммоль, 1,1 эквив.) перемешивают в течение 4 ч при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют ПЭ/EtOAc (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 59,7% выход) в виде светло-желтого масла.

Стадия 8: трет-бутил 4-этилен-4-(1H-пиразол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат.



К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[(Z)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-4-этиленпиперидин-1-карбоксилата (2,2 г, 7,13 ммоль, 1,0 эквив.) в EtOH (50 мл) добавляют моногидрат гидразина (0,54 г, 10,78 ммоль, 1,5 эквив) при 25°C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 16 ч при 25°C, реакцию гасят водой, и полученную смесь экстрагируют ДХМ. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют EtOAc/ПЭ (30-60%) с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 80,8% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 9: трет-бутил 4-(оксиран-2-ил)-4-(1H-пиразол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат.



К перемешиваемой смеси трет-бутил 4-этилен-4-(1H-пиразол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2 г, 7,2 ммоль, 1,0 эквив) и метилтриоксорения(VII) (179,72 мг, 0,72 ммоль, 0,1 эквив) в ДХМ (30 мл) добавляют пиридин (228,14 мг, 2,88 ммоль, 0,4 эквив) и H₂O₂ (30%) (1,23 г, 10,85 ммоль, 1,5 эквив) при кт. После перемешивания в течение 16 ч при кт, реакцию гасят водой и экстрагируют ДХМ. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют EtOAc/ПЭ (30-60%) с получением указанного в заголовке соединения (0,8 г, 37,82%) в виде белого твердого вещества.

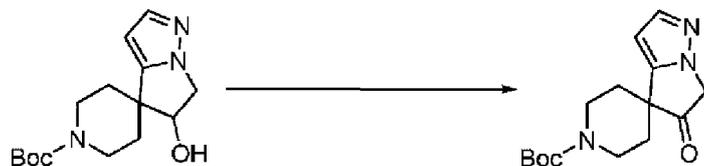
Стадия 10: трет-бутил 5-гидрокси-5,6-дигидроспиро[пиперидин-4,4-пирроло[1,2-b]пиразол]-

1-карбоксилат.



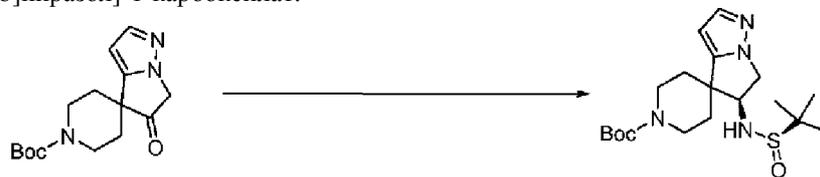
К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-(оксиран-2-ил)-4-(1H-пиразол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,7 г, 2,38 ммоль, 1,0 эквив) в ТГФ (10 мл) добавляют LiBr (0,62 г, 7,15 ммоль, 3,0 эквив) и CH₃COOH (0,43 г, 7,15 ммоль, 3,0 эквив) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 16 ч при кт, реакционную смесь перемешивают при 45°C в течение 8 ч. После охлаждения до кт, реакционную смесь гасят насыщ. водн. раствором NaHCO₃ и смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют EtOAc/ПЭ (30-100%) с получением указанного в заголовке соединения (0,4 г, 57,1% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 11: трет-бутил 5-оксо-5,6-дигидроспиро[пиперидин-4,4-пирроло[1,2-b]пиразол]-1-карбоксилат.



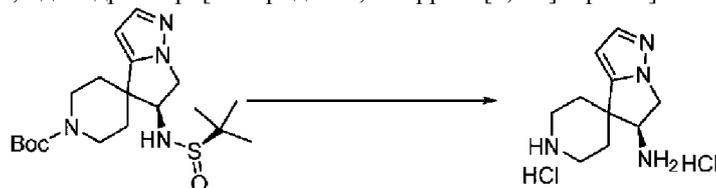
К раствору трет-бутил 5-гидрокси-5,6-дигидроспиро[пиперидин-4,4-пирроло[1,2-b]пиразол]-1-карбоксилата (0,4 г, 1,36 ммоль, 1,0 эквив) в ДХМ (8 мл) добавляют реагент Десса-Мартина (0,87 г, 2,04 ммоль, 1,5 эквив) при кт. После перемешивания в течение 4 ч при комнатной температуре, реакционную смесь гасят насыщ. водн. раствором NaHCO₃ при комнатной температуре и экстрагируют ДХМ. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/ПЭ, 20-60%) с получением указанного в заголовке соединения (0,36 г, 90,62%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 12: трет-бутил (S)-5-[(R)-2-метилпропан-2-сульфинил)амино]-5,6-дигидроспиро[пиперидин-4,4-пирроло[1,2-b]пиразол]-1-карбоксилат.



К раствору трет-бутил 5-оксо-5,6-дигидроспиро[пиперидин-4,4-пирроло[1,2-b]пиразол]-1-карбоксилата (0,36 г, 1,23 ммоль, 1,0 эквив.) в ТГФ (6 мл) добавляют (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,30 г, 2,47 ммоль, 2,0 эквив.) и Ti(OEt)₄ (1,13 г, 4,94 ммоль, 4,0 эквив.) при кт в атмосфере азота. После перемешивания в течение 4 ч при 75°C, реакционную смесь охлаждают до -20°C. К полученной смеси добавляют MeOH (1 мл) и LiBH₄ (40,38 мг, 1,85 ммоль, 1,50 эквив) при -20°C. После перемешивания в течение еще 6 ч при 0°C, реакционную смесь гасят насыщ. водн. раствором NH₄Cl при 0°C. Смесь затем фильтруют, и фильтровальную лепешку промывают EtOAc. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и остаток растворяют в MeOH (3 мл). К полученной смеси добавляют LiBH₄ (80,75 мг, 3,71 ммоль, 3,0 эквив) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительных 8 ч при 45°C. Реакционную смесь гасят насыщ. водн. раствором NH₄Cl при 0°C. Полученную смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют EtOAc/ПЭ (30%-70%) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 40,8% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 13: (5S)-5,6-дигидроспиро[пиперидин-4,4-пирроло[1,2-b]пиразол]-5-амин дигидрохлорид.

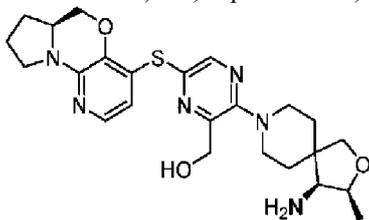


К перемешиваемому раствору трет-бутил (S)-5-[(R)-2-метилпропан-2-сульфинил)амино]-5,6-дигидроспиро[пиперидин-4,4-пирроло[1,2-b]пиразол]-1-карбоксилата (100 мг, 0,252 ммоль, 1,0 эквив) в 1,4-диоксане (0,5 мл) добавляют раствор HCl в диоксане (4 М, 0,50 мл) по каплям при комнатной темпе-

ратуре. После перемешивания в течение 30 мин при кт, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют Et₂O (1 мл) и осадок собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 89,7% выход) в виде белого твердого вещества.

Пример 1

Синтез (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((S)-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин-4-ил)тио)пирразин-2-ил)метанола.

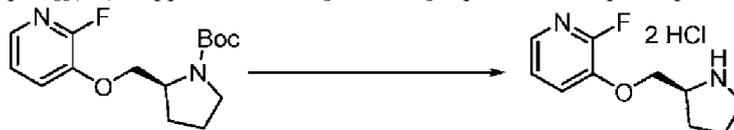


Стадия 1: трет-бутил (2S)-2-[[2-(2-фторпиридин-3-ил)окси]метил]пирролидин-1-карбоксилат.



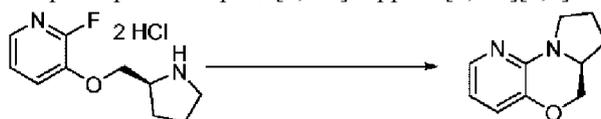
К перемешиваемой смеси 2-фторпиридин-3-ола (1 г, 8,84 ммоль, 1,00 эквив.) и трет-бутил (2S)-2-(гидроксиломethyl)пирролидин-1-карбоксилата (2,14 г, 10,61 ммоль, 1,2 эквив.) в ТГФ (15 мл) добавляют PPh₃ (3,48 г, 13,26 ммоль, 1,50 эквив.) и DEAD (2,31 г, 13,26 ммоль, 1,5 эквив.) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания в течение 16 ч при комнатной температуре, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют ПЭ/ЕтОАс (15:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, 95,4% выход) в виде светло-желтого масла.

Стадия 2: 2-фтор-3-[[2-(2S)-пирролидин-2-ил]метокси]пиридин дигидрохлорид.



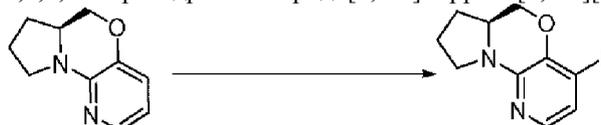
К перемешиваемому раствору трет-бутил (2S)-2-[[2-(2-фторпиридин-3-ил)окси]метил]пирролидин-1-карбоксилата (2500 мг, 8,43 ммоль, 1,00 эквив.) в ДХМ (15 мл) добавляют хлороводород (4М в диоксане) (15 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при кт в течение 4 ч, реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2,20 г, 96,8% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: (S)-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин.



К перемешиваемому раствору 2-фтор-3-[[2-(2S)-пирролидин-2-ил]метокси]пиридина дигидрохлорида (2,20 г, 8,17 ммоль, 1,00 эквив.) в этаноле (50 мл) добавляют K₂CO₃ (5,64 г, 40,87 ммоль, 5,00 эквив.) при комнатной температуре, и полученную смесь перемешивают в течение 12 ч при 65°C. Смесь затем фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют ПЭ/ЕтОАс (3:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,34 г, 93% выход) в виде бесцветного масла.

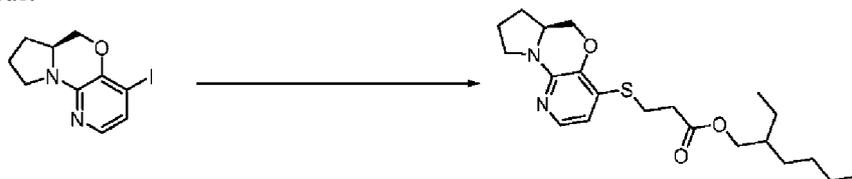
Стадия 4: (S)-4-йод-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин.



К перемешиваемому раствору (S)-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазина (600 мг, 3,41 ммоль, 1,00 эквив.) в ТГФ (15 мл) добавляют по каплям раствор н-бутиллития (2,5 М в гексане, 3,4 мл, 8,5 ммоль, 2,50 эквив.) при -78°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь нагревают до 0°C и перемешивают в течение 1,5 ч. К полученной смеси добавляют к раствору I₂ (950,60 мг, 3,74 ммоль, 1,10 эквив.) в ТГФ (2 мл) по каплям при -78°C. Полученную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасят насыщ. водн. раствором NH₄Cl и разбавляют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют ПЭ/ЕтОАс (3:1) с получением указанно-

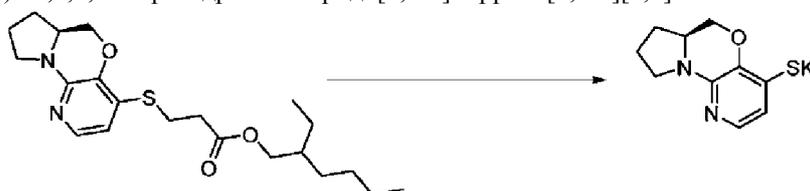
го в заголовке соединения (700 мг, 68% выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 5: 2-этилгексил 3-(((S)-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин-4-ил)тио)пропаноат.



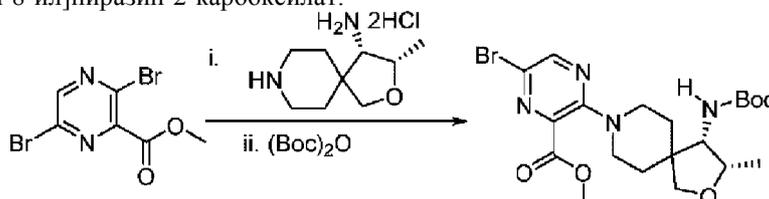
К перемешиваемой смеси (S)-4-йод-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазина (150,00 мг, 0,496 ммоль, 1,00 эквив), 2-этилгексил 3-сульфанилпропаноата (162,62 мг, 0,745 ммоль, 1,50 эквив), Pd₂(dba)₃ (22,73 мг, 0,025 ммоль, 0,05 эквив) и Ксантфос (14,36 мг, 0,025 ммоль, 0,05 эквив) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляют DIEA (192,51 мг, 1,489 ммоль, 3,00 эквив) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания в течение 1 ч при 90°C, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют EtOAc/ПЭ (0-30%) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 82% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 6: (S)-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин-4-тиолат калия.



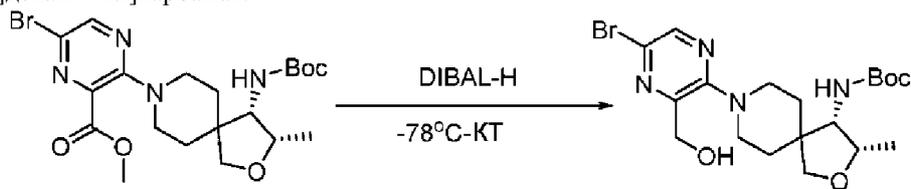
К перемешиваемому раствору 2-этилгексил 3-(((S)-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин-4-ил)тио)пропаноата (140,00 мг, 0,357 ммоль, 1,0 эквив) в ТГФ (2 мл) добавляют 1,0 М т-BuOK (0,43 мл, 0,43 ммоль, 1,20 эквив) при -10°C. После перемешивания в течение 0,5 ч при 0°C, реакционную смесь разбавляют петролейным эфиром. Выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией и промывают этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 85% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 7: метил 6-бром-3-[(3S,4S)-4-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил]пиразин-2-карбоксилат.



Раствор метил 3,6-дибромпиразин-2-карбоксилата (500 мг, 1,690 ммоль, 1 эквив), (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-4-амин дигидрохлорида (493,05 мг, 2,028 ммоль, 1,2 эквив) и DIEA (1091,88 мг, 8,448 ммоль, 5,0 эквив) в ДМА (10 мл) перемешивают в течение 2 ч при 55°C. Затем добавляют ди-трет-бутил дикарбонат (552,33 мг, 2,531 ммоль, 1,5 эквив), и полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют ПЭ/EtOAc = 1:1 с получением указанного в заголовке соединения (615 мг, 2 стадии выход 75%) в виде желтого масла.

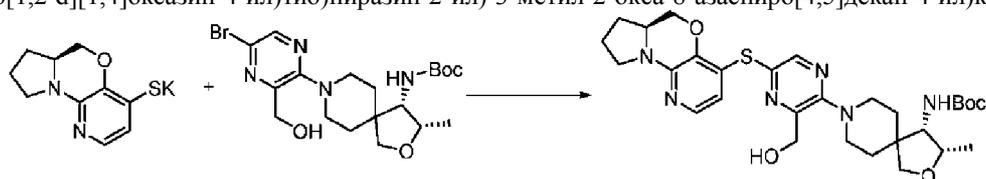
Стадия 8: трет-бутил N-[(3S,4S)-8-[5-бром-3-(гидрокси-метил)пиразин-2-ил]-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-4-ил]карбамат.



К перемешиваемому раствору метил 6-бром-3-[(3S,4S)-4-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил]пиразин-2-карбоксилата (150 мг, 0,309 ммоль, 1 эквив) в ДХМ (3,75 мл) добавляют DIBAL-H (1,0 М в ДХМ, 1,24 мл, 1,240 ммоль, 4,01 эквив) по каплям при -78°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 30 мин при -78°C в атмосфере азота, нагревают до кт затем гасят добавлением насыщ. водн. раствора виннокислого калия-натрия. Полученную смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным

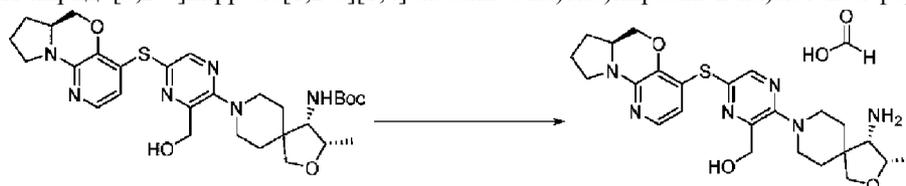
Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют EtOAc/ПЭ (0-50%) с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, 46%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 9: трет-бутил ((3S,4S)-8-(3-(гидроксиметил)-5-(((S)-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-4-ил)карбамат.



К перемешиваемой смеси трет-бутил N-[(3S,4S)-8-[5-бром-3-(гидроксиметил)пиазин-2-ил]-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-4-ил]карбамата (25,00 мг, 0,055 ммоль, 1,00 эквив), (S)-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-4-тиолатата калия (20,20 мг, 0,082 ммоль, 1,50 эквив), Pd₂(dba)₃ (15,02 мг, 0,0164 ммоль, 0,30 эквив) и Ксантфос (9,49 мг, 0,0164 ммоль, 0,30 эквив) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляют DIEA (21,19 мг, 0,164 ммоль, 3,00 эквив) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания в течение 1,5 ч при 100°C, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют EtOAc/ПЭ (50-100%) с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 78% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

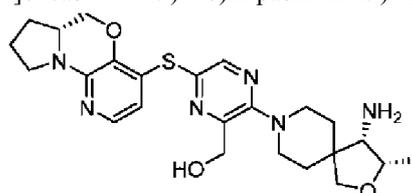
Стадия 10: (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((S)-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)метанол формиаат.



К перемешиваемому раствору трет-бутил ((3S,4S)-8-(3-(гидроксиметил)-5-(((S)-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-4-ил)карбамата (20,00 мг, 0,034 ммоль, 1,0 эквив) в ДХМ (1,5 мл) добавляют ТФК (0,3 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 5 ч при комнатной температуре, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, 39% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭР, *m/z*): [M+1]⁺ = 485,2.

Пример 2.

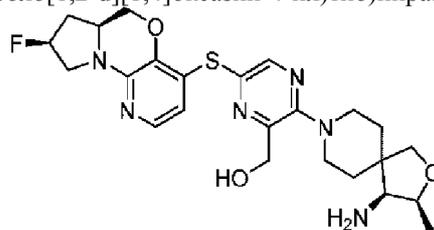
Синтез (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((R)-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)метанол.



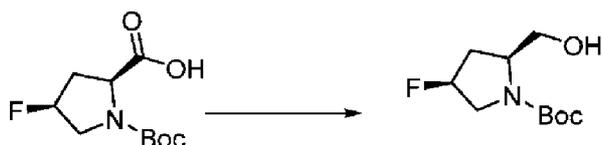
Соединение 2 синтезируют способом, описанным в примере 1 с применением трет-бутил (2R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат вместо трет-бутил (2S)-2-(гидроксиметил)-пирролидин-1-карбоксилата на стадии 1. МС (ЭР, *m/z*): [M+1]⁺ = 485,3.

Пример 3.

Синтез (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6аS,8S)-8-фтор-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)метанола.

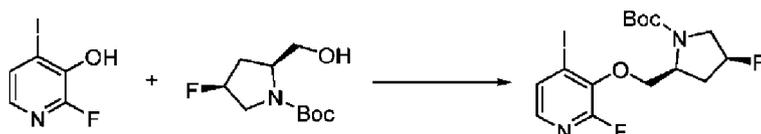


Стадия 1: трет-бутил (2S,4S)-4-фтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат.



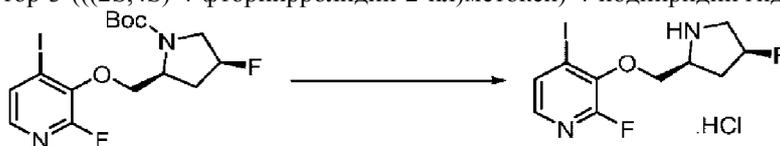
К перемешиваемому раствору (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (2,33 г, 9,99 ммоль, 1,0 эквив) в ТГФ (25 мл) добавляют $\text{NH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (2,8 мл, 29,5 ммоль, 3,0 эквив) по каплям при 0-5°C в атмосфере азота и полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь охлаждают до 0°C и гасят MeOH. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют EtOAc/ПЭ (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 91,3%).

Стадия 2: трет-бутил (2S,4S)-4-фтор-2-[[2-фтор-4-йодпиридин-3-ил)окси]метил]пирролидин-1-карбоксилат.



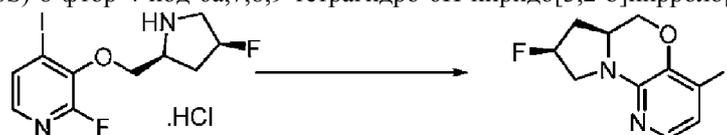
К перемешиваемому раствору 2-фтор-4-йодпиридин-3-ола (436 мг, 1,82 ммоль, 1,0 эквив), трет-бутил (2S,4S)-4-фтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (400 мг, 1,82 ммоль, 1,0 эквив) и PPh_3 (717 мг, 2,73 ммоль, 1,5 эквив) в ТГФ (4,00 мл) добавляют DEAD (476 мг, 2,73 ммоль, 1,5 эквив) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь гасят водой, и полученную смесь экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют EtOAc/ПЭ (0-50%), с получением указанного в заголовке соединения (610 мг, 75,5%).

Стадия 3: 2-фтор-3-(((2S,4S)-4-фторпирролидин-2-ил)метокси)-4-йодпиридин гидрохлорид.



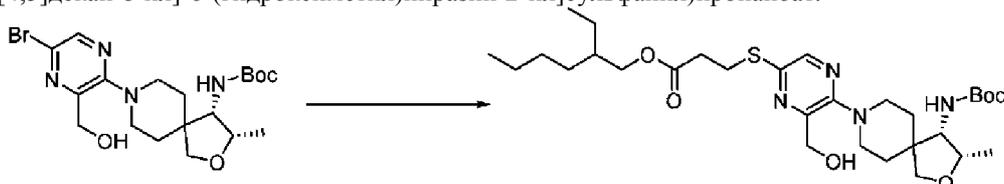
К перемешиваемому раствору трет-бутил (2S,4S)-4-фтор-2-[[2-фтор-4-йодпиридин-3-ил)окси]метил]пирролидин-1-карбоксилата (560 мг, 1,272 ммоль, 1,0 эквив) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляют раствор 3,3 М HCl в 1,4-диоксане (5 мл, 16,5 ммоль, 13 эквив) по каплям при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток растирают с Et_2O . Твердое вещество собирают фильтрацией и сушат в вакууме с получением продукта в виде HCl соли (375 мг, 78,3%).

Стадия 4: (6aS,8S)-8-фтор-4-йод-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин.



Смесь 2-фтор-3-(((2S,4S)-4-фторпирролидин-2-ил)метокси)-4-йодпиридина гидрохлорида (370 мг, 0,983 ммоль, 1,0 эквив) и K_2CO_3 (407 мг, 2,95 ммоль, 3,0 эквив) в EtOH (4 мл) перемешивают в течение 2 ч при 60°C. Полученную смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют EtOAc/ПЭ (0-30%) с получением указанного в заголовке соединения (245 мг, 77,9%).

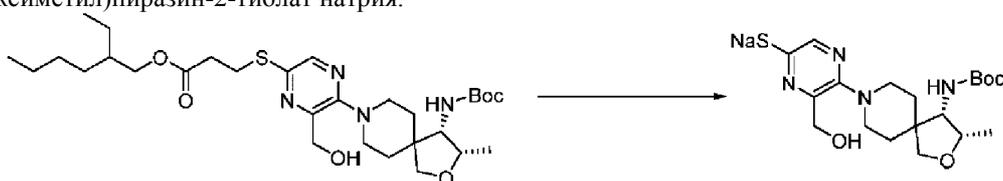
Стадия 5: 2-этилгексил 3-([5-[(3S,4S)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил]-6-(гидроксиметил)пиазин-2-ил]сульфанил)пропаноат.



Раствор трет-бутил N-[(3S,4S)-8-[5-бром-3-(гидроксиметил)пиазин-2-ил]-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-4-ил]карбамата (580,0 мг, 1,27 ммоль, 1,0 эквив), 2-этилгексила 3-сульфанилпропаноата (332,29 мг, 1,52 ммоль, 1,2 эквив), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (116,1 мг, 0,127 ммоль, 0,10 эквив), Ксантфос (73,38 мг, 0,127 ммоль, 0,10 эквив) и DIEA (491,69 мг, 3,804 ммоль, 3,00 эквив) в 1,4-диоксане

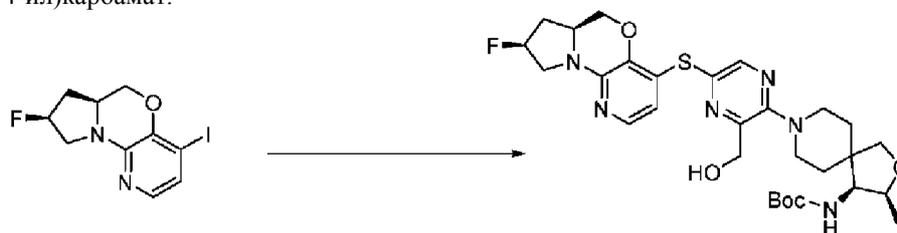
(12,0 мл) перемешивают в течение 1 ч при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют в вакууме, и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют EtOAc/ПЭ (0-50%), с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 79,54%).

Стадия 6: 5-((3S,4S)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]-декан-8-ил)-6-(гидроксиметил)пиразин-2-тиолат натрия.



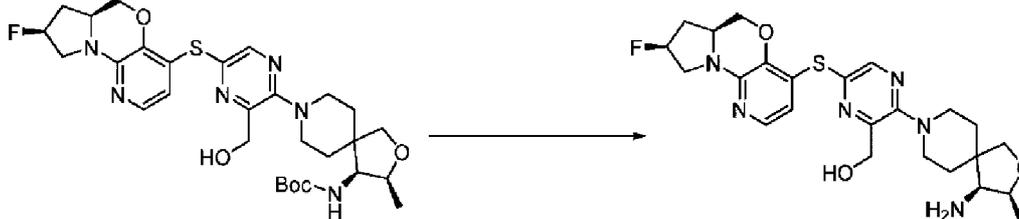
К перемешиваемому раствору 2-этилгексил 3-([5-((3S,4S)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(гидроксиметил)пиразин-2-ил]сульфанил)пропаноата (680,0 мг, 1,14 ммоль, 1,0 эквив) в CH₃OH (6,80 мл) добавляют CH₃ONa (247,04 мг, 1,372 ммоль, 1,20 эквив, 30% в MeOH) по каплям при 5°C. После перемешивания при кт в течение 16 ч, реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток растирают с Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (390 мг, неочищенное), которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 7: трет-бутил ((3S,4S)-8-(5-(((6aS,8S)-8-фтор-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)-3-(гидроксиметил)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-4-ил)карбамат.



Раствор (6aS,8S)-8-фтор-4-йод-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазина (30,00 мг, 0,094 ммоль, 1,0 эквив), 5-((3S,4S)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(гидроксиметил)пиразин-2-тиолатата натрия (48,64 мг, 0,112 ммоль, 1,2 эквив), Pd₂(dba)₃ (25,75 мг, 0,028 ммоль, 0,30 эквив), Ксантофос (16,27 мг, 0,028 ммоль, 0,30 эквив) и DIEA (36,34 мг, 0,281 ммоль, 3,00 эквив) в диоксане (0,90 мл) перемешивают в течение 1 ч при 80°C в атмосфере азота. После охлаждения до кт, реакционную смесь разбавляют водой, экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют MeOH/CH₂Cl₂ (0-10%), с получением указанного в заголовке соединения (32 мг, 56,4%).

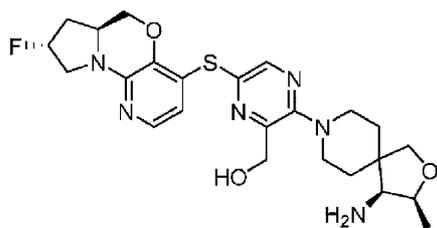
Стадия 8: (3-((S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8S)-8-фтор-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанол.



К раствору трет-бутил ((3S,4S)-8-(5-(((6aS,8S)-8-фтор-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)-3-(гидроксиметил)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-4-ил)карбамата (26 мг, 0,043 ммоль, 1,00 эквив) в ДХМ (1,2 мл) добавляют ТФК (0,4 мл, 5,23 ммоль, 122 эквив) по каплям при 5°C. После перемешивания при кт в течение 1 ч, реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (3,1 мг, 14,30%). МС (ЭР, m/z): [M+1]⁺ = 503,2.

Пример 4.

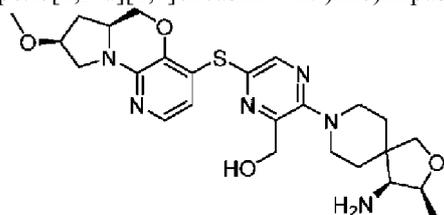
Синтез (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8R)-8-фтор-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанола.



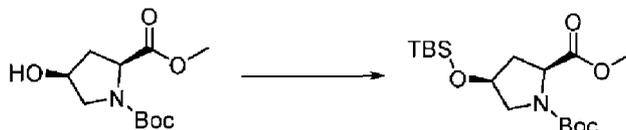
Указанное в заголовке соединение синтезируют способом, описанным в примере 3 с применением (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты на стадии 1. МС (ЭР, m/z): $[M+1]^+ = 503,3$.

Пример 5.

Синтез (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8S)-8-метокси-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанола.

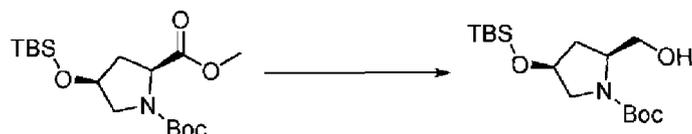


Стадия 1: 1-трет-бутил 2-метил (2S,4S)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]пирролидин-1,2-дикарбоксилат.



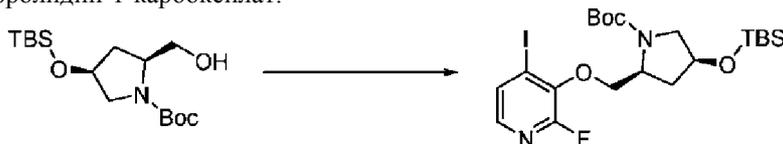
К перемешиваемому раствору 1-трет-бутил 2-метил (2S,4S)-4-гидрокси-пирролидин-1,2-дикарбоксилата (6,0 г, 24,46 ммоль, 1,0 эквив) и имидазола (2,5 г, 36,72 ммоль, 1,50 эквив) в ДХМ (60 мл) добавляют TBS-Cl (5,53 г, 36,69 ммоль, 1,50 эквив) порциями при 0-5°C. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре, реакционную смесь гасят MeOH и водой, и полученную смесь экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют EtOAc/ПЭ (0-10%), с получением указанного в заголовке соединения (9,0 г, 102,3%).

Стадия 2: трет-бутил (2S,4S)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат.



К перемешиваемой смеси 1-трет-бутил 2-метил (2S,4S)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-пирролидин-1,2-дикарбоксилата (3,0 г, 8,344 ммоль, 1,0 эквив) в ТГФ (30 мл) добавляют LiAlH₄ (475 мг, 12,516 ммоль, 1,50 эквив) порциями при 0°C в атмосфере азота, и полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. После охлаждения до 0°C, реакционную смесь гасят насыщ. водн. раствором Na₂SO₄. Полученную смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют EtOAc/ПЭ (0-100%), с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 57,8%).

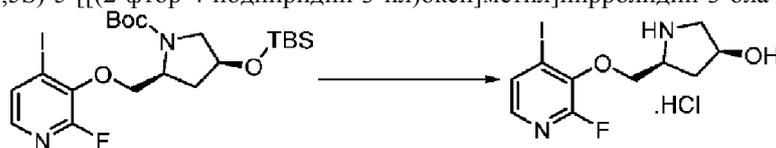
Стадия 3: трет-бутил (2S,4S)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-2-[[2-фтор-4-йодпиридин-3-ил)окси]метил]пирролидин-1-карбоксилат.



К перемешиваемой смеси 2-фтор-4-йодпиридин-3-ола (400 мг, 1,674 ммоль, 1,0 эквив), трет-бутил (2S,4S)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (555 мг, 1,674 ммоль, 1,00 эквив) и PPh₃ (658 мг, 2,511 ммоль, 1,50 эквив) в ТГФ (4 мл) добавляют DEAD (437 мг, 2,51 ммоль, 1,50 эквив) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота, затем гасят водой при 0°C и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют

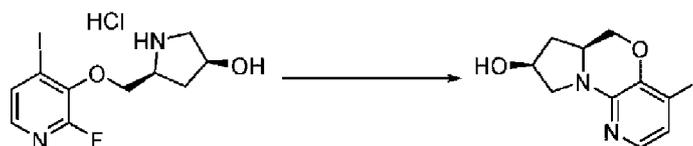
EtOAc/ПЭ (0-30%), с получением указанного в заголовке соединения (735 мг, 79,4%).

Стадия 4: (3S,5S)-5-[[[(2-фтор-4-йодпиридин-3-ил)окси]метил]пирролидин-3-ола гидрохлорид.



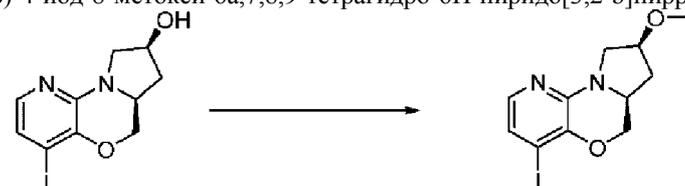
К перемешиваемому раствору трет-бутил (2S,4S)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-2-[[[(2-фтор-4-йодпиридин-3-ил)окси]метил]пирролидин-1-карбоксилата (750 мг, 1,357 ммоль, 1,0 эквив) добавляют раствор 3,0 М HCl в 1,4-диоксане (5 мл, 15 ммоль, 11 эквив) по каплям при 0-5°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток растирают с Et₂O. Осадки собирают фильтрацией и сушат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 78,7%).

Стадия 5: (6aS,8S)-4-йод-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-8-ол.



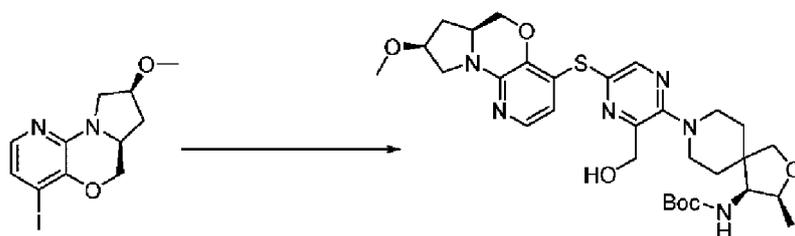
Смесь (3S,5S)-5-[[[(2-фтор-4-йодпиридин-3-ил)окси]метил]пирролидин-3-ола гидрохлорида (400 мг, 1,068 ммоль, 1,0 эквив) и K₂CO₃ (443 мг, 3,205 ммоль, 3,00 эквив) в EtOH (4 мл) перемешивают в течение 2 ч при 60°C. После охлаждения до кт, полученную смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют EtOAc/ПЭ(0-40%) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 88,3%).

Стадия 6: (6aS,8S)-4-йод-8-метокси-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин.



К перемешиваемому раствору (6aS,8S)-4-йод-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-8-ола (100,00 мг, 0,314 ммоль, 1,0 эквив) и Ag₂O (364,23 мг, 1,572 ммоль, 5,0 эквив) в ДМФ (1,00 мл) добавляют MeI (133,86 мг, 0,943 ммоль, 3,00 эквив) по каплям при комнатной температуре, и полученную смесь перемешивают в течение 4 ч при 50°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь фильтруют. Фильтрат промывают H₂O и насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют ПЭ/EA (2/1) с получением указанного в заголовке соединения (89 мг, 85,2%).

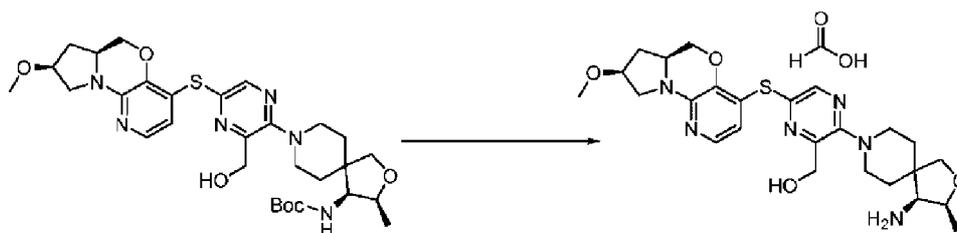
Стадия 7: трет-бутил ((3S,4S)-8-(3-(гидроксиметил)-5-(((6aS,8S)-8-метокси-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-4-ил)карбамат.



К перемешиваемой смеси (6aS,8S)-4-йод-8-метокси-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазина (30,00 мг, 0,090 ммоль, 1,0 эквив) и трет-бутил N-[(3S,4S)-8-[3-(гидроксиметил)-5-сульфанилпиазин-2-ил]-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-4-ил]карбамата (37,08 мг, 0,090 ммоль, 1,0 эквив) в диоксане (0,30 мл) добавляют Pd₂(dba)₃ (24,81 мг, 0,027 ммоль, 0,30 эквив), Ксантфос (15,68 мг, 0,027 ммоль, 0,30 эквив) и DIEA (35,02 мг, 0,271 ммоль, 3,0 эквив) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 80°C в атмосфере N₂.

После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрируют в вакууме, и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют ДХМ/MeOH (10/1), с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 45,6%).

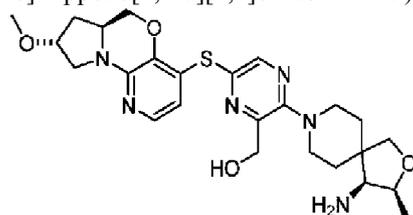
Стадия 8: (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8S)-8-метокси-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)метанол формат.



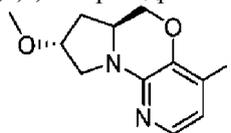
ТФК (1,3 мл) добавляют к раствору трет-бутил ((3S,4S)-8-(3-(гидроксиметил)-5-(((6aS,8S)-8-метокси-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-4-ил)карбамата (130,0 мг, 0,21 ммоль, 1,0 эквив) в ДХМ (3,0 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при кт в течение 2 ч, реакционный раствор концентрируют, и остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением продукта (19 мг, 16,1%). МС (ЭР, m/z): [M+1]⁺ = 515,3.

Пример 6.

Синтез (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8R)-8-метокси-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанола.

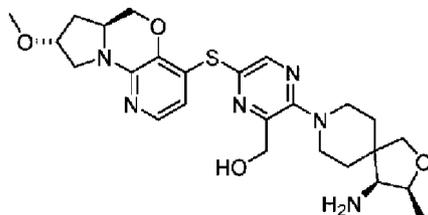


Стадия 1: (6aS,8R)-4-йод-8-метокси-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин.



Соединение (6aS,8R)-4-йод-8-метокси-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин синтезируют способом, описанным в примере 5, стадии 1-6 с применением 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-гидрокси-пирролидин-1,2-дикарбоксилата на стадии 1.

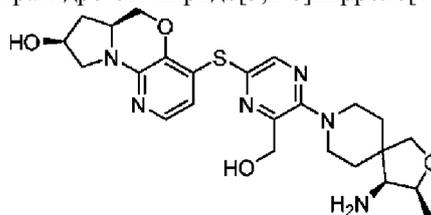
Стадия 2: (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8R)-8-метокси-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанола.



(3-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8R)-8-метокси-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанола синтезируют обработкой аналогично той, которая описана в примере 5, стадии 7-8. МС (ЭР, m/z): [M+1]⁺ = 515,3.

Пример 7.

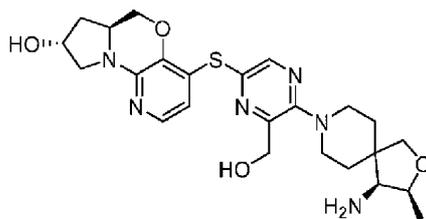
Синтез (6aS,8S)-4-((5-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(гидроксиметил)пиразин-2-ил)тио)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-8-ола.



Указанное в заголовке соединение синтезируют способом, описанным в примере 5, стадии 7-8 с применением (6aS,8S)-4-йод-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-8-ола на стадии 7. МС (ЭР, m/z): [M+1]⁺ = 501,3.

Пример 8.

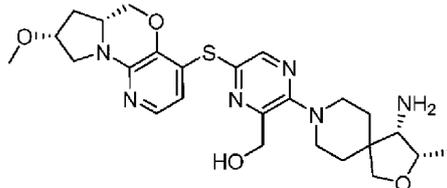
Синтез (6aS,8R)-4-((5-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(гидроксиметил)пиразин-2-ил)тио)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-8-ола.



Указанное в заголовке соединение синтезируют обработкой аналогично той, которая описана в примере 7. МС (ЭР, m/z): $[M+1]^+ = 501,3$.

Пример 9.

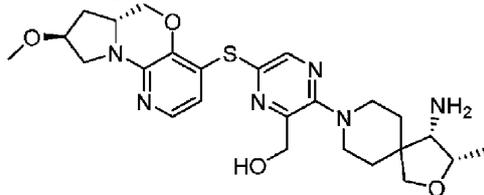
Синтез (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aR,8R)-8-метокси-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)метанола.



Указанное в заголовке соединение синтезируют обработкой аналогично той, которая описана в примере 5, стадии 2-8 с применением 1-трет-бутил 2-метил (2R,4R)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксилата на стадии 2. МС (ЭР, m/z): $[M+1]^+ = 515,3$.

Пример 10.

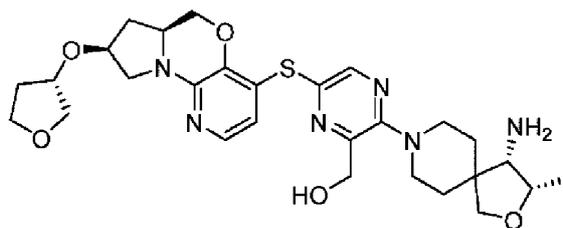
Синтез (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aR,8S)-8-метокси-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)метанола.



Указанное в заголовке соединение синтезируют обработкой аналогично той, которая описана в примере 5 стадии 2-8 с применением трет-бутил (2R,4S)-2-(гидроксиметил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата на стадии 2. МС (ЭР, m/z): $[M+1]^+ = 515,2$.

Пример 11.

Синтез (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8S)-8-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)метанола.



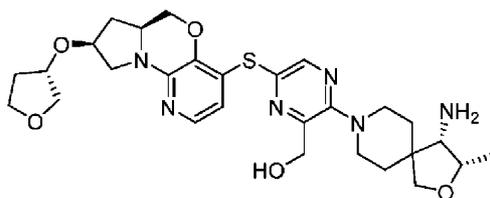
Стадия 1: (6aS,8S)-4-йод-8-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазина.



К перемешиваемому раствору (3R)-оксолан-3-ил 4-метилбензолсульфоната (457 мг, 1,886 ммоль, 3 эквив) и (6aS,8S)-4-йод-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-8-ола (200 мг, 0,629 ммоль, 1,00 эквив) в ДМФ (2,00 мл) добавляют NaH (88 мг, 2,200 ммоль, 3,5 эквив, 60%) порциями при 0°C в атмосфере азота, и полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. После охлаждения до 0°C, реакцию гасят водой и полученную смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают преп-ТСХ (EtOAc 100%) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 28,7%).

Стадия 2: (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8S)-8-(((S)-

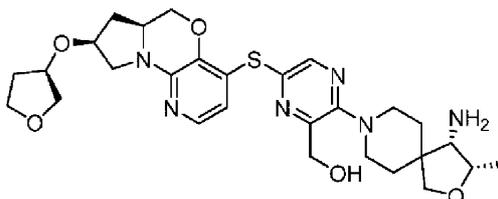
тетрагидрофуран-3-ил)окси)-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанол.



Указанное в заголовке соединение синтезируют из (6аS,8S)-4-йод-8-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазина обработкой, аналогичной той, которая описана в примере 5, стадии 7-8. МС (ЭР, m/z): [M+1]⁺=571,3.

Пример 12.

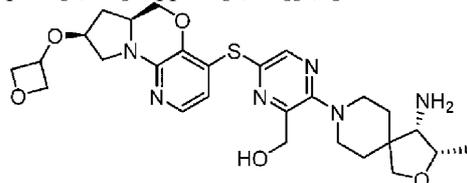
Синтез (3-(((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6аS,8S)-8-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанола.



Указанное в заголовке соединение синтезируют из (3S)-оксолан-3-ила 4-метилбензолсульфоната обработкой, аналогичной той, которая описана в примере 11. МС (ЭР, m/z): [M+1]⁺=571,3.

Пример 13.

Синтез (3-(((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6аS,8S)-8-(оксетан-3-илокси)-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанола.

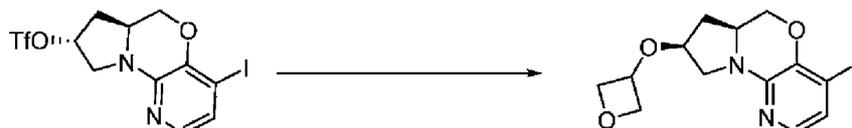


Стадия 1: (6аS,8R)-4-йод-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин-8-ила трифторметансульфоната.



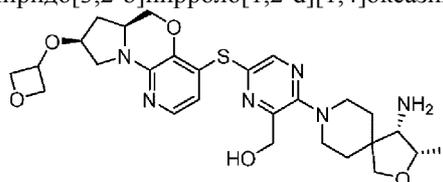
К перемешиваемому раствору (6аS,8R)-4-йод-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин-8-ола (400 мг, 1,257 ммоль, 1,00 эквив) и DIEA (244 мг, 1,886 ммоль, 1,50 эквив) в ДХМ (4,00 мл) добавляют Tf₂O (426 мг, 1,509 ммоль, 1,20 эквив) по каплям при 5°С. Реакционный раствор перемешивают при 5°С в течение 30 мин и затем концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют EtOAc/ПЭ (0-40%) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 53,0%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: (6аS,8S)-4-йод-8-(оксетан-3-илокси)-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин.



К перемешиваемому раствору оксетан-3-ола (99 мг, 1,336 ммоль, 2,00 эквив) в ДМФ (3,00 мл) добавляют 60% NaH (67 мг, 1,67 ммоль, 2,50 эквив) при 5°С. Смесь перемешивают при этой температуре в течение 1 ч. (6аS,8R)-4-йод-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин-8-ил трифторметансульфонат (300,00 мг, 0,666 ммоль, 1,00 эквив) добавляют при 20°С. Полученную смесь нагревают до 50°С и перемешивают в течение 10 мин. Реакцию гасят водой при 5°С и полученную смесь экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют EtOAc/ПЭ (0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 8,0%) в виде белого твердого вещества.

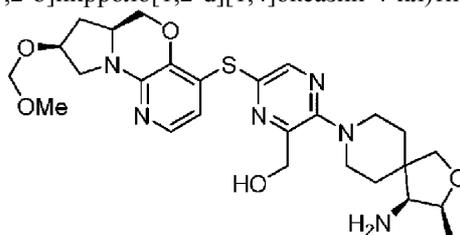
Стадия 3: (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8S)-8-(оксетан-3-илокси)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанол.



Указанное в заголовке соединение синтезируют обработкой аналогично той, которая описана в примере 5, стадии 7-8 с применением (6aS,8S)-4-йод-8-(оксетан-3-илокси)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазина на стадии 7. МС (ЭР, m/z): [M+1]⁺=557,3.

Пример 14.

Синтез (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8S)-8-(метоксиметокси)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанола.

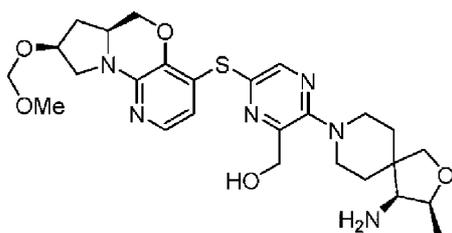


Стадия 1: (6aS,8S)-4-йод-8-(метоксиметокси)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин.



К перемешиваемому раствору (6aS,8S)-4-йод-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-8-ола (60 мг, 0,189 ммоль, 1,00 эквив) и DIEA (49 мг, 0,377 ммоль, 2,00 эквив) в ДМЭ (1,00 мл) добавляют бром(метокси)метан (35,35 мг, 0,283 ммоль, 1,50 эквив) по каплям при комнатной температуре в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере N₂ и затем гасят H₂O. Полученную смесь экстрагируют ЭА, и объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют ПЭ/ЭА (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 73,2%) в виде светло-желтого твердого вещества.

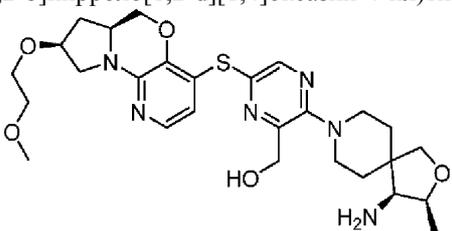
Стадия 2: (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8S)-8-(метоксиметокси)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанол.



Указанное в заголовке соединение синтезируют обработкой аналогично той, которая описана в примере 5, стадии 7-8 с применением трет-бутил ((3S,4S)-8-(3-(гидроксиметил)-5-(((6aS,8S)-8-(метоксиметокси)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-4-ил)карбамата на стадии 7. МС (ЭР, m/z): [M+1]⁺=545,2.

Пример 15.

Синтез (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8S)-8-(2-метоксиэтокси)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанола.

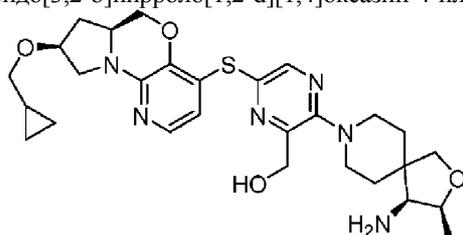


Указанное в заголовке соединение синтезируют обработкой аналогично той, которая описана в

примере 14 с применением 2-бромэтилметилового эфира на стадии 1. МС (ЭР, m/z): $[M+1]^+ = 559,3$.

Пример 16.

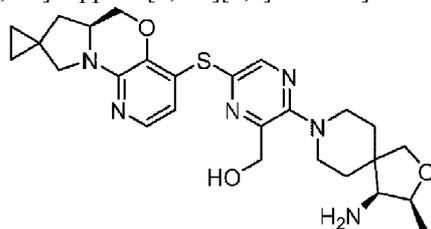
Синтез (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8S)-8-(циклопропилметокси)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)метанола.



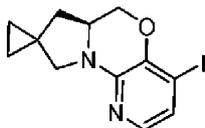
Указанное в заголовке соединение синтезируют обработкой аналогично той, которая описана в примере 14 с применением (бромметил)циклопропана г на стадии 1. МС (ЭР, m/z): $[M+1]^+ = 555,4$.

Пример 17.

Синтез (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((S)-6a',7'-дигидро-6'H,9'H-спиро[циклопропан-1,8'-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин]-4'-ил)тио)пиазин-2-ил)метанола.

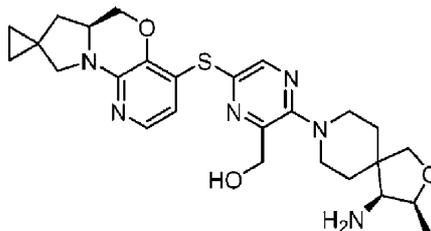


Стадия 1: (S)-4'-йод-6a',7'-дигидро-6'H,9'H-спиро[циклопропан-1,8'-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин].



Соединение (S)-4'-йод-6a',7'-дигидро-6'H,9'H-спиро[циклопропан-1,8'-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин] синтезируют обработкой аналогично той, которая описана в примере 1, стадии 1-4 с применением 5-трет-бутил 6-метил (6S)-5-азаспиро[2,4]гептан-5,6-дикарбоксилата на стадии 1.

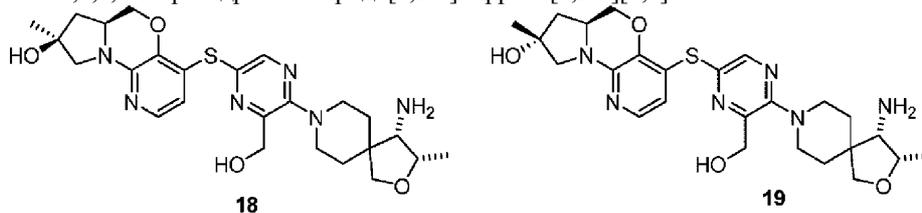
Стадия 2: (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((S)-6a',7'-дигидро-6'H,9'H-спиро[циклопропан-1,8'-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин]-4'-ил)тио)пиазин-2-ил)метанол.



Указанное в заголовке соединение синтезируют обработкой аналогично той, которая описана в примере 1, стадии 5-8. МС (ЭР, m/z): $[M+1]^+ = 511,3$.

Пример 18 и 19.

Синтез (6aS,8S)-4-((5-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(гидроксиметил)пиазин-2-ил)тио)-8-метил-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]-пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-8-ола и (6aS,8R)-4-((5-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(гидроксиметил)пиазин-2-ил)тио)-8-метил-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-8-ола.



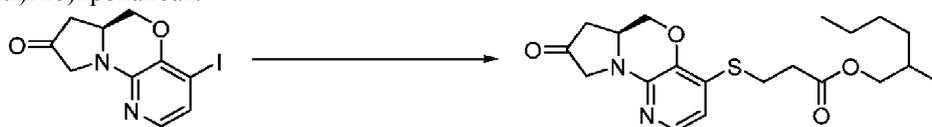
Стереохимия третичного спирта произвольно задана в 18 и 19.

Стадия 1: (S)-4-йод-6a,7-дигидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-8(9H)-он.



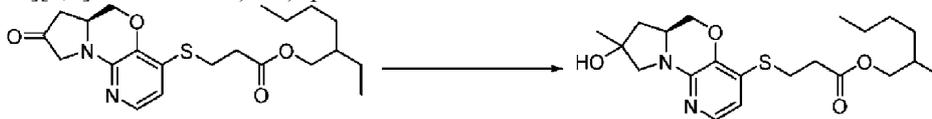
К перемешиваемому раствору оксалилхлорида (209,47 мг, 1,650 ммоль, 1,5 эквив) в ДХМ (1,4 мл) добавляют ДМСО (257,89 мг, 3,301 ммоль, 3,0 эквив) в ДХМ (0,2 мл) по каплям при -78°C в атмосфере азота и перемешивают при этой температуре в течение 30 мин. К полученному выше раствору добавляют раствор (6aS)-4-йод-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-8-ола (350,00 мг, 1,100 ммоль, 1,00 эквив) в ДХМ (2,0 мл) при -78°C . После перемешивания при -78°C в течение 30 мин, DIEA (853,1 мг, 6,6 ммоль, 6,0 эквив) добавляют по каплям при -78°C . Полученную смесь перемешивают в течение дополнительных 30 мин при -78°C , затем нагревают до комнатной температуры в течение 30 мин. После перемешивания при кт в течение 10 мин, реакционную смесь охлаждают до 5°C и гасят добавлением насыщ. NH_4Cl водн. раствора при 5°C . Полученную смесь экстрагируют EtOAc, и объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 71,8%).

Стадия 2: 2-этилгексил 3-(((S)-8-оксо-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]-оксазин-4-ил)тио)пропаноат.



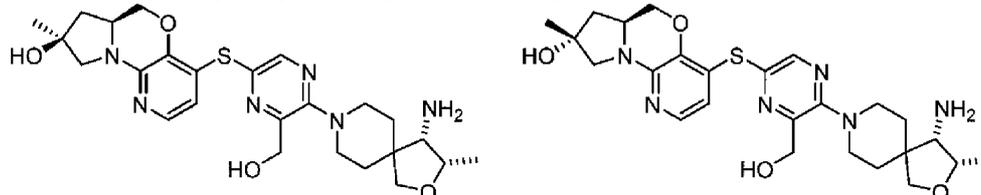
Раствор (S)-4-йод-6a,7-дигидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-8(9H)-она (220,00 мг, 0,696 ммоль, 1,00 эквив), 2-этилгексил 3-сульфанилпропаноата (182,37 мг, 0,835 ммоль, 1,20 эквив), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (63,73 мг, 0,070 ммоль, 0,10 эквив), Ксантфос (40,27 мг, 0,070 ммоль, 0,10 эквив) и DIEA (269,85 мг, 2,088 ммоль, 3,00 эквив) в диоксане (4,40 мл) перемешивают в течение 1 ч при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют в вакууме, и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют EtOAc/ПЭ (0-50%), с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, 99%).

Стадия 3: 2-этилгексил 3-(((6aS)-8-гидрокси-8-метил-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пропаноат.



К перемешиваемому раствору 2-этилгексил 3-(((S)-8-оксо-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пропаноата (160 мг, 0,394 ммоль, 1,00 эквив) в ТГФ (1,60 мл) добавляют 2,0 М бром(метил)магний (0,24 мл, 0,48 ммоль, 1,22 эквив) по каплям при 5°C в атмосфере азота, и полученную смесь перемешивают при 5°C в течение 1 ч. Реакцию гасят добавлением насыщ. NH_4Cl водн. раствора при 5°C и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют EtOAc/ПЭ (0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 54,1%).

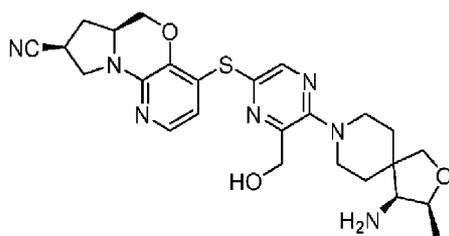
Стадия 4: (6aS,8S)-4-(((5-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(гидроксиметил)пиазин-2-ил)тио)-8-метил-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-8-ол и (6aS,8R)-4-(((5-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(гидроксиметил)пиазин-2-ил)тио)-8-метил-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-8-ол.



Указанные в заголовке соединения синтезируют из 2-этилгексил 3-(((6aS)-8-гидрокси-8-метил-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пропаноата обработкой, аналогичной той, которая описана в примере 1, стадии 6-8. МС (ЭР, m/z): $[\text{M}+1]^+ = 515,3$.

Пример 20.

Синтез (6aS,8S)-4-(((5-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(гидроксиметил)пиазин-2-ил)тио)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-8-карбонитрил.

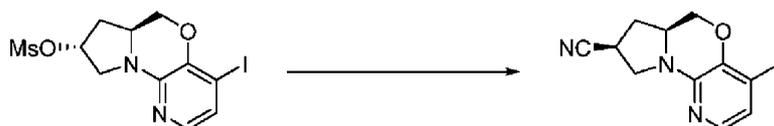


Стадия 1: (6aS,8R)-4-йод-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-8-ил метансульфонат.



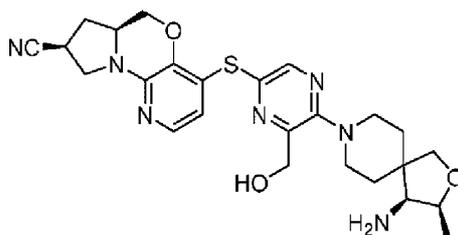
К перемешиваемому раствору (6aS,8R)-4-йод-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-8-ола (400,00 мг, 1,257 ммоль, 1,00 эквив) в ДХМ (6,00 мл) добавляют ТЭА (190,86 мг, 1,886 ммоль, 1,50 эквив) и MsCl (172,85 мг, 1,509 ммоль, 1,20 эквив) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 16 ч при комнатной температуре, реакционную смесь охлаждают до 0°C и гасят водой. Полученную смесь экстрагируют EtOAc и объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют EtOAc/ПЭ (0-50%) с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 90,3%).

Стадия 2: (6aS,8S)-4-йод-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-8-карбонитрил.



К перемешиваемому раствору (6aS,8R)-4-йод-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-8-ила метансульфоната (300,00 мг, 0,757 ммоль, 1,00 эквив) в ДМФ (5,00 мл) добавляют NaCN (55,66 мг, 1,136 ммоль, 1,50 эквив) при комнатной температуре. После перемешивания при 75°C в течение 16 ч, реакционную смесь охлаждают при комнатной температуре и гасят водой. Смесь затем экстрагируют EtOAc, и объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют EtOAc/ПЭ (0-50%) с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 56,5%).

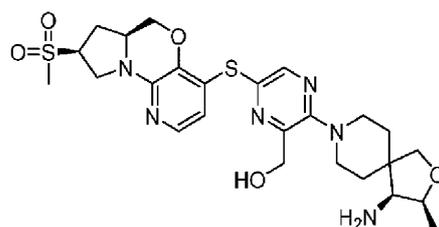
Стадия 3: (6aS,8S)-4-((5-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(гидроксиметил)пирозин-2-ил)тио)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-8-карбонитрил.



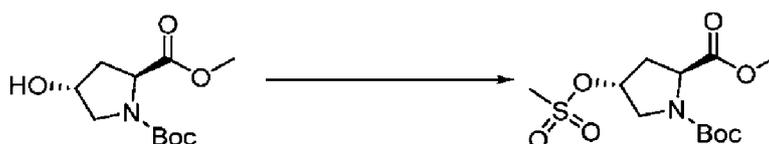
Соединение синтезируют из (6aS,8S)-4-йод-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-8-карбонитрила обработкой, аналогичной той, которая описана в примере 5, стадии 7-8. [M+1]⁺=510,2.

Пример 21.

Синтез (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8S)-8-(метилсульфонил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)метанола.



Стадия 1: 1-трет-бутил 2-метил (2S,4R)-4-(метансульфонилокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилат.



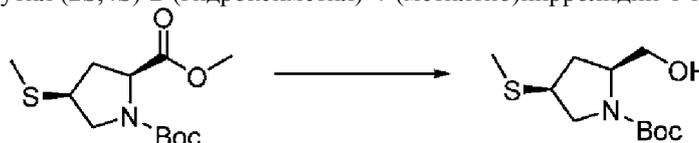
К перемешиваемому раствору 1-трет-бутил 2-метил (2S,4R)-4-гидрокси-пирролидин-1,2-дикарбоксилата (9 г, 36,7 ммоль, 1,0 эквив) и ТЭА (7,43 г, 73,4 ммоль, 2,0 эквив) в ДХМ (100 мл) добавляют MsCl (5 г, 43,6 ммоль, 1,2 эквив) по каплям при 0°C, и полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C. Реакцию гасят водой и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют EtOAc/ПЭ (0-50%) с получением указанного в заголовке соединения (10,5 г, 88,5%).

Стадия 2: 1-(трет-бутил) 2-метил (2R,4R)-4-метокси-пирролидин-1,2-дикарбоксилат.



Раствор 1-трет-бутил 2-метил (2S,4R)-4-(метансульфонилокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (4,30 г, 13,298 ммоль, 1,00 эквив) в сухом ДМФ (20,00 мл) добавляют NaSCH₃ (1,07 г, 15,27 ммоль, 1,07 эквив) при 30°C. После перемешивания в течение ночи при кт, реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют ПЭ/EA (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (4 г, 109,2%).

Стадия 3: трет-бутил (2S,4S)-2-(гидроксиметил)-4-(метилтио)пирролидин-1-карбоксилат.



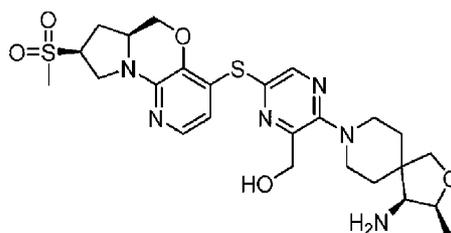
К перемешиваемой смеси 1-трет-бутил 2-метил (2S,4S)-4-(метилсульфанил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (3,70 г, 13,44 ммоль, 1,0 эквив) в ТГФ (37,0 мл) добавляют LiAlH₄ (0,76 г, 20,03 ммоль, 1,5 эквив) порциями при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, реакционную смесь гасят Na₂SO₄·10 H₂O при комнатной температуре. Полученную смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г, 78,2%).

Стадия 4: трет-бутил (2S,4S)-2-(гидроксиметил)-4-(метилсульфонил)пирролидин-1-карбоксилат.



К перемешиваемому раствору трет-бутил (2S,4S)-2-(гидроксиметил)-4-(метилсульфанил)-пирролидин-1-карбоксилата (3,70 г, 14,959 ммоль, 1,00 эквив) в ДХМ (40 мл) при комнатной температуре добавляют м-ХПБК (77%, 12,91 г, 57,60 ммоль, 3,85 эквив) порциями в течение 5 ч. Полученную смесь разбавляют ДХМ и промывают насыщ. водн. раствором NaHCO₃ и насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют ДХМ/MeOH (20/1) с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 23,9%).

Стадия 5: (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8S)-8-(метилсульфонил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4] оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)метанол.

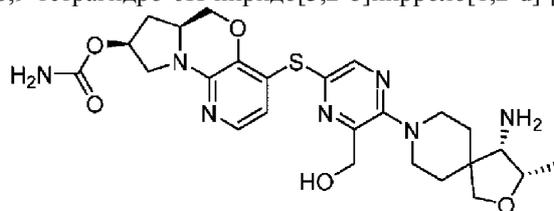


Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутил (2S,4S)-2-(гидроксиметил)-4-(метилсульфонил)пирролидин-1-карбоксилата способом, описанным в примере 1, стадии 2-8. MS (ЭР, m/z): [M+1]⁺=563,3.

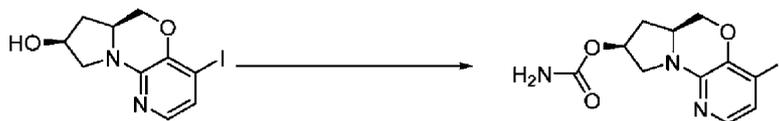
Пример 22

Синтез (6aS,8S)-4-((5-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(гидроксиме-

тил)пиразин-2-ил)тио)-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин-8-ила карбамата

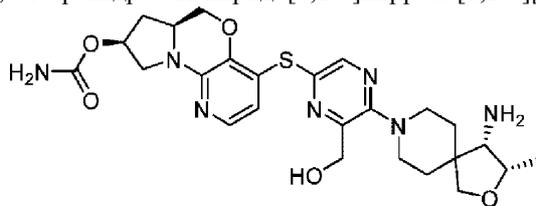


Стадия 1: (6аS,8S)-4-йод-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин-8-ил карбамат.



К перемешиваемому раствору (6аS,8S)-4-йод-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин-8-ола (150,0 мг, 0,472 ммоль, 1,0 эквив) в ДХМ (1,80 мл) добавляют трихлорэтанкарбонил изоцианат (222,08 мг, 1,179 ммоль, 2,5 эквив) по каплям при 5°С, и полученную смесь перемешивают при этой температуре в течение примерно 30 мин. К полученному выше раствору, К₂СО₃ (129,88 мг, 0,940 ммоль, 2,0 эквив) и MeOH (1,80 мл) добавляют при комнатной температуре, и полученную смесь перемешивают в течение дополнительных 6 ч при комнатной температуре. Смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют EtOAc/ПЭ (0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 58,7%).

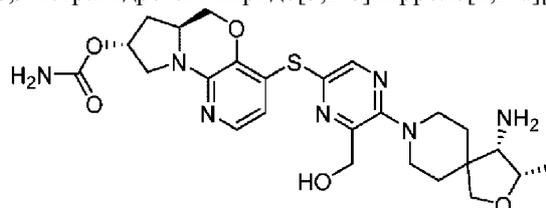
Стадия 2: (6аS,8S)-4-((5-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(гидроксиметил)пиразин-2-ил)тио)-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин-8-ил карбамат.



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутил (2S,4S)-2-(гидроксиметил)-4-(метилсульфонил)пирролидин-1-карбоксилата обработкой, аналогичной той, которая описана в примере 5, стадии 7-8. МС (ЭР, m/z): [M+1]⁺=544,3.

Пример 23

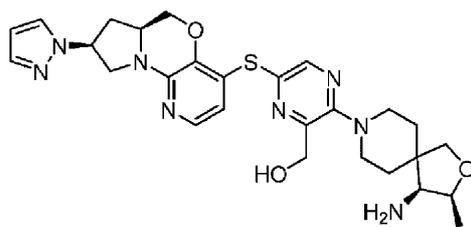
Синтез (6аS,8R)-4-((5-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(гидроксиметил)пиразин-2-ил)тио)-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин-8-ил карбамата.



Указанное в заголовке соединение синтезируют из ((6аS,8R)-4-йод-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин-8-ола как описано в примере 22. МС (ЭР, m/z): [M+1]⁺=544,2.

Пример 24.

Синтез (6-(((6аS,8S)-8-(1Н-пиразол-1-ил)-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]-пирроло[1,2-д][1,4]оксазин-4-ил)тио)-3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)метанола.

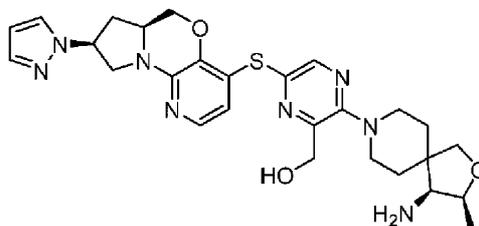


Стадия 1: (6аS,8S)-4-йод-8-(1Н-пиразол-1-ил)-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]-пирроло[1,2-д][1,4]оксазин.



К перемешиваемому раствору пиразола (17,18 мг, 0,252 ммоль, 1,0 эквив) в ДМФ (0,75 мл) добавляют NaH (20,19 мг, 0,505 ммоль, 2,0 эквив, 60%) порциями при 5°C, и полученную смесь перемешивают при 5°C в течение 1 ч. К полученной смеси добавляют (6aS,8R)-4-йод-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-8-ил метансульфонат (100,00 мг, 0,252 ммоль, 1,00 эквив) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивают при 50°C. После охлаждения до 0°C, реакцию гасят добавлением воды и затем экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают водой, насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют EtOAc/ПЭ (0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 64,5%).

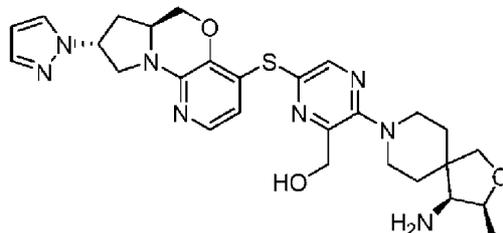
Стадия 2: (6-(((6aS,8S)-8-(1H-пиразол-1-ил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)-3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)метанол.



Указанное в заголовке соединение синтезируют из (6aS,8S)-4-йод-8-(1H-пиразол-1-ил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазина обработкой, такой как описана в примере 5, стадии 7-8. МС (ЭР, m/z): [M+1]⁺=551,3.

Пример 25.

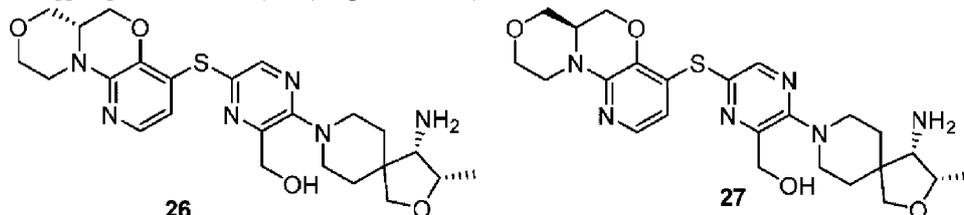
Синтез (6-(((6aS,8R)-8-(1H-пиразол-1-ил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)-3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)метанола.



Указанное в заголовке соединение синтезируют из (6aS,8S)-4-йод-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-8-ила метансульфоната способом, описанным в примере 24. МС (ЭР, m/z): [M+1]⁺=551,3.

Пример 26 и 27.

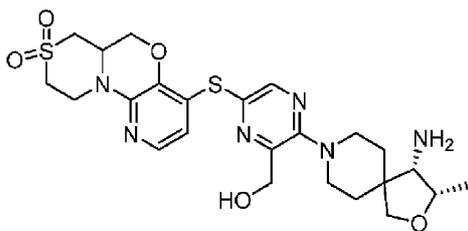
Синтез (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((R)-6a,7,9,10-тетрагидро-6H-[1,4]оксазино[4,3-d]пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанола и (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((S)-6a,7,9,10-тетрагидро-6H-[1,4]оксазино[4,3-d]пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанола.



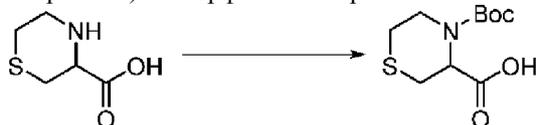
Указанные в заголовке соединения синтезируют обработкой, аналогичной той, которая описана в примере 5, стадии 2-8 с применением трет-бутил 3-(гидроксиетил)морфолин-4-карбоксилата на стадии 2. МС (ЭР, m/z): [M+1]⁺=501,2.

Пример 28.

Синтез 4-((5-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(гидроксиетил)пиразин-2-ил)тио)-6a,7,9,10-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b][1,4]тиазино[4,3-d][1,4]оксазина 8,8-диоксида.

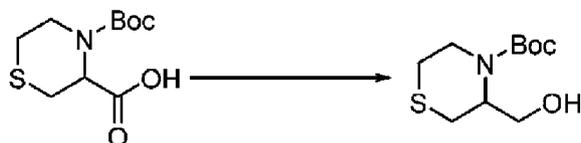


Стадия 1: 4-(трет-бутоксикарбонил)тиоморфолин-3-карбоновая кислота.



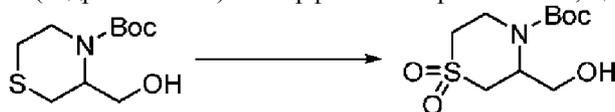
К перемешиваемому раствору тиоморфолин-3-карбоновой кислоты (3000 мг, 20,382 ммоль, 1,00 эквив) и Et_3N (4125 мг, 40,764 ммоль, 2,00 эквив) в ДХМ (50,00 мл) добавляют Boc_2O (6672 мг, 30,57 ммоль, 1,50 эквив) порциями при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере N_2 и затем разбавляют водой и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют ДХМ/MeOH (10/1) с получением указанного в заголовке соединения (3,2 г, 63,5%) в виде светло-желтого масла.

Стадия 2: трет-бутил 3-(гидроксиметил)тиоморфолин-4-карбоксилат.



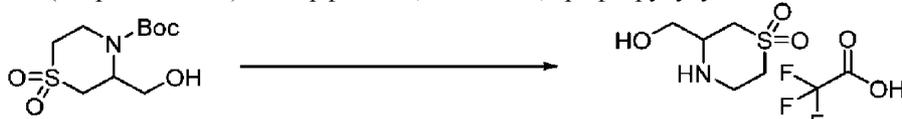
К перемешиваемому раствору 4-(трет-бутоксикарбонил)тиоморфолин-3-карбоновой кислоты (2000 мг, 8,087 ммоль, 1,00 эквив) в ТГФ (20 мл) добавляют 1М BH_3 -ТГФ (16,18 мл, 16,180 ммоль, 2,00 эквив) по каплям при 0°C в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивают в течение 16 ч при 45°C в атмосфере N_2 и затем гасят MeOH при 0°C . Полученную смесь концентрируют в вакууме, и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют ДХМ/MeOH (10/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 95,4%) в виде светло-желтого масла.

Стадия 3: трет-бутил 3-(гидроксиметил)тиоморфолин-4-карбоксилат 1,1-диоксид.



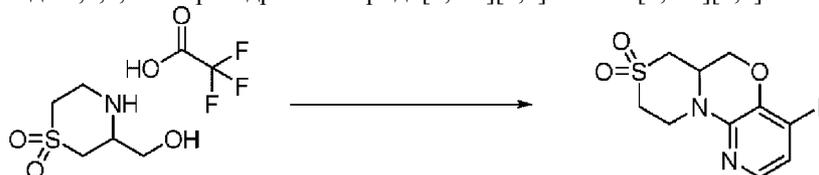
Раствор трет-бутил 3-(гидроксиметил)тиоморфолин-4-карбоксилата (500 мг, 2,143 ммоль, 1,00 эквив) и м-ХПБК (77%, 851 мг, 3,78 ммоль, 1,77 эквив) в ДХМ (10 мл) перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Реакцию гасят насыщенным NaHCO_3 (5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным NaHCO_3 , сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют ДХМ/MeOH (10/1) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 70,4%) в виде светло-желтого масла.

Стадия 4: 3-(гидроксиметил)тиоморфолин 1,1-диоксид; трифтороуксусная кислота.



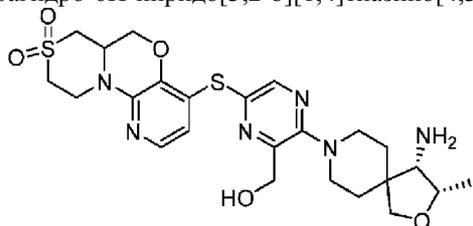
К перемешиваемому раствору трет-бутил 3-(гидроксиметил)тиоморфолин-4-карбоксилата 1,1-диоксида (180 мг, 0,678 ммоль, 1,00 эквив) в ДХМ (5,0 мл) добавляют ТФК (3,868 г, 33,921 ммоль, 50,00 эквив) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 89,74%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5: 4-йод-6а,7,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б][1,4]тиазино[4,3-д][1,4]оксазин 8,8-диоксид.



К перемешиваемому раствору 3-(гидроксиметил)тиоморфолина 1,1-диоксида трифторуксусной кислоты (180 мг, 0,645 ммоль, 1,00 эквив) и 2-фтор-4-йодпиридин-3-ола (154 мг, 0,645 ммоль, 1,00 эквив) в толуоле (3,0 мл) добавляют PPh_3 (254 мг, 0,967 ммоль, 1,50 эквив) и DEAD (168 мг, 0,967 ммоль, 1,50 эквив) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 16 ч при 60°C в атмосфере азота и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ПЭ/ЕтОАс 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 19,1%) в виде светло-желтого твердого вещества.

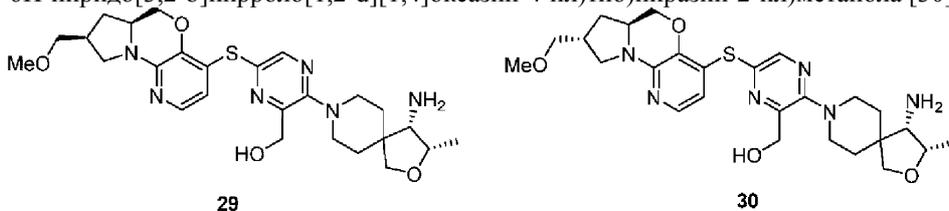
Стадия 6: 4-((5-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(гидроксиметил)-пиразин-2-ил)тио)-6а,7,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б][1,4]тиазино[4,3-д][1,4]оксазин 8,8-диоксид.



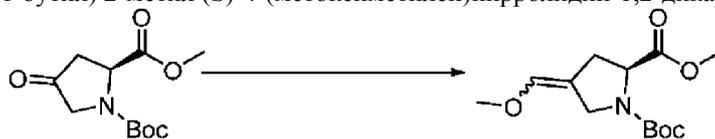
Указанные в заголовке соединения синтезируют обработкой, аналогичной той, которая описана в примере 5, стадии 7-8 с применением 4-йод-6а,7,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б][1,4]тиазино[4,3-д][1,4]оксазина 8,8-диоксида на стадии 7. МС (ЭР, m/z): $[\text{M}+1]^+ = 549,2$.

Пример 29 и 30.

Синтез 3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8S)-8-(метоксиметил)-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанола [29] и 3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8R)-8-(метоксиметил)-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанола [30].

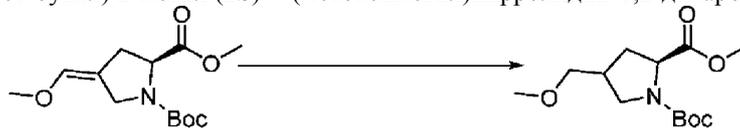


Стадия 1: 1-(трет-бутил) 2-метил (S)-4-(метоксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат.



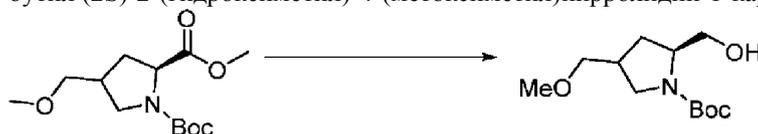
К перемешиваемой смеси 1-(трет-бутил) 2-метил (S)-4-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (4,00 г, 16,443 ммоль, 1,00 эквив) и K_2CO_3 (1,50 г, 10,853 ммоль, 0,66 эквив) в MeOH (80,0 мл) добавляют диметил (1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (9,48 г, 49,330 ммоль, 3,00 эквив) при 0°C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 12 ч при комнатной температуре, реакционную смесь выливают в воду, и полученную смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют ПЭ/ЕтОАс (3:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,45 г, 32,5%) в виде светло-желтого масла.

Стадия 2: 1-(трет-бутил) 2-метил (2S)-4-(метоксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат.



К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (S)-4-(метоксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (1,45 г, 5,344 ммоль, 1,00 эквив) и 10% Pd/C (145 мг) в MeOH (20,0 мл) добавляют MgO (220 мг, 5,46 ммоль, 1,02 эквив) при комнатной температуре в атмосфере водорода. После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре, полученную смесь фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,35 г, 92,42%) в виде светло-желтого масла, которое применяют сразу на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 3: трет-бутил (2S)-2-(гидроксиметил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат.



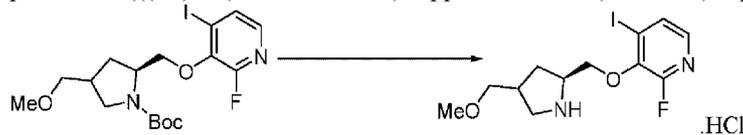
К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (2S)-4-(метоксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (180 мг, 0,659 ммоль, 1,00 эквив) в ТГФ (4,0 мл) добавляют LiAlH_4 (37 мг, 0,975 ммоль, 1,50 эквив) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре, полученную смесь разбавляют ДХМ и гасят водой при 0°C. После фильтрации, фильтровальную лещку промывают ДХМ. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют ПЭ/ЕтОАс (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 55,7%) в виде светло-желтого масла.

Стадия 4: трет-бутил (2S)-2-(((2-фтор-4-йодпиридин-3-ил)окси)метил)-4-(метоксиметил)-пирролидин-1-карбоксилат.



К перемешиваемому раствору трет-бутил (2S)-2-(гидроксиметил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (90 мг, 0,367 ммоль, 1,00 эквив) и 2-фтор-4-йодпиридин-3-ола (88 мг, 0,367 ммоль, 1,00 эквив) в ТГФ (2,00 мл) добавляют PPh_3 (144 мг, 0,550 ммоль, 1,50 эквив) и DEAD (96 мг, 0,55 ммоль, 1,50 эквив) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания в течение 16 ч при комнатной температуре, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют ЕтОАс/ПЭ (0-60%) с получением указанного в заголовке соединения (115 мг, 67,2%) в виде светло-желтого масла.

Стадия 5: 2-фтор-4-йод-3-(((2S)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил)метокси)пиридин хлороводород.



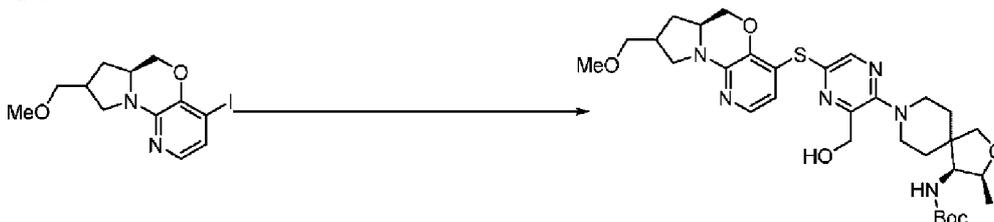
К перемешиваемому раствору трет-бутил (2S)-2-(((2-фтор-4-йодпиридин-3-ил)окси)метил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (115 мг, 0,247 ммоль, 1,00 эквив) в диоксане (1,0 мл) добавляют HCl (4,0 М в диоксане, 0,62 мл, 2,48 ммоль, 10,00 эквив) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 5 ч при комнатной температуре, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, неочищенное) в виде светло-желтого твердого вещества, которое применяют сразу на следующей стадии без дальнейшей очистки. МС (ЭР, m/z): $[\text{M}+1]^+=367,0$.

Стадия 6: (6aS)-4-йод-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин.



К перемешиваемому раствору 2-фтор-4-йод-3-(((2S,4S)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил)-метокси)пиридина хлороводорода (110 мг, 0,273 ммоль, 1,00 эквив) в ЕтОН (3,0 мл) добавляют K_2CO_3 (208 мг, 1,50 ммоль, 5,51 эквив) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 ч при 60°C, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют ЕтОАс/ПЭ (0-60%) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 2 стадии, 93,5%) в виде светло-желтого масла.

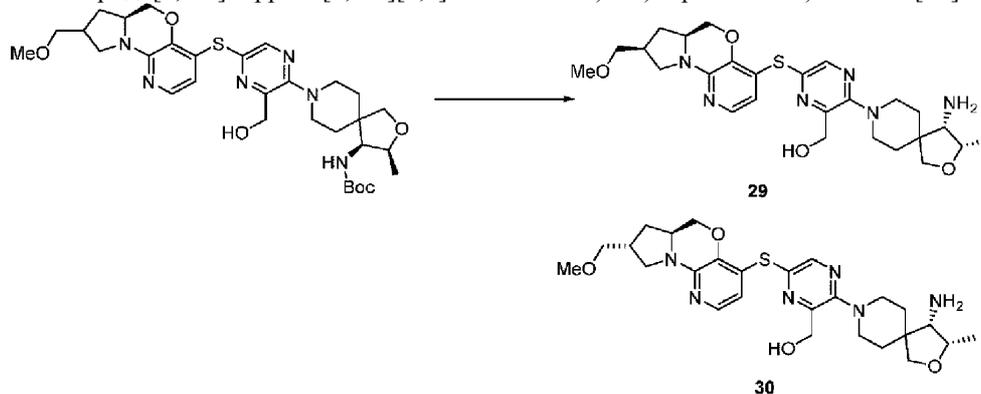
Стадия 7: трет-бутил ((3S,4S)-8-(3-(гидроксиметил)-5-(((6aS)-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-4-ил)карбамат.



К перемешиваемой смеси (6aS)-4-йод-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазина (80 мг, 0,231 ммоль, 1,00 эквив), 5-((3S,4S)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(гидроксимиетил)пиазин-2-тиолат натрия (100 мг, 0,231 ммоль,

1,0 эквив), Pd₂(dba)₃ (63 мг, 0,069 ммоль, 0,30 эквив) и Ксантофос (40 мг, 0,069 ммоль, 0,30 эквив) в диоксане (1,50 мл) добавляют DIEA (90 мг, 0,693 ммоль, 3,00 эквив) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания в течение 1 ч при 80°C, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют MeOH/ДХМ (0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 75,7%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 8: (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8S)-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)-пиазин-2-ил)метанол [29] и (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8R)-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)метанол [30].

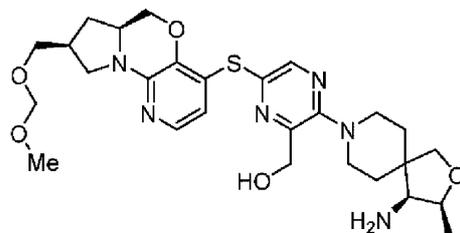


К перемешиваемому раствору трет-бутил ((3S,4S)-8-(3-(гидроксиметил)-5-(((6aS,8S)-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)-пиазин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-4-ил)карбамата (70,00 мг, 0,111 ммоль, 1,00 эквив) в ДХМ (1,0 мл) добавляют ТФК (0,20 мл, 2,61 ммоль, 23,5 эквив) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают преп-ВЭЖХ с получением 50 мг неочищенного продукта.

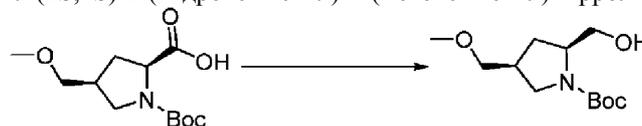
Неочищенный продукт (50 мг) затем очищают хиральной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения [29] (9,9 мг, 16,8%), МС (ЭР, m/z): [M+1]⁺=529,3 и [30] (5,5 мг, 9,4%), МС (ЭР, m/z): [M+1]⁺=529,3; в виде белого твердого вещества.

Пример 31.

Синтез (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8S)-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)метанола.

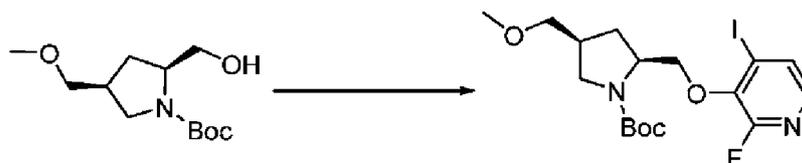


Стадия 1: трет-бутил (2S,4S)-2-(гидроксиметил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат.



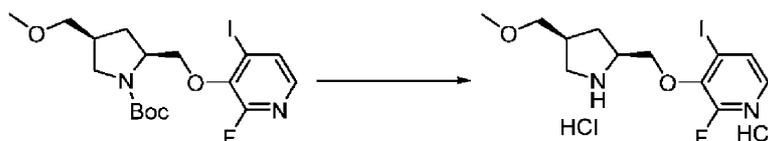
К перемешиваемому раствору (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (180 г, 694,171 ммоль, 1,00 эквив) в ТГФ (1,8 л) добавляют ВН₃-Ме₂S (173,00 мл, 1824,073 ммоль, 2,63 эквив) по каплям при 0°C в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакцию гасят MeOH (200 мл) при 0°C, и полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют ПЭ/EA (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (160 г, 94%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2: трет-бутил (2S,4S)-2-(((2-фтор-4-йодпиридин-3-ил)окси)метил)-4-(метоксиметил)-пирролидин-1-карбоксилат.



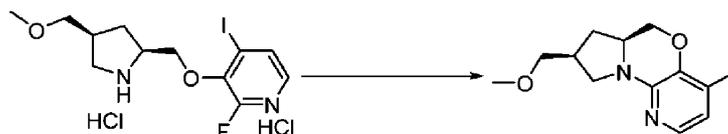
К перемешиваемому раствору трет-бутил (2S,4S)-2-(гидроксиметил)-4-(метоксиметил)-пирролидин-1-карбоксилата (7,0 г, 28,534 ммоль, 1,00 эквив), 2-фтор-4-йодпиридин-3-ола (6,8 г, 28,534 ммоль, 1,00 эквив) и PPh_3 (11,2 г, 42,7 ммоль, 1,50 эквив) в ТГФ (140,00 мл) добавляют DEAD (7,5 г, 43 ммоль, 1,5 эквив) по каплям при кт в атмосфере N_2 , и полученную смесь перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют ПЭ/EA (5/1), с получением указанного в заголовке соединения (11,5 г, 86,4%) в виде светло-желтого масла.

Стадия 3: 2-фтор-4-йод-3-(((2S,4S)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил)метокси)пиридин дигидрохлорид.



Раствор трет-бутил (2S,4S)-2-(((2-фтор-4-йодпиридин-3-ил)окси)метил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (11,5 г, 24,663 ммоль, 1,00 эквив) в 1,4-диоксане (20,0 мл) и 4,0 М HCl в 1,4-диоксане (50,0 мл) перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (14 г, неочищенный) в виде светло-желтого масла, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 4: (6aS,8S)-4-йод-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин.



Смесь неочищенного 2-фтор-4-йод-3-(((2S,4S)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил)-метокси)пиридина дигидрохлорида (14,0 г, 31,88 ммоль, 1,00 эквив) и K_2CO_3 (15,9 г, 115 ммоль, 3,6 эквив) в EtOH (280,0 мл) перемешивают в течение 3 ч при 60°C . После охлаждения до кт, полученную смесь фильтруют и фильтровальную лепешку промывают EtOAc . Объединенный фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют ПЭ/EA (2/1), с получением указанного в заголовке соединения (6,6 г, 2 стадии, 77%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 5: ((6aS,8S)-4-йод-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-8-ил)-метанол.



К перемешиваемой смеси ((6aS,8S)-4-йод-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазина (250 мг, 0,722 ммоль, 1,00 эквив) и NaI (357 мг, 2,383 ммоль, 3,3 эквив) в CH_3CN (5,00 мл) добавляют SiCl_4 (405 мг, 2,383 ммоль, 3,30 эквив) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 80°C в атмосфере азота. Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой и pH раствора доводят до pH=8 насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Полученную смесь экстрагируют ДХМ, и органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют ПЭ/ EtOAc (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 83,4%) в виде желтого твердого вещества.

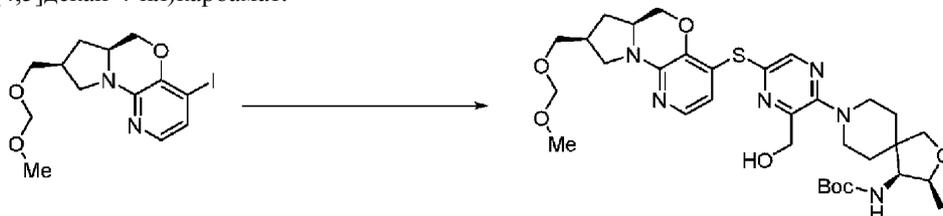
Стадия 6: (6aS,8S)-4-йод-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин.



К перемешиваемому раствору ((6aS,8S)-4-йод-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-

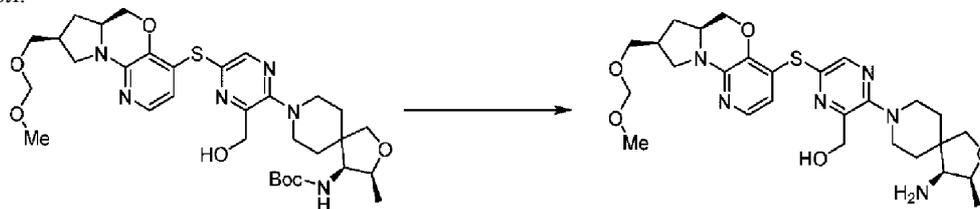
d][1,4]оксазин-8-ил)метанола (75 мг, 0,226 ммоль, 1,00 эквив) и DIEA (88 мг, 0,68 ммоль, 3,0 эквив) в ДХМ (3,75 мл) добавляют бром(метокси)метан (85 мг, 0,68 ммоль, 3,0 эквив) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционный раствор очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют ПЭ/ЕтОАс (1:1), с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, 76,5%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 7: трет-бутил ((3S,4S)-8-(3-(гидроксиметил)-5-(((6aS,8S)-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-4-ил)карбамат.



К перемешиваемой смеси 5-(((3S,4S)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(гидроксиметил)пиразин-2-тио)лата натрия (55 мг, 0,127 ммоль, 1,00 эквив), (6aS,8S)-4-йод-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазина (48 мг, 0,128 ммоль, 1 эквив) и Ксантфос (22 мг, 0,038 ммоль, 0,30 эквив) в диоксане (2,0 мл) добавляют DIEA (82 мг, 0,63 ммоль, 5 эквив) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (35 мг, 0,038 ммоль, 0,30 эквив) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 80°C в атмосфере азота и затем разбавляют водой и экстрагируют ЕтОАс. Органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют ДХМ/МеОН (10:1), с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 53,8%) в виде коричневого твердого вещества.

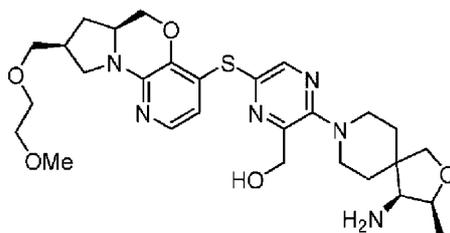
Стадия 8: (3-(((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8S)-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанол.



К перемешиваемому раствору трет-бутил ((3S,4S)-8-(3-(гидроксиметил)-5-(((6aS,8S)-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-4-ил)карбамата (35 мг, 0,053 ммоль, 1,00 эквив) в ДХМ (1,80 мл) добавляют по каплям ТФК (0,15 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре и затем подщелачивают до pH=8 водн. раствором гидроксида аммония. Органический растворитель удаляют в вакууме, и остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, 23,6%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭР, m/z): $[\text{M}+1]^+=559,3$.

Пример 32.

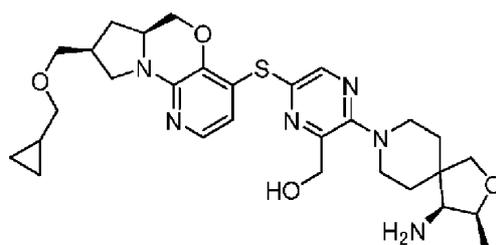
Синтез (3-(((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8S)-8-((2-метоксиэтокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанола.



Указанное в заголовке соединение синтезируют обработкой аналогично той, которая описана в примере 31, стадии 6-8 с применением 1-бром-2-метоксиэтана на стадии 6. МС (ЭР, m/z): $[\text{M}+1]^+=573,3$.

Пример 33.

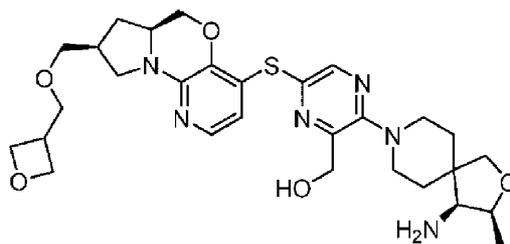
Синтез (3-(((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8S)-8-((циклопропилметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанола.



Указанное в заголовке соединение синтезируют обработкой аналогично той, которая описана в примере 31, стадии 6-8 с применением (бромметил)циклопропана на стадии 6. МС (ЭР, m/z): $[M+1]^+ = 569,3$.

Пример 34.

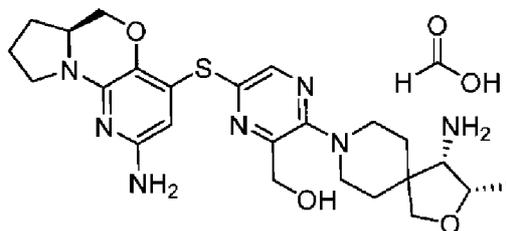
Синтез (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8S)-8-((оксетан-3-илметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанола.



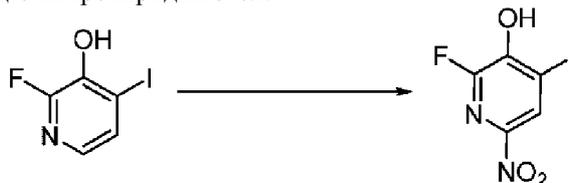
Указанное в заголовке соединение синтезируют обработкой аналогично той, которая описана в примере 31, стадии 6-8 с применением 3-(бромметил)оксетана на стадии 6. МС (ЭР, m/z): $[M+1]^+ = 585,3$.

Пример 35.

Синтез муравьиной кислоты; (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((S)-2-амино-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанола.

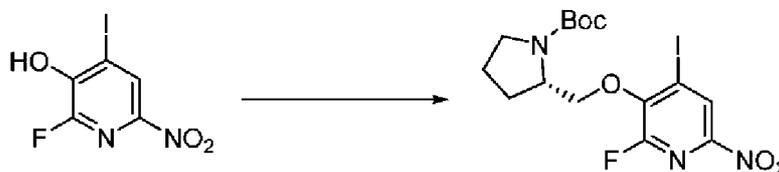


Стадия 1: 2-фтор-4-йод-6-нитропиридин-3-ол.



К перемешиваемому раствору 2-фтор-4-йодпиридин-3-ола (100 мг, 0,418 ммоль, 1,00 эквив) и Vu_4NNO_3 (191 мг, 0,628 ммоль, 1,50 эквив) в ДХМ (2,0 мл) добавляют ТФКА (0,10 мл, 0,595 ммоль, 1,42 эквив) по каплям при 0°C в атмосфере азота, и полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C. Реакцию гасят насыщенным NH_4Cl (водн.) при 0°C, и полученную смесь экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют ПЭ/EtOAc (5:1), с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 8,4%) в виде желтого твердого вещества.

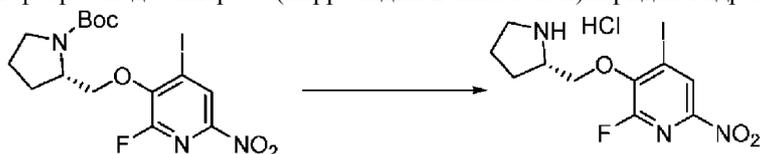
Стадия 2: трет-бутил (S)-2-(((2-фтор-4-йод-6-нитропиридин-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат.



К перемешиваемому раствору 2-фтор-4-йод-6-нитропиридин-3-ола (170 мг, 0,599 ммоль, 1,00 эквив), трет-бутил(2S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (180 мг, 0,898 ммоль, 1,50 эквив) и

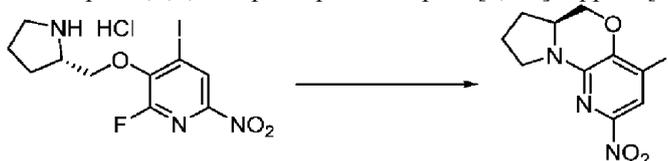
PPh_3 (235 мг, 0,9 ммоль, 1,5 эквив) в ТГФ (2 мл) добавляют DIAD (181 мг, 0,9 ммоль, 1,5 эквив) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 60°C в атмосфере азота и затем гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc, и объединенные органические слои промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют EtOAc/ПЭ (0-30%) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 17,9%) в виде желтого масла.

Стадия 3: (S)-2-фтор-4-йод-6-нитро-3-(пирролидин-2-илметокси)пиридин гидрохлорид.



В 8 мл герметично закрытую пробирку добавляют трет-бутил (S)-2-(((2-фтор-4-йод-6-нитропиридин-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (50 мг, 0,107 ммоль, 1,00 эквив) и раствор 4 М HCl в 1,4-диоксане (0,50 мл, 2,0 ммоль, 18,69 эквив) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют с Et_2O с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (30 мг) в виде желтого масла, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

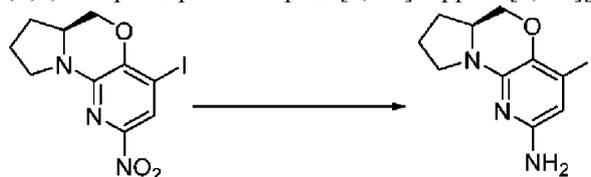
Стадия 4: (S)-4-йод-2-нитро-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин.



В 8 мл герметично закрытую пробирку добавляют (S)-2-фтор-4-йод-6-нитро-3-(пирролидин-2-илметокси)пиридин гидрохлорид (30 мг, неочищенный), K_2CO_3 (34 мг, 0,246 ммоль) и EtOH (0,30 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 60°C и затем охлаждают до комнатной температуры.

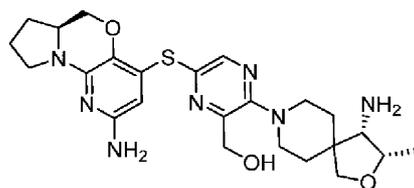
Полученную смесь экстрагируют EtOAc, и объединенные органические слои промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют ПЭ/EtOAc (5:1) с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 2 стадии, 34,6%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 5: (S)-4-йод-2-нитро-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин-2-амин.



Смесь (S)-4-йод-2-нитро-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазина (13 мг, 0,037 ммоль, 1,0 эквив), NH_4Cl (4 мг, 0,075 ммоль, 2,0 эквив) и Fe (4 мг, 0,075 ммоль, 2,0 эквив) в EtOH (0,10 мл) и H_2O (0,10 мл) перемешивают в течение 2 ч при 60°C. Смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Фильтровальную лепешку промывают EtOAc, и фильтрат промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют EtOAc/ПЭ (0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (9 мг, 75,8%) в виде желтого твердого вещества.

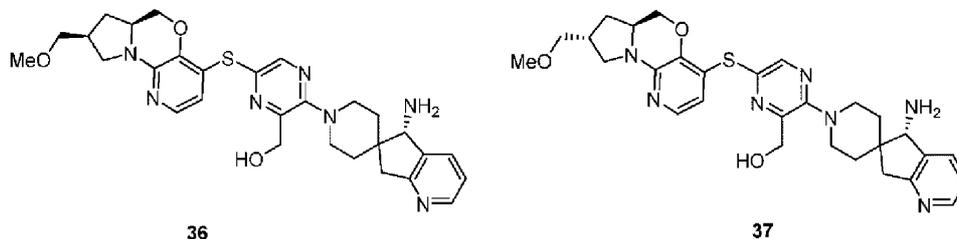
Стадия 6: муравьиная кислота; (3-(((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((S)-2-амино-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин-4-ил)тио)пирразин-2-ил)метанол.



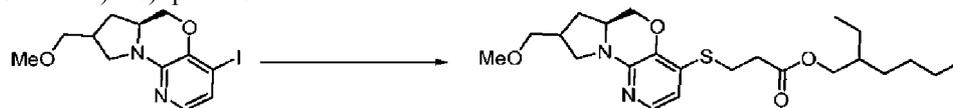
Указанное в заголовке соединение синтезируют обработкой аналогично той, которая описана в примере 5, стадии 7-8 с применением (S)-4-йод-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин-2-амина на стадии 7. МС (ЭР, m/z): $[M+1]^+=500,3$.

Пример 36 и 37.

Синтез (3-((S)-5-амино-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-ил)-6-(((6aS,8S)-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)метанола [36] и (3-((S)-5-амино-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-ил)-6-(((6aS,8R)-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)метанола [37].

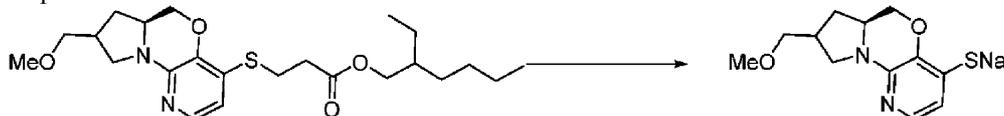


Стадия 1: 2-этилгексил 3-(((6aS)-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пропаноат.



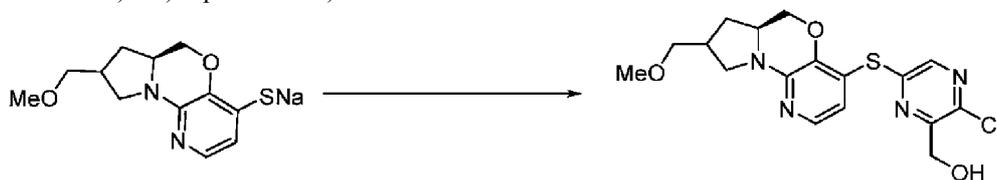
К перемешиваемой смеси (6aS)-4-йод-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазина (500 мг, 1,444 ммоль, 1,00 эквив), 2-этилгексила 3-сульфанилпропаноата (378 мг, 1,733 ммоль, 1,20 эквив), Pd₂(dba)₃ (130 мг, 0,142 ммоль, 0,10 эквив) и Ксантфос (85 мг, 0,147 ммоль, 0,10 эквив) в 1,4-диоксане (7,5 мл) добавляют DIEA (560 мг, 4,333 ммоль, 3,00 эквив) при комнатной температуре в атмосфере азота, и полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 85°C. После охлаждения до кт, реакцию гасят водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют EtOAc/ПЭ (0-60%), с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 79,3%) в виде светло-желтого масла.

Стадия 2: (6aS)-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-тиолат натрия.



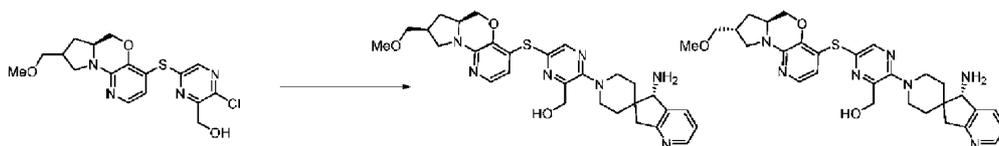
К перемешиваемому раствору 2-этилгексила 3-(((6aS)-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пропаноата (500 мг, 1,145 ммоль, 1,00 эквив) в MeOH (10,0 мл) добавляют NaOMe (68 мг, 1,260 ммоль, 1,10 эквив) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 5 ч при комнатной температуре, реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток растирают с Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 70%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: (3-хлор-6-(((6aS)-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)метанол.



К перемешиваемой смеси (6aS)-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-тиолат натрия (100 мг, 0,365 ммоль, 1,00 эквив), (6-бром-3-хлорпиазин-2-ил)метанола (90 мг, 0,40 ммоль, 1,10 эквив), Pd₂(dba)₃ (33 мг, 0,036 ммоль, 0,10 эквив) и Ксантфос (21 мг, 0,036 ммоль, 0,10 эквив) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляют DIEA (141 мг, 1,09 ммоль, 3,0 эквив) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания в течение 2 ч при 85°C, реакционную смесь концентрируют в вакууме, и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют EtOAc/ПЭ (0-60%), с получением указанного в заголовке соединения (105 мг, 72,9%) в виде светло-желтого масла.

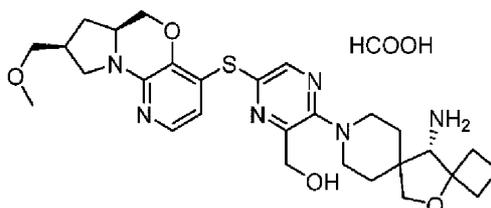
Стадия 4: (3-((S)-5-амино-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-ил)-6-(((6aS,8S)-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)метанол и (3-((S)-5-амино-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-ил)-6-(((6aS,8R)-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)метанол.



К перемешиваемой смеси (3-хлор-6-(((6aS)-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)метанола (50 мг, 0,127 ммоль, 1,00 эквив) и (S)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина тригидрохлорида (50 мг, 0,159 ммоль, 1,25 эквив) в АЦН (2,0 мл) добавляют DIEA (82 мг, 0,63 ммоль, 5,0 эквив) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 48 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь фильтруют, и фильтровальную лепешку промывают MeOH и объединенный фильтрат концентрируют и остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. МС (ЭР, m/z): $[M+1]^+ = 562,3$.

Пример 38.

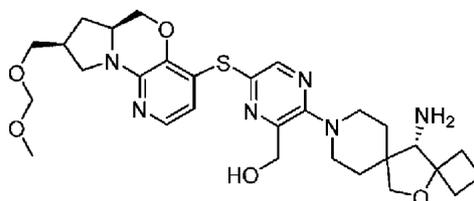
Синтез (3-((S)-5-амино-13-окса-9-азадиспиро[3,1,56,24]тридекан-9-ил)-6-(((6aS,8S)-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)метанола.



Раствор (3-хлор-6-(((6aS,8S)-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)метанола (35 мг, 0,089 ммоль, 1,00 эквив), (S)-13-окса-9-азадиспиро[3,1,5⁶,2⁴]тридекан-5-амина дигидрохлорида (29 мг, 0,106 ммоль, 1,20 эквив) и DIEA (57 мг, 0,443 ммоль, 5,00 эквив) в CH₃CN (0,56 мл) перемешивают в течение 16 ч при 80°C. Реакционную смесь очищают преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (9,8 мг, 18,4%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭР, m/z): $[M+1]^+ = 555,2$.

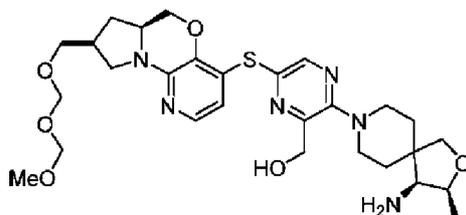
Пример 39 и 40.

Синтез (3-((S)-5-амино-13-окса-9-азадиспиро[3,1,56,24]тридекан-9-ил)-6-(((6aS,8S)-8-(метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)метанола [39].



Указанное в заголовке соединение синтезируют обработкой аналогично той, которая описана в примерах 36 и 37, из (6aS,8S)-4-йод-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазина и (S)-13-окса-9-азадиспиро[3,1,5⁶,2⁴]тридекан-5-амина дигидрохлорида. МС (ЭР, m/z): $[M+1]^+ = 585,3$.

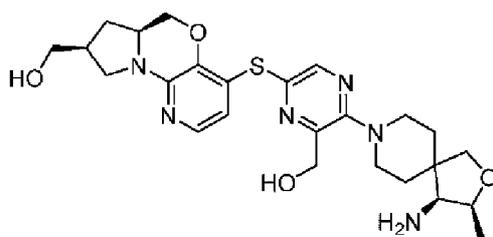
(3-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8S)-8-((метоксиметокси)метокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)метанол [40]



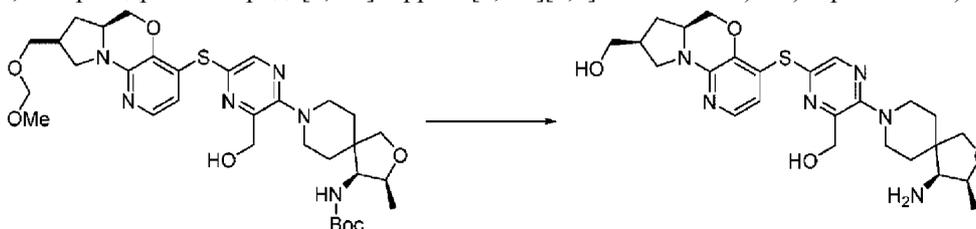
выделяют в качестве побочного продукта.

Пример 41.

Синтез (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8S)-8-(гидроксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)метанола.



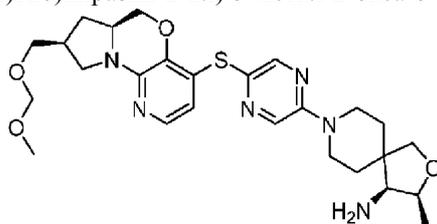
Стадия 1: (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8S)-8-(гидроксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазирин-2-ил)метанол.



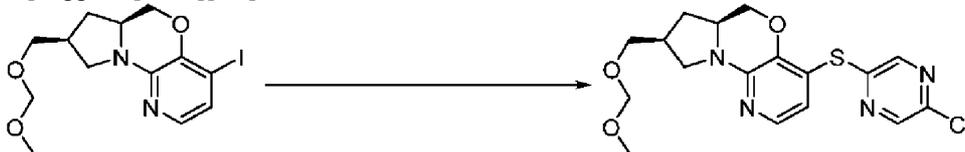
Во время синтеза пример 31, соединение 42 также выделяют в качестве побочного продукта. МС (ЭР, m/z): $[M+1]^+ = 515,3$.

Пример 42.

Синтез (3S,4S)-8-(5-(((6aS,8S)-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазирин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-4-амина.

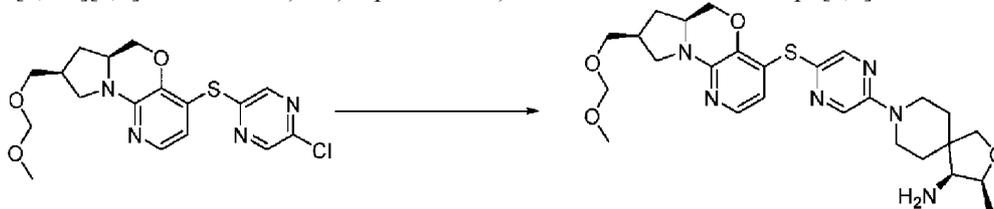


Стадия 1: (6aS,8S)-4-((5-хлорпиазирин-2-ил)тио)-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин.



Смесь (6aS,8S)-4-йод-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазина (90 мг, 0,239 ммоль, 1,00 эквив), 5-хлорпиазирин-2-тиолат натрия (61 мг, 0,36 ммоль, 1,51 эквив) (см. WO 2016/203406), $Pd_2(dba)_3$ (22 мг, 0,024 ммоль, 0,10 эквив), Ксантофос (14 мг, 0,024 ммоль, 0,10 эквив) и DIEA (93 мг, 0,72 ммоль, 3,0 эквив) в ТГФ (2 мл) перемешивают в течение 0,5 ч при 60°C в атмосфере азота. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (93 мг, 98,5%) в виде коричневого масла. МС (ЭР, m/z): $[M+1]^+ = 395,2$.

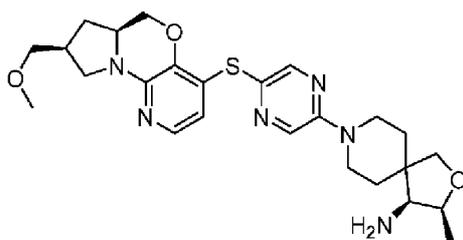
Стадия 2: (3S,4S)-8-(5-(((6aS,8S)-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазирин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-4-амин.



Раствор (6aS,8S)-4-((5-хлорпиазирин-2-ил)тио)-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазина (40 мг, 0,101 ммоль, 1,00 эквив), (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-4-амина дигидрохлорида (42 мг, 0,173 ммоль, 1,70 эквив) и DIEA (65 мг, 0,50 ммоль, 5,00 эквив) в CH_3CN (0,40 мл) перемешивают в течение 16 ч при 100°C. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 29,9%) в виде беловатого твердого вещества. МС (ЭР, m/z): $[M+1]^+ = 529,3$.

Пример 43.

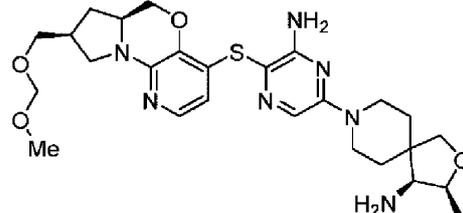
Синтез (3S,4S)-8-(5-(((6aS,8S)-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазирин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-4-амина.



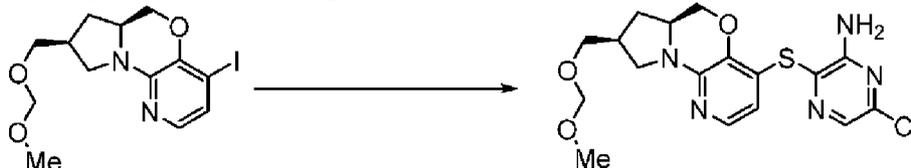
Указанное в заголовке соединение синтезируют обработкой аналогично той, которая описана в примере 42. МС (ЭР, m/z): $[M+1]^+$ =499,3.

Пример 44.

Синтез (3S,4S)-8-(6-амино-5-(((6aS,8S)-8-((метоксиметокси)метил)-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-в]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин-4-ил)тио)пипразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-4-амина.

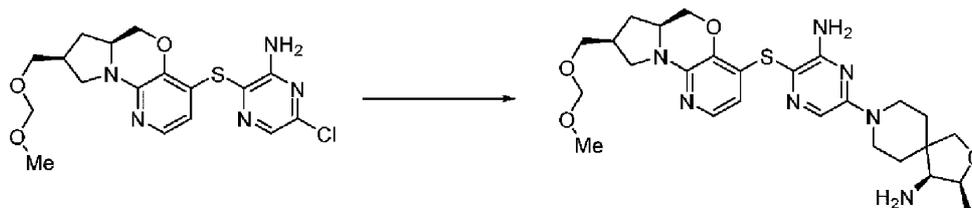


Стадия 1: 6-хлор-3-(((6aS,8S)-8-((метоксиметокси)метил)-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-в]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин-4-ил)тио)пипразин-2-амин.



Смесь (6aS,8S)-4-йод-8-(((метоксиметокси)метил)-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-в]пирроло[1,2-д][1,4]оксазина (90,00 мг, 0,239 ммоль, 1,00 эквив), 3-амино-5-хлорпипразин-2-тиолат натрия (60 мг, 0,359 ммоль, 1,5 эквив) (см. WO 2015/107494), Pd₂(dba)₃ (22 мг, 0,024 ммоль, 0,1 эквив), Ксантфос (14 мг, 0,024 ммоль, 0,1 эквив) и DIEA (93 мг, 0,72 ммоль, 3,0 эквив) в ТГФ (2,00 мл) перемешивают в течение 0,5 ч при 60°C в атмосфере азота. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле и с получением указанного в заголовке соединения (93 мг, 98,9%) в виде коричневого масла.

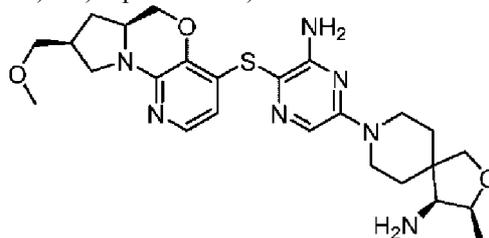
Стадия 2: (3S,4S)-8-(6-амино-5-(((6aS,8S)-8-((метоксиметокси)метил)-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-в]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин-4-ил)тио)пипразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-4-амин.



Раствор 6-хлор-3-(((6aS,8S)-8-((метоксиметокси)метил)-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-в]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин-4-ил)тио)пипразин-2-амина (40 мг, 0,1 ммоль, 1,00 эквив), (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-4-амина дигидрохлорида (42 мг, 0,17 ммоль, 1,76 эквив) и DIEA (65 мг, 0,5 ммоль, 5,1 эквив) в CH₃CN (0,40 мл) перемешивают в течение 16 ч при 100°C. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 30%) в виде беловатого твердого вещества. МС (ЭР, m/z): $[M+1]^+$ =544,3.

Пример 45.

Синтез (3S,4S)-8-(6-амино-5-(((6aS,8S)-8-((метоксиметил)-6а,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиридо[3,2-в]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин-4-ил)тио)пипразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-4-амина.

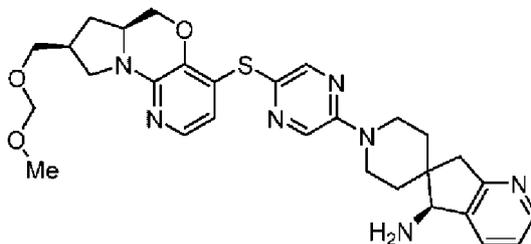


Указанное в заголовке соединение синтезируют обработкой аналогично той, которая описана в

примере 44. МС (ЭР, m/z): $[M+1]^+=514,3$.

Пример 46.

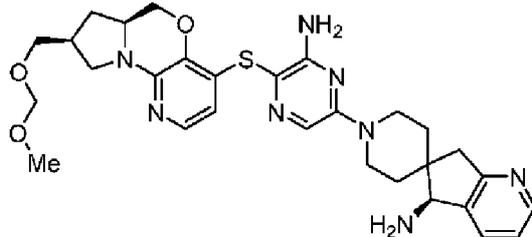
Синтез (S)-1'-5-(((6aS,8S)-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина.



Раствор (6aS,8S)-4-((5-хлорпиазин-2-ил)тио)-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазина (40 мг, 0,10 ммоль, 1,0 эквив), (S)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина тригидрохлорида (48 мг, 0,15 ммоль, 1,5 эквив) и DIEA (65 мг, 0,50 ммоль, 5,00 эквив) в CH_3CN (0,40 мл) перемешивают в течение 16 ч при $100^\circ C$. Реакционный раствор очищают преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (12,0 мг, 21,2%) в виде беловатого твердого вещества, МС (ЭР, m/z): $[M+1]^+=562,3$.

Пример 47.

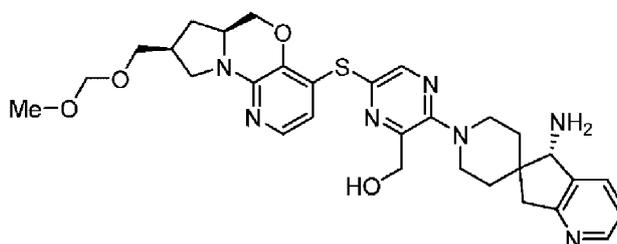
Синтез (S)-1'-6-амино-5-(((6aS,8S)-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина.



Раствор 6-хлор-3-(((6aS,8S)-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-амина (40 мг, 0,098 ммоль, 1,00 эквив), (S)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина тригидрохлорида (46 мг, 0,147 ммоль, 1,50 эквив) и DIEA (63 мг, 0,487 ммоль, 5,0 эквив) в CH_3CN (0,40 мл) перемешивают в течение 16 ч при $100^\circ C$. Реакционный раствор очищают преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (16,0 мг, 28,4%) в виде беловатого твердого вещества. МС (ЭР, m/z): $[M+1]^+=577,3$.

Пример 48.

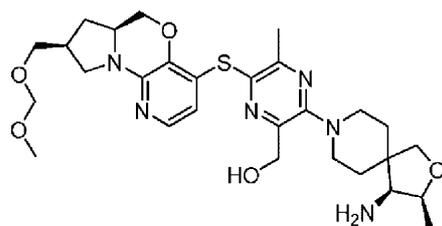
Синтез (3-((S)-5-амино-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-ил)-6-(((6aS,8S)-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)метанола.



К перемешиваемому раствору (S)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина тригидрохлорида (28 мг, 0,09 ммоль, 1,53 эквив) и DIEA (38 мг, 0,294 ммоль, 5,0 эквив) в АЦН (0,5 мл) добавляют (3-хлор-6-(((6aS,8S)-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)метанол (25 мг, 0,059 ммоль, 1,00 эквив) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при $100^\circ C$, и смесь охлаждают до комнатной температуры. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (6,5 мг, 18,67%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭР, m/z): $[M+1]^+=592,3$.

Пример 49.

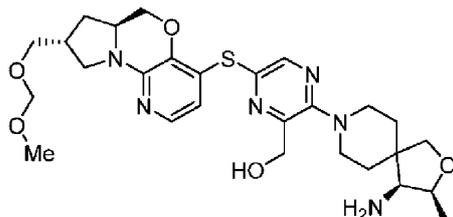
Синтез (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8S)-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)-5-метилпиазин-2-ил)метанола.



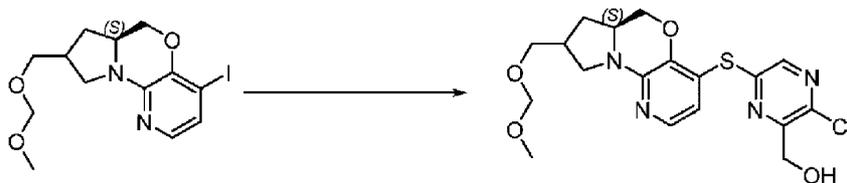
Указанное в заголовке соединение синтезируют обработкой аналогично той, которая описана в примере 31. МС (ЭР, m/z): $[M+1]^+ = 573,3$.

Пример 50.

Синтез 3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8R)-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)метанола.

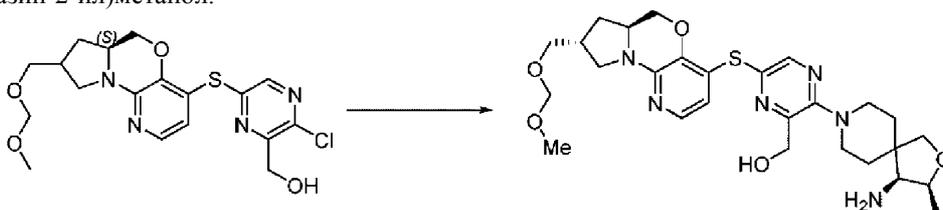


Стадия 1: 3-хлор-6-(((6aS)-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)метанола.



В смесь (6aS)-4-йод-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазина (1,00 г, 2,658 ммоль, 1,00 эквив) и 5-хлор-6-(гидроксиметил)пиазин-2-тиолата натрия (0,78 г, 3,93 ммоль, 1,48 эквив) в ТГФ (10,00 мл) добавляют Ксантофос (0,15 г, 0,26 ммоль, 0,10 эквив) и DIEA (1,02 г, 7,892 ммоль, 2,97 эквив) при комнатной температуре. $Pd_2(dba)_3$ (0,12 г, 0,13 ммоль, 0,05 эквив) затем добавляют в раствор в атмосфере азота, и полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 60°C в атмосфере азота. Полученную смесь охлаждают до кт и фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют ПЭ/EA (0~100%) с получением продукта (790 мг, 69,9%).

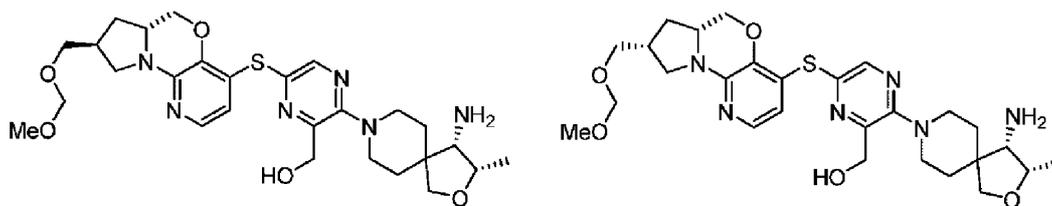
Стадия 2: 3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aS,8R)-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)метанола.



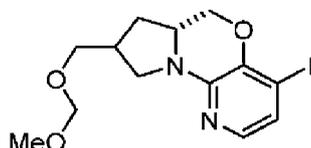
В смесь (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-4-амина дигидрохлорида (730 мг, 3,002 ммоль, 1,72 эквив) и DIEA (1,30 г, 10,06 ммоль, 5,77 эквив) в АЦН (5 мл) добавляют 3-хлор-6-(((6aS)-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)метанола (740 мг, 1,742 ммоль, 1,00 эквив) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 16 ч при 60°C в атмосфере азота и затем очищают преп-ВЭЖХ и хиральной ВЭЖХ с получением продукта. МС (ЭР, m/z): $[M+1]^+ = 559,3$.

Пример 51 и 52.

Синтез 3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aR,8S)-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)метанола и 3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aR,8R)-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)метанола.

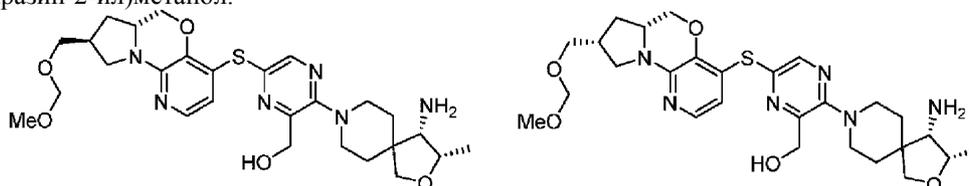


Стадия 1: (6aR)-4-йод-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин.



Указанное в заголовке соединение синтезируют обработкой аналогично той, которая описана в примерах 29-30, стадии 1-6.

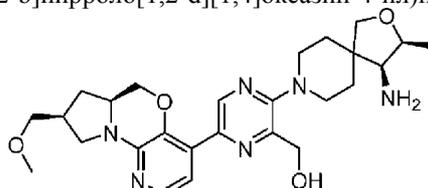
Стадия 2: (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aR,8S)-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанол и (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-(((6aR,8R)-8-((метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанол.



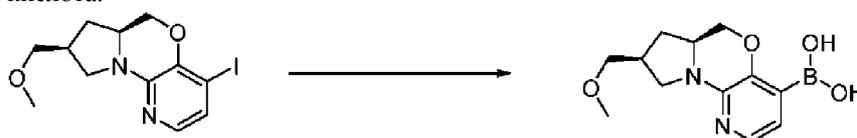
Смесь указанных в заголовке соединений синтезируют обработкой аналогично той, которая описана в примере 31, стадии 5-8. Продукт затем очищают ВЭЖХ с получением соединений 51 и 52. Соединение 51: МС (ЭР, m/z): $[M+1]^+ = 559,3$. Соединение 52: МС (ЭР, m/z): $[M+1]^+ = 559,3$.

Пример 53.

Синтез (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-((6aS,8S)-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)пиразин-2-ил)метанола.

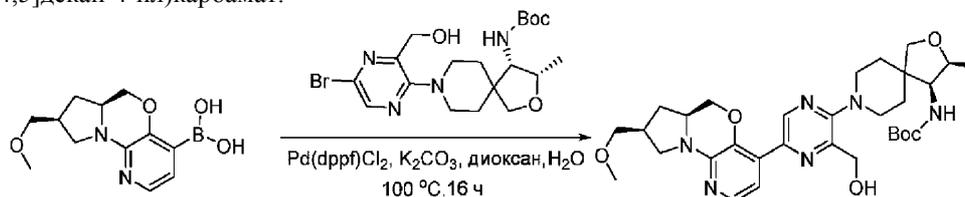


Стадия 1: ((6aS,8S)-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)бороновая кислота.



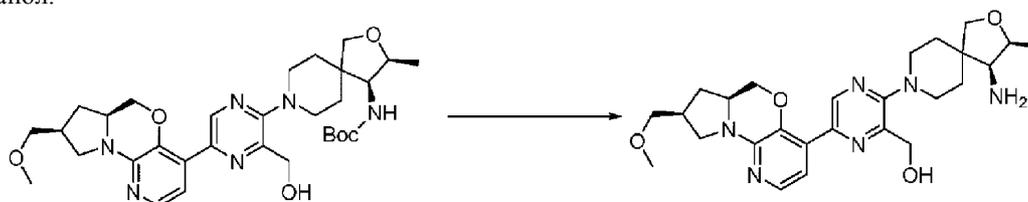
К перемешиваемому раствору (6aS,8S)-4-йод-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазина (100 мг, 0,289 ммоль, 1,00 эквив), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (110 мг, 0,433 ммоль, 1,5 эквив), АсОК (57 мг, 0,581 ммоль, 2,0 эквив) в толуоле (2 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (12 мг, 0,0164 ммоль, 0,057 эквив) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивают в течение 16 ч при 100°C в атмосфере N_2 , и полученную смесь применяют сразу на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 2: трет-бутил ((3S,4S)-8-(3-(гидроксиметил)-5-((6aS,8S)-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-4-ил)карбамат.



К смеси ((6aS,8S)-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)бороновой кислоты в толуоле с последней стадии добавляют K_2CO_3 (120 мг, 0,87 ммоль, 3,00 эквив), трет-бутил ((3S,4S)-8-(5-бром-3-(гидроксиметил)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-4-ил)карбамат (132 мг, 0,290 ммоль, 1,00 эквив), $Pd(dppf)Cl_2$ (12,00 мг, 0,064 ммоль, 0,057 эквив) и H_2O (0,2 мл) под N_2 . После перемешивания в течение 3 ч при $100^\circ C$, полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируют ЭА с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 40,7%, 2 стадии) в виде светло-желтого масла. МС (ЭР, m/z): $[M+1]=597,3$.

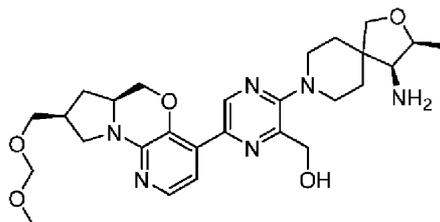
Стадия 3: (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-((6aS,8S)-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)пиразин-2-ил)метанол.



Смесь трет-бутил ((3S,4S)-8-(3-(гидроксиметил)-5-((6aS,8S)-8-(метоксиметил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-4-ил)карбамата (70 мг, 0,117 ммоль, 1,00 эквив) в ДХМ (3 мл) и ТФК (1 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученную смесь концентрируют и очищают преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (17 мг, 29,3%). МС (ЭР, m/z): $[M+H]^+=497,3$.

Пример 54.

Синтез (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-((6aS,8S)-8-(метоксиметокси)метил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3,2-b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-4-ил)пиразин-2-ил)метанола.



Указанное в заголовке соединение синтезируют обработкой аналогично той, которая описана в примере 54. МС (ЭР, m/z): $[M+H]^+=527,3$.

Биологические анализы.

Анализ аллостерического ингибирования SHP2.

SHP2 обладает двумя N-концевыми доменами гомологии Src 2 (SH2), центральным доменом протеинтирозинфосфатазы (PTP) и C-концевым хвостом. В базовом состоянии, SHP2 самоингибируется и доступ субстратов к каталитическому сайту блокируется межмолекулярными взаимодействиями между SH2 доменами и PTP доменом. Когда бис-тирозинфосфорилированные пептиды связываются с SH2 доменом SHP2, PTP домен становится доступным для распознавания субстрата и реакционного катализа, и SHP2 аллостерически активируется. Каталитическая активность SHP2 может быть измерена с применением флуорогенного искусственного субстрата DiFMUP.

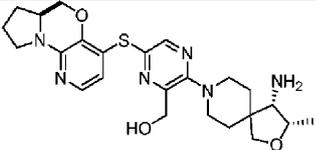
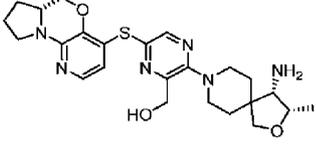
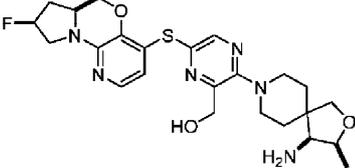
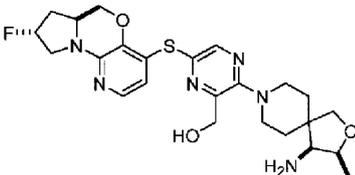
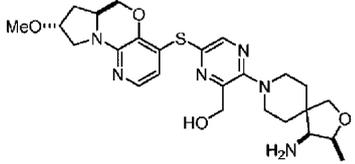
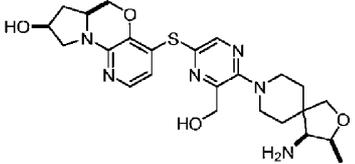
Реакции фосфатазы проводят при комнатной температуре в 384-луночных черных полистироловых планшетах (Greiner Bio-One, Cat #784076) с применением аналитических буферов, содержащих 60 mM HEPES, pH 7,2, 75 mM NaCl, 75 mM KCl, 1 mM ЭДТК, 0,05% P-20 и 5 mM DTT.

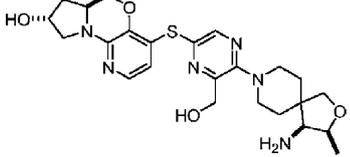
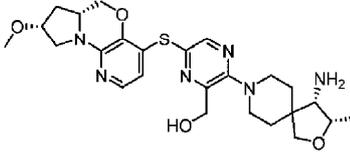
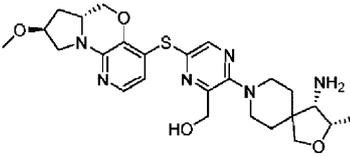
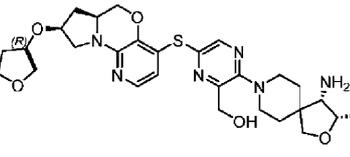
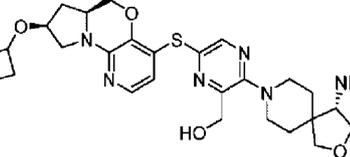
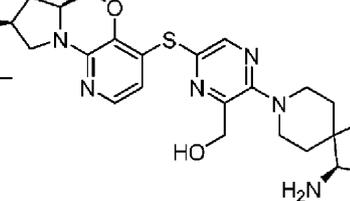
0,33 nM SHP2 совместно инкубируют с 0,5 мкМ бифос-IRS1 пептидом (последовательность: H2N-LN(pY)IDLDLV(dPEG8)LST(pY)ASINFQK-амид) и разными концентрациями соединений в течение 30-60 мин при комнатной температуре. Затем реакцию инициируют добавлением суррогатного субстрата DiFMUP (Invitrogen, Cat# D6567, 100 мкМ конечный объем).

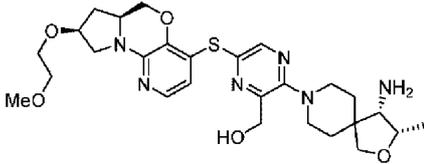
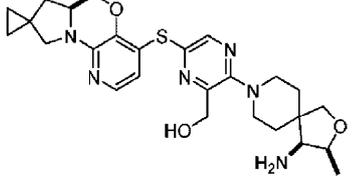
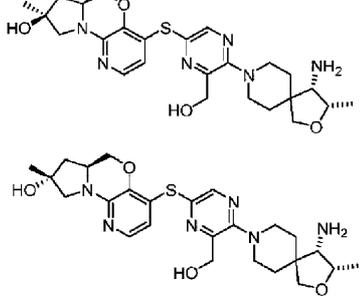
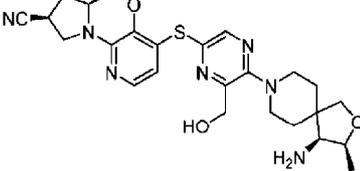
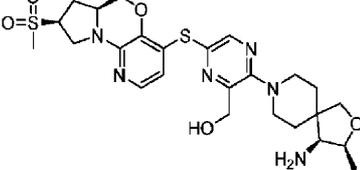
Преобразование в режиме реального времени DiFMUP в DiFMU (6,8-дифтор-7-гидроксил-4-метилкумарин) измеряют каждые 5 мин в течение 30 мин с применением микропланшетного ридера (CLARIOstar, BMG Labtech) с длинами волн возбуждения и испускания 340 нм и 450 нм, соответственно. Исходные скорости реакции определяют линейной аппроксимацией данных, и кривые ответа на дозу ингибитора анализируют с применением аппроксимации нормализованной кривой регрессии IC_{50} с нормализацией по контролю.

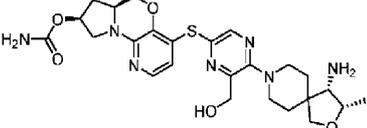
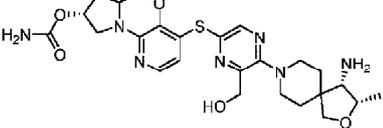
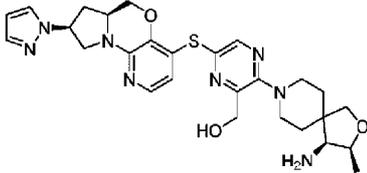
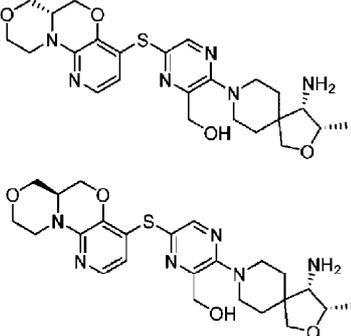
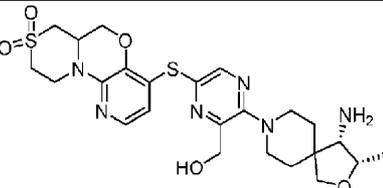
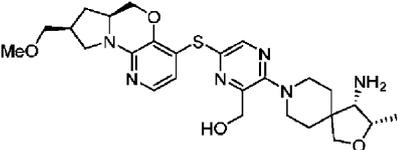
Значение IC_{50} для соединений, пронумерованных в табл. 1 с соединениями, представлены ниже в табл. 4, где IC_{50} были измерены как 100 нМ или ниже.

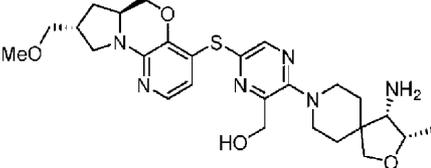
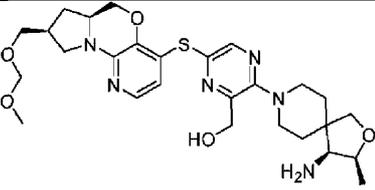
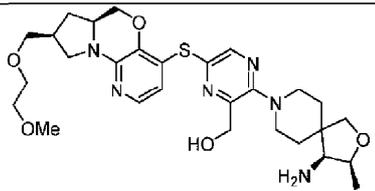
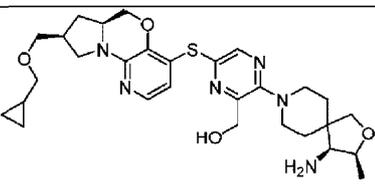
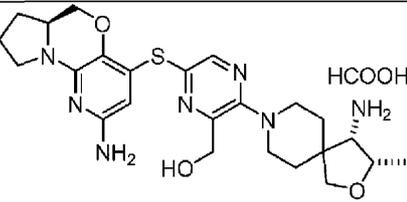
Таблица 4

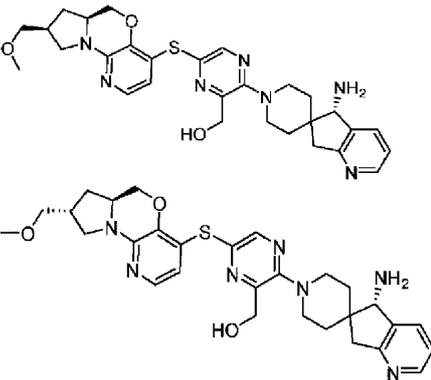
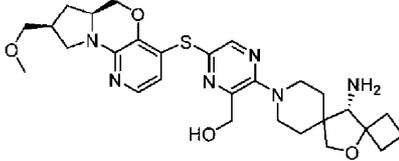
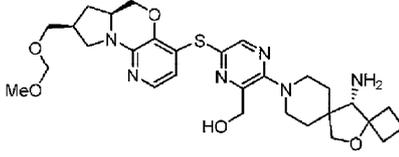
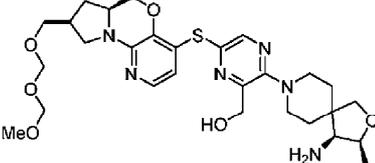
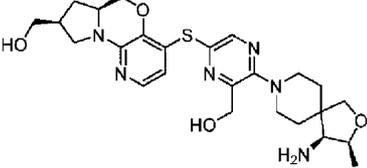
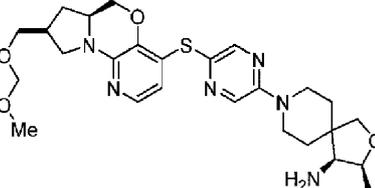
№ соединения из таблицы 1	Структура	Shp2 IC ₅₀ (нМ)
1		3
2		4
3		13
4		5
5		8
6		6
7		6

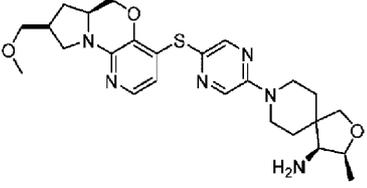
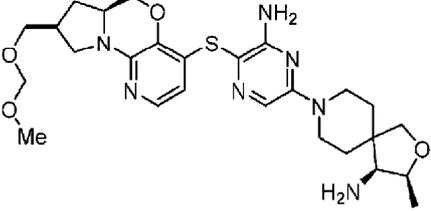
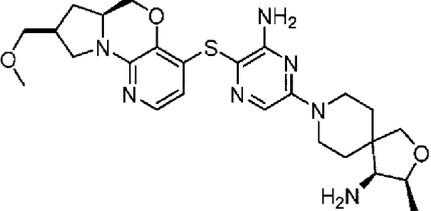
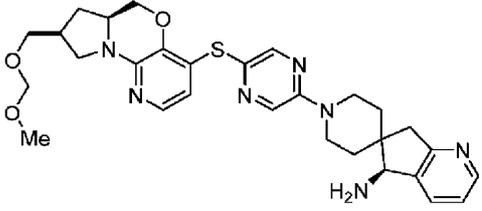
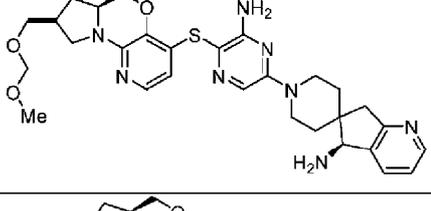
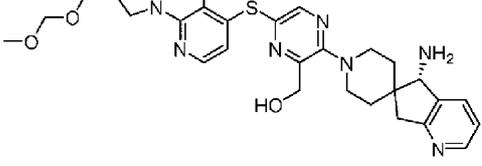
8		8
9		8
10		10
11		14
12		12
13		8
14		5

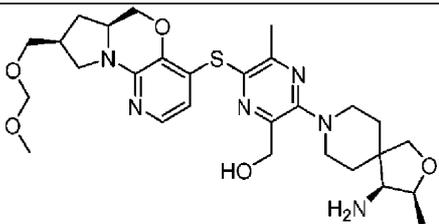
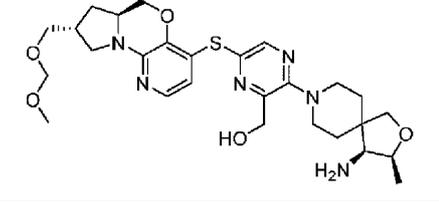
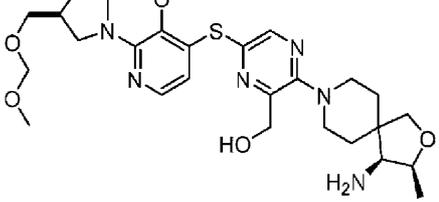
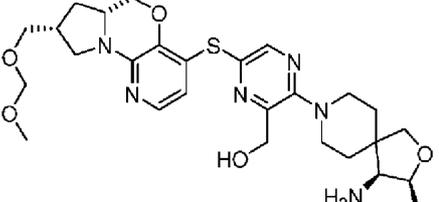
15		10
16		3
17		2
18 19		один из 21 и 22 имеет 13 и другой имеет 8
20		11
21		13

22		6
23		8
24		10
25		11
26 и 27		один из 26 и 27 имеет 10 и другой имеет 8
28		13
29		3,6

30		3,8
31		4,2
32		4
33		2,3
34		6,2
35		18

36 и 37		Один из 36 и 37 имеет 2,7 и другой имеет 4,2
38		5,7
39		7,0
40		5,9
41		5,0
42		5,9

43		4,5
44		5,9
45		9,4
46		3,9
47		8,4
48		3,3

49		12
50		3,5
51		4,9
52		3,7

p-ERK клеточный анализ.

Detroit562 клетки высевают в 96-луночный планшет и культивируют в течение ночи (30000 клеток на лунку, 200 мкл общий объем). Утром клетки обрабатывают соединениями по описанию при начальной концентрации 10 мкМ и 1/2 log разведением до 1 нМ в течение 2 часов при 37°C. Обработка ДМСО служит в качестве контроля. Затем p-ERK измеряют с применением набора AlphaLISA® SureFire® Ultra™ p-ERK 1/2 (Thr202/Tyr204) Assay Kit (PerkinElmer, ALSU-PERK-A500) следуя инструкции. Коротко, среду удаляют и добавляют 50 мкл 1X лизисного буфера, затем 10 минут инкубируют на планшетном шейкере при комнатной температуре. Затем 10 мкл лизата переносят в белый 384-луночный планшет и добавляют 5 мкл смеси акцептора и 5 мкл смеси донора (обе получены согласно инструкции производителя). Планшеты оборачивают фольгой, встряхивают в течение 1-2 минут на планшетном ридере и инкубируют в течение >2 часов. Затем сигнал измеряют на планшетном ридере CLARIOstar®. Долю ингибирования рассчитывают, принимая обработку ДМСО как 100% сигнал, и IC₅₀ рассчитывают с применением Graphpad Prism 7.

Примеры составов.

Далее представлены типовые фармацевтические составы, содержащие соединение формулы (IIВ).

Таблетированный состав.

Следующие ингредиенты тщательно смешивают и прессуют в таблетки с одной насечкой.

Ингредиент	Количество на таблетку (мг)
Соединение по описанию	400
Кукурузный крахмал	50
Кроскармеллоза натрия	25
Лактоза	120
Стеарат магния	5

Капсулированный состав.

Следующие ингредиенты тщательно смешивают и загружают в твердую желатиновую капсулу.

Ингредиент	Количество на капсулу (мг)
Соединение по описанию	200
Сухой лактозный спрей	148
Стеарат магния	2

Состав для инъекций.

Соединение по описанию (например, соединение 1) в 2% ГПМЦ, 1% Tween 80 в ДИ воде, pH 2,2 с MSA, по необходимости до, по меньшей мере, 20 мг/мл.

Композиция для ингаляций.

Для приготовления фармацевтической композиции для ингаляций, 20 мг соединения, описанного в настоящем документе, смешивают с 50 мг безводной лимонной кислоты и 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Смесь вводят в устройство для ингаляций, такое как небулайзер, который подходит для ингаляционного введения.

Гелевая композиция для местного нанесения.

Для приготовления фармацевтической гелевой композиции для местного применения, 100 мг соединения, описанного в настоящем документе, смешивают с 1,75 г гидроксипропилцеллюлозы, 10 мл пропиленгликоля, 10 мл изопропилмиристата и 100 мл очищенного спирта USP. Полученную гелевую смесь затем помещают в контейнеры, такие как тубы, которые подходят для местного применения.

Композиция офтальмологического раствора.

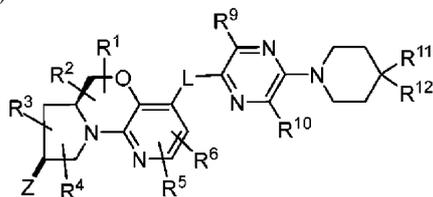
Для приготовления композиции фармацевтического офтальмологического раствора, 100 мг соединения, описанного в настоящем документе, смешивают с 0,9 г NaCl в 100 мл очищенной воды и фильтруют с использованием фильтра 0,2 микрон. Полученный изотонический раствор затем вводят в офтальмологические единицы доставки, такие как контейнеры для глазных капель, которые подходят для офтальмологического введения.

Раствор для назального спрея.

Для приготовления фармацевтического раствора для назального спрея, 10 г соединения, описанного в настоящем документе, смешивают с 30 мл 0,05 М фосфатного буферного раствора (pH 4,4). Раствор помещают в носовой дозатор, рассчитанный на дозирование 100 мкл спрея при каждом применении.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (IIВ):



(IIВ)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

где Z является -Y-M;

Y является связью;

M является алкилом, замещенным -O(алкилен)OR^a, где R^a является алкилом, циклоалкилом, циклоалкилалкилом, гетероциклилом или гетероциклилалкилом; или

Z является метоксиметокси, метоксиэтилокси, метоксиметил, циклопропилметилоксиметил или оксетан-3-илметилоксиметил;

или

Z является (метоксиметокси)метоксиметил;

R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбирают из водорода, алкила или галогена;

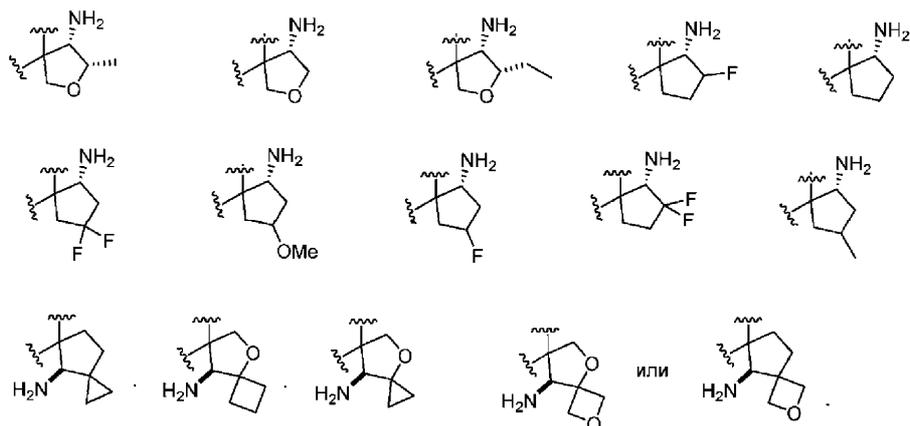
R⁵ и R⁶ независимо выбирают из водорода, алкила или галогена;

L является связью, O, S, S(O) или S(O)₂;

R⁹ является водородом, алкилом, галогеном или амином;

R¹⁰ является водородом, алкилом, галогеном, гидроксильной группой, гидроксильным алкилом или -CD₂OH; и

R¹¹ и R¹² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



где

"алкил" означает линейный насыщенный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от одного до шести атомов углерода, или разветвленный насыщенный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от трех до шести атомов углерода;

"алкилен" означает линейный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от одного до шести атомов углерода, или разветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от трех до шести атомов углерода;

"гидроксиалкил" означает линейный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от одного до шести атомов углерода, или разветвленный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от трех до шести атомов углерода, замещенный одной или двумя гидроксигруппами, при условии, что если присутствуют две гидроксигруппы, они не находятся на одном и том же атоме углерода;

"циклоалкил" означает моноциклический насыщенный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от трех до десяти атомов углерода;

"гетероциклил" означает насыщенное одновалентное моноциклическое или бициклическое кольцо, содержащее 4-10 кольцевых атомов, в котором один, два или три кольцевых атома являются гетероатомами, выбранными из N, O и S(O)_n, где n равно целому числу от 0 до 2, остальные кольцевые атомы являются C;

"циклоалкилалкил" означает радикал -(алкилен)-R, где R представляет собой циклоалкил, определенный выше;

"гетероциклилалкил" означает радикал -(алкилен)-R, где R представляет собой гетероциклил, определенный выше.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z является метоксиметилокси, метоксиэтилокси, метоксиметил, метоксиметилоксиметил, этоксиметилоксиметил, метоксиэтилоксиметил, циклопропилметилоксиметил или оксетан-3-илметилоксиметил.

3. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z является метоксиметил, метоксиметилоксиметил, этоксиметилоксиметил, метоксиэтилоксиметил, циклопропилметилоксиметил или оксетан-3-илметилоксиметил.

4. Соединение по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z является метоксиметил, метоксиметилоксиметил, этоксиметилоксиметил, метоксиэтилоксиметил или циклопропилметилоксиметил.

5. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z является метоксиметил, метоксиметилоксиметил, этоксиметилоксиметил или метоксиэтилоксиметил.

6. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбирают из водорода и алкила.

7. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R¹, R², R³ и R⁴ является водородом, и оставшиеся три из R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбирают из водорода, метила и фтора.

8. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где три из R¹, R², R³ и R⁴ являются водородом, и оставшийся один из R¹, R², R³ и R⁴ выбирают из водорода, метила и фтора.

9. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R¹, R², R³ и R⁴ является водородом.

10. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где L является S, S(O) или S(O)₂.

11. Соединение по п.10 или его фармацевтически приемлемая соль, где L является S.

12. Соединение по п.10 или его фармацевтически приемлемая соль, где L является S(O)₂.

13. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁹ является водородом, амином или алкилом.

14. Соединение по п.13 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁹ является водородом.

15. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹⁰ является гидроксиалкилом.

16. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} является гидроксиметилом.

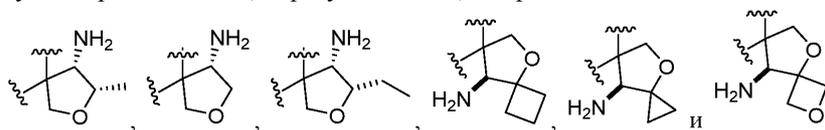
17. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z является метоксиметил-, метоксиэтил-, метоксиметил-, метоксиметил-, этоксиметил-, метоксиэтил-, циклопропилметил-, оксетан-3-илметил-,

R^1, R^2, R^3 и R^4 независимо выбирают из водорода, алкила и галогена;

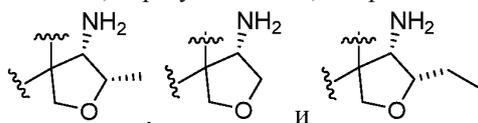
L является $S, S(O)$ или $S(O)_2$;

R^9 является водородом, аминами или алкилом; и R^{10} является гидроксиметилом.

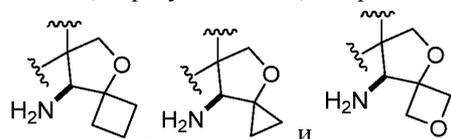
18. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



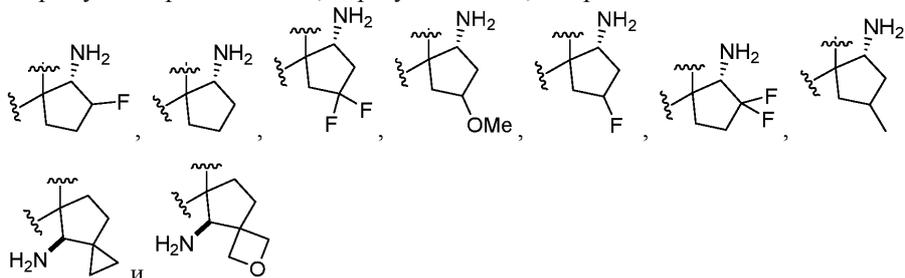
19. Соединение по п.18 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



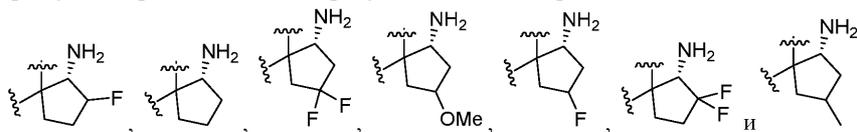
20. Соединение по п.18 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



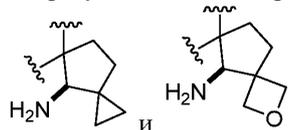
21. Соединение по п.17 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



22. Соединение по п.21 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



23. Соединение по п.21 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



24. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z является метоксиметил-, метоксиэтил-, метоксиметил-, метоксиметил-, этоксиметил-, метоксиэтил-, циклопропилметил-, оксетан-3-илметил-,

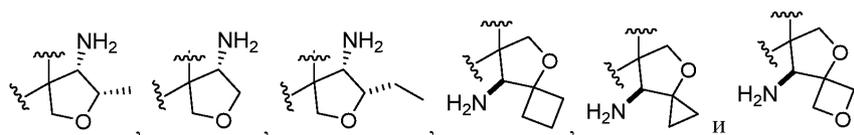
R^1, R^2, R^3 и R^4 независимо выбирают из водорода, алкила и галогена;

L является $S, S(O)$ или $S(O)_2$;

R^9 является водородом, аминами или алкилом;

R^{10} является гидроксиметилом; и

R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



25. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z является метоксиметилом, метоксиметилоксиметилом, этоксиметилоксиметилом или метоксиэтилоксиметилом;

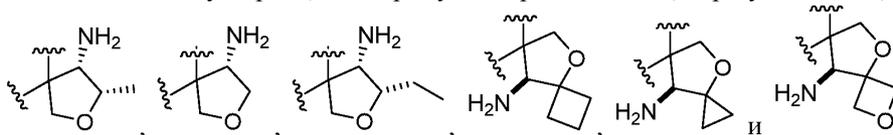
R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются водородом;

L является S, S(O) или S(O)₂;

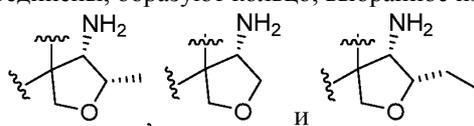
R^9 является водородом;

R^{10} является гидроксильным алкилом; и

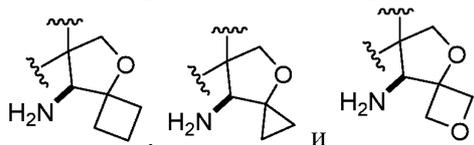
R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



26. Соединение по п.25 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



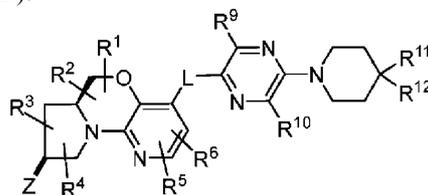
27. Соединение по п.25 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



28. Соединение по п.25 или его фармацевтически приемлемая соль, где L является S.

29. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

30. Соединение формулы (IIВ):



(IIВ)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

где Z является -Y-M;

Y является связью;

M является алкилом, замещенным алкокси или -O(алкилен)OR^a, где R^a является алкилом, циклоалкилом, циклоалкилалкилом, гетероциклилом или гетероциклилалкилом;

или Z является алкокси, циклоалкилметилоксиметилом, гетероциклилокси, гетероциклилметилоксиметилом; где если Z является алкокси, он необязательно замещен метокси;

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбирают из водорода, алкила или галогена;

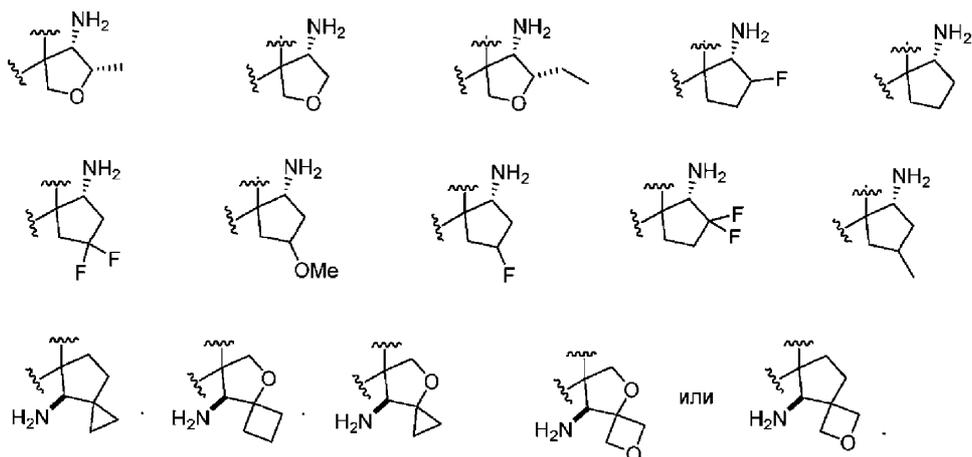
R^5 и R^6 независимо выбирают из водорода, алкила или галогена;

L является связью, O, S, S(O) или S(O)₂;

R^9 является водородом, алкилом, галогеном или амином;

R^{10} является водородом, алкилом, галогеном, гидроксильным алкилом или -CD₂OH; и

R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



где

"алкил" означает линейный насыщенный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от одного до шести атомов углерода, или разветвленный насыщенный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от трех до шести атомов углерода;

"алкилен" означает линейный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от одного до шести атомов углерода, или разветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от трех до шести атомов углерода;

"гидроксиалкил" означает линейный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от одного до шести атомов углерода, или разветвленный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от трех до шести атомов углерода, замещенный одной или двумя гидроксигруппами, при условии, что если присутствуют две гидроксигруппы, они не находятся на одном и том же атоме углерода;

"циклоалкил" означает моноциклический насыщенный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от трех до десяти атомов углерода;

"гетероциклил" означает насыщенное одновалентное моноциклическое или бициклическое кольцо, содержащее 4-10 кольцевых атомов, в котором один, два или три кольцевых атома являются гетероатомами, выбранными из N, O и S(O)_n, где n равно целому числу от 0 до 2, остальные кольцевые атомы являются C;

"циклоалкилалкил" означает радикал -(алкилен)-R, где R представляет собой циклоалкил, определенный выше;

"гетероциклилалкил" означает радикал -(алкилен)-R, где R представляет собой гетероциклил, определенный выше.

31. Соединение по п.30 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z является метоксиметилокси, метоксиэтилокси, метоксиметилокси, метоксиметилалкоксиметилокси, этоксиметилалкоксиметилокси, метоксиэтилалкоксиметилокси, циклопропилметилалкоксиметилокси или оксетан-3-илметилалкоксиметилокси.

32. Соединение по п.31 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z является метоксиметилокси, метоксиметилалкоксиметилокси, этоксиметилалкоксиметилокси, метоксиэтилалкоксиметилокси, циклопропилметилалкоксиметилокси или оксетан-3-илметилалкоксиметилокси.

33. Соединение по п.32 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z является метоксиметилокси, метоксиметилалкоксиметилокси, этоксиметилалкоксиметилокси, метоксиэтилалкоксиметилокси или циклопропилметилалкоксиметилокси.

34. Соединение по п.33 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z является метоксиметилокси, метоксиметилалкоксиметилокси, этоксиметилалкоксиметилокси или метоксиэтилалкоксиметилокси.

35. Соединение по п.30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбирают из водорода и алкила.

36. Соединение по п.35 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R¹, R², R³ и R⁴ является водородом, и оставшиеся три из R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбирают из водорода, метила и фтора.

37. Соединение по п.35 или его фармацевтически приемлемая соль, где три из R¹, R², R³ и R⁴ являются водородом, и оставшийся один из R¹, R², R³ и R⁴ выбирают из водорода, метила и фтора.

38. Соединение по п.35 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R¹, R², R³ и R⁴ является водородом.

39. Соединение по п.30 или его фармацевтически приемлемая соль, где L является S, S(O) или S(O)₂.

40. Соединение по п.39 или его фармацевтически приемлемая соль, где L является S.

41. Соединение по п.39 или его фармацевтически приемлемая соль, где L является S(O)₂.

42. Соединение по п.30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁹ является водородом, amino или алкилом.

43. Соединение по п.42 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁹ является водородом.

44. Соединение по п.30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹⁰ является гидроксиалкилом.

45. Соединение по п.44 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} является гидроксиметилом.

46. Соединение по п.30 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z является метоксиметил-, метоксиэтил-, метоксиметил-, метоксиметил-, этоксиметил-, метоксиэтил-, циклопропилметил-, оксетан-3-илметил-,

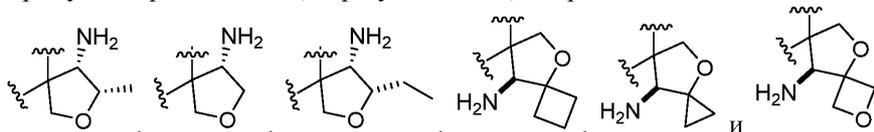
R^1, R^2, R^3 и R^4 независимо выбирают из водорода, алкила или галогена;

L является $S, S(O)$ или $S(O)_2$;

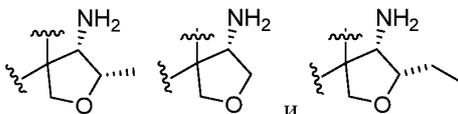
R^9 является водородом, амина или алкилом; и

R^{10} является гидроксилалкилом.

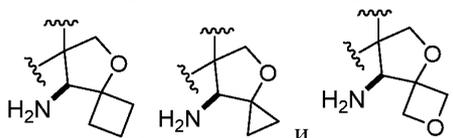
47. Соединение по п.30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



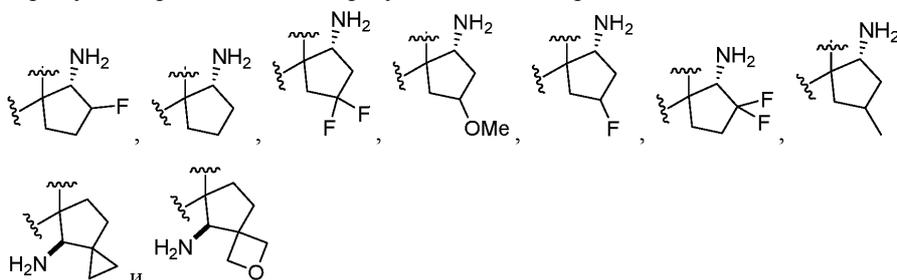
48. Соединение по п.47 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



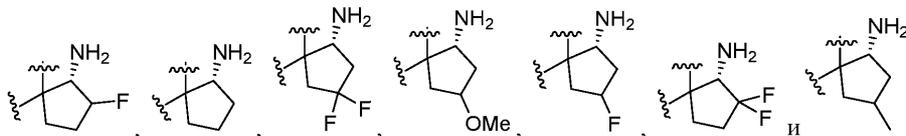
49. Соединение по п.47 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



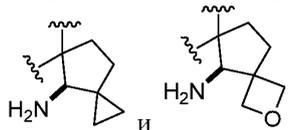
50. Соединение по п.46 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



51. Соединение по п.50 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



52. Соединение по п.50 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



53. Соединение по п.30 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z является метоксиметил-, метоксиэтил-, метоксиметил-, метоксиметил-, этоксиметил-, метоксиэтил-, циклопропилметил-, оксетан-3-илметил-,

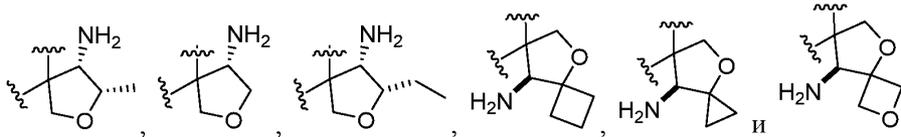
R^1, R^2, R^3 и R^4 независимо выбирают из водорода, алкила или галогена;

L является $S, S(O)$ или $S(O)_2$;

R^9 является водородом, амина или алкилом;

R^{10} является гидроксилалкилом; и

R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



54. Соединение по п.30 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z является метоксиметилом, метоксиметилоксиметилом, этоксиметилоксиметилом или метоксиэтилоксиметилом;

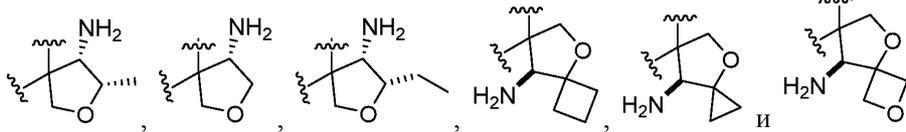
R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются водородом;

L является S, S(O) или S(O)₂;

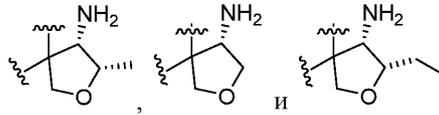
R^9 является водородом;

R^{10} является гидроксильным;

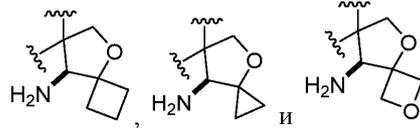
R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



55. Соединение по п.54 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из



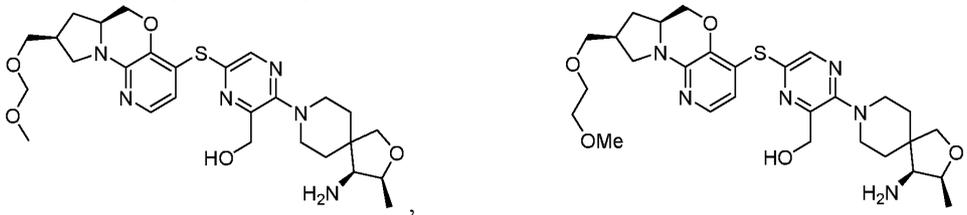
56. Соединение по п.54 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из

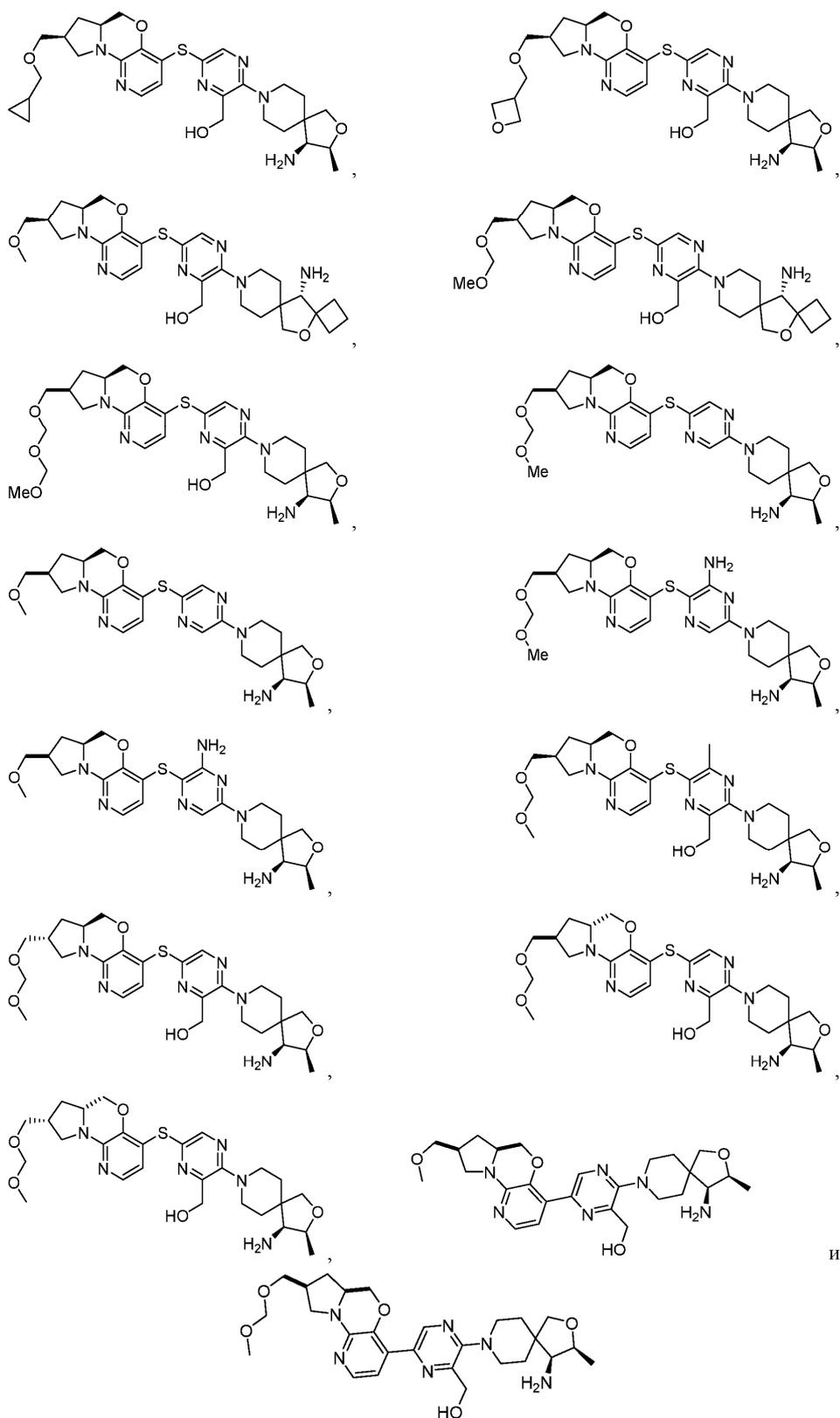


57. Соединение по п.54 или его фармацевтически приемлемая соль, где L является S.

58. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.30 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

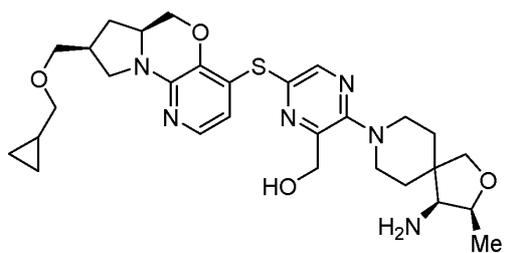
59. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:



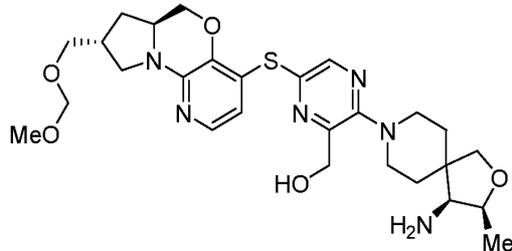


или его фармацевтически приемлемая соль.

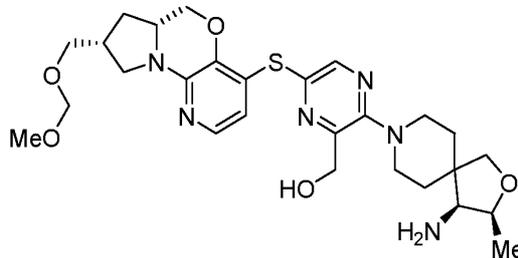
60. Соединение по п.59, где соединение представляет собой



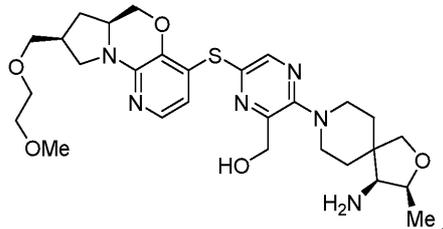
61. Соединение по п.59, где соединение представляет собой



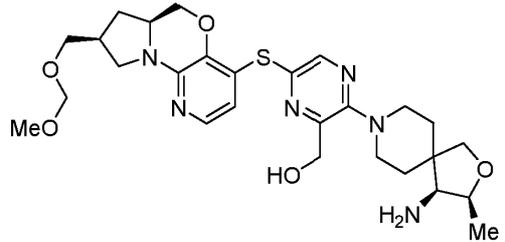
62. Соединение по п.59, где соединение представляет собой



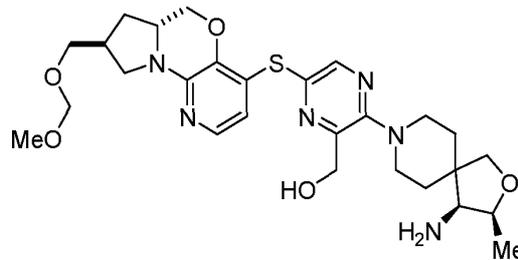
63. Соединение по п.59, где соединение представляет собой



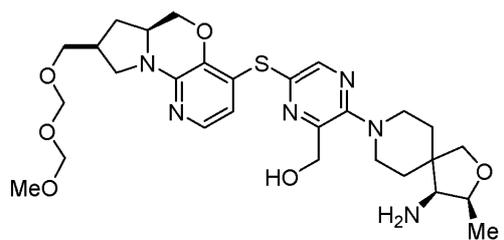
64. Соединение по п.59, где соединение представляет собой



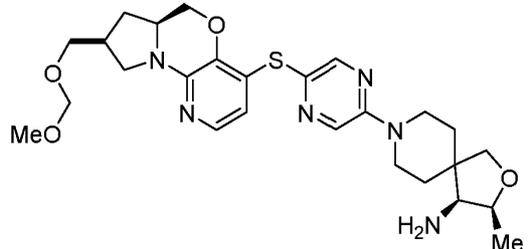
65. Соединение по п.59, где соединение представляет собой



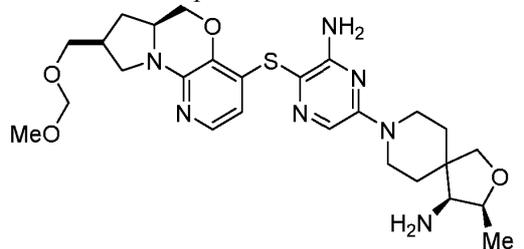
66. Соединение по п.59, где соединение представляет собой



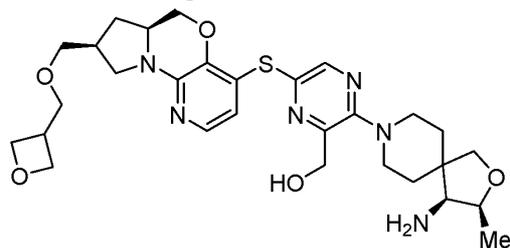
67. Соединение по п.59, где соединение представляет собой



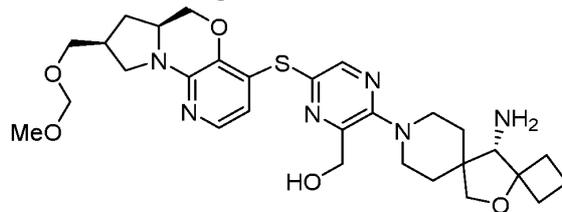
68. Соединение по п.59, где соединение представляет собой



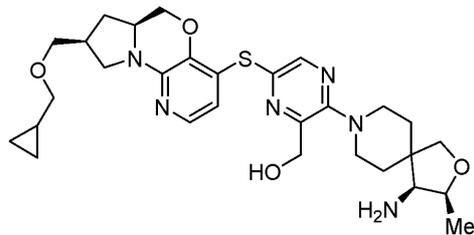
69. Соединение по п.59, где соединение представляет собой



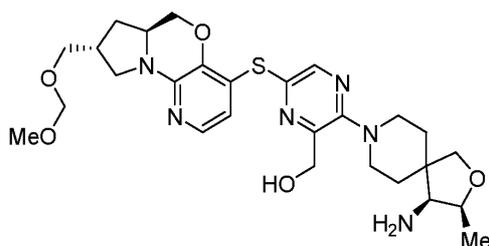
70. Соединение по п.59, где соединение представляет собой



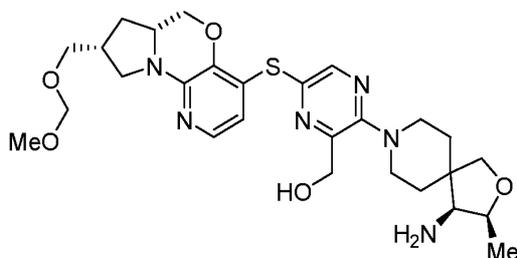
71. Соединение по п.59, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения, которое представляет собой



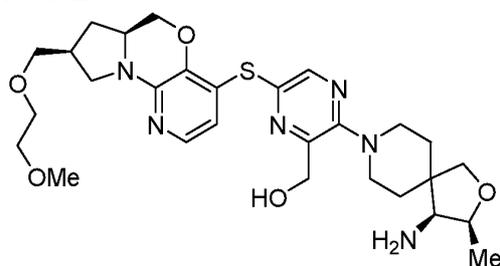
72. Соединение по п.59, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения, которое представляет собой



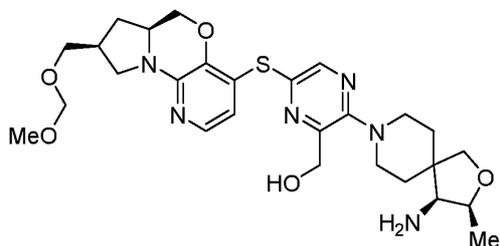
73. Соединение по п.59, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения, которое представляет собой



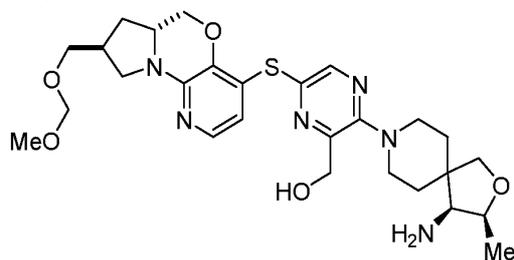
74. Соединение по п.59, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения, которое представляет собой



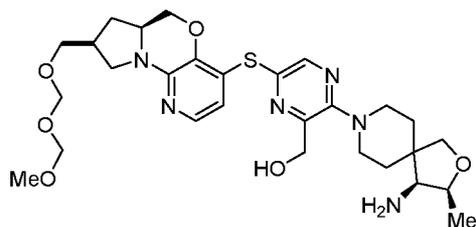
75. Соединение по п.59, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения, которое представляет собой



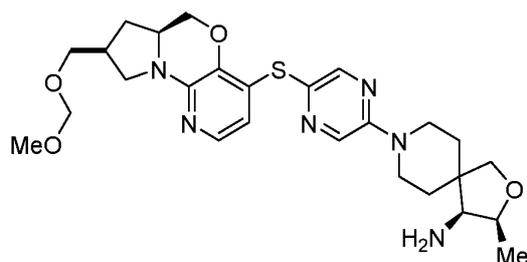
76. Соединение по п.59, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения, которое представляет собой



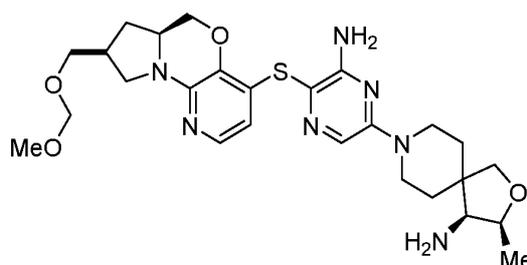
77. Соединение по п.59, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения, которое представляет собой



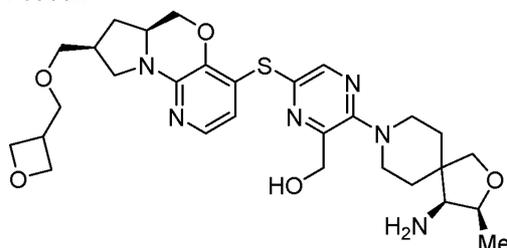
78. Соединение по п.59, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения, которое представляет собой



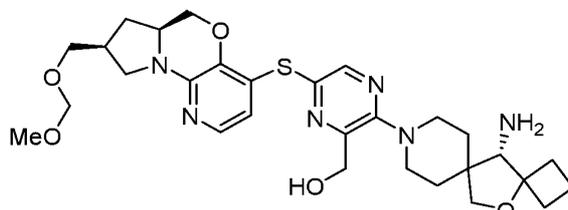
79. Соединение по п.59, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения, которое представляет собой



80. Соединение по п.59, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения, которое представляет собой



81. Соединение по п.59, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения, которое представляет собой



82. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.59 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

83. Фармацевтическая композиция по п.82, где фармацевтическая композиция содержит соединение по п.59 в форме свободного основания.

84. Фармацевтическая композиция по п.82, где фармацевтическая композиция содержит соединение по п.59 в виде фармацевтически приемлемой соли.

85. Применение соединения по любому из пп.1-28, или 30-57, или 59-81 или фармацевтически приемлемой соли этого соединения для лечения заболевания, поддающегося лечению ингибированием SHP2.

86. Применение по п.85, где заболеванием, поддающимся лечению ингибированием SHP2, является рак.

87. Применение по п.86, где рак выбран из рака легких, рака желудка, рака печени, рака головы и шеи, толстой кишки, рака почек, колоректального рака, рака груди, рака поджелудочной железы, ювенильного миеломоноцитарного лейкоза, нейробластомы, меланомы и острого миелоидного лейкоза.

