

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202391530 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.07.27(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)  
A61K 31/53 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2016.08.25(54) НОВЫЕ ЗАМЕЩЕННЫЕ 6-6-БИЦИКЛИЧЕСКИМ АРОМАТИЧЕСКИМ КОЛЬЦОМ  
АНАЛОГИ НУКЛЕОЗИДОВ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ  
PRMT5

(31) 62/209941; 15184011.3; 62/306233

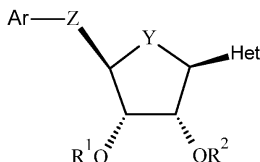
(32) 2015.08.26; 2015.09.07; 2016.03.10

(33) US; EP; US

(62) 201890573; 2016.08.25

(71) Заявитель:  
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)(74) Представитель:  
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,  
Кузнецова Т.В. (RU)(72) Изобретатель:  
Ву Тонгфей, Бремер Дирк, Беке Лейс,  
Буккс Ан, Дилс Гастон Станислас  
Марселла, Гилиссен Роналдус  
Арнодус Хендрика Йозеф (BE), Лосон  
Эдвард Чарльз (US), Панде Винет,  
Параде Маркус Корнелис Бернардус  
Катарина, Схепенс Вим Берт Грит,  
Тюринг Йоханнес Вильгельмус  
Джон Ф., Вьейвуа Марсель (BE),  
Сунь Вэймэй (US), Мерпул Ливен (BE)

(57) Настоящее изобретение относится к новым замещенным 6-6-бициклическим ароматическим кольцом аналогам нуклеозидов формулы (I), где переменные имеют значения, определенные в формуле изобретения. Соединения согласно настоящему изобретению применимы в качестве ингибиторов PRMT5. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения в качестве активного ингредиента, а также к применению указанных соединений в качестве лекарственного препарата.



A1

202391530

202391530

A1

НОВЫЕ ЗАМЕЩЕННЫЕ 6-6-БИЦИКЛИЧЕСКИМ АРОМАТИЧЕСКИМ КОЛЬЦОМ АНАЛОГИ  
НУКЛЕОЗИДОВ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ PRMT5

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым замещенным 6-6-бициклическим ароматическим кольцом аналогам нуклеозидов, пригодным в качестве ингибиторов PRMT5. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения в качестве активного ингредиента, а также к применению указанных соединений в качестве лекарственного препарата.

Предпосылки изобретения

PRMT5, также описанный как Hsl7, Jbp1, Skb1, Capsuleen или Dart5, является одной из основных метилтрансфераз, ответственных за моно- и симметричное диметилирование аргининов. Как оказалось, посттрансляционное метилирование аргинина на гистонах и не являющихся гистонами белках имеет решающее значение для множества биологических процессов, таких как организация генома, транскрипция, дифференциация, функционирование сплайсингом, сигнальная трансдукция и регуляция развития клеточного цикла, дифференцировка стволовых клеток и Т-клеток [Stopa, N. et al., Cell Mol Life Sci, 2015. **72**(11): p. 2041-59] [Geoghegan, V. et al., Nat Commun, 2015. **6**: p. 6758]. PRMT5 многоклеточных животных образует функциональный комплекс с метилосомным белком 50 (MEP50), также называемым Wdr77, коактиватором андрогенового рецептора p44 и Valois. Как повышенный уровень белка PRMT5-MEP50, так и цитоплазматическое накопление вовлечены в онкогенез рака, и недавно была установлена их взаимосвязь с неблагоприятным клиническим исходом [Shilo, K. et al., Diagn Pathol, 2013. **8**: p. 201]. Эксперименты по восстановлению клеток, которые направлены как на каталитическую, так и каркасную функцию комплекса PRMT5-MEP50, помимо всесторонних ферментативных исследований доказали онкологическую связь между уровнем белка, локализацией и ферментативной функцией [Gu, Z. et

al., *Biochem J*, 2012. **446**(2): p. 235-41] [Di Lorenzo, A. et al., *FEBS Lett*, 2011. **585**(13): p. 2024-31] [Chan-Penebre, E. et al., *Nat Chem Biol*, 2015. **11**(6): p. 432-7]. Такая взаимосвязь превращает PRMT5 в важное низкомолекулярное лекарственное средство, направленное на рак и другие заболевания [Stora, N. et al., *Cell Mol Life Sci*, 2015. **72**(11): p. 2041-59].

PRMT5 является членом подсемейства PRMT II типа, который предусматривает использование S-аденозилметионина (SAM) для получения симметричного диметилированного аргинина на гистонах и не являющихся гистонами белковых субстратах и S-аденозилгомоцистеина (SAH). Кристаллическая структура гетеро-октамерного комплекса  $(PRMT5)_4(MEP50)_4$  человека, сокристаллизованного с SAH и гистоновым H4 пептидным субстратом, показала механизм метилирования и распознавания субстрата [Antonysamy, S. et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012. **109**(44): p. 17960-5]. Регуляция активности PRMT5 происходит посредством огромного числа различных участников связывания, влияния на посттрансляционную модификацию, miRNA и субклеточной локализации.

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

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

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

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

Поскольку PRMT5 представляет собой одну из основных сум-Arg метилтрансфераз и вовлечен во множество клеточных процессов, повышенная экспрессия белка, похоже, является важным фактором в его онкогенности. Интересно, что трансляция PRMT5 при лимфоме из клеток мантийной зоны (MCL), по-видимому, регулируется miRNA. Хотя клетки MCL характеризуются меньшим количеством mRNA и более медленной скоростью транскрипции PRMT5, чем нормальные В-лимфоциты, уровень PRMT5 и метилирование H3R8 и H4R3 значительно увеличены [Pal, S. et al., *EMBO J*, 2007. **26**(15): p. 3558-69]. Повторная экспрессия miRNA, при которой связывается участок 3'UTR PRMT5, снижает уровень белка PRMT5 [Wang, L. et al., *Mol Cell Biol*, 2008. **28**(20): p. 6262-77]. Удивительно, что антисмысловая RNA prmt5 была обнаружена в гене prmt5 человека, что подтверждает гипотезу о специфичной регуляции трансляции, а не о высоком уровне экспрессии mRNA [Stora, N. et al., *Cell Mol Life Sci*, 2015. **72**(11): p. 2041-59].

Хотя PRMT5 рассматривается как клинически подходящая мишень, пока что имеются опубликованные данные о весьма немногих селективных ингибиторах PRMT5. Совсем недавно был описан новый субнаномолярный сильный ингибитор PRMT5 (EPZ015666) с противоопухолевой активностью во множестве моделей

ксенотрансплантатов MCL как первый химический реагент, подходящий для дополнительного подтверждения биологии PRMT5 и его роли при раке [Chan-Penebre, E. et al., Nat Chem Biol, 2015. **11**(6): p. 432-7].

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

В документе WO2014100695A1 раскрыты соединения, пригодные для ингибирования активности PRMT5; также описаны способы применения соединений для лечения опосредованных PRMT5 расстройств.

В документе WO2014100730A1 раскрыты ингибиторы PRMT5, содержащие дигидро- или тетрагидроизохинолин, и их применения.

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

В документе WO2003070739 раскрыты частичные и полные агонисты аденозиновых рецепторов A1, их получение и их терапевтическое применение.

В документе WO2012082436 раскрыты соединения и композиции в качестве модуляторов метилтрансфераз гистонов и для лечения заболеваний, вызванных модуляцией активности метилтрансфераз гистонов.

В документе WO2014100719 раскрыты ингибиторы PRMT5 и их применения.

В документе WO03074083 раскрыты комбинированные терапевтические средства, которые селективно уничтожают дефицитные по метилтиоаденозинфосфорилазе клетки. Аналоги МТА описаны в этом документе в качестве антитоксичных средств.

В Kung, P.-P. et al., Bioorg Med Chem Lett, 2005. **15**: p. 2829-2833 описывается структура, синтез и биологическая оценка новых субстратов 5'-дезоксиг-5'-метилтиоаденозинфосфорилазы (MTAP) человека.

В документе WO2012075500 раскрыты модуляторы, представляющие собой 7-деазапурин, метилтрансферазы гистонов.

В документе WO2014035140 раскрыты соединения и композиции для модуляции активности метилтрансферазы гистонов.

В документе WO2015200680 описаны ингибиторы PRMT5 и их применения.

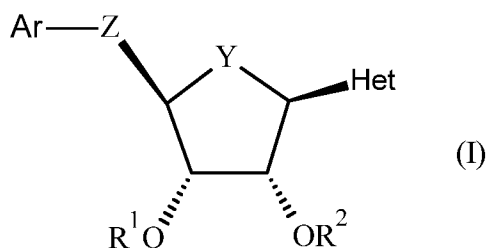
Таким образом, существует острая необходимость в новых ингибиторах PRMT5, открывающих новые пути для лечения или предупреждения рака, такого как, например, лимфома из клеток мантийной зоны. Следовательно, целью настоящего изобретения является обеспечение таких соединений.

Соединения настоящего изобретения структурно отличаются и могут характеризоваться улучшенными свойствами, такими как, например, повышенная эффективность, или улучшенная фармакокинетика (PK) и пероральная биодоступность, по сравнению с соединениями, раскрытыми в уровне техники.

#### Краткое описание изобретения

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

Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I):



где

$R^1$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

$R^2$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

$Y$  представляет собой  $-O-$ ,  $-CH_2-$  или  $-CF_2-$ ;

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

а если  $Y$  представляет собой  $-CH_2-$  или  $-CF_2-$ , тогда  $Z$  может также представлять собой  $-O-$  или  $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ ;

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

$X$  представляет собой  $-O-$ ,  $-S-$  или  $-NR^{11}-$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-OH$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкила,  $R^{12}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила и  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ ;

$R^{12}$  представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один атом азота и необязательно один атом кислорода; при этом указанное 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо прикреплено к остальной части молекулы посредством атома азота кольца;

$Ar$  представляет собой 10-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных 6-членных колец, где необязательно 1 или 2 атома углерода кольца заменены атомом азота; при условии, что если атом азота заменяет один из двух атомов углерода, общих для двух конденсированных колец, то карбонильная группа присутствует в указанной бициклической ароматической кольцевой системе;

$Ar$  необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ ,  $-NHR^{10d}$ ,  $-NR^{10c}R^{10d}$ , циано,  $-CF_3$ ,  $-C(=O)-NH_2$ ,  $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкилокси,  $-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $-O-C_{3-6}$ циклоалкила,  $-NH-C_{3-6}$ циклоалкила,  $-N(C_{3-6}циклоалкил)_2$ ,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним  $C_{1-4}$ алкилокси, и  $C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного одним  $-NR^{10a}R^{10b}$ ; каждый из  $R^{10a}$  и  $R^{10b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

каждый из  $R^{10c}$  и  $R^{10d}$  независимо представляет собой  $C_{3-}$

6циклоалкил;  $R^{13}$ ;  $R^{14}$ ;  $C_{3-6}$ циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН и -O- $C_{1-4}$ алкила;  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН и -O- $C_{1-4}$ алкила; или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $R^{13}$  и  $R^{14}$ ;

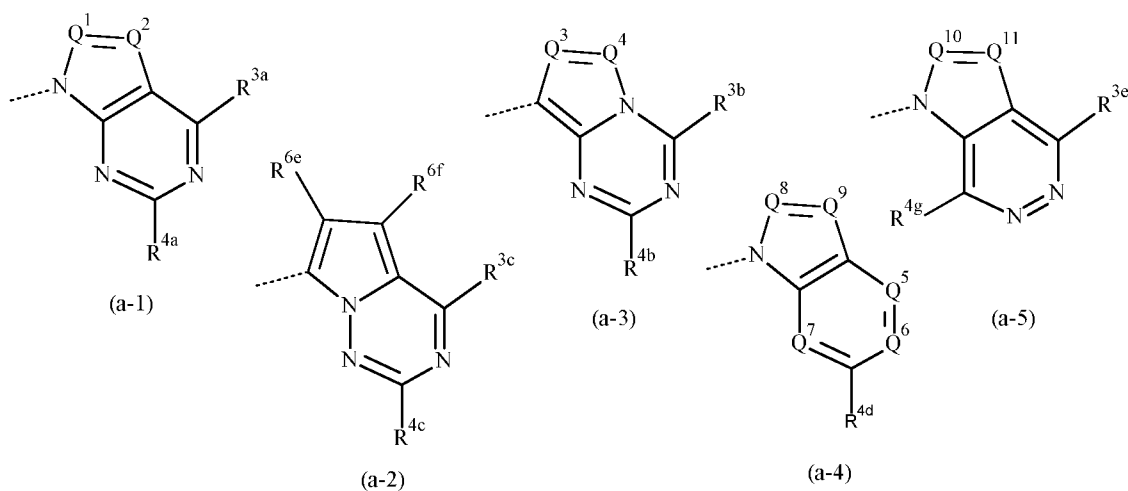
$R^{13}$  представляет собой 4-7-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, при этом каждый независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N; или 6-11-членное бициклическое конденсированное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, при этом каждый независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N;

указанное 4-7-членное моноциклическое ароматическое кольцо или 6-11-членное бициклическое конденсированное ароматическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила;

p равняется 1 или 2;

$R^{14}$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена;

Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) и (a-5):



при этом каждый из  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{3d}$  и  $R^{3e}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-NR^{7a}R^{7b}$ ,



$C_{1-4}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкенил,  $C_{3-6}$ циклоалкил, -ОН или - $O-C_{1-4}$ алкил;

$R^{7a}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой водород,  $C_{3-6}$ циклоалкил или  $C_{1-4}$ алкил;

каждый из  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{4d}$ ,  $R^{4e}$ ,  $R^{4f}$  и  $R^{4g}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-NR^{8a}R^{8b}$  или  $C_{1-4}$ алкил;

каждый из  $R^{8a}$  и  $R^{8b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

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

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

$Q^3$  представляет собой N или  $CR^{6c}$ ;

$Q^4$  представляет собой N или  $CR^{6d}$ ;

при условии, что максимум один из  $Q^3$  и  $Q^4$  представляет собой N;

$Q^8$  представляет собой N или  $CR^{6g}$ ;

$Q^9$  представляет собой N или  $CR^{6h}$ ;

$Q^{10}$  представляет собой N или  $CR^{6i}$ ;

$Q^{11}$  представляет собой N или  $CR^{6j}$ ;

$Q^5$  представляет собой  $CR^{3d}$ ;  $Q^6$  представляет собой N; а  $Q^7$  представляет собой  $CR^{4f}$ ; или

$Q^5$  представляет собой  $CR^{3d}$ ;  $Q^6$  представляет собой  $CR^{4e}$ ; а  $Q^7$  представляет собой N; или

$Q^5$  представляет собой N;  $Q^6$  представляет собой  $CR^{4e}$ ; а  $Q^7$  представляет собой  $CR^{4f}$ ; или

$Q^5$  представляет собой N;  $Q^6$  представляет собой  $CR^{4e}$ ; а  $Q^7$  представляет собой N; или

$Q^5$  представляет собой N;  $Q^6$  представляет собой N; а  $Q^7$  представляет собой  $CR^{4f}$ ; или

$Q^5$  представляет собой N;  $Q^6$  представляет собой N; и  $Q^7$  представляет собой N;

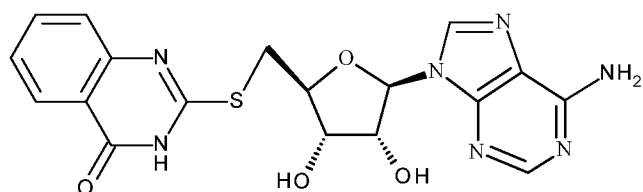
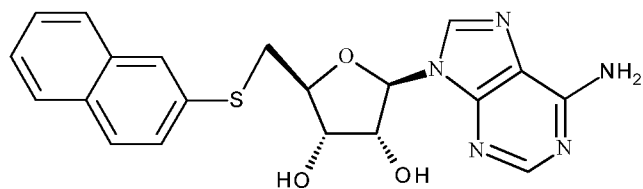
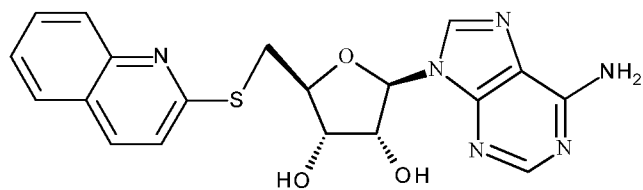
каждый из  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$ ,  $R^{6e}$ ,  $R^{6f}$ ,  $R^{6g}$ ,  $R^{6h}$ ,  $R^{6i}$  и  $R^{6j}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $C_{1-4}$ алкил,  $-NR^{9a}R^{9b}$  или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя атомами галогена;

каждый из  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам;

при условии, что исключены следующие соединения и их

фармацевтически приемлемые соли присоединения и сольваты:



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

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

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

В частности, соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли присоединения и сольваты могут быть подходящими для лечения или предупреждения, в частности для лечения, любого

из заболеваний или состояний, указанных ранее или далее в данном документе, в частности рака.

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

Настоящее изобретение будет описано далее. Различные аспекты настоящего изобретения более подробно определены в следующих параграфах. Каждый аспект, определенный таким образом, может быть объединен с любым другим аспектом или аспектами, если четко не указано обратное. В частности, любой признак, указанный как являющийся предпочтительным или преимущественным, может быть объединен с любым другим признаком или признаками, указанными как являющиеся предпочтительными или преимущественными.

#### Подробное описание

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

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

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

терапевтическое средство.

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

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

Термин "галоген" как группа или часть группы является общим названием для фтора, хлора, брома, йода, если иное не указано или четко не следует из контекста.

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

$C_{1-4}$ алкил включает все линейные или разветвленные алкильные группы с 1-4 атомами углерода и, следовательно, включает метил, этил, *n*-пропил, *изопропил*, 2-метилэтил, бутил и его изомеры (например, *n*-бутил, *изобутил* и *трет*-бутил) и т. п.

Специалист в данной области поймет, что термин ' $C_{1-4}$ алкокси' или ' $C_{1-4}$ алкилокси' в качестве группы или части группы относится к радикалу, характеризующемуся формулой  $-OR^c$ , где  $R^c$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил. Неограничивающие примеры подходящего  $C_{1-4}$ алкилокси включают метилокси (также метокси), этилокси (также этокси), пропилокси, *изопропилокси*, *бутилокси*, *изобутилокси*, *втор*-*бутилокси* и *трет*-*бутилокси*.

Термин " $C_{2-4}$ алкенил", применяемый в данном документе как группа

или часть группы, представляет линейную или разветвленную углеводородную группу, содержащую от 2 до 4 атомов углерода и содержащую двойную связь углерод-углерод, такую как, но без ограничений, этенил, пропенил, бутенил, 1-пропен-2-ил и т. п.

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

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

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

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

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

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

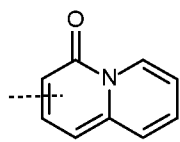
Специалист в данной области поймет, что 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, прикрепленное к остальной части молекулы посредством атома азота кольца (в определении R<sup>12</sup>), в частности представляет собой насыщенное кольцо. Неограничивающими примерами R<sup>12</sup> являются 1-пиперидинил, 1-пирролидинил, 1-морфолинил, 1-азетидинил и т. д.

Для специалиста в данной области будет очевидно, что, если иное не указано или не ясно из контекста, заместитель на 4-7-членном моноциклическом ароматическом кольце, содержащем один, два или три гетероатома (как в определении R<sup>13</sup>) (неограничивающими примерами являются пирролил, пиридинил, фуранил и т. д.), могут

заменять любой атом водорода на атоме углерода кольца или, где возможно, на атоме азота кольца (в случае чего водород на атоме азота можно заменять заместителем). Для специалиста в данной области будет очевидно, что то же самое применимо к 6-11-членному бициклическому конденсированному ароматическому кольцу, содержащему один, два или три гетероатома (как в определении  $R^{13}$ ) (неограничивающими примерами являются индолил, хинолинил и т. д.).

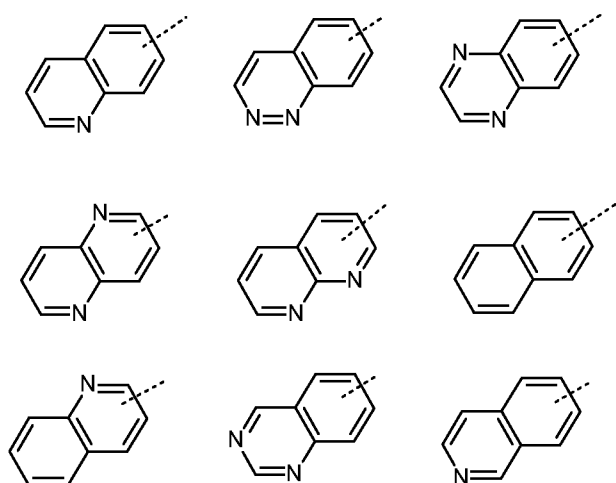
4-7-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома (как в определении  $R^{13}$ ), в случае необходимости может быть прикреплено к остальной части молекулы формулы (I) посредством любого доступного атома углерода или атома азота кольца, если не указано иное. Для специалиста в данной области будет очевидно, что то же самое применимо к 6-11-членному бициклическому конденсированному ароматическому кольцу, содержащему один, два или три гетероатома (как в определении  $R^{13}$ ).

В случае, если атом азота заменяет один из двух атомов углерода, общих для двух конденсированных колец, в Ar-группе, то карбонильная группа находится в указанной бициклической ароматической кольцевой системе, как показано в виде примера при помощи приведенной ниже структуры:



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

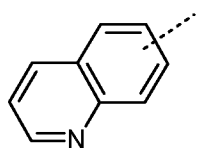
Другие неограничивающие примеры Ar-группы, представляющей собой 10-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных 6-членных колец, где необязательно 1 или 2 атома углерода кольца заменены атомом азота, показаны ниже:



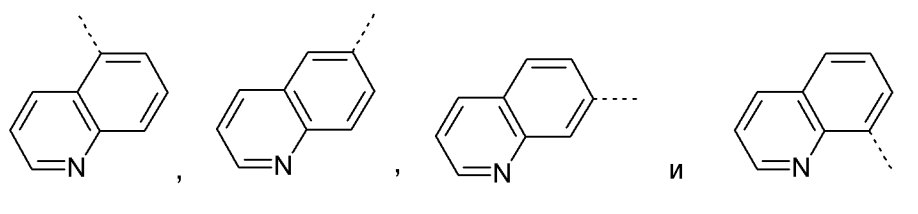
каждый из которых необязательно замещен согласно любому из вариантов осуществления.

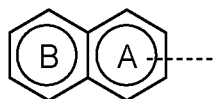
Специалист в данной области поймет, что 10 членов 10-членной Ar-группы (10-членной бициклической ароматической кольцевой системы, состоящей из двух конденсированных 6-членных колец, где необязательно 1 или 2 атома углерода кольца замещены атомом азота) представляют собой 10 атомов углерода, 9 атомов углерода и 1 атом азота или 8 атомов углерода и 2 атома азота. Ar необязательно замещен согласно любому из вариантов осуществления.

Во всех случаях, когда заместители представлены химической структурой, "---" означает связь для присоединения к остальной части молекулы формулы (I). Линии, проведенные от заместителей к кольцевым системам, указывают на то, что связь может быть присоединена к любому из подходящих атомов кольца.

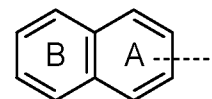


Например, охватывает любую из следующих кольцевых систем:





является альтернативным представлением



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

Термин "терапевтически эффективное количество", используемый в данном документе, означает такое количество активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или медицинский эффект в системе тканей у животного или человека, требуемый исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиницистом, что включает облегчение или нивелирование симптомов заболевания или нарушения, лечение которого осуществляют.

Термин "композиция" предназначен для охвата продукта, содержащего определенные ингредиенты в определенных количествах, а также любого продукта, который получают, прямо или опосредованно, из комбинаций определенных ингредиентов в определенных количествах.

Термин "лечение", используемый в данном документе, предназначен для обозначения всех способов, которые могут предусматривать замедление, нарушение, подавление или прекращение развития заболевания, но необязательно означает полное устранение всех симптомов.

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

Некоторые соединения формулы (I) могут также существовать в их таутомерной форме. Термин "таутомер" или "таутомерная форма" относится к структурным изомерам с разными значениями энергии, которые способны к взаимопревращению вследствие низкого энергетического барьера. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) предусматривают



взаимопревращения вследствие миграции протона, такие как кето-енольная и имин-енаминная изомеризация. Валентные таутомеры предусматривают взаимодействие посредством перегруппировки некоторых электронов связи.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Если указан конкретный стереоизомер, это означает, что данный стереоизомер практически не содержит других стереоизомеров, т. е. связан с менее 50%, предпочтительно с менее 20%, более предпочтительно с менее 10%, еще более предпочтительно с менее

5%, в частности, с менее 2% и наиболее предпочтительно с менее 1% других стереоизомеров. Таким образом, если соединение формулы (I), например, указано как (R), то это означает, что соединение практически не содержит изомера (S); если соединение формулы (I), например, указано как E, то это означает, что соединение практически не содержит изомера Z; если соединение формулы (I), например, указано как цис-, то это означает, что соединение практически не содержит транс-изомера.

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

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

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

Соответствующие кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как галогенводородные кислоты, например,

хлористоводородную или бромистоводородную кислоту, серную, азотную, фосфорную и подобные кислоты; или органические кислоты, такие как, например, уксусную, пропановую, гидроксидуксусную, молочную, пировиноградную, щавелевую (т. е. этандиовую), малоновую, янтарную (т. е. бутандиовую кислоту), малеиновую, фумаровую, яблочную, винную, лимонную, метансульфоновую, этансульфоновую, бензолсульфоновую, п-толуолсульфоновую, цикламовую, салициловую, п-аминосалициловую, памовую и подобные кислоты. И наоборот, указанные формы солей можно превратить путем обработки соответствующим основанием в форму свободного основания.

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

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

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

Термин "пролекарство" соответствующего соединения по настоящему изобретению включает любое соединение, которое после перорального или парентерального введения, в частности перорального введения, метаболизируется *in vivo* с образованием такого соединения в экспериментально определяемом количестве и в

течение предварительно определенного времени (например, в течение интервала между приемом доз от 6 до 24 часов (т.е. при приеме доз от одного до четырех раз ежедневно)). Во избежание недоразумений термин "парентеральное" введение включает все формы введения, отличные от перорального введения, в частности, внутривенную (IV), внутримышечную (IM) и подкожную (SC) инъекцию. Пролекарства можно получить с помощью такой модификации присутствующих в соединении функциональных групп, что данные модификации расщепляются *in vivo*, когда такое пролекарство вводят млекопитающему. Модификации обычно получают путем синтеза исходного соединения с заместителем пролекарства. В общем пролекарства включают соединения по настоящему изобретению, где гидроксильная, amino, сульфгидрильная, карбоксильная или карбонильная группа в соединении по настоящему изобретению связана с любой группой, которая может быть отщеплена *in vivo* с восстановлением свободной гидроксильной, amino, сульфгидрильной, карбоксильной или карбонильной группы, соответственно; в частности, где гидроксильная группа в соединении по настоящему изобретению соединена с любой группой (например,  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкилом), которая может быть отщеплена *in vivo* с восстановлением свободного гидроксила. В контексте настоящего изобретения пролекарства, в частности, представляют собой соединения формулы (I) или их подгруппы, где  $R^1$  и/или  $R^2$  представляют собой  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил.

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

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

Соединения по настоящему изобретению, полученные в описанных

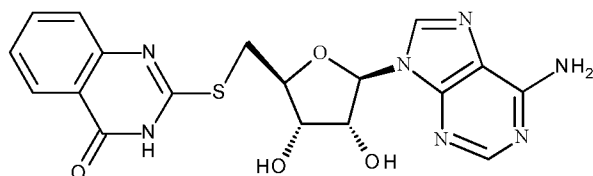
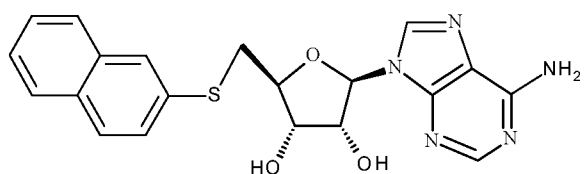
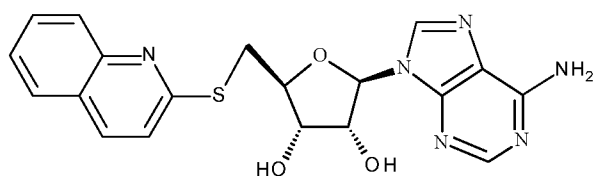
ниже способах, могут быть синтезированы в форме смесей энантиомеров, в частности рацемических смесей энантиомеров, которые можно отделить друг от друга согласно известным из уровня техники процедурам разделения. Способ отделения энантиомерных форм соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых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

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

Все изотопы и изотопные смеси любого конкретного атома или элемента, как определено в данном документе, рассматриваются в рамках соединений по настоящему изобретению, будь то они встречающиеся в природе, либо получены синтетическим путем, с природным изотопным составом, либо в изотопно-обогащенной форме. Иллюстративные изотопы, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  и  $^{82}\text{Br}$ . Предпочтительно радиоактивный изотоп выбран из группы из  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  и  $^{18}\text{F}$ . Более предпочтительно радиоактивный изотоп представляет собой  $^2\text{H}$ . В частности, предполагается, что дейтерированные соединения включены в объем настоящего изобретения.

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

Во всех вариантах осуществления ниже по тексту исключены следующие соединения и их фармацевтически приемлемые соли присоединения и сольваты:



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

$R^1$  представляет собой водород или  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкил;

$R^2$  представляет собой водород или  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкил;

Y представляет собой  $-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CF}_2-$ ;

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

$\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$  или  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ;

а если Y представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CF}_2-$ , тогда Z может также представлять собой  $-\text{O}-$  или  $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{X}-$ ;

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

X представляет собой  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  или  $-\text{NR}^{11}-$ ;

$\text{R}^{11}$  представляет собой водород или  $\text{C}_{1-4}$ алкил;

Ar представляет собой 10-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных

6-членных колец, где необязательно 1 или 2 атома углерода кольца заменены атомом азота; при условии, что если атом азота заменяет один из двух атомов углерода, общих для двух конденсированных колец, то карбонильная группа присутствует в указанной бициклической ароматической кольцевой системе;

Ar необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$ ,  $-\text{NHR}^{10d}$ ,  $-\text{NR}^{10c}\text{R}^{10d}$ , циано,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $\text{C}_{1-4}$ алкилокси,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила,  $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ циклоалкила,  $-\text{NH}-\text{C}_{3-6}$ циклоалкила,  $-\text{N}(\text{C}_{3-6}\text{циклоалкил})_2$ ,  $\text{C}_{2-6}$ алкенила,  $\text{C}_{1-4}$ алкила, замещенного одним  $\text{C}_{1-4}$ алкилокси, и  $\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного одним  $-\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ ;

каждый из  $\text{R}^{10a}$  и  $\text{R}^{10b}$  независимо представляет собой водород или  $\text{C}_{1-4}$ алкил;

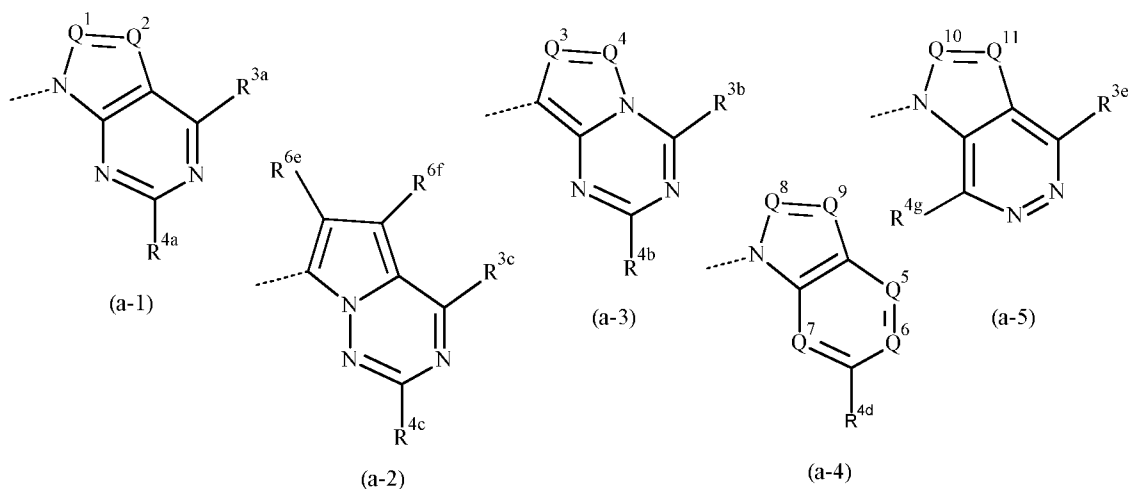
каждый из  $\text{R}^{10c}$  и  $\text{R}^{10d}$  независимо представляет собой  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил;  $\text{R}^{14}$ ;  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-\text{OH}$  и  $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила;  $\text{C}_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-\text{OH}$  и  $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила; или  $\text{C}_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила и  $\text{R}^{14}$ ;

$\text{R}^{14}$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран



из группы, состоящей из галогена;

Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) и (a-5):



при этом каждый из R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup>, R<sup>3d</sup> и R<sup>3e</sup> независимо представляет собой водород, галоген, -NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>,

C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>2-4</sub>алкенил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -ОН или -О-C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>7a</sup> представляет собой водород;

R<sup>7b</sup> представляет собой водород, C<sub>3-6</sub>циклоалкил или C<sub>1-4</sub>алкил;

каждый из R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup>, R<sup>4d</sup>, R<sup>4e</sup>, R<sup>4f</sup> и R<sup>4g</sup> независимо представляет собой водород, галоген, -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup> или C<sub>1-4</sub>алкил;

каждый из R<sup>8a</sup> и R<sup>8b</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

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

Q<sup>2</sup> представляет собой N или CR<sup>6b</sup>;

Q<sup>3</sup> представляет собой N или CR<sup>6c</sup>;

Q<sup>4</sup> представляет собой N или CR<sup>6d</sup>;

при условии, что максимум один из Q<sup>3</sup> и Q<sup>4</sup> представляет собой N;

Q<sup>8</sup> представляет собой N или CR<sup>6g</sup>;

Q<sup>9</sup> представляет собой N или CR<sup>6h</sup>;

Q<sup>10</sup> представляет собой N или CR<sup>6i</sup>;

Q<sup>11</sup> представляет собой N или CR<sup>6j</sup>;

Q<sup>5</sup> представляет собой CR<sup>3d</sup>; Q<sup>6</sup> представляет собой N; а Q<sup>7</sup> представляет собой CR<sup>4f</sup>; или

Q<sup>5</sup> представляет собой CR<sup>3d</sup>; Q<sup>6</sup> представляет собой CR<sup>4e</sup>; а Q<sup>7</sup> представляет собой N; или

$Q^5$  представляет собой N;  $Q^6$  представляет собой  $CR^{4e}$ ; а  $Q^7$  представляет собой  $CR^{4f}$ ; или

$Q^5$  представляет собой N;  $Q^6$  представляет собой  $CR^{4e}$ ; а  $Q^7$  представляет собой N; или

$Q^5$  представляет собой N;  $Q^6$  представляет собой N; а  $Q^7$  представляет собой  $CR^{4f}$ ; или

$Q^5$  представляет собой N;  $Q^6$  представляет собой N; и  $Q^7$  представляет собой N;

каждый из  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$ ,  $R^{6e}$ ,  $R^{6f}$ ,  $R^{6g}$ ,  $R^{6h}$ ,  $R^{6i}$  и  $R^{6j}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $C_{1-4}$ алкил,  $-NR^{9a}R^{9b}$  или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя атомами галогена;

каждый из  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

$R^1$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

$R^2$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

Y представляет собой  $-O-$ ,  $-CH_2-$  или  $-CF_2-$ ;

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

а если Y представляет собой  $-CH_2-$  или  $-CF_2-$ , тогда Z может также представлять собой  $-O-$  или  $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ ;

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

X представляет собой  $-O-$ ,  $-S-$  или  $-NR^{11}-$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-OH$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкила,  $R^{12}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила и  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ ;

$R^{12}$  представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один атом азота и необязательно один атом кислорода; при этом указанное 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо прикреплено к остальной части молекулы посредством атома азота кольца;

Ar представляет собой 10-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных 6-членных колец, где необязательно 1 или 2 атома углерода кольца заменены атомом азота; при условии, что если атом азота заменяет один из двух атомов углерода, общих для двух конденсированных колец, то карбонильная группа присутствует в указанной бициклической ароматической кольцевой системе;

Ar необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -NHR<sup>10d</sup>, -NR<sup>10c</sup>R<sup>10d</sup>, циано, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкилокси, -C(=O)-O-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, -O-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, -NH-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, -N(C<sub>3-6</sub>циклоалкил)<sub>2</sub>, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним C<sub>1-4</sub>алкилокси, и C<sub>1-4</sub>алкила, необязательно замещенного одним -NR<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>; каждый из R<sup>10a</sup> и R<sup>10b</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

каждый из R<sup>10c</sup> и R<sup>10d</sup> независимо представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил; R<sup>13</sup>; R<sup>14</sup>; C<sub>3-6</sub>циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH и -O-C<sub>1-4</sub>алкила; C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH и -O-C<sub>1-4</sub>алкила; или C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C<sub>3-6</sub>циклоалкила, R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup>;

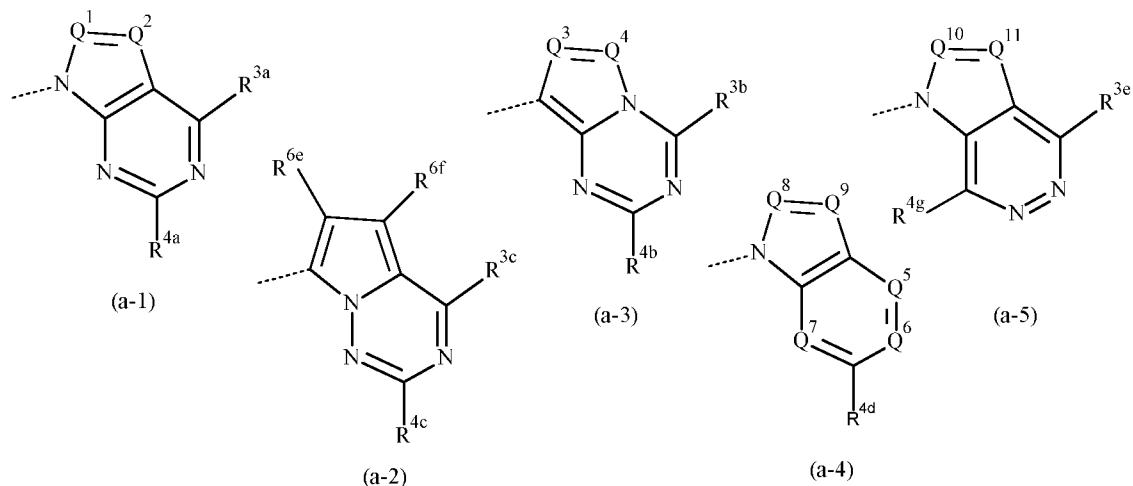
R<sup>13</sup> представляет собой 4-7-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, при этом каждый независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N; или 6-11-членное бициклическое конденсированное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, при этом каждый независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N;

указанное 4-7-членное моноциклическое ароматическое кольцо или 6-11-членное бициклическое конденсированное ароматическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C<sub>1-4</sub>алкила;

p равняется 1 или 2;

$R^{14}$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена;

Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) и (a-5):



при этом каждый из  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{3d}$  и  $R^{3e}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-NR^{7a}R^{7b}$ ,

$C_{1-4}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкенил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-OH$  или  $-O-C_{1-4}$ алкил;

$R^{7a}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой водород,  $C_{3-6}$ циклоалкил или  $C_{1-4}$ алкил;

каждый из  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{4d}$ ,  $R^{4e}$ ,  $R^{4f}$  и  $R^{4g}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-NR^{8a}R^{8b}$  или  $C_{1-4}$ алкил;

каждый из  $R^{8a}$  и  $R^{8b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

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

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

$Q^3$  представляет собой N или  $CR^{6c}$ ;

$Q^4$  представляет собой N или  $CR^{6d}$ ;

при условии, что максимум один из  $Q^3$  и  $Q^4$  представляет собой N;

$Q^8$  представляет собой N или  $CR^{6g}$ ;

$Q^9$  представляет собой N или  $CR^{6h}$ ;

$Q^{10}$  представляет собой N или  $CR^{6i}$ ;

$Q^{11}$  представляет собой N или  $CR^{6j}$ ;

$Q^5$  представляет собой  $CR^{3d}$ ;  $Q^6$  представляет собой N; а  $Q^7$  представляет собой  $CR^{4f}$ ; или

$Q^5$  представляет собой  $CR^{3d}$ ;  $Q^6$  представляет собой  $CR^{4e}$ ; а  $Q^7$  представляет собой N; или

$Q^5$  представляет собой N;  $Q^6$  представляет собой  $CR^{4e}$ ; а  $Q^7$  представляет собой  $CR^{4f}$ ; или

$Q^5$  представляет собой N;  $Q^6$  представляет собой  $CR^{4e}$ ; а  $Q^7$  представляет собой N; или

$Q^5$  представляет собой N;  $Q^6$  представляет собой N; а  $Q^7$  представляет собой  $CR^{4f}$ ; или

$Q^5$  представляет собой N;  $Q^6$  представляет собой N; и  $Q^7$  представляет собой N;

каждый из  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$ ,  $R^{6e}$ ,  $R^{6f}$ ,  $R^{6g}$ ,  $R^{6h}$ ,  $R^{6i}$  и  $R^{6j}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $C_{1-4}$ алкил,  $-NR^{9a}R^{9b}$  или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя атомами галогена;

каждый из  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

$R^1$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

$R^2$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

Y представляет собой  $-O-$ ,  $-CH_2-$  или  $-CF_2-$ ;

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

а если Y представляет собой  $-CH_2-$  или  $-CF_2-$ , тогда Z может также представлять собой  $-O-$  или  $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ ;

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

X представляет собой  $-O-$ ,  $-S-$  или  $-NR^{11}-$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-OH$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкила,  $R^{12}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила и  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ ;

$R^{12}$  представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один атом азота и необязательно один атом кислорода; при этом указанное 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо прикреплено к остальной части молекулы

посредством атома азота кольца;

Ar представляет собой 10-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных 6-членных колец, где необязательно 1 или 2 атома углерода кольца заменены атомом азота; при условии, что если атом азота заменяет один из двух атомов углерода, общих для двух конденсированных колец, то карбонильная группа присутствует в указанной бициклической ароматической кольцевой системе;

Ar необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -NHR<sup>10d</sup>, -NR<sup>10c</sup>R<sup>10d</sup>, циано, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкилокси, -C(=O)-O-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним C<sub>1-4</sub>алкилокси, и C<sub>1-4</sub>алкила, необязательно замещенного одним -NR<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>;

каждый из R<sup>10a</sup> и R<sup>10b</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

каждый из R<sup>10c</sup> и R<sup>10d</sup> независимо представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил; C<sub>3-6</sub>циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH и -O-C<sub>1-4</sub>алкила; C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH и -O-C<sub>1-4</sub>алкила; или C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C<sub>3-6</sub>циклоалкила, R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup>;

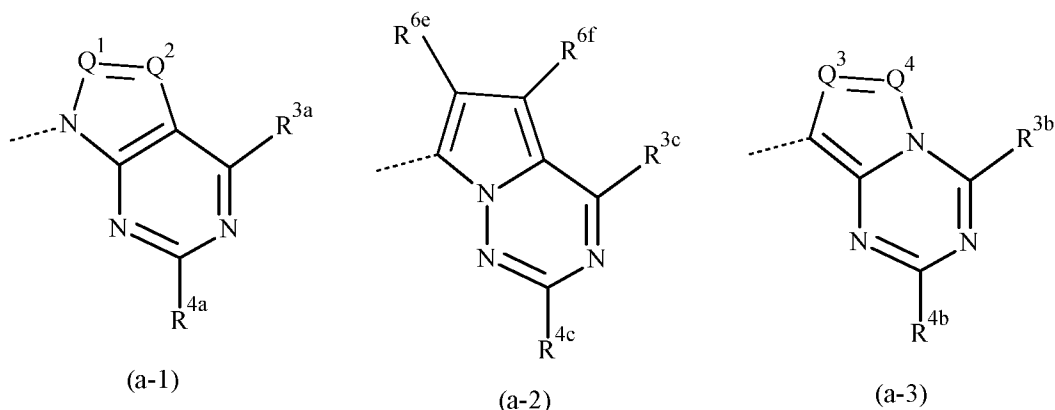
R<sup>13</sup> представляет собой 4-7-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, при этом каждый независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N; или 6-11-членное бициклическое конденсированное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, при этом каждый независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N;

указанное 4-7-членное моноциклическое ароматическое кольцо или 6-11-членное бициклическое конденсированное ароматическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C<sub>1-4</sub>алкила;

$p$  равняется 1 или 2;

$R^{14}$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена;

Net представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1), (a-2) и (a-3):



при этом каждый из  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-NR^{7a}R^{7b}$ ,  $C_{1-4}$ алкил или  $-O-C_{1-4}$ алкил;

$R^{7a}$  представляет собой водород;

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

каждый из  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  и  $R^{4c}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-NR^{8a}R^{8b}$  или  $C_{1-4}$ алкил;

каждый из  $R^{8a}$  и  $R^{8b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

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

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

$Q^3$  представляет собой N или  $CR^{6c}$ ;

$Q^4$  представляет собой N или  $CR^{6d}$ ;

при условии, что максимум один из  $Q^3$  и  $Q^4$  представляет собой N;

каждый из  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$ ,  $R^{6e}$  и  $R^{6f}$  независимо представляет собой водород, галоген,

$C_{1-4}$ алкил,  $-NR^{9a}R^{9b}$  или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя атомами галогена;

каждый из  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

$R^1$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

$R^2$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

Y представляет собой  $-O-$ ,  $-CH_2-$  или  $-CF_2-$ ;

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

а если Y представляет собой  $-CH_2-$  или  $-CF_2-$ , тогда Z может также представлять собой  $-O-$  или  $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ ;

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

X представляет собой  $-O-$ ,  $-S-$  или  $-NR^{11}-$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-OH$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкила,  $R^{12}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила и  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ ;

$R^{12}$  представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один атом азота и необязательно один атом кислорода; при этом указанное 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо прикреплено к остальной части молекулы посредством атома азота кольца;

Ar представляет собой 10-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных 6-членных колец, где необязательно 1 или 2 атома углерода кольца заменены атомом азота; при условии, что если атом азота заменяет один из двух атомов углерода, общих для двух конденсированных колец, то карбонильная группа присутствует в указанной бициклической ароматической кольцевой системе;

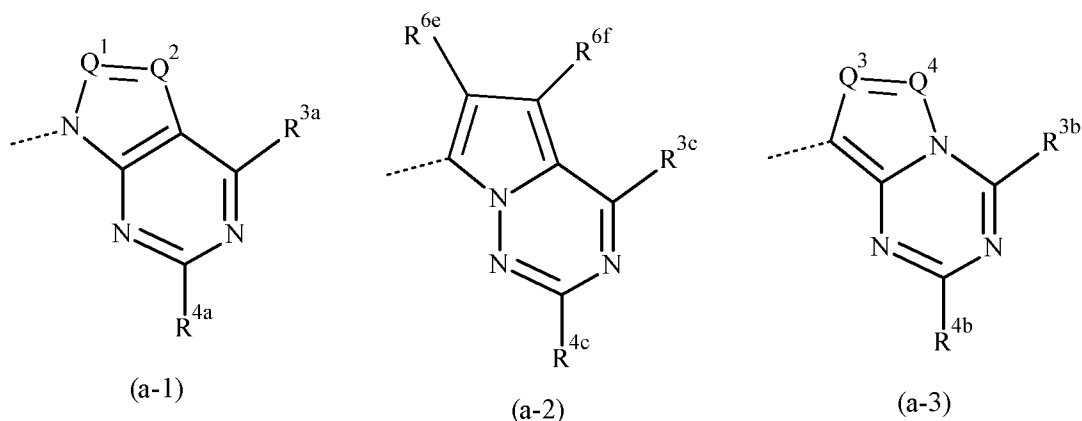
Ar необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ , циано,  $-CF_3$ ,  $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкилокси и  $C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного одним  $-NR^{10a}R^{10b}$ ;

каждый из  $R^{10a}$  и  $R^{10b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

Net представляет собой бициклическую ароматическую



гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1), (a-2) и (a-3):



при этом каждый из  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-NR^{7a}R^{7b}$  или  $-O-C_{1-4}$ алкил;

$R^{7a}$  представляет собой водород;

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

каждый из  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  и  $R^{4c}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-NR^{8a}R^{8b}$  или  $C_{1-4}$ алкил;

каждый из  $R^{8a}$  и  $R^{8b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

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

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

$Q^3$  представляет собой N или  $CR^{6c}$ ;

$Q^4$  представляет собой N или  $CR^{6d}$ ;

при условии, что максимум один из  $Q^3$  и  $Q^4$  представляет собой N;

каждый из  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$ ,  $R^{6e}$  и  $R^{6f}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $C_{1-4}$ алкил,  $-NR^{9a}R^{9b}$  или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя атомами галогена;

каждый из  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

$R^1$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

$R^2$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

Y представляет собой  $-O-$ ,  $-CH_2-$  или  $-CF_2-$ ;

Z представляет собой  $-CH_2-$ ,  $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ ,  $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ ,  $-CR^{5e}R^{5g}-$

$\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}$ - или  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ;

а если Y представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CF}_2-$ , тогда Z может также представлять собой  $-\text{O}-$  или  $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{X}-$ ;

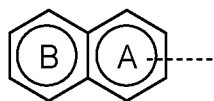
каждый из  $\text{R}^{5a}$ ,  $\text{R}^{5b}$ ,  $\text{R}^{5c}$ ,  $\text{R}^{5d}$ ,  $\text{R}^{5e}$ ,  $\text{R}^{5f}$ ,  $\text{R}^{5g}$  и  $\text{R}^{5h}$  независимо представляет собой водород или  $\text{C}_{1-4}$ алкил;

X представляет собой  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  или  $-\text{NR}^{11}-$ ;

$\text{R}^{11}$  представляет собой водород,  $\text{C}_{1-4}$ алкил или  $\text{C}_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $\text{R}^{12}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила и  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$ ;

$\text{R}^{12}$  представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один атом азота и необязательно один атом кислорода; при этом указанное 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо прикреплено к остальной части молекулы посредством атома азота кольца;

Ar представляет собой 10-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных 6-членных колец,



где по меньшей мере 1 атом углерода кольца B заменен атомом азота;

при этом необязательно 1 дополнительный атом углерода кольца A или кольца B заменен атомом азота; при условии, что если атом азота заменяет один из двух атомов углерода, общих для двух конденсированных колец, то карбонильная группа присутствует в указанной бициклической ароматической кольцевой системе;

Ar необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$ ,  $-\text{NHR}^{10d}$ ,  $-\text{NR}^{10c}\text{R}^{10d}$ , циано,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $\text{C}_{1-4}$ алкилокси,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила,  $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ циклоалкила,  $-\text{NH}-\text{C}_{3-6}$ циклоалкила,  $-\text{N}(\text{C}_{3-6}\text{циклоалкил})_2$ ,  $\text{C}_{2-6}$ алкенила,  $\text{C}_{1-4}$ алкила, замещенного одним  $\text{C}_{1-4}$ алкилокси, и  $\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного одним  $-\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ ;

каждый из  $R^{10a}$  и  $R^{10b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

каждый из  $R^{10c}$  и  $R^{10d}$  независимо представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил;  $R^{13}$ ;  $R^{14}$ ;  $C_{3-6}$ циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН и -О- $C_{1-4}$ алкила;  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН и -О- $C_{1-4}$ алкила; или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $R^{13}$  и  $R^{14}$ ;

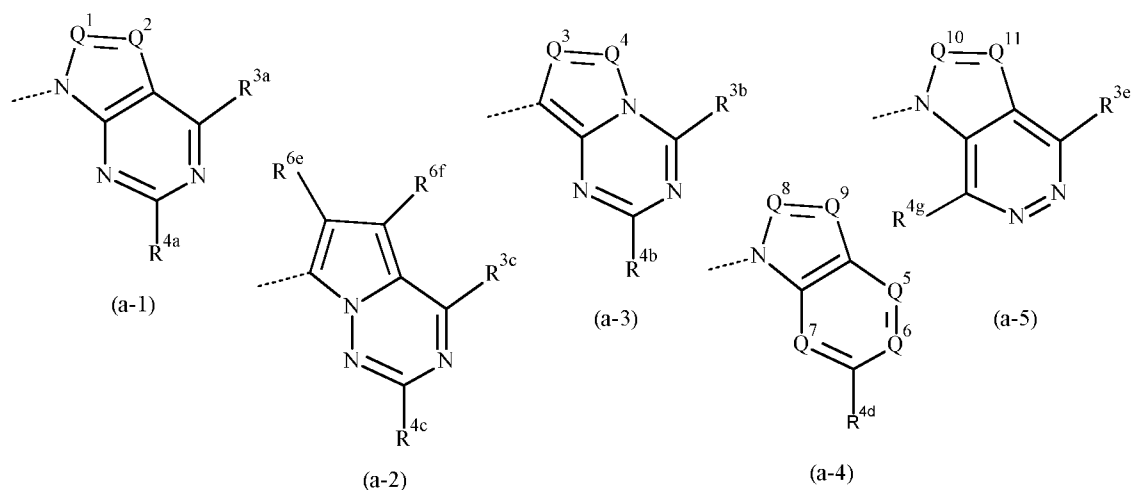
$R^{13}$  представляет собой 4-7-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, при этом каждый независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N; или 6-11-членное бициклическое конденсированное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, при этом каждый независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N;

указанное 4-7-членное моноциклическое ароматическое кольцо или 6-11-членное бициклическое конденсированное ароматическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила;

p равняется 1 или 2;

$R^{14}$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена;

Net представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) и (a-5):



при этом каждый из  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{3d}$  и  $R^{3e}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-NR^{7a}R^{7b}$ ,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкенил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-OH$  или  $-O-C_{1-4}$ алкил;

$R^{7a}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой водород,  $C_{3-6}$ циклоалкил или  $C_{1-4}$ алкил;

каждый из  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{4d}$ ,  $R^{4e}$ ,  $R^{4f}$  и  $R^{4g}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-NR^{8a}R^{8b}$  или  $C_{1-4}$ алкил;

каждый из  $R^{8a}$  и  $R^{8b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

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

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

$Q^3$  представляет собой N или  $CR^{6c}$ ;

$Q^4$  представляет собой N или  $CR^{6d}$ ;

при условии, что максимум один из  $Q^3$  и  $Q^4$  представляет собой N;

$Q^8$  представляет собой N или  $CR^{6g}$ ;

$Q^9$  представляет собой N или  $CR^{6h}$ ;

$Q^{10}$  представляет собой N или  $CR^{6i}$ ;

$Q^{11}$  представляет собой N или  $CR^{6j}$ ;

$Q^5$  представляет собой  $CR^{3d}$ ;  $Q^6$  представляет собой N; а  $Q^7$  представляет собой  $CR^{4f}$ ; или

$Q^5$  представляет собой  $CR^{3d}$ ;  $Q^6$  представляет собой  $CR^{4e}$ ; а  $Q^7$  представляет собой N; или

$Q^5$  представляет собой N;  $Q^6$  представляет собой  $CR^{4e}$ ; а  $Q^7$  представляет собой  $CR^{4f}$ ; или

$Q^5$  представляет собой N;  $Q^6$  представляет собой  $CR^{4e}$ ; а  $Q^7$  представляет собой N; или

$Q^5$  представляет собой N;  $Q^6$  представляет собой N; а  $Q^7$  представляет собой  $CR^{4f}$ ; или

$Q^5$  представляет собой N;  $Q^6$  представляет собой N; и  $Q^7$  представляет собой N;

каждый из  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$ ,  $R^{6e}$ ,  $R^{6f}$ ,  $R^{6g}$ ,  $R^{6h}$ ,  $R^{6i}$  и  $R^{6j}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $C_{1-4}$ алкил,  $-NR^{9a}R^{9b}$  или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя атомами галогена;

каждый из  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

$R^1$  представляет собой водород;

$R^2$  представляет собой водород;

Y представляет собой  $-O-$ ,  $-CH_2-$  или  $-CF_2-$ ;

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

а если Y представляет собой  $-CH_2-$  или  $-CF_2-$ , тогда Z может также представлять собой  $-O-$  или  $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ ;

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

X представляет собой  $-O-$ ,  $-S-$  или  $-NR^{11}-$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-OH$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкила,  $R^{12}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила и  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ ;

$R^{12}$  представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один атом азота и необязательно один атом кислорода; при этом указанное 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо прикреплено к остальной части молекулы посредством атома азота кольца;

Ar представляет собой 10-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных 6-членных колец, где необязательно 1 или 2 атома углерода кольца заменены атомом азота; при условии, что если атом азота заменяет один из двух атомов углерода, общих для двух конденсированных колец, то

карбонильная группа присутствует в указанной бициклической ароматической кольцевой системе;

Ar необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -NHR<sup>10d</sup>, -NR<sup>10c</sup>R<sup>10d</sup>, циано, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкилокси, -C(=O)-O-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, -O-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, -NH-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, -N(C<sub>3-6</sub>циклоалкил)<sub>2</sub>, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним C<sub>1-4</sub>алкилокси, и C<sub>1-4</sub>алкила, необязательно замещенного одним -NR<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>;

каждый из R<sup>10a</sup> и R<sup>10b</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

каждый из R<sup>10c</sup> и R<sup>10d</sup> независимо представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил; R<sup>13</sup>; R<sup>14</sup>; C<sub>3-6</sub>циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH и -O-C<sub>1-4</sub>алкила; C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH и -O-C<sub>1-4</sub>алкила; или C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C<sub>3-6</sub>циклоалкила, R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup>;

R<sup>13</sup> представляет собой 4-7-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, при этом каждый независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N; или 6-11-членное бициклическое конденсированное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, при этом каждый независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N;

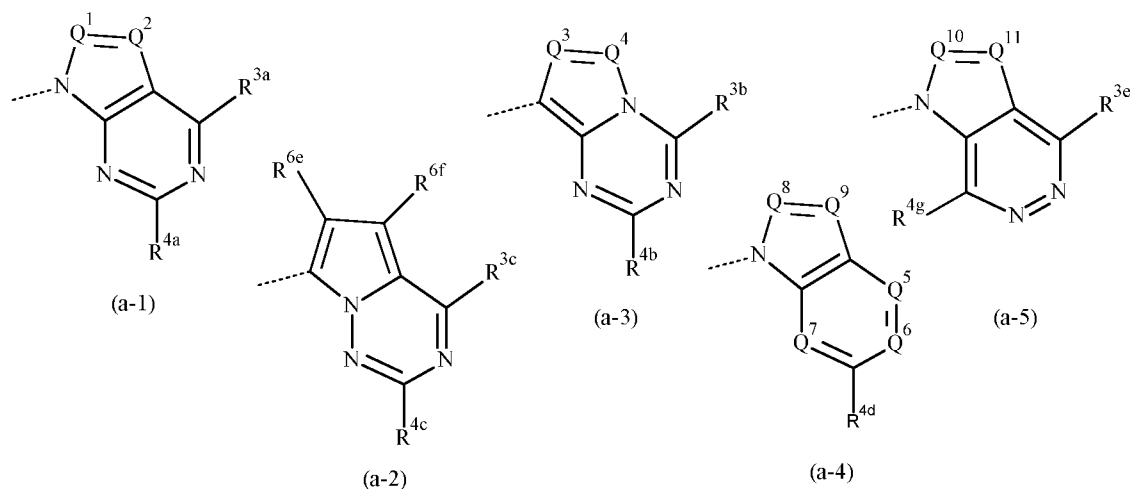
указанное 4-7-членное моноциклическое ароматическое кольцо или 6-11-членное бициклическое конденсированное ароматическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C<sub>1-4</sub>алкила;

p равняется 1 или 2;

R<sup>14</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена;

Het представляет собой бициклическую ароматическую

гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) и (a-5):



при этом каждый из  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{3d}$  и  $R^{3e}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-NR^{7a}R^{7b}$ ,

$C_{1-4}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкенил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-OH$  или  $-O-C_{1-4}$ алкил;

$R^{7a}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой водород,  $C_{3-6}$ циклоалкил или  $C_{1-4}$ алкил;

каждый из  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{4d}$ ,  $R^{4e}$ ,  $R^{4f}$  и  $R^{4g}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-NR^{8a}R^{8b}$  или  $C_{1-4}$ алкил;

каждый из  $R^{8a}$  и  $R^{8b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

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

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

$Q^3$  представляет собой N или  $CR^{6c}$ ;

$Q^4$  представляет собой N или  $CR^{6d}$ ;

при условии, что максимум один из  $Q^3$  и  $Q^4$  представляет собой N;

$Q^8$  представляет собой N или  $CR^{6g}$ ;

$Q^9$  представляет собой N или  $CR^{6h}$ ;

$Q^{10}$  представляет собой N или  $CR^{6i}$ ;

$Q^{11}$  представляет собой N или  $CR^{6j}$ ;

$Q^5$  представляет собой  $CR^{3d}$ ;  $Q^6$  представляет собой N; а  $Q^7$  представляет собой  $CR^{4f}$ ; или

$Q^5$  представляет собой  $CR^{3d}$ ;  $Q^6$  представляет собой  $CR^{4e}$ ; а  $Q^7$  представляет собой N; или

$Q^5$  представляет собой N;  $Q^6$  представляет собой  $CR^{4e}$ ; а  $Q^7$  представляет собой  $CR^{4f}$ ; или

$Q^5$  представляет собой N;  $Q^6$  представляет собой  $CR^{4e}$ ; а  $Q^7$  представляет собой N; или

$Q^5$  представляет собой N;  $Q^6$  представляет собой N; а  $Q^7$  представляет собой  $CR^{4f}$ ; или

$Q^5$  представляет собой N;  $Q^6$  представляет собой N; и  $Q^7$  представляет собой N;

каждый из  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$ ,  $R^{6e}$ ,  $R^{6f}$ ,  $R^{6g}$ ,  $R^{6h}$ ,  $R^{6i}$  и  $R^{6j}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $C_{1-4}$ алкил,  $-NR^{9a}R^{9b}$  или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя атомами галогена;

каждый из  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

$R^1$  представляет собой водород;

$R^2$  представляет собой водород;

Y представляет собой  $-O-$ ,  $-CH_2-$  или  $-CF_2-$ ;

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

а если Y представляет собой  $-CH_2-$  или  $-CF_2-$ , тогда Z может также представлять собой  $-O-$  или  $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ ;

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

X представляет собой  $-O-$ ,  $-S-$  или  $-NR^{11}-$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-OH$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкила,  $R^{12}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила и  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ ;

$R^{12}$  представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один атом азота и необязательно один атом кислорода; при этом указанное 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо прикреплено к остальной части молекулы посредством атома азота кольца;

Ar представляет собой 10-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных 6-членных колец, где необязательно 1 или 2 атома углерода кольца заменены



атомом азота; при условии, что если атом азота заменяет один из двух атомов углерода, общих для двух конденсированных колец, то карбонильная группа присутствует в указанной бициклической ароматической кольцевой системе;

Ar необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, циано, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкилокси и C<sub>1-4</sub>алкила, необязательно замещенного одним -NR<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>;

каждый из R<sup>10a</sup> и R<sup>10b</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

Net представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1), (a-2) и (a-3);

каждый из R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> и R<sup>3c</sup> независимо представляет собой водород, галоген, -NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup> или -O-C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>7a</sup> представляет собой водород;

R<sup>7b</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

каждый из R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> и R<sup>4c</sup> независимо представляет собой водород, галоген, -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup> или C<sub>1-4</sub>алкил;

каждый из R<sup>8a</sup> и R<sup>8b</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

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

Q<sup>2</sup> представляет собой N или CR<sup>6b</sup>;

Q<sup>3</sup> представляет собой N или CR<sup>6c</sup>;

Q<sup>4</sup> представляет собой N или CR<sup>6d</sup>;

при условии, что максимум один из Q<sup>3</sup> и Q<sup>4</sup> представляет собой N;

каждый из R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6d</sup>, R<sup>6e</sup> и R<sup>6f</sup> независимо представляет собой водород, галоген, C<sub>1-4</sub>алкил, -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> или C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним, двумя или тремя атомами галогена;

каждый из R<sup>9a</sup> и R<sup>9b</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

R<sup>1</sup> представляет собой водород или -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкил;

$R^2$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

$Y$  представляет собой  $-O-$ ,  $-CH_2-$  или  $-CF_2-$ ;

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

а если  $Y$  представляет собой  $-CH_2-$  или  $-CF_2-$ , тогда  $Z$  может также представлять собой  $-O-$  или  $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ ;

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

$X$  представляет собой  $-O-$ ,  $-S-$  или  $-NR^{11}-$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-OH$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкила,  $R^{12}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила и  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ ;

$R^{12}$  представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один атом азота и необязательно один атом кислорода; при этом указанное 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо прикреплено к остальной части молекулы посредством атома азота кольца;

$Ar$  представляет собой 10-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных 6-членных колец, где необязательно 1 или 2 атома углерода кольца заменены атомом азота; при условии, что если атом азота заменяет один из двух атомов углерода, общих для двух конденсированных колец, то карбонильная группа присутствует в указанной бициклической ароматической кольцевой системе;

$Ar$  необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ ,  $-NHR^{10d}$ ,  $-NR^{10c}R^{10d}$ , циано,  $-CF_3$ ,  $-C(=O)-NH_2$ ,  $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкилокси,  $-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $-O-C_{3-6}$ циклоалкила,  $-NH-C_{3-6}$ циклоалкила,  $-N(C_{3-6}циклоалкил)_2$ ,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним  $C_{1-4}$ алкилокси, и  $C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного одним  $-NR^{10a}R^{10b}$ ;

каждый из  $R^{10a}$  и  $R^{10b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

каждый из  $R^{10c}$  и  $R^{10d}$  независимо представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил;  $R^{13}$ ;  $R^{14}$ ;  $C_{3-6}$ циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OH$  и  $-O-C_{1-4}$ алкила;  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OH$  и  $-O-C_{1-4}$ алкила; или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $R^{13}$  и  $R^{14}$ ;

$R^{13}$  представляет собой 4-7-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, при этом каждый независимо выбран из  $O$ ,  $S$ ,  $S(=O)_p$  и  $N$ ; или 6-11-членное бициклическое конденсированное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, при этом каждый независимо выбран из  $O$ ,  $S$ ,  $S(=O)_p$  и  $N$ ;

указанное 4-7-членное моноциклическое ароматическое кольцо или 6-11-членное бициклическое конденсированное ароматическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила;

$p$  равняется 1 или 2;

$R^{14}$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена;

$Net$  представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из  $(a-1)$ ;

$R^{3a}$  представляет собой водород, галоген,  $-NR^{7a}R^{7b}$ ,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкенил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-OH$  или  $-O-C_{1-4}$ алкил;

$R^{7a}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой водород,  $C_{3-6}$ циклоалкил или  $C_{1-4}$ алкил;

$R^{4a}$  представляет собой водород, галоген,  $-NR^{8a}R^{8b}$  или  $C_{1-4}$ алкил;

каждый из  $R^{8a}$  и  $R^{8b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

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

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

в частности,  $Q^1$  и  $Q^2$  представляют собой  $CH$ ;

каждый из  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  независимо представляет собой водород,

галоген, C<sub>1-4</sub>алкил, -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> или C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним, двумя или тремя атомами галогена;

каждый из R<sup>9a</sup> и R<sup>9b</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

R<sup>1</sup> представляет собой водород или -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>2</sup> представляет собой водород или -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкил;

Y представляет собой -O-, -CH<sub>2</sub>- или -CF<sub>2</sub>-;

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

а если Y представляет собой -CH<sub>2</sub>- или -CF<sub>2</sub>-, тогда Z может также представлять собой -O- или -CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-X-;

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

X представляет собой -O-, -S- или -NR<sup>11</sup>-;

R<sup>11</sup> представляет собой водород, C<sub>1-4</sub>алкил или C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OH, -O-C<sub>1-4</sub>алкила, R<sup>12</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>алкила и -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>;

R<sup>12</sup> представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один атом азота и необязательно один атом кислорода; при этом указанное 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо прикреплено к остальной части молекулы посредством атома азота кольца;

Ar представляет собой 10-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных 6-членных колец, где необязательно 1 или 2 атома углерода кольца заменены атомом азота; при условии, что если атом азота заменяет один из двух атомов углерода, общих для двух конденсированных колец, то карбонильная группа присутствует в указанной бициклической ароматической кольцевой системе;

Ar необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>,

циано,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $\text{C}_{1-4}$ алкилокси и  $\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного одним  $-\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ ;

каждый из  $\text{R}^{10a}$  и  $\text{R}^{10b}$  независимо представляет собой водород или  $\text{C}_{1-4}$ алкил;

Net представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1);

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

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

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

$\text{R}^{4a}$  представляет собой водород, галоген,  $-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$  или  $\text{C}_{1-4}$ алкил;

каждый из  $\text{R}^{8a}$  и  $\text{R}^{8b}$  независимо представляет собой водород или  $\text{C}_{1-4}$ алкил;

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

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

в частности,  $\text{Q}^1$  и  $\text{Q}^2$  представляют собой CH;

каждый из  $\text{R}^{6a}$  и  $\text{R}^{6b}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $\text{C}_{1-4}$ алкил,  $-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$  или  $\text{C}_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя атомами галогена;

каждый из  $\text{R}^{9a}$  и  $\text{R}^{9b}$  независимо представляет собой водород или  $\text{C}_{1-4}$ алкил;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

$\text{R}^1$  представляет собой водород или  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкил;

$\text{R}^2$  представляет собой водород или  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкил;

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

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

а если Y представляет собой  $-\text{CH}_2-$ , тогда Z может также представлять собой  $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{X}-$ ;

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

X представляет собой  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  или  $-\text{NR}^{11}-$ ;

$\text{R}^{11}$  представляет собой водород или  $\text{C}_{1-4}$ алкил;

Ar представляет собой 10-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных 6-членных колец, где необязательно 1 или 2 атома углерода кольца заменены атомом азота; при условии, что если атом азота заменяет один из двух атомов углерода, общих для двух конденсированных колец, то карбонильная группа присутствует в указанной бициклической ароматической кольцевой системе;

Ar необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -NHR<sup>10d</sup>, циано, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкилокси, -C(=O)-O-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним C<sub>1-4</sub>алкилокси, и C<sub>1-4</sub>алкила, необязательно замещенного одним -NR<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>;

R<sup>10a</sup> и R<sup>10b</sup> представляют собой C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>10d</sup> представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил; R<sup>14</sup>; C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой галоген; или C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C<sub>3-6</sub>циклоалкила и R<sup>14</sup>;

R<sup>14</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена;

Net представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1), (a-2) и (a-4);

каждый из R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup> и R<sup>3d</sup> независимо представляет собой водород, галоген, -NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>, C<sub>2-4</sub>алкенил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -OH или -O-C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>7a</sup> представляет собой водород;

R<sup>7b</sup> представляет собой водород, C<sub>3-6</sub>циклоалкил или C<sub>1-4</sub>алкил;

каждый из R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup>, R<sup>4d</sup>, R<sup>4e</sup> и R<sup>4f</sup> независимо представляет собой водород, галоген, -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup> или C<sub>1-4</sub>алкил;

каждый из R<sup>8a</sup> и R<sup>8b</sup> независимо представляет собой водород;

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

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

Q<sup>8</sup> представляет собой CR<sup>6g</sup>;

$Q^9$  представляет собой  $CR^{6h}$ ;

$Q^5$  представляет собой  $CR^{3d}$ ;  $Q^6$  представляет собой N; а  $Q^7$  представляет собой  $CR^{4f}$ ; или

$Q^5$  представляет собой  $CR^{3d}$ ;  $Q^6$  представляет собой  $CR^{4e}$ ; а  $Q^7$  представляет собой N; или

$Q^5$  представляет собой N;  $Q^6$  представляет собой  $CR^{4e}$ ; а  $Q^7$  представляет собой  $CR^{4f}$ ; или

$Q^5$  представляет собой N;  $Q^6$  представляет собой  $CR^{4e}$ ; а  $Q^7$  представляет собой N;

каждый из  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$ ,  $R^{6e}$ ,  $R^{6f}$ ,  $R^{6g}$  и  $R^{6h}$  независимо представляет собой водород, галоген или  $C_{1-4}$ алкил;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

$R^1$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

$R^2$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

Y представляет собой  $-O-$  или  $-CH_2-$ ;

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

а если Y представляет собой  $-CH_2-$ , тогда Z может также представлять собой  $-O-$  или  $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ ;

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

X представляет собой  $-O-$ ,  $-S-$  или  $-NR^{11}-$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

Ar представляет собой 10-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных 6-членных колец, где необязательно 1 или 2 атома углерода кольца заменены атомом азота; при условии, что если атом азота заменяет один из двух атомов углерода, общих для двух конденсированных колец, то карбонильная группа присутствует в указанной бициклической ароматической кольцевой системе;

Ar необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ ,

циано,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $\text{C}_{1-4}$ алкилокси и  $\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного одним  $-\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ ;

каждый из  $\text{R}^{10a}$  и  $\text{R}^{10b}$  независимо представляет собой водород или  $\text{C}_{1-4}$ алкил;

Net представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1), (a-2) и (a-3);

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

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

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

каждый из  $\text{R}^{4a}$ ,  $\text{R}^{4b}$  и  $\text{R}^{4c}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$  или  $\text{C}_{1-4}$ алкил;

каждый из  $\text{R}^{8a}$  и  $\text{R}^{8b}$  независимо представляет собой водород или  $\text{C}_{1-4}$ алкил;

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

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

$\text{Q}^3$  представляет собой  $\text{CR}^{6c}$ ;

$\text{Q}^4$  представляет собой  $\text{CR}^{6d}$ ;

каждый из  $\text{R}^{6a}$ ,  $\text{R}^{6b}$ ,  $\text{R}^{6c}$ ,  $\text{R}^{6d}$ ,  $\text{R}^{6e}$  и  $\text{R}^{6f}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $\text{C}_{1-4}$ алкил,  $-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$  или  $\text{C}_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя атомами галогена;

каждый из  $\text{R}^{9a}$  и  $\text{R}^{9b}$  независимо представляет собой водород или  $\text{C}_{1-4}$ алкил;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

$\text{R}^1$  представляет собой водород или  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкил;

$\text{R}^2$  представляет собой водород или  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкил;

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

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

а если Y представляет собой  $-\text{CH}_2-$ , тогда Z может также представлять собой  $-\text{O}-$  или  $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{X}-$ ;

каждый из  $\text{R}^{5a}$ ,  $\text{R}^{5b}$ ,  $\text{R}^{5c}$ ,  $\text{R}^{5d}$ ,  $\text{R}^{5e}$ ,  $\text{R}^{5f}$ ,  $\text{R}^{5g}$  и  $\text{R}^{5h}$  независимо



представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

X представляет собой -O-, -S- или -NR<sup>11</sup>-;

R<sup>11</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

Ar представляет собой 10-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных 6-членных колец, где необязательно 1 или 2 атома углерода кольца заменены атомом азота; при условии, что если атом азота заменяет один из двух атомов углерода, общих для двух конденсированных колец, то карбонильная группа присутствует в указанной бициклической ароматической кольцевой системе;

Ar необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, циано, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкилокси и C<sub>1-4</sub>алкила, необязательно замещенного одним -NR<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>; каждый из R<sup>10a</sup> и R<sup>10b</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1), (a-2) и (a-3);

R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> и R<sup>3c</sup> представляют собой -NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>;

R<sup>7a</sup> представляет собой водород;

R<sup>7b</sup> представляет собой водород;

каждый из R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> и R<sup>4c</sup> независимо представляет собой водород, галоген, -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup> или C<sub>1-4</sub>алкил;

каждый из R<sup>8a</sup> и R<sup>8b</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

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

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

Q<sup>3</sup> представляет собой CR<sup>6c</sup>;

Q<sup>4</sup> представляет собой CR<sup>6d</sup>;

каждый из R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6d</sup>, R<sup>6e</sup> и R<sup>6f</sup> независимо представляет собой водород, галоген, C<sub>1-4</sub>алкил, -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> или C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним, двумя или тремя атомами галогена;

каждый из R<sup>9a</sup> и R<sup>9b</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

$R^1$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

$R^2$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил; в частности,

$R^1$  и  $R^2$  представляют собой водород;

Y представляет собой  $-O-$  или  $-CH_2-$ ;

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

а если Y представляет собой  $-CH_2-$ , тогда Z может также представлять собой  $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ ;

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

X представляет собой  $-O-$ ,  $-S-$  или  $-NR^{11}-$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

Ar представляет собой 10-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных 6-членных колец, где необязательно 1 или 2 атома углерода кольца заменены атомом азота; при условии, что если атом азота заменяет один из двух атомов углерода, общих для двух конденсированных колец, то карбонильная группа присутствует в указанной бициклической ароматической кольцевой системе;

Ar необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ , циано,  $-CF_3$ ,  $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкилокси и  $C_{1-4}$ алкила;

Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1) и (a-2);

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

$R^{7a}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой водород;

каждый из  $R^{4a}$  и  $R^{4c}$  независимо представляет собой водород, галоген или  $C_{1-4}$ алкил;

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

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

каждый из  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6e}$  и  $R^{6f}$  независимо представляет собой водород, галоген или  $C_{1-4}$ алкил;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

$R^1$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

$R^2$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил; в частности,  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой водород;

Y представляет собой  $-O-$  или  $-CH_2-$ ;

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

а если Y представляет собой  $-CH_2-$ , тогда Z может также представлять собой  $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ ;

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

X представляет собой  $-O-$ ,  $-S-$  или  $-NR^{11}-$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

Ar представляет собой 10-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных 6-членных колец, где необязательно 1 или 2 атома углерода кольца заменены атомом азота; при условии, что если атом азота заменяет один из двух атомов углерода, общих для двух конденсированных колец, то карбонильная группа присутствует в указанной бициклической ароматической кольцевой системе;

Ar необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ ,  $-NHR^{10d}$ , циано,  $-CF_3$ ,  $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкилокси и  $C_{1-4}$ алкила;

$R^{10d}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой галоген; или

$C_{1-4}$ алкил, замещенный одним  $C_{3-6}$ циклоалкилом;

Net представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1) и (a-2);

каждый из  $R^{3a}$  и  $R^{3c}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-NR^{7a}R^{7b}$  или  $-O-C_{1-4}$ алкил;

$R^{7a}$  представляет собой водород;

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

каждый из  $R^{4a}$  и  $R^{4c}$  независимо представляет собой водород, галоген или  $C_{1-4}$ алкил;

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

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

каждый из  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6e}$  и  $R^{6f}$  независимо представляет собой водород, галоген или  $C_{1-4}$ алкил;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где применяется одно или несколько из следующих ограничений:

(i)  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой водород;

(ii)  $Y$  представляет собой  $-O-$  или  $-CH_2-$ ; в частности,  $Y$  представляет собой  $-O-$ ;

(iii)  $Z$  представляет собой  $-CH_2-$ ,  $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ ,  $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ ,  $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$  или  $-C\equiv C-$ ;

а если  $Y$  представляет собой  $-CH_2-$ , тогда  $Z$  может также представлять собой  $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ ;

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

(v)  $X$  представляет собой  $-O-$ ;

(vi)  $R^{11}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

(vii)  $Ar$  необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, в частности, одним заместителем, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ , циано,  $-CF_3$ ,  $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкилокси и  $C_{1-4}$ алкила;

(viii)  $Het$  представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1) и (a-2);

(ix) каждый из  $R^{3a}$  и  $R^{3c}$  независимо представляет собой галоген,  $-NR^{7a}R^{7b}$  или  $-O-C_{1-4}$ алкил;

(x)  $R^{7a}$  и  $R^{7b}$  представляют собой водород;

(xi) каждый из  $R^{4a}$  и  $R^{4c}$  независимо представляет собой водород, галоген или  $C_{1-4}$ алкил;

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

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

(xiv) каждый из  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6e}$  и  $R^{6f}$  независимо представляет собой водород, галоген или  $C_{1-4}$ алкил.

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

$R^1$  представляет собой водород;

$R^2$  представляет собой водород;

$Y$  представляет собой  $-O-$  или  $-CH_2-$ ;

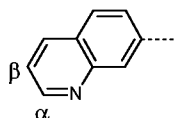
$Z$  представляет собой  $-X-CR^{5a}R^{5b}-$  или  $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ ;

а если  $Y$  представляет собой  $-CH_2-$ , тогда  $Z$  может также представлять собой  $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ ;

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

$X$  представляет собой  $-O-$ ;

$Ar$  представляет собой



при этом  $Ar$  необязательно замещен в положении, обозначенном  $\alpha$ , заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила и  $-NHR^{10d}$ ; и

при этом  $Ar$  необязательно замещен в положении, обозначенном  $\beta$ , заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена и  $CF_3$ ; однако при условии, что  $Ar$  замещен по меньшей мере в одном из положений, обозначенных  $\alpha$  или  $\beta$ ;

$R^{10d}$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил;  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой галоген; или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, представляющим собой  $C_{3-6}$ циклоалкил;

$Net$  представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы,

состоящей из (a-1) и (a-4);

каждый из  $R^{3a}$  и  $R^{3d}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-NR^{7a}R^{7b}$ ,  $C_{1-4}$ алкил или  $-O-C_{1-4}$ алкил;

$R^{7a}$  представляет собой водород;

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

каждый из  $R^{4a}$ ,  $R^{4d}$  и  $R^{4f}$  независимо представляет собой водород или галоген;

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

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

$Q^8$  представляет собой  $CR^{6g}$ ;

$Q^9$  представляет собой  $CR^{6h}$ ;

$Q^5$  представляет собой  $CR^{3d}$ ;  $Q^6$  представляет собой N; а  $Q^7$  представляет собой  $CR^{4f}$ ;

$R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6g}$  и  $R^{6h}$  представляют собой водород;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где применяется одно или несколько из следующих ограничений:

(i)  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой водород;

(ii) Y представляет собой  $-O-$  или  $-CH_2-$ ;

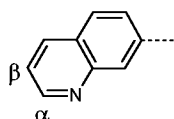
(iii) Z представляет собой  $-X-CR^{5a}R^{5b}-$  или  $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ ;

а если Y представляет собой  $-CH_2-$ , тогда Z может также представлять собой  $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ ;

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

(v) X представляет собой  $-O-$ ;

(vi) Ar представляет собой



при этом Ar необязательно замещен в положении, обозначенном  $\alpha$ , заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила и  $-NHR^{10d}$ ; и

при этом Ar необязательно замещен в положении, обозначенном  $\beta$ , заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена и  $CF_3$ ;

однако при условии, что Ar замещен по меньшей мере в одном из положений, обозначенных  $\alpha$  или  $\beta$ ;

(vii)  $R^{10d}$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил;  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой галоген; или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, представляющим собой  $C_{3-6}$ циклоалкил;

(viii) Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1) и (a-4);

(ix) каждый из  $R^{3a}$  и  $R^{3d}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-NR^{7a}R^{7b}$ ,  $C_{1-4}$ алкил или  $-O-C_{1-4}$ алкил;

(x)  $R^{7a}$  представляет собой водород;

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

(xii) каждый из  $R^{4a}$ ,  $R^{4d}$  и  $R^{4f}$  независимо представляет собой водород или галоген;

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

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

(xv)  $Q^8$  представляет собой  $CR^{6g}$ ;

(xvi)  $Q^9$  представляет собой  $CR^{6h}$ ;

(xvii)  $Q^5$  представляет собой  $CR^{3d}$ ;  $Q^6$  представляет собой N; а  $Q^7$  представляет собой  $CR^{4f}$ ;

(xviii)  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6g}$  и  $R^{6h}$  представляют собой водород.

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

$R^1$  представляет собой водород;

$R^2$  представляет собой водород;

Y представляет собой  $-O-$  или  $-CH_2-$ ;

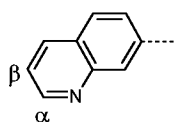
Z представляет собой  $-X-CR^{5a}R^{5b}-$  или  $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ ;

а если Y представляет собой  $-CH_2-$ , тогда Z может также представлять собой  $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ ;

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

X представляет собой  $-O-$ ;

Ar представляет собой



при этом Ar необязательно замещен в положении, обозначенном  $\alpha$ , заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила и  $-\text{NHR}^{10d}$ ; и

при этом Ar необязательно замещен в положении, обозначенном  $\beta$ , заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена и  $\text{CF}_3$ ; однако при условии, что Ar замещен по меньшей мере в одном из положений, обозначенных  $\alpha$  или  $\beta$ ;

$\text{R}^{10d}$  представляет собой  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил;  $\text{C}_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой галоген; или  $\text{C}_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, представляющим собой  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил;

Net представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1);

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

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

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

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

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

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

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

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

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

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

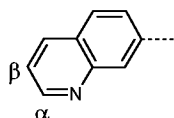
Y представляет собой  $-\text{O}-$  или  $-\text{CH}_2-$ ;

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

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

X представляет собой  $-\text{O}-$ ;

Ar представляет собой





при этом Ar необязательно замещен в положении, обозначенном  $\alpha$ , заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила и  $-\text{NHR}^{10d}$ ; и

при этом Ar необязательно замещен в положении, обозначенном  $\beta$ , заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена и  $\text{CF}_3$ ; однако при условии, что Ar замещен по меньшей мере в одном из положений, обозначенных  $\alpha$  или  $\beta$ ;

$\text{R}^{10d}$  представляет собой  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил;  $\text{C}_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой галоген; или  $\text{C}_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, представляющим собой  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил;

Net представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1);

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

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

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

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

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

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

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

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

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

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

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

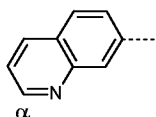
Z представляет собой  $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$  или  $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ ;

а если Y представляет собой  $-\text{CH}_2-$ , тогда Z может также представлять собой  $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{X}-$ ;

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

X представляет собой  $-\text{O}-$ ;

Ar представляет собой



при этом Ar замещен в положении, обозначенном  $\alpha$ , заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила и  $-\text{NHR}^{10d}$ ;

$\text{R}^{10d}$  представляет собой  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил; или  $\text{C}_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила и  $\text{R}^{14}$ ;

$\text{R}^{14}$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена;

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

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

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

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

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

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

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

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

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

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

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

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

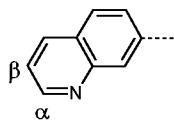
Z представляет собой  $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$  или  $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ ;

а если Y представляет собой  $-\text{CH}_2-$ , тогда Z может также представлять собой  $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{X}-$ ;

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

X представляет собой  $-\text{O}-$ ;

Ar представляет собой



при этом Ar необязательно замещен в положении, обозначенном  $\alpha$ , -

$\text{NH}_2$ ; и

при этом Ar замещен в положении, обозначенном  $\beta$ , заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена и  $\text{CF}_3$ ;

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

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

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

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

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

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

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

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

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

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

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

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

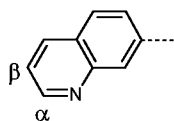
Z представляет собой  $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$  или  $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ ;

а если Y представляет собой  $-\text{CH}_2-$ , тогда Z может также представлять собой  $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{X}-$ ;

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

X представляет собой  $-\text{O}-$ ;

Ar представляет собой



при этом Ar замещен в положении, обозначенном  $\alpha$ ,  $-\text{NH}_2$ ; и

при этом Ar замещен в положении, обозначенном  $\beta$ , заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена и  $\text{CF}_3$ ;

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

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

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

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

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

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

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

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

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

$R^1$  представляет собой водород;

$R^2$  представляет собой водород;

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

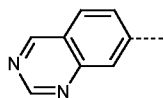
Z представляет собой -X-CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>- или -CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-;

а если Y представляет собой -CH<sub>2</sub>-, тогда Z может также представлять собой -CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-X-;

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

X представляет собой -O-;

Ar представляет собой



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

$R^{3a}$  представляет собой водород, галоген, -NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup> или C<sub>1-4</sub>алкил;

$R^{7a}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

$R^{4a}$  представляет собой водород;

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

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

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

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

$R^1$  представляет собой водород или -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкил;

$R^2$  представляет собой водород или -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкил;

в частности,  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой водород;

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

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

каждый из  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо представляет собой водород или C<sub>1-</sub>

$_4$ алкил;

X представляет собой -O-, -S- или -NR<sup>11</sup>-;

R<sup>11</sup> представляет собой водород;

Ar представляет собой 10-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных 6-членных колец, где 1 или 2 атома углерода кольца заменены атомом азота; при условии, что если атом азота заменяет один из двух атомов углерода, общих для двух конденсированных колец, то карбонильная группа присутствует в указанной бициклической ароматической кольцевой системе;

Ar необязательно замещен одним или двумя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, циано, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкилокси и C<sub>1-4</sub>алкила, необязательно замещенного одним -NR<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>;

каждый из R<sup>10a</sup> и R<sup>10b</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

Net представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1);

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

R<sup>7a</sup> представляет собой водород;

R<sup>7b</sup> представляет собой водород;

R<sup>4a</sup> представляет собой водород, галоген, -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup> или C<sub>1-4</sub>алкил;

каждый из R<sup>8a</sup> и R<sup>8b</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

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

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

каждый из R<sup>6a</sup> и R<sup>6b</sup> независимо представляет собой водород, галоген, C<sub>1-4</sub>алкил, -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> или C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним, двумя или тремя атомами галогена;

каждый из R<sup>9a</sup> и R<sup>9b</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

$R^1$  представляет собой водород;

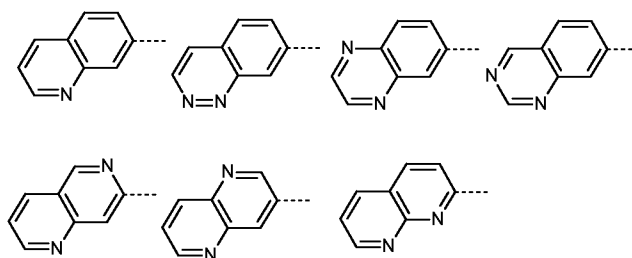
$R^2$  представляет собой водород;

$Y$  представляет собой  $-CH_2-$ ;

$Z$  представляет собой  $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ ;

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

$Ar$  представляет собой любую из следующих 10-членных бициклических ароматических кольцевых систем:



$Ar$  необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ,  $-NHR^{10d}$ ,  $-NR^{10c}R^{10d}$ ;

каждый из  $R^{10c}$  и  $R^{10d}$  независимо представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил;  $C_{3-6}$ циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OH$  и  $-O-C_{1-4}$ алкила;  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OH$  и  $-O-C_{1-4}$ алкила; или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, представляющим собой  $C_{3-6}$ циклоалкил;

$Het$  представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1);

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

$R^{7a}$  представляет собой водород;

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

$R^{4a}$  представляет собой водород;

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

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

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

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

$R^1$  представляет собой водород;

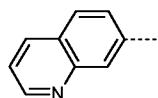
$R^2$  представляет собой водород;

Y представляет собой  $-CH_2-$ ;

Z представляет собой  $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ ;

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

Ar представляет собой



Ar необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ,  $-NHR^{10d}$ ;

$R^{10d}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой галоген; или

$C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, представляющим собой  $C_3$ - $\epsilon$ циклоалкил;

Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1);

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

$R^{7a}$  представляет собой водород;

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

$R^{4a}$  представляет собой водород;

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

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

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

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где применяется одно или несколько из следующих ограничений:

(i)  $R^1$  представляет собой водород;

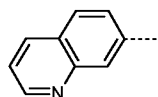
$R^2$  представляет собой водород;

(ii) Y представляет собой  $-CH_2-$ ;

(iii) Z представляет собой  $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ ;

(iv)  $R^{5e}$ ,  $R^{5f}$ ,  $R^{5g}$  и  $R^{5h}$  представляют собой водород;

(v) Ar представляет собой



Ar необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ,  $-NHR^{10d}$ ;

(vi)  $R^{10d}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой галоген; или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, представляющим собой  $C_3$ -циклоалкил;

(vii) Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1);

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

(ix)  $R^{7a}$  представляет собой водород;

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

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

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

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

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

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где применяется одно или несколько из следующих ограничений:

(i)  $R^1$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

$R^2$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

в частности,  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой водород;

(ii) Y представляет собой  $-CH_2-$  или  $-O-$ ;

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



(iv) каждый из  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

(v) X представляет собой -O-, -S- или  $-NR^{11}-$ ;

(vi)  $R^{11}$  представляет собой водород;

(vii) Ar необязательно замещен одним или двумя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ , циано,  $-CF_3$ ,  $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкилокси и  $C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного одним  $-NR^{10a}R^{10b}$ ;

(viii) каждый из  $R^{10a}$  и  $R^{10b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

(ix) Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1);

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

(xi)  $R^{7a}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой водород;

(xii)  $R^{4a}$  представляет собой водород, галоген,  $-NR^{8a}R^{8b}$  или  $C_{1-4}$ алкил;

(xiii) каждый из  $R^{8a}$  и  $R^{8b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

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

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

(xvi) каждый из  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $C_{1-4}$ алкил,  $-NR^{9a}R^{9b}$  или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя атомами галогена;

(xvii) каждый из  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил.

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

$R^1$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

$R^2$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

в частности,  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой водород;

Y представляет собой -O-;

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

каждый из  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

X представляет собой -O-, -S- или  $-NR^{11}-$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород;

Ar представляет собой 10-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных 6-членных колец, где 1 или 2 атома углерода кольца заменены атомом азота; при условии, что если атом азота заменяет один из двух атомов углерода, общих для двух конденсированных колец, то карбонильная группа присутствует в указанной бициклической ароматической кольцевой системе;

Ar необязательно замещен одним или двумя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ , циано,  $-CF_3$ ,  $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкилокси и  $C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного одним  $-NR^{10a}R^{10b}$ ;

каждый из  $R^{10a}$  и  $R^{10b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

Net представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1);

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

$R^{7a}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой водород;

$R^{4a}$  представляет собой водород, галоген,  $-NR^{8a}R^{8b}$  или  $C_{1-4}$ алкил;

каждый из  $R^{8a}$  и  $R^{8b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

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

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

каждый из  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $C_{1-4}$ алкил,  $-NR^{9a}R^{9b}$  или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя атомами галогена;

каждый из  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к

таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где применяется одно или несколько из следующих ограничений:

- (i)  $R^1$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;  
 $R^2$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;  
 в частности,  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой водород;
- (ii) Y представляет собой  $-O-$ ;
- (iii) Z представляет собой  $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ ;
- (iv) каждый из  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;
- (v) X представляет собой  $-O-$ ,  $-S-$  или  $-NR^{11}-$ ;
- (vi)  $R^{11}$  представляет собой водород;
- (vii) Ar необязательно замещен одним или двумя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ , циано,  $-CF_3$ ,  $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкилокси и  $C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного одним  $-NR^{10a}R^{10b}$ ;
- (viii) каждый из  $R^{10a}$  и  $R^{10b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;
- (ix) Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1);
- (x)  $R^{3a}$  представляет собой водород, галоген,  $-NR^{7a}R^{7b}$  или  $-O-C_{1-4}$ алкил;
- (xi)  $R^{7a}$  представляет собой водород;  
 $R^{7b}$  представляет собой водород;
- (xii)  $R^{4a}$  представляет собой водород, галоген,  $-NR^{8a}R^{8b}$  или  $C_{1-4}$ алкил;
- (xiii) каждый из  $R^{8a}$  и  $R^{8b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;
- (xiv)  $Q^1$  представляет собой  $CR^{6a}$ ;
- (xv)  $Q^2$  представляет собой  $CR^{6b}$ ;
- (xvi) каждый из  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $C_{1-4}$ алкил,  $-NR^{9a}R^{9b}$  или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя атомами галогена;

(xvii) каждый из  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил.

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

$R^1$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

$R^2$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

в частности,  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой водород;

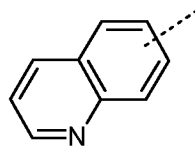
Y представляет собой  $-CH_2-$  или  $-O-$ ;

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

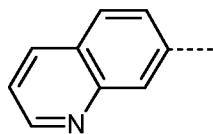
каждый из  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

X представляет собой  $-O-$ ,  $-S-$  или  $-NR^{11}-$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород;



Ar представляет собой ; в частности, Ar представляет



собой ;

Ar необязательно замещен одним или двумя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ , циано,  $-CF_3$ ,  $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкилокси и  $C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного одним  $-NR^{10a}R^{10b}$ ;

каждый из  $R^{10a}$  и  $R^{10b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

Net представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1);

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

$R^{7a}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой водород;

$R^{4a}$  представляет собой водород, галоген,  $-NR^{8a}R^{8b}$  или  $C_{1-4}$ алкил;

каждый из  $R^{8a}$  и  $R^{8b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

$_4$ алкил;

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

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

каждый из  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $C_{1-4}$ алкил,  $-NR^{9a}R^{9b}$  или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя атомами галогена;

каждый из  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

$R^1$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

$R^2$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

в частности,  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой водород;

$Y$  представляет собой  $-O-$ ;

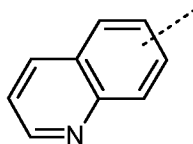
$Z$  представляет собой  $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ ;

каждый из  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

$X$  представляет собой  $-O-$ ,  $-S-$  или  $-NR^{11}-$ ;

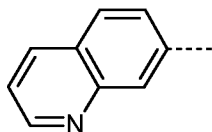
$R^{11}$  представляет собой водород;

$Ar$  представляет собой



; в частности,  $Ar$  представляет

собой



;

$Ar$  необязательно замещен одним или двумя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ , циано,  $-CF_3$ ,  $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкилокси и  $C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного одним  $-NR^{10a}R^{10b}$ ;

каждый из  $R^{10a}$  и  $R^{10b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

$Net$  представляет собой бициклическую ароматическую

гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1);

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

$R^{7a}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой водород;

$R^{4a}$  представляет собой водород, галоген,  $-NR^{8a}R^{8b}$  или  $C_{1-4}$ алкил;

каждый из  $R^{8a}$  и  $R^{8b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

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

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

каждый из  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $C_{1-4}$ алкил,  $-NR^{9a}R^{9b}$  или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя атомами галогена;

каждый из  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где применяется одно или несколько из следующих ограничений:

(i)  $R^1$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

$R^2$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

в частности,  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой водород;

(ii) Y представляет собой  $-O-$ ;

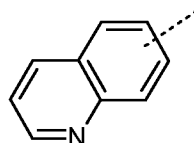
(iii) Z представляет собой  $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ ;

(iv) каждый из  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

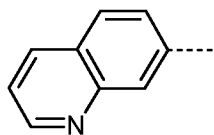
(v) X представляет собой  $-O-$ ,  $-S-$  или  $-NR^{11}-$ ;

(vi)  $R^{11}$  представляет собой водород;

(vii) Ar представляет собой



; в частности, Ar



представляет собой ;

(viii) Ar необязательно замещен одним или двумя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, циано, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкилокси и C<sub>1-4</sub>алкила, необязательно замещенного одним -NR<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>;

(ix) каждый из R<sup>10a</sup> и R<sup>10b</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

(x) Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1);

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

(xii) R<sup>7a</sup> представляет собой водород;

R<sup>7b</sup> представляет собой водород;

(xiii) R<sup>4a</sup> представляет собой водород, галоген, -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup> или C<sub>1-4</sub>алкил;

(xiv) каждый из R<sup>8a</sup> и R<sup>8b</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

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

(xvi) Q<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>6b</sup>;

(xvii) каждый из R<sup>6a</sup> и R<sup>6b</sup> независимо представляет собой водород, галоген, C<sub>1-4</sub>алкил, -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> или C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним, двумя или тремя атомами галогена;

(xviii) каждый из R<sup>9a</sup> и R<sup>9b</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил.

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

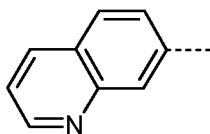
R<sup>1</sup> представляет собой водород или -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>2</sup> представляет собой водород или -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкил;

в частности, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> представляют собой водород;

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

$R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой водород; X представляет собой -O-;  
 $R^{11}$  представляет собой водород;



Ar представляет собой ;

Ar необязательно замещен одним или двумя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, циано и -CF<sub>3</sub>;

Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1);

$R^{3a}$  представляет собой -NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>;

$R^{7a}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой водород;

$R^{4a}$  представляет собой водород;

$Q^1$  представляет собой CR<sup>6a</sup>;  $Q^2$  представляет собой CR<sup>6b</sup>;  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  представляют собой водород;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

$R^1$  представляет собой водород или -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкил;

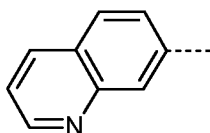
$R^2$  представляет собой водород или -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкил;

в частности,  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой водород;

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

$R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой водород; X представляет собой -O-;

$R^{11}$  представляет собой водород;



Ar представляет собой ;

Ar необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, циано и -CF<sub>3</sub>;

Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы,



состоящей из (a-1);

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

$R^{7a}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой водород;

$R^{4a}$  представляет собой водород;

$Q^1$  представляет собой  $CR^{6a}$ ;  $Q^2$  представляет собой  $CR^{6b}$ ;  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  представляют собой водород;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

$R^1$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

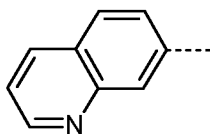
$R^2$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

в частности,  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой водород;

$Y$  представляет собой  $-O-$ ;  $Z$  представляет собой  $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ ;

$R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой водород;  $X$  представляет собой  $-O-$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород;



$Ar$  представляет собой  ;

$Ar$  необязательно замещен одним или двумя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ , циано и  $-CF_3$ ;

$Het$  представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1);

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

$R^{7a}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой водород;

$R^{4a}$  представляет собой водород;

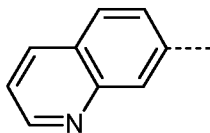
$Q^1$  представляет собой  $CR^{6a}$ ;  $Q^2$  представляет собой  $CR^{6b}$ ;  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  представляют собой водород;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

$R^1$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

$R^2$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;  
 в частности,  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой водород;  
 $Y$  представляет собой  $-O-$ ;  $Z$  представляет собой  $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ ;  
 $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой водород;  $X$  представляет собой  $-O-$ ;  
 $R^{11}$  представляет собой водород;



$Ar$  представляет собой

$Ar$  необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ , циано и  $-CF_3$ ;

$Het$  представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1);

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

$R^{7a}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой водород;

$R^{4a}$  представляет собой водород;

$Q^1$  представляет собой  $CR^{6a}$ ;  $Q^2$  представляет собой  $CR^{6b}$ ;  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  представляют собой водород;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

$R^1$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

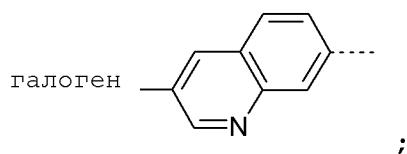
$R^2$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

в частности,  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой водород;

$Y$  представляет собой  $-O-$  или  $-CH_2-$ ;  $Z$  представляет собой  $-X-CR^{5a}R^{5b}-$  или  $-CH_2CH_2-$ ;

$R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой водород;  $X$  представляет собой  $-O-$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород;



$Ar$  представляет собой;

$Het$  представляет собой бициклическую ароматическую

гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1);

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

$R^{7a}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой водород;

$R^{4a}$  представляет собой водород;

$Q^1$  представляет собой  $CR^{6a}$ ;  $Q^2$  представляет собой  $CR^{6b}$ ;  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  представляют собой водород;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

$R^1$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

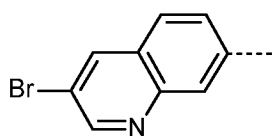
$R^2$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

в частности,  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой водород;

Y представляет собой  $-O-$ ; Z представляет собой  $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ ;

$R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой водород; X представляет собой  $-O-$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород;



Ar представляет собой

;

Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1);

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

$R^{7a}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой водород;

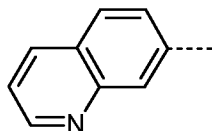
$R^{4a}$  представляет собой водород;

$Q^1$  представляет собой  $CR^{6a}$ ;  $Q^2$  представляет собой  $CR^{6b}$ ;  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  представляет собой водород;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

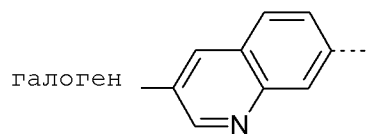
Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где применяется одно или несколько из следующих ограничений:

- (i)  $R^1$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;  
 $R^2$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;  
 в частности,  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой водород;  
 (ii) Y представляет собой  $-O-$ ;  
 (iii) Z представляет собой  $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ ;  
 (iv)  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой водород;  
 (v) X представляет собой  $-O-$ ;  
 (vi)  $R^{11}$  представляет собой водород;

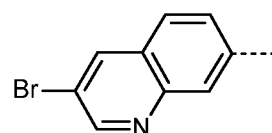


(vii) Ar представляет собой

Ar необязательно замещен одним или двумя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ , циано и  $-CF_3$ ; в частности, Ar необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ , циано и  $-CF_3$ ;



более конкретно Ar представляет собой



более конкретно Ar представляет собой

(ix) Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1);

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

(xi)  $R^{7a}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой водород;

(xii)  $R^{4a}$  представляет собой водород;

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

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

(xv)  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  представляют собой водород.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым

солям присоединения и сольватам, или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где

$R^1$  и  $R^2$  представляют собой водород.

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

$R^1$  представляет собой  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;  $R^2$  представляет собой  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил.

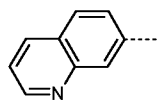
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам, или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где

$R^1$  и  $R^2$  представляют собой водород;

Net представляет собой (a-1);

$Q^1$  представляет собой CH;  $Q^2$  представляет собой CH; и

Ar представляет собой



, необязательно замещенный согласно любому другому варианту осуществления.

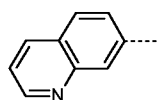
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам, или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где

$R^1$  и  $R^2$  представляют собой водород;

Net представляет собой (a-1);

$Q^1$  представляет собой CH;  $Q^2$  представляет собой CH; и

Ar представляет собой



при этом Ar замещен одним, двумя, тремя или четырьмя

заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкил) $_2$ ,  $-\text{NHR}^{10d}$ ,  $-\text{NR}^{10c}\text{R}^{10d}$ ;

каждый из  $\text{R}^{10c}$  и  $\text{R}^{10d}$  независимо представляет собой  $\text{C}_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой галоген; или  $\text{C}_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, представляющим собой  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил.

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

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

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где максимум один из  $\text{Q}^1$  и  $\text{Q}^2$  представляет собой N.

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

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

CH; и  $Q^2$  представляет собой CH.

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

$Q^5$  представляет собой  $CR^{3d}$ ;  $Q^6$  представляет собой N; а  $Q^7$  представляет собой  $CR^{4f}$ ; или

$Q^5$  представляет собой  $CR^{3d}$ ;  $Q^6$  представляет собой  $CR^{4e}$ ; а  $Q^7$  представляет собой N; или

$Q^5$  представляет собой N;  $Q^6$  представляет собой  $CR^{4e}$ ; а  $Q^7$  представляет собой  $CR^{4f}$ ; или

$Q^5$  представляет собой N;  $Q^6$  представляет собой  $CR^{4e}$ ; а  $Q^7$  представляет собой N.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1), (a-2) и (a-4).

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

$R^1$  и  $R^2$  представляют собой водород; а Y представляет собой -O-.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1), (a-2) и (a-3).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым

солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1) и (a-2).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1) и (a-4).

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

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

$R^1$  и  $R^2$  представляют собой водород; Y представляет собой -O-; а Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему формулы (a-1).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar представляет собой необязательно замещенную 10-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных 6-членных колец, где 1 или 2 атомов углерода кольца заменены атомом азота; при условии, что атом азота не заменяет один из двух атомов углерода, общих для двух конденсированных колец.



В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar необязательно замещен одним или двумя заместителями согласно любому другому варианту осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar необязательно замещен одним заместителем согласно любому другому варианту осуществления.

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

$R^{3a}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{3b}$  представляют собой водород; и

$R^{4a}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{4b}$  представляют собой водород, галоген или  $C_{1-4}$ алкил; в частности,  $R^{4a}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{4b}$  представляют собой галоген или  $C_{1-4}$ алкил.

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

$R^{3a}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3d}$  и  $R^{3e}$  представляют собой водород; и

$R^{4a}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4d}$ ,  $R^{4e}$ ,  $R^{4f}$  и  $R^{4g}$  представляют собой водород, галоген или  $C_{1-4}$ алкил; в частности,  $R^{4a}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4d}$ ,  $R^{4e}$ ,  $R^{4f}$  и  $R^{4g}$  представляют собой галоген или  $C_{1-4}$ алкил.

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

$R^{3a}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{3b}$  представляют собой водород, галоген,  $-NR^{7a}R^{7b}$  или  $-O-C_{1-4}$ алкил; в частности,  $R^{3a}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{3b}$  представляют собой галоген, -

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

$\text{R}^{4a}$ ,  $\text{R}^{4c}$ ,  $\text{R}^{4b}$  представляют собой водород.

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

$\text{R}^{3a}$ ,  $\text{R}^{3c}$ ,  $\text{R}^{3b}$ ,  $\text{R}^{3d}$  и  $\text{R}^{3e}$  представляют собой водород, галоген,  $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$  или  $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил; в частности,  $\text{R}^{3a}$ ,  $\text{R}^{3c}$ ,  $\text{R}^{3b}$ ,  $\text{R}^{3d}$  и  $\text{R}^{3e}$  представляют собой галоген,  $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$  или  $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил;

$\text{R}^{4a}$ ,  $\text{R}^{4c}$ ,  $\text{R}^{4b}$ ,  $\text{R}^{4d}$ ,  $\text{R}^{4e}$ ,  $\text{R}^{4f}$  и  $\text{R}^{4g}$  представляют собой водород.

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

$\text{R}^{3a}$ ,  $\text{R}^{3c}$ ,  $\text{R}^{3b}$  представляют собой водород, если  $\text{R}^{4a}$ ,  $\text{R}^{4c}$ ,  $\text{R}^{4b}$  отличаются от водорода.

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

$\text{R}^{3a}$ ,  $\text{R}^{3c}$ ,  $\text{R}^{3b}$ ,  $\text{R}^{3d}$ ,  $\text{R}^{3e}$  представляют собой водород, если  $\text{R}^{4a}$ ,  $\text{R}^{4c}$ ,  $\text{R}^{4b}$ ,  $\text{R}^{4d}$ ,  $\text{R}^{4e}$ ,  $\text{R}^{4f}$ ,  $\text{R}^{4g}$  отличаются от водорода.

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

$\text{R}^{4a}$ ,  $\text{R}^{4c}$ ,  $\text{R}^{4b}$  представляют собой водород, если  $\text{R}^{3a}$ ,  $\text{R}^{3c}$ ,  $\text{R}^{3b}$  отличаются от водорода.

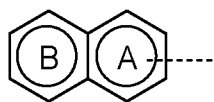
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам, или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления,

где

$R^{4a}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4d}$ ,  $R^{4e}$ ,  $R^{4f}$ ,  $R^{4g}$  представляют собой водород, если  $R^{3a}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3d}$ ,  $R^{3e}$  отличаются от водорода.

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

Ar представляет собой 10-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных 6-членных колец,



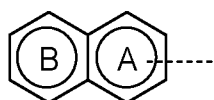
где по меньшей мере 1 атом углерода кольца B заменен атомом азота;

при этом необязательно 1 дополнительный атом углерода кольца A или кольца B заменен атомом азота; при условии, что если атом азота заменяет один из двух атомов углерода, общих для двух конденсированных колец, то карбонильная группа присутствует в указанной бициклической ароматической кольцевой системе;

Ar необязательно замещен согласно любому другому варианту осуществления.

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

Ar представляет собой 10-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных 6-членных колец,



где по меньшей мере 1 атом углерода кольца B заменен атомом азота;

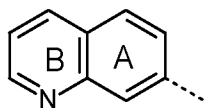
при этом необязательно 1 дополнительный атом углерода кольца А или кольца В заменен атомом азота; при условии, что если атом азота заменяет один из двух атомов углерода, общих для двух конденсированных колец, то карбонильная группа присутствует в указанной бициклической ароматической кольцевой системе;

Ar необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -NHR<sup>10d</sup>, -NR<sup>10c</sup>R<sup>10d</sup>, циано, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкилокси, -C(=O)-O-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним C<sub>1-4</sub>алкилокси, и C<sub>1-4</sub>алкила, необязательно замещенного одним -NR<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>;

в частности, Ar необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, циано, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкилокси и C<sub>1-4</sub>алкила, необязательно замещенного одним -NR<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>.

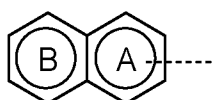
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам, или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где

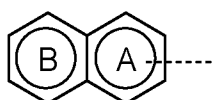
Ar представляет собой 10-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных 6-членных колец со следующей структурой,

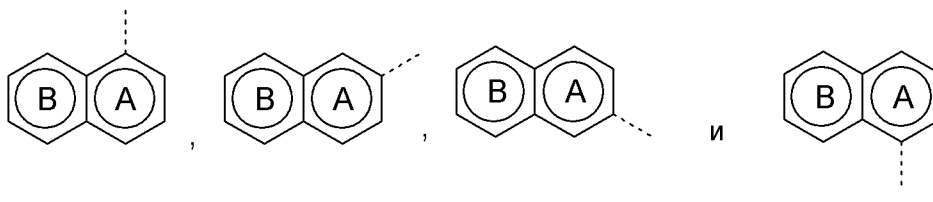


при этом необязательно 1 дополнительный атом углерода кольца А или кольца В заменен атомом азота; при условии, что если атом азота заменяет один из двух атомов углерода, общих для двух конденсированных колец, то карбонильная группа присутствует в указанной бициклической ароматической кольцевой системе;

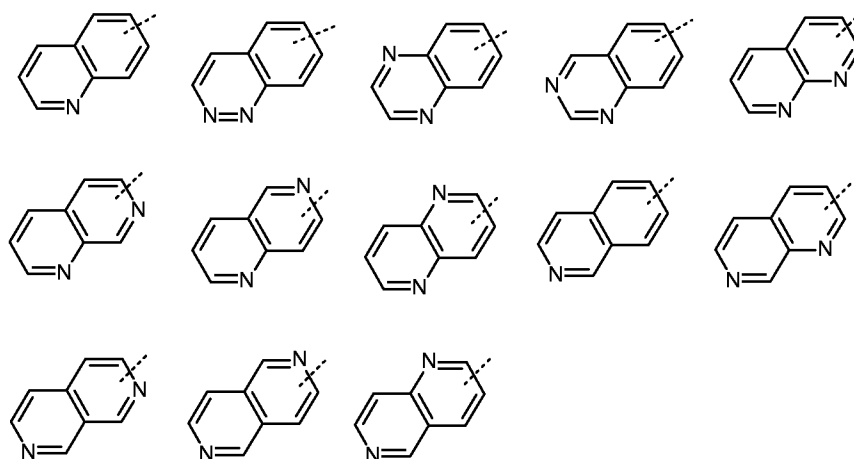
Ar необязательно замещен согласно любому другому варианту осуществления.



Будет понятно, что  охватывает любую из следующих кольцевых систем:

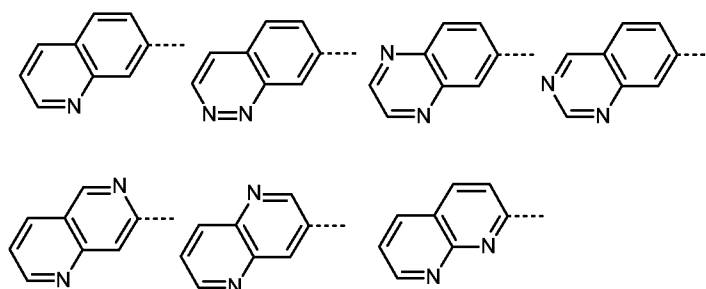


В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar выбран из группы, состоящей из:



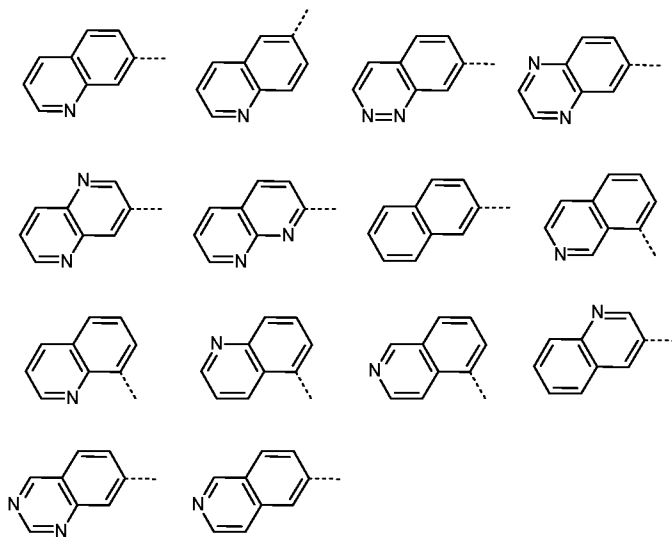
где каждый Ar необязательно замещен согласно любому другому варианту осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar выбран из группы, состоящей из:



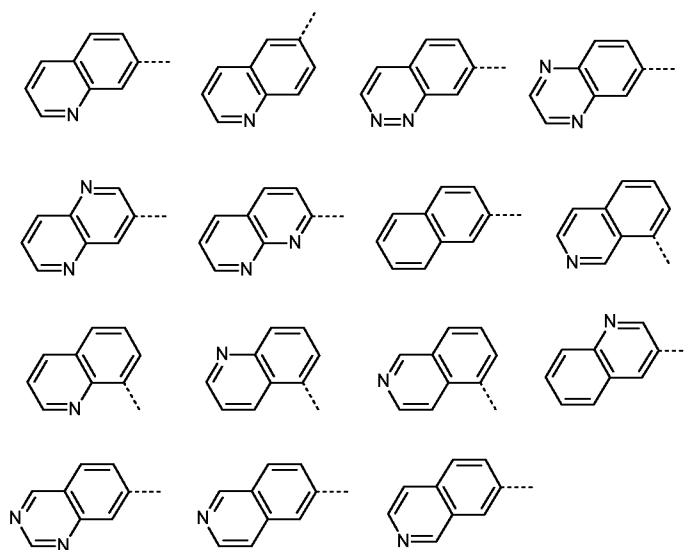
где каждый Ar необязательно замещен согласно любому другому варианту осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar выбран из группы, состоящей из:



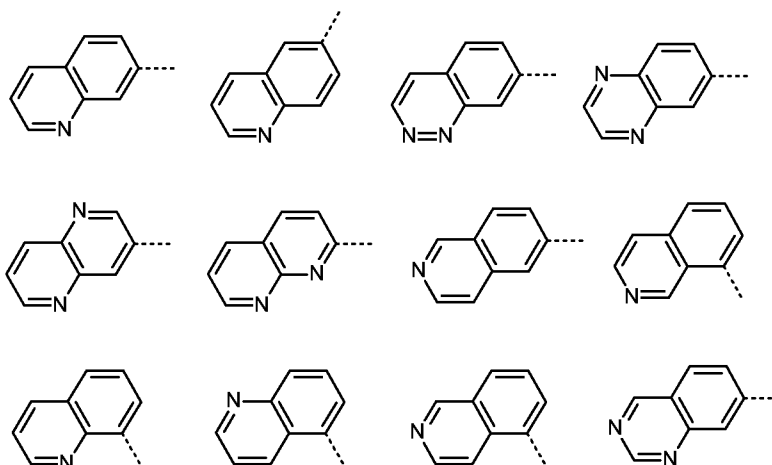
при этом каждый Ar необязательно замещен согласно любому другому варианту осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar выбран из группы, состоящей из:



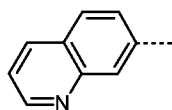
при этом каждый Ar необязательно замещен согласно любому другому варианту осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar выбран из группы, состоящей из:



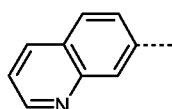
где каждый Ar необязательно замещен согласно любому другому варианту осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar представляет собой



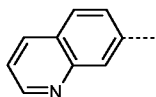
при этом Ar необязательно замещен согласно любому другому варианту осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar отличается от



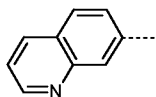
где Ar необязательно замещен согласно любому другому варианту осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar представляет собой



при этом Ar замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ,  $-NHR^{10d}$ ,  $-NR^{10c}R^{10d}$ .

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar представляет собой



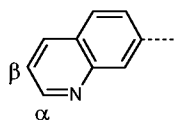
при этом Ar замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из

$-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ,  $-NHR^{10d}$ ,  $-NR^{10c}R^{10d}$ ; и необязательно замещен заместителем, представляющим собой галоген;

каждый из  $R^{10c}$  и  $R^{10d}$  независимо представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой галоген; или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, представляющим собой  $C_{3-6}$ циклоалкил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar представляет собой

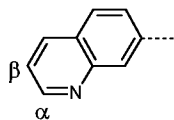




при этом Ar замещен в положении, обозначенном  $\alpha$ , заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкил) $_2$ ,  $-\text{NHR}^{10d}$ ,  $-\text{NR}^{10c}\text{R}^{10d}$ ; и

причем Ar необязательно замещен в положении, обозначенном  $\beta$ , заместителем, представляющим собой галоген.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar представляет собой

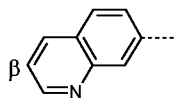


при этом Ar замещен в положении, обозначенном  $\alpha$ , заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкил) $_2$ ,  $-\text{NHR}^{10d}$ ,  $-\text{NR}^{10c}\text{R}^{10d}$ ; и

при этом Ar необязательно замещен в положении, обозначенном  $\beta$ , заместителем, представляющим собой галоген;

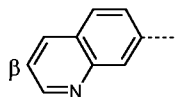
каждый из  $\text{R}^{10c}$  и  $\text{R}^{10d}$  независимо представляет собой  $\text{C}_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой галоген; или  $\text{C}_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, представляющим собой  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar представляет собой



при этом Ar замещен в положении, обозначенном  $\beta$ , заместителем, представляющим собой галоген; в частности, хлором или бромом; более конкретно бромом.

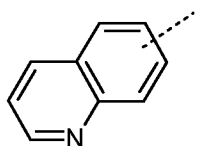
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Het представляет собой (a-1); Q<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>6a</sup>; Q<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>6b</sup>; а Ar представляет собой



при этом Ar замещен в положении, обозначенном β, заместителем, представляющим собой галоген; в частности, хлором или бромом; более конкретно бромом.

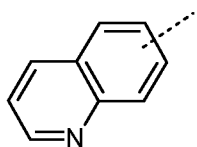
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -NHR<sup>10d</sup>, -NR<sup>10c</sup>R<sup>10d</sup>; и где Ar необязательно замещен другим заместителем, выбранным из списка заместителей на Ar в любом из других вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar представляет собой



необязательно замещенный согласно любому другому варианту осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar представляет собой



необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкил) $_2$ , циано,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $\text{C}_{1-4}$ алкилокси и  $\text{C}_{1-4}$ алкила;

в частности, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила, циано,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_{1-4}$ алкилокси и  $\text{C}_{1-4}$ алкила;

более конкретно необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена или  $-\text{CF}_3$ ;

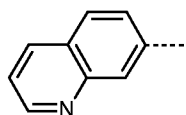
более конкретно необязательно замещенный одним или двумя заместителями, представляющими собой галоген;

более конкретно замещенный одним или двумя заместителями, представляющими собой галоген;

еще более конкретно замещенный одним заместителем, представляющим собой галоген;

наиболее конкретно замещенный одним заместителем, представляющим собой хлор.

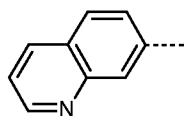
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar представляет собой



необязательно замещенный согласно любому другому варианту осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе,

которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar представляет собой



необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, циано, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкилокси и C<sub>1-4</sub>алкила;

в частности, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>алкила, циано, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1-4</sub>алкилокси и C<sub>1-4</sub>алкила;

более конкретно необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена или -CF<sub>3</sub>;

более конкретно необязательно замещенный одним или двумя заместителями, представляющими собой галоген;

более конкретно замещенный одним или двумя заместителями, представляющими собой галоген;

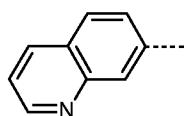
еще более конкретно замещенный одним заместителем, представляющим собой галоген;

наиболее конкретно замещенный одним заместителем, представляющим собой хлор.

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

Het представляет собой (a-1); и

Ar представляет собой



необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из

галогена,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ , циано,  $-CF_3$ ,  $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкилокси и  $C_{1-4}$ алкила;

в частности, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила, циано,  $-CF_3$ ,  $C_{1-4}$ алкилокси и  $C_{1-4}$ алкила;

более конкретно необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена или  $-CF_3$ ;

более конкретно необязательно замещенный одним или двумя заместителями, представляющими собой галоген;

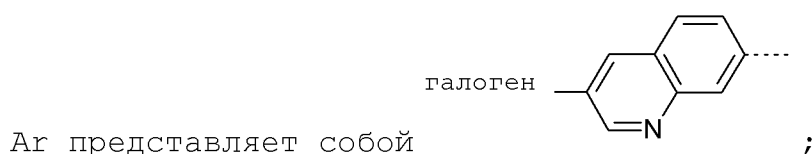
более конкретно замещенный одним или двумя заместителями, представляющими собой галоген;

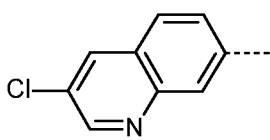
еще более конкретно замещенный одним заместителем, представляющим собой галоген;

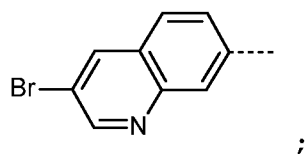
наиболее конкретно замещенный одним заместителем, представляющим собой хлор.

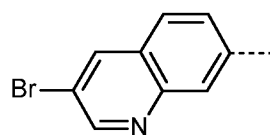
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам, или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где

Net представляет собой (a-1); и



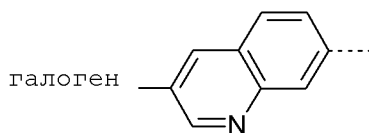
в частности, Ar представляет собой  или



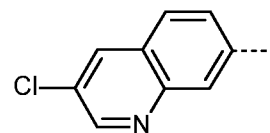


более конкретно Ar представляет собой

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

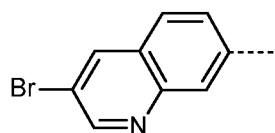


Ar представляет собой

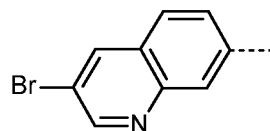


в частности, Ar представляет собой

или



;



более конкретно Ar представляет собой

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

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

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления,

где X представляет собой -O-;

$Q^1$  представляет собой  $CR^{6a}$ ; а  $Q^2$  представляет собой  $CR^{6b}$ .

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

$Q^1$  представляет собой CH; а  $Q^2$  представляет собой  $CR^H$ .

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

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

Y представляет собой  $-CH_2-$  или  $-CF_2-$ ; в частности, Y представляет собой  $-CH_2-$ ; и

Net представляет собой (a-1);

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

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

$R^{5b}$ ,  $R^{5g}$  и  $R^{5h}$  представляют собой водород; Y представляет собой -O-; и

Net представляет собой (a-1);

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

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где  $Q^2$  представляет собой  $CR^{6b}$ .

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

Z представляет собой  $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ .

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

Z представляет собой  $-O-CH_2-$ .

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

Z представляет собой  $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ ; X представляет собой  $-O-$ ; а  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой водород.

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

X представляет собой  $-O-$  или  $-NR^{11}-$ ; в частности, X представляет собой  $-O-$ .

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

$R^{7a}$  и  $R^{7b}$  представляют собой водород.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления,



где Het представляет собой (a-1);  $R^{3a}$  представляет собой  $-NR^{7a}R^{7b}$ ; а  $R^{7a}$  и  $R^{7b}$  представляют собой водород.

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

Ar представляет собой 10-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных 6-членных колец, где необязательно 1 или 2 атома углерода кольца заменены атомом азота; при условии, что если атом азота заменяет один из двух атомов углерода, общих для двух конденсированных колец, то карбонильная группа присутствует в указанной бициклической ароматической кольцевой системе;

Ar необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, циано, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкилокси и C<sub>1-4</sub>алкила, необязательно замещенного одним  $-NR^{10a}R^{10b}$ ;  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  представляют собой  $-NR^{7a}R^{7b}$ ; а  $R^{7a}$  и  $R^{7b}$  представляют собой водород.

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

Ar представляет собой 10-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных 6-членных колец, где необязательно 1 или 2 атома углерода кольца заменены атомом азота; при условии, что если атом азота заменяет один из двух атомов углерода, общих для двух конденсированных колец, то карбонильная группа присутствует в указанной бициклической ароматической кольцевой системе;

Ar необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, циано, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкилокси и C<sub>1-4</sub>алкила, необязательно замещенного одним  $-NR^{10a}R^{10b}$ ;

$R^{3a}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3d}$  и  $R^{3e}$  представляют собой  $-NR^{7a}R^{7b}$ ; а  $R^{7a}$  и  $R^{7b}$  представляют собой водород.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  не являются галогеном.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где  $R^{3a}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3d}$  и  $R^{3e}$  не являются галогеном.

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

$R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  представляют собой  $-NR^{7a}R^{7b}$ ;

$R^{7a}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой водород.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  представляют собой  $-NH_2$ .

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

Ar представляет собой 10-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных 6-членных колец, где необязательно 1 или 2 атома углерода кольца заменены атомом азота; при условии, что если атом азота заменяет один из двух атомов углерода, общих для двух конденсированных колец, то карбонильная группа присутствует в указанной

бициклической ароматической кольцевой системе;

Ar необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, циано, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкилокси и C<sub>1-4</sub>алкила, необязательно замещенного одним -NR<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>; Net представляет собой (a-1); R<sup>3a</sup> представляет собой -NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>; а R<sup>7a</sup> и R<sup>7b</sup> представляют собой водород.

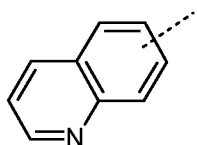
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам, или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где

Ar представляет собой 10-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных 6-членных колец, где необязательно 1 или 2 атома углерода кольца заменены атомом азота; при условии, что если атом азота заменяет один из двух атомов углерода, общих для двух конденсированных колец, то карбонильная группа присутствует в указанной бициклической ароматической кольцевой системе;

Ar замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, циано, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкилокси и C<sub>1-4</sub>алкила, необязательно замещенного одним -NR<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>;

Net представляет собой (a-1); R<sup>3a</sup> представляет собой -NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>; а R<sup>7a</sup> и R<sup>7b</sup> представляют собой водород.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar представляет собой



необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -N(C<sub>1-</sub>

$_4$ алкил) $_2$ , циано,  $-CF_3$ ,  $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкилокси и  $C_{1-4}$ алкила;

в частности, необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила, циано,  $-CF_3$ ,  $C_{1-4}$ алкилокси и  $C_{1-4}$ алкила;

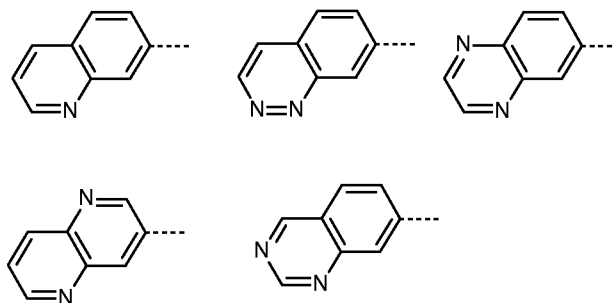
более конкретно необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена и  $-CF_3$ ;

более конкретно необязательно замещенный одним заместителем, представляющим собой галоген;

более конкретно замещенный одним заместителем, представляющим собой галоген;

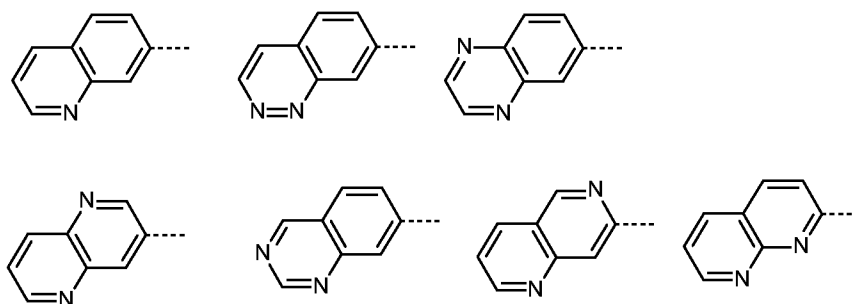
еще более конкретно замещенный одним заместителем, представляющим собой хлор.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar выбран из группы, состоящей из:



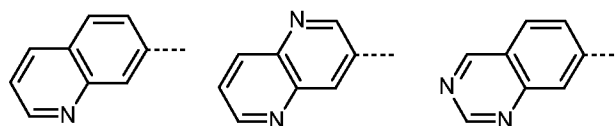
при этом каждый Ar необязательно замещен согласно любому другому варианту осуществления; в частности, где Ar необязательно замещен одним заместителем, как определено в любом другом варианте осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar выбран из группы, состоящей из:



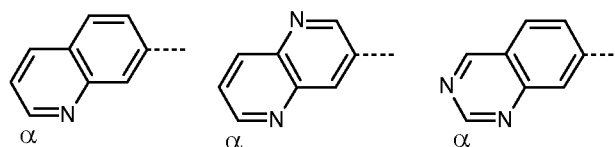
при этом каждый Ar необязательно замещен согласно любому другому варианту осуществления; в частности, где Ar необязательно замещен одним заместителем, как определено в любом другом варианте осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar выбран из группы, состоящей из:



при этом каждый Ar необязательно замещен согласно любому другому варианту осуществления; в частности, где Ar необязательно замещен одним заместителем, как определено в любом другом варианте осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar выбран из группы, состоящей из:



при этом каждый Ar необязательно замещен в положении  $\alpha$  заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкил) $_2$ ,  $-\text{NHR}^{10d}$  и  $-\text{NR}^{10c}\text{R}^{10d}$ ;

каждый из  $\text{R}^{10c}$  и  $\text{R}^{10d}$  независимо представляет собой  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил;  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями,

при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН и -О-С<sub>1-4</sub>алкила; С<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН и -О-С<sub>1-4</sub>алкила; или С<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из С<sub>3-6</sub>циклоалкила, R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup>;

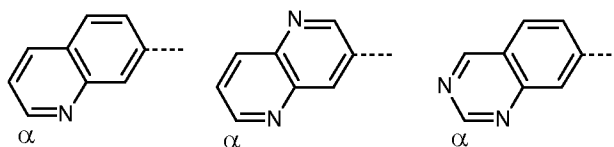
R<sup>13</sup> представляет собой 4-7-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, при этом каждый независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N; или 6-11-членное бициклическое конденсированное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, при этом каждый независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N;

указанное 4-7-членное моноциклическое ароматическое кольцо или 6-11-членное бициклическое конденсированное ароматическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из С<sub>1-4</sub>алкила;

p равняется 1 или 2;

R<sup>14</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar выбран из группы, состоящей из:

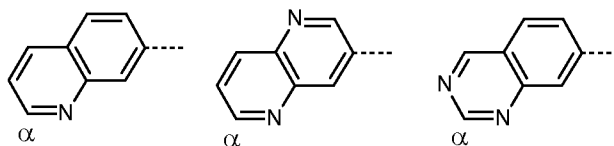


при этом каждый Ar необязательно замещен в положении α заместителем, выбранным из группы, состоящей из -NH<sub>2</sub>, -NH-С<sub>1-4</sub>алкила, -N(С<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -NHR<sup>10d</sup> и -NR<sup>10c</sup>R<sup>10d</sup>;

и при этом Ar необязательно замещен в другом положении заместителем, представляющим собой галоген.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым

солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar выбран из группы, состоящей из:



при этом каждый Ar замещен в положении  $\alpha$  заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкил) $_2$ ,  $-\text{NHR}^{10d}$  и  $-\text{NR}^{10c}\text{R}^{10d}$ ;

и при этом Ar необязательно замещен в другом положении заместителем, представляющим собой галоген.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar представляет собой 10-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных 6-членных колец, где 1 или 2 атома углерода кольца заменены атомом азота; при условии, что если атом азота заменяет один из двух атомов углерода, общих для двух конденсированных колец, то карбонильная группа присутствует в указанной бициклической ароматической кольцевой системе;

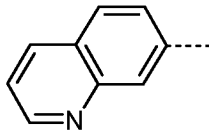
при этом каждый Ar необязательно замещен согласно любому другому варианту осуществления; в частности, Ar необязательно замещен одним заместителем, как определено в любом другом варианте осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar необязательно замещен одним заместителем, как определено в любом из других вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к какой-либо их подгруппе,

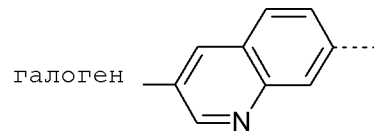
которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где Ar необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -NHR<sup>10d</sup>, -NR<sup>10c</sup>R<sup>10d</sup>, циано, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкилокси, -C(=O)-O-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним C<sub>1-4</sub>алкилокси, и C<sub>1-4</sub>алкила, необязательно замещенного одним -NR<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>.

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

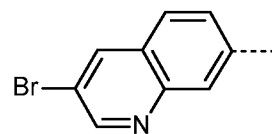


Ar представляет собой ;

Ar необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, циано и -CF<sub>3</sub>;

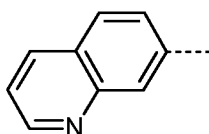


более конкретно Ar представляет собой ; еще



более конкретно Ar представляет собой .

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



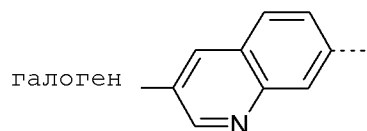
Ar представляет собой ;

Ar замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из

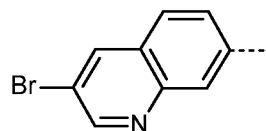


галогена,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкил) $_2$ , циано и  $-\text{CF}_3$ ;

более конкретно Ar представляет собой



; еще

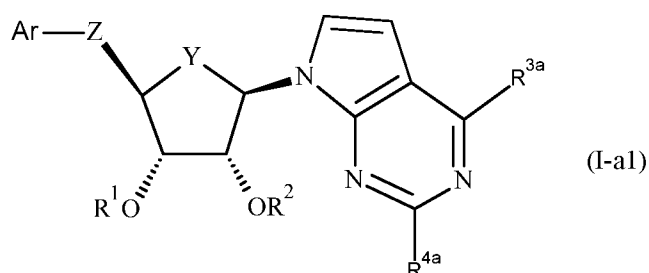


более конкретно Ar представляет собой

;

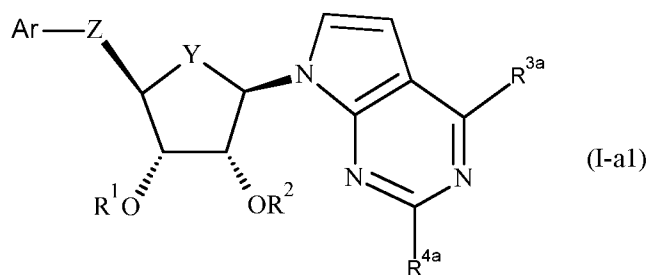
Het представляет собой (a-1);  $\text{R}^{3a}$  представляет собой  $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ ; а  $\text{R}^{7a}$  и  $\text{R}^{7b}$  представляют собой водород.

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



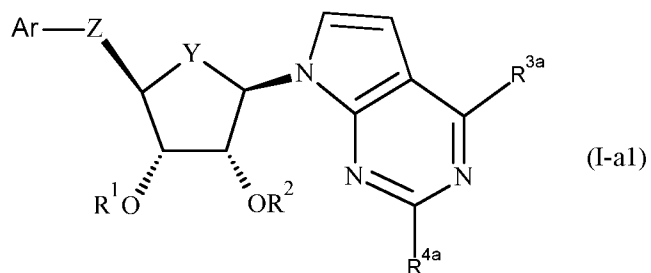
Будет ясно, что все переменные в структуре формулы (I-a1) могут быть определены так, как они определены для соединений формулы (I) или любой их подгруппы, что указаны в каком-либо из других вариантов осуществления.

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

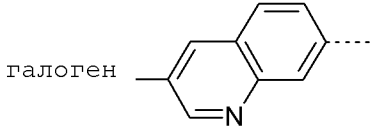


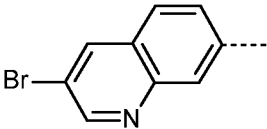
при этом  $R^{3a}$  представляет собой  $-NH_2$ ; а  $R^{4a}$  представляет собой водород.

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

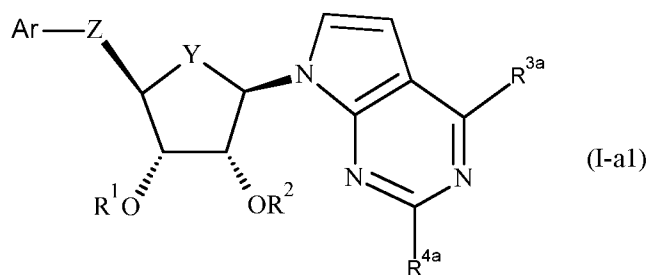


при этом  $R^{3a}$  представляет собой  $-NH_2$ ;  $R^{4a}$  представляет собой водород; и

Ar представляет собой  ; более конкретно Ar

представляет собой .

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



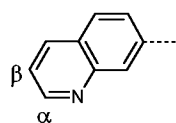
при этом

$R^1$  и  $R^2$  представляют собой водород;

$R^{3a}$  представляет собой водород,  $-NR^{7a}R^{7b}$  или  $-OC_{1-4}$ алкил;

$R^{4a}$  представляет собой водород; и

Ar представляет собой

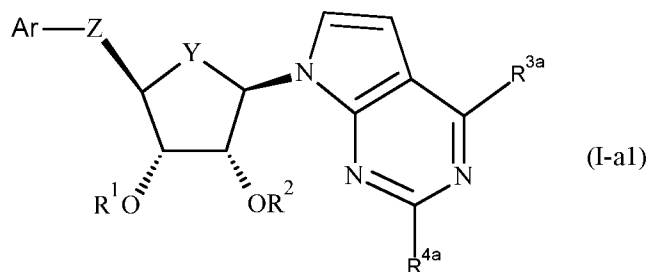


при этом Ar замещен в положении, обозначенном  $\alpha$ , заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ,  $-NHR^{10d}$ ,  $-NR^{10c}R^{10d}$ ; и

при этом Ar необязательно замещен в положении, обозначенном  $\beta$ , заместителем, представляющим собой галоген;

каждый из  $R^{10c}$  и  $R^{10d}$  независимо представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой галоген; или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, представляющим собой  $C_{3-6}$ циклоалкил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I-a1),



где

$R^1$  и  $R^2$  представляют собой водород;

$R^{3a}$  представляет собой водород,  $-NR^{7a}R^{7b}$  или  $-OC_{1-4}$ алкил;

$R^{7a}$  представляет собой водород;

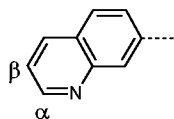
$R^{7b}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

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

Y представляет собой  $-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CF}_2-$ ; в частности  $-\text{CH}_2-$ ;

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

Ar представляет собой



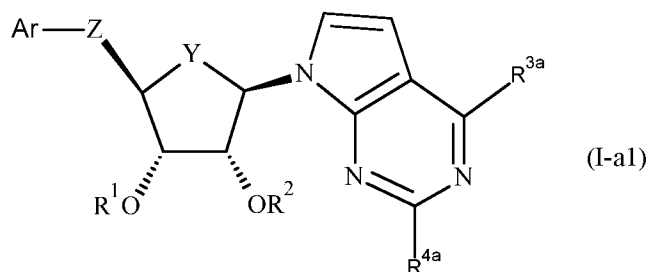
при этом Ar замещен в положении, обозначенном  $\alpha$ , заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкил) $_2$ ,  $-\text{NHR}^{10d}$ ,  $-\text{NR}^{10c}\text{R}^{10d}$ ; и

при этом Ar необязательно замещен в положении, обозначенном  $\beta$ , заместителем, представляющим собой галоген;

каждый из  $\text{R}^{10c}$  и  $\text{R}^{10d}$  независимо представляет собой  $\text{C}_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой галоген; или  $\text{C}_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, представляющим собой  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I-a1),



где

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

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

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

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

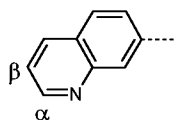
Z представляет собой  $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

$\text{R}^{5a}$  и  $\text{R}^{5b}$  представляют собой водород; X представляет собой  $-\text{O}-$ ;

Y представляет собой  $-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CF}_2-$ ; в частности  $-\text{CH}_2-$ ;

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

Ar представляет собой



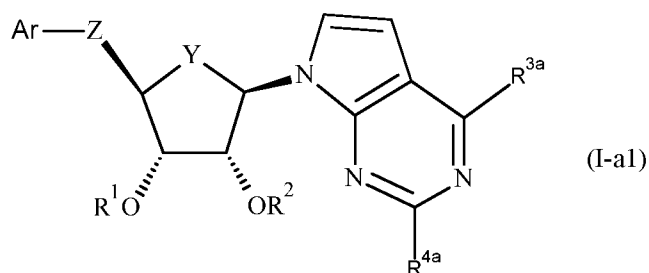
при этом Ar необязательно замещен в положении, обозначенном  $\alpha$ , заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$ ,  $-\text{NHR}^{10d}$ ,  $-\text{NR}^{10c}\text{R}^{10d}$ ; и

при этом Ar необязательно замещен в положении, обозначенном  $\beta$ , заместителем, представляющим собой галоген;

каждый из  $\text{R}^{10c}$  и  $\text{R}^{10d}$  независимо представляет собой  $\text{C}_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой галоген; или  $\text{C}_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, представляющим собой  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I-a1),



где

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

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

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

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

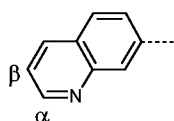
Z представляет собой  $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

$\text{R}^{5a}$  и  $\text{R}^{5b}$  представляют собой водород; X представляет собой  $-\text{O}-$ ;

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

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

Ar представляет собой



при этом Ar необязательно замещен в положении, обозначенном  $\alpha$ ,  $-\text{NH}_2$ ; и

при этом Ar замещен в положении, обозначенном  $\beta$ , заместителем, представляющим собой галоген, в частности Br;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

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

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

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

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

X представляет собой  $-O-$ .

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

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

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

X представляет собой  $-O-$ ;

Net представляет собой  $(a-1)$ .

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

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

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

X представляет собой  $-O-$ ;

Net представляет собой  $(a-1)$ ;

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

$R^{7a}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой водород.

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

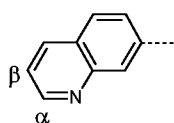
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам, или к какой-либо их подгруппе, которые указаны в каком-либо из других вариантов осуществления, где

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

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

X представляет собой  $-O-$ ;

Ar представляет собой



при этом Ar необязательно замещен в положении, обозначенном  $\alpha$ , заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила и  $-NHR^{10d}$ ; и

при этом Ar необязательно замещен в положении, обозначенном  $\beta$ , заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена и  $CF_3$ ; однако при условии, что Ar замещен по меньшей мере в одном из положений, обозначенных  $\alpha$  или  $\beta$ ;

Net представляет собой  $(a-1)$ ;

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

$R^{7a}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой водород.

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

Net представляет собой (a-1);  
 $R^{3a}$  представляет собой  $-NR^{7a}R^{7b}$ ;  
 $R^{7a}$  представляет собой водород;  
 $R^{7b}$  представляет собой водород.

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

$R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{3d}$  и  $R^{3e}$  представляют собой  $-NR^{7a}R^{7b}$ ;  
 $R^{7a}$  представляет собой водород;  
 $R^{7b}$  представляет собой водород,  $C_{3-6}$ циклоалкил или  $C_{1-4}$ алкил.

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

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

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

$R^{11}$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-OH$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкила,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила и  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ ; и каждый из  $R^{10c}$  и  $R^{10d}$  независимо представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил;  $R^{14}$ ;  $C_{3-6}$ циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OH$  и  $-O-C_{1-4}$ алкила;  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OH$  и  $-O-C_{1-4}$ алкила; или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $C_{3-6}$ циклоалкила и  $R^{14}$ .



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

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

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений 2 и 58.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений 2 и 80.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80 и 81.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений 2, 58, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 154, 159, 235, 240 и 247.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений 2 и 58

и их фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений 2 и 80

и их фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80 и 81

и их фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений 2, 58, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 154, 159, 235, 240 и 247

и их фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из любых приведенных в качестве примера соединений

и их свободных оснований, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов.

Предполагается, что все возможные комбинации вышеуказанных

вариантов осуществления попадают в объем настоящего изобретения.

### **Способы получения**

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

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

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

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

Специалисту в данной области будет понятно, что в реакциях, описанных на схемах, возможно будет целесообразно или необходимо проводить реакцию в инертной атмосфере, такой как, например, в атмосфере газа  $N_2$ , например при использовании NaN в реакции.

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

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

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

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

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

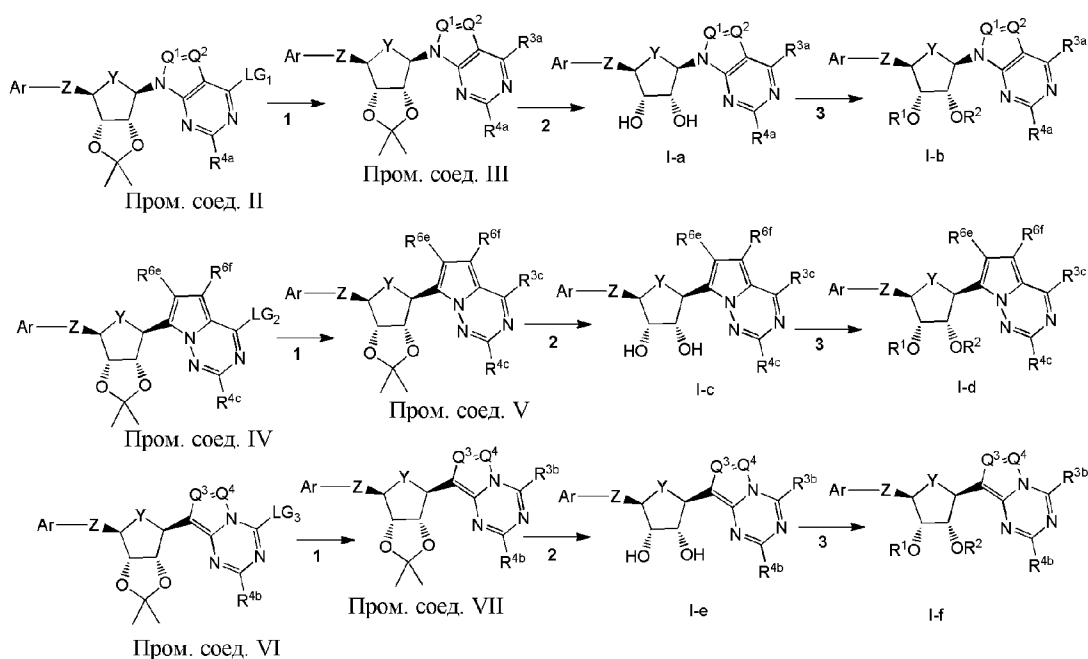
В том случае, если какой-либо из исходных материалов доступен в форме соли, специалисту будет понятно, что сначала может быть необходимым обработать соль основанием, таким как, например, N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA).

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

Специалисту в данной области будет понятно, что химию, аналогичную описанной на схемах 1-9, можно также применять для получения соединений формулы (I), где Het представляет собой бициклическую ароматическую систему гетероциклических колец (a-4) или (a-5). Некоторые типичные примеры показаны в конкретных примерах. Кроме того, эту информацию можно объединять со стандартными процессами синтеза, обычно используемыми специалистами в области органической химии, для получения большего числа соединений формулы (I), где Het представляет собой (a-4) или (a-5).

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

**Общая схема 1**



На схеме 1 'LG<sub>1</sub>' определена как подходящая уходящая группа, такая как, например, галоген; 'LG<sub>2</sub>' определена как подходящая уходящая группа, такая как, например, галоген или -SCH<sub>3</sub>. 'LG<sub>3</sub>' определена как уходящая группа, такая как галоген и -SCH<sub>3</sub>. Все другие переменные на схеме 1 определены в объеме настоящего изобретения.

Для схемы 1, как правило, применяют следующие условия реакции:

**1:** различные подборки условий реакций зависят от определения R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> или R<sup>3c</sup>:

**1a:** если R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> или R<sup>3c</sup> представляет собой галоген, то стадию 1 можно исключить.

**1b:** если R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> или R<sup>3c</sup> представляет собой NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>, в присутствии подходящего амина формулы HNR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>, с подходящим растворителем, таким как, например, H<sub>2</sub>O, MeOH или EtOH, при подходящей температуре, такой как, например, 100-130°C, как правило, в условиях обработки микроволновым излучением или при помощи автоклава для нагревания.

**1c:** если R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> или R<sup>3c</sup> представляет собой -O-C<sub>1-4</sub>алкил, в присутствии подходящего HO-C<sub>1-4</sub>алкила, с подходящим основанием, таким как, например, NaN, трет-бутоксид калия (tBuOK), в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран (THF), при подходящей температуре. Альтернативно в присутствии

подходящего HO-C<sub>1-4</sub>алкила в качестве растворителя с подходящей кислотой, такой как, например, HCl.

**1d:** если R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> или R<sup>3c</sup> представляет собой водород, при условиях гидрирования: в атмосфере газообразного H<sub>2</sub> в присутствии катализатора, такого как, например, Ni Ренея, Pd/C (например, 5 вес. % или 10 вес. %) или Pt/C (например, 5 вес. %) в подходящем растворителе, таком как, например, метанол (MeOH), этанол (EtOH) или THF;

**1e:** если R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> или R<sup>3c</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил, в присутствии подходящей бороновой кислоты или сложного эфира, такого как, например, метилбороновой кислоты, с подходящим катализатором, таким как, например, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен, и с подходящим основанием, таким как, например, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, в подходящей смеси растворителей, такой как, например, смесь диоксан/H<sub>2</sub>O при соотношении 5 к 1 при подходящей температуре, такой как, например, 100°C;

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

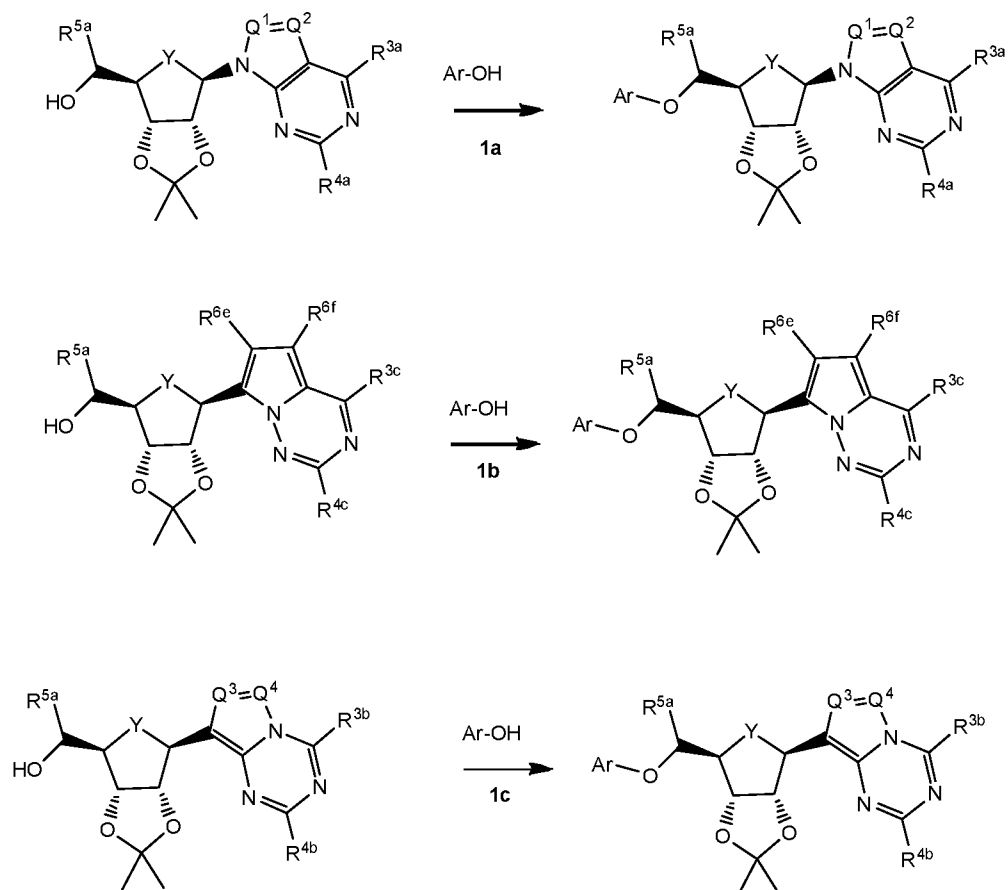
**3:** в присутствии подходящего ангидрида кислоты формулы (C<sub>1-4</sub>алкилC=O)<sub>2</sub>O с подходящим растворителем, таким как пиридин, при подходящей температуре. Если R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> или R<sup>3c</sup> представляет собой NH<sub>2</sub>, то (C<sub>1-4</sub>алкилC=O)<sub>2</sub>O может вступать в реакцию с NH<sub>2</sub> с получением промежуточного соединения N(C<sub>1-4</sub>алкилC=O)<sub>2</sub>. Такое промежуточное соединение можно превращать в целевой продукт в подходящем растворителе, таком как, например, MeOH, при подходящей температуре, такой как, например, 100-130°C, в условиях воздействия микроволновым излучением или при помощи автоклава для нагревания. В ходе проведения реакции позитивного

результата можно достичь за счет присутствия кислоты, такой как HCl или C<sub>1-4</sub>алкилCO<sub>2</sub>H.

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

### Общая схема 2а

В целом промежуточные соединения формулы III, V и VII, где Z представляет собой -O-CHR<sup>5a</sup>-, можно получать согласно схеме 2а. Все другие переменные на схеме 2а определены в объеме настоящего изобретения. Специалист в данной области поймет, что подходящая защитная группа необходима в том случае, если R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> или R<sup>3c</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub> или -NHR<sup>7b</sup>;



На схеме 2а применены следующие условия реакции:

1: реакция Мицунобу:

1а: в присутствии PPh<sub>3</sub> на полимерной подложке, диизопропилазодикарбоксилата (DIAD) или диэтилазодикарбоксилата (DEAD) или бис(1,1-диметилэтил)азодикарбоксилата (DBAD) в подходящем растворителе, таком как, например, безводный THF, при

подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура.

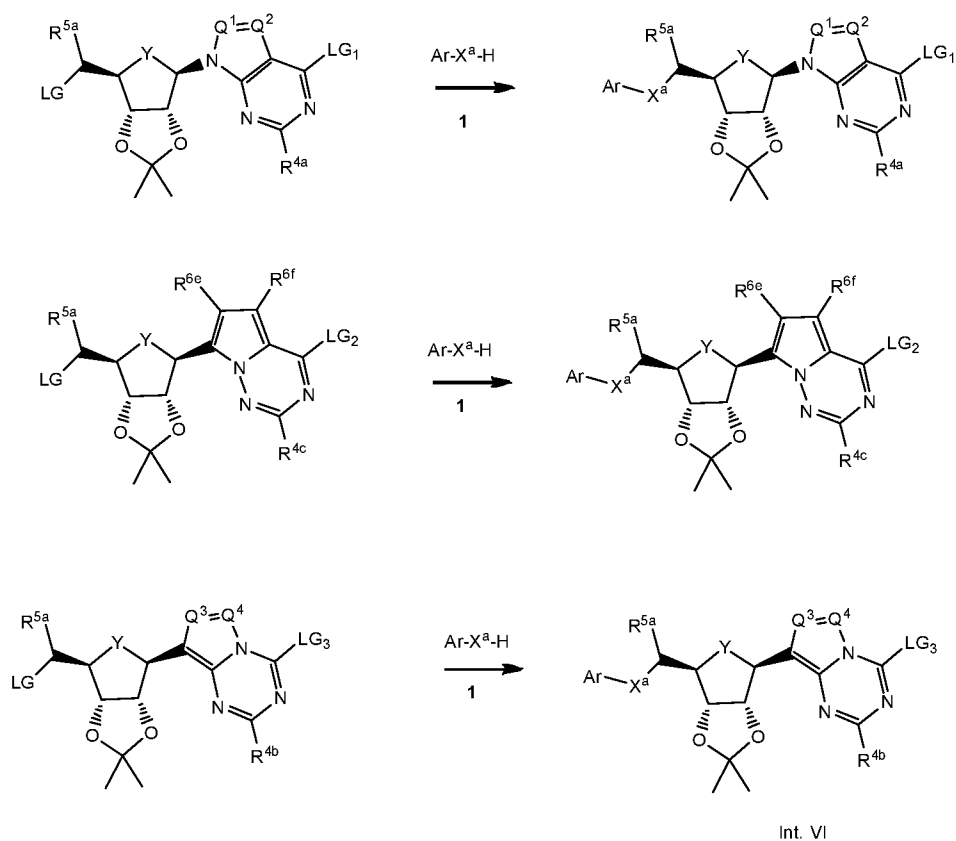
1b: в присутствии трифенилфосфина (PPh<sub>3</sub>), DIAD или DEAD в подходящем растворителе, таком как, например, безводный THF, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура.

1c: в присутствии цианометилентрибутилфосфорана (СМВР) или цианометилентриметилфосфорана (СММР), в подходящем растворителе, таком как, например, безводный толуол, при подходящей температуре, такой как, например, 80°C.

Исходные материалы на схеме 2a являются коммерчески доступными или могут быть получены посредством стандартных способов, очевидных специалисту в данной области или описываемых на следующих общих схемах. Специалист в данной области поймет, что, если R<sup>5a</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил, то различные изомеры можно отделять друг от друга при помощи обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (RP-HPLC) или сверхкритической флюидной хроматографии (SFC).

#### **Общая схема 2b**

Промежуточные соединения формулы II, IV и VI, где Z представляет собой -X<sup>a</sup>-CHR<sup>5a</sup>-, можно получать согласно схеме 2b. На схеме 2b 'X<sup>a</sup>' определен как O или S; 'LG' определена как уходящая группа, такая как, например, галоген, мезилат (MsO) и тозилат (TosO), предпочтительно TosO. 'LG<sub>1</sub>' определена как уходящая группа, такая как, например, галоген; 'LG<sub>2</sub>' определена как уходящая группа, такая как, например, галоген или -SCH<sub>3</sub>. 'LG<sub>3</sub>' определена как уходящая группа, такая как, например, галоген или -SCH<sub>3</sub>. Все другие переменные на схеме 2b определены в объеме настоящего изобретения.



На схеме 2b применены следующие условия реакции:

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

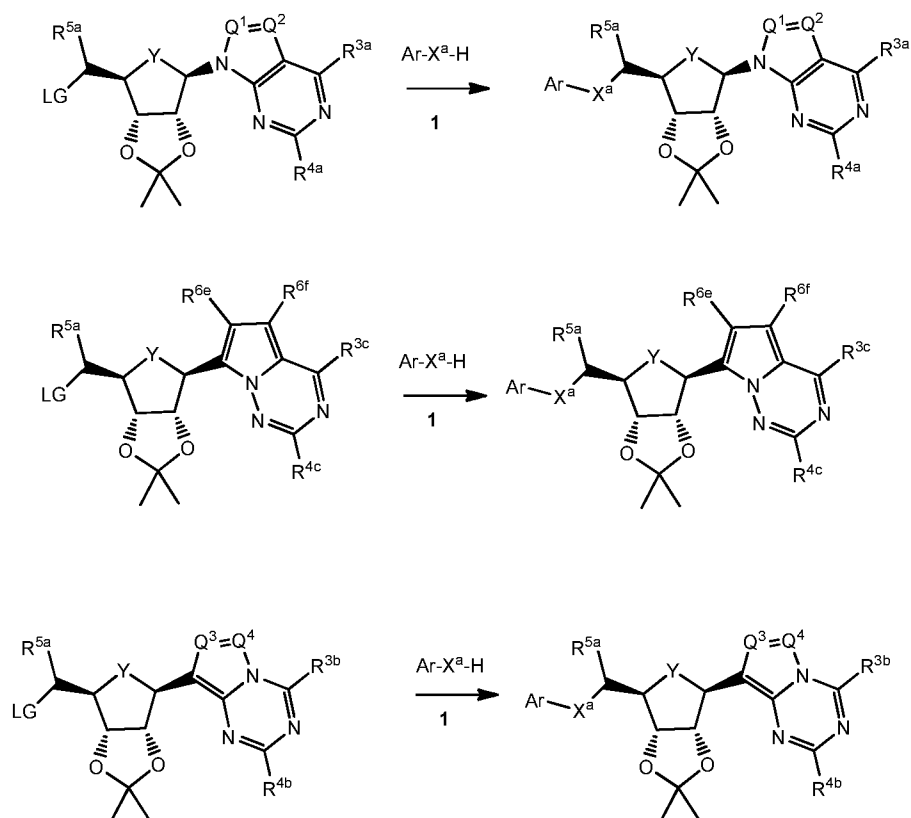
Исходные материалы на схеме 2b являются коммерчески доступными или могут быть получены посредством стандартных способов, очевидных специалисту в данной области или описываемых на следующих общих схемах. Специалист в данной области поймет, что, если  $R^{5a}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, то различные изомеры можно отделять друг от друга при помощи обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (RP-HPLC) или сверхкритической флюидной хроматографии (SFC).

### Общая схема 2с

Промежуточные соединения III, V и VII, где Z представляет собой  $-X^a-CHR^{5a}-$ , можно получать согласно схеме 2с. На схеме 2с 'X<sup>a</sup>' определен как O или S. 'LG' определена как уходящая группа, такая как, например, галоген, MsO или TosO, предпочтительно TosO. Все другие переменные на схеме 2с определены в объеме настоящего изобретения. Специалист в данной области поймет, что подходящая защитная группа необходима в том случае, если  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  или  $R^{3c}$



представляет собой  $-\text{NH}_2$  или  $-\text{NHR}^{7b}$ .



На схеме 2с применены следующие условия реакции:

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

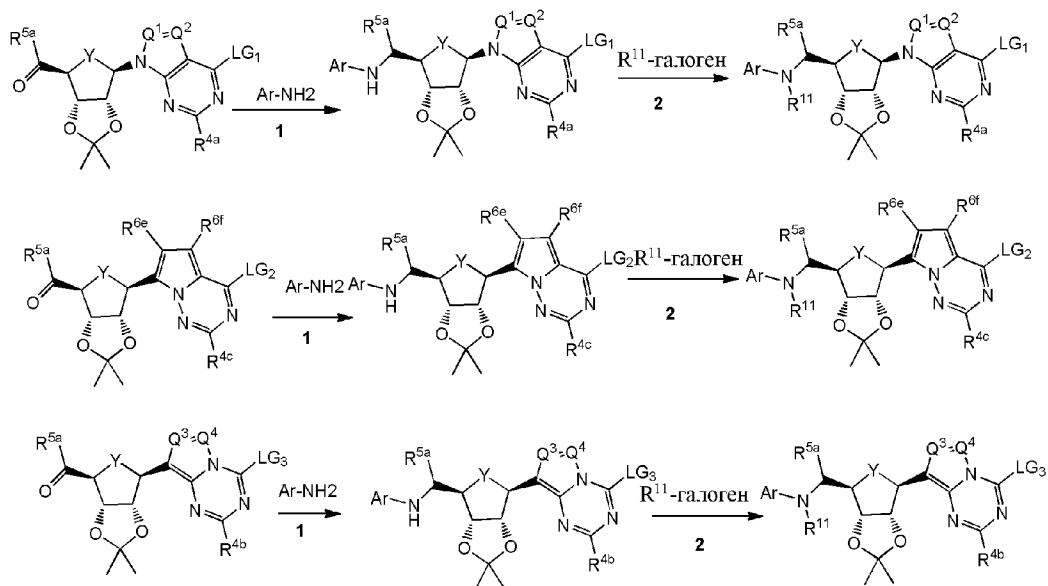
Исходные материалы на схеме 2с являются коммерчески доступными или могут быть получены посредством стандартных способов, очевидных специалисту в данной области или описываемых на следующих общих схемах. Специалист в данной области поймет, что, если  $\text{R}^{5a}$  представляет собой  $\text{C}_{1-4}$ алкил, то различные изомеры можно отделять друг от друга при помощи обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии ( $\text{RP-HPLC}$ ) или сверхкритической флюидной хроматографии ( $\text{SFC}$ ).

### Общая схема 3

В целом промежуточные соединения, где Z представляет собой  $-\text{X}-\text{CHR}^{5a}-$ , и где X представляет собой

$-\text{NH}-$  или  $-\text{NR}^{11}-$ , можно получать согласно схеме 3. На схеме 3 ' $\text{LG}_1$ ' определена как уходящая группа, такая как, например, галоген; ' $\text{LG}_2$ ' определена как уходящая группа, такая как, например, галоген или  $-\text{SCH}_3$ . ' $\text{LG}_3$ ' определена как уходящая группа, такая как,

например, галоген или  $-SCH_3$ . Все другие переменные на схеме 3 определены в объеме настоящего изобретения.



На схеме 3 применены следующие условия реакции:

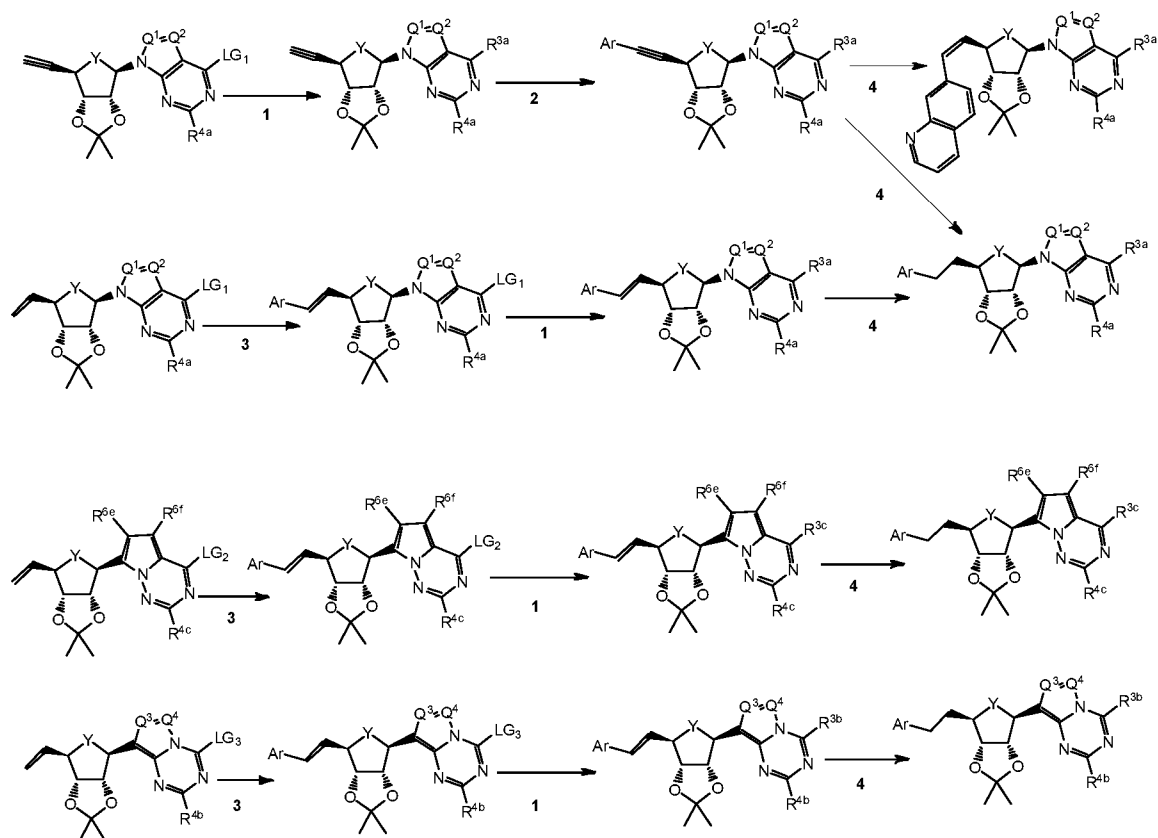
**1:** в присутствии подходящего восстановительного реагента, такого как, например, натрия триацетоксиборгидрид ( $NaBH(AcO)_3$ ), вместе с подходящим растворителем, таким как, например, DCM, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура; или альтернативно  $NaBH_3CN$  вместе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

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

Исходные материалы на схеме 3 являются коммерчески доступными или могут быть получены посредством стандартных способов, очевидных специалисту в данной области или описываемых в конкретной экспериментальной части. Специалист в данной области поймет, что, если  $R^{5a}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, то различные изомеры можно отделять друг от друга при помощи обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (RP-HPLC) или сверхкритической флюидной хроматографии (SFC).

## Общая схема 4

В целом промежуточные соединения, где Z представляет собой  $-C\equiv C-$ ,  $-CH=CH-$  или  $-CH_2-CH_2-$ , можно получать согласно схеме 4. На схеме 4 'LG<sub>1</sub>' определена как уходящая группа, такая как, например, галоген; 'LG<sub>2</sub>' определена как уходящая группа, такая как, например, галоген или  $-SCH_3$ . 'LG<sub>3</sub>' определена как уходящая группа, такая как, например, галоген или  $-SCH_3$ . Все другие переменные на схеме 4 определены в объеме настоящего изобретения.



На схеме 4 применены следующие условия реакции:

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

**2:** в присутствии подходящего катализатора, такого как бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорид и йодид меди(I), в подходящем растворителе, таком как 2-метилтетрагидрофуран, с подходящим основанием, таким как, например, триэтиламин, при подходящей температуре, такой как, например,  $80^\circ C$ .

**3:** в присутствии подходящей соли, такой как, например, тетраэтиламмония хлорид ( $\text{Et}_4\text{NCl}$ ), в подходящем растворителе, таком как, например, DMF, с подходящим основанием, таким как, например, DIPEA, и с палладиевым катализатором, таким как, например  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (ацетат палладия(II)) при подходящей температуре, такой как, например,  $100^\circ\text{C}$ .

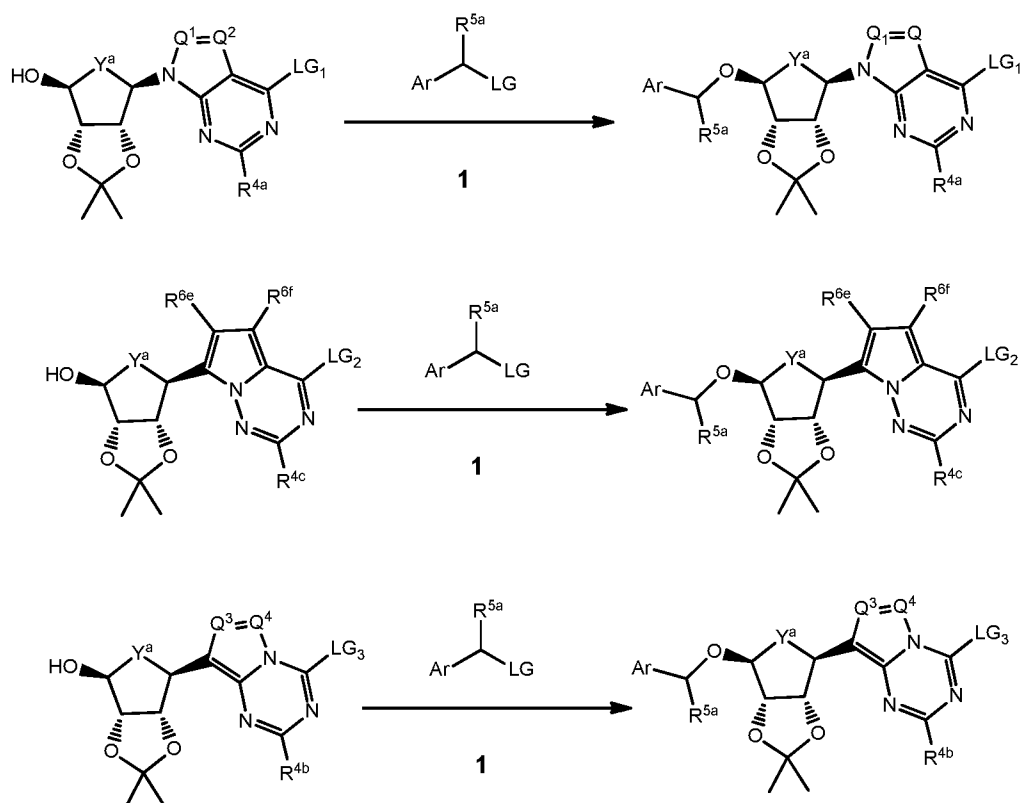
**4:** в присутствии атмосферы газообразного  $\text{H}_2$  и катализатора, такого как, например, Pd/C (например, 5 вес. % или 10 вес. %) в подходящем растворителе, таком как, например, MeOH.

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

#### **Общая схема 5**

В целом промежуточные соединения, где Y представляет собой  $\text{CH}_2$  или  $\text{CF}_2$ , называемые в данном документе как  $\text{Y}^a$ , и где Z представляет собой  $-\text{CH}_2\text{O}-$ , можно получать согласно схеме 5.

На схеме 5 ' $\text{LG}_1$ ' определена как уходящая группа, такая как, например, галоген; ' $\text{LG}_2$ ' определена как уходящая группа, такая как, например, галоген или  $-\text{SCH}_3$ . ' $\text{LG}_3$ ' определена как уходящая группа, такая как, например, галоген или  $-\text{SCH}_3$ . Все другие переменные на схеме 5 определены в объеме настоящего изобретения.

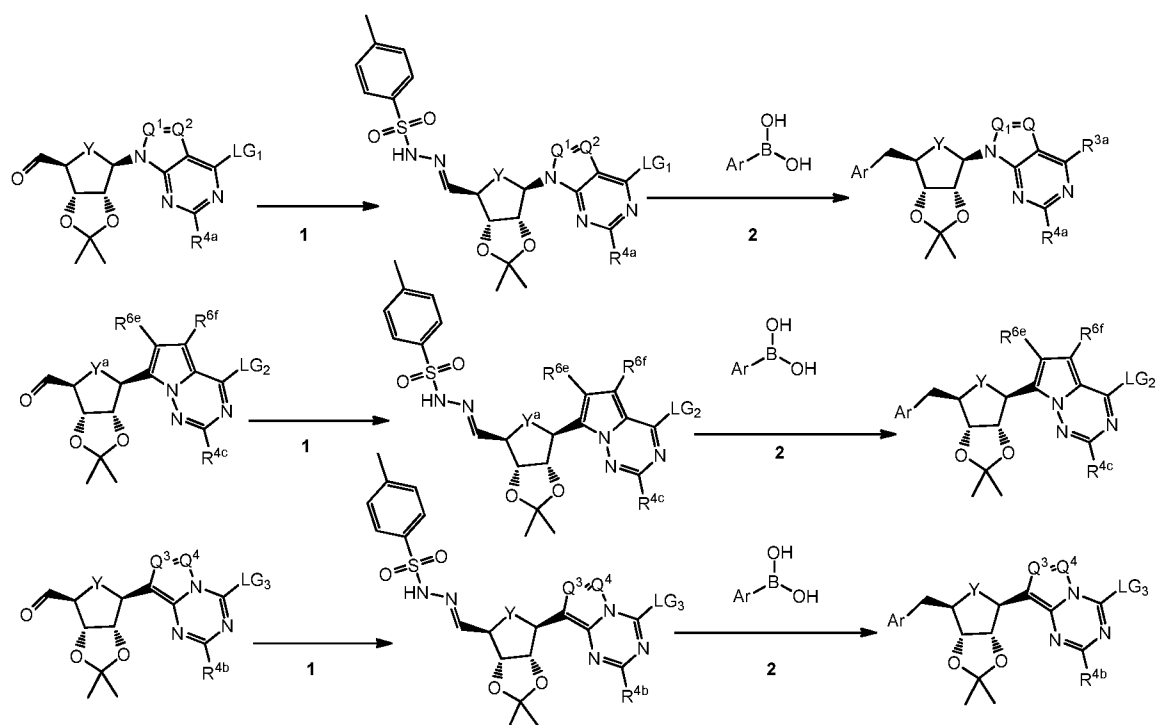


На схеме 5 применены следующие условия реакции:

**1:** в присутствии основания, такого как, например, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N или DIPEA, в подходящем растворителе, таком как CH<sub>3</sub>CN, DCM или N,N-диметилацетамид (DMA).

#### Общая схема 6

В целом промежуточные соединения, где Z представляет собой -CH<sub>2</sub>-, можно получать согласно схеме 6. На схеме 6 'LG<sub>1</sub>' определена как уходящая группа, такая как, например, галоген; 'LG<sub>2</sub>' определена как уходящая группа, такая как, например, галоген или -SCH<sub>3</sub>. 'LG<sub>3</sub>' определена как уходящая группа, такая как, например, галоген или -SCH<sub>3</sub>. Все другие переменные на схеме 6 определены в объеме настоящего изобретения.



На схеме 6 применены следующие условия реакции:

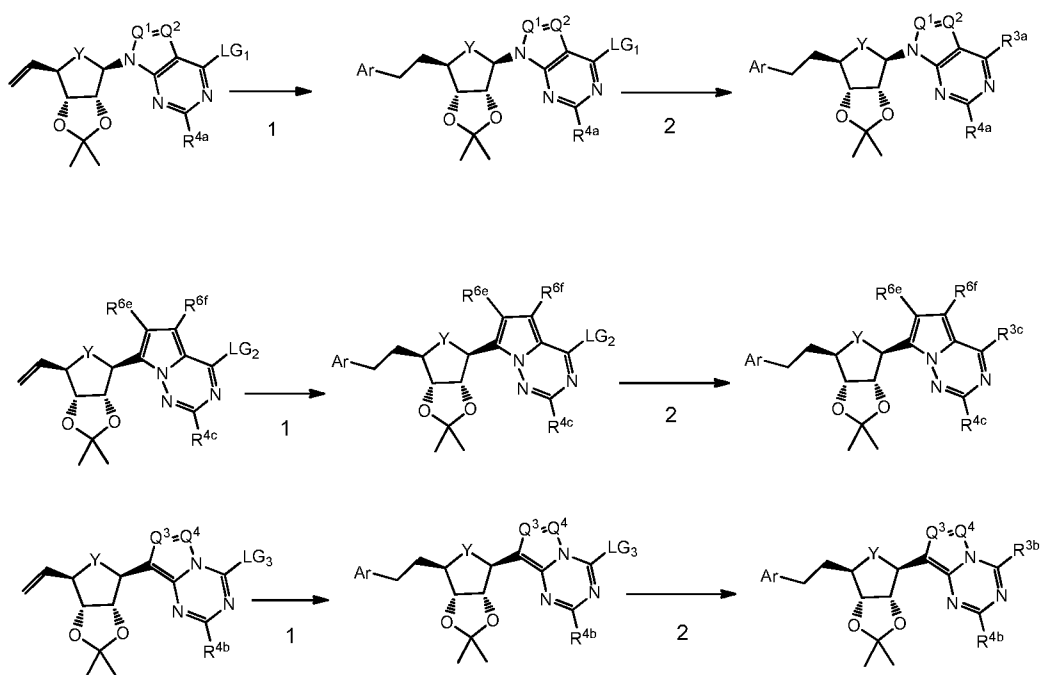
**1:** в присутствии тозилгидразида, с подходящим растворителем, таким как, например, MeOH, EtOH или DCM, при подходящей температуре, такой как комнатная температура.

**2:** в присутствии бороновых кислот, с подходящим основанием, таким как  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$ , с подходящим растворителем, таким как, например, 1,4-диоксан, при подходящей температуре, такой как  $90^\circ C$ .

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

#### Общая схема 7

В целом промежуточные соединения, где Z представляет собой  $-CH_2-CH_2-$ , можно получать согласно схеме 7. На схеме 7 'LG<sub>1</sub>' определена как уходящая группа, такая как, например, галоген; 'LG<sub>2</sub>' определена как уходящая группа, такая как, например, галоген или  $-SCH_3$ . 'LG<sub>3</sub>' определена как уходящая группа, такая как, например, галоген или  $-SCH_3$ . Все другие переменные на схеме 7 определены в объеме настоящего изобретения.



Для схемы 7, как правило, применяют следующие условия реакции:

**1:** на первой стадии в присутствии алкенового предшественника и раствора 9-борабицикло(3.3.1)нонана (9-BBN) 0,5 М в THF в атмосфере азота при температуре от комнатной температуры до температуры флегмы и времени реакции от 1 до 3 часов. На второй стадии в присутствии, например, подходящего Ar-бромида или Ar-йодида и подходящего катализатора, такого как, например, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), и в присутствии подходящего основания, такого как, например, трехосновный фосфат калия, в подходящей смеси растворителей, такой как, например, THF и вода, при подходящей температуре от 50°C до кипения и при подходящем времени реакции от 1 до 3 часов.

**2:** различные подборки условий реакций зависят от определения  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  или  $R^{3c}$ :

**2a:** если  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  или  $R^{3c}$  представляет собой галоген, то стадию 1 можно исключить.

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

**2c:** если  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  или  $R^{3c}$  представляет собой  $-O-C_{1-4}$ алкил, в

присутствии подходящего HO-C<sub>1-4</sub>алкила, с подходящим основанием, таким как, например, NaN, трет-бутоксид калия (tBuOK), в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран (THF), при подходящей температуре. Альтернативно в присутствии подходящего HO-C<sub>1-4</sub>алкила в качестве растворителя с подходящей кислотой, такой как, например, HCl.

**2d:** если R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> или R<sup>3c</sup> представляет собой водород, при условиях гидрирования: в атмосфере газообразного H<sub>2</sub> в присутствии катализатора, такого как, например, Ni Ренея, Pd/C (например, 5 вес. % или 10 вес. %) или Pt/C (например, 5 вес. %) в подходящем растворителе, таком как, например, метанол (MeOH), этанол (EtOH) или THF;

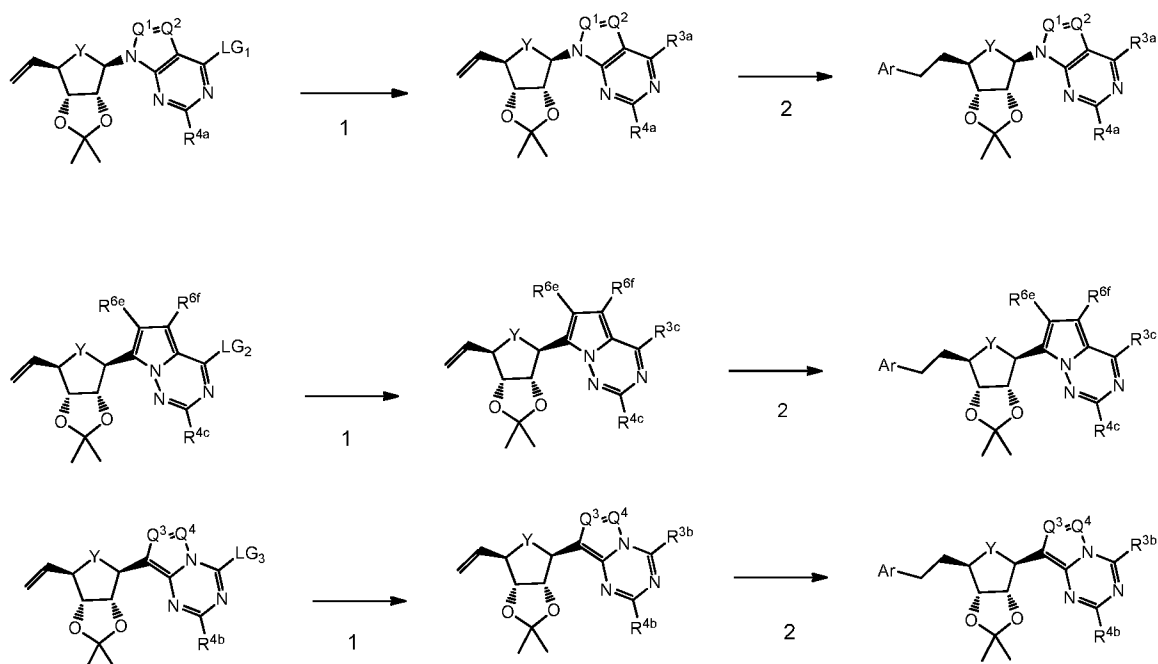
**2e:** если R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> или R<sup>3c</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил, в присутствии подходящей бороновой кислоты или сложного эфира, такого как, например, метилбороновой кислоты, с подходящим катализатором, таким как, например, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен, и с подходящим основанием, таким как, например, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, в подходящей смеси растворителей, такой как, например, смесь диоксан/H<sub>2</sub>O при соотношении 5 к 1 при подходящей температуре, такой как, например, 100°C.

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

#### **Общая схема 8**

В целом промежуточные соединения, где Z представляет собой -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, можно получать согласно схеме 8. На схеме 8 'LG<sub>1</sub>' определена как уходящая группа, такая как, например, галоген; 'LG<sub>2</sub>' определена как уходящая группа, такая как, например, галоген или -SCH<sub>3</sub>. 'LG<sub>3</sub>' определена как уходящая группа, такая как, например, галоген или -SCH<sub>3</sub>. Все другие переменные на схеме 8 определены в объеме настоящего изобретения.





Для схемы 8, как правило, применяют следующие условия реакции:

**1:** различные подборки условий реакций зависят от определения R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> или R<sup>3c</sup>:

**1a:** если R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> или R<sup>3c</sup> представляет собой галоген, то стадию 1 можно исключить.

**1b:** если R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> или R<sup>3c</sup> представляет собой NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>, в присутствии подходящего амина формулы HNR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>, с подходящим растворителем, таким как, например, H<sub>2</sub>O, MeOH или EtOH, при подходящей температуре, такой как, например, 100–130°C, как правило, в условиях обработки микроволновым излучением, или при помощи автоклава для нагревания.

**1c:** если R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> или R<sup>3c</sup> представляет собой -O-C<sub>1-4</sub>алкил, в присутствии подходящего HO-C<sub>1-4</sub>алкила, с подходящим основанием, таким как, например, NaN, трет-бутоксид калия (tBuOK), в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран (THF), при подходящей температуре. Альтернативно в присутствии подходящего HO-C<sub>1-4</sub>алкила в качестве растворителя с подходящей кислотой, такой как, например, HCl.

**1d:** если R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> или R<sup>3c</sup> представляет собой водород, при условиях гидрирования: в атмосфере газообразного H<sub>2</sub> в присутствии катализатора, такого как, например, Ni Ренея, Pd/C (например, 5 вес. % или 10 вес. %) или Pt/C (например, 5 вес. %) в подходящем растворителе, таком как, например, метанол (MeOH), этанол (EtOH)

или THF;

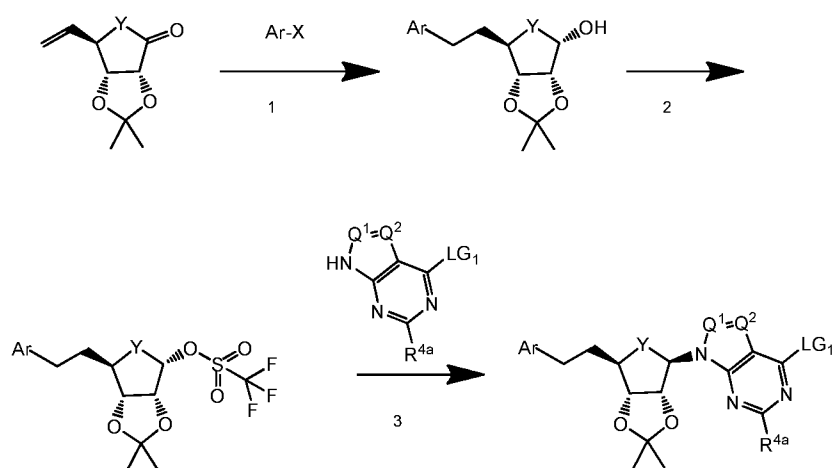
**1e:** если  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  или  $R^{3c}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, в присутствии подходящей бороновой кислоты или сложного эфира, такого как, например, метилбороиновой кислоты, с подходящим катализатором, таким как, например, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен, и с подходящим основанием, таким как, например,  $K_3PO_4$ , в подходящей смеси растворителей, такой как, например, смесь диоксан/ $H_2O$  при соотношении 5 к 1, при подходящей температуре, такой как, например,  $100^\circ C$ ;

**2:** на первой стадии в присутствии алкенового предшественника и раствора 9-BBN 0,5 М в THF в атмосфере азота при температуре от комнатной температуры до температуры флегмы и времени реакции от 1 до 3 часов. На второй стадии в присутствии подходящего (гет)арилбромиды или (гет)арилйодида и подходящего катализатора, такого как, например, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий(II) и в присутствии подходящего основания, такого как, например, трехосновный фосфат калия, в подходящей смеси растворителей, такой как, например, THF и вода, при подходящей температуре от  $50^\circ C$  до температуры флегмы при подходящем времени реакции от 1 до 3 часов.

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

#### **Общая схема 9**

В целом промежуточные соединения, показанные на схеме 9, где Z представляет собой  $-CH_2-CH_2-$ , можно получать согласно схеме 9. На схеме 9 'LG<sub>1</sub>' определена как уходящая группа, такая как, например, галоген. Все другие переменные на схеме 9 определены в объеме настоящего изобретения.



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

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

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

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

Во всех этих способах получения продукты реакции можно выделить из реакционной среды и при необходимости дополнительно очистить

в соответствии с методиками, которые в общем известны в данной области, такие как, например, экстракция, кристаллизация, растирание в порошок и хроматография.

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

### **Фармакология**

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

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

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

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

Соединения в соответствии с настоящим изобретением или их фармацевтические композиции могут быть пригодными для лечения или предупреждения, в частности лечения, заболеваний, таких как

пролиферативное нарушение, такое как аутоиммунное заболевание, рак, доброкачественная опухоль или воспалительное заболевание.

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

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

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

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

Примеры рака, которые можно лечить или предупреждать, в частности лечить, включают без ограничения невриному слухового нерва, аденокарциному, рак надпочечника, рак анального канала,

ангиосаркому (например, лимфангиосаркома, лимфангиоэндотелиальная саркома, гемангиосаркома), рак аппендикса, доброкачественную моноклональную гаммапатию, рак желчного пузыря (например, холангиокарцинома), рак мочевого пузыря, рак молочной железы (например, аденокарцинома молочной железы, папиллярная карцинома молочной железы, рак молочной железы, медуллярная карцинома молочной железы), рак головного мозга (например, менингиома; глиома, например, астроцитомы, олигодендроглиома; медуллобластома), рак бронхов, карциноидную опухоль, рак шейки матки (например, аденокарцинома шейки матки), хордому, хориокарциному, краниофарингиому, колоректальный рак (например, рак толстой кишки, рак прямой кишки, колоректальная аденокарцинома), карциному эпителия, эпендимому, эндотелиосаркому (например, саркома Капоши, идиопатическая множественная геморагическая саркома), рак эндометрия (например, рак матки, саркома матки), рак пищевода (например, аденокарцинома пищевода, аденокарцинома Барретта), саркому Юинга, рак глаз (например, внутриглазная меланома, ретинобластома), семейную гиперэозинофилию, рак желчного пузыря, рак желудка (например, аденокарцинома желудка), гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST), рак головы и шеи (например, плоскоклеточная карцинома головы и шеи), рак ротовой полости (например, плоскоклеточная карцинома ротовой полости (OSCC), рак глотки (например, рак глотки, рак гортани, рак носоглотки, рак ротоглотки)), виды рака гемопоетической системы (например, лейкемия, такая как острый лимфоцитарный лейкоз (ALL) (например, В-клеточный ALL, Т-клеточный ALL), острый миелоцитарный лейкоз (AML) (например, В-клеточный AML, Т-клеточный AML), хронический миелоцитарный лейкоз (CML) (например, В-клеточный CML, Т-клеточный CML) и хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) (например, В-клеточный CLL, Т-клеточный CLL); лимфому, такую как Ходжкинская лимфома (HL) (например, В-клеточная HL, Т-клеточная HL) и неходжкинская лимфома (NHL) ((например, В-клеточная NHL, такая как диффузная крупноклеточная лимфома (DLCL) (например, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (DLBCL)), фолликулярную лимфому,

хронический лимфолейкоз/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (CLL/SLL), лимфому из клеток мантийной зоны (MCL), лимфомы из В-клеток маргинальной зоны (например, лимфомы, ассоциированные с лимфоидной тканью слизистых оболочек (MALT), узловые лимфомы из В-клеток маргинальной зоны, лимфома из В-клеток маргинальной зоны селезенки), первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, лимфоплазматическую лимфому (т. е. "макроглобулинемия Вальденстрема"), иммунобластную крупноклеточную лимфому, волосатоклеточный лейкоз (HCL), В-лимфобластную лимфому из клеток-предшественников и первичную лимфому центральной нервной системы (CNS); а также Т-клеточную NHL, такую как Т-лимфобластная лимфома из клеток-предшественников/лейкемия, узловая Т-клеточная лимфома (PTCL) (например, кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) (например, грибовидный микоз, синдром Сезари), ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, экстранодальная Т-клеточная лимфома из естественных киллеров, Т-клеточная лимфома с энтеропатией, подкожная Т-клеточная лимфома типа панникулита, анапластическая крупноклеточная лимфома); сочетание одной или нескольких лейкозий/лимфом, описанных выше; и множественная миелома (MM)), болезнь тяжелых цепей (например, болезнь альфа-цепей, болезнь гамма-цепей, болезнь ю-цепей), гемангиобластома, воспалительные миофибробластические опухоли, иммуоцитарный амилоидоз, рак почек (например, нефробластома почки, также называемая опухолью Вильмса, почечно-клеточная карцинома), рак печени (например, гепатоцеллюлярный рак (HCC), злокачественная гепатома), рак легких (например, бронхогенный рак, немелкоклеточный рак легких (NSCLC), плоскоклеточный рак легких (SLC), аденокарцинома легкого, карцинома легкого Льюиса, нейроэндокринная опухоль легкого: типичный карциноид, атипичный карциноид, мелкоклеточный рак легких (SCLC) и крупноклеточная нейроэндокринная карцинома), лейомиосаркома (LMS), мастоцитоз (например, системный мастоцитоз), миелодиспластические синдромы (MDS), (например, В-клеточная NHL, такая как диффузная крупноклеточная лимфома (DLCL) (например, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (DLBCL)), фолликулярную лимфому, хронический лимфолейкоз/лимфому

из малых лимфоцитов (CLL/SLL), лимфому клеток мантийной ткани (MCL), лимфомы из В-клеток маргинальной зоны (например, лимфомы связанные с лимфоидной тканью слизистых оболочек (MALT), узловые лимфомы из В-клеток маргинальной зоны, селезеночная лимфома из В-клеток маргинальной зоны), первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, лимфоплазматическую лимфому (т.е. "макроглобулинемия Вальденстрема"), иммунобластную крупноклеточную лимфому, волосатоклеточный лейкоз (HCL), В-лимфобластную лимфому из клеток-предшественников и первичную лимфому центральной нервной системы (CNS); и Т-клеточную NHL, такую как Т-лимфобластная лимфома из клеток-предшественников/лейкемия, узловая Т-клеточная лимфома (PTCL) (например, кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) (например, грибовидный микоз, синдром Сезари), ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, экстранодальная Т-клеточная лимфома из естественных киллеров, Т-клеточная лимфома с энтеропатией, подкожная Т-клеточная лимфома типа панникулита, анапластическая крупноклеточная лимфома); сочетание одной или нескольких лейкозий/лимфом, описанных выше; и множественная миелома (MM)), болезнь тяжелых цепей (например, болезнь альфа-цепей, болезнь гамма-цепей, болезнь мю-цепей), гемангиобластома, воспалительные миофибробластические опухоли, иммуоцитарный амилоидоз, рак почек (например, аденосаркома почки, также называемая опухолью Вильмса, почечно-клеточный рак), рак печени (например, гепатоцеллюлярный рак (HCC), злокачественная гепатома), рак легких (например, бронхогенный рак, немелкоклеточный рак легких (NSCLC), плоскоклеточный рак легких (SLC), аденокарцинома легкого, карцинома легкого Льюиса, нейроэндокринная опухоль легкого: типичный карциноид, атипичный карциноид, мелкоклеточный рак легких (SCLC) и крупноклеточная нейроэндокринная карцинома), лейомиосаркома (LMS), мастоцитоз (например, системный мастоцитоз), миелодиспластический синдром (MDS), мезотелиома, миелопролиферативные нарушения (MPD) (например, истинная полицитемия (PV), существенный тромбоцитоз (ET), идиопатическая миелоидная метаплазия (AMM), также называемая миелофиброз (MF), хронический идиопатический миелофиброз, хронический



миелоцитарный лейкоз (СМL), хронический нейтрофильный лейкоз (СNL), гиперэозинофильный синдром (HES)), нейробластома, нейрофиброма (например, нейрофиброматоз (NF) типа 1 или типа 2, шванноматоз), нейроэндокринный рак (например, гастроэнтеропанкреатическая нейроэндокринная опухоль (GEP-NET), карциноидная опухоль), остеосаркома, рак яичников (например, цистаденокарцинома, эмбриональный рак яичников, аденокарцинома яичников), папиллярная аденокарцинома, рак поджелудочной железы (например, аденокарцинома поджелудочной железы, внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль (IPMN), инсулома), рак полового члена (например, болезнь Педжета полового члена и мошонки), пинеалома, примитивная нейроэктодермальная опухоль (PNT), рак предстательной железы (например, аденокарцинома предстательной железы), рак прямой кишки, рабдомиосаркома, рак слюнных желез, рак кожи (например, плоскоклеточная карцинома (SCC), кератоакантома (KA), меланома, базалиома (BCC)), рак тонкой кишки (например, рак аппендикса), карцинома мягких тканей (например, злокачественная фиброзная гистиоцитома (MFH), липосаркома, злокачественная опухоль оболочек периферических нервов (MPNST), хондросаркома, фибросаркома, миксосаркома), карцинома сальных желез, карцинома потовых желез, синовиома, рак яичка (например, семинома, эмбриональная карцинома яичка), рак щитовидной железы (например, папиллярная карцинома щитовидной железы, папиллярный рак щитовидной железы (PTC), медуллярный рак щитовидной железы), рак уретры, рак влагалища, рак вульвы (например, болезнь Педжета вульвы).

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

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

Примеры воспалительных заболеваний, которые можно лечить или предупреждать, в частности лечить, включают без ограничения воспаление, ассоциированное с акне, анемию (например, апластическая анемия, гемолитическая аутоиммунная анемия), ринит, астму, артериит (например, полиартериит, височный артериит, узелковый периартериит, синдром Такаясу), артрит (например, кристаллический артрит, остеоартрит, псориатический артрит, подагрический артрит, реактивный артрит, ревматоидный артрит и артрит Рейтера), болезнь верхних дыхательных путей, анкилозирующий спондилит, амилоз, боковой амиотрофический склероз, аутоиммунные заболевания, аллергии или аллергические реакции, атеросклероз, бронхит, бурсит, хронический простатит, конъюнктивит, болезнь Чагаса, хроническая обструктивная болезнь легких, дивертикулит, дерматомиозит, диабет (например, сахарный диабет I типа, сахарный диабет 2 типа), заболевание кожи (например, псориаз, экзема, реакции гиперчувствительности при экземе, ожоги, дерматит, зуд (чесотка)), эндометриоз, синдром Гийена-Барре, инфекция, ишемическая болезнь сердца, болезнь Кавасаки, гломерулонефрит, гингивит, гиперчувствительность, цефалгии (например, мигрени, головные боли напряжения), илеус (например, послеоперационная кишечная непроходимость и кишечная непроходимость при сепсисе), идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, интерстициальный цистит (синдром раздраженного мочевого пузыря), нарушения желудочно-кишечного тракта (например, выбранные из пептических язв, регионарного энтерита, дивертикулита, желудочно-кишечного кровотечения, эозинофильных нарушения желудочно-кишечного тракта (например, эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастрит, эозинофильный гастроэнтерит, эозинофильный колит), гастрит, диарея, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (GORD или ее синоним GERD), воспалительные заболевания кишечника (IBD) (например, болезнь Крона, язвенный колит, коллагенозный колит, лимфоцитарный колит, ишемический колит, воспаление в отключенной кишке, синдром Бехчета, неуточненный колит) и синдром воспаленного кишечника (IBS)), волчанка, кольцевидная склеродермия, миастения, ишемия миокарда, рассеянный склероз, нефротический синдром, обыкновенная

пузырчатка, пернициозная анемия, пептические язвы, полимиозит, первичный билиарный цирроз, нейровоспаление, ассоциированное с мозговыми нарушениями (например, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона и болезнь Альцгеймера), простатит, хроническое воспаление, ассоциированное с лучевым поражением черепа, воспалительное заболевание органов таза, реперфузионное повреждение, регионарный энтерит, острый ревматизм, системная красная волчанка, склеродермия, склеродерма, саркоидоз, спондилоартропатии, синдром Шегрена, тиреоидит, отторжение трансплантата, тендинит, травма или повреждение (например, обморожение, воздействие химических раздражителей, токсины, рубцевание, ожоги, физическое повреждение), васкулит, витилиго и гранулематоз Вегенера.

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

Примеры аутоиммунных заболеваний, которые можно лечить или предупреждать, в частности лечить, включают без ограничений артрит (включая ревматоидный артрит, спондилоартропатии, подагрический артрит, дегенеративные поражения суставов, такие как остеоартрит, системная красная волчанка, синдром Шегрена, анкилозирующий спондилит, недифференцированный спондилит, болезнь Бехчета, гемолитические аутоиммунные анемии, боковой амиотрофический склероз, амилоз, рассеянный склероз, острый плечекистевой синдром, псориаз и хронический артрит у детей), астму, атеросклероз, остеопороз, бронхит, тендинит, бурсит, заболевание кожи (например, псориаз, экзема, реакции гиперчувствительности при экземе, ожоги, дерматит, зуд (чесотка)), энурез, эозинофильную болезнь, нарушения желудочно-кишечного тракта (например, выбранные из пептических язв,

регионарного энтерита, дивертикулита, желудочно-кишечного кровотечения), эозинофильных нарушений желудочно-кишечного тракта (например, эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастрит, эозинофильный гастроэнтерит, эозинофильный колит), гастрит, диарею, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (GORD или ее синоним GERD), воспалительное заболевание кишечника (IBD) (например, болезнь Крона, язвенный колит, коллагенозный колит, лимфоцитарный колит, ишемический колит, воспаление в отключенной кишке, синдром Бехчета, неуточненный колит) и синдром воспаленного кишечника (IBS)), и нарушения, облегчаемые прокинетическими средствами (например, илеус, послеоперационный илеус и илеус при сепсисе; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (GORD или ее синоним GERD); эозинофильный эзофагит, парез желудка, такой как диабетический парез желудка; пищевая непереносимость и пищевые аллергии и другие функциональные нарушения кишечника, такие как безъязвенная диспепсия (NUD) и экстракардиальная боль в груди (NCCP, включая реберный хондрит)).

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

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

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

Таким образом, соединения по настоящему изобретению можно

применять в качестве "радиосенсибилизатора" и/или "хемосенсибилизатора" или их можно задавать в комбинации с другим "радиосенсибилизатором" и/или "хемосенсибилизатором".

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

Термин "хемосенсибилизатор", используемый в данном документе, определен как молекула, предпочтительно молекула с низким молекулярным весом, вводимая животным в терапевтически эффективных количествах для повышения чувствительности клеток к химиотерапии и/или повышения эффективности лечения заболеваний, которые поддаются лечению химиотерапевтическими средствами.

В литературе были предложены несколько механизмов способа действия радиосенсибилизаторов, включающих: радиосенсибилизаторы, вызывающие гипоксию клеток (например, 2-нитроимидазольные соединения и соединения, включающие бензотриазина диоксид), имитирующие кислород или альтернативно проявляющие свое действие в качестве биовосстановительного средства при гипоксии; радиосенсибилизаторы, не вызывающие гипоксию клеток (например, галогенированные пиримидины), могут быть аналогами оснований ДНК и преимущественно включатся в ДНК раковых клеток, и таким образом они способствуют индуцированному облучением разрушению молекул ДНК и/или предупреждают нормальные механизмы репарации ДНК; также различные другие предполагаемые механизмы действия были выдвинуты в качестве гипотезы для радиосенсибилизаторов в лечении заболевания.

Во многих протоколах лечения рака в настоящее время применяют радиосенсибилизаторы совместно с облучением рентгеновскими лучами. Примеры активируемых рентгеновскими лучами радиосенсибилизаторов включают без ограничения следующие: метронидазол, мизонидазол, десметилмизонидазол, пимонидазол, этанидазол, ниморазол, митомицин С, RSU 1069, SR 4233, E09, RB

6145, никотинамид, 5-бромдезоксисуридин (BUdR), 5-йоддезоксисуридин (IUdR), бромдезоксцитидин, фтордезоксисуридин (FudR), гидроксимочевину, цисплатин и их терапевтически эффективные аналоги и производные.

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

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

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

злокачественных новообразованиях.

Соединения по настоящему изобретению могут также снижать риск рецидива рака.

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

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

Соединения по настоящему изобретению могут быть "противораковыми средствами", причем данный термин также охватывает "средства против роста опухолевых клеток" и "противоопухолевые средства".

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

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

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

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

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

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

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

изготовления лекарственного препарата для лечения любого из болезненных состояний, упомянутых выше в данном документе.

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

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

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

Специалисты в области лечения таких заболеваний смогут определить эффективное терапевтическое суточное количество из результатов испытаний, представленных ниже в данном документе. Эффективное терапевтическое суточное количество будет составлять от приблизительно 0,005 мг/кг до 50 мг/кг, в частности от 0,01 мг/кг до 50 мг/кг веса тела, более конкретно от 0,01 мг/кг до 25 мг/кг веса тела, предпочтительно от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг, более предпочтительно от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, еще более предпочтительно от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг, наиболее предпочтительно от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг веса тела. Особенно эффективное терапевтическое суточное количество будет составлять от приблизительно 0,01 до 1,00 г два раза в сутки (BID), более конкретно от 0,30 до 0,85 г BID; еще более конкретно 0,40 г BID. Количество соединения согласно настоящему изобретению, также называемого в данном документе как активный ингредиент, которое требуется для достижения



терапевтического эффекта, будет, разумеется, варьироваться в каждом конкретном случае, например, в отношении определенного соединения, пути введения, возраста и состояния получающего их пациента, а также определенного нарушения или заболевания, подвергаемого лечению.

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

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

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

Следовательно, в настоящем изобретении дополнительно предусматривается фармацевтическая композиция и в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество

соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли присоединения или сольвата.

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

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

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

Для получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению эффективное количество определенного соединения в качестве активного ингредиента объединяют в однородную смесь с фармацевтически приемлемым носителем, при этом носитель может принимать широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, необходимого для введения. Данные фармацевтические композиции являются целесообразными в единичной лекарственной форме, подходящей, в частности, для введения перорально, ректально, чрескожно, путем парентеральной инъекции или путем ингаляции. Например, при получении композиций в лекарственной форме для перорального применения может использоваться любая из общепринятых фармацевтических сред, такая как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т. п. в случае жидких препаратов для перорального применения, таких как суспензии, сиропы, настойки, эмульсии и растворы; или твердых носителей, таких как крахмалы,

сахара, каолин, разбавители, смазывающие средства, связующие средства, разрыхлители и т. п. в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Вследствие простоты их введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительные единичные лекарственные формы для перорального применения, и в таком случае разумеется используют твердые фармацевтические носители. В случае композиций для парентерального введения носитель, как правило, по меньшей мере в значительной степени будет содержать стерильную воду, хотя может включать и другие ингредиенты, например для улучшения растворимости. Например, можно получать инъекционные растворы, в которых носитель представляет собой солевой раствор, раствор глюкозы или смесь солевого раствора и раствора глюкозы. Инъекционные растворы, содержащие соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль присоединения или сольват, могут быть составлены в масле для пролонгированного действия. Подходящими маслами для данной цели являются, например, ореховое масло, кунжутное масло, хлопковое масло, кукурузное масло, соевое масло, синтетические глицериновые сложные эфиры длинноцепочечных жирных кислот, а также смеси этих и других масел. Также можно получать инъекционные суспензии, в случае которых можно использовать соответствующие жидкие носители, суспендирующие средства и т. п. Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для преобразования в препараты жидкой формы непосредственно перед применением. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель необязательно содержит средство, повышающее проницаемость, и/или подходящее смачивающее средство, необязательно в комбинации с подходящими добавками любой природы в минимальных пропорциях, при этом добавки не оказывают значительного вредного воздействия на кожу. Указанные добавки могут облегчать введение через кожу и/или могут быть полезными при получении требуемых композиций. Данные композиции можно вводить различными путями, например, посредством трансдермального пластыря, путем точечного нанесения, в виде мази. Соли присоединения кислоты или основания соединений формулы (I) вследствие их повышенной водорастворимости по

сравнению с соответствующей формой основания или кислоты являются более подходящими в получении водных композиций.

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

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

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

В качестве другого аспекта настоящего изобретения предусмотрена

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

Для лечения вышеуказанных состояний соединения по настоящему изобретению можно предпочтительно использовать в комбинации с перенацеливание иммунных клеток на основе антител, например перенацеливанием Т-клеток/нейтрофилов. Это может быть достигнуто, например, при помощи биспецифических моноклональных антител или искусственных рецепторов Т-клеток.

Для лечения вышеуказанных состояний соединения по настоящему изобретению можно преимущественно применять в комбинации с одним или несколькими другими медицинскими средствами, более конкретно с другими противораковыми средствами или вспомогательными средствами в терапии рака. Примеры противораковых средств или вспомогательных средств (средств для поддерживающей терапии) включают без ограничения:

- координационные соединения платины, например цисплатин, необязательно в комбинации с амифостином, карбоплатином или оксалиплатином;
- таксановые соединения, например паклитаксел, частицы паклитаксела, связанные с белком (Abraxane<sup>TM</sup>), или доцетаксел;
- ингибиторы топоизомеразы I, такие как камптотециновые соединения, например, иринотекан, SN-38, топотекан, топотекан hcl;
- ингибиторы топоизомеразы II, такие как противоопухолевые эпидофиллотоксины или подофиллотоксиновые производные, например, этопозид, этопозид фосфат или тенипозид;
- противоопухолевые алкалоиды барвинка, например, винбластин, винкристин или винорелбин;
- противоопухолевые нуклеозидные производные, например, 5-фторурацил, лейковорин, гемцитабин, гемцитабин hcl, капецитабин, кладрибин, флударабин, неларабин;
- алкилирующие средства, такие как азотистый иприт или нитрозомочевина, например, циклофосфамид, хлорамбуцил, кармустин, тиотепа, мефалан (мелфалан), ломустин, алтретамин,

бусульфан, дакарбазин, эстрамустин, ифосфамид необязательно в комбинации с месной, пипоброман, прокарбазин, стрептозоцин, темозоломид, урацил;

- противоопухолевые антрациклиновые производные, например, даунорубицин, доксорубицин необязательно в комбинации с дексразоксаном, доксил, идарубицин, митоксантрон, эпирубицин, эпирубицин hcl, валрубицин;

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

- тетракарбиновые производные, например тетрокарбин А;

- глюкокортикоиды, например преднизон;

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

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

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

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

- ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, например азацитидин или децитабин;

- антифолаты, например премотрексед динатрия;

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

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

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

- тубулин-связывающие средства, например, комбрестатин, колхицины или нокодазол;
- ингибиторы киназ (например, ингибиторы EGFR (рецептора эпидермального фактора роста), МTKI (многоцелевые ингибиторы киназ), ингибиторы mTOR), например, флавоперидол, иматиниба мезилат, эрлотиниб, гефитиниб, дазатиниб, лапатиниб, лапатиниба дитозилат, сорафениб, сунитиниб, сунитиниба малеат, темсиролимус;
- ингибиторы фарнезилтрансферазы, например типифарниб;
- ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), например, бутират натрия, субероиланилидгидроксамовая кислота (SAHA), депсипептид (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, трихостатин А, вориностат;
- ингибиторы убиквитин-протеасомного пути, например, PS-341, MLN.41 или бортезомиб;
- йонделис;
- ингибиторы теломеразы, например теломестатин;
- ингибиторы матриксной металлопротеиназы, например, батимастат, маримастат, приностат или метастат;
- рекомбинантные интерлейкины, например, альдеслейкин, денилейкин дифтитокс, интерферон-альфа 2а, интерферон-альфа 2b, пегинтерферон-альфа 2b;
- MAPK-ингибиторы;
- ретиноиды, например, алитретиноин, бексаротен, третиноин;
- триоксид мышьяка;
- аспарагиназу;
- стероиды, например, дромостанолона пропионат, мегестрола ацетат, нандролон (деканоат, фенпропионат), дексаметазон;
- агонисты или антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона, например, абареликс, гозерелина ацетат, гистрелина ацетат, лейпролида ацетат;
- талидомид, леналидомид;
- меркаптопурин, митотан, памидронат, пегадемаза, пегаспаргаза, расбуриказа;
- миметики ВНЗ, например АВТ-737;
- ингибиторы MEK, например PD98059, AZD6244, CI-1040;

- аналоги колониестимулирующего фактора, например, филграстим, пегфилграстим, сарграмостим; эритропоэтин или его аналоги (например, дарбепоэтин-альфа); интерлейкин-11; опрелвекин; золедронат, золедроновая кислота; фентанил; бисфосфонат; палифермин;
- стероидный ингибитор цитохром Р450 17-альфа-гидроксилазы/17,20-лиазы (СYP17), например, абиратерон, абиратерона ацетат;
- ингибиторы гликолиза, такие как 2-дезоксиглюкоза;
- ингибиторы mTOR, такие как рапамицины и рапалоги, и ингибиторы mTOR-киназы;
- ингибиторы PI3K и двойные ингибиторы mTOR/PI3K;
- ингибиторы аутофагии, такие как хлорохин и гидроксихлорохин;
- антитела, которые повторно активируют иммунную реакцию на опухоли, например, ниволумаб (к PD-1), ламбролизумаб (к PD-1), ипилимумаб (к CTLA4) и MPDL3280A (к PD-L1).

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

Одно или несколько других медицинских средств и соединение в соответствии с настоящим изобретением можно вводить одновременно (например, в отдельных или единых композициях) или последовательно в произвольном порядке. В последнем случае два или более соединений вводятся на протяжении периода и в количестве и способом, которые являются достаточными для гарантирования того, что будет достигнут преимущественный или синергический эффект. Следует иметь в виду, что предпочтительный способ и порядок введения и соответствующие величины доз и схемы для каждого компонента комбинации будут зависеть от конкретного другого медицинского средства и соединения по настоящему изобретению, подлежащих введению, их пути введения, конкретной опухоли, на которую оказывают воздействие, и конкретного



хозяина, лечение которого осуществляют. Оптимальный способ и порядок введения, а также величины доз и схема могут быть легко определены специалистами в данной области с применением стандартных способов и с учетом информации, изложенной в данном документе.

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

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

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

Камптотециновое соединение преимущественно вводят в дозе 0,1-

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

Противоопухолевое производное подофиллотоксина преимущественно вводят в дозе 30-300 мг на квадратный метр ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ) площади поверхности тела, например 50-250  $\text{мг}/\text{м}^2$ , в частности для этопозиды - в дозе приблизительно 35-100  $\text{мг}/\text{м}^2$  и для тенипозиды - в дозе приблизительно 50-250  $\text{мг}/\text{м}^2$  за курс лечения.

Противоопухолевый алкалоид барвинка преимущественно вводят в дозе 2-

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

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

Алкилирующие средства, такие как азотистый иприт или нитрозомочевина, преимущественно вводят в дозе 100-500 мг на квадратный метр ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ) площади поверхности тела, например 120-200  $\text{мг}/\text{м}^2$ , в частности циклофосфамид вводят в дозе приблизительно 100-500  $\text{мг}/\text{м}^2$ , хлорамбуцил вводят в дозе приблизительно 0,1-0,2 мг/кг, кармустин вводят в дозе приблизительно 150-200  $\text{мг}/\text{м}^2$ , а ломустин вводят в дозе приблизительно 100-150  $\text{мг}/\text{м}^2$  за курс лечения.

Противоопухолевое производное антрациклина преимущественно вводят в дозе 10-75 мг на квадратный метр ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ) площади поверхности тела, например 15-

60  $\text{мг}/\text{м}^2$ , в частности для доксорубина - в дозе приблизительно 40-75  $\text{мг}/\text{м}^2$ , для даунорубина - в дозе приблизительно 25-45  $\text{мг}/\text{м}^2$ , а для идарубина - в дозе приблизительно 10-15  $\text{мг}/\text{м}^2$  за курс лечения.

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

Антитела преимущественно вводят в дозе приблизительно 1-5 мг на квадратный метр ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ) площади поверхности тела или, как известно из уровня техники, в другой дозе. Трастузумаб преимущественно вводят в дозе 1-5 мг на квадратный метр ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ) площади поверхности тела, в частности 2-4  $\text{мг}/\text{м}^2$ , за курс лечения. Данные дозы можно вводить, например, один раз, два раза или более за курс лечения, который можно повторять, например, каждые 7, 14, 21 или 28 дней.

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

Специалист в данной области поймет, что обычно после очистки в колонке требуемые фракции собирали и выпаривали растворитель с получением требуемого соединения или промежуточного соединения.

#### Примеры

Здесь и далее термин "кТ", "к.т." или "КТ" означает комнатную

температуру; "Me" означает метил; "MeOH" означает метанол; "Et" означает этил; "EtOH" означает этанол; "NaN" означает гидрид натрия; "DEAD" означает диэтилазодикарбоксилат; "HMPT" означает гексаметилфосфора триамид; "Boc<sub>2</sub>O" означает *трет*-бутоксикарбонила ангидрид; "Bu<sup>t</sup>ONO" означает *трет*-бутилнитрит; "TosOH" означает 4-метилбензолсульфоновую кислоту; "TosCl" означает 4-метилбензолсульфонилхлорид (также *p*-толуолсульфонилхлорид); "CMBP" означает цианометилентрибутилфосфоран; "DBAD" означает ди-*трет*-бутилазодикарбоксилат; "LAN" означает алюмогидрид лития; "NaBH(ACo)<sub>3</sub>" или "NaBH(OAc)<sub>3</sub>" означает триацетоксиборгидрид натрия; "EtOAc" означает этилацетат; "TEA" или "Et<sub>3</sub>N" означает триэтиламин; "DCM" означает дихлорметан; "q.s." означает сколько нужно; "Пром. соед." означает промежуточное соединение; "MeCN" или "ACN" означает ацетонитрил; "DMF" означает *N,N*-диметилформаид; "DMA" означает *N,N*-диметилацетаид; "DMF-DMA" означает *N,N*-диметилформаида диметилацеталь; "Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>" означает [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II); "THF" означает тетрагидрофуран; "C<sub>34</sub>H<sub>28</sub>FeP<sub>2</sub>.Cl<sub>2</sub>Pd" означает [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(ii); "i-PrOH" или "iPrOH" означает 2-пропанол; "LC" означает жидкостную хроматографию; "LCMS" означает жидкостную хроматографию/масс-спектрометрию; "HPLC" означает высокоэффективную жидкостную хроматографию; "Пром. соед." означает промежуточное соединение; "prep-HPLC" означает препаративную высокоэффективную жидкостную хроматографию; "m-CPBA" означает мета-хлорпероксибензойную кислоту; "TFA" означает трифторуксусную кислоту; "т. пл." означает температуру плавления; "RP" означает обращенную фазу; "мин" означает минуту (минуты); "ч" означает час(ы); "PE" означает петролейный эфир; "об./об." означает отношение объема к объему; "Celite<sup>®</sup>" означает диатомитовую землю; "DMSO" означает диметилсульфоксид; "SFC" означает сверхкритическую флюидную хроматографию; "DIPE" означает диизопропиловый эфир; "dppf" или "DPPF" означает 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен; "DIPEA" или "DIEA" означает *N,N*-диизопропилэтиламин; "PPh<sub>3</sub>" означает трифенилфосфин; "Et<sub>2</sub>O" означает диэтиловый эфир; "Pd/C" означает

палладий на угле; "Pt/C" означает платину на угле; "Pd(OH)<sub>2</sub>/C" означает гидроксид палладия на угле; "CPME" означает циклопентилметилэфир; "Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>" означает трис (дибензилиденацетон) дипалладий; "DIAD" означает диизопропилазодикарбоксилат; "TMSCF<sub>3</sub>" означает триметил (трифторметил) силан; "TBAF" означает тетрабутиламмония фторид; "фунт/кв. дюйм" означает фунт-силу на квадратный дюйм; "Et<sub>4</sub>NCl" означает тетраэтиламмония хлорид; "экв." означает эквивалент(ы); "Pd(OAc)<sub>2</sub>" означает ацетат палладия(II); "AcOH" означает уксусную кислоту; "DMAP" означает 4-(диметиламино) пиридин; "t-BuOK", "t<sup>+</sup>BuOK" или "KOtBu" означает трет-бутоксид калия; "периодинан Десс-Мартина" означает 1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-3(1H)-он; "TBDMSCl" означает трет-бутилдиметилсилилхлорид; "PPh<sub>3</sub>-полимер" или "PPh<sub>3</sub>-pol" означает полимерсвязанный трифенилфосфин; "Ph<sub>3</sub>PCH<sub>2</sub>Br" означает метилтрифенилфосфония бромид; "Bn" означает бензил; "Bz" означает бензоил; "p-TSA" означает 4-метилбензолсульфоновую кислоту; "BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O" означает комплекс бора трифторида-этилового эфира; "9-BBN" означает 9-борабицикло[3.3.1]нонан; "Pd-118" означает дихлор[1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино) ферроцен] палладий(II); и "TLC" означает тонкослойную хроматографию; "prep-TLC" означает препаративную TLC;

"p-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H.H<sub>2</sub>O" означает пара-толуолсульфоновой кислоты гидрат; "PMB" означает пара-метоксибензил; "KOAc" означает ацетат калия; "PTSA" - пара-толуолсульфоновая кислота; "MTBE" означает метил-трет-бутиловый эфир; Rh(acac)(eth)<sub>2</sub>" означает ацетилацетонатобис(этилен)родий(I); "(S)-MonoPhos" означает (S)-N,N-диметилдинафто[2,1-D:1',2'-F][1,3,2]диоксафосфепин-4-амин;

"Tf<sub>2</sub>O" означает ангидрид трифлатной кислоты; "MeI" означает метилйодид; "Me<sub>2</sub>NH" означает диметиламин; "Me<sub>2</sub>NH.HCl" означает диметиламин-соляная кислота; "Me<sub>4</sub>NCl" означает тетраметиламмония хлорид; "MeONa" означает метоксид натрия; "Ts" означает тозил; "MsCl" означает мезилхлорид; "DIBALH" означает диизобутилалюминия гидрид;

"TBDMS" означает трет-бутилдиметилсилил; "Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>"

означает [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном; "PPA" означает полифосфорную кислоту; "NH<sub>2</sub>Vn" означает бензиламин; "Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>" означает дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II).

Промежуточные соединения, содержащие двойную связь с заместителями, которые могут быть в E- или Z-конфигурации, показаны в одной конкретной конфигурации в экспериментальной части ниже. Однако, если точно не указано (E) или (Z), неизвестно, получали ли эти промежуточные соединения в E- или Z-конфигурации или в виде смеси соединений обеих конфигураций. Например, промежуточные соединения 24-26, 29-31, 72-76 и промежуточные соединения 79-88 могут быть в E- или Z-конфигурации или же могут быть их смесями.

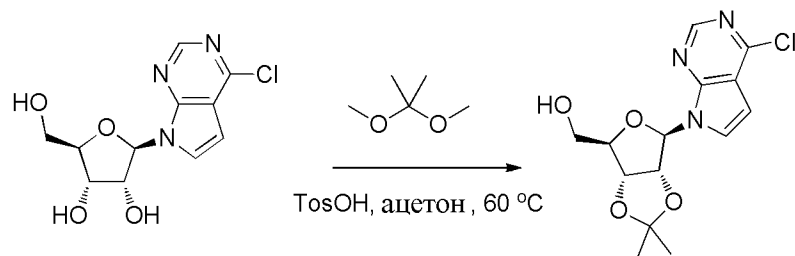
Например, промежуточные соединения 44, 97-100, 136-138, 150 и соединения 55, 57, 57a и 61 получали в E-конфигурации и точно указаны как (E) в экспериментальной части ниже.

Для промежуточных соединений, которые применяли на следующей стадии реакции в качестве неочищенного или частично очищенного промежуточного соединения, рассчитанные мольные количества (в некоторых случаях указанные при помощи ≈) указаны в протоколах реакций, описанных ниже, или, альтернативно, указаны теоретические мольные количества.

#### А. Получение промежуточных соединений

Пример А1

Получение **промежуточного соединения 1**



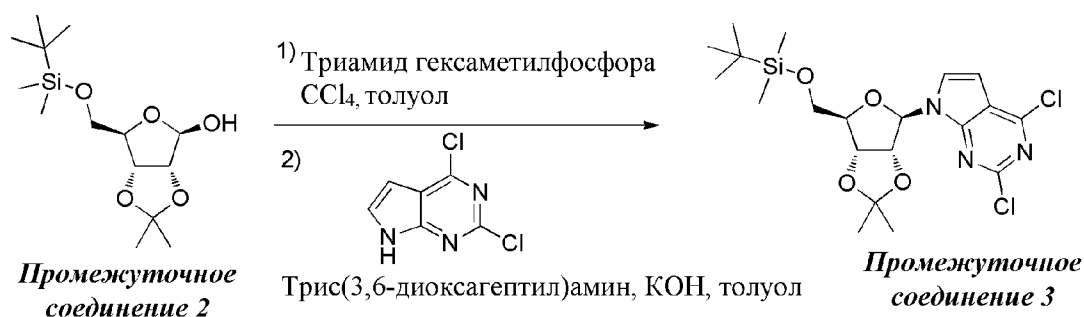
**Промежуточное соединение 1**

В смесь 6-хлор-7-дезапурино-β-D-рибозид (25,0 г, 87,5 ммоль) в ацетоне (330 мл) добавляли 2,2-диметоксипропан (18,2 г, 175 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновую кислоту (TosOH) (1,51 г, 8,75 ммоль) одной порцией при 25 °С в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали

при 60°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 25°C. Реакцию гасили медленным добавлением насыщенного NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (125 мл x 5). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (120 мл), сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование: DCM/этилацетат от 1:0 до 2:1) с получением неочищенного **промежуточного соединения 1** (38,0 г) в виде светло-желтой смолы.

Пример А2

Получение **промежуточного соединения 3**

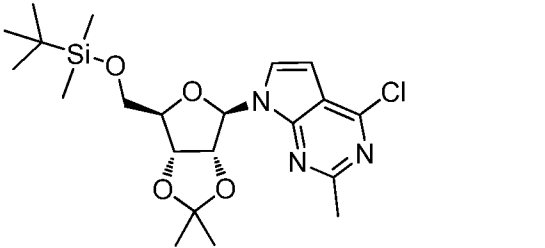
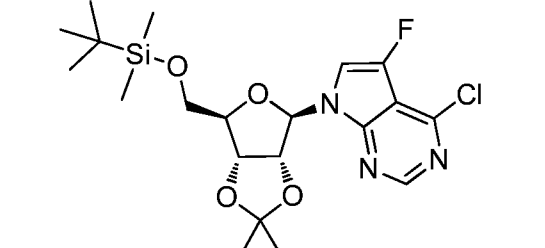
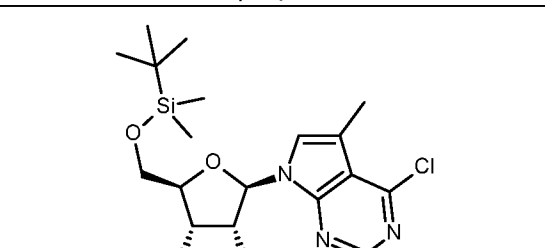
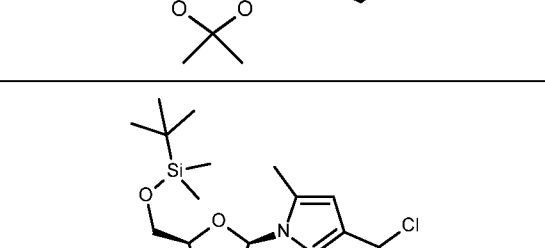
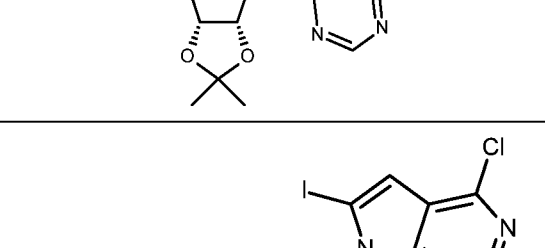


В раствор 5-0-трет-бутилдиметилсилил-2,3-о-изопропилиден-D-рибофуранозы (**промежуточного соединения 2**) (24,3 г, 79,8 ммоль) в CCl<sub>4</sub> (12,8 мл, 133 ммоль) и толуоле (200 мл) добавляли по каплям HMPT при -50°C в течение 30 минут. После перемешивания смеси при -50°C в течение 2 часов реакционную смесь быстро промывали ледяным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и сразу же добавляли в интенсивно перемешанную смесь порошкообразного KOH (6,5 г, 117 ммоль), 2,4-дихлор-7h-пирролопиримидина (10,0 г, 53 ммоль), трис(3,6-диоксагептил)амин (8,27 мл, 26,6 ммоль) и толуола (200 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Растворитель концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали 250 мл раствора NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали этилацетатом (300 мл x 2). Органические слои объединяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование: петролейный эфир/этилацетат от 25:1 до 15:1). Фракции продуктов собирали и выпаривали растворитель с

получением требуемого **промежуточного соединения 3** (6,50 г, неочищенное).

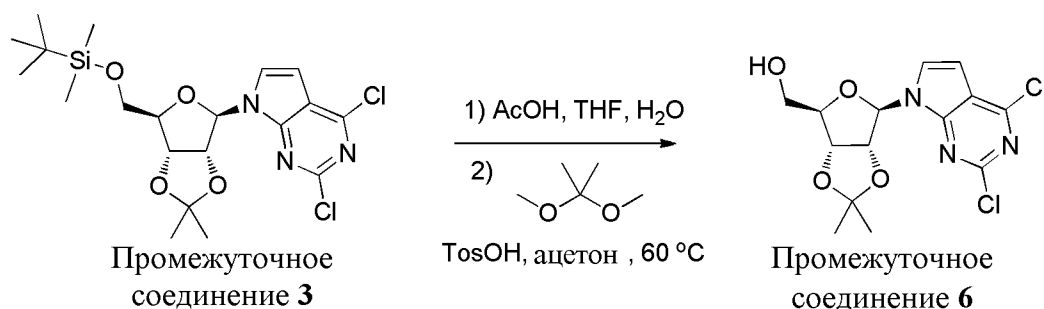
Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 3**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 1).

Таблица 1

Пром. соедин.	Структура	Исходные материалы
4		Промежуточное соединение 2 и 4-хлор-2-метил-7Н- пирроло [2,3-d] пиримидин
5		Промежуточное соединение 2 и 4-хлор-5-фтор-7Н-пирроло [2,3- d] -пиримидин
185		Промежуточное соединение 2 и 4-хлор-5-метил-7Н- пирроло [2,3-d] -пиримидин
189		Промежуточное соединение 2 и 4-хлор-6-метил-7Н- пирроло [2,3-d] -пиримидин
282		Промежуточное соединение 2 и 4-хлор-6-йод-7Н-пирроло [2,3- d] -пиримидин

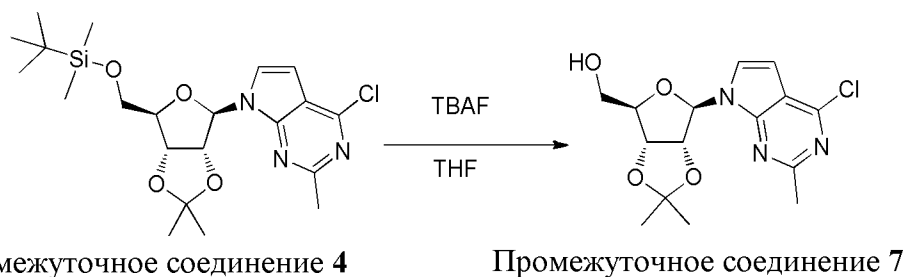


## Пример А3

Получение **промежуточного соединения 6**

**Промежуточное соединение 3** (7,00 г, 14,8 ммоль) растворяли в смеси растворителей из уксусной кислоты, воды и THF в соотношении 13:7:3 (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении при 60°C с получением 6,8 г неочищенного **промежуточного соединения 6** вместе с побочным продуктом. В раствор вышеуказанного неочищенного продукта в ацетоне (50 мл) добавляли 2,2-диметоксипропан (5 мл, 42 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновой кислоты моногидрат (13 мг, 0,07 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлением ниже 30°C. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиентное элюирование: EtOAc/петролейный эфир от 1/10 до 1/3) на силикагеле с получением требуемого **промежуточного соединения 6** (3,02 г, выход 34%).

## Пример А4

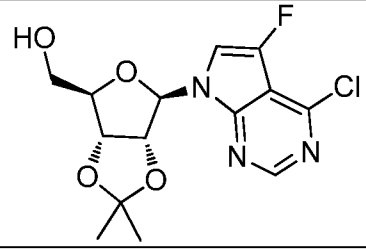
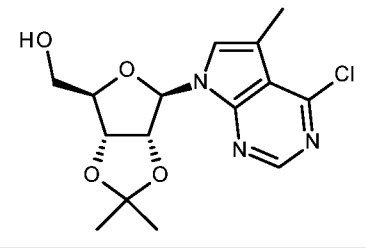
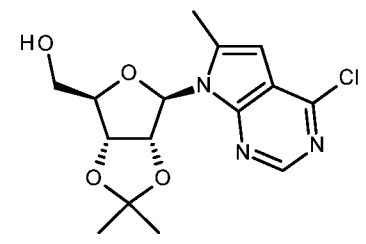
Получение **промежуточного соединения 7**

В раствор **промежуточного соединения 4** (9,50 г, 20,9 ммоль) в THF (82 мл) добавляли 1М раствор TBAF в THF (41,8 мл, 41,8 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь выпаривали

досуха. Остаток поглощали водой и экстрагировали DCM (150 мл x 2). Органические слои высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование: петролейный эфир/этилацетат от 10/1 до 4/1) с получением требуемого **промежуточного соединения 7** (3,68 г, выход 88%).

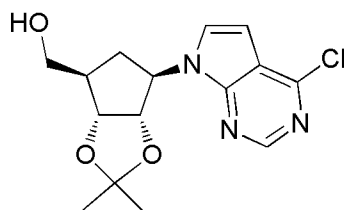
Нижеприведенное промежуточное соединение получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 7**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 2).

Таблица 2

Пром. соед.	Структура	Исходный материал
8		Промежуточное соединение 5
186		Промежуточное соединение 185
190		Промежуточное соединение 189

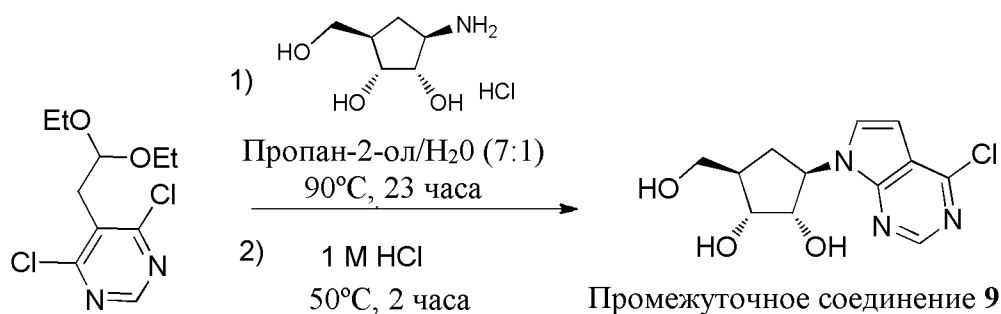
Пример А5

Получение **промежуточного соединения 10**



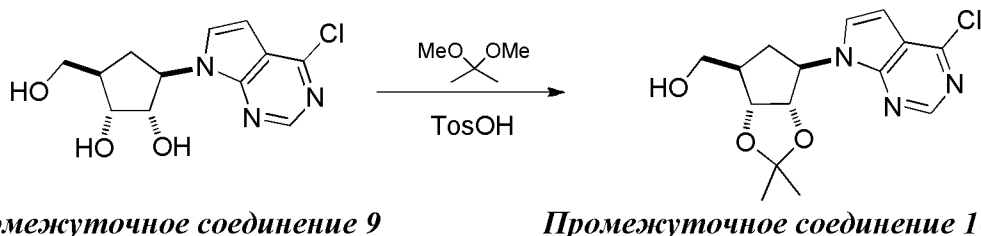
**Промежуточное соединение 10**

Стадия а)



В смесь 4,6-дихлор-5-(2,2-диэтоксипропан-1-ил)пиримидина (14,0 г, 52,8 ммоль) и (1R,2S,3R,5R)-3-амино-5-(гидроксиэтил)циклопентан-1,2-диола гидрохлорида (10,7 г, 58,1 ммоль) в пропан-2-оле/ $\text{H}_2\text{O}$  (208 мл, 7:1) добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (13,4 г, 132 ммоль) одной порцией при 25°C в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при 90°C в течение 23 часов. Смесь охлаждали до 50°C и медленно добавляли 4М HCl (24 мл, 106 ммоль). Остаток затем перемешивали при 50°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и медленно добавляли  $\text{NaHCO}_3$  (14 г, 100 ммоль). Добавляли этилацетат (230 мл) с последующим добавлением полунасыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$  (q.s.). Органическую фазу выделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (230 мл x 2). Объединенную органическую фазу сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , отфильтровывали и концентрировали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 9** в виде желтого твердого вещества (17,4 г, количественный выход за 2 стадии). Неочищенный продукт непосредственно использовали как есть на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Стадия b)

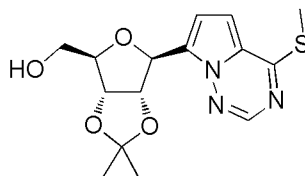


В смесь **промежуточного соединения 9** (17,4 г,  $\approx 52,7$  ммоль) в ацетоне (250 мл) добавляли 2,2-диметоксипропан (11,0 г, 105 ммоль) и  $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (908 мг, 5,27 ммоль) одной порцией при 25°C в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 25°C и раствор концентрировали под вакуумом,

медленно гасили насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: DCM/этилацетат от 1/0 до 2/1) с получением **промежуточного соединения 10** в виде светло-желтой смолы (15,5 г, выход 89%).

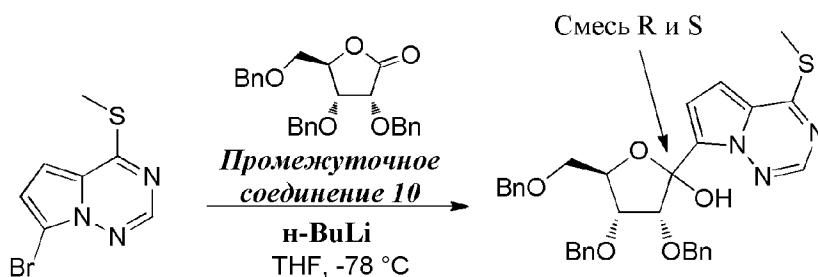
Пример А6

Получение **промежуточного соединения 14**



**Промежуточное соединение 14**

Стадия а)

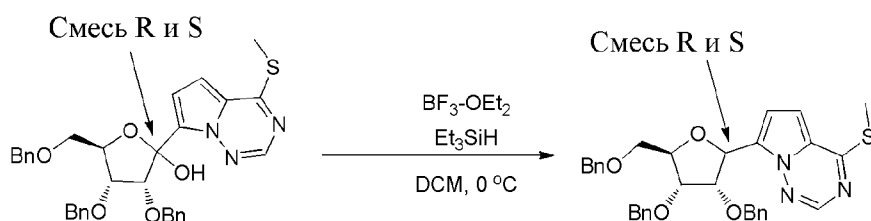


**Промежуточное соединение 11**

В высушенную в печи колбу загружали 7-бром-4-(метилтио)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин (45,0 г, 184 ммоль) и сухой THF (1,20 л) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Желтый раствор охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  с образованием желтой суспензии.  $n\text{-BuLi}$  (2,5 М, 79,6 мл) добавляли по каплям в реакционную смесь в течение периода 25 минут при  $-78^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 часа с образованием желто-коричневого раствора. Предварительно охлажденный раствор **промежуточного соединения 10** (84,0 г, 201 ммоль) в сухом THF (800 мл) в другой колбе ( $-78^\circ\text{C}$ ) добавляли к раствору в атмосфере  $\text{N}_2$ . Полученный красно-коричневый раствор перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1,5 ч. Получали параллельно 2 партии. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (300 мл) при  $-78^\circ\text{C}$ , а затем смесь

нагревали до 10°C. Смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток загружали на силикагель, затем очищали колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, градиентное элюирование: петролейный эфир/этилацетат от 10/1 до 3:1) с получением **промежуточного соединения 11** (149 г, выход 56%) в виде оранжевой смолы.

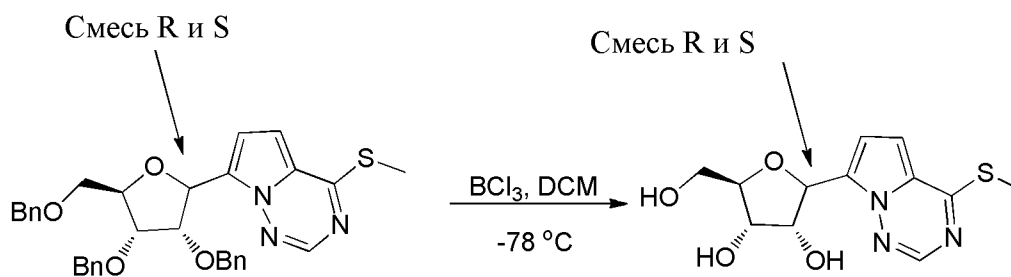
Стадия b)



**Промежуточное соединение 11**      **Промежуточное соединение 12**

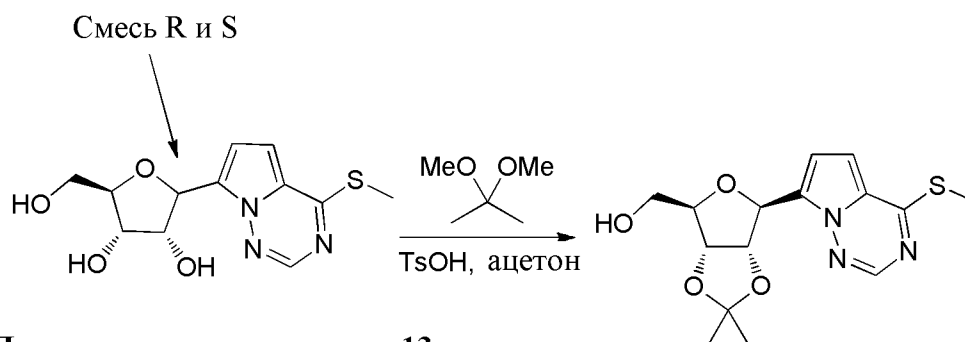
В перемешанный раствор **промежуточного соединения 11** (74,0 г, 127 ммоль) и триэтилсилана (59,9 г, 515 ммоль) в DCM (1,80 л) добавляли BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (90,9 г, 640 ммоль) по каплям при -30~-20°C. Получали параллельно 2 партии. Полученный оранжевый раствор перемешивали при температуре от -30 до -20°C в течение 4,5 часов. Реакционную смесь осторожно выливали в насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (2,5 л) при интенсивном перемешивании (выделение газа). Смесь перемешивали в течение 2 часов. Органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали DCM (200 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл x 2), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат: от 12:1 до 8:1) с получением **промежуточного соединения 12** в виде светло-желтой смолы (125,7 г, выход 83%).

Стадия c)

**Промежуточное соединение 12****Промежуточное соединение 13**

1M  $\text{BCl}_3$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (860 мл, 860 ммоль) добавляли по каплям при  $-78^\circ\text{C}$  в перемешанный раствор **промежуточного соединения 12** (75,0 г, 132 ммоль) в DCM (1,20 л) по каплям в течение периода 2,5 часа в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. Реакционную смесь медленно нагревали до  $-40^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь выливали в MeOH (2,5 л,  $20^\circ\text{C}$ ) при перемешивании. Полученный красный раствор перемешивали в течение 3 часов. В смесь добавляли воду (250 мл) и оставляли при  $20^\circ\text{C}$  на 16 ч. Раствор порциями осторожно выливали на твердый  $\text{NaHCO}_3$  (500 г) при интенсивном перемешивании (выделение газа, цвет смеси менялся с оранжево-красного на желтый). Полученную суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток диспергировали в  $i\text{PrOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:3, 1 л), затем фильтровали (для удаления некоторого количества неорганической соли) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с петролейным эфиром (500 мл x 3) с получением неочищенного **промежуточного соединения 13** (40,2 г, неочищенное) в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

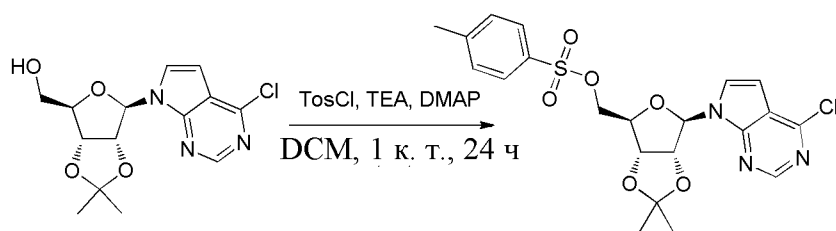
Стадия d)

**Промежуточное соединение 13****Промежуточное соединение 14**

В суспензию **промежуточного соединения 13** (40,2 г, неочищенное) и 2,2-диметоксипропана (34 мл, 277 ммоль) в ацетоне (600 мл) добавляли TsOH.H<sub>2</sub>O (5,92 г, 31,10 ммоль, 0,23 экв.) при 25°C (pH=2). Полученную смесь нагревали при 60°C в течение 2 часов. После охлаждения до 25°C реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли между этилацетатом (500 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (500 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (200 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, градиентное элюирование: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/этилацетат от 10/1 до 6/1). Фракции, содержащие желаемое **промежуточное соединение 14**, объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток (28 г, приблизительно 80% чистоты) снова очищали колоночной хроматографией (силикагель, градиентное элюирование: петролейный эфир/этилацетат: от 20/1 до 4/1). Требуемые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл), затем добавляли петролейный эфир/этилацетат (4:1, 200 мл). Смесь концентрировали до приблизительно 150 мл, и при этом осаждались твердые вещества. Взвесь разбавляли петролейным эфиром до приблизительно 400 мл и перемешивали в течение 16 часов при 20°C. Смесь фильтровали и твердое вещество промывали петролейным эфиром/этилацетатом (20/1, 100 мл). Твердые вещества собирали и сушили под высоким вакуумом с получением чистого **промежуточного соединения 14** в виде белого твердого вещества (18,6 г, выход 42% за 2 стадии).

Пример А7

Получение **промежуточного соединения 15**



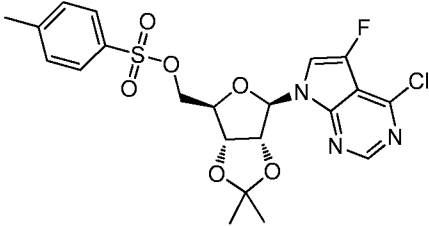
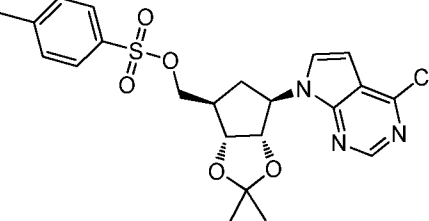
**Промежуточное соединение 1**

**Промежуточное соединение 15**

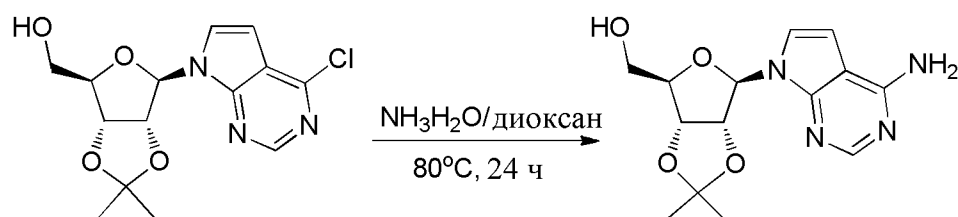
**Промежуточное соединение 1** (10,0 г, ≈28,6 ммоль), TEA (12 мл, 85,7 ммоль) и DMAP (0,70 г, 5,71 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл). Добавляли п-толуолсульфонилхлорид (10,9 г, 57,1 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В вышеуказанный раствор добавляли воду (100 мл). Водный слой экстрагировали DCM (100 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (градиентное элюирование: петролейный эфир/EtOAc от 1/0 до 3/1). Фракции продуктов собирали и выпаривали растворитель с получением **промежуточного соединения 15** в виде желтого масла (14,5 г, выход 97%).

Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 15**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 3).

Таблица 3

Пром. соед.	Структура	Исходный материал
16		Промежуточное соединение 8
17		Промежуточное соединение 10

Пример А8

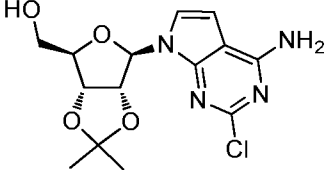
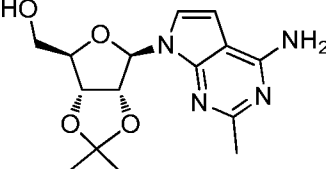
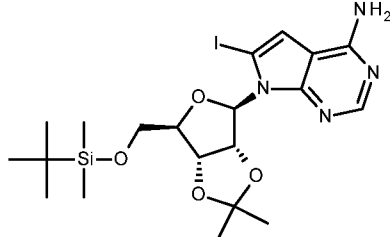
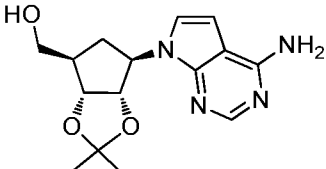
Получение **промежуточного соединения 18****Промежуточное соединение 1****Промежуточное соединение 18**

**Промежуточное соединение 1** (100,0 г, теоретически 307 ммоль) растворяли в 400 мл 1,4-диоксана. Затем добавляли 400 мл аммиачной воды (на основе 28–30% NH<sub>3</sub>). Смесь перемешивали в



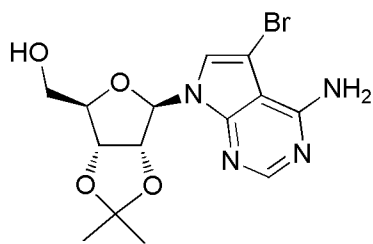
герметично закупоренной пробирке при 100°C в течение 20 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь выпаривали под вакуумом для удаления половины растворителя. Добавляли воду (200 мл) и экстрагировали EtOAc (500 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл x 2), сушили и концентрировали с получением **промежуточного соединения 18** в виде белого твердого вещества (93 г, выход 93%). Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 18**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 4).

Таблица 4

Промежуточные соединения	Структура	Исходный материал
19		Промежуточное соединение 6
20		Промежуточное соединение 7
283		Промежуточное соединение 282
502		Промежуточное соединение 10

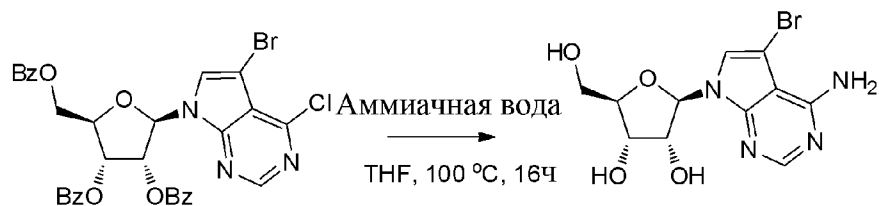
Пример A9

Получение **промежуточного соединения 23**



**Промежуточное соединение 23**

Стадия а:

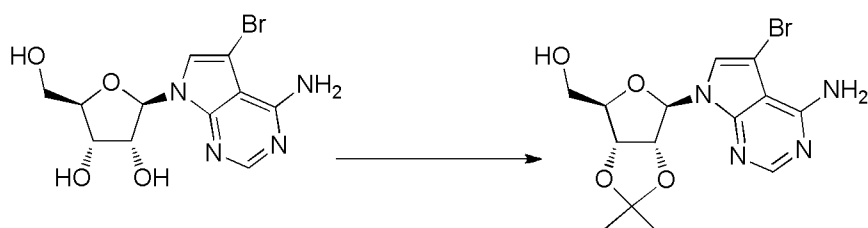


**Промежуточное соединение 21**

**Промежуточное соединение 22**

В раствор **промежуточного соединения 21** (6,6 г, 9,75 ммоль) в THF (130 мл) добавляли аммиак (28% в H<sub>2</sub>O, 65 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100 °C (используя автоклав) в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток поглощали водой (100 мл) и DCM (100 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Слои разделяли и водный слой снова промывали DCM (100 мл) для удаления примесей. Водный слой фильтровали и фильтрат выпаривали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: DCM/MeOH от 95:5 до 90:10). Собирали требуемые фракции и выпаривали растворитель с получением **промежуточного соединения 22** (3,4 г, неочищенное). Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Стадия b:



**Промежуточное соединение 22**

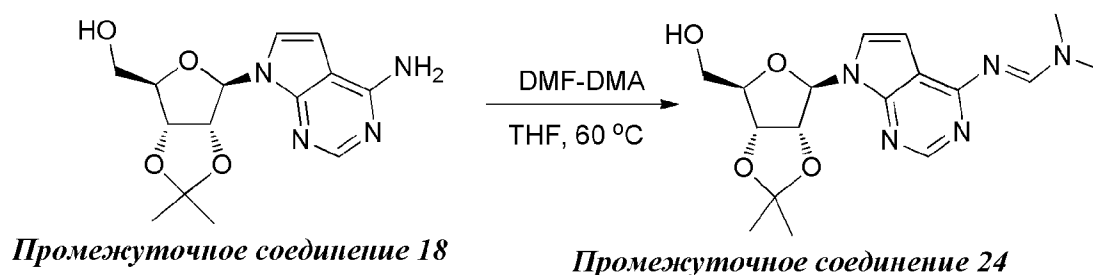
**Промежуточное соединение 23**

В смесь **промежуточного соединения 22** (1,0 г, неочищенное) в

аcetone (32 мл) добавляли 2,2-диметоксипропан (1,78 мг, 14,5 ммоль) и 4-метилбензолсульфовую кислоту (0,61 г, 3,19 ммоль) одной порцией при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили медленным добавлением насыщенного NaHCO<sub>3</sub> (10 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (50 мл x 5). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (120 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 23** (0,80 г, неочищенное). Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Пример A10

Получение **промежуточного соединения 24**



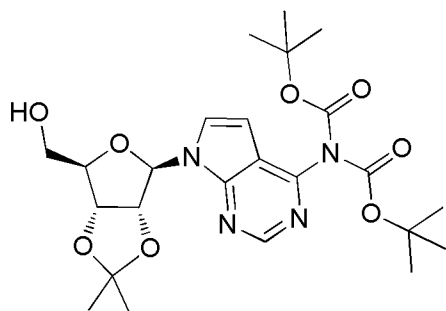
**Промежуточное соединение 18** (10,0 г, 32,6 ммоль) растворяли в THF (200 мл). Затем добавляли диметилформаид-диметилацеталь (DMF-DMA) (5,84 г, 49,0 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 24 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с EtOAc (200 мл) и водой (100 мл). Органический слой отделяли, водный - экстрагировали EtOAc (200 мл x 1), объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением требуемого **промежуточного соединения 24** в виде желтого твердого вещества (10,5 г, выход 85%).

Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 24**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 5).

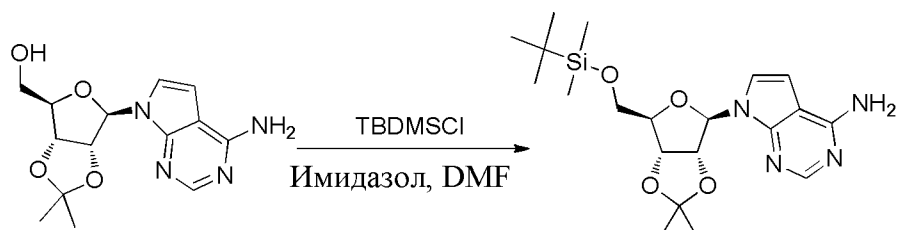
Таблица 5

Промежуточные соединения	Структура	Исходный материал
25		Промежуточное соединение 19
26		Промежуточное соединение 20
503		Промежуточное соединение 502

Пример А 11

**Промежуточное соединение 28**

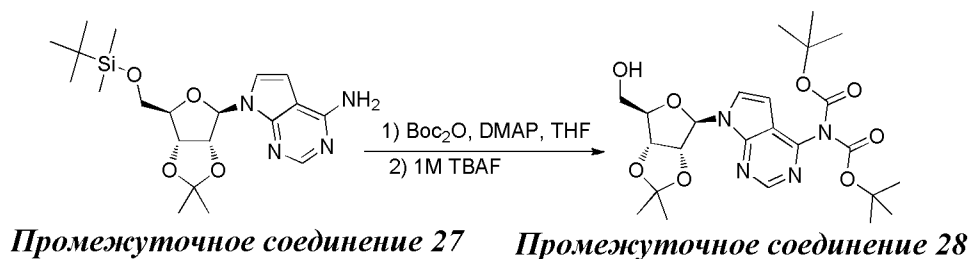
Стадия а:

**Промежуточное соединение 18****Промежуточное соединение 27**

В смесь **промежуточного соединения 18** (88,0 г, 287 ммоль) и имидазола (39,1 г, 575 ммоль) в DMF (300,0 мл) добавляли TBDMSCl (52,0 г, 345 ммоль) одной порцией при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем добавляли воду (500 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (800 мл x 3). Органический слой промывали солевым раствором (500 мл). Затем органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали органическую фазу под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный

продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование: петролейный эфир/этилацетат 1:1). Желаемую фракцию концентрировали с получением **промежуточного соединения 27** в виде масла (120 г, выход 96%).

Стадия b:

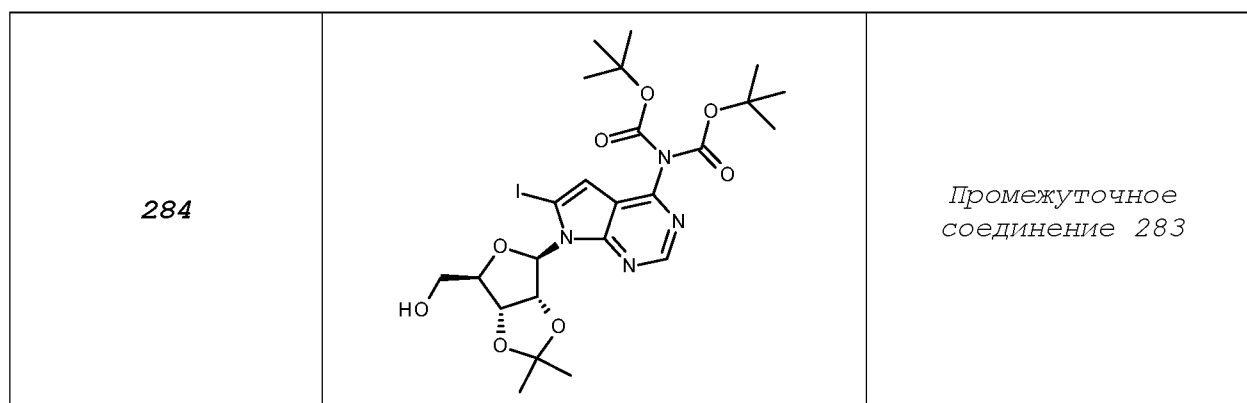


В раствор **промежуточного соединения 27** (12,4 г,  $\approx 24,4$  ммоль) и DMAP (0,30 г, 2,44 ммоль) в THF (50 мл) добавляли  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (13,3 г, 61,0 ммоль) по каплям при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем 1 М раствор TBAF в THF (24,4 мл, 24,4 мл) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 часов. Реакционную смесь выливали в 250 мл воды и экстрагировали этилацетатом (250 мл x 2). Органический слой промывали (водой) и соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией (элюирование: этилацетат/гептан=50/50). Желаемую фракцию собирали и остаток перемешивали в гептане. Твердый продукт отфильтровывали и сушили при к.т. при пониженном давлении с получением **промежуточного соединения 28** (10,2 г, выход 83%) в виде твердого продукта.

Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 28**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 23).

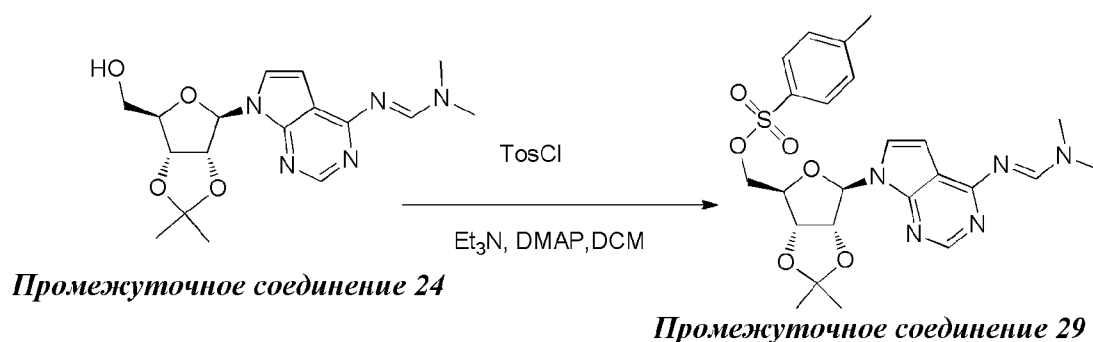
Таблица 23

Промежуточные соединения	Структура	Исходный материал
--------------------------	-----------	-------------------



Пример A12

Получение **промежуточного соединения 29**



В реакционную смесь **промежуточного соединения 24** (15,0 г, 41,7 ммоль), Et<sub>3</sub>N (11,6 мл, 83,3 ммоль) и DMAP (509 мг, 4,17 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли *p*-толуолсульфонилхлорид (8,74 г, 45,9 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. В реакционную смесь добавляли воду (100 мл), отделяли органический слой, а водный слой экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного **промежуточного соединения 29** в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 29**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 6)

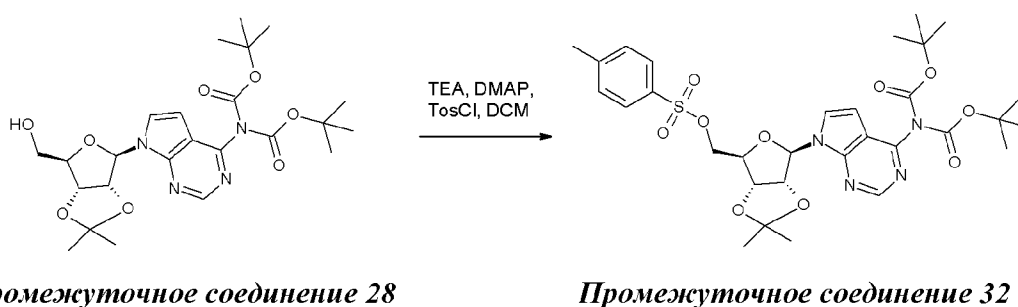
Таблица 6

Пром. соед.	Структура	Исходный материал
-------------	-----------	-------------------

Пром. соед.	Структура	Исходный материал
30		Промежуточное соединение 25
31		Промежуточное соединение 26
32		Промежуточное соединение 28
285		Промежуточное соединение 284

Пример A12b

Получение **промежуточного соединения 32**

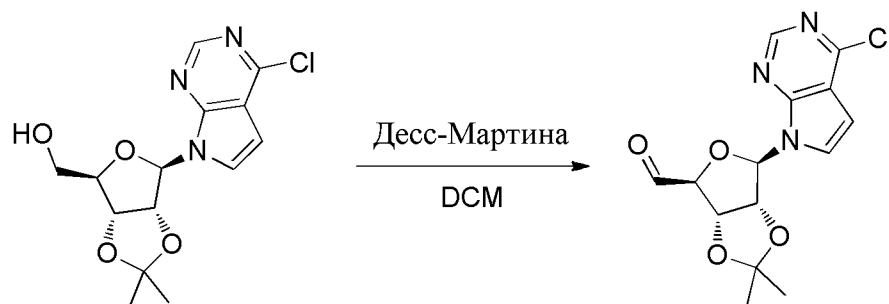


**Промежуточное соединение 28** (4,5 г, 8,89 ммоль), TEA (2,70 г, 26,6 ммоль), DMAP (0,54 г, 4,4 ммоль) и DCM (40 мл) перемешивали на ледяной бане. Добавляли *p*-толуолсульфонилхлорид (3,39 г, 17,8 ммоль) по каплям. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали DCM. Органический слой выпаривали и очищали

колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: 98% DCM 2% MeOH) с получением **промежуточного соединения 32** (5,6 г, выход 95%).

Пример A13

Получение **промежуточного соединения 33**



**Промежуточное соединение 1**

**Промежуточное соединение 33**

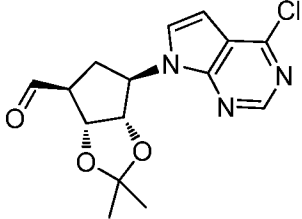
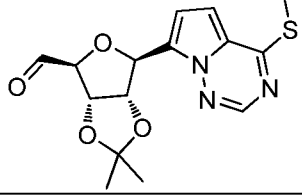
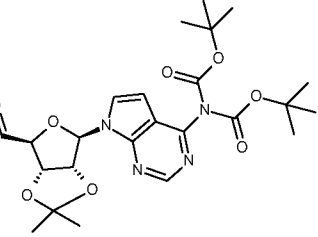
В смесь **промежуточного соединения 1** (2,00 г, теоретически 6,18 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли периодиан Десс-Мартина (5,24 г, 12,36 ммоль) одной порцией при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов. В смесь добавляли Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (4 г) в насыщенном NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу экстрагировали DCM (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенном соевым раствором (20 мл x 2), сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 33** (1,80 г, неочищенное) в виде светло-желтой смолы. Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 33**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 7).

Таблица 7

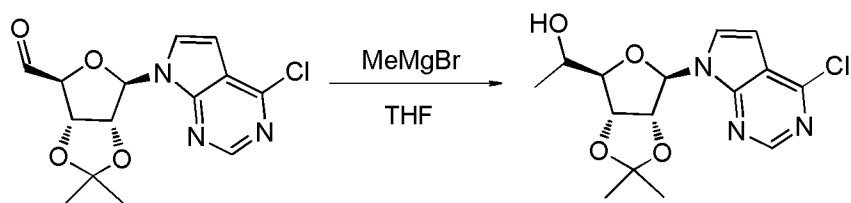
Пром. соед.	Структура	Исходный материал
34		Промежуточное соединение 7



35		Промежуточное соединение 10
36		Промежуточное соединение 14
512		Промежуточное соединение 28

Пример A14

Получение **промежуточного соединения 37**



**Промежуточное соединение 33**

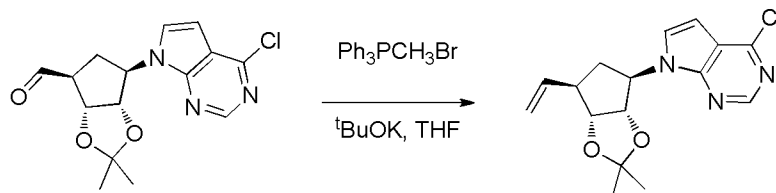
**Промежуточное соединение 37**

В раствор **промежуточного соединения 33** (6,5 г, неочищенное,  $\approx 15,46$  ммоль) в THF (200 мл) добавляли по каплям MeMgBr (1M, 18,55 мл, 18,55 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (градиентное элюирование: петролейный эфир/EtOAc от 40:1 до 10:1). Собирали требуемые фракции и выпаривали растворитель с получением **промежуточного соединения 37** в виде светло-желтого масла (700 мг неочищенного и 3 г очищенного с большим количеством примесей).

Пример A15

Получение **промежуточного соединения 38**

Способ 1

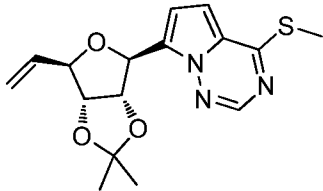
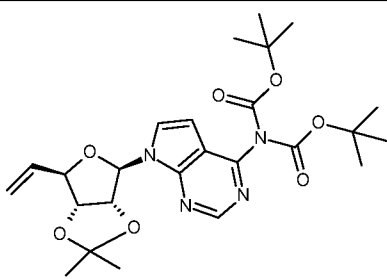
**Промежуточное соединение 35****Промежуточное соединение 38**

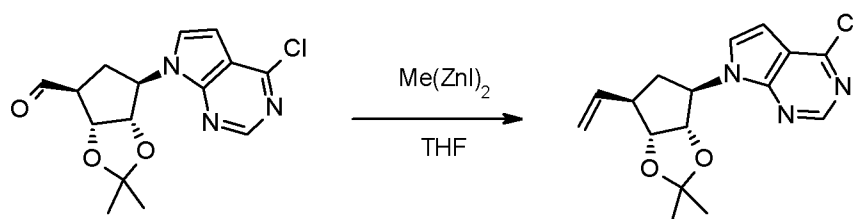
В смесь метилтрифенилфосфония бромида (4,87 г, 13,62 ммоль) в THF (500 мл) добавляли *t*-BuOK (11,4 мл, 1 М в THF, 1,27 г, 11,35 ммоль,) по каплям при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Суспензия становилась ярко-желтой, и ее перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, а затем нагревали до 25°C в течение 0,5 ч. Смесь охлаждали до -40°C. Раствор **промежуточного соединения 35** (1,46 г, теоретически 4,54 ммоль) в THF (130,0 мл) добавляли по каплям, а затем перемешивали при -20°C в течение 1 ч, после этого смесь нагревали до 25°C в течение 2 ч. В смесь добавляли насыщенный NH<sub>4</sub>Cl (300 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали DCM (300 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 80 г SeraFlash® колонка для флэш-хроматографии на силикагеле, градиентное элюирование: от 0 до 15% этилацетата/петролейного эфира). Требуемые фракции объединяли и выпаривали растворитель. **Промежуточное соединение 38** получали в виде грязно-белого твердого вещества (530 мг, выход 36%).

Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 38 (способ 1)**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 8).

Таблица 8

Пром. соед.	Структура	Исходный материал
39		Промежуточное соединение 33

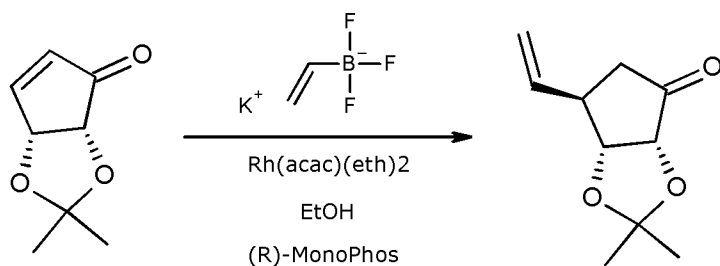
40		Промежуточное соединение 36
513		Промежуточное соединение 512

Способ 2**Промежуточное соединение 35****Промежуточное соединение 38**

Раствор **промежуточного соединения 35** (10,0 г, теоретически 31,1 ммоль) в THF (100 мл) добавляли по каплям в атмосфере N<sub>2</sub> в течение периода 30 минут в раствор бис(йодцинк)метана в THF (180 мл, 0,31 М, 55,9 ммоль, полученный согласно процедуре, описанной в *Tetrahedron* **2002**, 58, 8255-8262), при этом перемешивание продолжали до полного превращения (приблизительно 2 часа). Реакционную смесь гасили медленным добавлением насыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl, во время чего наблюдали образование соли. Перед экстракцией (EtOAc, 2×200 мл) соли снова растворяли добавлением водного раствора аммиака (25%). Объединенные органические фазы промывали водным раствором бисульфита натрия и соевым раствором, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: дихлорметан/EtOAc 95/5) с получением **промежуточного соединения 38** в виде грязно-белого твердого вещества (6,9 г, 66%).

Способ 3Стадия 1

Получение **промежуточного соединения 408**

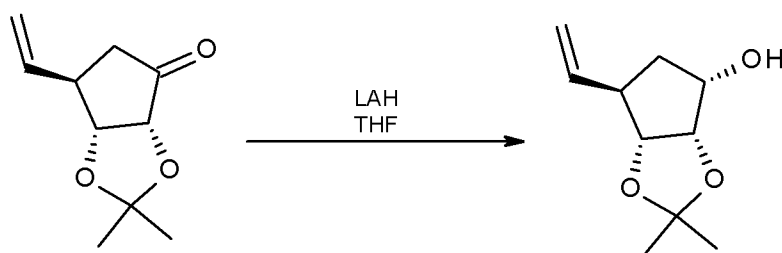


**Промежуточное соединение 408**

Ацетилацетонатобис(этилен)родий(I) (0,837 г, 3,24 ммоль) и (R)-N,N-диметилдинафто[2,1-D:1',2'-F][1,3,2]диоксафосфепин-4-амин (2,91 г, 8,11 ммоль) растворяли в EtOH (625 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре и продували газообразным азотом в течение 15 минут. Затем добавляли (-)-(3*R*,6*R*)-3*A*,6*A*-дигидро-2,2-диметил-4*H*-циклопента-1,3-диоксол-4-он (25 г, 162,16 ммоль) и винилтрифторборат калия (45,73 г, 324,33 ммоль), а далее реакционную смесь перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакционную смесь (суспензию) охлаждали до комнатной температуры. Осадок отфильтровывали через подушку из целита и промывали этанолом. Растворители из фильтрата выпаривали. Добавляли 1 л гептана в остаток. Полученную суспензию отфильтровывали через подушку из целита и промывали гептанами с получением в результате темно-коричневого твердого остатка. Фильтрат промывали три раза 300 мл NH<sub>4</sub>OH, промывали соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали растворители из фильтрата с получением **промежуточного соединения 408** (16,18 г, выход 51%).

Стадия 2

Получение **промежуточного соединения 409**



**Промежуточное соединение 408**

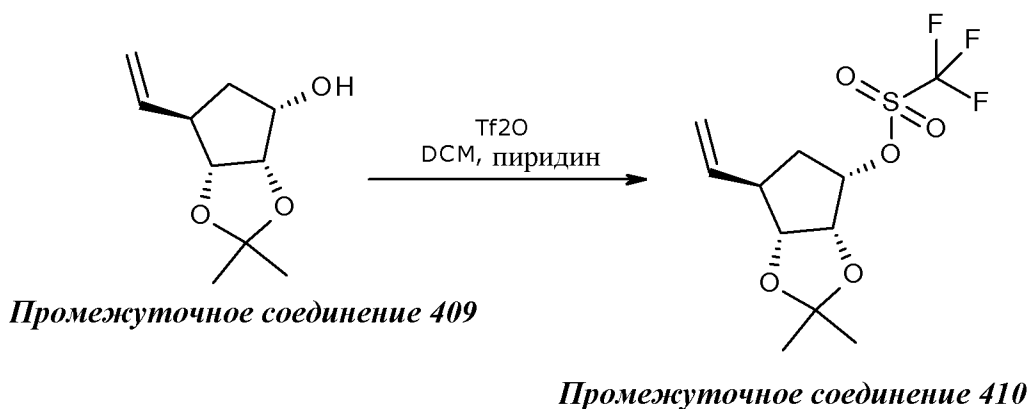
**Промежуточное соединение 409**

Раствор **промежуточного соединения 408** (16,18 г, 82,58 ммоль) в THF (200 мл) добавляли по каплям в перемешанный раствор

алюмогидрида лития 1М в THF (24,78 мл, 1 М, 24,78 ммоль) в THF (400 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота в течение 30 минут. Реакцию гасили добавлением по каплям ацетона (6,1 мл), а затем 50 мл воды при  $-78^{\circ}\text{C}$ . По завершению добавления обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры, а затем добавляли 400 мл EtOAc. Смесь интенсивно перемешивали. Органический слой отделяли, промывали три раза водой, промывали соевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и выпаривали растворители из фильтрата. Остаток растворяли в этилацетате и очищали на колонке с  $\text{SiO}_2$ , тип Grace Reveleris SRC, 80 г, Si 40, на системе очистки Armen Spot II Ultimate с использованием этилацетата и гептана в качестве элюента в градиенте, начиная со 100% гептанов и заканчивая 50% гептана и 50% этилацетата. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали растворители с получением **промежуточного соединения 409** (10,77 г, выход 71%).

### Стадия 3

Получение **промежуточного соединения 410**

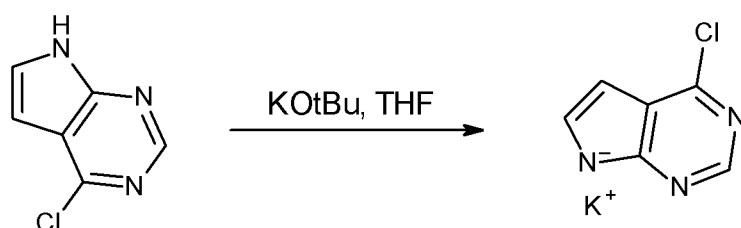


Раствор  $\text{Tf}_2\text{O}$  (13,31 мл, 1,71 г/мл, 80,93 ммоль) в безводном DCM (60 мл) добавляли по каплям в смесь **промежуточного соединения 409** (9,94 г, 53,95 ммоль) и безводного пиридина (85 мл) в безводном DCM (140 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, а затем добавляли 75 мл холодной воды. Слои разделяли и органический слой промывали три раза 75 мл воды, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, выпаривали растворители и совместно выпаривали с 200 мл толуола. Остаток растворяли в

гептане и этилацетате и очищали на колонке SiO<sub>2</sub>, тип Grace Reveleris SRC, 40 г, Si 40, на системе очистки Armen Spot II Ultimate с использованием этилацетата и гептана в качестве элюента в градиенте, начиная со 100% гептана и заканчивая 50% гептана и 50% этилацетата. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали растворители с получением **промежуточного соединения 410** (13,0 г, выход 67%).

#### Стадия 4

Получение **промежуточного соединения 411**

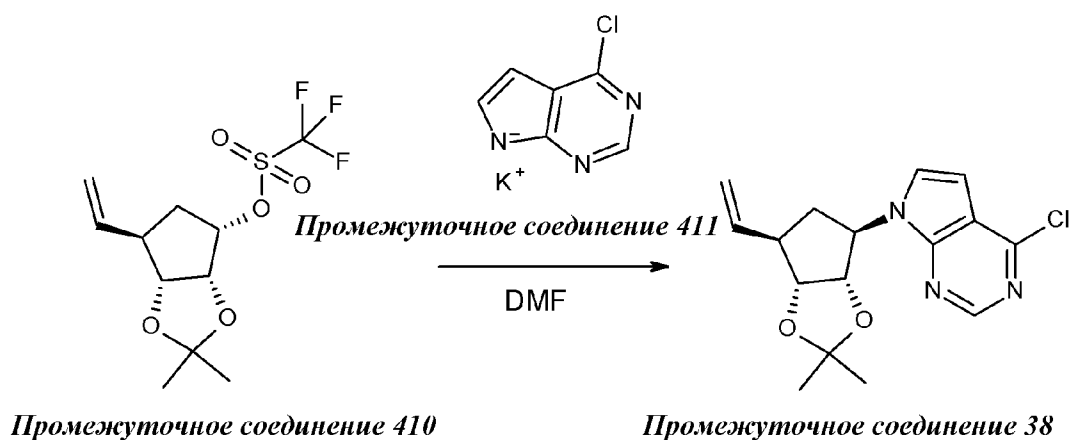


#### **Промежуточное соединение 411**

Смесь 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-Д]пиримидина (100 г, 651 ммоль) и KOtBu (73,07 г, 651 ммоль) в THF (1 л) перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут до получения прозрачного раствора. Выпаривали растворители. Остаток растирали в DIPE. Белые твердые вещества отфильтровывали и сушили под вакуумом при 30°C с получением **промежуточного соединения 411** (112,6 г, выход 90%).

#### Стадия 5

Получение **промежуточного соединения 38**

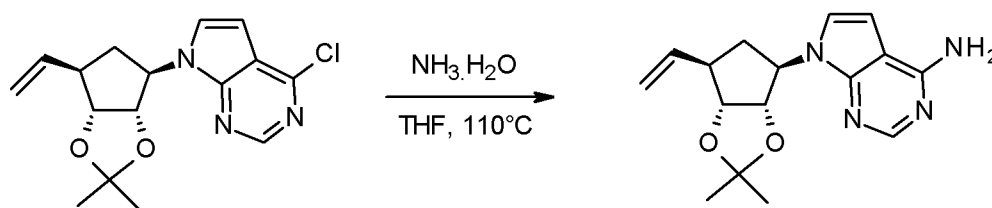


Раствор **промежуточного соединения 410** (13 г, 41,1 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли по каплям в перемешанный раствор

**промежуточного соединения 411** (7,88 г, 41,1 ммоль) в DMF (150 мл) при 0°C. По завершению добавления обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 18 часов. Добавляли другое количество **промежуточного соединения 411** (1,57 г, 8,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в химический стакан со льдом и водой (~0,5 л). Полученную суспензию перемешивали в течение 2 часов, а затем отфильтровывали. Остаток промывали три раза водой, а затем сушили под вакуумом при 50°C с получением **промежуточного соединения 38** в виде белого твердого вещества (8,75 г, выход 65%).

Пример А 54

Получение **промежуточного соединения 433**



**Промежуточное соединение 38**

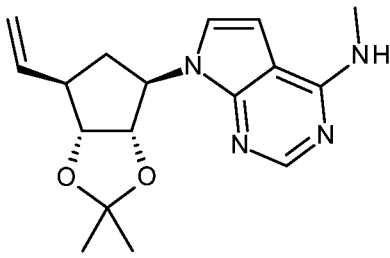
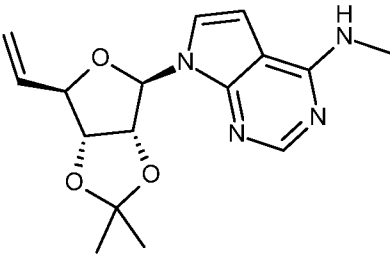
**Промежуточное соединение 433**

Раствор **промежуточного соединения 38** (18,3 г, 57,22 ммоль) в смеси водного аммиака (25%, 100 мл) и THF (100 мл) нагревали в герметичном металлическом сосуде под давлением при 110°C до полного превращения (~16 ч). Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, после чего добавляли этилацетат и солевой раствор. Оба слоя разделяли, водный слой экстрагировали один раз этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 433** в виде светло-желтого твердого вещества (17,2 г, 100%), которое использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 433**, используя соответствующие

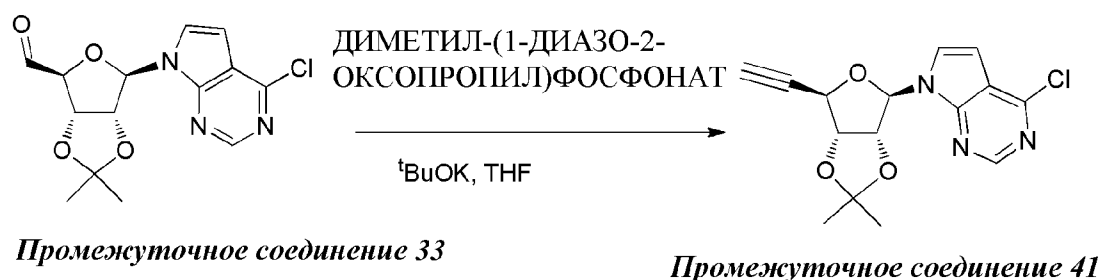
исходные материалы (таблица 24).

Таблица 24

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
487		Промежуточное соединение 38 метиламин
490		Промежуточное соединение 39 метиламин

Пример A16

Получение **промежуточного соединения 41**



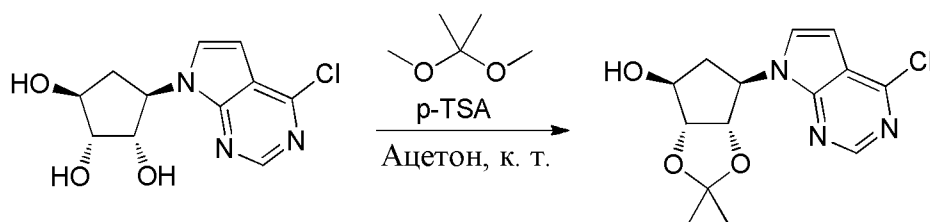
В раствор трет-бутоксидка калия (1,28 г; 11,4 ммоль) в THF (30 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли раствор диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфоната (1,72 г; 11,4 ммоль) в THF (5 мл). Раствор перемешивали в течение 5 минут, а затем добавляли раствор **промежуточного соединения 33** (1,90 г; теоретически 5,87 ммоль) в THF (20 мл). Обеспечивали нагревание раствора до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли воду и EtOAc, отделяли органический слой, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остатки очищали препаративной LC ( $\text{SiOH}$  с зернами неправильной формы по 15-40 мкм, 80 г Grace, загрузка DCM, подвижная фаза, градиентное элюирование: гептан: 10% MeOH в EtOAc от 90:10 до 70:30). Требуемые фракции собирали и выпаривали растворитель с получением **промежуточного соединения 41** в виде бесцветного масла



(1,08 г, выход 58%).

Пример A17

Получение **промежуточного соединения 43**



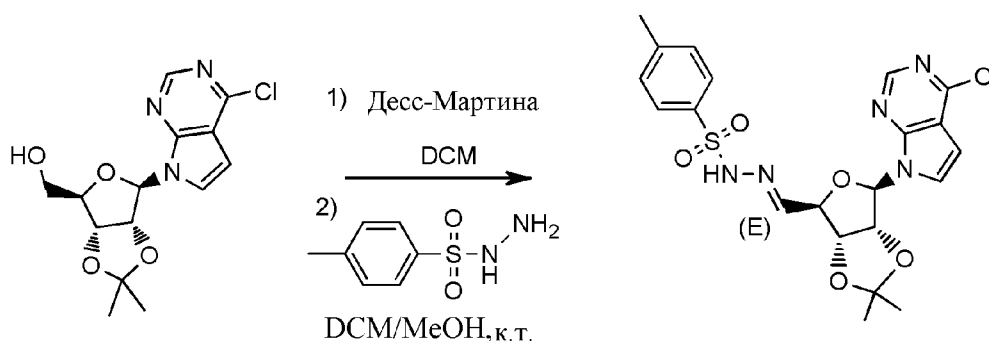
**Промежуточное соединение 42**

**Промежуточное соединение 43**

В раствор **промежуточного соединения 42** (9,2 г, 34,114 ммоль) в ацетоне (100 мл) добавляли 2,2-диметоксипропан (7,1 г, 68,118 ммоль) и p-TSA (1,8 г, 10,184 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Обработывали реакционную смесь водным NaHCO<sub>3</sub> (pH до 7-8), затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Органический слой сушили и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование: петролейный эфир/этилацетат от 8/1 до 2/1). Требуемые фракции собирали и выпаривали растворитель с получением **промежуточного соединения 43** в виде бледно-желтого твердого вещества (9,5 г, выход 90%).

Пример A18

Получение **промежуточного соединения 44**



**Промежуточное соединение 1**

**Промежуточное соединение 44**  
(70% в течение двух стадий)

Раствор **промежуточного соединения 1** (2,00 г, теоретически 6,18 ммоль) в DCM (30,00 мл) добавляли по каплям в суспензию периодинана Десс-Мартина (3,14 г, 7,41 ммоль) в DCM (30,00 мл)

при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали до окончания окисления (2 часа). Затем добавляли MeOH (60 мл) и тозилгидразид (1,50 г, 8,03 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 3 часов. В реакционную смесь добавляли воду и этилацетат, органическую фазу отделяли и промывали насыщенным Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование: дихлорметан/метанол от 100:0 до 98,5:1,5). Требуемые фракции собирали и выпаривали растворитель с получением **промежуточного соединения 44** в виде белого порошка (2,60 г, выход 70%; (E)).

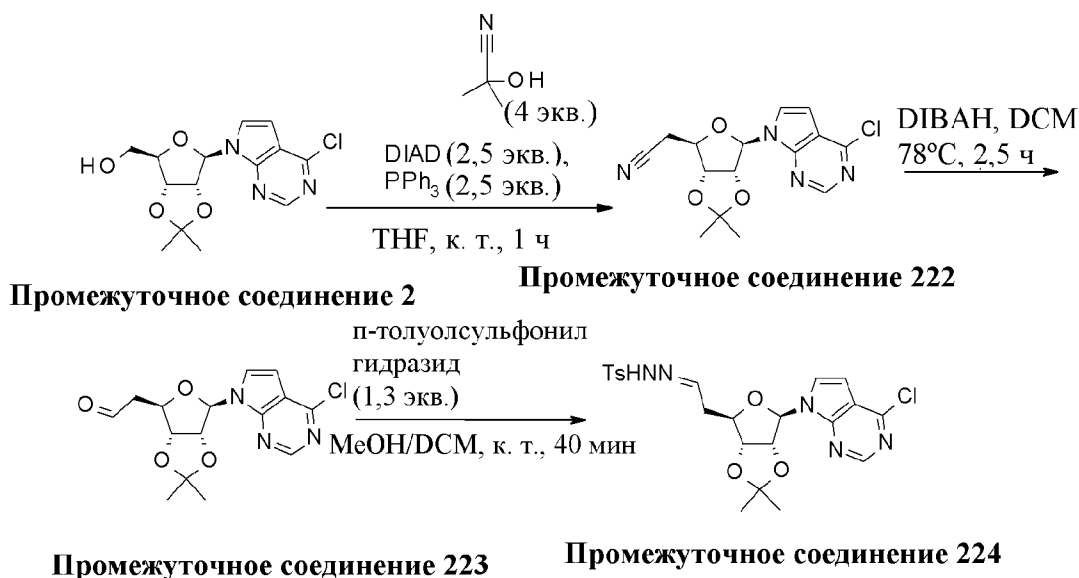
Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 44**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 25).

Таблица 25

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
207		Промежуточное соединение 10

Пример А 55

Получение **промежуточного соединения 224**



### Стадия 1

#### Получение **промежуточного соединения 222**

DIAD (7,6 мл, 38,4 ммоль, 2,5 экв.) добавляли в раствор **промежуточного соединения 2** (5,0 г, 15,3 ммоль, 1,0 экв.), трифенилфосфина (10,0 г, 38,4 ммоль, 2,5 экв.) и циангидрина ацетона (5,6 мл, 61,4 ммоль, 4,0 экв.) в безводном THF (75 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, а затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали нормально-фазовой флэш-хроматографией при помощи гептана и DCM в качестве элюента (колонка SiO<sub>2</sub>, градиент: от 50% до 100% DCM, изократический 100% DCM), а затем препаративной обращенно-фазовой флэш-хроматографией при помощи ацетонитрила и воды с 0,2% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в качестве элюента с получением **промежуточного соединения 222** в виде белого твердого продукта (2,8 г, 8,5 ммоль, выход 55%).

### Стадия 2

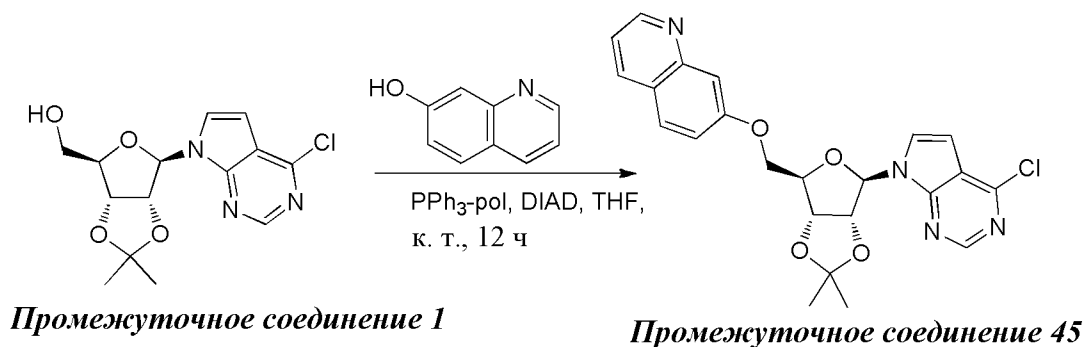
#### Получение **промежуточного соединения 223** и **промежуточного соединения 224**

Раствор **промежуточного соединения 222** (1,54 г, 4,6 ммоль, 1 экв.) в безводном DCM сушили в течение ночи над молекулярными ситами и фильтровали. Фильтрат охлаждали до -78°C, а затем добавляли по каплям 1M DIBALH в DCM (4,6 мл, 4,6 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при -78°C, затем добавляли дополнительное количество 1M DIBALH в DCM (0,46 мл,

0,46 ммоль, 0,1 экв.) и перемешивали в течение еще 1,5 часов, далее гасили ацетатом натрия (4,2 г, 51,2 ммоль, 11,1 экв.) и уксусной кислотой (4,2 мл, 73,4 ммоль, 16,0 экв.) в смеси воды/THF (57 мл/12 мл). После гашения охлаждающую баню убирали и смесь перемешивали, пока весь лед не растает. Слои разделяли, а затем водную фазу дважды экстрагировали DCM (30 мл). Органические фазы объединяли, промывали дважды солевым раствором, сушили над  $MgSO_4$  и фильтровали. В полученный фильтрат, содержащий **промежуточное соединение 223**, добавляли MeOH (50 мл), *p*-толуолсульфонилгидразид (1,1 г, 6,0 ммоль, 3 экв.), а затем перемешивали при к.т. в течение 40 минут. Реакционную смесь промывали три раза насыщ.  $NaHCO_3$ , дважды солевым раствором, сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали нормально-фазовой флэш-хроматографией при помощи гептана и EtOAc в качестве элюента (градиент: от 40% до 60% EtOAc) с получением неочищенного продукта. Смесь дополнительно очищали нормально-фазовой флэш-хроматографией при помощи EtOAc и гептана в качестве элюента (колонка  $SiO_2$ , градиент: от 40% до 60% EtOAc) с получением **промежуточного соединения 224** (0,5 г, 0,6 ммоль, выход: 14%).

Пример A19

Получение **промежуточного соединения 45**

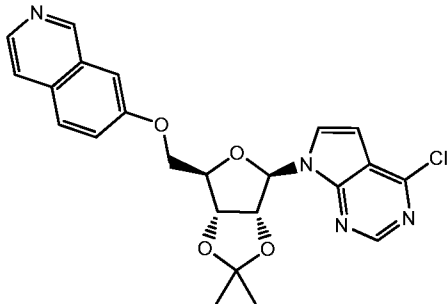
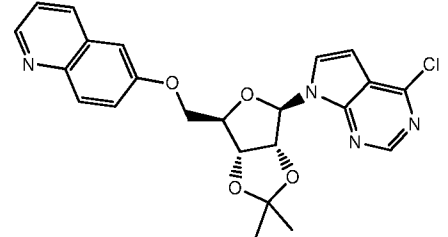
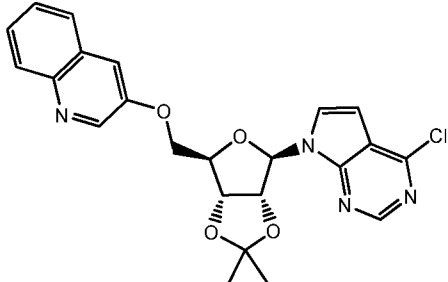
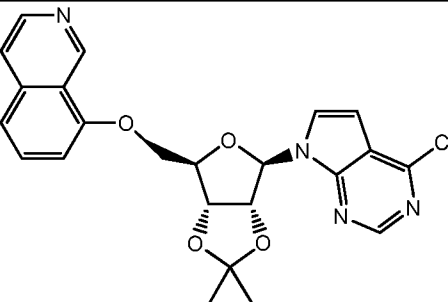


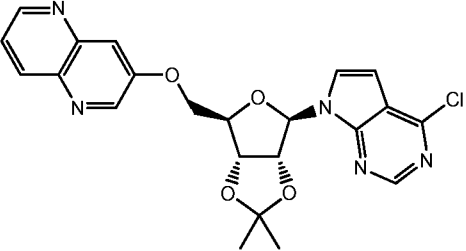
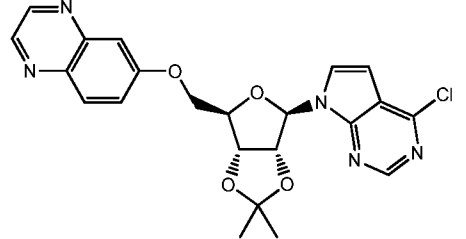
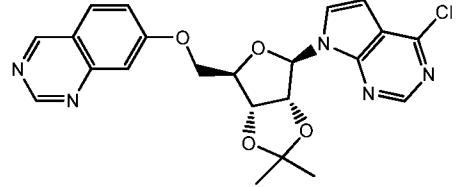
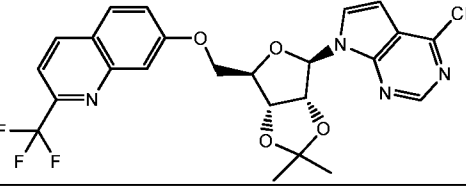
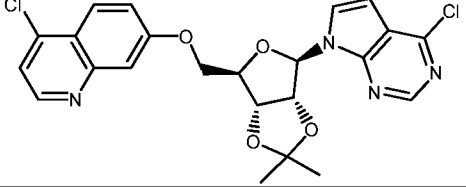
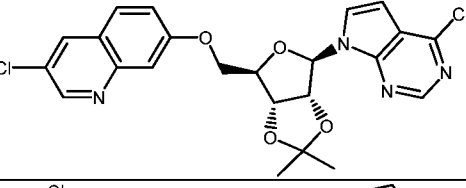
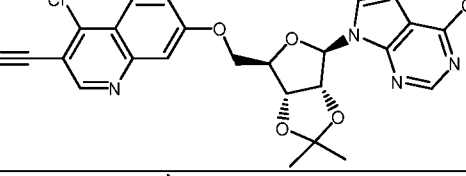
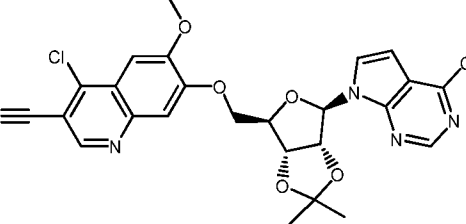
**Промежуточное соединение 1** (300 мг, теоретически 0,921 ммоль), 7-хинолинол (160 мг, 1,11 ммоль) и полимерсвязанный трифенилфосфин (загрузка трифенилфосфина ~3 ммоль/г, 0,8 г, 2,4 ммоль) перемешивали в безводном THF (12 мл) в атмосфере  $N_2$ . Затем DIAD (0,465 г, 2,30 ммоль) добавляли по каплям при  $0^\circ C$ . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере  $N_2$ . Реакционную смесь фильтровали через подушку

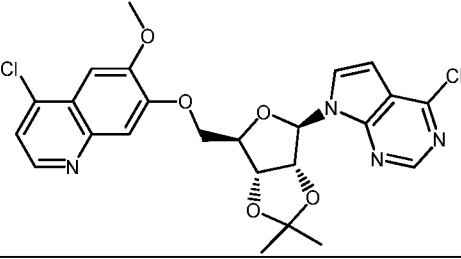
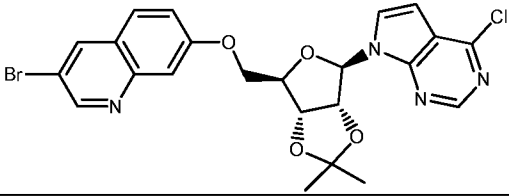
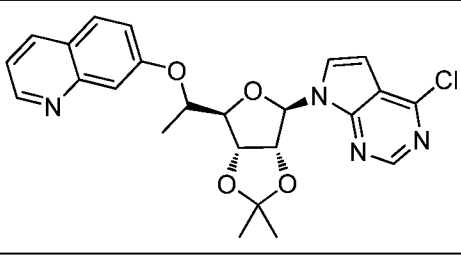
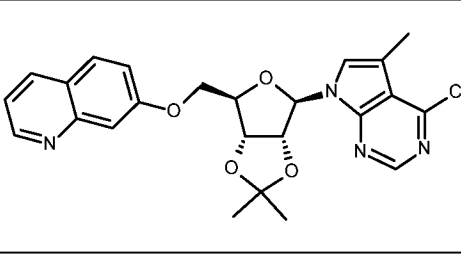
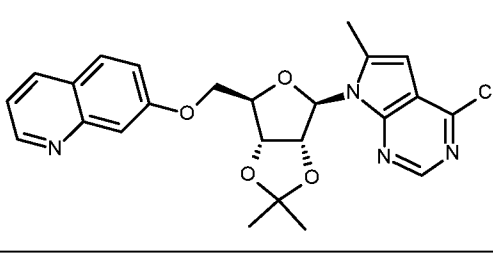
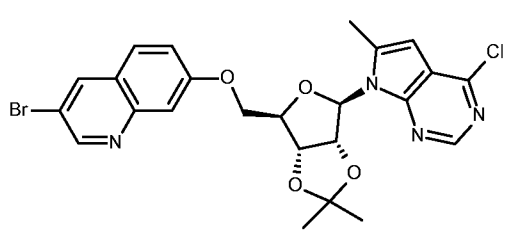
диатомитовой земли. Остаток промывали MeOH. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элкент: петролейный эфир/этилацетат от 10/1 до 3/1). Требуемые фракции собирали и выпаривали растворитель с получением неочищенного **промежуточного соединения 45** в виде масла (342 мг).

Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 45**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 9).

Таблица 9

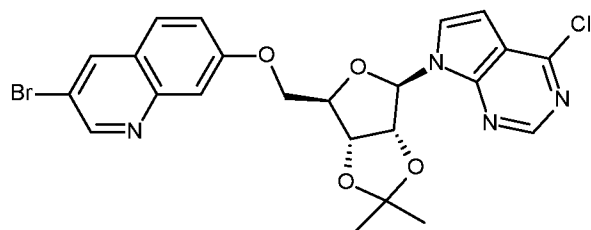
Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
46		<p>a) Промежуточное соединение 1</p> <p>b) 7-изохинолинол</p>
47		<p>a) Промежуточное соединение 1</p> <p>b) 6-гидроксихинолин</p>
48		<p>a) Промежуточное соединение 1</p> <p>b) 3-гидроксихинолин</p>
49		<p>a) Промежуточное соединение 1</p> <p>b) 8-гидроксиизохинолин</p>

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
50		<p>a) Промежуточное соединение 1 b) 1,5-нафтиридин-3-ол</p>
51		<p>a) Промежуточное соединение 1 b) 6-хиноксалинол</p>
52		<p>a) Промежуточное соединение 1 b) Хиназолин-7-ол</p>
53		<p>a) Промежуточное соединение 1 b) 2-(трифторметил)-хинолин-7-ол</p>
54		<p>a) Промежуточное соединение 1 b) 4-хлор-7-гидроксихинолин</p>
55		<p>a) Промежуточное соединение 1 b) 3-хлорхинолин-7-ол</p>
56		<p>a) Промежуточное соединение 1 b) 4-хлор-7-гидроксихинолин-3-карбонитрил</p>
57		<p>a) Промежуточное соединение 1 b) 4-хлор-7-гидрокси-6-метоксихинолин-3-карбонитрил</p>

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
58		<p>a) Промежуточное соединение 1 b) 4-хлор-6-метоксихинолин-7-ол</p>
59		<p>a) Промежуточное соединение 1 b) 3-бромхинолин-7-ол</p>
60		<p>a) Промежуточное соединение 34 b) 7-хинолинол</p>
187		<p>a) Промежуточное соединение 186 b) 7-хинолинол</p>
191		<p>a) Промежуточное соединение 190 b) 7-хинолинол</p>
233		<p>a) Промежуточное соединение 190 b) 3-бромхинолин-7-ол</p>

Пример A19b

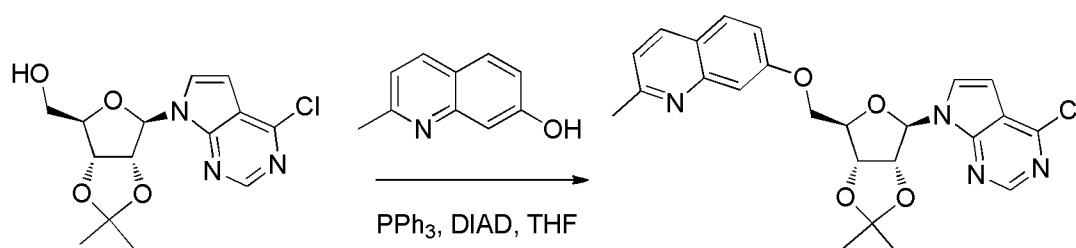
Получение **промежуточного соединения 59**



Диизопропилазодикарбоксилат (0,221 мл, 1,125 ммоль) добавляли по каплям в перемешанную суспензию **промежуточного соединения 1** (0,27 г, 0,80 ммоль), 3-бромхинолин-7-ола (0,18 г, 0,80 ммоль) и трифенилфосфиновой смолы (0,375 г, 3 ммоль/г, 1,125 ммоль) в THF (8 мл) при комнатной температуре. После добавления реакцию смесь перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали через подушку Dicalite®. Остаток промывали метанолом. Растворители из фильтрата выпаривали. Остаток использовали как таковой на следующей стадии.

Пример A20

Получение **промежуточного соединения 61**



**Промежуточное соединение 1**

**Промежуточное соединение 61**

Смесь **промежуточного соединения 1** (2,46 г, теоретически 7,54 ммоль), 2-метилхинолин-7-ола (1,2 г, 7,54 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (5,93 г, 22,6 ммоль) в сухом THF (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли по каплям DIAD (4,57 г, 22,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. В смесь добавляли воду (80 мл), экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиентное элюирование: EtOAc/петролейный эфир от 1:20 до 1:1). Требуемые фракции собирали и выпаривали растворитель с получением **промежуточного соединения 61** (3,0 г, неочищенное). Неочищенное **промежуточное соединение 61** использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

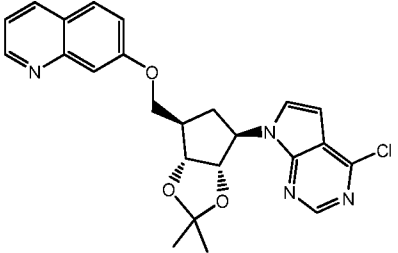
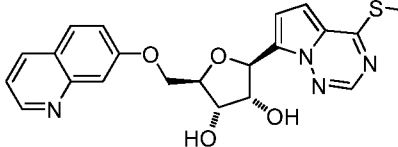
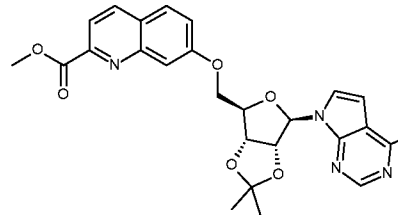
Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 61**, используя соответствующие исходные



материалы (таблица 10).

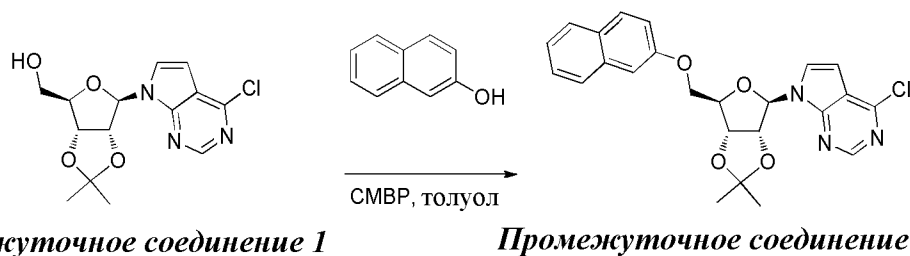
Таблица 10

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
62		a) Промежуточное соединение 1 b) 5-хинолинол
63		a) Промежуточное соединение 1 b) 5-изохинолинол
64		a) Промежуточное соединение 1 b) 8-хинолинол
65		a) Промежуточное соединение 1 b) 6-изохинолинол
66		a) Промежуточное соединение 1 b) 1,8-нафтиридин-2-ол
67		a) Промежуточное соединение 1 b) 2-хлорхинолин-7-ол
68		a) Промежуточное соединение 1 b) 3-(трифторметил)хинолин-7-ол

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
69		a) Промежуточное соединение 10 b) 7-хинолинол
70		a) Промежуточное соединение 14 b) 7-хинолинол
515		a) Промежуточное соединение 1 b) сложный метиловый эфир 7-гидрокси-2-хинолинкарбоновой кислоты

Пример A21

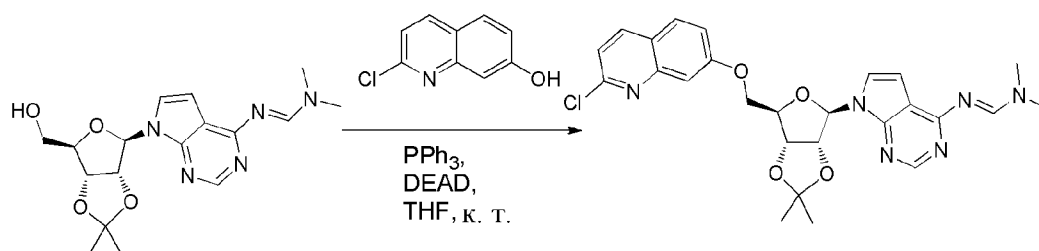
Получение промежуточного соединения 71



В раствор **промежуточного соединения 1** (1,00 г, ≈2,92 ммоль) и 2-нафтола (463 мг, 3,21 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли СМВР (1,15 мл, 4,38 ммоль). Раствор нагревали при 80°C в течение 18 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь выпаривали под вакуумом. Остатки очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы по 15-40 мкм, 120 г Grace, осадок DCM, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 80/20 до 70/30) с получением **промежуточного соединения 71** в виде бесцветной смолы (1,00 г, выход 76%).

Пример A22

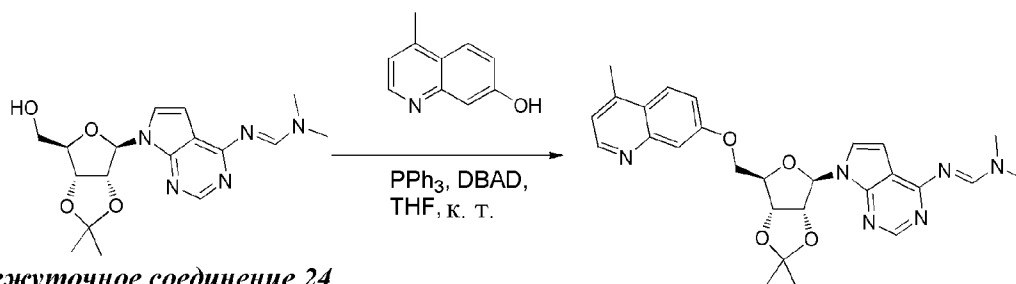
Получение промежуточного соединения 72

**Промежуточное соединение 24****Промежуточное соединение 72**

Смесь  $\text{PPh}_3$  (9,07 г, 34,6 ммоль) и DEAD (4,82 г, 27,7 ммоль) в THF (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли **промежуточное соединение 24** (5,0 г, теоретически 13,8 ммоль), а далее – 2-хлорхинолин-7-ол (2,98 г, 16,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой и соевым раствором. Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией (элюирование: петролейный эфир/EtOAc=5/95). Требуемые фракции собирали и концентрировали с получением **промежуточного соединения 72** в виде твердого вещества (6,0 г, выход 83%).

Пример A23

Получение **промежуточного соединения 73**

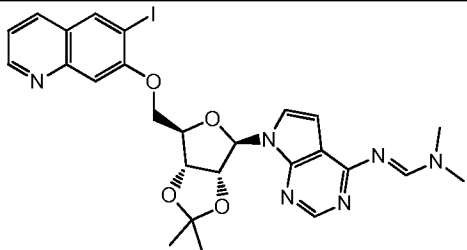
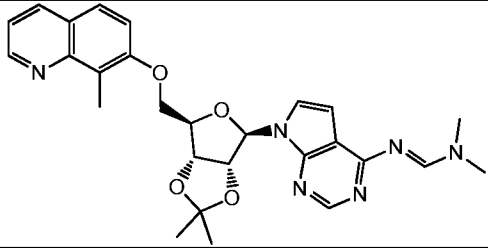
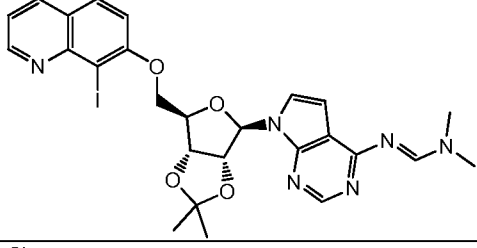
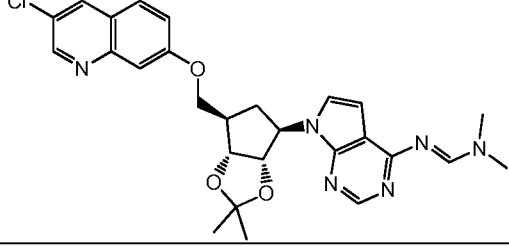
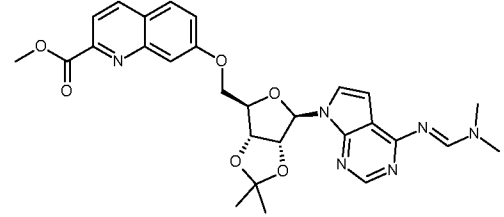
**Промежуточное соединение 24****Промежуточное соединение 73**

В раствор **промежуточного соединения 24** (700 мг, теоретически 1,94 ммоль) и 4-метилхинолин-7-ола (370 мг, 2,32 ммоль) в THF (20 мл) добавляли трифенилфосфин (624 мг, 2,71 ммоль) и DBAD (711 мг, 2,71 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем выпаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной LC ( $\text{SiOH}$  с зернами неправильной формы, 15–40 мкм, 50 г, Merck, сухая загрузка (Celite®) градиент подвижной фазы: от 80% гептана, 18% EtOAc, 2% MeOH до 10% гептана, 81% EtOAc, 9% MeOH) с получением

**промежуточного соединения 73** в виде грязно-белой пены (697 мг, выход 67%).

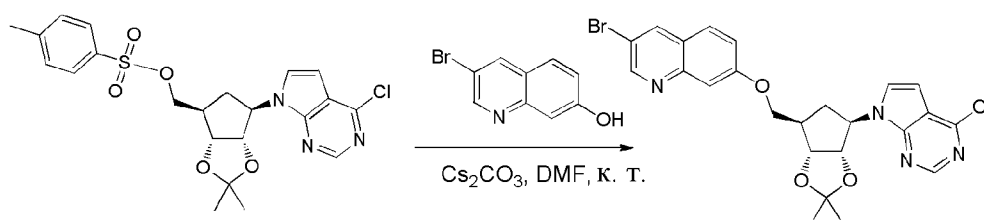
Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 73**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 12).

Таблица 12

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
74		a) Промежуточное соединение 24 b) 6-йодхинолин-7-ол
75		a) Промежуточное соединение 24 b) 8-метилхинолин-7-ол
76		a) Промежуточное соединение 24 b) 8-йодхинолин-7-ол
504		a) Промежуточное соединение 503 b) 3-хлорхинолин-7-ол
517		a) Промежуточное соединение 24 b) сложный метиловый эфир 7-гидрокси-2-хинолинкарбоновой кислоты

Пример A24

Получение **промежуточного соединения 77**

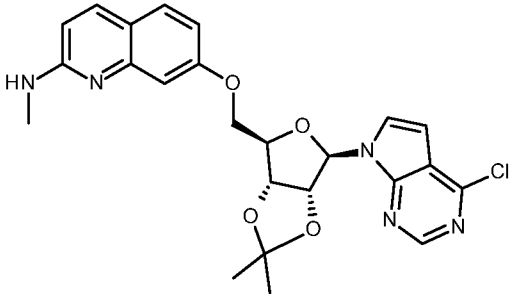
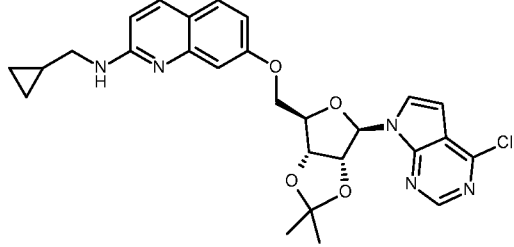
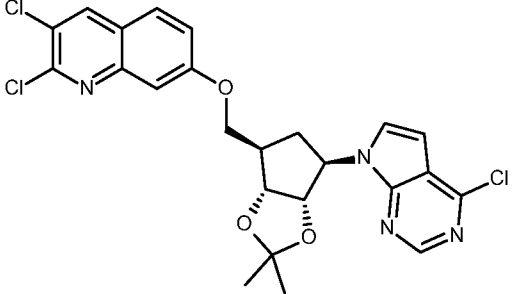
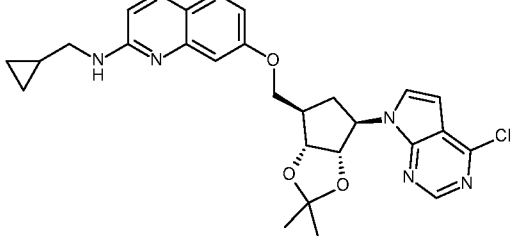
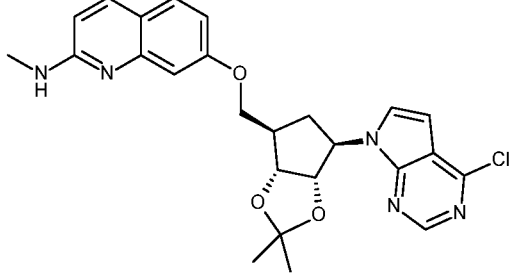
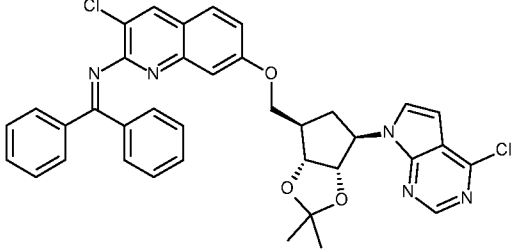
**Промежуточное соединение 17****Промежуточное соединение 77**

Карбонат цезия (2,18 г, 6,70 ммоль) добавляли в раствор **промежуточного соединения 17** (1,15 г,  $\approx 2,23$  ммоль) и 3-бромхинолин-7-ола (0,5 г, 2,23 ммоль) в DMF (25 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл) и фильтровали. Полученный остаток промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл) и сушили при пониженном давлении с получением требуемого неочищенного **промежуточного соединения 77** в виде бледно-желтого твердого вещества (1,1 г).

Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 77**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 13).

Таблица 13

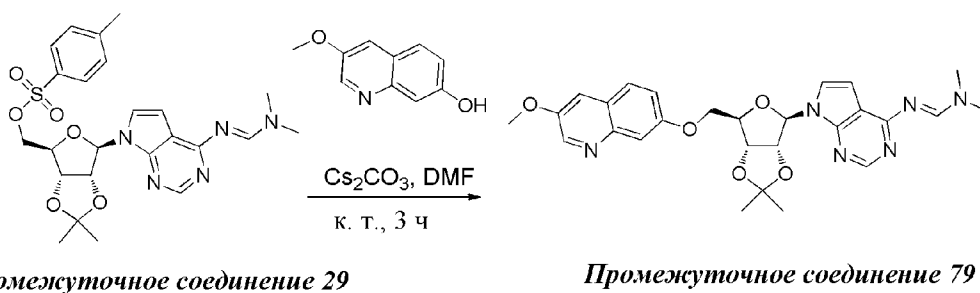
Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
78		a) Промежуточное соединение 16 b) 7-хинолинол
262		a) Промежуточное соединение 15 b) 2-амино-7-гидроксихинолин
264		a) Промежуточное соединение 15 b) Промежуточное соединение 263

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
270		<p><b>a)</b> Промежуточное соединение 15</p> <p><b>В)</b> 7-гидрокси-N-метил-2-хинолинамин</p>
275		<p><b>a)</b> Промежуточное соединение 15</p> <p><b>b)</b> Промежуточное соединение 274</p>
461		<p><b>a)</b> Промежуточное соединение 17</p> <p><b>b)</b> 2,3-дихлор-7-хинолинол</p>
463		<p><b>a)</b> Промежуточное соединение 17</p> <p><b>b)</b> Промежуточное соединение 274</p>
466		<p><b>a)</b> Промежуточное соединение 17</p> <p><b>b)</b> 7-гидрокси-N-метил-2-хинолинамин</p>
469		<p><b>a)</b> Промежуточное соединение 17</p> <p><b>b)</b> Промежуточное соединение 468</p>

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
478		a) Промежуточное соединение 15 b) Промежуточное соединение 477
484		a) Промежуточное соединение 17 b) Промежуточное соединение

Пример А25

Получение **промежуточного соединения 79**

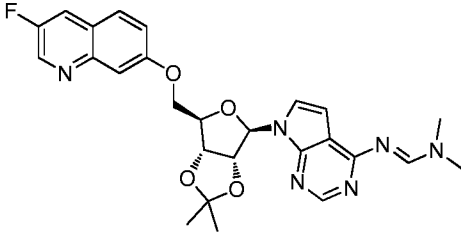
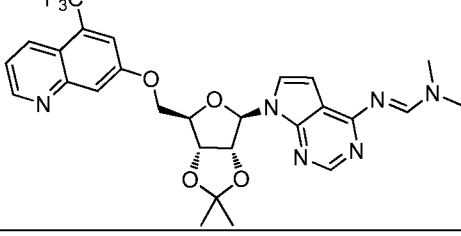
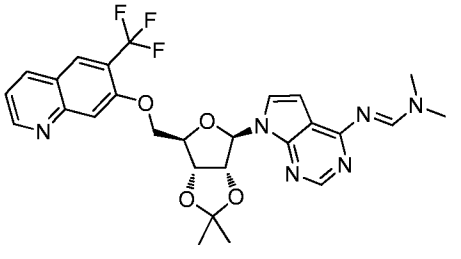
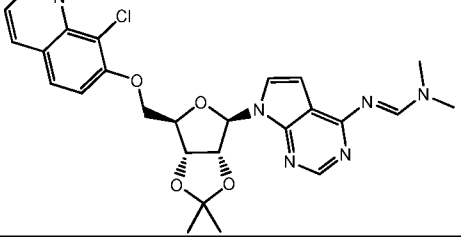
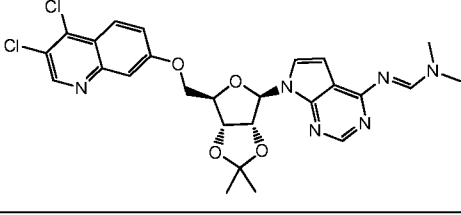
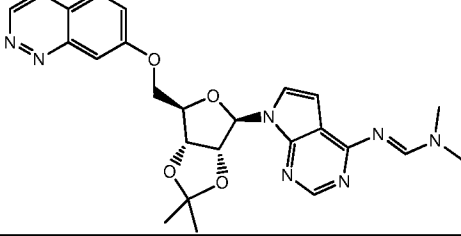
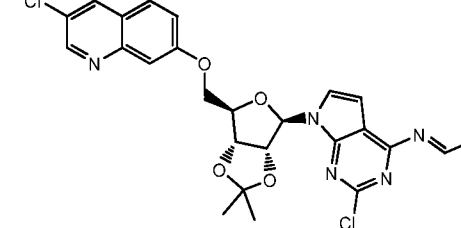


В раствор **промежуточного соединения 29** (500 мг, неочищенное,  $\approx 0,67$  ммоль) в DMF (20 мл) добавляли 3-метоксихинолин-7-ол (187 мг, 0,80 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{O}_3$  (652 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Смесь гасили водой (80 мл) и экстрагировали DCM (50 мл x 3). Органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и растворитель концентрировали под вакуумом с получением неочищенного **промежуточного соединения 79** в виде желтого масла (650 мг).

Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 79**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 14).

Таблица 14

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
-------------	-----------	--------------------

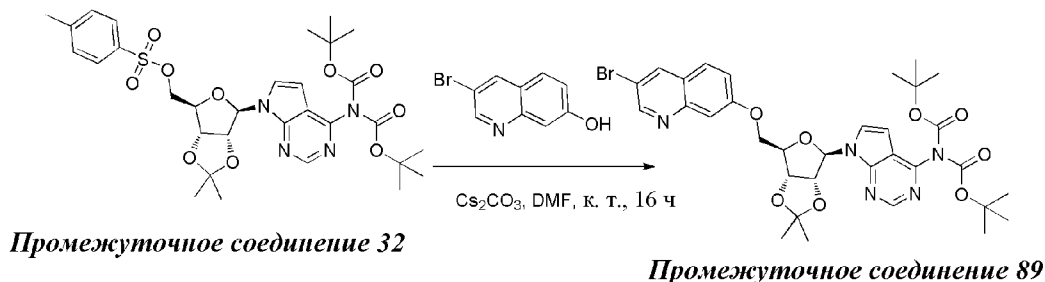
Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
80		<p>a) Промежуточное соединение 29</p> <p>b) 3-фторхинолин-7-ол</p>
81		<p>a) Промежуточное соединение 29</p> <p>b) 5-(трифторметил)хинолин-7-ол</p>
82		<p>a) Промежуточное соединение 29</p> <p>b) 6-(трифторметил)хинолин-7-ол</p>
83		<p>a) Промежуточное соединение 29</p> <p>b) 8-хлорхинолин-7-ол</p>
84		<p>a) Промежуточное соединение 29</p> <p>b) 3,4-дихлорхинолин-7-ол (который получали из 3,4-дихлор-7-метоксихинолина)</p>
85		<p>a) Промежуточное соединение 29</p> <p>b) 7-циннолинол</p>
86		<p>a) Промежуточное соединение 30</p> <p>b) 3-хлорхинолин-7-ол</p>



Пром. соедин.	Структура	Исходные материалы
87		a) Промежуточное соединение 30 b) 3-бромхинолин-7-ол
88		a) Промежуточное соединение 31 b) 3-бромхинолин-7-ол
199		a) Промежуточное соединение 29 b) 6-хлор-7-хинолинол

Пример A26

#### Получение промежуточного соединения 89

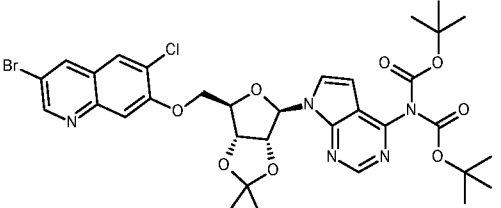
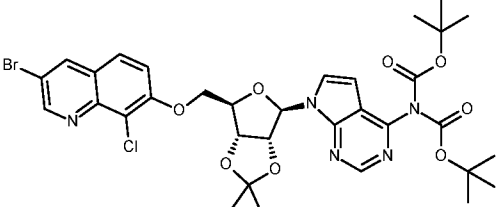
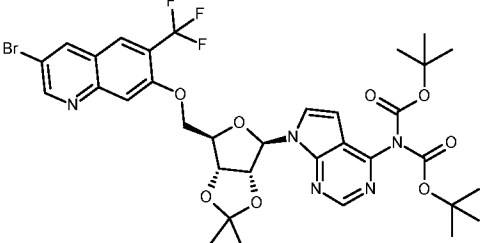
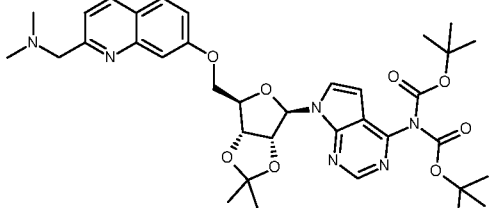
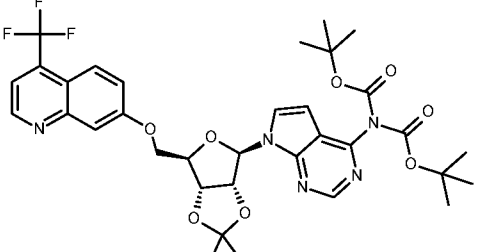
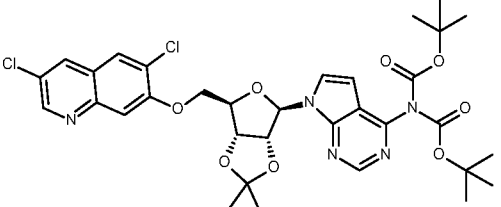


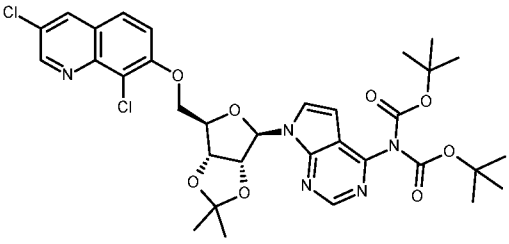
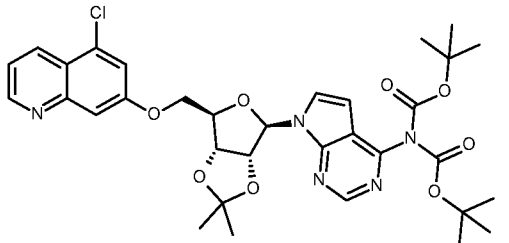
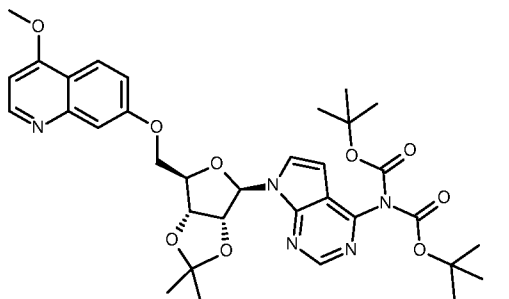
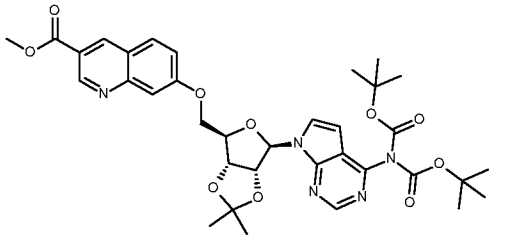
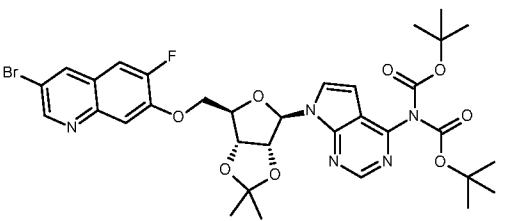
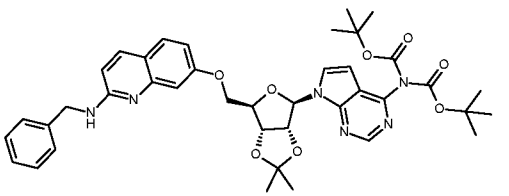
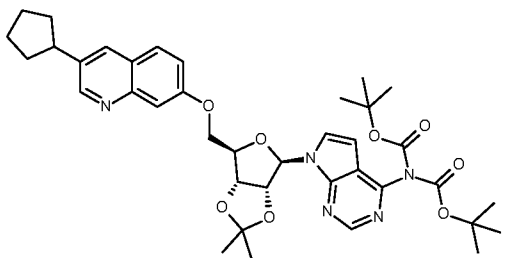
**Промежуточное соединение 32** (48,3 г, ≈67,99 ммоль) растворяли в 400 мл DMF. 7-Br-хинолин-7-ол (16,03 г, ≈67,98 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (44,33 г, 135,97 ммоль) добавляли в реакционную смесь и смесь перемешивали при комнатной температуре 16 часов. Реакционную смесь выливали в 1000 мл холодной воды и экстрагировали EtOAc (2 × 600 мл). Органический слой промывали водой (300 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель концентрировали под вакуумом с получением неочищенного **промежуточного соединения 89** (52 г) в виде масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 89**, используя соответствующие исходные

материалы (таблица 26).

Таблица 26

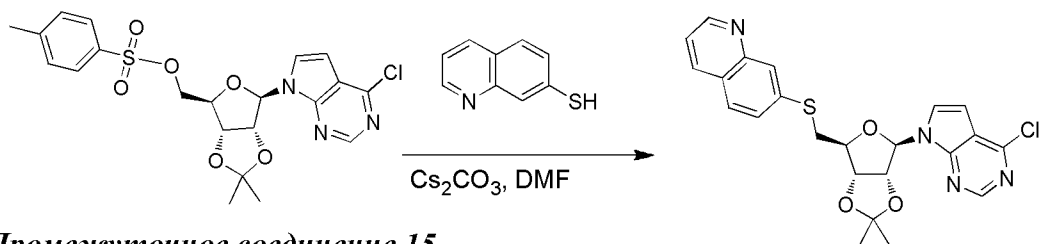
Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
201		a) Промежуточное соединение 32 b) Промежуточное соединение 200
206		a) Промежуточное соединение 32 b) Промежуточное соединение 205
211		a) Промежуточное соединение 32 b) Промежуточное соединение 210
213		a) Промежуточное соединение 32 b) Промежуточное соединение 212
215		a) Промежуточное соединение 32 b) 4-(трифторметил)-7-хинолинол
217		a) Промежуточное соединение 32 b) Промежуточное соединение 216

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
219		a) Промежуточное соединение 32 b) Промежуточное соединение 218
221		a) Промежуточное соединение 32 b) Промежуточное соединение 220a
227		a) Промежуточное соединение 32 b) 4-метокси-7-хинолинол
228		a) Промежуточное соединение 32 b) сложный метиловый эфир 7-гидрокси-3-хинолинкарбоновой кислоты
230		a) Промежуточное соединение 32 b) Промежуточное соединение 229
232		a) Промежуточное соединение 32 b) Промежуточное соединение 231
236		a) Промежуточное соединение 32 b) Промежуточное соединение 235

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
241		a) Промежуточное соединение 32 b) Промежуточное соединение 240
247		a) Промежуточное соединение 32 b) Промежуточное соединение 246
279		a) Промежуточное соединение 32 b) Промежуточное соединение 274
286		a) Промежуточное соединение 285 b) 7-гидроксихинолин

Пример А27

Получение промежуточного соединения 90



Промежуточное соединение 15

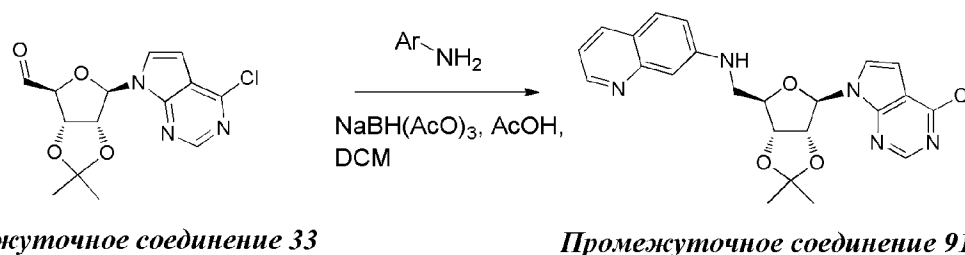
Промежуточное соединение 90

Смесь **промежуточного соединения 15** (893 мг,  $\approx 1,68$  ммоль), 7-хинолинтиола (1,6 г, 3,374 ммоль, неочищенный) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,21 г, 3,72 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию гасили водой (100 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (200 мл x 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили

над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (градиентное элюирование: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 1/1) с получением требуемого **промежуточного соединения 90** (170 мг, выход 20%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Пример А28

Получение **промежуточного соединения 91**

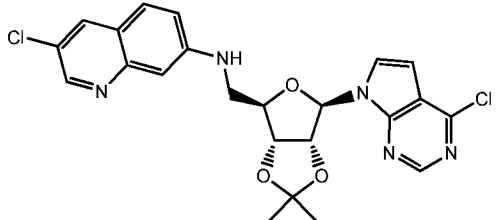
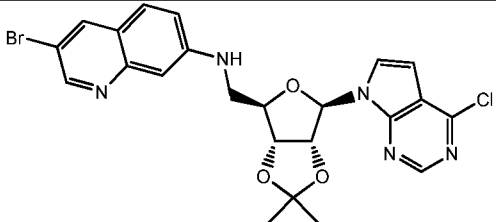
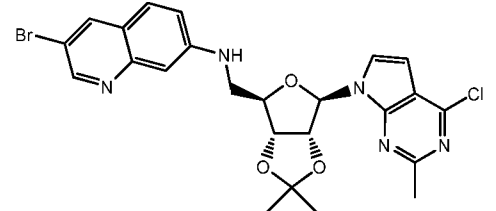
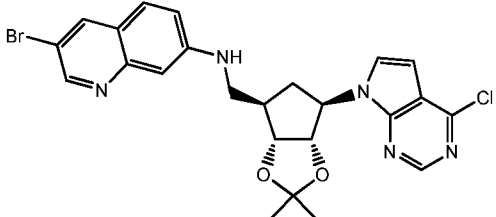


7-Аминохинолин ( $\text{Ar-NH}_2$  на схеме выше) (700 мг, 4,85 ммоль) добавляли в раствор **промежуточного соединения 33** (2,20 г, теоретически 6,80 ммоль) в DCM (45 мл) и уксусной кислоты (278 мкл, 4,85 ммоль). Раствор перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,98 г, 14,1 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и смесь перемешивали в течение 30 минут. Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$ , отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Остатки очищали препаративной LC ( $\text{SiOH}$  с зернами неправильной формы по 15–40 мкм, 80 г Grace, градиент подвижной фазы: от 100% DCM до 95% DCM, 5% MeOH) с получением **промежуточного соединения 91** в виде желтого масла, которое кристаллизовалось при отстаивании (1,22 г, выход 56%).

Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 91**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 15).

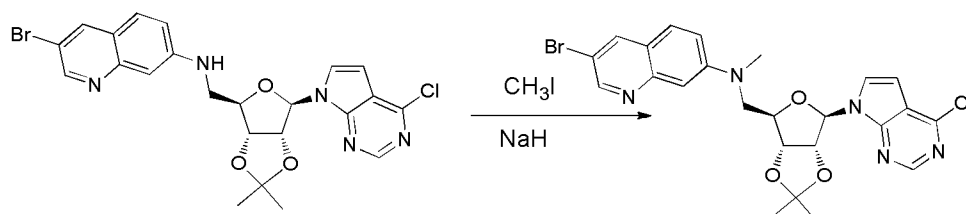
Таблица 15

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
-------------	-----------	--------------------

92		<p>a) Промежуточное соединение 33 b) 3-хлорхинолин-7-амин</p>
93		<p>a) Промежуточное соединение 33 b) 3-бромхинолин-7-амин</p>
94		<p>a) Промежуточное соединение 34 b) 3-бромхинолин-7-амин</p>
95		<p>a) Промежуточное соединение 35 b) 3-бромхинолин-7-амин</p>

Пример A29

*Получение промежуточного соединения 96*



*Промежуточное соединение 93*

*Промежуточное соединение 96*

В перемешанный раствор **промежуточного соединения 93** (1,0 г, 1,88 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле) (0,151 г, 3,77 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем CH<sub>3</sub>I (0,141 мл, 2,261 ммоль) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили выливанием ее в химический стакан со льдом и водой в атмосфере азота. Осадок отфильтровывали с получением осажденного пром. соед. 96. Оставшийся продукт экстрагировали из водного слоя этилацетатом. Отделенный органический слой объединяли с осажденным пром. соед.

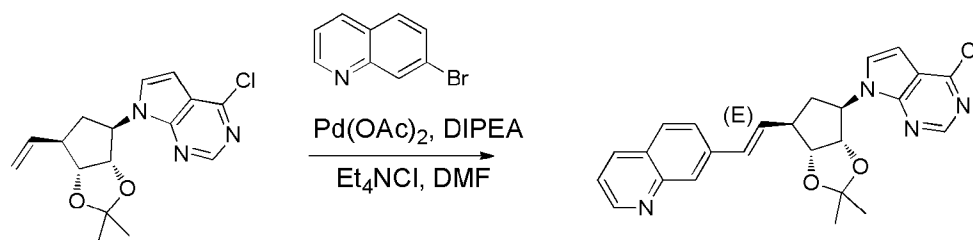
96 и затем сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и выпаривали растворители из фильтрата. Остаток растворяли в этилацетате и очищали на колонке с  $SiO_2$ , тип Grace Reveleris SRC, 40 г, Si 40, на системе очистки Grace Reveleris X2, используя гептаны и этилацетат в качестве элюентов в градиенте, начиная со 100% гептанов до 100% этилацетата. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали растворители с получением промежуточного соединения **96** (0,51 г, неочищенное). Это промежуточное соединение использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Нижеприведенные промежуточные соединения также получали при помощи того же протокола реакции, который использовали для получения **промежуточного соединения 96** (таблица 27).

Таблица 27

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
195		<b>Промежуточное соединение 93</b>
196		<b>Промежуточное соединение 93</b>

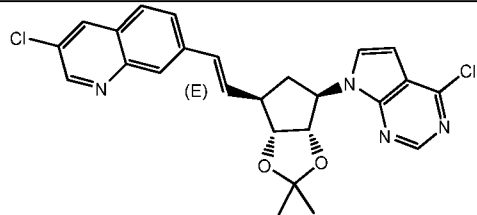
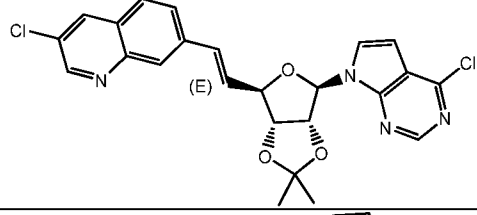
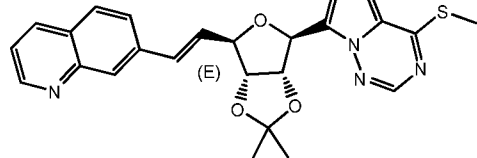
Пример А30

Получение **промежуточного соединения 97****Промежуточное соединение 38****Промежуточное соединение 97**

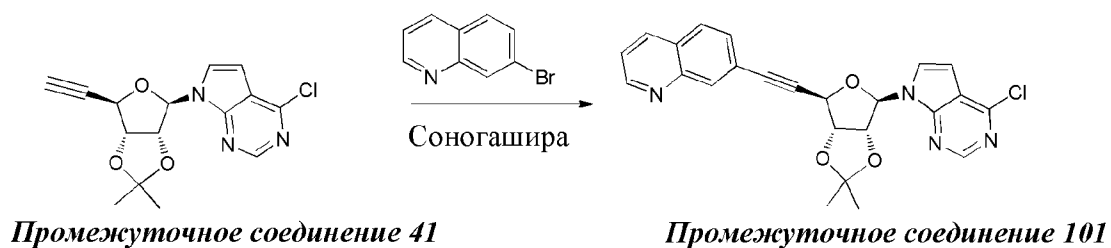
Смесь **промежуточного соединения 38** (520 мг, 1,60 ммоль), 7-бромхинолина (390 мг, 1,87 ммоль) и  $Et_4NCl$  (261 мг, 1,79 ммоль) в DMF (15,00 мл) дегазировали под вакуумом и продували  $N_2$  три раза. В реакционную смесь добавляли DIEA (1,05 г, 8,15 ммоль) и  $Pd(OAc)_2$  (54,9 мг, 244 мкмоль). Смесь перемешивали при  $100^\circ C$  в

течение 16 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г колонка для флэш-хроматографии на силикагеле SepaFlash®, градиентное элюирование от 100% DCM до 25% этилацетата в DCM) с получением **промежуточного соединения 97** в виде грязно-белого твердого вещества (670 мг, выход 91%; (E)). Промежуточные соединения в таблице 16 (все в E-конфигурации) получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 97**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 16).

Таблица 16

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
98		a) Промежуточное соединение 38 b) 7-бром-3-хлорхинолин
99		a) Промежуточное соединение 39 b) 7-бром-3-хлорхинолин
100		a) Промежуточное соединение 40 b) 7-бромхинолин

Пример A31

Получение **промежуточного соединения 101**

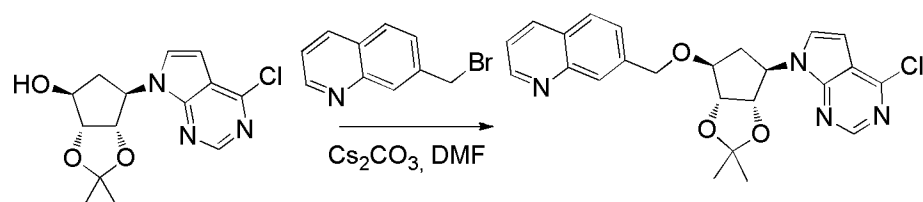
В герметично закупоренной пробирке бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид (79,0 мг; 113 мкмоль) и йодид меди(I) (21,4 мг; 113 мкмоль) добавляли в раствор 7-



бромхинолина (468 мг; 2,25 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (8 мл), ранее дегазированный при помощи N<sub>2</sub>. Реакционную смесь дегазировали при помощи N<sub>2</sub> и добавляли Et<sub>3</sub>N (1,25 мл; 9,01 ммоль), а затем добавляли **промежуточное соединение 41** (1,08 г; 3,38 ммоль) в (4 мл). Реакционную смесь дегазировали при помощи N<sub>2</sub>, затем нагревали с обратным холодильником (80°C) в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры неочищенный продукт разделяли между EtOAc и H<sub>2</sub>O. Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Остатки очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы по 15-40 мкм, 50 г Merck, загрузка DCM, градиент подвижной фазы: от 80% гептана, 20% EtOAc до 50% гептана, 50% EtOAc) с получением **промежуточного соединения 101** в виде бледно-желтого масла (304 мг, выход: 27%).

Пример А32

Получение **промежуточного соединения 102**



**Промежуточное соединение 43**

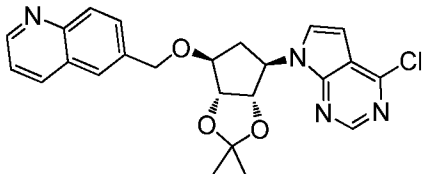
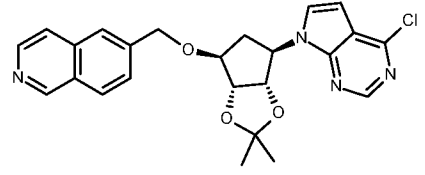
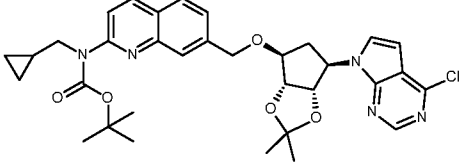
**Промежуточное соединение 102**

В раствор **промежуточного соединения 43** (100 мг, 0,323 ммоль) и 7-(бромметил)хинолина (117 мг, 0,387 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли NaN (117 мг, 80% чистоты в минеральном масле, 1,615 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Органическую фазу промывали H<sub>2</sub>O (25 мл x 3), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной TLC (петролейный эфир/этилацетат=3/2) с получением **промежуточного соединения 102** в виде бесцветного масла (50 мг, чистота 91%, выход 35%).

Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи

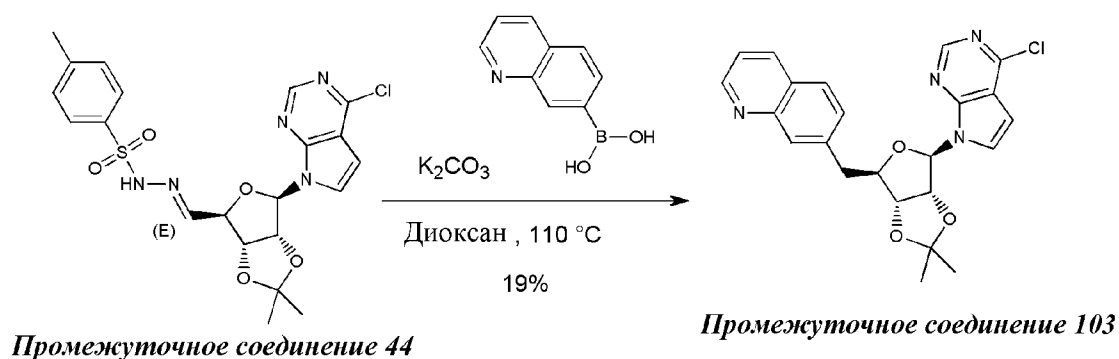
протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 102**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 17).

Таблица 17

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
102a		a) Промежуточное соединение 43 b) 6-(бромметил)хинолин
102b		a) Промежуточное соединение 43 b) 6-(бромметил)изохинолин
333		a) Промежуточное соединение 43 b) Промежуточное соединение 332

Пример А33

## Получение промежуточного соединения 103



Карбонат калия (507 мг, 3,67 ммоль) добавляли одной порцией в раствор **промежуточного соединения 44** (600 мг, 1,23 ммоль) и хинолин-7-илбориновой кислоты (254 мг, 1,47 ммоль) в диоксане (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 2 часов, после чего обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры. Затем добавляли этилацетат, органическую фазу промывали насыщенным Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и солевым раствором, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование: гептан/этилацетат от 100/0 до 40/60) с получением **промежуточного соединения 103** (100

мг, выход 19%).

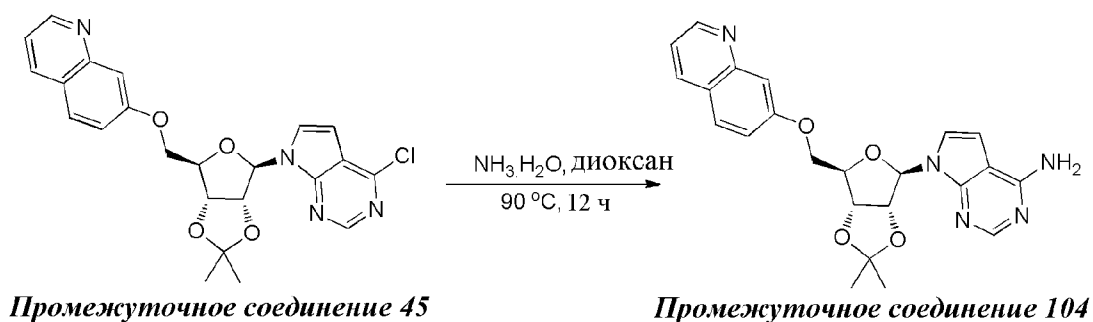
Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 103**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 28).

Таблица 28

Пром. соед.	Структура	Исходный материал
197		Промежуточное соединение 207 и 2-нафталинбориновая кислота
208		Промежуточное соединение 207 и изохинолин-7-бориновая кислота
225		Промежуточное соединение 224 и изохинолин-7-бориновая кислота

Пример А34

Получение **промежуточного соединения 104**

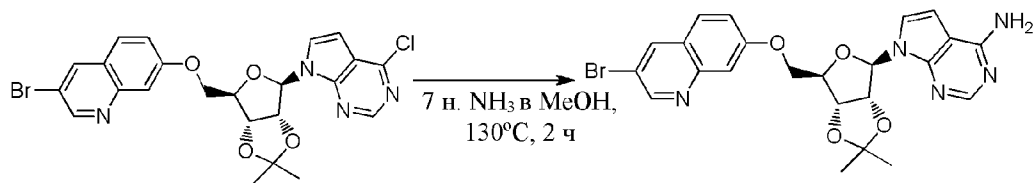


**Промежуточное соединение 45** (350 мг, неочищенное,  $\approx 0,626$  ммоль) растворяли в 5 мл диоксана. Затем добавляли 5 мл  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Смесь нагревали в герметично закупоренной пробирке (автоклав) при  $90^\circ\text{C}$  в течение 12 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Растворитель концентрировали под вакуумом с получением неочищенного **промежуточного соединения 104** (300 мг) в виде

желтого масла.

Пример А35

Получение **промежуточного соединения 105**



**Промежуточное соединение 59**

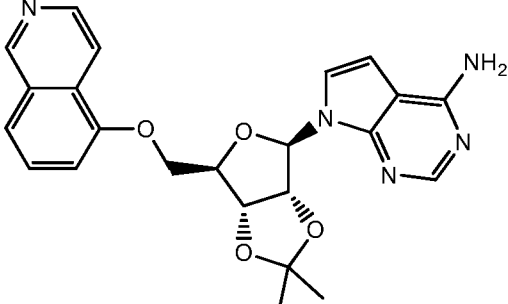
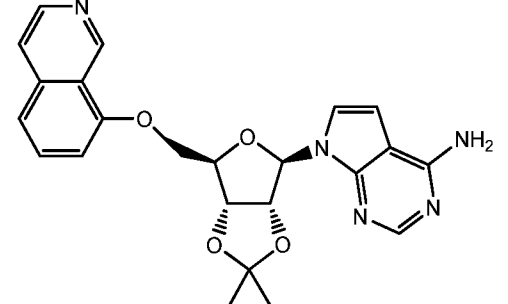
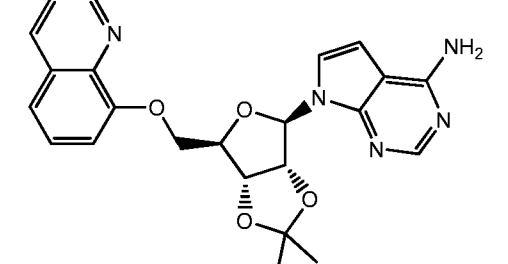
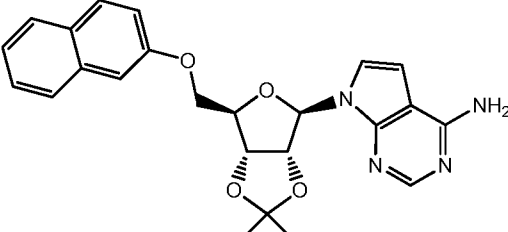
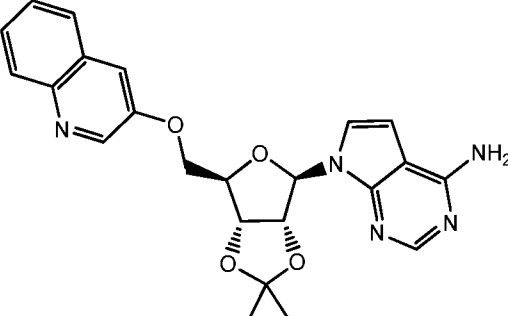
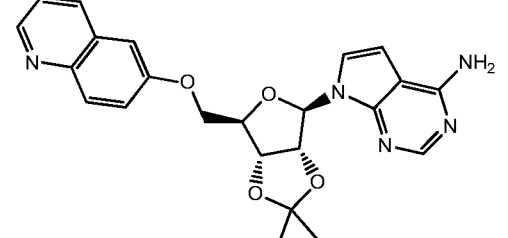
**Промежуточное соединение 105**

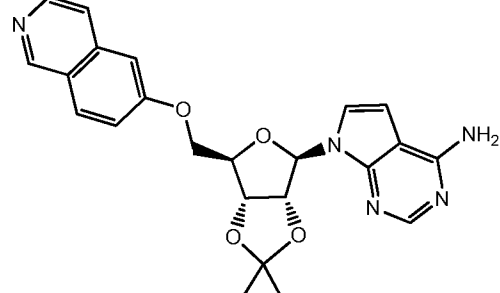
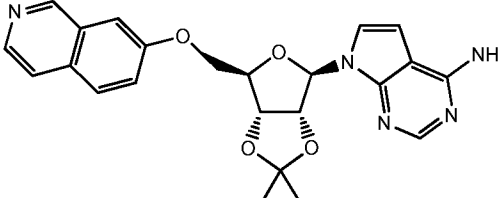
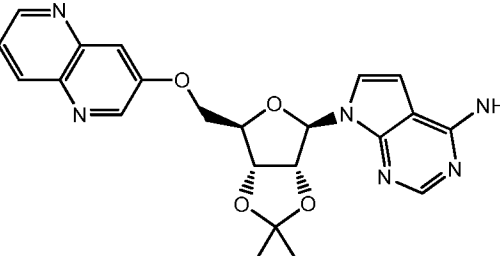
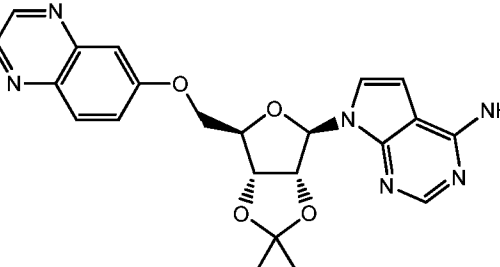
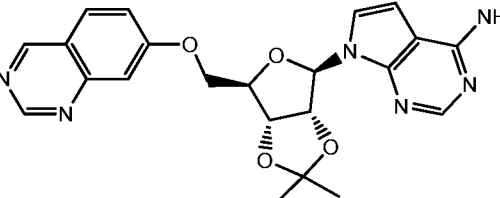
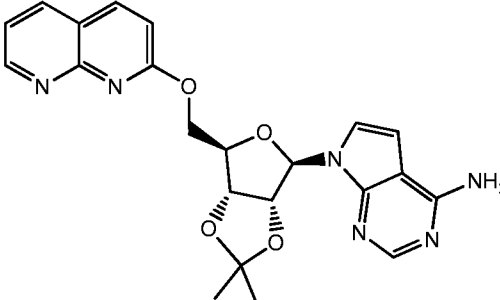
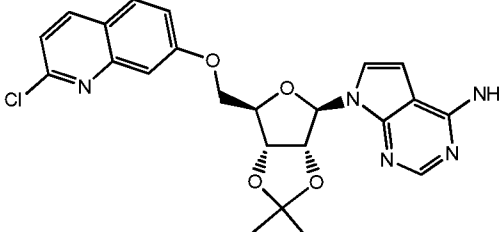
**Неочищенное промежуточное соединение 59** (q.s., теоретически 0,83 ммоль) растворяли в 7М NH<sub>3</sub> в MeOH (20 мл, 7 М, 140 ммоль). Полученный раствор перемешивали и нагревали при 130°C при помощи микроволнового излучения в течение 2 часов. Выпаривали растворители. Остаток растворяли в дихлорметане и очищали на колонке с SiO<sub>2</sub>, типа Grace Reveleris SRC, 12 г, Si 40, на системе очистки Grace Reveleris X2, используя дихлорметан и метанол в качестве элюентов с градиентом, начиная со 100% DCM для 20 объемов колонки до 20% MeOH и 80% DCM для 20 объемов колонки. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали растворители с получением неочищенного **промежуточного соединения 105** (175 мг), которое использовали как есть на следующей стадии реакции.

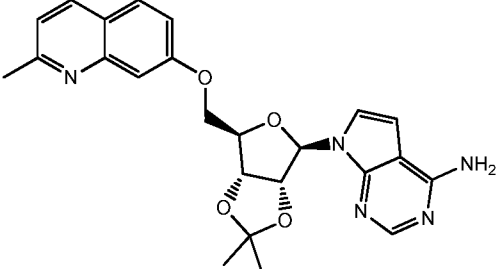
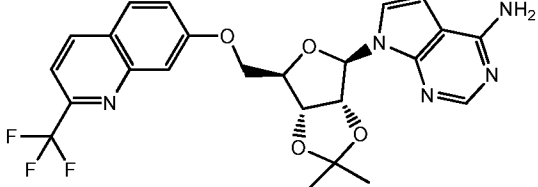
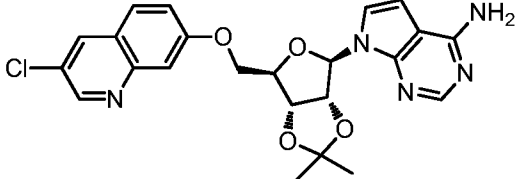
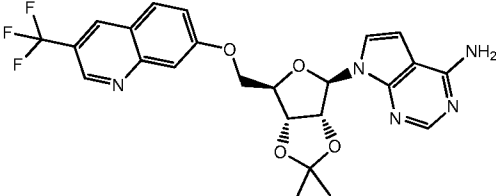
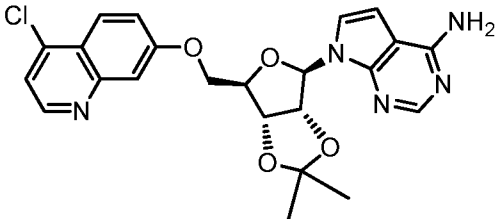
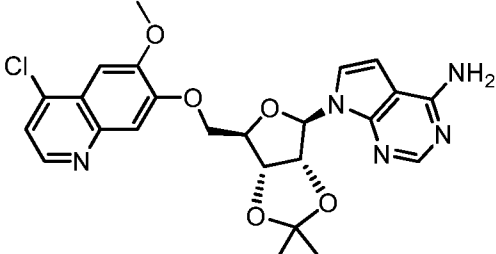
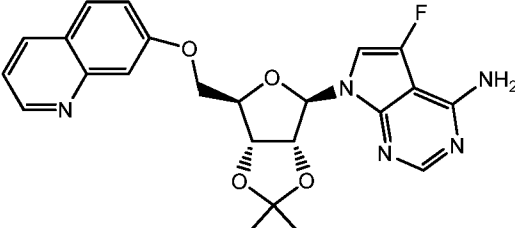
Промежуточные соединения из таблицы 18 получали с помощью протокола реакции, аналогичного описанному в А34 или А35, используя соответствующие исходные материалы (таблица 18). Промежуточные соединения 136, 137 и 138 получали в E-конфигурации.

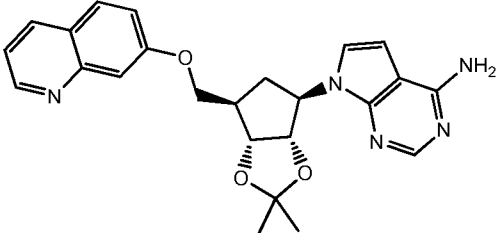
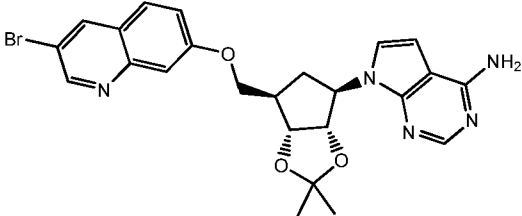
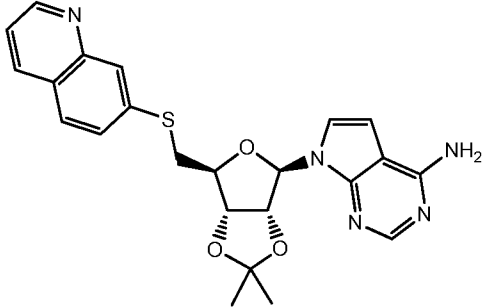
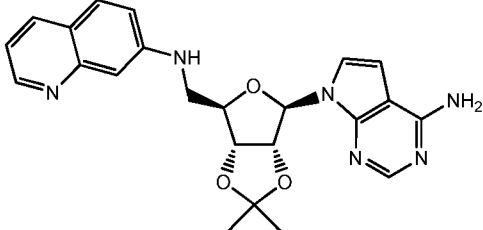
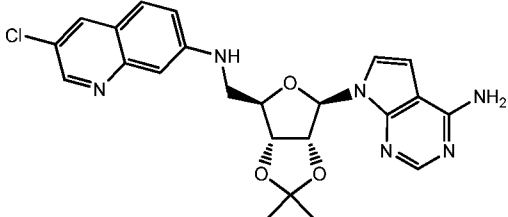
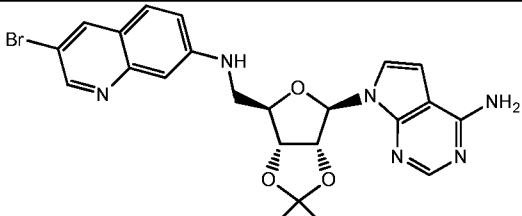
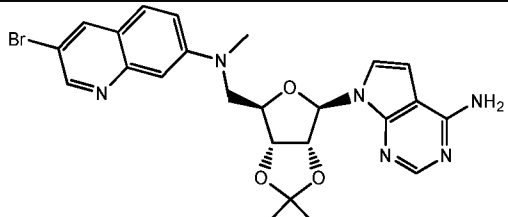
**Таблица 18**

Пром. соед.	Структура	Ссылка	Исходный материал
106		А34	Промежуточное соединение 62

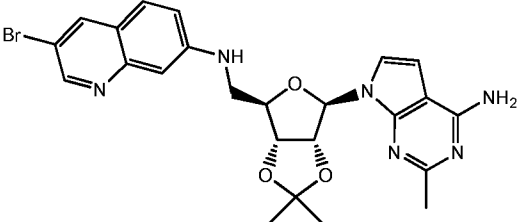
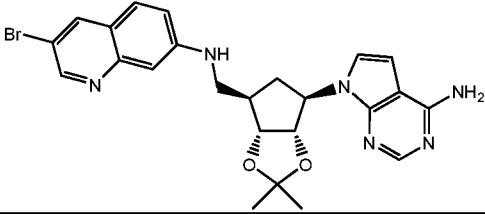
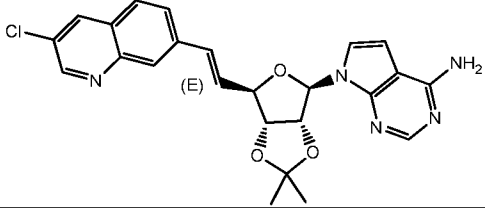
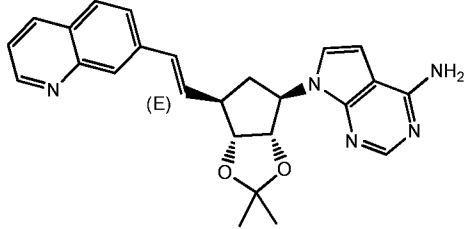
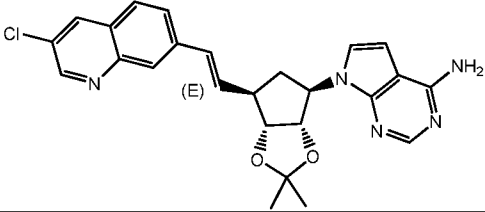
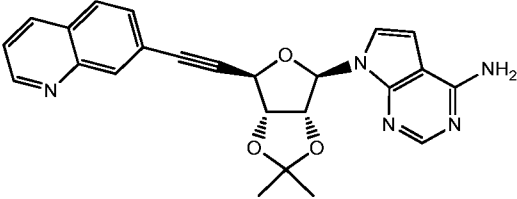
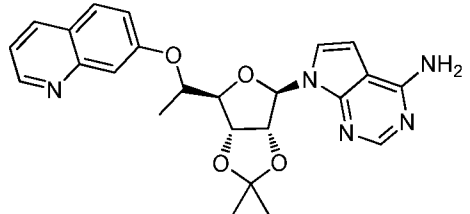
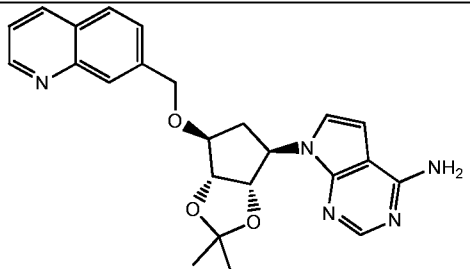
Пром. соед.	Структура	Ссылка	Исходный материал
107		А34	Промежуточное соединение 63
108		А34	Промежуточное соединение 49
109		А34	Промежуточное соединение 64
110		А34	Промежуточное соединение 71
111		А34	Промежуточное соединение 48
112		А34	Промежуточное соединение 47

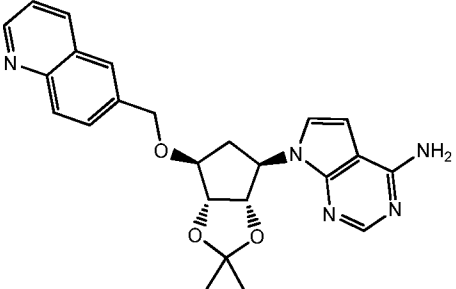
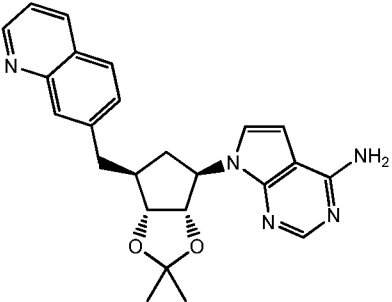
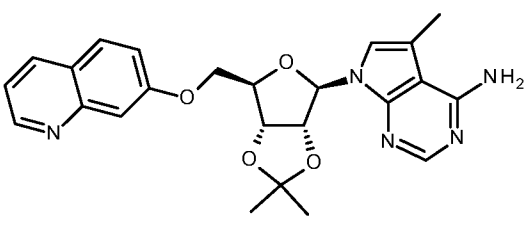
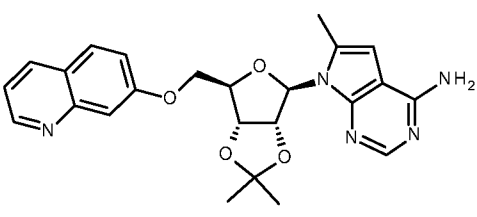
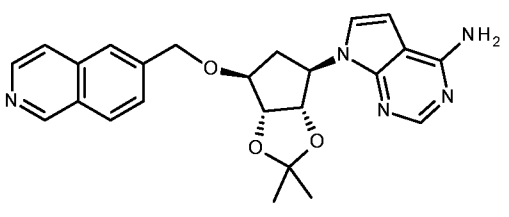
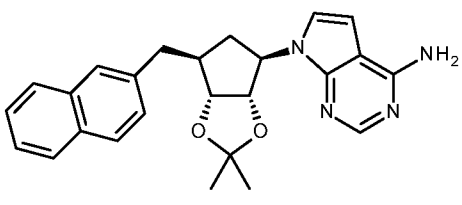
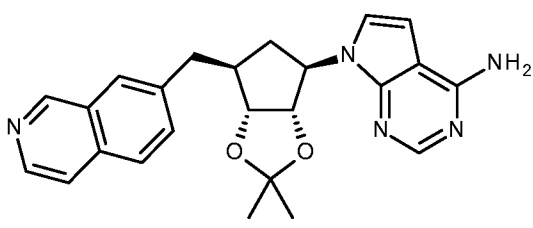
Пром. соед.	Структура	Ссылка	Исходный материал
113		A34	Промежуточное соединение 65
114		A34	Промежуточное соединение 46
115		A34	Промежуточное соединение 50
116		A34	Промежуточное соединение 51
117		A35	Промежуточное соединение 52
118		A34	Промежуточное соединение 66
119		A34	Промежуточное соединение 67

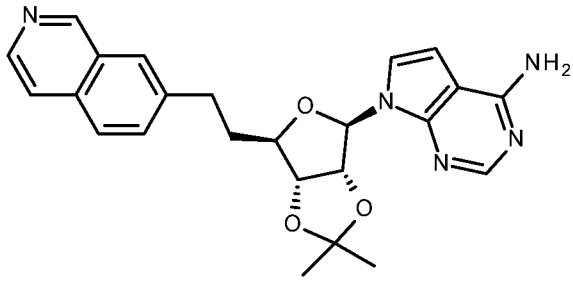
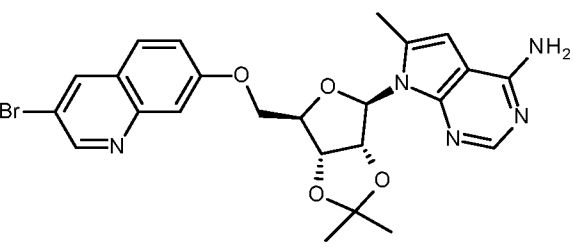
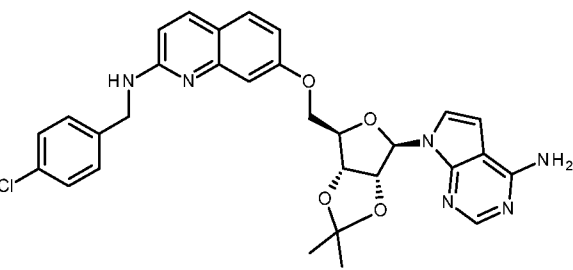
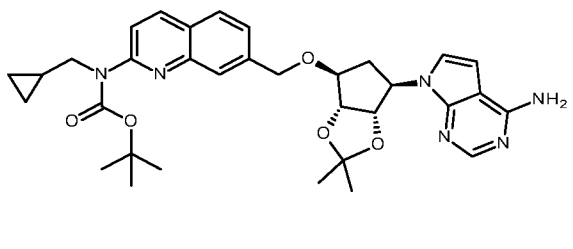
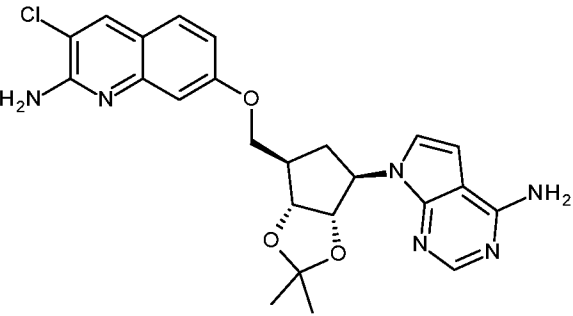
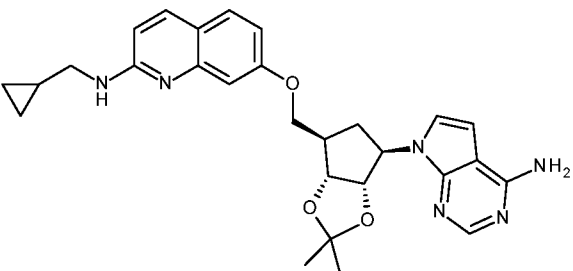
Пром. соед.	Структура	Ссылка	Исходный материал
120		A34	Промежуточное соединение 61
121		A35	Промежуточное соединение 53
122		A35	Промежуточное соединение 55
123		A34	Промежуточное соединение 68
124		A35	Промежуточное соединение 54
125		A35	Промежуточное соединение 58
126		A34	Промежуточное соединение 78

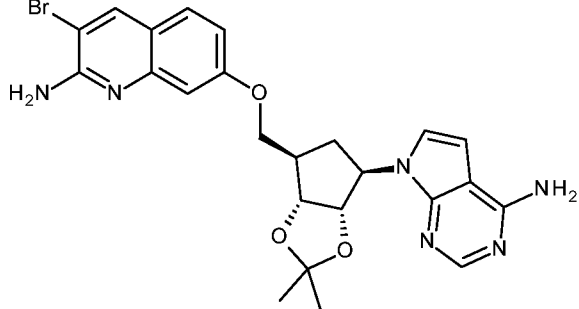
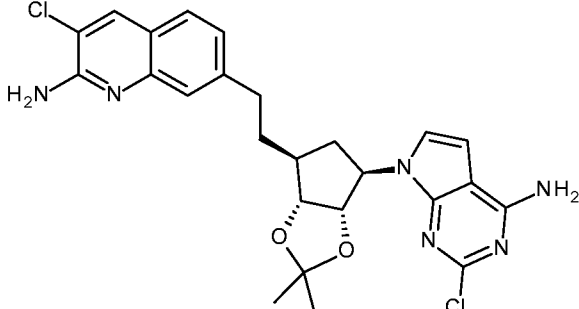
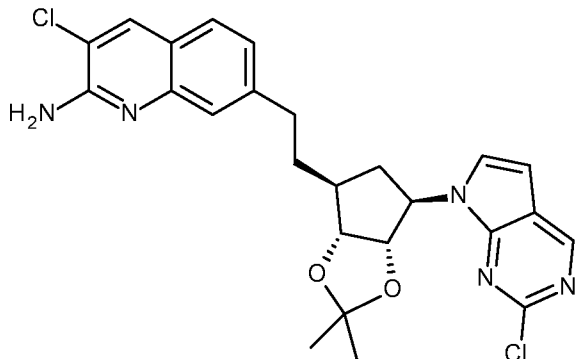
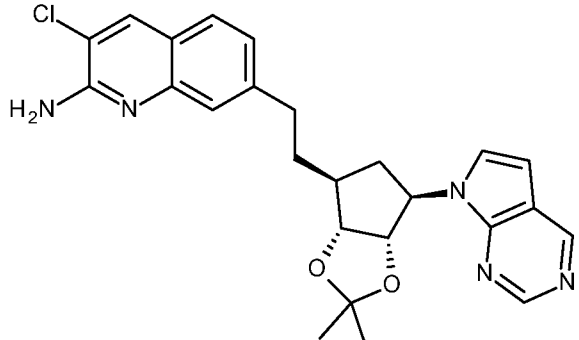
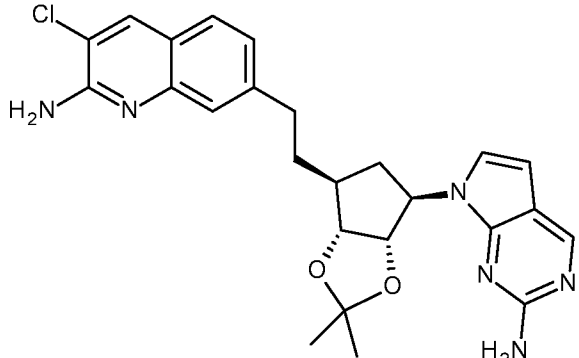
Пром. соед.	Структура	Ссылка	Исходный материал
127		A34	Промежуточное соединение 69
128		A34	Промежуточное соединение 77
129		A34	Промежуточное соединение 90
130		A34	Промежуточное соединение 91
131		A34	Промежуточное соединение 92
132		A34	Промежуточное соединение 93
133		A35	Промежуточное соединение 96

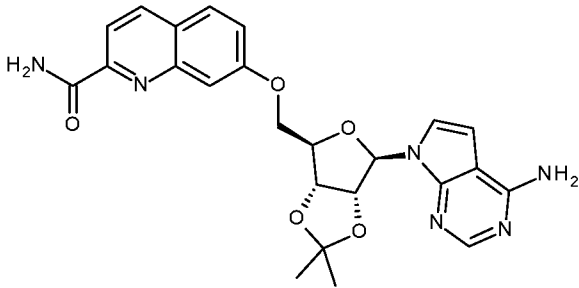
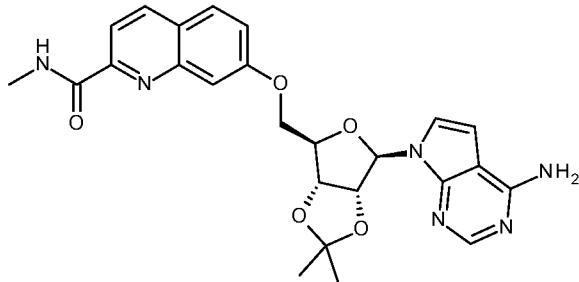
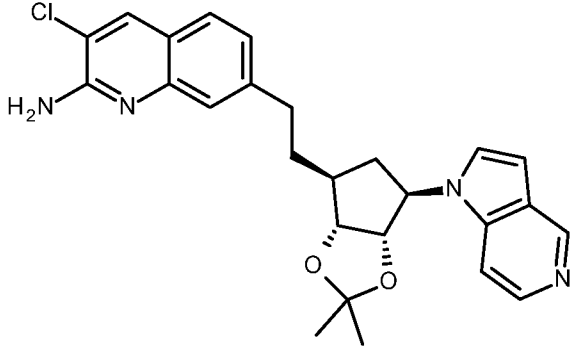
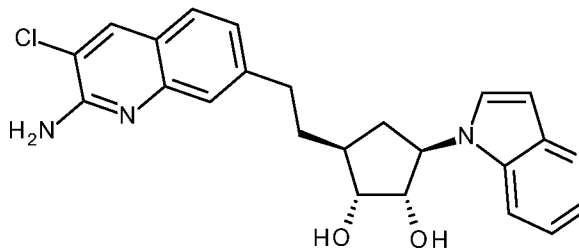
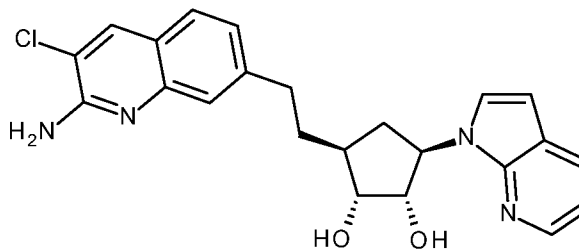


Пром. соед.	Структура	Ссылка	Исходный материал
134		A34	Промежуточное соединение 94
135		A34	Промежуточное соединение 95
136		A34	Промежуточное соединение 99
137		A34	Промежуточное соединение 97
138		A34	Промежуточное соединение 98
139		A35	Промежуточное соединение 101
140		A34	Промежуточное соединение 60
141		A34	Промежуточное соединение 102

Пром. соед.	Структура	Ссылка	Исходный материал
142		A34	Промежуточное соединение 102a
143		A35	Промежуточное соединение 103
188		A34	Промежуточное соединение 187
192		A34	Промежуточное соединение 191
194		A34	Промежуточное соединение 102b
198		A35	Промежуточное соединение 197
209		A34	Промежуточное соединение 208

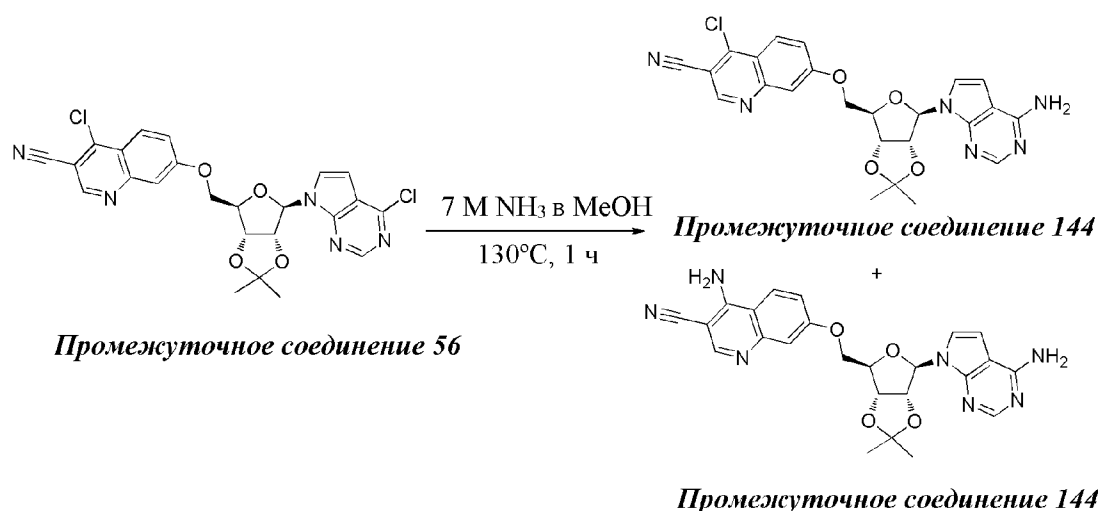
Пром. соед.	Структура	Ссылка	Исходный материал
226		A34	Промежуточное соединение 225
234		A35	Промежуточное соединение 233
265		A34	Промежуточное соединение 264
334		A34	Промежуточное соединение 333
462		A34	Промежуточное соединение 461
464		A34	Промежуточное соединение 463

Пром. соед.	Структура	Ссылка	Исходный материал
485		A34	Промежуточное соединение 484
496		A34	Промежуточное соединение 495
498		A34	Промежуточное соединение 497
500		A34	Промежуточное соединение 499
501		A34	Промежуточное соединение 497

Пром. соед.	Структура	Ссылка	Исходный материал
516		A34	Промежуточное соединение 515
518		A34	Промежуточное соединение 517
520		A34	Промежуточное соединение 519
522		A34	Промежуточное соединение 521
524		A34	Промежуточное соединение 523

Пример A36

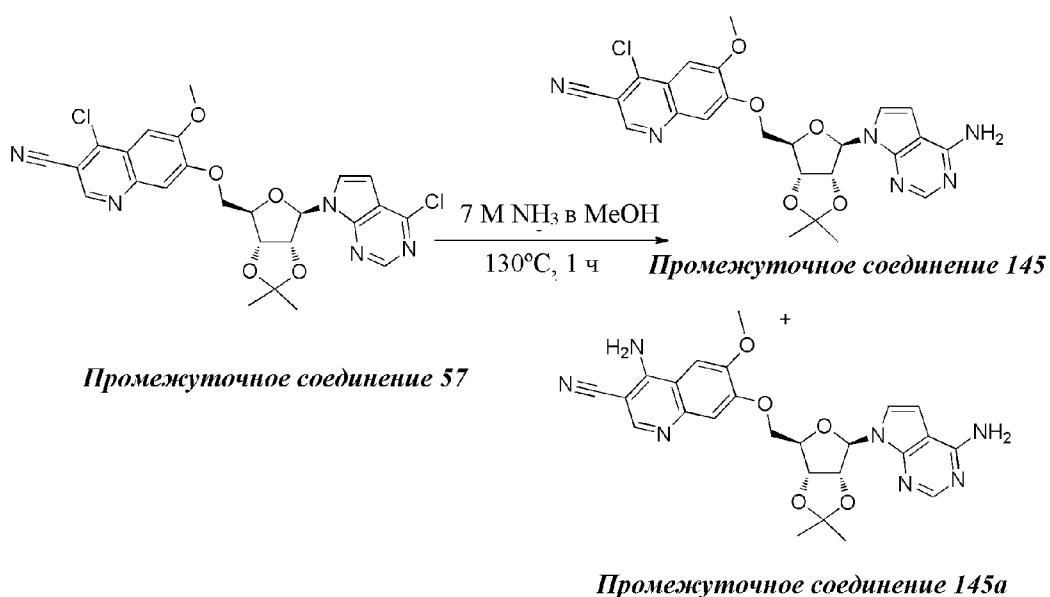
Получение **промежуточного соединения 144** и **144a**



Раствор **промежуточного соединения 56** (35,7 мг,  $\approx 0,0662$  ммоль) в 7М  $\text{NH}_3$  в MeOH (1 мл, 7 ммоль) перемешивали и нагревали при  $130^{\circ}\text{C}$  при помощи микроволнового излучения в течение 1 часа. Выпаривали растворители. Остатки очищали при помощи препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм,  $30 \times 150$  мм, подвижная фаза: 0,25% раствор  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  в воде,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ). Растворители из очищенных фракций выпаривали и совместно выпаривали с MeOH с получением **промежуточного соединения 144** (12,9 мг, выход 37%) и **промежуточного соединения 144a** (26,5 мг, 73%).

Пример А37

Получение **промежуточного соединения 145 и 145a**

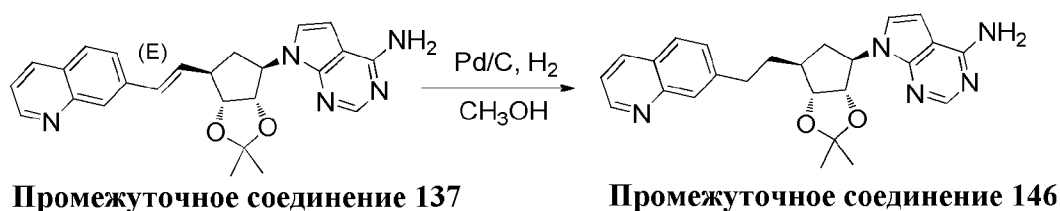


Раствор неочищенного **промежуточного соединения 57** (теоретически 2,36 ммоль) в 7М  $\text{NH}_3$  в MeOH (20 мл, 7 ммоль) перемешивали и

нагревали при 130°C при помощи микроволнового излучения в течение 2 часов. Выпаривали растворители. Остаток растворяли в DCM с MeOH и очищали на колонке с SiO<sub>2</sub>, тип Grace Reveleris SRC, 40 г, Si 40, на системе очистки Armen Spot II Ultimate (градиентное элюирование: DCM:MeOH от 100:0 до 20:80). Фракции, содержащие продукт, объединяли и удаляли растворители с получением неочищенного **промежуточного соединения 145** (0,64 г) и неочищенного **промежуточного соединения 145а** (0,13 г). Оба неочищенных промежуточных соединения использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Пример А38

Получение **промежуточного соединения 146**



В смесь **промежуточного соединения 137** (340 мг, теоретически 795 мкмоль) в MeOH (10,0 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10%) при 25°C. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували при помощи H<sub>2</sub> (несколько раз). Смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (15 фунтов/кв.дюйм) при 25°C в течение 5 часов. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC (колонка: Diamonsil 150\*20 мм, 5 мкм, подвижная фаза: от 15% MeCN в воде (0,225% муравьиной кислоты) до 45% MeCN в воде (0,225% муравьиной кислоты) скорость потока (мл/мин): 25 мл/мин). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и лиофилизировали. Остатки дополнительно очищали хиральной SFC (колонка: OD (250 мм\*30 мм, 10 мкм), подвижная фаза: сверхкритический CO<sub>2</sub>/EtOH+NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O (0,1%)=50/50, скорость потока: 80 мл/мин). **Промежуточное соединение 146** (130 мг, выход 38%) получали в виде белого твердого вещества.

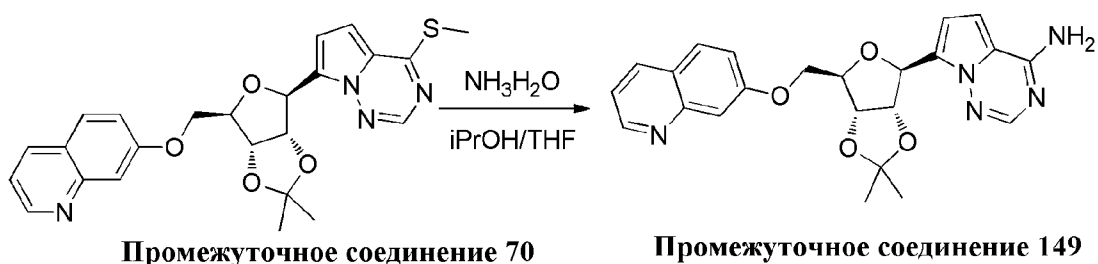
Нижеприведенные промежуточные соединения получали с помощью протокола реакции, аналогичного описанному для промежуточного соединения 146, используя соответствующие исходные материалы

(таблица 19).

Таблица 19

Пром. соедин.	Структура	Исходный материал
147		Промежуточное соединение 138
148		Промежуточное соединение 136

Пример А39

Получение **промежуточного соединения 149**

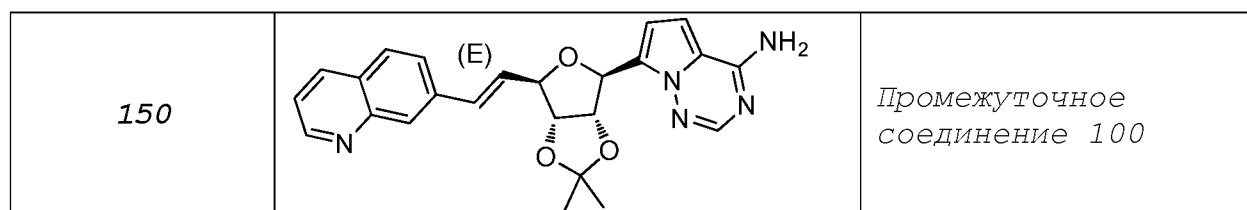
В раствор **промежуточного соединения 70** (360 мг,  $\approx 542$  мкмоль) в THF (3,00 мл) добавляли *i*PrOH (3,00 мл) и аммиак (28% в воде, 6,00 мл). Смесь перемешивали при 85°C в течение 72 часов в автоклаве. Растворитель удаляли и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование: MeOH/DCM от 0/100 до 4/96) с получением промежуточного соединения **149** в виде белого твердого вещества. (230 мг, выход 65%).

Промежуточное соединение в таблице 20 получали с помощью протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 149**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 20). Промежуточное соединение 150 получали в E-конфигурации.

Таблица 20

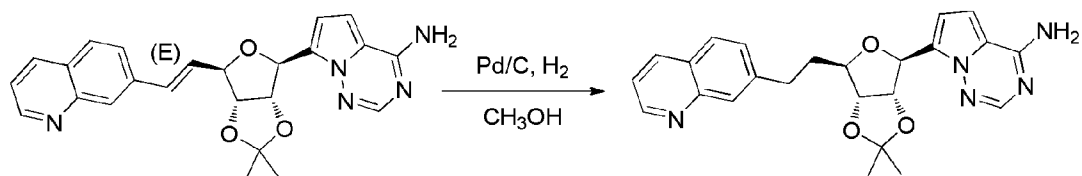
Пром. соедин.	Структура	Исходный материал
---------------	-----------	-------------------





Пример A40

Получение **промежуточного соединения 151**



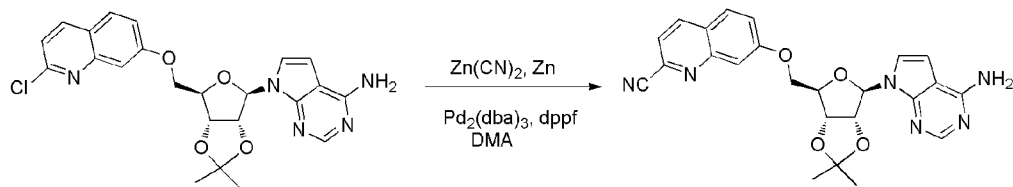
**Промежуточное соединение 150**

**Промежуточное соединение 151**

Суспензию **промежуточного соединения 150** (150 мг, 349 мкмоль) и Pd/C (80 мг, 10%) перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (15 фунтов/кв. дюйм) в течение 7 часов при 15°C. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **промежуточного соединения 151** в виде желтого твердого вещества (135 мг, выход 90%).

Пример A41

Получение **промежуточного соединения 152**

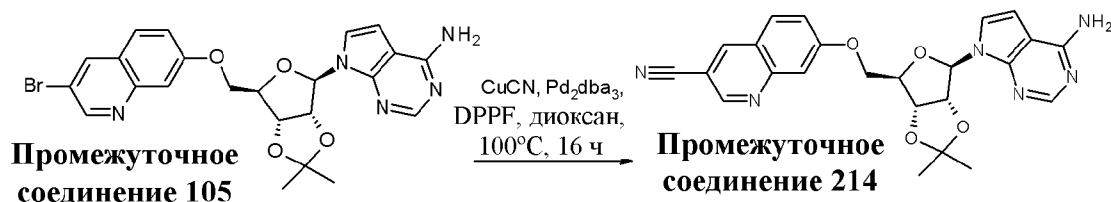


**Промежуточное соединение 119**

**Промежуточное соединение 152**

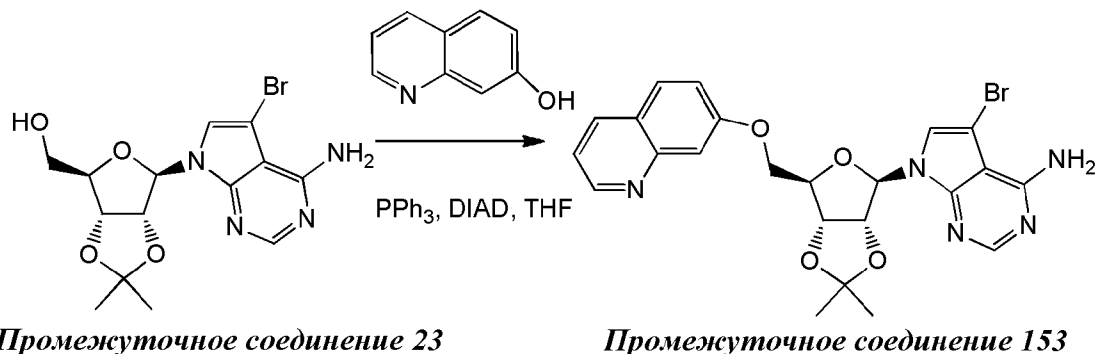
В раствор **промежуточного соединения 119** (550 мг, теоретически 1,18 ммоль) в DMA (20 мл) добавляли цианид цинка (410 мг, 3,49 ммоль), цинк (55 мг, 0,86 ммоль), трис (дибензилиденацетон)дипалладий (46 мг, 0,051 ммоль), 1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен (92 мг, 0,17 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Катализатор фильтровали и выпаривали растворитель. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (градиент элюента: EtOAc/петролейный эфир от 1/20 до 1/0). Растворитель выпаривали с получением **промежуточного соединения 152** в виде масла (450 мг, выход 70%).

Пример A56

Получение *промежуточного соединения 214*

Смесь *промежуточного соединения 105* (512 мг, 1 ммоль), CuCN (358,2 мг, 4 ммоль), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (92 мг, 0,1 ммоль) и DPPF (221,7 мг, 0,4 ммоль) в диоксане (6 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, выливали в воду и экстрагировали три раза этилацетатом. Органический слой дважды промывали водой. Органический слой сушили и выпаривали досуха. Остаток очищали препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в воде, CH<sub>3</sub>CN) с получением *промежуточного соединения 214* (363 мг, выход 79%).

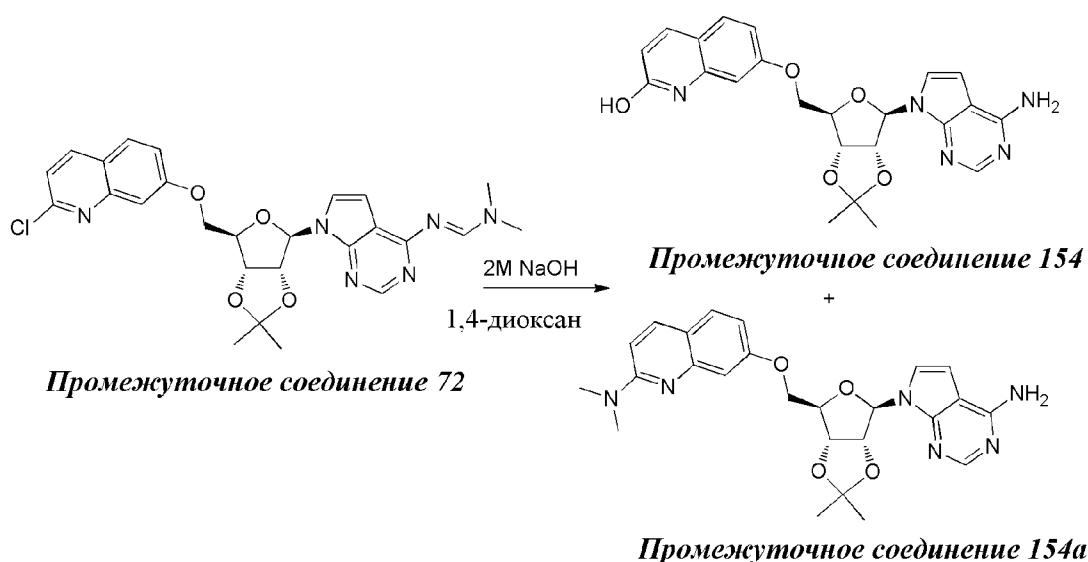
## Пример A42

Получение *промежуточного соединения 153*

Смесь *промежуточного соединения 23* (50 мг, теоретически 0,13 ммоль), 7-гидроксихинолина (22 мг, 0,156 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (53 мг, 0,26 ммоль) в сухом THF (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли по каплям DIAD (6,47 г, 32,037 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением неочищенного *промежуточного соединения 153*.

## Пример A43

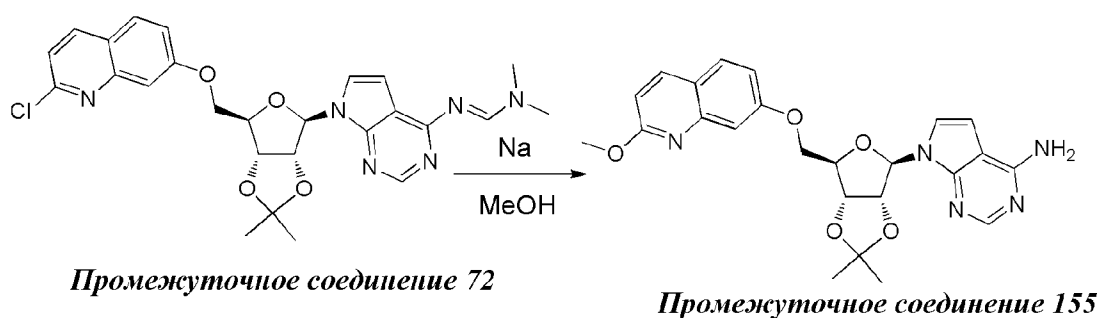
Получение *промежуточного соединения 154* и *промежуточного соединения 154a*



В раствор **промежуточного соединения 72** (1,0 г, 1,91 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 2М NaOH (10 мл, 20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 150°C в течение 1 часа в условиях микроволнового излучения. Смесь разбавляли водой (15 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Органическую фазу промывали солевым раствором (15 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюирование: EtOAc/MeOH 85/15). Требуемые фракции собирали и концентрировали с получением **промежуточного соединения 154** (359 мг белого твердого вещества, выход 41%) и **промежуточного соединения 154a** (300 мг, выход 32%).

Пример А44

Получение **промежуточного соединения 155**

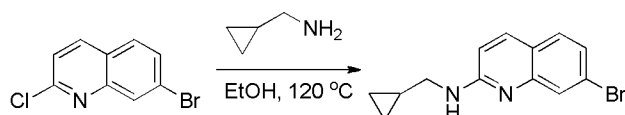


Натрий (440 мг, 19,1 ммоль) перемешивали в MeOH (25 мл) при комнатной температуре, пока натрий полностью не растворился. Затем в реакционную смесь добавляли **промежуточное соединение 72** (1,0 г, 1,91 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 72 часов. Смесь разбавляли DCM (100 мл),

промывали водой (10 мл), соевым раствором (10 мл). Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного **промежуточного соединения 155**, которое использовали как есть на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Пример А45

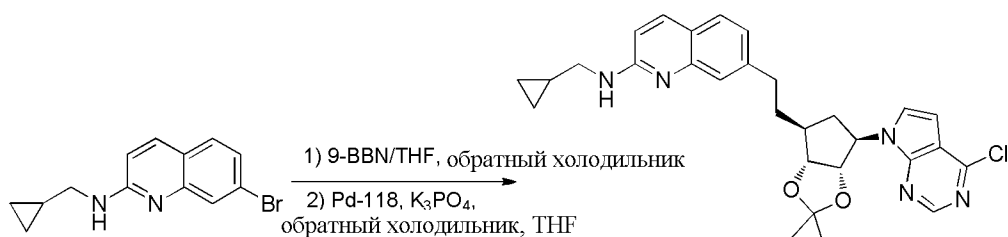
Получение **промежуточного соединения 157**



**Промежуточное соединение 157**

В герметично закупоренной пробирке перемешивали 7-бром-2-хлорхинолин (10,0 г, 41,2 ммоль) и циклопропилметиламин (18 мл) в EtOH (80 мл) при 120°C в течение ночи. Смесь выпаривали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 157** (15 г; неочищенное) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали как есть на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Получение **промежуточного соединения 159**



**Промежуточное соединение 157**

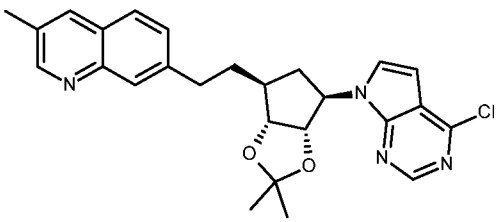
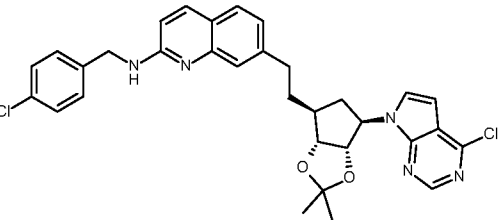
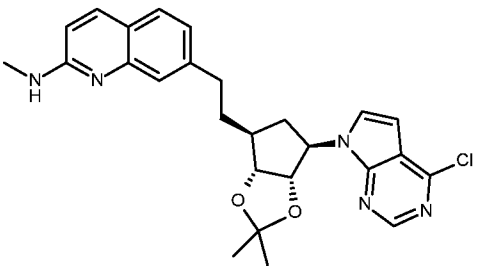
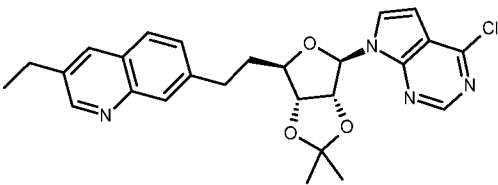
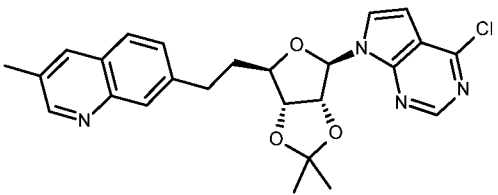
**Промежуточное соединение 159**

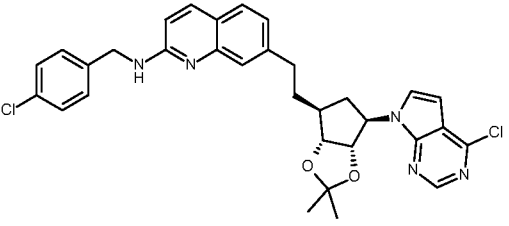
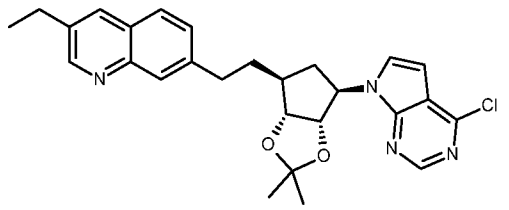
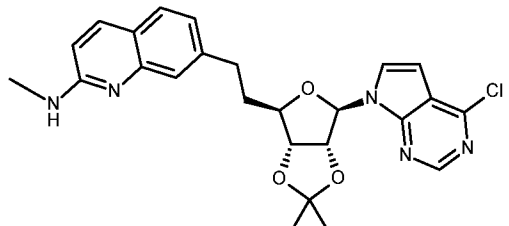
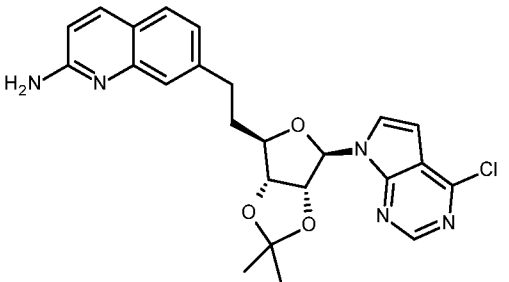
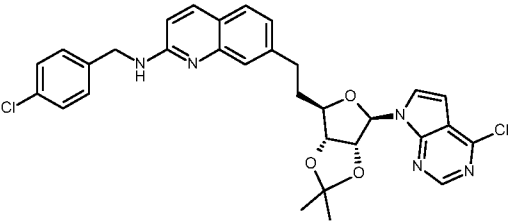
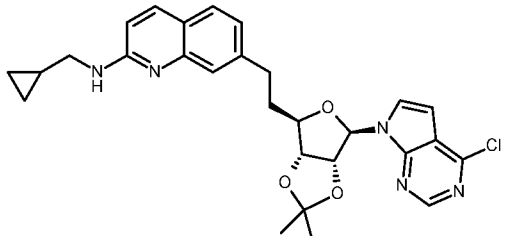
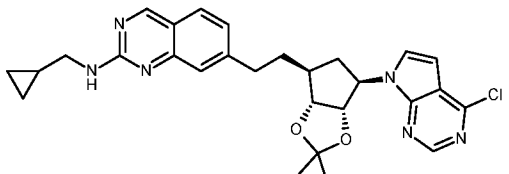
**Промежуточное соединение 38** (3,8 г, 11,9 ммоль) в 9-BBN (0,5 М в THF, 95,1 мл, 47,5 ммоль) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (7,56 г, 35,6 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл), а далее THF (150 мл), **промежуточное соединение 157** (4,4 г,  $\approx 13$  ммоль) и Pd-118 (155 мг, 0,24 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл), экстрагировали этилацетатом (150 мл), органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией

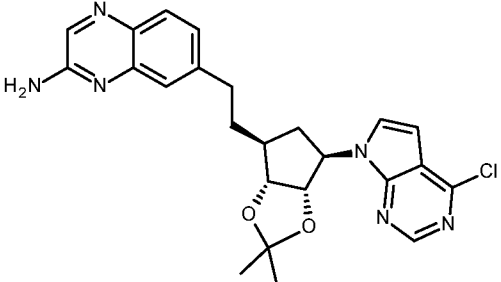
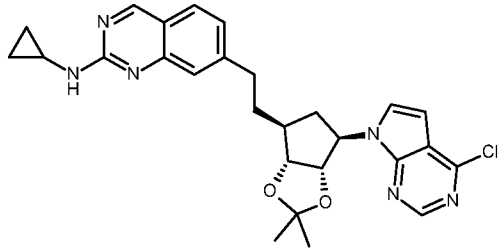
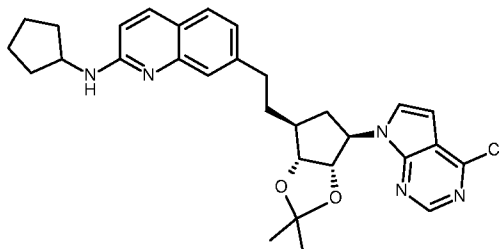
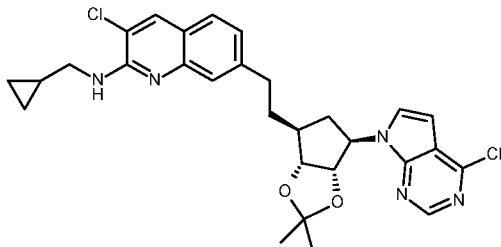
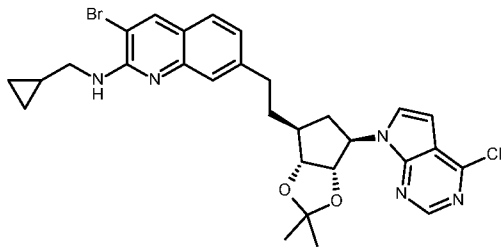
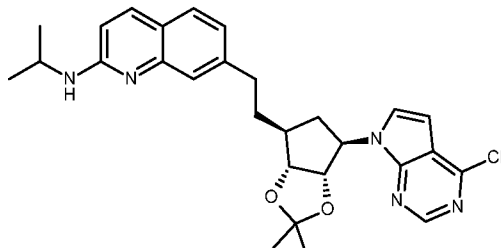
(этилацетат/петролейный эфир от 0/1 до 1/3) с получением **промежуточного соединения 159** (3,1 г, выход: 42,8%) в виде желтого масла.

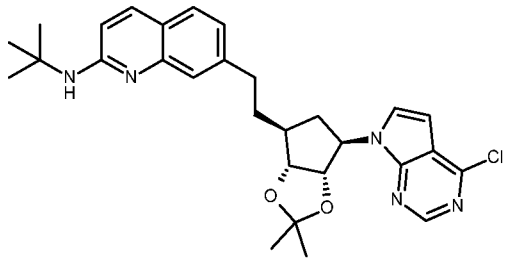
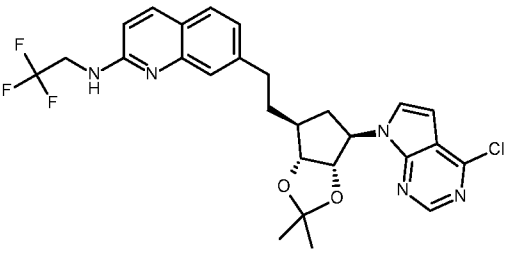
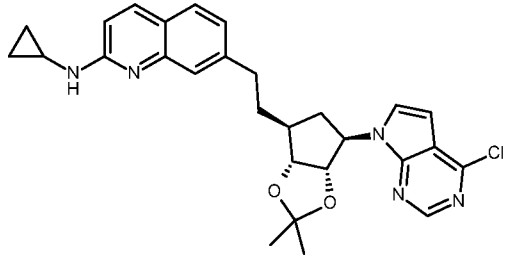
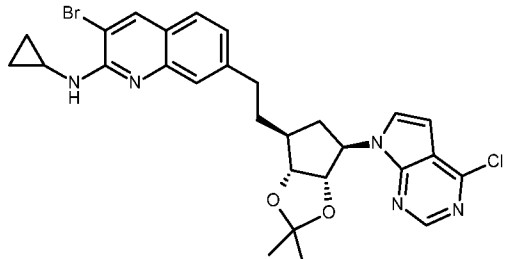
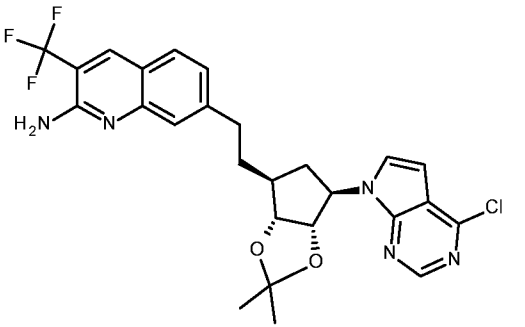
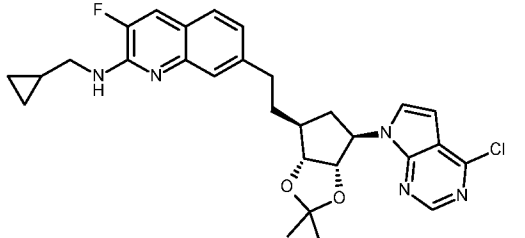
Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 159**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 29).

Таблица 29

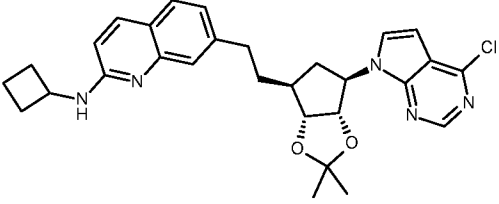
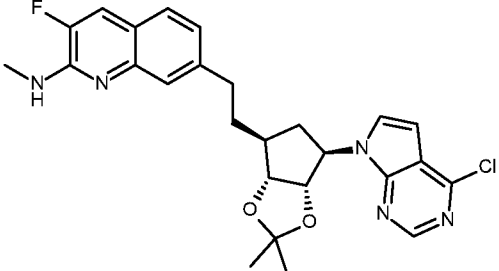
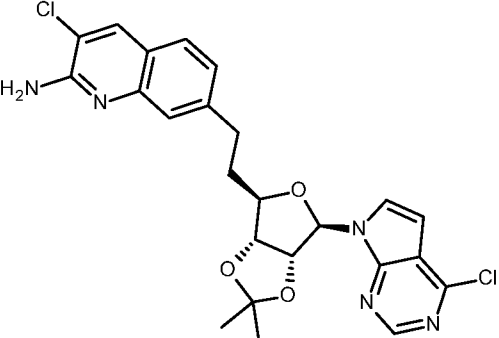
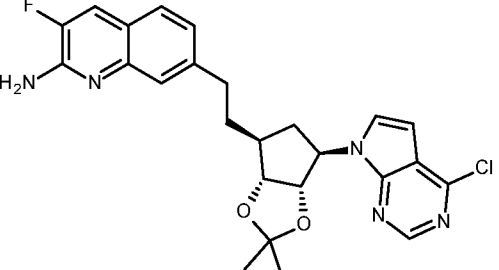
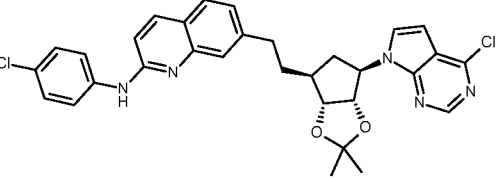
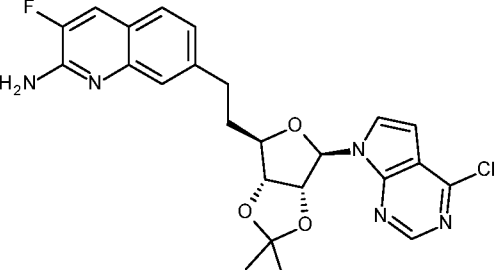
Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
242		a) Промежуточное соединение 38 b) 3-метил-7-бромхинолин
245		a) Промежуточное соединение 38 b) Промежуточное соединение 244
248		a) Промежуточное соединение 38 b) 7-бром-N-метил-2-хинолинамин
249		a) Промежуточное соединение 39 b) 7-бром-3-этилхинолин
251		a) Промежуточное соединение 39 b) 7-бром-3-метилхинолин

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
254		a) Промежуточное соединение 38 b) Промежуточное соединение 253
256		a) Промежуточное соединение 38 b) 7-бром-3-этилхинолин
259		a) Промежуточное соединение 39 b) 7-бром-N-метил-2-хинолинамин
266		a) Промежуточное соединение 39 b) 7-бром-2-хинолинамин
268		a) Промежуточное соединение 39 b) Промежуточное соединение 253
272		a) Промежуточное соединение 39 b) Промежуточное соединении157
277		a) Промежуточное соединение 38 b) Промежуточное соединение 276

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
281		a) Промежуточное соединение 38 b) Промежуточное соединение 280
288		a) Промежуточное соединение 38 b) Промежуточное соединение 287
291		a) Промежуточное соединение 38 b) Промежуточное соединение 290
294		a) Промежуточное соединение 38 b) Промежуточное соединение 293
297		a) Промежуточное соединение 38 b) Промежуточное соединение 296
300		a) Промежуточное соединение 38 b) Промежуточное соединение 299

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
303		a) Промежуточное соединение 38 b) Промежуточное соединение 302
306		a) Промежуточное соединение 38 b) Промежуточное соединение 305
309		a) Промежуточное соединение 38 b) Промежуточное соединение 308
312		a) Промежуточное соединение 38 b) Промежуточное соединение 311
315		a) Промежуточное соединение 38 b) Промежуточное соединение 314
318		a) Промежуточное соединение 38 b) Промежуточное соединение 317



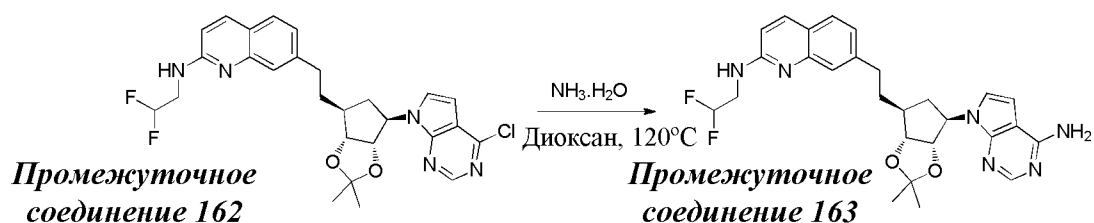
Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
321		a) Промежуточное соединение 38 b) Промежуточное соединение 320
324		a) Промежуточное соединение 38 b) Промежуточное соединение 323
327		a) Промежуточное соединение 39 b) Промежуточное соединение 326
330		a) Промежуточное соединение 38 b) Промежуточное соединение 329
336		a) Промежуточное соединение 38 b) Промежуточное соединение 335
473		a) Промежуточное соединение 39 b) Промежуточное соединение 329

Получение **промежуточного соединения 160**



течение 1 ч в атмосфере  $N_2$ . Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли  $K_3PO_4$  (995,6 мг, 4,7 ммоль) в  $H_2O$  (2 мл), а далее THF (20 мл), **промежуточное соединение 161** (538,7 мг,  $\approx 1,88$  ммоль) и Pd-118 (20,4 мг, 0,031 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь разбавляли  $H_2O$  (60 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл x2), объединенные органические фазы сушили над  $Na_2SO_4$ , затем фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией (соотношение этилацетат: петролейный эфир от 1:10 до 1:5) с получением **промежуточного соединения 162** (650 мг, выход: 68,1%) в виде желтого масла.

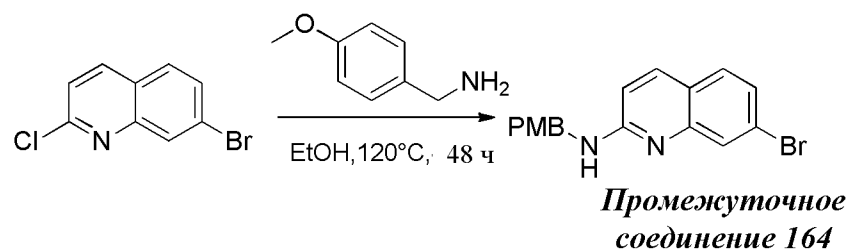
Получение **промежуточного соединения 163**



Реакцию проводили в герметично закупоренной пробирке. **Промежуточное соединение 162** (650 мг,  $\approx 1,06$  ммоль) добавляли к  $NH_3 \cdot H_2O$  (15 мл) и диоксану (10 мл) и перемешивали при  $120^\circ\text{C}$  в течение ночи. Смесь концентрировали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 163** (680 мг, выход: 97,9%).

Пример А47

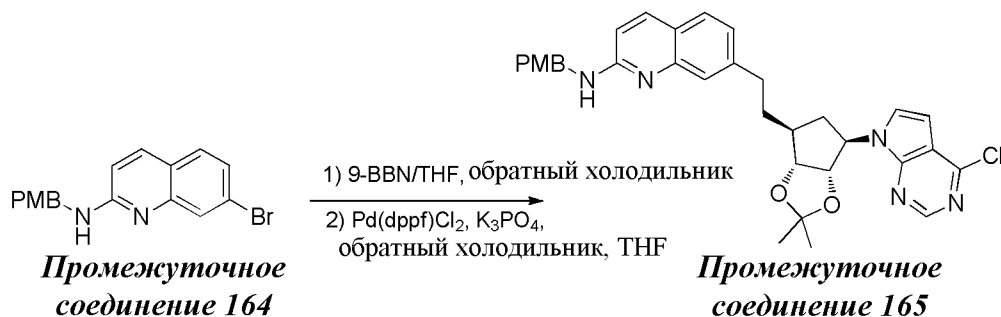
Получение **промежуточного соединения 164**



Смесь 7-бром-2-хлорхинолина (10 г, 41,24 ммоль) и 4-метоксибензиламина (11,3 г, 82,5 ммоль) в этаноле (40 мл) нагревали в герметично закупоренной пробирке при  $120^\circ\text{C}$  в течение 72 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (градиент элюента:  $CH_2Cl_2$ /петролейный эфир от 1/10 до 1/0) с получением требуемого продукта -

**промежуточного соединения 164** (13 г, 82% выход) в виде белого твердого вещества.

Получение **промежуточного соединения 165**

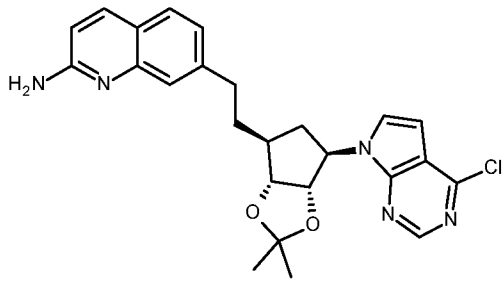
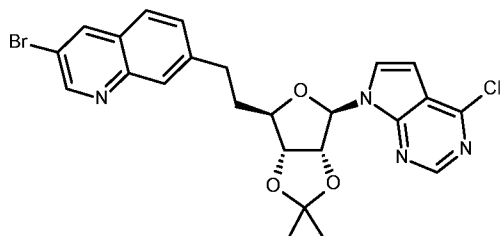
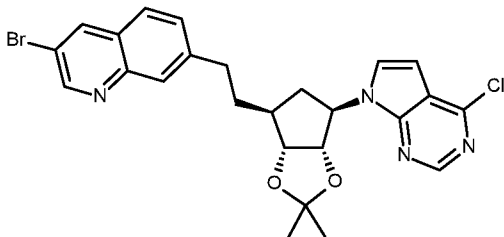
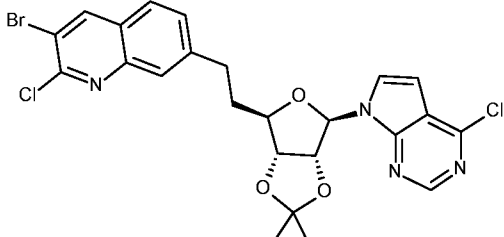
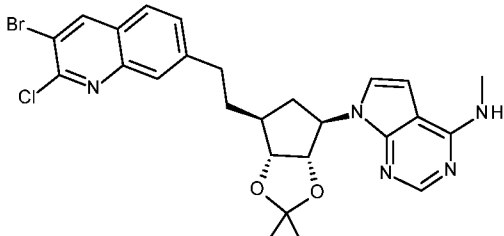
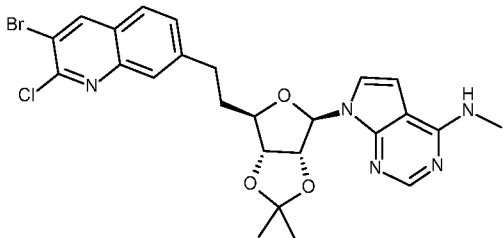


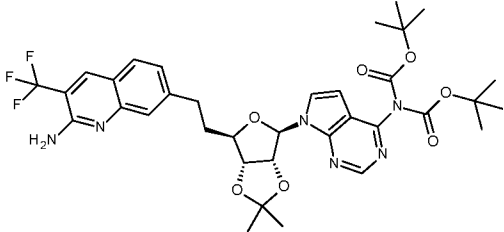
Смесь **промежуточного соединения 38** (2 г, 5,0 ммоль) в 9-BBN (50,0 мл, 25,0 ммоль, 0,5М в THF) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3,18 мг, 15,0 ммоль) в H<sub>2</sub>O (10 мл), а затем THF (20 мл), **промежуточное соединение 164** (2,58 мг, ≈7,50 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (163,0 мг, 0,25 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате (40 мл), промывали водой (6 мл), соевым раствором (6 мл). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Его очищали колоночной хроматографией (градиент элюента: этилацетат/петролейный эфир от 1/10 до 1/1). Требуемые фракции собирали и концентрировали с получением продукта - **промежуточного соединения 165** в виде твердого вещества (2 г, выход 52,4%).

Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 165**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 30).

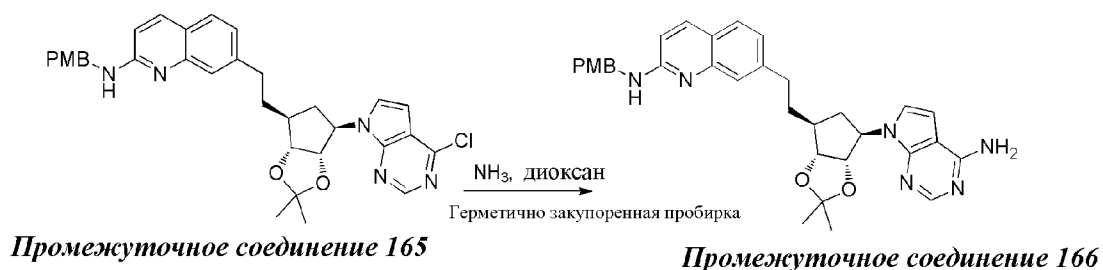
Таблица 30

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
-------------	-----------	--------------------

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
237		<p>a) Промежуточное соединение 38 b) 2-амино-7-бромхинолин</p>
238		<p>a) Промежуточное соединение 39 b) 3-бром-7-йодхинолин</p>
260		<p>a) Промежуточное соединение 38 b) 3-бром-7-йодхинолин</p>
482		<p>a) Промежуточное соединение 39 b) Промежуточное соединение 175</p>
488		<p>a) Промежуточное соединение 487 b) Промежуточное соединение 175</p>
491		<p>a) Промежуточное соединение 490 b) Промежуточное соединение 175</p>

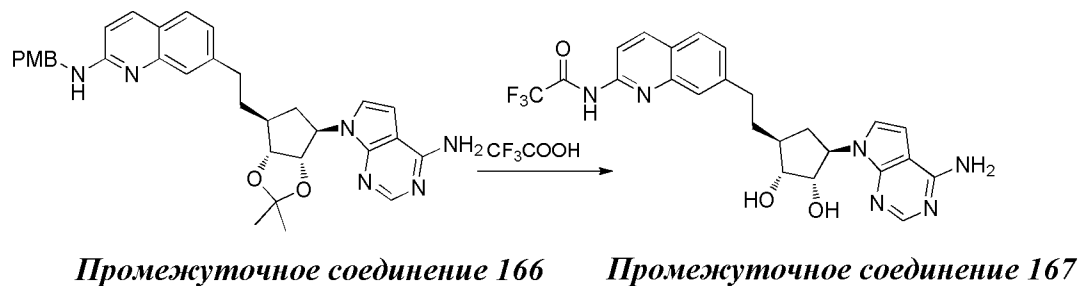
Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
514		a) Промежуточное соединение 513 b) Промежуточное соединение 314

Получение **промежуточного соединения 166**



В герметично закупоренной пробирке нагревали смесь **промежуточного соединения 165** (500 мг,  $\approx 0,655$  ммоль) и  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (10 мл) в диоксане (10 мл) при  $120^\circ\text{C}$  в течение 14 ч. Эту реакционную смесь выпаривали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 166** (400 мг, выход 93,5%) в виде масла.

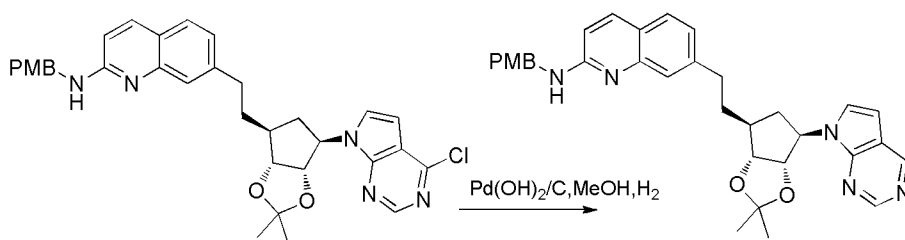
Получение **промежуточного соединения 167**



Смесь **промежуточного соединения 166** (340 мг,  $\approx 0,52$  ммоль) в  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (5 мл) перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь выпаривали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 167** в виде неочищенного продукта (300 мг, выход 85,9%).

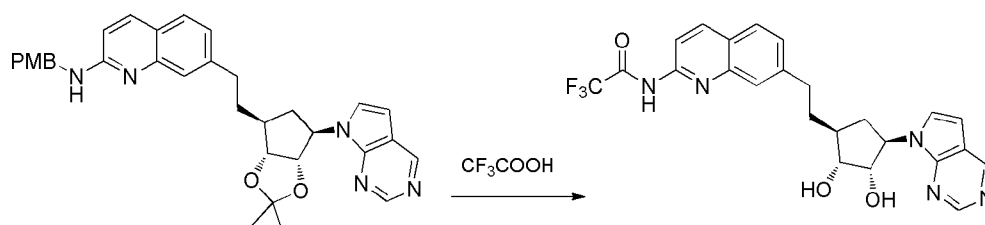
Пример А48

Получение **промежуточного соединения 168**

**Промежуточное соединение 165****Промежуточное соединение 168**

**Промежуточное соединение 165** (300 мг,  $\approx 0,39$  ммоль) растворяли в EtOH (20 мл) и этилацетате (4 мл) и гидрировали под 1 атм.  $H_2$  на  $Pd(OH)_2/C$  (30 мг) в течение 7 часов. Смесь фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 168** в виде неочищенного продукта (200 мг, выход 70,6%).

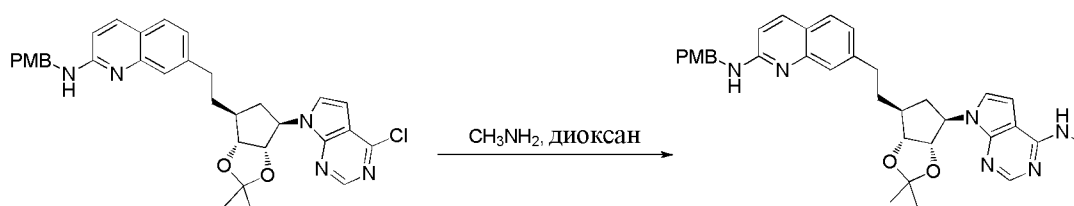
Получение **промежуточного соединения 169**

**Промежуточное соединение 168****Промежуточное соединение 169**

Смесь **промежуточного соединения 168** (200 мг,  $\approx 0,278$  ммоль) в  $CF_3COOH$  (5 мл) перемешивали при  $60^\circ C$  в течение 1 ч. Смесь выпаривали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 169** в виде неочищенного продукта (120 мг, выход 89,0%).

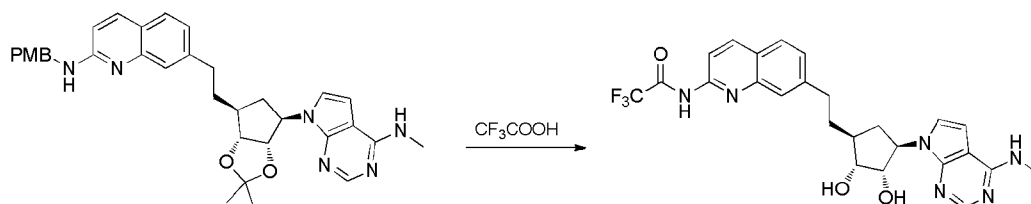
Пример А49

Получение **промежуточного соединения 170**

**Промежуточное соединение 165****Промежуточное соединение 170**

В герметично закупоренной пробирке перемешивали смесь **промежуточного соединения 165** (310 мг,  $\approx 0,406$  ммоль) и  $CH_3NH_2/H_2O$  (5 мл) в диоксане (5 мл) при  $120^\circ C$  в течение 14 ч. Эту смесь выпаривали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 170** (200 мг, выход 80,1%) в виде неочищенного продукта.

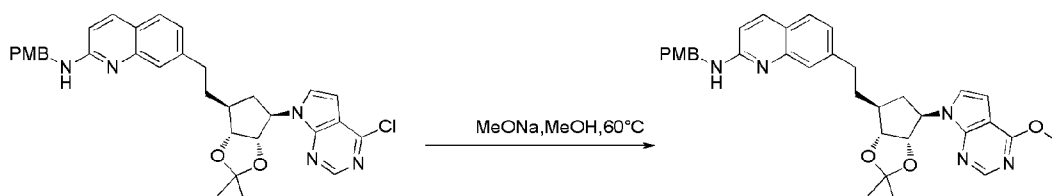
Получение **промежуточного соединения 171**

*Промежуточное соединение 170**Промежуточное соединение 171*

Смесь **промежуточного соединения 170** (200 мг,  $\approx 0,325$  ммоль) в  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (5 мл) перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь выпаривали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 171** (160 мг, выход 84,0%) в виде неочищенного продукта.

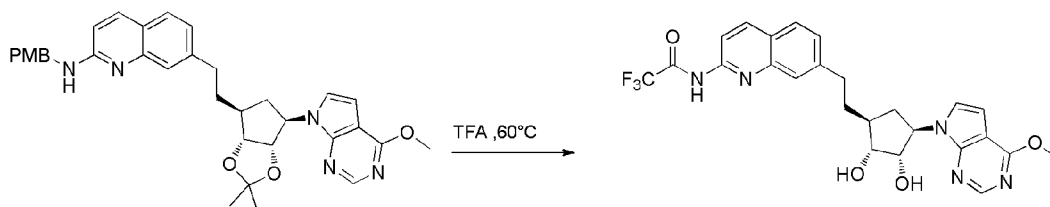
Пример А50

Получение **промежуточного соединения 172**

*Промежуточное соединение 165**Промежуточное соединение 172*

Смесь **промежуточного соединения 165** (300 мг, 0,393 ммоль) и метоксида натрия (63,7 мг, 1,18 ммоль) в метаноле (10 мл) нагревали с обратным холодильником при  $60^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. Смесь выпаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Добавляли воду (10 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2), органические слои объединяли и выпаривали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 172** (200 мг, выход 71,8%) в виде неочищенного продукта.

Получение **промежуточного соединения 173**

*Промежуточное соединение 172**Промежуточное соединение 173*

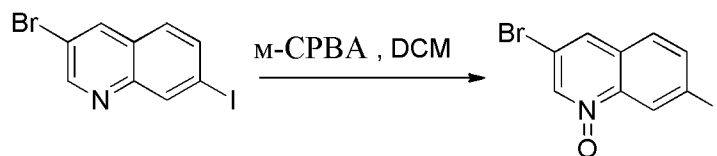
Смесь **промежуточного соединения 172** (200 мг,  $\approx 0,282$  ммоль) в TFA (5 мл) перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь выпаривали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 173** (250 мг,



выход 85,3%) в виде неочищенного продукта.

Пример А51

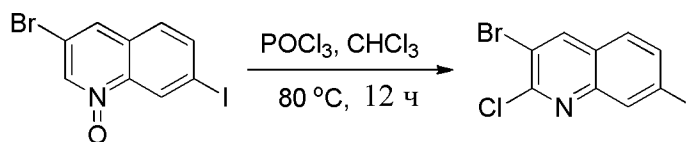
Получение **промежуточного соединения 174**



**Промежуточное соединение 174**

**3-Бром-7-йодхинолин** (5,99 г, 17,7 ммоль) растворяли в дихлорметане (60 мл), затем добавляли порциями *m*-CPBA (4,57 г, 26,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (40 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (pH до 6-7), затем экстрагировали дихлорметаном (50 мл  $\times 3$ ). Органическую фазу промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колонки на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 1/1) с получением требуемого продукта - **промежуточного соединения 174** (1,9 г, выход 14,1%) в виде желтого твердого вещества.

Получение **промежуточного соединения 175**

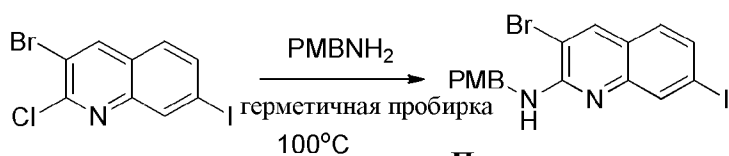


**Промежуточное соединение 174**

**Промежуточное соединение 175**

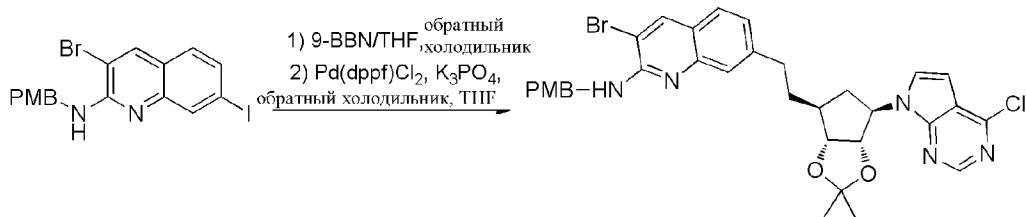
В раствор **промежуточного соединения 174** (2,9 г, 8,29 ммоль) в хлороформе (60 мл) добавляли фосфорилтрихлорид (8,3 г, 54,1 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (элюент: петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 1/1). Требуемые фракции собирали и концентрировали с получением продукта - **промежуточного соединения 175** (1,3 г, выход 41,5%) в виде белого твердого вещества.

Получение **промежуточного соединения 176**

**Промежуточное соединение 175****Промежуточное соединение 176**

4-Метоксибензиламин (1,34 г, 9,78 ммоль) добавляли в смесь **промежуточного соединения 175** (0,8 г,  $\approx$ 1,95 ммоль) в этаноле (10 мл). Смесь нагревали в герметично закупоренной пробирке при 100°C в течение 12 ч. Смесь выпаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Его очищали колоночной хроматографией (градиент элюента: этилацетат/петролейный эфир от 0/1 до 1/10). Требуемые фракции собирали и концентрировали с получением продукта – **промежуточного соединения 176** (600 мг, выход 51,6%) в виде масла.

Получение **промежуточного соединения 177**

**Промежуточное соединение 176****Промежуточное соединение 177**

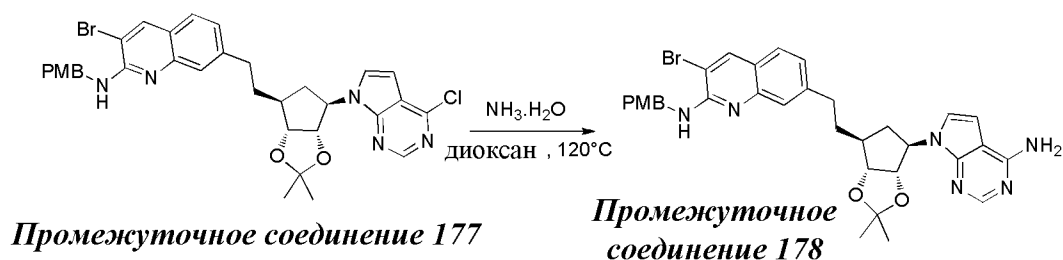
Смесь **промежуточного соединения 38** (44 мг, 0,138 ммоль) в 9-BBN (1,3 мл, 0,69 ммоль, 0,5М в THF) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (87 мг, 0,413 ммоль) в H<sub>2</sub>O (1 мл), а далее THF (5 мл), **промежуточное соединение 176** (122,727 мг,  $\approx$ 0,206 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (4,48 мг, 0,007 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате (40 мл), промывали водой (6 мл), соевым раствором (6 мл). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением **фракции 1 в виде неочищенного промежуточного соединения 177** (120 мг, выход 71,5%).

Смесь **промежуточного соединения 38** (233,7 мг, 0,73 ммоль) в 9-BBN (7,31 мл, 3,65 ммоль, 0,5М в THF) нагревали с обратным

холодильником в течение 1 ч в атмосфере  $N_2$ . Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли  $K_3PO_4$  (87 мг, 0,413 ммоль) в  $H_2O$  (1 мл), а далее THF (5 мл), **промежуточное соединение 176** (478 мг,  $\approx 0,80$  ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (23,8 мг, 0,037 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате (40 мл), промывали водой (6 мл), соевым раствором (6 мл). Органическую фазу сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением **фракции 2 в виде неочищенного промежуточного соединения 177** (600 мг, выход 63,1%).

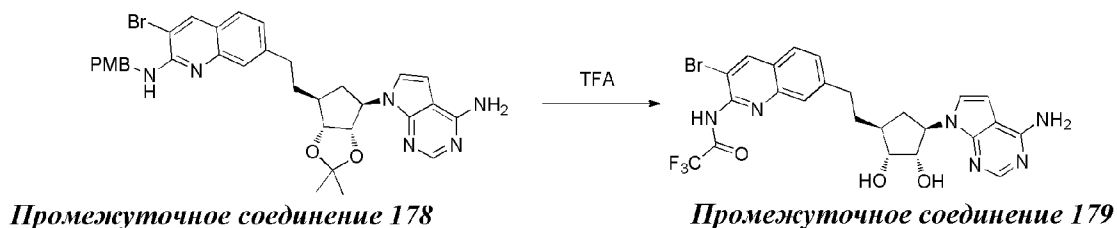
Две фракции объединяли и очищали колоночной хроматографией (градиент элюента: этилацетат/петролейный эфир от 1/10 до 1/1). Требуемые фракции собирали и концентрировали с получением **промежуточного соединения 177** (300 мг, выход 61,0%) в виде твердого вещества.

Получение **промежуточного соединения 178**



Смесь **промежуточного соединения 177** (300 мг,  $\approx 0,446$  ммоль) и  $NH_3 \cdot H_2O$  (10 мл) в диоксане (10 мл) перемешивали в герметично закупоренной пробирке при  $120^\circ C$  в течение 14 ч. Эту реакционную смесь выпаривали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 178** (250 мг, выход 87,1%) в виде масла.

Получение **промежуточного соединения 179**

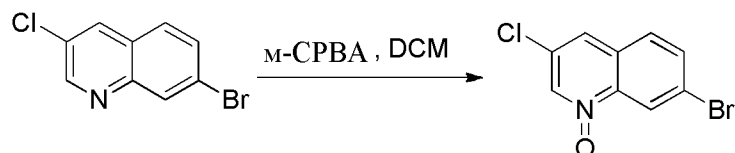


Смесь **промежуточного соединения 178** (250 мг,  $\approx 0,388$  ммоль) в TFA (5 мл) перемешивали при  $50^\circ C$  в течение 1 ч. Смесь выпаривали под

вакуумом с получением **промежуточного соединения 179** (350 мг, выход 63,4%) в виде масла.

Пример А52

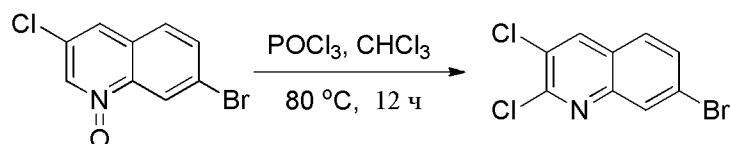
Получение **промежуточного соединения 180**



**Промежуточное соединение 180**

**3-Хлор-7-бромхинолин** (10 г, 41,2 ммоль) растворяли в дихлорметане (150 мл). Затем добавляли порциями *m*-CPBA (7,83 г, 45,3 ммоль). Смесь перемешивали при 35°C в течение 16 часов. Смесь выливали в насыщенный водный раствор Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Затем смесь промывали насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (50 мл x2) и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл x2). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Белое твердое вещество осаждали и фильтровали с получением **промежуточного соединения 180** (10 г, выход 78,8%) в виде желтого твердого вещества.

Получение **промежуточного соединения 181**

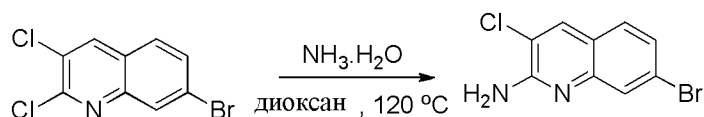


**Промежуточное соединение 180**      **Промежуточное соединение 181**

В раствор **промежуточного соединения 180** (6 г, 23,2 ммоль) в хлороформе (30 мл) добавляли фосфорилтрихлорид (18,8 г, 122,5 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Смесь медленно выливали в воду. Затем в смесь добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> для изменения pH до приблизительно 7.

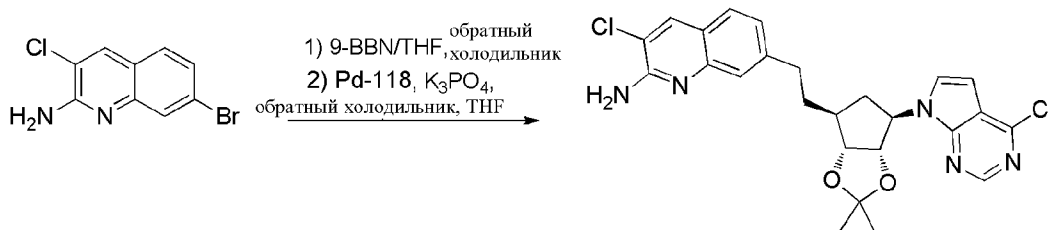
Смесь экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл x2) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую фазу концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (элюент: петролейный эфир/этилацетат=от 1/0 до 4/1). Требуемые фракции собирали и концентрировали с получением **промежуточного соединения 181** (5 г, выход 72,3%).

Получение **промежуточного соединения 182**

**Промежуточное соединение 181****Промежуточное соединение 182**

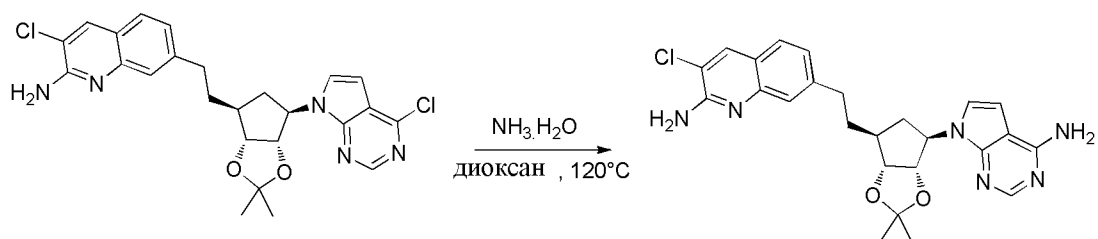
В  $\text{NH}_3$  в  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и диоксане (15 мл) добавляли **промежуточное соединение 181** (1 г, 3,6 ммоль). Смесь нагревали в герметично закупоренной пробирке при  $120^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент элюента: этилацетат/петролейный эфир от 0/1 до 1/3). Требуемые фракции собирали и концентрировали с получением продукта – **промежуточного соединения 182** (650 мг, выход 69,2%) в виде розового твердого вещества.

Получение **промежуточного соединения 183**

**Промежуточное соединение 182****Промежуточное соединение 183**

Смесь **промежуточного соединения 38** (100 мг, 0,313 ммоль) в 9-BBN (2,19 мл, 1,09 ммоль, 0,5 М в THF) нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (199 мг, 0,938 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (2 мл), а далее THF (8 мл), **промежуточное соединение 182** (88,6 мг, 0,344 ммоль) и Pd-118 (26,48 мг, 0,407 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в воде, экстрагировали этилацетатом (20×2 мл) и промывали солевым раствором (10 ×2 мл). Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент элюента: этилацетат/петролейный эфир от 0/1 до 1/3). Требуемые фракции собирали и концентрировали с получением **промежуточного соединения 183** (100 мг, выход 55,4%).

Получение **промежуточного соединения 184**

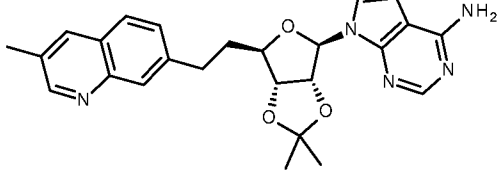
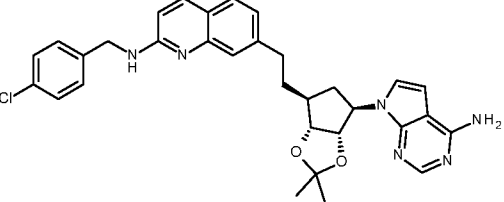
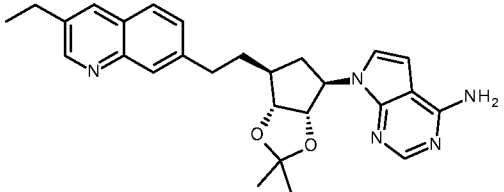
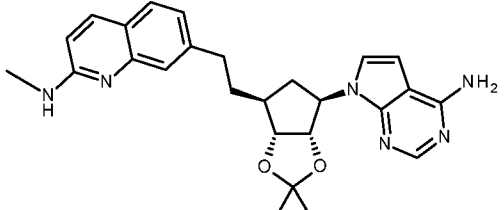
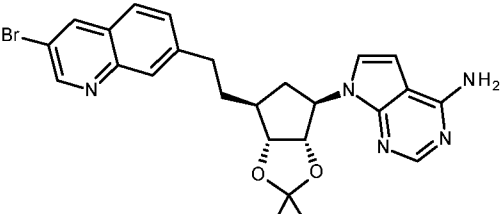
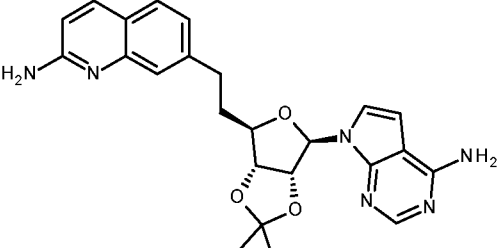
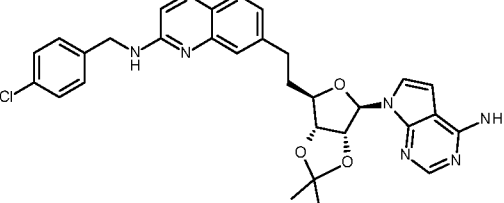
*Промежуточное соединение 183**Промежуточное соединение 184*

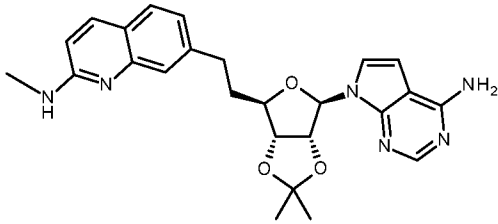
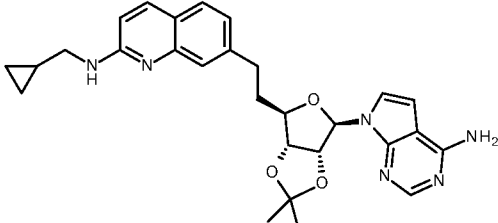
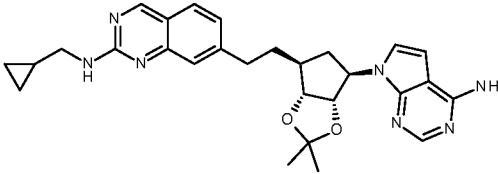
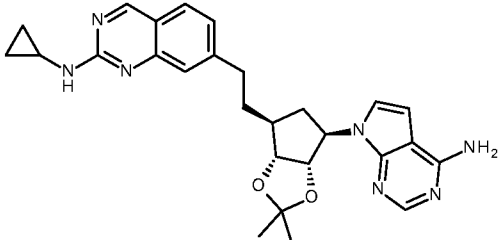
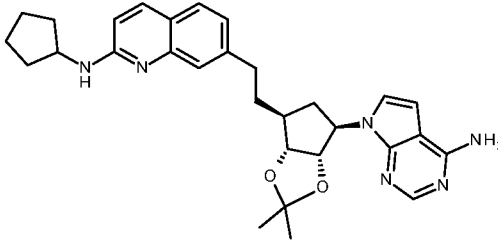
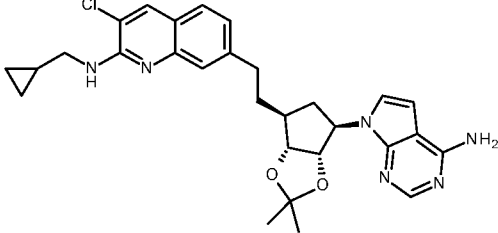
В герметично закупоренной пробирке нагревали смесь **промежуточного соединения 183** (800 мг,  $\approx 1,605$  ммоль) и  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (10 мл) в диоксане (10 мл) при  $120^\circ\text{C}$  в течение 48 ч. Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (30 мл  $\times$  3). Органическую фазу концентрировали с получением **промежуточного соединения 184** (800 мг, выход 90%).

Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 184**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 31).

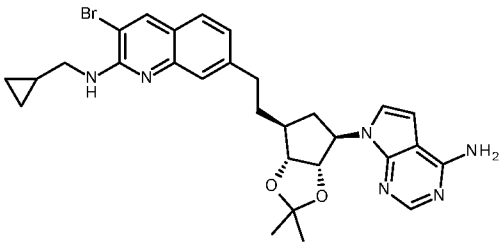
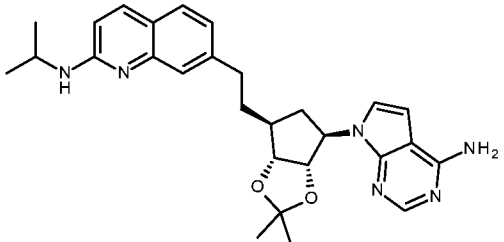
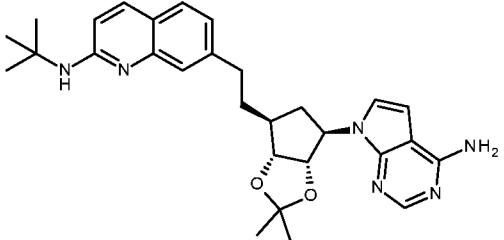
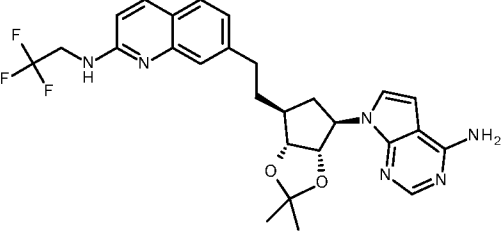
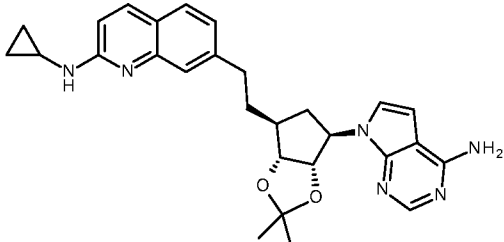
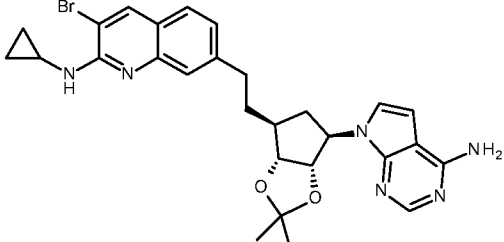
Таблица 31

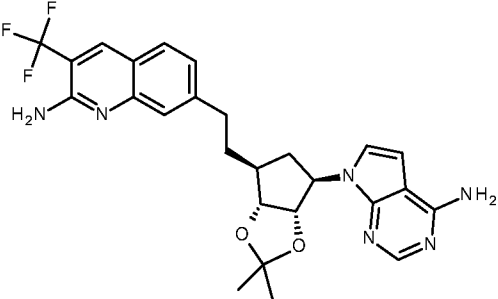
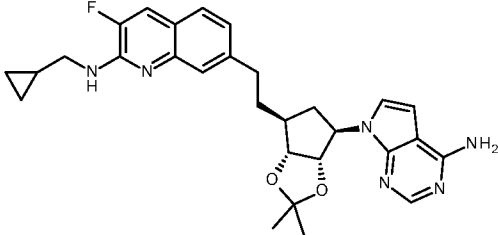
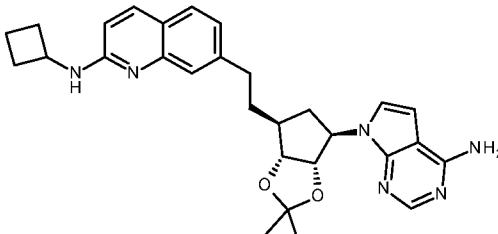
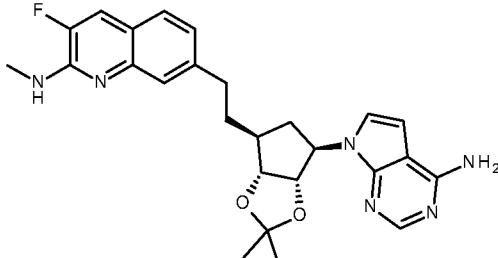
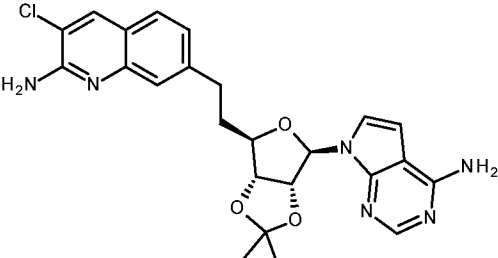
Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
239		<i>Промежуточное соединение 238</i>
243		<i>Промежуточное соединение 242</i>
250		<i>Промежуточное соединение 249</i>

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
252		<i>Промежуточное соединение 251</i>
255		<i>Промежуточное соединение 254</i>
257		<i>Промежуточное соединение 256</i>
258		<i>Промежуточное соединение 248</i>
261		<i>Промежуточное соединение 260</i>
267		<i>Промежуточное соединение 266</i>
269		<i>Промежуточное соединение 268</i>

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
271		Промежуточное соединение 259
273		Промежуточное соединение 272
278		Промежуточное соединение 277
289		Промежуточное соединение 288
292		Промежуточное соединение 291
295		Промежуточное соединение 294



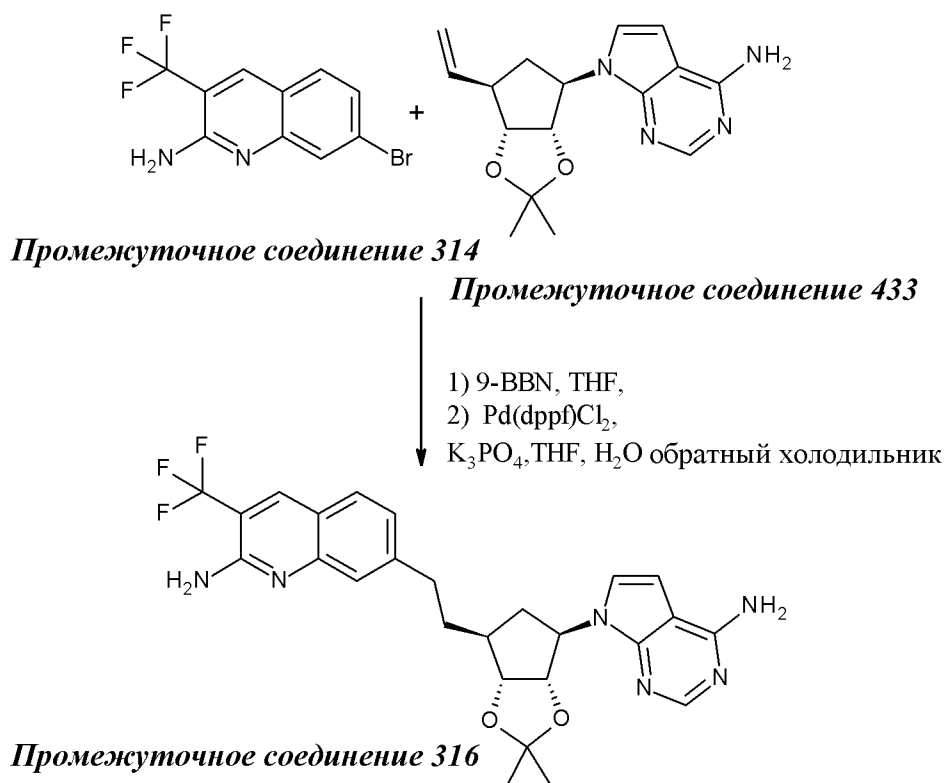
Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
298		Промежуточное соединение 297
301		Промежуточное соединение 300
304		Промежуточное соединение 303
307		Промежуточное соединение 306
310		Промежуточное соединение 309
313		Промежуточное соединение 312

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
316		Промежуточное соединение 315
319		Промежуточное соединение 318
322		Промежуточное соединение 321
325		Промежуточное соединение 324
328		Промежуточное соединение 327

Пром. соедин.	Структура	Исходные материалы
331		Промежуточное соединение 330
337		Промежуточное соединение 336
483		Промежуточное соединение 482

Пример А57

Получение **промежуточного соединения 316**

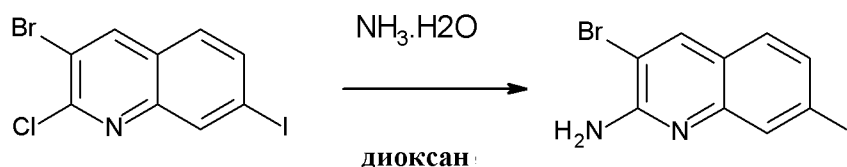


**Промежуточное соединение 433** (10,8 г, 35,96 ммоль) растворяли в 60 мл THF, добавляли 9-BBN 0,5 М в THF (226,5 мл, 113,2 ммоль))

и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Добавляли  $K_3PO_4$  (38,1 г, 179,78 ммоль) в 65 мл воды и реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 30 мин. Добавляли **промежуточное соединение 314** (10,46 г, 35,96 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(ii) и реакционную смесь дегазировали. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 60°C и обеспечивали ее охлаждение до комнатной температуры в течение ночи. В реакционную смесь добавляли EtOAc, органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над  $MgSO_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток очищали нормально-фазовой HPLC (неподвижная фаза: тип силикагеля: 60A 25\_40μм (Merck), подвижная фаза: градиент от 95% дихлорметана, 5% метанола до 90% дихлорметана, 10% метанола). Требуемые фракции собирали и выпаривали. Остаток повторно очищали нормально-фазовой HPLC (неподвижная фаза: тип силикагеля 60A 25\_40 мкм (Merck), подвижная фаза: изократические 95% этилацетата и 5% этанола) с получением **промежуточного соединения 316** (7,9 г, выход 43%).

Пример A99

Получение **промежуточного соединения 528**

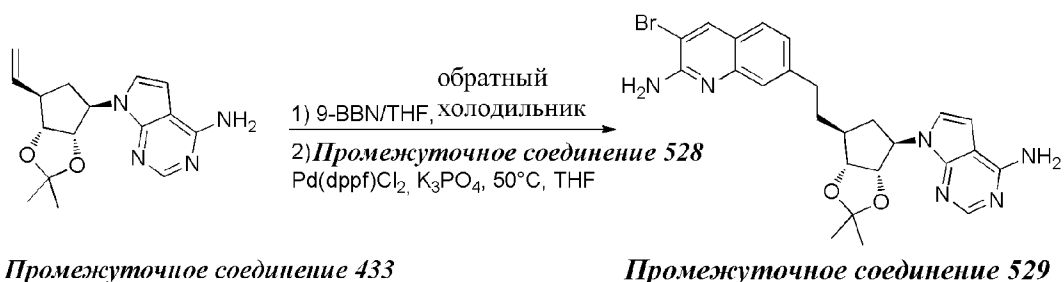


**Промежуточное соединение 175**

**Промежуточное соединение 528**

**Промежуточное соединение 175** (630 мг, 1,71 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл). Затем добавляли  $NH_3 \cdot H_2O$  (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 24 часов в герметично закупоренной пробирке. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили над  $Na_2SO_4$  и растворитель выпаривали с получением **промежуточного соединения 528** (380 мг, выход 62%) в виде твердого вещества.

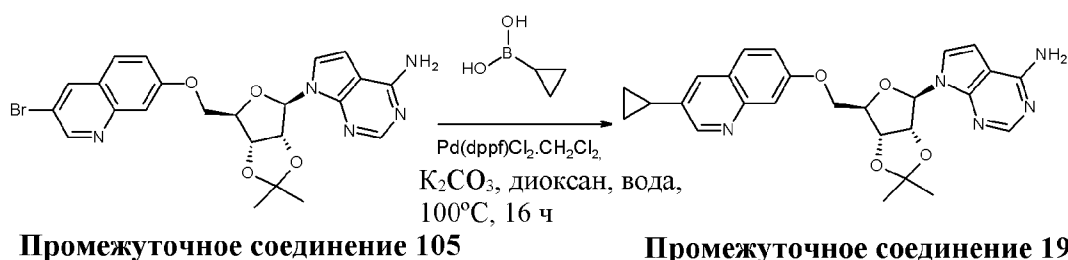
Получение **промежуточного соединения 529**



Смесь **промежуточного соединения 433** (22 г, 72,7 ммоль) в 9-BBN/THF (0,5 М раствор в THF, 585 мл, 292,3 ммоль) перемешивали при 50°C в течение 1 часа в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (77,6 г, 365,6 ммоль) и H<sub>2</sub>O (80 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа, затем добавляли THF (95 мл), **промежуточное соединение 528** (22,9 г, 65,8 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4,77 г, 7,30 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате (120 мл). Органический слой промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (соотношение от петролейный эфир/этилацетат 1/1 до петролейный эфир/этилацетат 0/1). Собирали чистые фракции и растворитель выпаривали под вакуумом с получением 23,5 г **промежуточного соединения 529**.

Пример А53

Получение **промежуточного соединения 193**



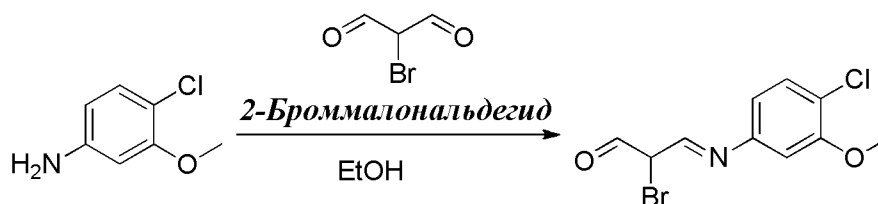
В раствор **промежуточного соединения 105** (256 мг, 0,5 ммоль) и циклопропилбориновой кислоты (107,5 мг, 1,25 ммоль) в диоксане (3 мл) при к.т. добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (41 мг, 0,05 ммоль). Азот продували через реакционную смесь в течение одной минуты, а затем добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (174 мг, 1,25 ммоль) и воду (0,2 мл) и снова продували азот через реакционную смесь в течение одной

минуты. Реакционную смесь нагревали в закрытом сосуде до 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через дикалит и выпаривали досуха. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в воде, CH<sub>3</sub>CN) с получением **промежуточного соединения 193** (110 мг, 46,5%).

Пример А58

### Стадия 1

Получение **промежуточного соединения 434**



**4-хлор-3-метоксианилин**

**Промежуточное соединение 434**

**2-Броммалональдегид** (2,1 г, 13,96 ммоль) добавляли порциями в раствор **4-хлор-3-метоксианилина** (2,0 г, 12,69 ммоль) в EtOH (100 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч смесь концентрировали с получением **промежуточного соединения 434** (4,0 г, выход 69,5%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

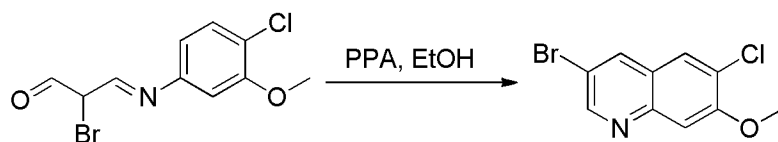
Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 434**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 32).

Таблица 32

Промежуточные соединения	Структура	Исходные материалы
435		a) 2-хлор-3-метоксианилин b) 2-броммалональдегид
436		a) 4-фтор-3-метоксианилин b) 2-броммалональдегид

### Стадия 2

Получение **промежуточного соединения 437**



**Промежуточное соединение 434**    **Промежуточное соединение 437**

Реакцию выполняли дважды.

Смесь **промежуточного соединения 434** (1,0 г, 3,44 ммоль) и **PPA** (1,0 г) в EtOH (20 мл) нагревали при 95°C в течение 1 ч в реакционной пробирке для воздействия микроволновым излучением. Две реакционные смеси объединяли и концентрировали. Остаток разбавляли водой и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл x 5). Органическую фазу промывали водн. NaHCO<sub>3</sub>, соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюенты: петролейный эфир/EtOAc 85/15). Требуемые фракции собирали и концентрировали с получением **промежуточного соединения 437** (0,77 г, выход 41%) в виде желтого твердого вещества.

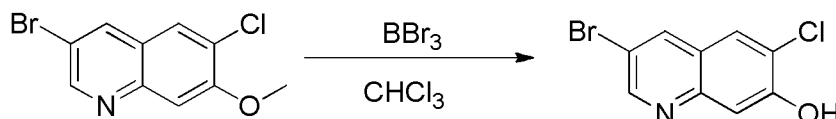
Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 437**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 33).

Таблица 33

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
438		Промежуточное соединение 435
439		Промежуточное соединение 436

Стадия 3

Получение **промежуточного соединения 200**



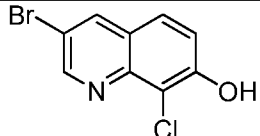
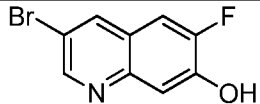
**Промежуточное соединение 437**    **Промежуточное соединение 200**

**BBr<sub>3</sub>** (1,6 мл, 16,60 ммоль) добавляли в раствор **промежуточного соединения 437** (1,28 г, 4,70 ммоль) в CHCl<sub>3</sub> (25 мл) при 0°C.

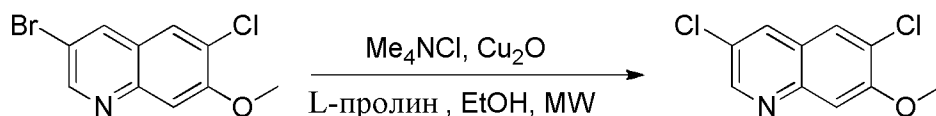
Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 48 часов. pH реакционной смеси доводили до 7 при помощи насыщ. раствора гидрокарбоната натрия. Смесь концентрировали до удаления  $\text{CHCl}_3$ . Полученную смесь фильтровали с получением **промежуточного соединения 200** (1,1 г, выход 91%) в виде твердого вещества.

Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 200**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 34).

Таблица 34

Пром. соедин.	Структура	Исходные материалы
205		<b>Промежуточное соединение 438</b>
229		<b>Промежуточное соединение 439</b>

Пример А59

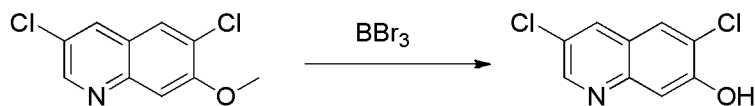
Стадия 1Получение **промежуточного соединения 440****Промежуточное соединение 437****Промежуточное соединение 440**

Смесь **промежуточного соединения 437** (720 мг, 2,64 ммоль), **тетраметиламмония хлорида** (2,90 г, 26,42 ммоль), **оксида меди (I)** (378,0 мг, 2,64 ммоль) и **L-пролина** (608,3 мг, 5,28 ммоль) в EtOH (15 мл) перемешивали при 110°C в течение 60 мин. в реакционной пробирке для воздействия микроволновым излучением. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией (элюирование: петролейный эфир/EtOAc 3/1). Требуемые фракции собирали и концентрировали с получением **промежуточного соединения 440** (290 мг, выход 48%) в виде твердого вещества.

Стадия 2



Получение **промежуточного соединения 216**



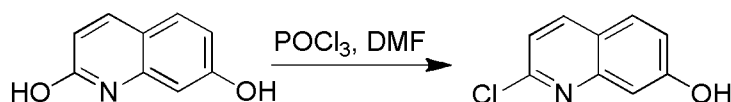
**Промежуточное соединение 440**      **Промежуточное соединение 216**

$BBr_3$  (2,34 мл, 24,5 ммоль) добавляли в раствор **промежуточного соединения 440** (280 мг, 1,23 ммоль) в  $ClCH_2CH_2Cl$  (15 мл) при  $0^\circ C$ . Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. pH реакционной смеси довели до 7 при помощи насыщ. раствора гидрокарбоната натрия. Смесь концентрировали до удаления  $ClCH_2CH_2Cl$ . Полученное твердое вещество фильтровали с получением **промежуточного соединения 216** (250 мг, выход 87,5%).

Пример А60

Стадия 1

Получение **промежуточного соединения 441**

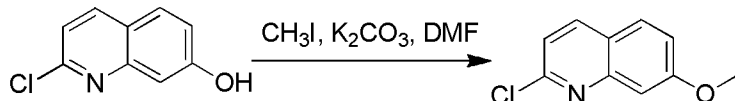


**Промежуточное соединение 441**

**Хинолин-2,7-диол** (20 г, 124,1 ммоль, 1,0 экв.) поглощали DMF (40 мл), добавляли  $POCl_3$  (107,7 г, 702,5 ммоль, 5,7 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при  $70^\circ C$  в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток медленно выливали в воду (300 мл) при  $0^\circ C$ . В раствор добавляли насыщенный водн.  $Na_2CO_3$  до pH=8. Смесь экстрагировали этилацетатом 1000 мл x 2. Органический слой промывали 1000 мл солевого раствора и концентрировали под вакуумом с получением продукта - **промежуточного соединения 441** (20 г, выход 88%) в виде твердого вещества.

Стадия 2

Получение **промежуточного соединения 442**

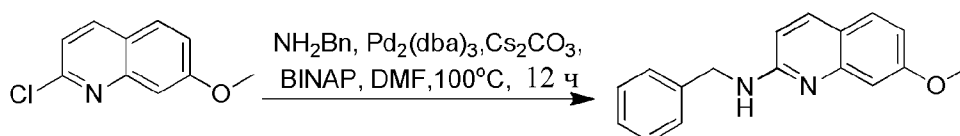


**Промежуточное соединение 441**      **Промежуточное соединение 442**

**Промежуточное соединение 441** (2,5 г, 13,9 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в DMF (25 мл), добавляли  $K_2CO_3$  (5,76 г, 41,76 ммоль, 3 экв.) и  $CH_3I$  (5,2 г, 36,6 ммоль, 2,63 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (150 мл). Органический слой промывали водой (80 мл x 2), солевым раствором (800 мл) и сушили над безводным  $Na_2SO_4$ . Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением **промежуточного соединения 442** (2,6 г, выход 96%) в виде белого твердого вещества.

### Стадия 3

Получение **промежуточного соединения 443**



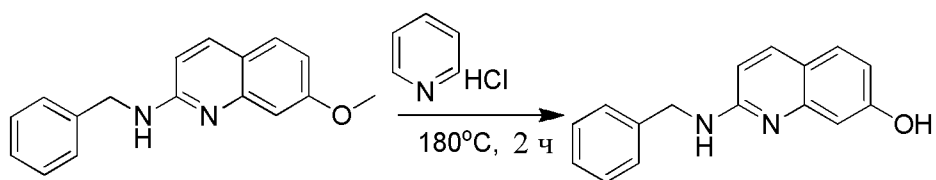
**Промежуточное соединение 442**

**Промежуточное соединение 443**

В раствор **промежуточного соединения 442** (900 мг, 4,5 ммоль, 1,0 экв.),  $NH_2Bn$  (0,578 г, 5,4 ммоль, 1,2 экв.) и  $Cs_2CO_3$  (2,93 г, 9 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли  $Pd_2(dba)_3$  (412 мг, 0,45 ммоль, 0,1 экв.) и BINAP (280 мг, 0,45 ммоль, 0,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при 100°C в атмосфере  $N_2$  в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растирали с EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (60 мл) и сушили над безводным  $Na_2SO_4$ . Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией (элюент: соотношение EtOAc/петролейный эфир от 0/1 до 1/5) с получением **промежуточного соединения 443** (450 мг, выход 37%) в виде желтого твердого вещества.

### Стадия 4

Получение **промежуточного соединения 231**

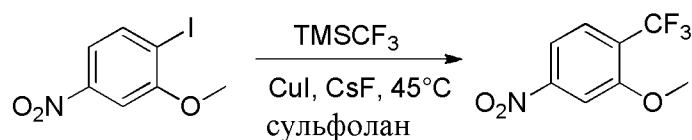
**Промежуточное соединение 443****Промежуточное соединение 231**

**Промежуточное соединение 443** (500 мг, 1,78 ммоль, 1,0 экв.) и гидрохлорид пиридина (3,2 г, 28 ммоль, 16 экв.) помещали в пробирку. Реакционную смесь перемешивали при 180°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь растворяли в 25 мл DCM и 25 мл H<sub>2</sub>O, доводили pH до приблизительно 8–9 путем постепенного добавления твердого K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и разделяли слои. Водный слой экстрагировали DCM (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и растворитель концентрировали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 231** (440 мг, выход 96%) в виде масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример А61

Стадия 1

Получение **промежуточного соединения 444**

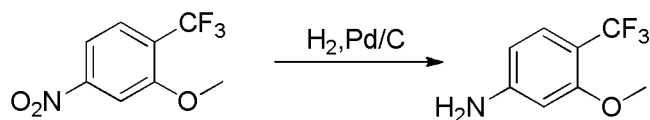
**Промежуточное соединение 444**

Смесь **CuI** (6,80 г, 35,84 ммоль), **CsF** (14,15 г, 93,18 ммоль) 1-йод-2-метокси-4-нитробензола (10 г, 35,84 ммоль) и сульфолана (20 мл) быстро перемешивали при 45°C. В эту смесь в течение 4 часов по каплям добавляли триметил(трифторметил)силан (13,25 г, 93,18 ммоль) при помощи шприцевого насоса и полученную смесь перемешивали при 45°C в течение 18 часов. Смесь разбавляли этилацетатом (500 мл) и перемешивали с целитом в течение 5 мин. Реакционную смесь фильтровали через подушку целита при разбавлении этилацетатом (500 мл). Органический слой промывали 10% NH<sub>4</sub>OH, 1,0 н. HCl, соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного

продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией (этилацетат/петролейный эфир от 0/1 до 1/4) с получением **промежуточного соединения 444** (8 г, выход 91%) в виде белого твердого вещества.

#### Стадия 2

Получение **промежуточного соединения 445**

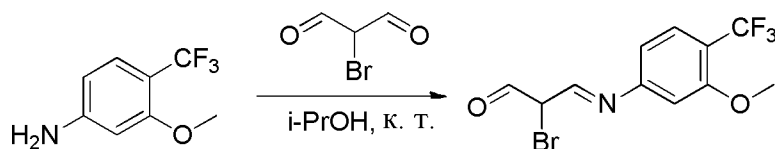


#### **Промежуточное соединение 444 Промежуточное соединение 445**

**Промежуточное соединение 444** (7,1 г, 28,9 ммоль) поглощали метанолом (100 мл), а затем добавляли 5% Pd/C (0,7 г). Смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 48 часов в атмосфере H<sub>2</sub> (50 фунтов/кв. дюйм). Смесь фильтровали и фильтрат выпаривали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 445** (7 г) в виде белого твердого вещества.

#### Стадия 3

Получение **промежуточного соединения 446**

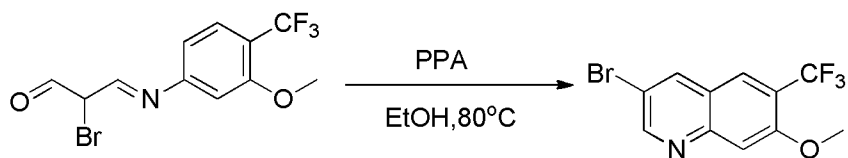


#### **Промежуточное соединение 445 Промежуточное соединение 446**

Смесь **промежуточного соединения 445** (6,2 г, 32,4 ммоль), 2-броммалональдегида (5,38 г, 35,7 ммоль) и i-PrOH (120 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Смесь фильтровали и отфильтрованный осадок промывали i-PrOH (10 мл). Отфильтрованный осадок сушили под вакуумом с получением **промежуточного соединения 446** (6 г, выход 51%) в виде желтого твердого вещества.

#### Стадия 4

Получение **промежуточного соединения 447**

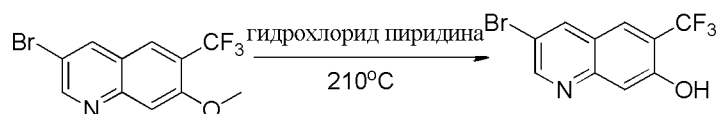


**Промежуточное соединение 446**    **Промежуточное соединение 447**

Смесь **промежуточного соединения 446** (6 г, 18,5 ммоль) и PPA (10 мл) в этаноле (150 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь выпаривали под вакуумом. В смесь добавляли воду (100 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Органические слои объединяли и выпаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией (этилацетат/петролейный эфир от 0/1 до 1/10) с получением **промежуточного соединения 447** (3,3 г, выход 54%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5

Получение **промежуточного соединения 210**



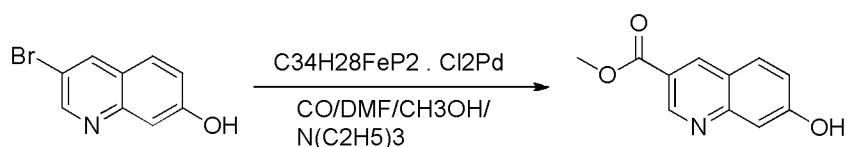
**Промежуточное соединение 447**    **Промежуточное соединение 210**

Смесь **промежуточного соединения 447** (1 г, 3,27 ммоль) и гидрохлорида пиридина (6 г, 51,9 ммоль) перемешивали при 210°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. В смесь добавляли воду (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Органические слои объединяли и выпаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией (этилацетат/петролейный эфир от 0/1 до 1/10) с получением **промежуточного соединения 210** (500 мг, выход 49%) в виде белого твердого вещества.

Пример A62

Стадия 1

Получение **промежуточного соединения 448**

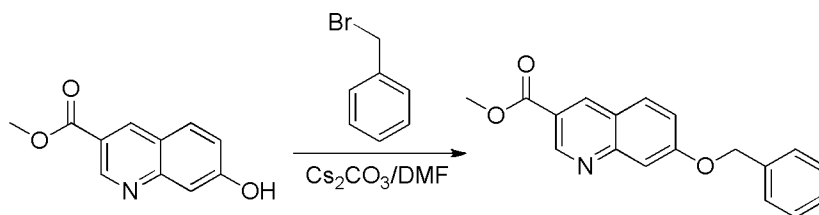
**Промежуточное соединение 448**

**3-Бром-7-гидроксихинолин** (5 г, 22,3 ммоль) растворяли в смеси DMF (50 мл) и CH<sub>3</sub>OH (50 мл). Добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(ii) (0,816 г, 1,12 ммоль) и N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub> (6,76 г, 66,9 ммоль). Смесь перемешивали при 140°C в течение ночи в атмосфере CO (3 МПа). Смесь выпаривали под вакуумом. Затем остаток очищали колоночной хроматографией (элюент: соотношение петролейный эфир/этилацетат от 10/1 до 0/1). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали с получением **промежуточного соединения 448**

(2,5 г, выход: 45,1%) в виде желтого твердого вещества.

#### Стадия 2

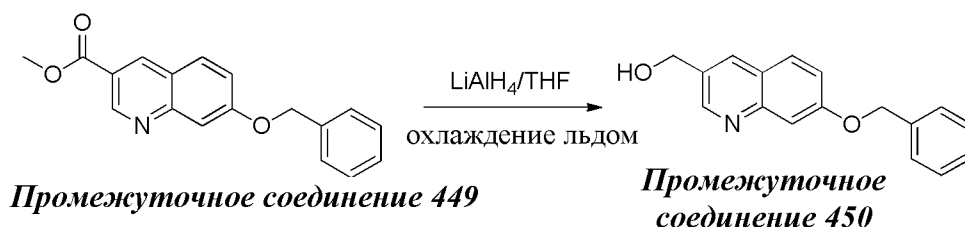
Получение **промежуточного соединения 449**

**Промежуточное соединение 448****Промежуточное соединение 449**

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15,76 г, 48,37 ммоль) добавляли в смесь **промежуточного соединения 448** (4 г, 16,1 ммоль) и бензилбромид (2,76 г, 16,1 ммоль) в DMF (50 мл) при охлаждении льдом. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюент: соотношение петролейный эфир/этилацетат от 20/1 до 5/1) с получением **промежуточного соединения 449** (4,2 г, выход: 82%) в виде желтого твердого вещества.

#### Стадия 3

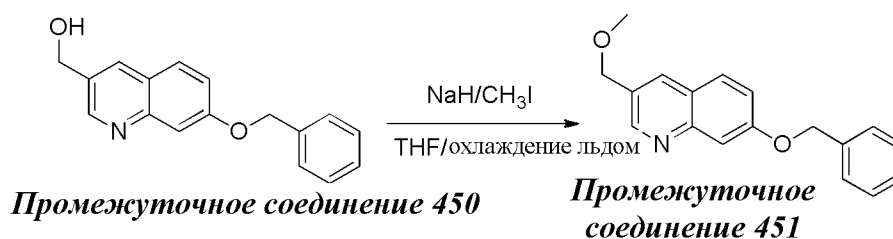
Получение **промежуточного соединения 450**



LiAlH<sub>4</sub> (1,1 г, 28,3 ммоль) добавляли в смесь **промежуточного соединения 449** (3 г, 9,45 ммоль) в THF (60 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> при охлаждении льдом. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. В смесь добавляли H<sub>2</sub>O (0,3 мл) и водн. NaOH (10%, 0,3 мл). Смесь фильтровали. Фильтрат обрабатывали H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл x 2). Органический слой концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества. Продукт очищали колоночной хроматографией (элюент: петролейный эфир/EtOAc 1/2) с получением **промежуточного соединения 450** (822 мг, выход: 32%) в виде твердого вещества.

#### Стадия 4

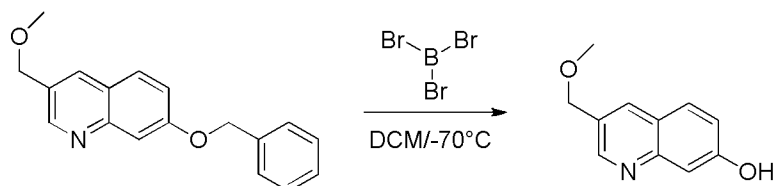
Получение **промежуточного соединения 451**



60% NaH (178 мг, 4,46 ммоль) добавляли в смесь **промежуточного соединения 450** (600 мг, 2,23 ммоль) в THF (30 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> при охлаждении льдом. Добавляли CH<sub>3</sub>I (316 мг, 2,23 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В смесь добавляли EtOAc (40 мл) и воду (20 мл). Органическую фазу отделяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (элюент: петролейный эфир/EtOAc 1/2) с получением **промежуточного соединения 451** (620 мг, выход: 98%) в виде масла.

#### Стадия 5

Получение **промежуточного соединения 246**

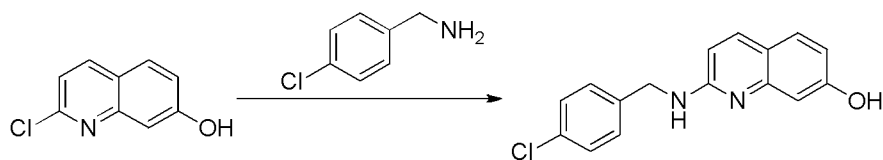


**Промежуточное соединение 451**    **Промежуточное соединение 246**

$BBr_3$  (1 г, 4,29 ммоль) добавляли в раствор **промежуточного соединения 451** (600 мг, 2,15 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (60 мл) при  $-70^\circ C$  и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. MeOH (40 мл) добавляли в реакционную смесь при  $-70^\circ C$ . Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Смесь концентрировали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 246** (400 мг, выход: 95%) в виде желтого масла.

Пример А63

Получение **промежуточного соединения 263**



**Промежуточное соединение 441**

**Промежуточное соединение 263**

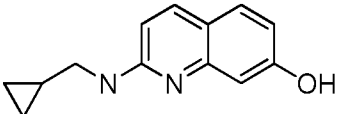
**Промежуточное соединение 441** (1,2 г, 6,68 ммоль), 4-хлорбензиламин (2,84 г, 20,0 ммоль) и DIEA (1,73 г, 13,36 ммоль) растворяли в  $CH_3CN$  (25 мл). Смесь нагревали при  $120^\circ C$  в течение 1,5 часов с помощью микроволнового излучения. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (соотношение петролейный эфир/этилацетат от 20/1 до 3/1) с получением **промежуточного соединения 263** (1,2 г, выход 35%) в виде желтого твердого вещества.

Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 263**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 35).

Таблица 35

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
-------------	-----------	--------------------

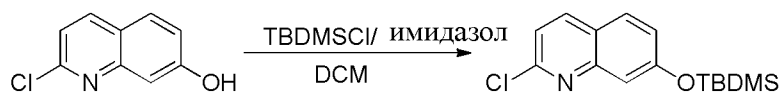


274		a) Промежуточное соединение 441 b) циклопропилметанамин
-----	---	---

Пример А66

Стадия 1

Получение **промежуточного соединения 452**

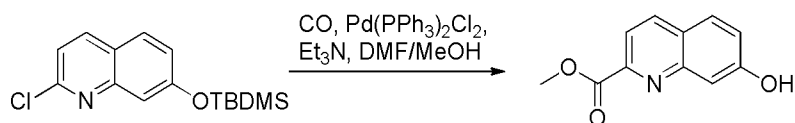


**Промежуточное соединение 441**    **Промежуточное соединение 452**

В раствор **промежуточного соединения 441** (5 г, 27,84 ммоль) и имидазола (2,27 г, 33,5 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) добавляли TBDMSCl (5,04 г, 33,4 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Добавляли воду (100 мл) и смесь экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 мл x 3). Органическую фазу промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (соотношение петролейный эфир/этилацетат 10/1). Требуемые фракции концентрировали с получением **промежуточного соединения 452** (8,0 г, выход 98%) в виде масла.

Стадия 2

Получение **промежуточного соединения 453**



**Промежуточное соединение 452**

**Промежуточное соединение 453**

Раствор **промежуточного соединения 452** (5 г, 17,0 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (1,19 г, 1,70 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (3,44 г, 34,0 ммоль) в DMF (10 мл) и MeOH (60 мл) перемешивали в автоклаве при комнатной температуре в атмосфере CO (50 фунтов/кв. дюйм). Раствор нагревали до  $80^\circ\text{C}$  в течение ночи. Реакционную смесь затем фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 20/1 до 1/1) с получением **промежуточного соединения 453** (3,4 г, выход 98%) в

виде светло-желтого твердого вещества.

### Стадия 3

Получение **промежуточного соединения 454**



**Промежуточное соединение 453**

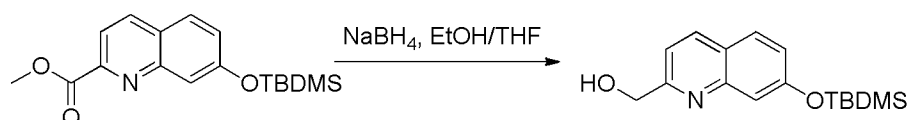
**Промежуточное соединение 454**

В раствор **промежуточного соединения 453** (1,5 г, 7,38 ммоль) и имидазола (0,60 г, 8,86 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 мл) добавляли  $\text{TBDMSCl}$  (1,34 г, 8,86 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ .

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (150 мл x 3) и органическую фазу промывали солевым раствором (80 мл). Органическую фазу сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (соотношение петролейный эфир/этилацетат 5:1). Требуемые фракции концентрировали с получением **промежуточного соединения 454** (2,4 г, выход 97,5%) в виде белого масла.

### Стадия 4

Получение **промежуточного соединения 455**



**Промежуточное соединение 454**

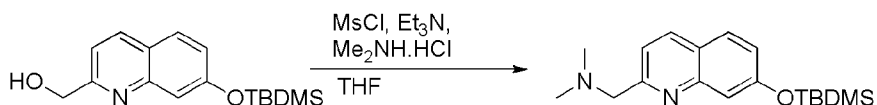
**Промежуточное соединение 455**

В раствор  $\text{NaBH}_4$  (2,264 г, 59,85 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (20 мл), охлажденный до  $0^\circ\text{C}$ , за 5 мин. добавляли по каплям раствор **промежуточного соединения 454** (1,9 г, 5,98 ммоль) в  $\text{THF}$  (20 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Обеспечивали нагревание раствора до комнатной температуры и перемешивали его в течение 2 часов. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) и воду (50 мл). Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (80 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением

неочищенного продукта - **промежуточного соединения 455** (1,2 г, выход 66,5%).

### Стадия 5

Получение **промежуточного соединения 456**



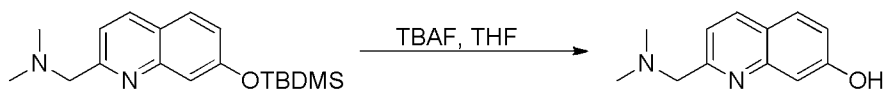
**Промежуточное соединение 455**

**Промежуточное соединение 456**

В раствор **промежуточного соединения 455** (1,2 г, 4,15 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,26 г, 12,44 ммоль), охлажденный в THF (20 мл), добавляли по каплям MsCl (569,9 мг, 4,98 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 30 минут. Добавляли диметиламина гидрохлорид (1,69 г, 20,73 ммоль, 5 экв.) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (4,195 г, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Добавляли воду (40 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде масла. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (соотношение петролейный эфир/этилацетат 1/1). Требуемые фракции концентрировали с получением **промежуточного соединения 456** (550 мг) в виде масла.

### Стадия 6

Получение **промежуточного соединения 212**



**Промежуточное соединение 456**

**Промежуточное соединение 212**

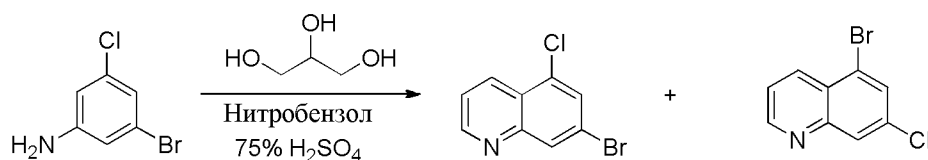
В раствор **промежуточного соединения 456** (500 мг, 1,58 ммоль) в THF (20 мл) добавляли по каплям TBAF (1 М раствор в THF, 1,58 мл, 1,58 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь выливали в воду (40 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (50 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали TLC

(соотношение  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  5/1) с получением **промежуточного соединения 212** (80 мг, выход 22,5%) в виде светло-желтого масла.

Пример А67

### Стадия 1

Получение **промежуточного соединения 457** и **промежуточного соединения 458**



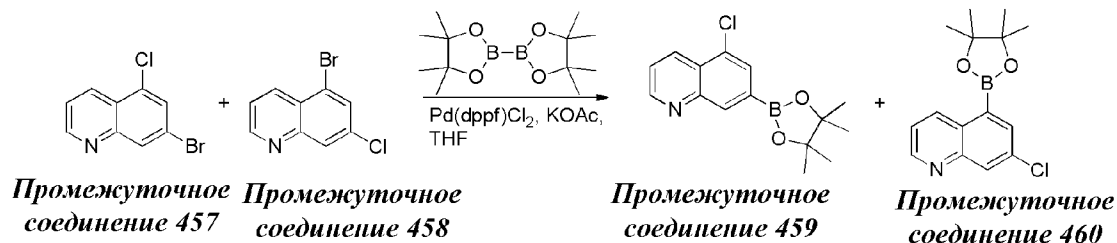
**Промежуточное  
соединение 457**

**Промежуточное  
соединение 458**

3-Хлор-5-броманилин (1 г, 4,84 ммоль) растворяли в 75%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (10 мл). Затем добавляли глицерин (1,11 г, 12,1 ммоль) и нитробензол (0,59 г, 4,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $150^\circ\text{C}$  в течение 3 часов в атмосфере  $\text{N}_2$ . Добавляли  $\text{EtOAc}$  (50 мл) и pH смеси доводили до 6–7 при помощи 30% раствора  $\text{NaOH}$  в воде. Твердое вещество отфильтровывали через целит, а органический слой отделяли и выпаривали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (градиент элюента: петролейный эфир / $\text{EtOAc}$  от 20/1 до 5/1). Требуемые фракции собирали и выпаривали растворитель с получением смеси **промежуточного соединения 457** и **промежуточного соединения 458** (750 мг) в виде белого твердого вещества.

### Стадия 2

Получение **промежуточного соединения 459** и **промежуточного соединения 460**



**Промежуточное  
соединение 457**

**Промежуточное  
соединение 458**

**Промежуточное  
соединение 459**

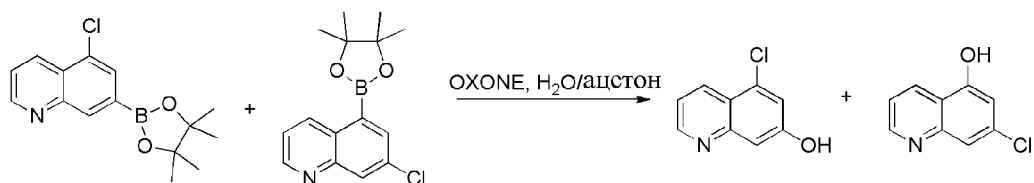
**Промежуточное  
соединение 460**

Смесь **промежуточного соединения 457** и **промежуточного соединения 458** (750 мг), бис(пинаколато)дибора (942,5 мг, 3,7 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (113,1 мг, 0,155 ммоль) и  $\text{KOAc}$  (910,6 мг, 9,28 ммоль) в  $\text{THF}$  (20 мл) перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 2 часов в атмосфере

$N_2$ . Добавляли воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением смеси **промежуточного соединения 459** и **промежуточного соединения 460** (1,0 г) в виде желтого масла.

### Стадия 3

Получение **промежуточного соединения 220a** и **промежуточного соединения 220b**



**Промежуточное соединение 459** + **Промежуточное соединение 460**

**Промежуточное соединение 220a** + **Промежуточное соединение 220b**

В смесь **промежуточного соединения 459** и **промежуточного соединения 460** (1 г) в ацетоне (10 мл) добавляли по каплям раствор оксона (1,25 г, 2,03 ммоль) в  $H_2O$  (10 мл) в атмосфере  $N_2$  при  $0^\circ C$ . Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ C$  в течение 1 часа. Добавляли воду (20 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3x30 мл). Органические слои объединяли, сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток растирали в EtOAc/петролейном эфире (1/10). Осадок отфильтровывали и сушили с получением смеси **промежуточного соединения 220a** и **промежуточного соединения 220b** (150 мг) в виде желтого твердого вещества.

Пример А68

Получение **промежуточного соединения 218**



**Промежуточное соединение 205**

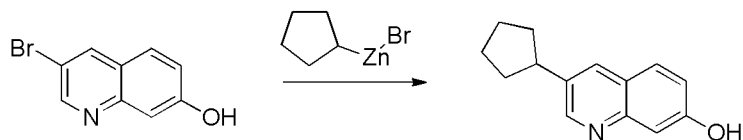
**Промежуточное соединение 218**

Смесь **промежуточного соединения 205** (400 мг, 1,55 ммоль),  $Me_4NCl$  (1,36 г, 12,4 ммоль),  $Cu_2O$  (88,5 мг, 0,62 ммоль) и L-пролина (142,5 мг, 1,24 ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивали при  $110^\circ C$  в течение 120 мин. при помощи одномодового микроволнового реактора. Реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной

хроматографией (элюент: соотношение петролейный эфир/этилацетат от 1/0 до 1/1). Фракции продуктов собирали и выпаривали растворитель с получением **промежуточного соединения 218** (350 мг, 97%) в виде желтого твердого вещества.

Пример А69

Получение **промежуточного соединения 235**

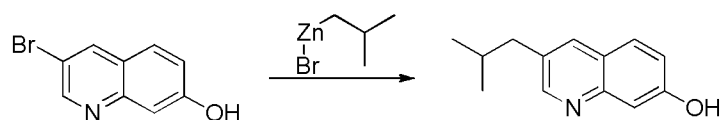


**Промежуточное соединение 235**

Реакцию проводили дважды.

В раствор **3-бром-7-гидроксихинолина** (500 мг, 2,23 ммоль) в THF (10 мл) добавляли циклопентилцинк(II) бромид (0,5 М раствор, 7,14 мл, 3,57 ммоль), бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (114,0 мг, 0,223 ммоль) и *t*-BuOK (250,4 мг, 2,23 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 45 мин. в микроволновом реакторе. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Два неочищенных продукта объединяли и очищали в колонке с силикагелем (соотношение петролейный эфир/этилацетат от 5/1 до 1/1) с получением **промежуточного соединения 235** (300 мг) в виде желтого твердого вещества.

Получение **промежуточного соединения 240**



**Промежуточное соединение 240**

Реакцию проводили дважды.

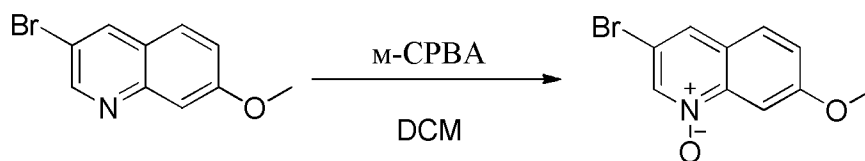
В раствор **3-бром-7-гидроксихинолина** (700 мг, 3,12 ммоль) в THF (10 мл) добавляли изобутилцинк(II) бромид (0,5 М раствор, 9,37 мл, 4,69 ммоль), бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (319,3 мг, 0,625 ммоль) и *t*-BuOK (350,58 мг, 3,12 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 45 мин. в микроволновом реакторе. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали при пониженном

давлении с получением неочищенного продукта. Два неочищенных продукта объединяли и очищали в колонке с силикагелем (соотношение петролейный эфир/этилацетат от 3/1 до 1/1) с получением **промежуточного соединения 240** (410 мг) в виде желтого твердого вещества.

Пример А98

### Стадия 1

Получение **промежуточного соединения 505**

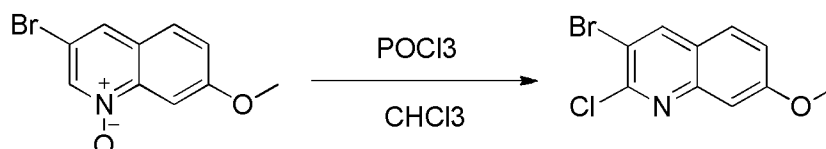


**Промежуточное соединение 505**

**3-Бром-7-метоксихинолин** (5 г, 21 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл). Затем 3-хлорпероксибензойную кислоту (5,116 г, 25,2 ммоль) добавляли в смесь частями при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в насыщ. водный раствор Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (30 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Затем органическую фазу промывали насыщ. водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Осаждалось белое твердое вещество, которое фильтровали с получением **промежуточного соединения 505** (6,4 г, выход 87%).

### Стадия 2

Получение **промежуточного соединения 506**



**Промежуточное соединение 505**

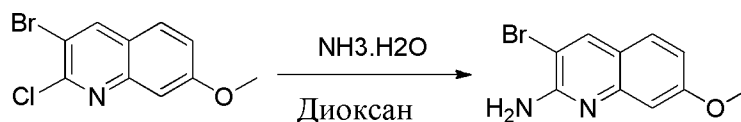
**Промежуточное соединение 506**

**Промежуточное соединение 505** (6,4 г, 18,25 ммоль) растворяли в хлороформе (100 мл). Затем добавляли **оксихлорид фосфора** (20 мл) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 3 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении с

получением **промежуточного соединения 506** (5,8 г, выход 97%) в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

### Стадия 3

Получение **промежуточного соединения 507**



### **Промежуточное соединение 506**      **Промежуточное соединение 507**

Смесь **промежуточного соединения 506** (3 г, 11 ммоль) и  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (20 мл) в диоксане (20 мл) нагревали в герметично закупоренной пробирке при  $120^\circ\text{C}$  в течение 72 ч. Смесь экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл x 3). Органическую фазу концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией (этилацетат/петролейный эфир от 0/20 до 1/20) с получением **промежуточного соединения 507** (0,9 г, выход 32%) в виде белого твердого вещества.

### Стадия 4

Получение **промежуточного соединения 477**

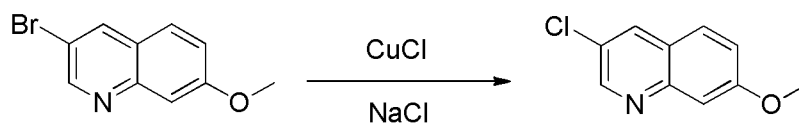


### **Промежуточное соединение 507**      **Промежуточное соединение 477**

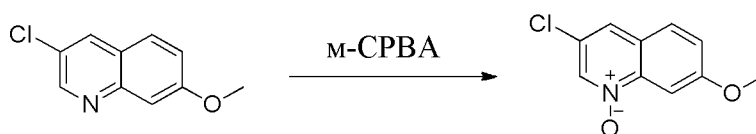
**Промежуточное соединение 507** (1,2 г, 4,74 ммоль) растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 мл). Затем желтую прозрачную реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и добавляли  $\text{BBr}_3$  (23,75 г, 94,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакцию медленно гасили  $\text{MeOH}$  при  $0^\circ\text{C}$  и перемешивали при  $15^\circ\text{C}$  в течение 15 мин. Красную суспензию концентрировали. pH остатка доводили до 8 водным  $\text{NaHCO}_3$ . Осадок фильтровали и промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл). Осадок на фильтре высушивали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 477** (1,1 г, выход 97%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Пример А99



Стадия 1Получение *промежуточного соединения 508**Промежуточное соединение 508*

Смесь **3-бром-7-метоксихинолина** (10 г, 42 ммоль), CuCl (20 г, 204 ммоль), NaCl (20 г, 345 ммоль) и N-метилпирролидин-2-она (200 мл) нагревали при 120°C в течение 2 часов. Затем реакционную смесь перемешивали при 170°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония, добавляли этилацетат и смесь перемешивали для растворения продукта. Смесь фильтровали для удаления нерастворимого материала и органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (200 мл x 3) и нерастворимый материал промывали теплым этилацетатом (200 мл x 3). Фракции этилацетата объединяли, промывали водой, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (градиент элюента: EtOAc/петролейный эфир от 1/20 до 1/5) с получением *промежуточного соединения 508* (2 г, выход 22%) в виде белого твердого вещества.

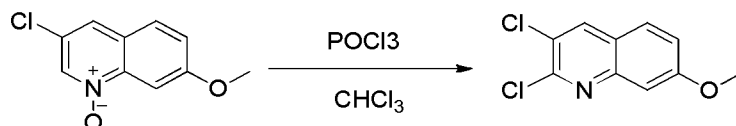
Стадия 2Получение *промежуточного соединения 509**Промежуточное соединение 508**Промежуточное соединение 509*

*Промежуточное соединение 508* (2 г, 10,3 ммоль) растворяли в дихлорметане (40 мл). Затем в смесь добавляли частями 3-хлорпероксибензойную кислоту (3,565 г, 20,65 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в насыщ. водный раствор Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (30 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Затем органическую фазу промывали насыщ. водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50

мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осаждалось белое твердое вещество, и его фильтровали с получением **промежуточного соединения 509** (2 г, выход 83%).

### Стадия 3

Получение **промежуточного соединения 510**

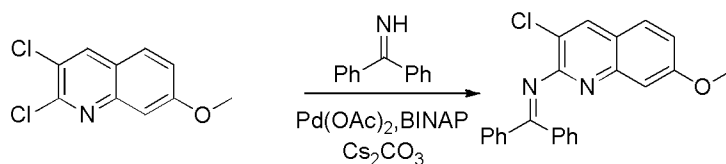


**Промежуточное соединение 509**      **Промежуточное соединение 510**

**Промежуточное соединение 509** (2,4 г, 18,25 ммоль) растворяли в хлороформе (50 мл). Затем добавляли **оксихлорид фосфора** (10,5 г, 68,69 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при  $80^\circ\text{C}$  в течение 2 часов. Реакционную смесь медленно выливали в воду. Затем в смесь добавляли насыщ. водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  для изменения pH до  $\sim 7$ . Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (200 мл  $\times$  2) и органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Органическую фазу концентрировали с получением **промежуточного соединения 510** (2,5 г, выход 93%) в виде белого твердого вещества.

### Стадия 4

Получение **промежуточного соединения 511**



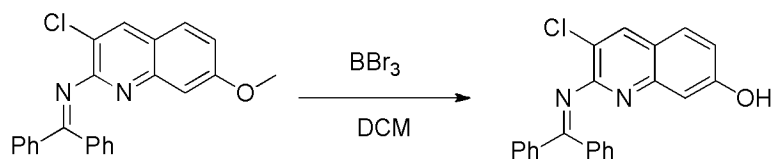
**Промежуточное соединение 510**      **Промежуточное соединение 511**

Смесь **промежуточного соединения 510** (2,2 г, 9,64 ммоль), бензофенона имида (1,78 г, 9,83 ммоль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,21 г, 0,96 ммоль), BINAP (0,6 г, 0,96 ммоль)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (6,28 г, 19,29 ммоль) и толуола (50 мл) нагревали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 48 часов в атмосфере  $\text{N}_2$ . Катализатор фильтровали и выпаривали растворитель. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (градиент элюента:  $\text{EtOAc}$ /петролейный эфир от 1/15 до 1/1). Фракции продуктов собирали и выпаривали растворитель с получением **промежуточного соединения 511** (2 г, выход 54%) в виде

масла.

Стадия 5

Получение **промежуточного соединения 468**



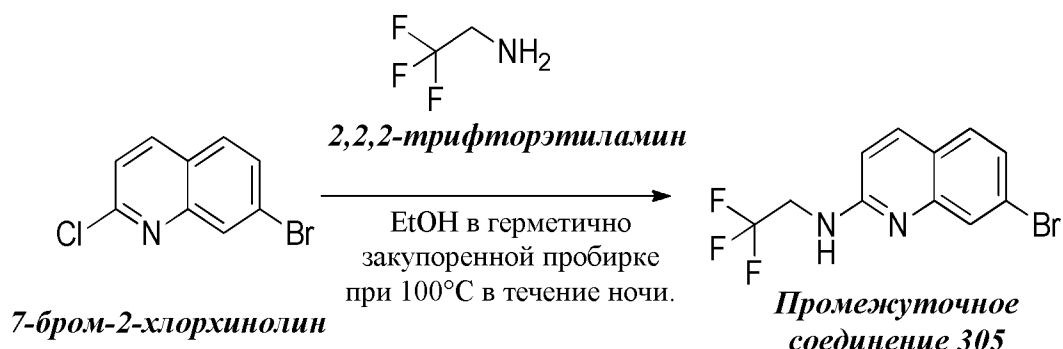
**Промежуточное соединение 511**

**Промежуточное соединение 468**

**Промежуточное соединение 511** (2 г, 5,2 ммоль) растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл). Затем желтую прозрачную реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и добавляли  $\text{BBr}_3$  (20 г, 79,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. pH реакционной смеси доводили до 7 насыщ. раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (3 x 300 мл). Объединенные органические слои отделяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали растворитель с получением **промежуточного соединения 468** (2 г, выход 69,5%) в виде белого твердого вещества.

Пример А70

Получение **промежуточного соединения 305**

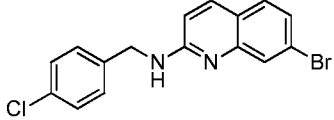
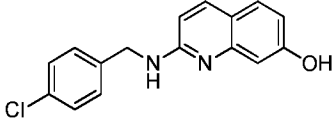
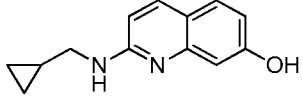
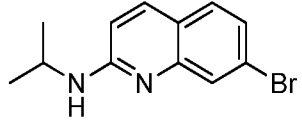
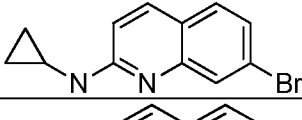
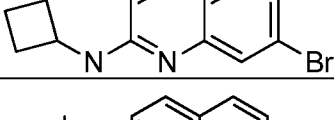
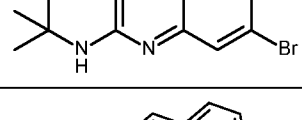
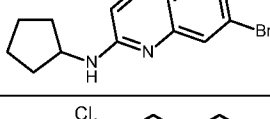
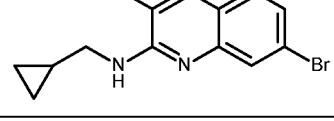
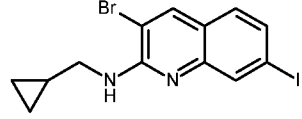
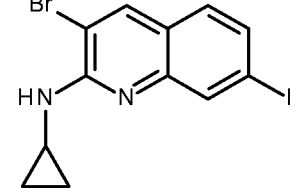


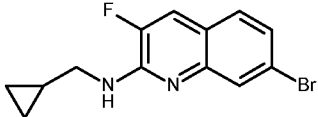
Смесь **7-бром-2-хлорхинолина** (2,45 г, 10,1 ммоль) и **2,2,2-трифторэтиламина** (5,0 г, 50,5 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (60 мл) перемешивали в герметично закупоренной пробирке при  $120^\circ\text{C}$  в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали водн.  $\text{NaCl}$  (80 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (80 мл x 2). Органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир от 0/1 до 3/7) с получением **промежуточного соединения 305** (2,5 г, выход 62,5%) в виде белого

твёрдого вещества.

Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 305**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 36).

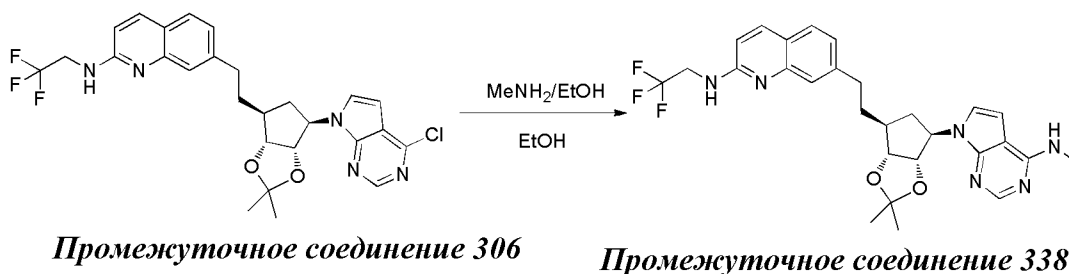
Таблица 36

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
244		7-бром-2-хлорхинолин (4-хлорфенил) метанамин
263		2-хлор-7-гидроксихинолин (4-хлорфенил) метанамин
274		2-хлор-7-гидроксихинолин циклопропилметиламин
299		пропан-2-амин 7-бром-2-хлорхинолин
308		7-бром-2-хлорхинолин циклопропиламин
320		7-бром-2-хлорхинолин циклобутиламин
302		7-бром-2-хлорхинолин трет-бутиламин
290		7-бром-2-хлорхинолин циклопентиламин
293		<i>промежуточное соединение 181</i> циклопропилметиламин
296		<i>промежуточное соединение 175</i> циклопропилметиламин
311		<i>промежуточное соединение 175</i> циклопропиламин

317		промежуточное соединение 400 циклопропилметиламин
-----	---	--

Пример А71

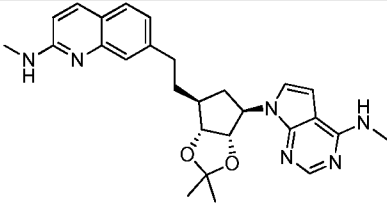
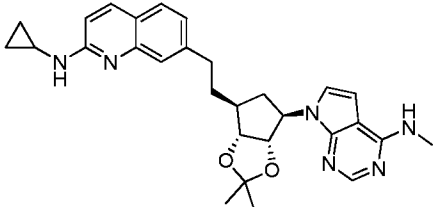
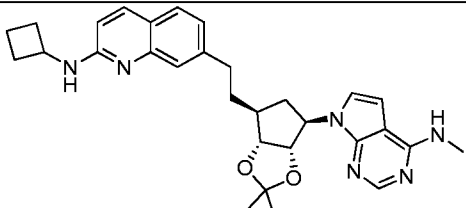
Получение **промежуточного соединения 338**

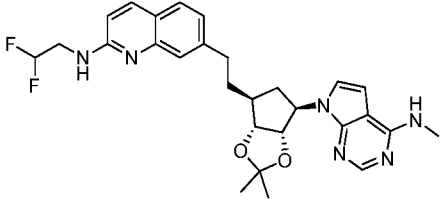
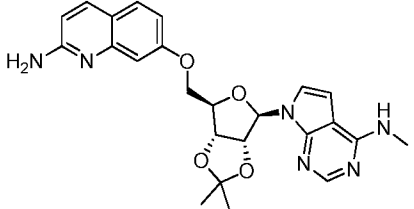
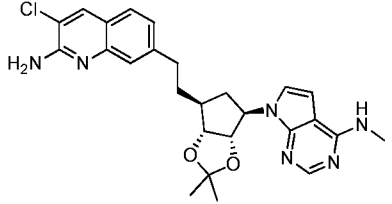
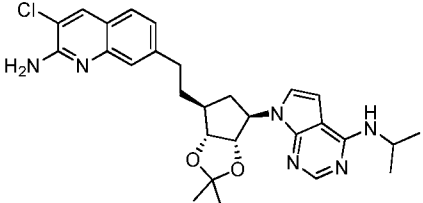
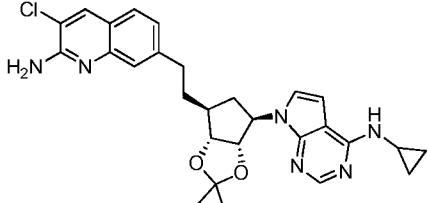
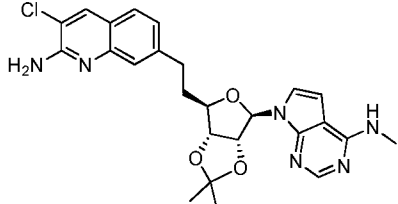
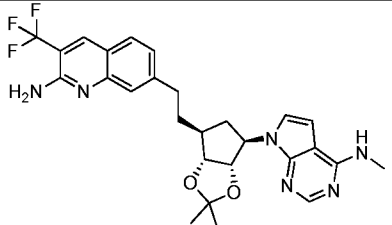
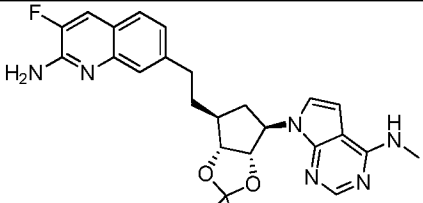


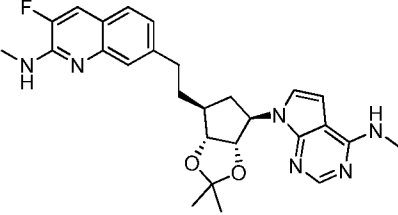
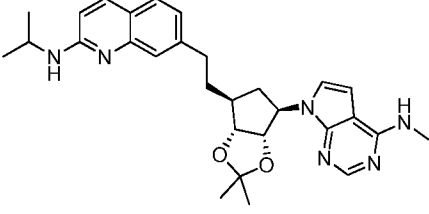
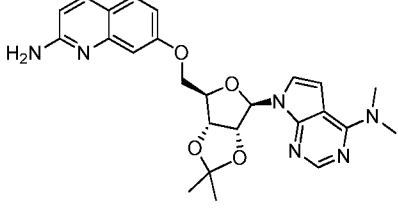
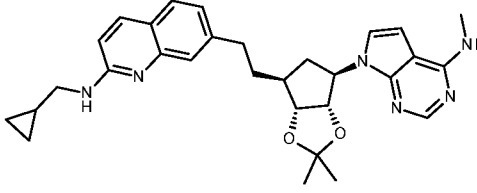
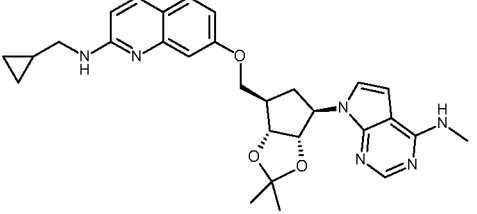
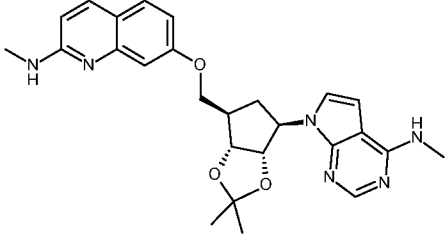
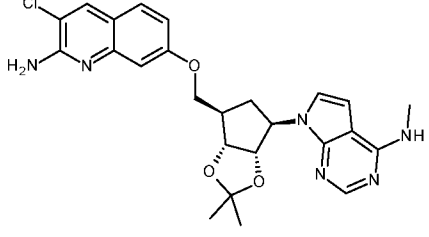
Смесь **промежуточного соединения 306** (520 мг, 0,95 ммоль) и  $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{EtOH}$  (15 мл) в EtOH (15 мл) перемешивали при 120°C в течение ночи в герметично закупоренной пробирке. Реакционную смесь концентрировали с получением **промежуточного соединения 338** (590 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

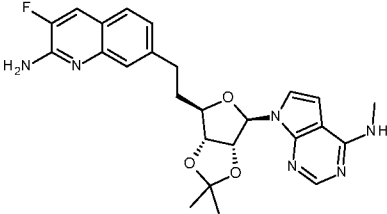
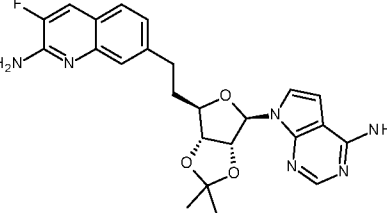
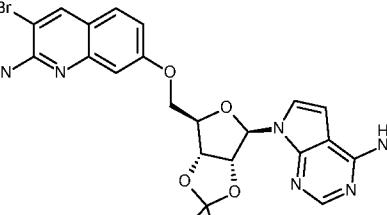
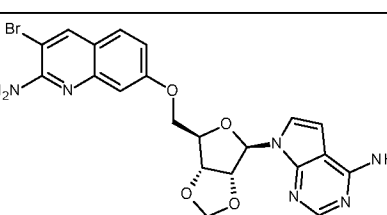
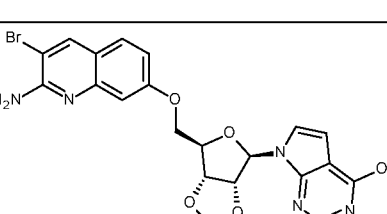
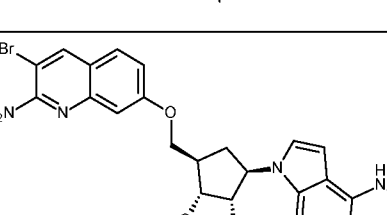
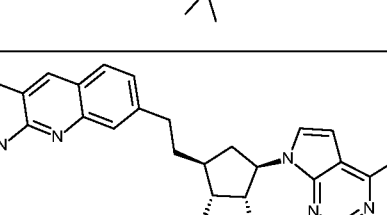
Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 338**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 37).

Таблица 37

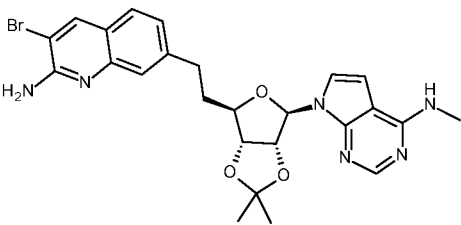
Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
339		Промежуточное соединение 248 метиламин
340		Промежуточное соединение 309 метиламин
341		Промежуточное соединение 321 метиламин

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
342		Промежуточное соединение 162 метиламин
343		Промежуточное соединение 262 метиламин
344		Промежуточное соединение 183 метиламин
345		Промежуточное соединение 183 изопропиламин
346		Промежуточное соединение 183 циклопропиламин
347		Промежуточное соединение 327 метиламин
348		Промежуточное соединение 315 метиламин
349		Промежуточное соединение 330 метиламин

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
350		<p>Промежуточное соединение 324 метиламин</p>
351		<p>Промежуточное соединение 300 метиламин</p>
352		<p>Промежуточное соединение 262 диметиламин</p>
405		<p>Промежуточное соединение 159 метиламин</p>
465		<p>Промежуточное соединение 463 метиламин</p>
467		<p>Промежуточное соединение 466 метиламин</p>
470		<p>Промежуточное соединение 469 метиламин</p>

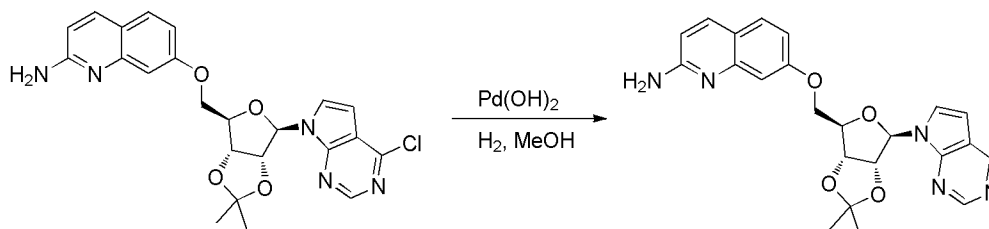
Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
474		Промежуточное соединение 473 метиламин
476		Промежуточное соединение 473 NH <sub>4</sub> OH
479		Промежуточное соединение 478 метиламин
480		Промежуточное соединение 478 NH <sub>4</sub> OH
481		Промежуточное соединение 478 NH <sub>4</sub> OH
486		Промежуточное соединение 484 метиламин
489		Промежуточное соединение 488 NH <sub>4</sub> OH



Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
492		Промежуточное соединение 491 метиламин

Пример А72

Получение *промежуточного соединения 353*



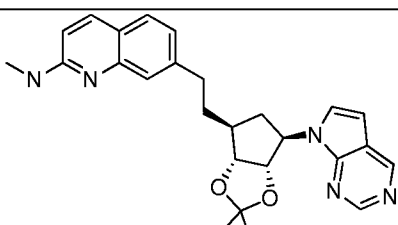
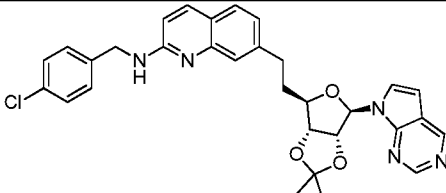
*Промежуточное соединение 262*

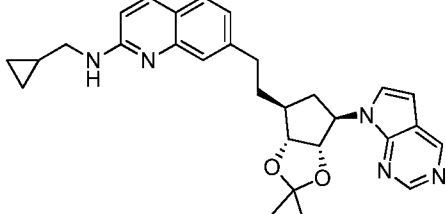
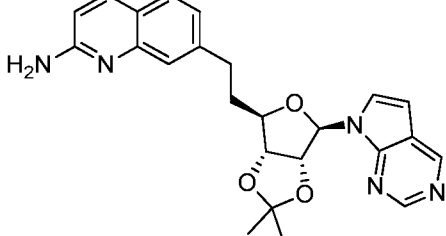
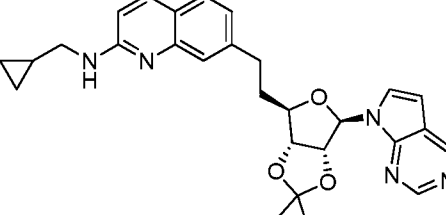
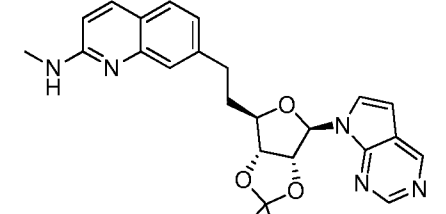
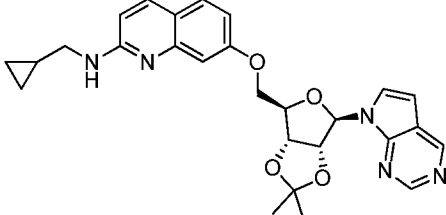
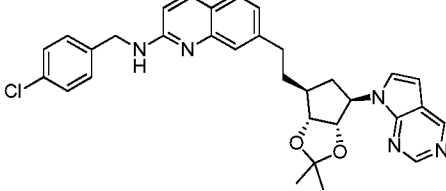
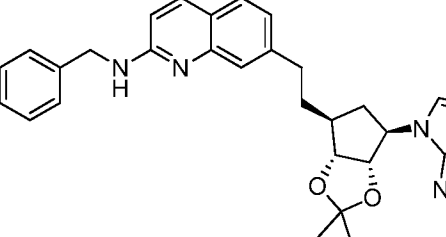
*Промежуточное соединение 353*

Смесь *промежуточного соединения 262* (310 мг, 0,61 ммоль) в *MeOH* (5 мл) гидрировали при комнатной температуре ( $H_2$ , атмосферное давление) при помощи  $Pd(OH)_2$  (20 мг) в качестве катализатора в течение выходных. После поглощения  $H_2$  (1 экв.) смесь фильтровали и фильтрат выпаривали с получением *промежуточного соединения 353* (260 мг, выход 81,3%), которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения *промежуточного соединения 353*, используя соответствующие исходные материалы (таблица 38).

Таблица 38

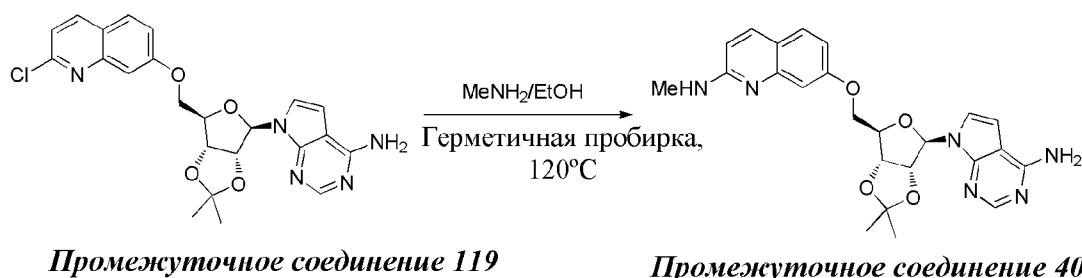
Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
354		<i>Промежуточное соединение 248</i>
355		<i>Промежуточное соединение 268</i>

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
356		Промежуточное соединение 159
357		Промежуточное соединение 266
358		Промежуточное соединение 272
359		Промежуточное соединение 259
360		Промежуточное соединение 275
361		Промежуточное соединение 254
362		Промежуточное соединение 254

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
401		Промежуточное соединение 264
402		Промежуточное соединение 270

Пример А73

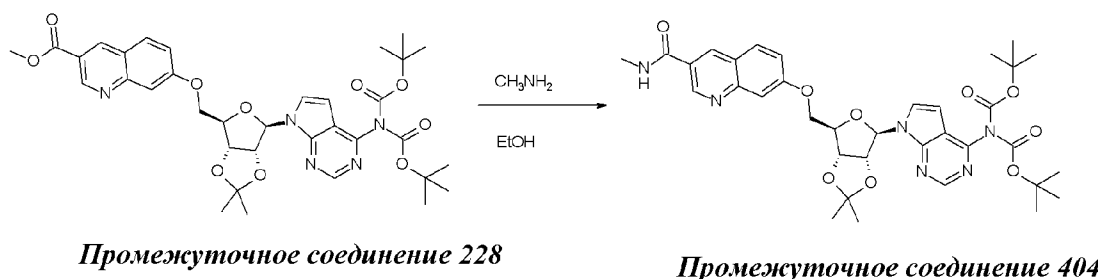
Получение **промежуточного соединения 403**



Смесь **промежуточного соединения 119** (600 мг, 0,82 ммоль) и  $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{EtOH}$  (25 мл) в EtOH (25 мл) перемешивали при 120°C в течение ночи в герметично закупоренной пробирке. Реакционную смесь концентрировали с получением **промежуточного соединения 403** (600 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример А74

Получение **промежуточного соединения 404**



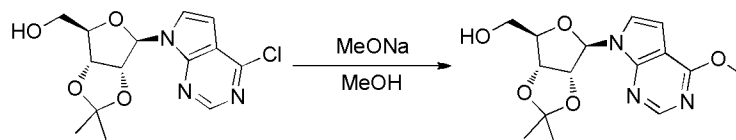
**Промежуточное соединение 228** (350 мг, 0,5 ммоль) и метиламин (15 мл, 2 М) в EtOH перемешивали при 120°C в течение 1,5 часа в микроволновом реакторе. Смесь концентрировали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 404** в виде желтого твердого

вещества. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без очистки..

Пример А75

### Стадия 1

Получение **промежуточного соединения 363**

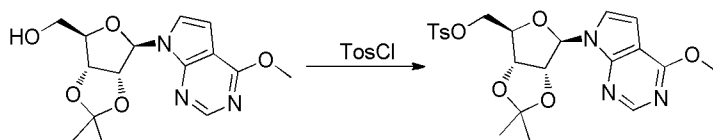


**Промежуточное соединение 1**      **Промежуточное соединение 363**

Смесь **промежуточного соединения 1** (250 мг, 0,77 ммоль) и **MeONa** (331,5 мг, 6,14 ммоль) в MeOH перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл x 3). Органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением **промежуточного соединения 363** (250 мг, выход 96%), которое использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

### Стадия 2

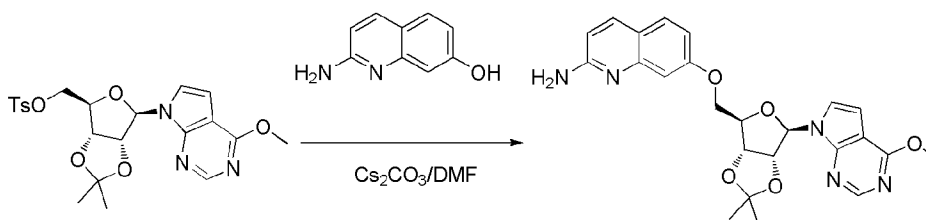
Получение **промежуточного соединения 364**



**Промежуточное соединение 363**      **Промежуточное соединение 364**

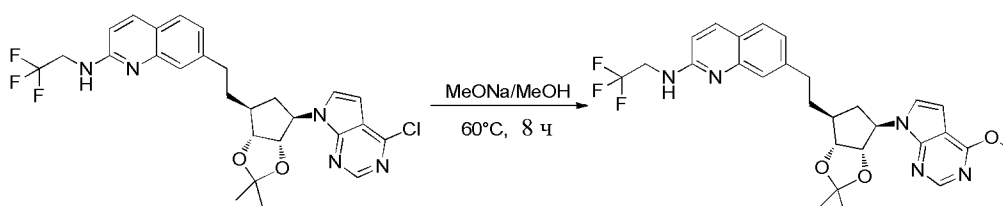
**TosCl** (0,415 г, 2,18 ммоль) добавляли по каплям в смесь **промежуточного соединения 363** (0,35 г, 1,1 ммоль), **триэтиламина** (0,455 мл, 3,27 ммоль) и **4-диметиламинопиридина** (67 мг, 0,545 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при охлаждении льдом. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл x 3). Органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Затем остаток очищали колоночной хроматографией (элюент: соотношение петролейный эфир/этилацетат от 1/0 до 3/1). Фракции продуктов собирали и выпаривали растворитель с получением **промежуточного соединения 364** (446 мг, выход 86%) в виде масла.

## Стадия 3

Получение **промежуточного соединения 365****Промежуточное соединение 364****Промежуточное соединение 365**

Смесь **промежуточного соединения 364** (446 мг, 0,94 ммоль), **2-амино-7-гидроксихинолина** (167 мг, 1,04 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,02 г, 3,13 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали и выпаривали растворитель. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент: этилацетат). Фракции продуктов собирали и выпаривали растворитель с получением **промежуточного соединения 365** (257,3 мг, выход 53,3%) в виде твердого вещества.

## Пример А76

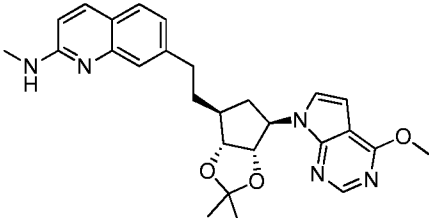
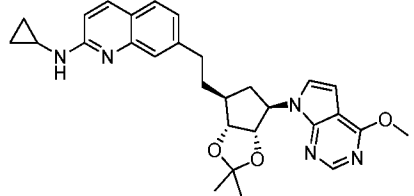
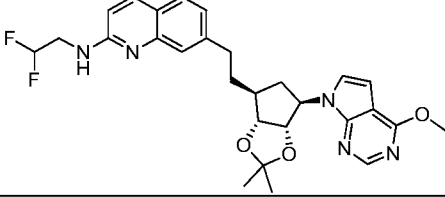
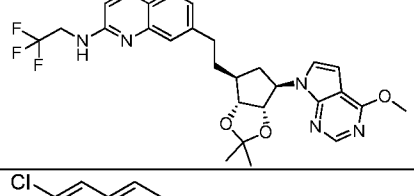
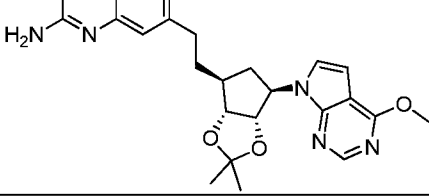
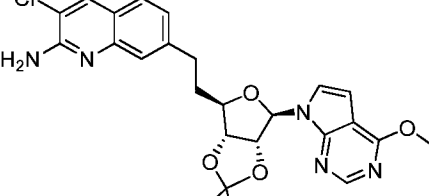
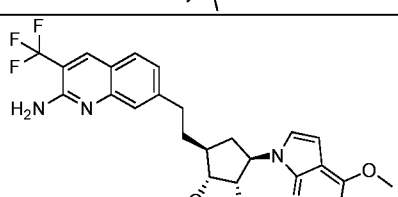
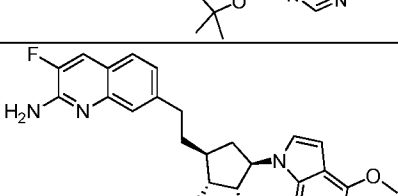
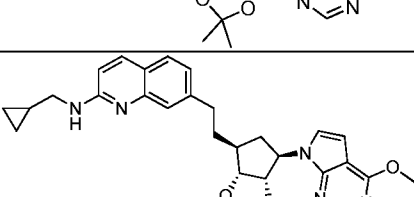
Получение **промежуточного соединения 366****Промежуточное соединение 306****Промежуточное соединение 366**

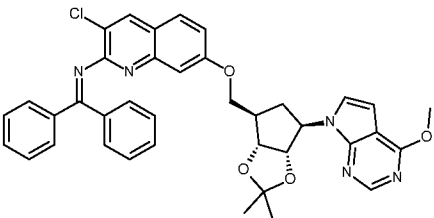
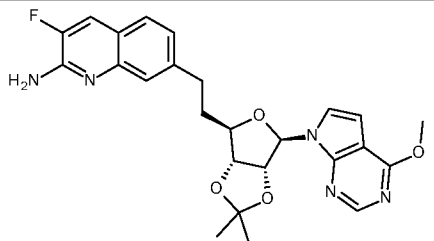
Смесь **промежуточного соединения 306** (400 мг, 0,73 ммоль) и  $\text{MeONa}$  (158,2 мг, 2,93 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 10 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл x 3). Органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением **промежуточного соединения 366**, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 366**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 39).

## Таблица 39

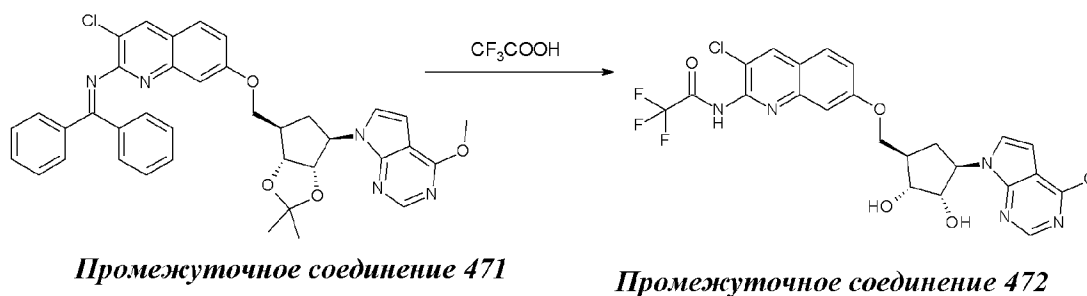
Пром. соедин.	Структура	Исходные материалы
---------------	-----------	--------------------

367		Промежуточное соединение 248
368		Промежуточное соединение 309
369		Промежуточное соединение 162
366		Промежуточное соединение 306
371		Промежуточное соединение 183
372		Промежуточное соединение 327
373		Промежуточное соединение 315
374		Промежуточное соединение 330
375		Промежуточное соединение 159

471		Промежуточное соединение 469
475		Промежуточное соединение 473

Пример А76

Получение **промежуточного соединения 472**



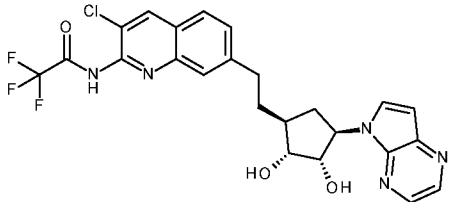
**Промежуточное соединение 471** (900 мг, 1, 36 ммоль) растворяли в TFA (3 мл).

Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 7 часов.

Растворитель выпаривали с получением требуемого **промежуточного соединения 472** в виде масла.

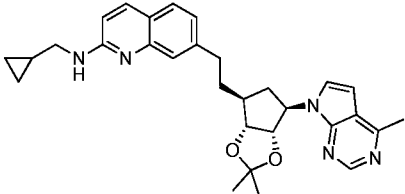
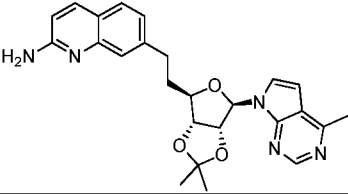
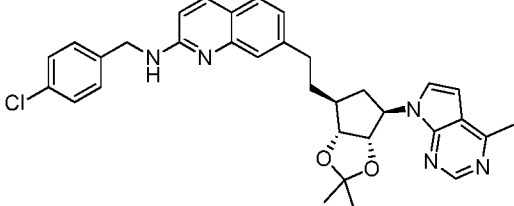
Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 472**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 49).

Таблица 49

Пром. соед.	Структура	Исходные материалы
527		Промежуточное соединение 526



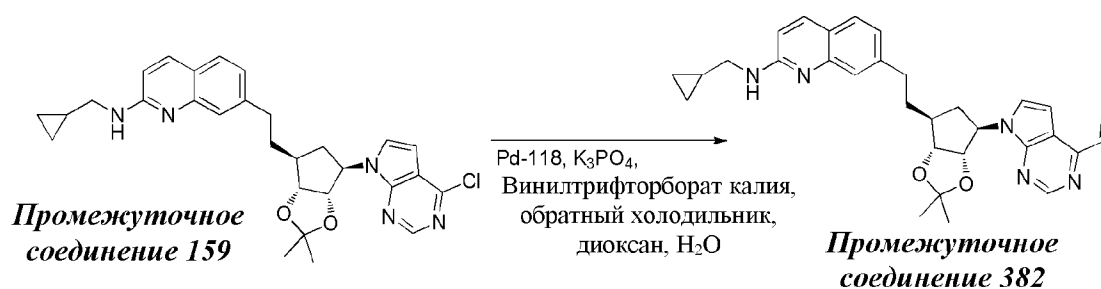


379		Промежуточное соединение 159
380		Промежуточное соединение 266
381		Промежуточное соединение 245

Пример А78

Стадия 1

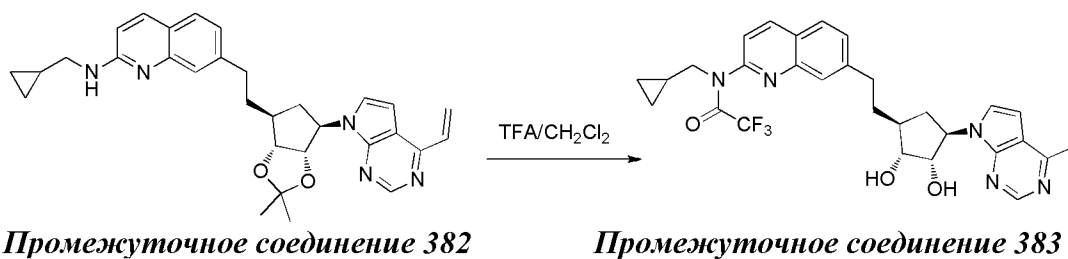
Получение **промежуточного соединения 382**



В раствор **промежуточного соединения 159** (0,85 г, 1,28 ммоль) в диоксане (20 мл) и H<sub>2</sub>O (5 мл) добавляли винилтрифторборат калия (223 мг, 1,67 ммоль) и трехосновный фосфат калия (544 мг, 2,57 ммоль) при комнатной температуре. В вышеуказанный раствор добавляли 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорид (42 мг, 0,064 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение ночи. Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2), органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент элюента: этилацетат/петролейный эфир от 1/10 до 1/1). Требуемые фракции собирали и концентрировали с получением продукта – **промежуточного соединения 382** (400 мг, выход: 60%) в виде масла.

Стадия 2

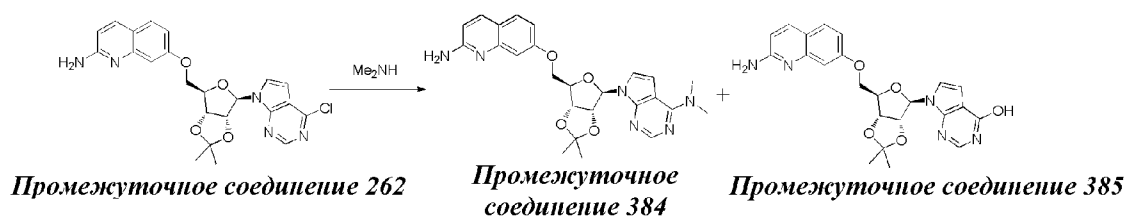
Получение **промежуточного соединения 383**



Трифторуксусную кислоту (0,5 мл) добавляли в раствор **промежуточного соединения 382** (400 мг, 0,78 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь выпаривали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 383** (300 мг, выход: 48%).

Пример А79

Получение **промежуточных соединений 384 и 385**

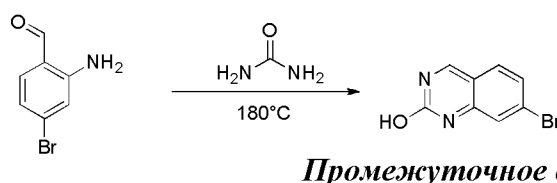


$\text{Me}_2\text{NH}$  (20 мл) добавляли в смесь **промежуточного соединения 262** (200 мг, 0,43 ммоль) в диоксане (20 мл) и перемешивали в герметично закупоренной пробирке при  $110^\circ\text{C}$  в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением смеси **промежуточного соединения 384** и **промежуточного соединения 385** (210 мг) в виде твердого вещества.

Пример А80

Стадия 1

Получение **промежуточного соединения 412**

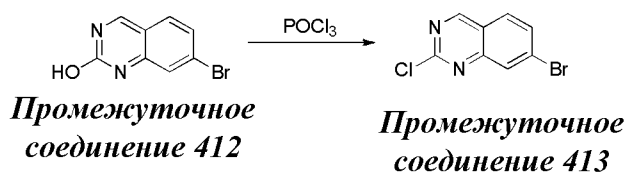


Смесь 2-амино-4-бромбензальдегида (13 г, 65 ммоль) и мочевины (54,6 г, 910 ммоль) нагревали до  $180^\circ\text{C}$  на масляной бане в течение 2 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (500 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Твердое вещество собирали фильтрованием с получением **промежуточного**

**соединения 412** (16 г, выход 93%) в виде белого твердого вещества.

### Стадия 2

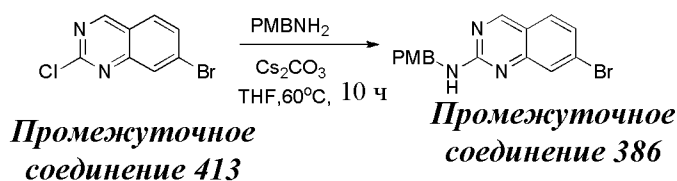
Получение **промежуточного соединения 413**



Смесь **промежуточного соединения 412** (16 г, 71 ммоль) и  $\text{POCl}_3$  (280 г, 1,84 моль) нагревали до  $110^\circ\text{C}$  на масляной бане в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 3 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в лед/воду (4000 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и экстрагировали этилацетатом (2000 мл x 2). Органический слой промывали соевым раствором и сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель выпаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией (этилацетат/петролейный эфир от 0/1 до 1/5) с получением **промежуточного соединения 413** (10 г, выход 53%) в виде белого твердого вещества.

### Стадия 3

Получение **промежуточного соединения 386**



Смесь **промежуточного соединения 413** (4 г, 16,5 ммоль), 4-метоксибензиламина (3,4 г, 24,6 ммоль) и карбоната цезия (15 г, 49,3 ммоль) в THF (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат выпаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией (этилацетат/петролейный эфир от 0/1 до 1/10) с получением **промежуточного соединения 386** (2,3 г, выход 29%) в виде масла.

Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи

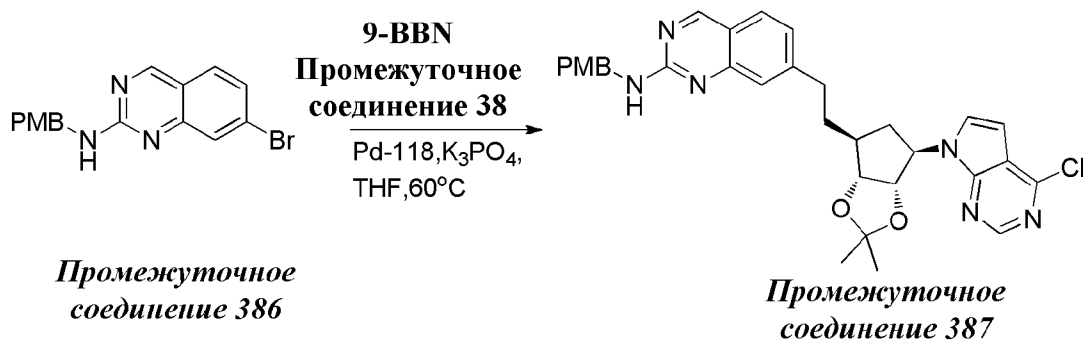
протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 386**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 42).

Таблица 42

Промежуточные соединения	Структура	Исходные материалы
276		промежуточное соединение 413 циклопропилметиламин
287		промежуточное соединение 413 циклопропиламин

Стадия 4

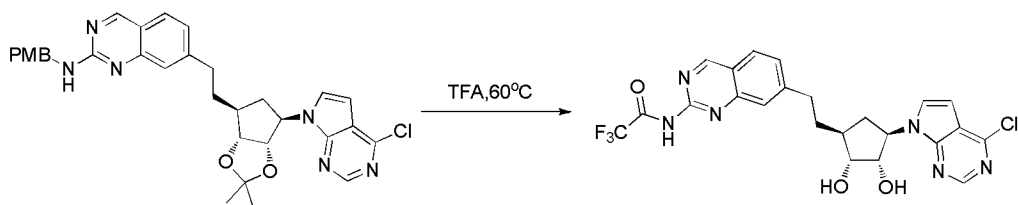
Получение **промежуточного соединения 387**



**Промежуточное соединение 38** (1,5 г, 4,69 ммоль) в 9-BBN (0,5 М в THF, 56,3 мл, 28,1 ммоль) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,98 г, 14,1 ммоль) в H<sub>2</sub>O (5 мл), а далее THF (40 мл), **промежуточное соединение 386** (2,1 г, 6,1 ммоль) и Pd-118 (61,1 мг, 0,094 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (50 мл), экстрагировали этилацетатом (150 мл), органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией (этилацетат/петролейный эфир от 0/1 до 1/10) с получением **промежуточного соединения 387** (1,3 г, выход: 47%) в виде масла.

Стадия 5

Получение **промежуточного соединения 388**

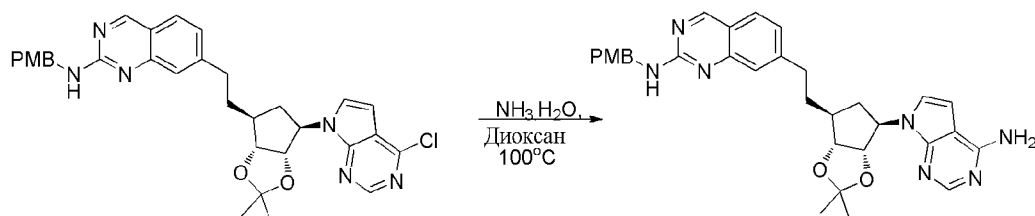
**Промежуточное соединение 387****Промежуточное соединение 388**

**Промежуточное соединение 387** (500 мг, 0,85 ммоль) растворяли в TFA (10 мл) и перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали с получением неочищенного **промежуточного соединения 388** (1 г) в виде твердого вещества.

Пример А81

### Стадия 1

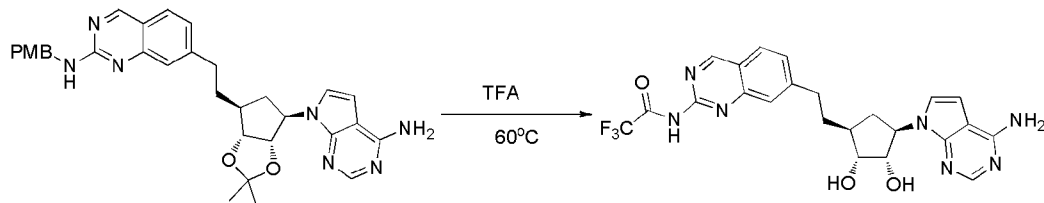
Получение **промежуточного соединения 389**

**Промежуточное соединение 387****Промежуточное соединение 389**

Смесь **промежуточного соединения 387** (450 мг, 0,77 ммоль) и  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (10 мл) в диоксане (10 мл) нагревали до 80°C в течение 24 часов в герметично закупоренной пробирке. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Органические слои отделяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали растворитель с получением **промежуточного соединения 389** (290 мг, выход 66,6%) в виде масла.

### Стадия 2

Получение **промежуточного соединения 390**

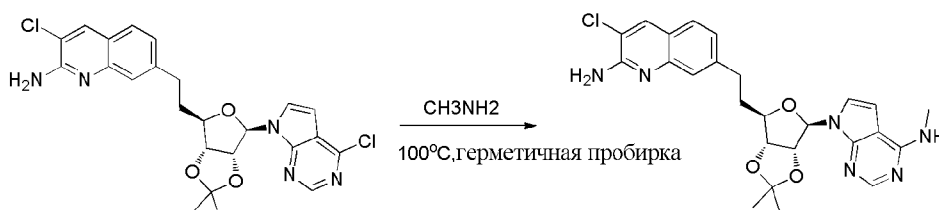
**Промежуточное соединение 389****Промежуточное соединение 390**

**Промежуточное соединение 389** (290 мг, 0,51 ммоль) растворяли в TFA (10 мл) и перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали с получением неочищенного **промежуточного соединения 390**

**соединения 390** (300 мг) в виде масла.

Пример А82

Получение **промежуточного соединения 347**



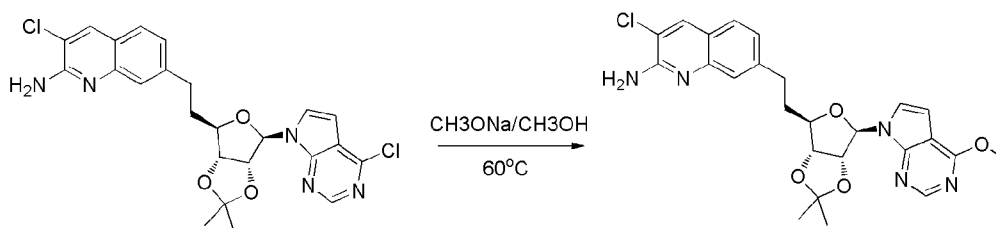
**Промежуточное соединение 327**

**Промежуточное соединение 347**

Смесь **промежуточного соединения 327** (1100 мг, 2,20 ммоль) в метиламине/этаноле (30 мл, 40%) нагревали в герметично закупоренной пробирке при 80°C в течение 24 ч. Органическую фазу концентрировали с получением **промежуточного соединения 347** (1,2 г, выход 99%).

Пример А83

Получение **промежуточного соединения 372**



**Промежуточное соединение 327**

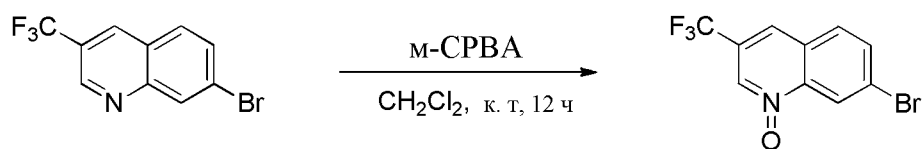
**Промежуточное соединение 372**

Смесь **промежуточного соединения 327** (550 мг, 1,1 ммоль), метоксида натрия (356,3 мг, 6,60 ммоль) в метаноле (10 мл) нагревали с обратным холодильником при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выпаривали под вакуумом. Воду (10 мл) добавляли и смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2), органические слои объединяли и выпаривали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 372** (510 мг, выход 75%) в виде масла.

Пример А84

Стадия 1

Получение **промежуточного соединения 393**

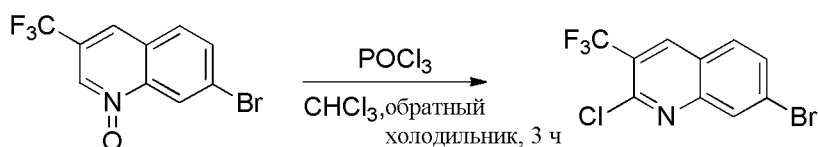


**Промежуточное соединение 393**

7-бром-3-(трифторметил)хинолин (1,0 г, 3,62 ммоль) растворяли в DCM (30 мл), m-CPBA (1,25 г, 7,25 ммоль) добавляли в смесь порциями. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в смесь насыщенного  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (50,0 мл) и 1 н. водный раствор NaOH (50 мл). Смесь затем экстрагировали DCM (200 мл x 2), и объединенные органические фазы промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением продукта - **промежуточного соединения 393** (1,0 г, выход 80%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2

Получение **промежуточного соединения 394**

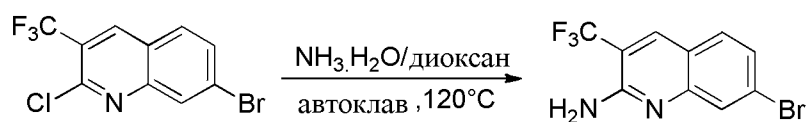


**Промежуточное соединение 393      Промежуточное соединение 394**

**Промежуточное соединение 393** (200 мг, 0,685 ммоль) поглощали  $\text{CHCl}_3$  (10 мл).  $\text{POCl}_3$  (1,0 мл) добавляли при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 12 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растирали с этилацетатом (50 мл) и насыщ.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (50 мл), органический слой отделяли, органический слой промывали солевым раствором (50 мл) и сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением **промежуточного соединения 394** (200 мг, 83%) в виде коричневого масла.

Стадия 3

Получение **промежуточного соединения 314**



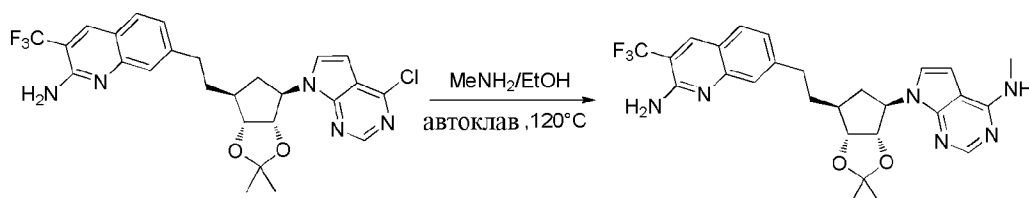
*Промежуточное  
соединение 394*

*Промежуточное  
соединение 314*

**Промежуточное соединение 394** (2,2 г, 5,43 ммоль) растворяли в диоксане (30 мл) и добавляли  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $120^\circ\text{C}$  в автоклаве в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией (соотношение  $\text{EtOAc}$ /петролейный эфир: от 0/10 до 1/10) с получением **промежуточного соединения 314** (1,4 г, выход 88,6%) в виде белого твердого вещества.

Пример А85

Получение **промежуточного соединения 348**



*Промежуточное соединение 315*

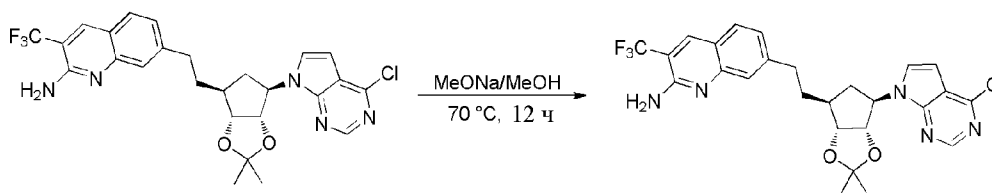
*Промежуточное соединение 348*

**Промежуточное соединение 315** (420 мг, 0,79 ммоль) растворяли в растворе  $\text{MeNH}_2$  в этаноле (30%, 30 мл) и  $\text{EtOH}$  (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в автоклаве в течение 12 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением **промежуточного соединения 348** (450 мг, неочищенное) в виде коричневого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример А86

Стадия 1

Получение **промежуточного соединения 373**



*Промежуточное соединение 315*

*Промежуточное соединение 373*

**Промежуточное соединение 315** (300 мг, 0,56 ммоль) растворяли в

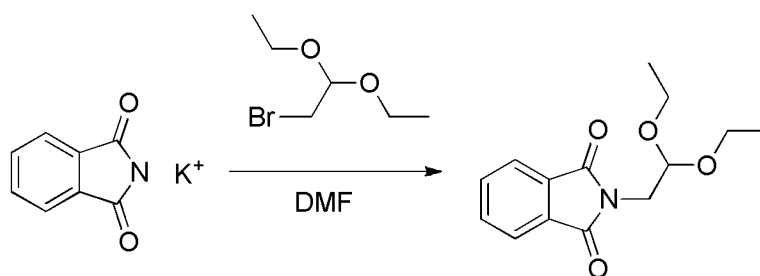


MeOH (20 мл), добавляли MeONa (483 мг, 4,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 12 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением **промежуточного соединения 373** (340 мг, неочищенное) в виде коричневого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример А87

### Стадия 1

Получение **промежуточного соединения 395**

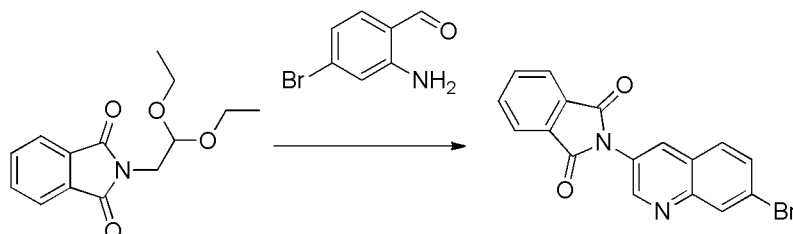


**Промежуточное соединение 395**

Калиевую соль 1H-изоиндол-1,3(2H)-диона (1:1) (50 г, 221,9 ммоль) и 2-бром-1,1-диэтоксиэтан (54,7 г, 277,4 ммоль) в DMF перемешивали при 150°C в течение 4 часов. DMF удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюирование: соотношение петролейный эфир/этилацетат 5/1) с получением **промежуточного соединения 395** (40 г, выход: 64%) в виде белого твердого вещества.

### Стадия 2

Получение **промежуточного соединения 396**



**Промежуточное соединение 395**

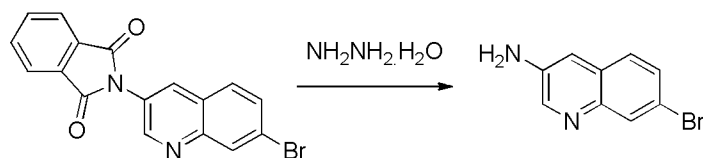
**Промежуточное соединение 396**

Смесь **промежуточного соединения 395** (22,1 г, 84,0 ммоль), 4-бром-2-аминобензальдегида (14 г, 70,0 ммоль) и p-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H·H<sub>2</sub>O (13,3 г, 70,0 ммоль) в PhMe (200 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов. Смесь охлаждали и фильтровали. Твердое вещество промывали толуолом с получением неочищенной

PTSA-соли продукта в виде коричневого твердого вещества. Твердое вещество перемешивали в насыщенном водн. бикарбонате натрия и экстрагировали дихлорметаном. Растворитель выпаривали и остаточное твердое вещество суспендировали в этаноле и собирали с получением **промежуточного соединения 396** (14,2 г, выход 56%).

### Стадия 3

Получение **промежуточного соединения 397**

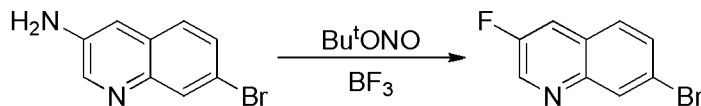


**Промежуточное соединение 396**      **Промежуточное соединение 397**

Суспензию **промежуточного соединения 396** (14 г, 38,5 ммоль) в этаноле (150 мл) обрабатывали при помощи  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (4,5 г, 76,9 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. Смеси позволяли остыть и фильтровали. Фильтрат собирали и выпаривали с получением **промежуточного соединения 397** (8,6 г, выход 94%).

### Стадия 4

Получение **промежуточного соединения 398**



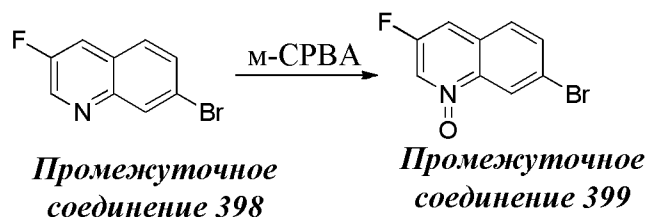
**Промежуточное соединение 397**      **Промежуточное соединение 398**

**Промежуточное соединение 397** (8 г, 35,86 ммоль) растворяли в  $\text{PhCl}$  (80 мл). Бора трифторида диэтилэфират (4,45 мл) добавляли по каплям за 10 мин. Смесь нагревали до  $60^\circ\text{C}$ . Трет-бутилнитрит (6,1 мл) добавляли по каплям за 20 мин. при данной температуре. Реакционный раствор нагревали до  $100^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 1 часа. Смесь охлаждали и выливали в лед/водный раствор бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 мл x 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (градиентное элюирование: петролейный эфир/этилацетат от 1/0 до 20/1) с получением **промежуточного**

**соединения 398** (1,57 г, выход 19%).

Стадия 5

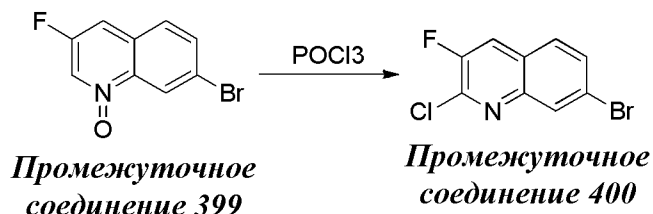
Получение **промежуточного соединения 399**



Смесь **промежуточного соединения 398** (1,57 г, 6,95 ммоль) и *m*-CPBA (2,1 г, 10,4 ммоль) в  $\text{CHCl}_3$  (30 мл) перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакционный раствор гасили раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (50 мл) и подщелачивали раствором  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл). Смесь экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 399** (2 г, выход 97,2%) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 6

Получение **промежуточного соединения 400**

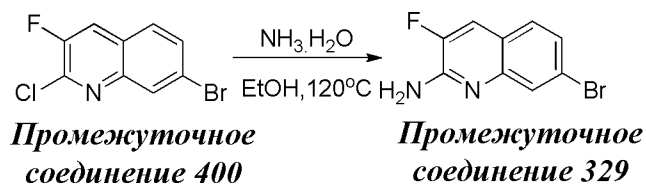


Смесь **промежуточного соединения 399** (2 г, 6,75 ммоль) и  $\text{POCl}_3$  (10,6 г, 69 ммоль) в  $\text{CHCl}_3$  (40 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционный раствор выливали в воду (100 мл), подщелачивали раствором  $\text{NaHCO}_3$  (80 мл) до  $\text{pH} > 7$  и перемешивали в течение 5 мин. Смесь экстрагировали DCM (500 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (соотношение петролейный эфир/этилацетат от 1/0 до петролейный эфир/этилацетат 10/1). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 400** (1,4 г, выход 78%) в виде белого твердого

вещества.

Стадия 7

Получение **промежуточного соединения 329**

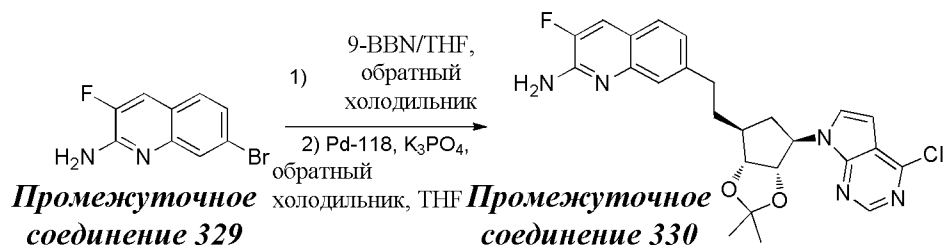


Смесь **промежуточного соединения 400** (600 мг, 2,3 ммоль) и  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (15 мл) в  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$  (15 мл) нагревали в герметично закупоренной пробирке при  $120^\circ\text{C}$  в течение ночи. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 20/1 до петролейный эфир/этилацетат 1/1). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 329** (390 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества.

Пример А88

Стадия 1

Получение **промежуточного соединения 330**

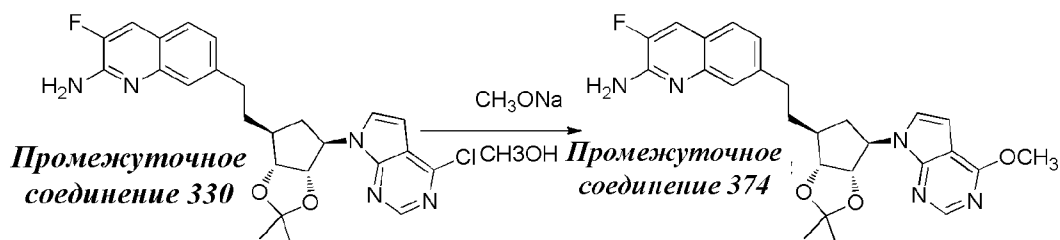


**Промежуточное соединение 38** (470 мг, 1,47 ммоль) в 9-BBN (0,5 М в THF, 11,8 мл, 5,9 ммоль) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (936,6 мг, 4,41 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (2 мл), а затем THF (20 мл), **промежуточное соединение 329** (390 мг, 1,62 ммоль) и Pd-118 (19,2 мг, 0,029 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 мл). Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией (этилацетат/петролейный эфир от 0/1 до 1/3) с получением

**промежуточного соединения 330** (460 мг, выход 55%) в виде желтого масла.

Стадия 2

Получение **промежуточного соединения 374**

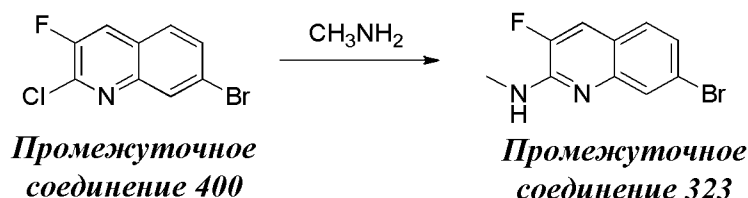


Смесь **промежуточного соединения 330** (400 мг, 0,70 ммоль) и  $\text{CH}_3\text{ONa}$  (380,17 мг, 7,04 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{OH}$  (15 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали водой (60 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **промежуточного соединения 374** (350 мг, выход 87%) в виде коричневого масла.

Пример A89

Стадия 1

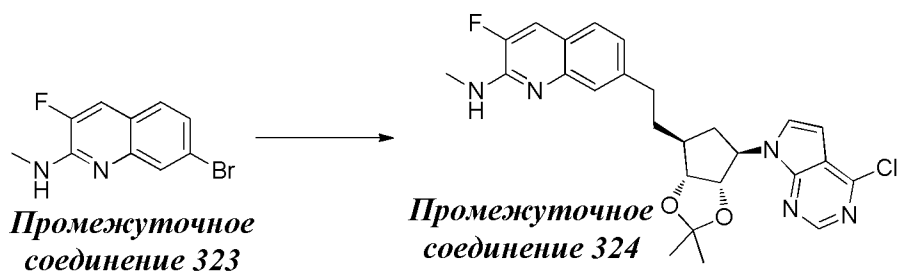
Получение **промежуточного соединения 323**



Раствор **промежуточного соединения 400** (400 мг, 1,54 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{NH}_2$  (40% раствор в 20 мл  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ) нагревали в герметично закупоренной пробирке при  $120^\circ\text{C}$  в течение ночи. Смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (градиентное элюирование: петролейный эфир/этилацетат от 20/1 до 5/1) с получением **промежуточного соединения 323** (350 мг, выход 89%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2

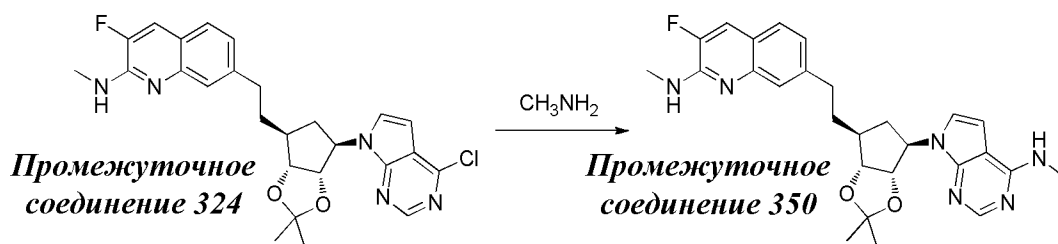
Получение **промежуточного соединения 324**



**Промежуточное соединение 38** (365 мг, 1,14 ммоль) в 9-BBN (0,5 моль/л в THF, 11,4 мл, 5,72 ммоль) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (728 мг, 3,43 ммоль) в H<sub>2</sub>O (2 мл), а затем THF (20 мл), **промежуточное соединение 323** (350 мг, 1,37 ммоль) и Pd-118 (14,90 мг, 0,023 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией (этилацетат/петролейный эфир от 1/10 до 1/5) с получением **промежуточного соединения 324** (350 мг, выход 61%) в виде желтого масла.

### Стадия 3

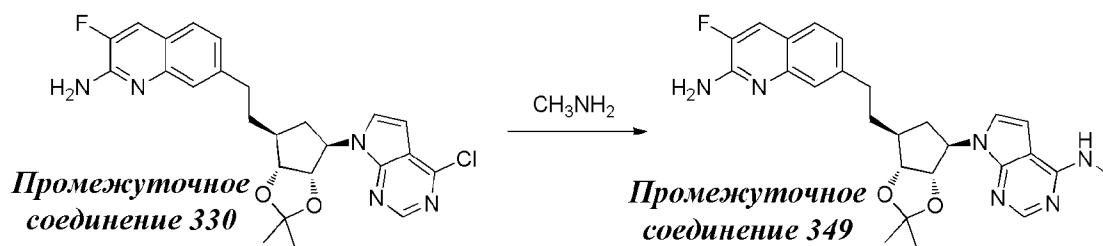
Получение **промежуточного соединения 350**



Раствор **промежуточного соединения 324** (350 мг, 0,71 ммоль) в CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> (40% раствор в 10 мл EtOH) нагревали в герметично закупоренной пробирке при 120°C в течение ночи. Смесь концентрировали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 350** (350 мг, выход 97%).

Пример A90

Получение **промежуточного соединения 349**

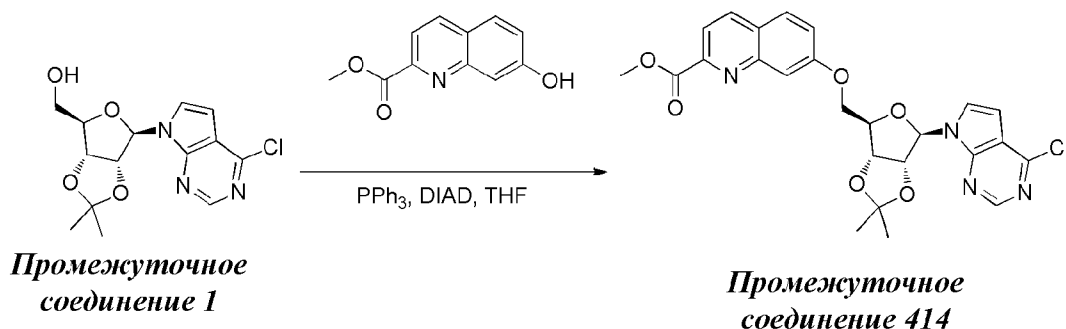


Раствор **промежуточного соединения 330** (350 мг, 0,726 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{NH}_2$  (40% раствор в 15 мл  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ) нагревали в герметично закупоренной пробирке при  $120^\circ\text{C}$  в течение в течение ночи. Смесь концентрировали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 349** (350 мг, выход 99,9%).

Пример A91

Стадия 1

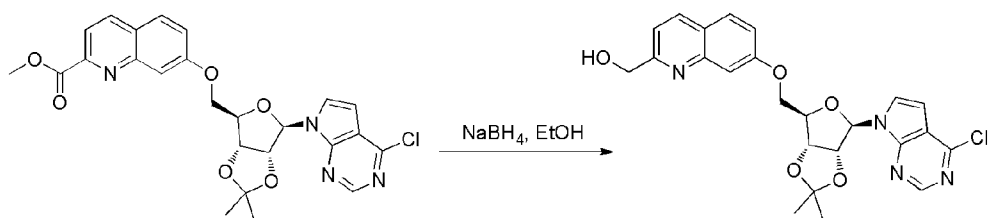
Получение **промежуточного соединения 414**



В раствор **промежуточного соединения 1** (1,0 г, 4,9 ммоль), **7-гидроксихинолин-2-метилкарбоксилата** (1,36 г, 4,18 ммоль) и  $\text{PPh}_3$  (2,58 г, 9,84 ммоль) в THF (10 мл) добавляли **DIAD** (1,99 г, 9,84 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере  $\text{N}_2$ . Воду (25 мл) добавляли и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1000 мл). Органическую фазу сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде масла. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование: петролейный эфир/этилацетат при соотношении 1/1). Требуемые фракции собирали и концентрировали с получением продукта - **промежуточного соединения 414** (1,2 г, выход 31%) в виде твердого вещества.

Стадия 2

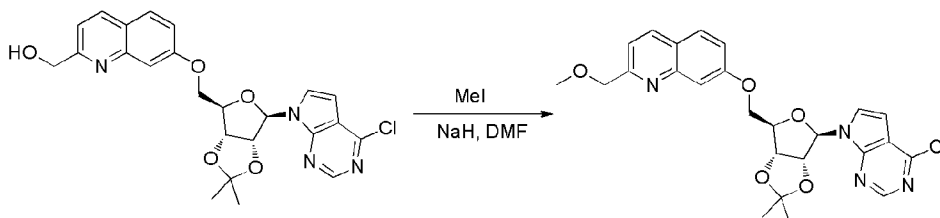
Получение **промежуточного соединения 415**

*Промежуточное соединение 414**Промежуточное соединение 415*

В раствор **промежуточного соединения 414** (600 мг, 1,18 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли **NaBH<sub>4</sub>** (0,132 г, 3,53 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Воду (20 мл) добавляли и смесь экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением требуемого продукта в виде масла. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюенты: этилацетат). Требуемые фракции концентрировали с получением **промежуточного соединения 415** (0,27 г, выход 54,3%) в виде твердого вещества.

### Стадия 3

Получение **промежуточного соединения 416**

*Промежуточное соединение 415**Промежуточное соединение 416*

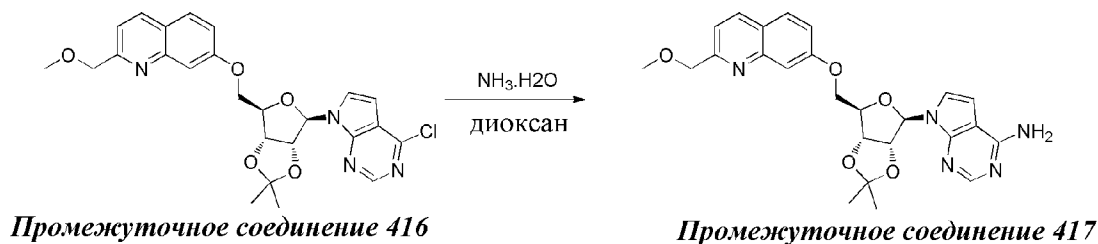
В раствор **промежуточного соединения 415** (0,27 г, 0,56 ммоль) в безводном DMF (5 мл) добавляли 60% NaH (33,5 мг, 0,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. в атмосфере аргона. Затем MeI (158 мг, 1,12 ммоль) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выливали в ледяную воду (10 мл) и экстрагировали при помощи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл x 3). Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением продукта в виде масла. Неочищенный продукт очищали на колонке (элюенты: петролейный эфир/этилацетат от 20/1 до 1/1) с получением **промежуточного соединения 416** (120 мг, выход 43%) в виде



твердого вещества.

Стадия 4

Получение **промежуточного соединения 417**

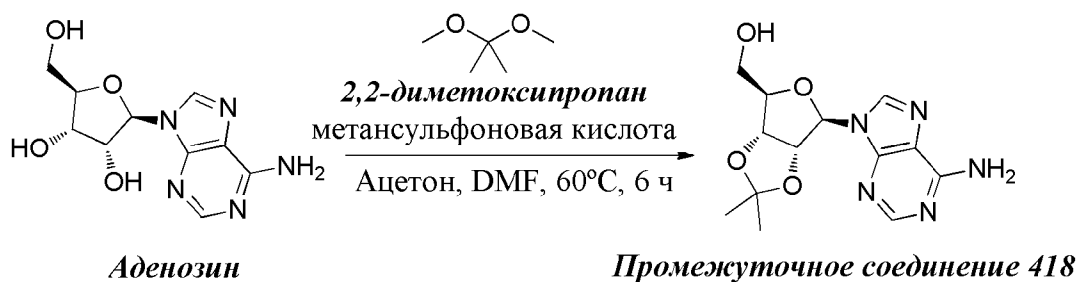


Раствор **промежуточного соединения 416** (120 мг, 0,24 ммоль) в  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (5 мл) и диоксане (5 мл) перемешивали в герметично закупоренной пробирке. Смесь перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта в виде масла. Неочищенный продукт очищали ррер-TLC (DCM/MeOH: соотношение 10/1) с получением **промежуточного соединения 417** (70 мг, выход 44%) в виде твердого вещества.

Пример A92

Стадия 1

Получение **промежуточного соединения 418**

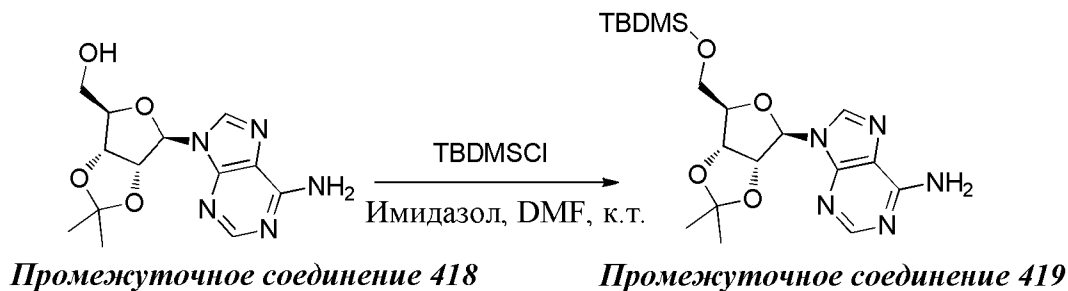


В раствор **аденозина** (75 г, 281 ммоль) в ацетоне (1200 мл) и DMF (400 мл) добавляли **2,2-диметоксипропан** (35,1 г, 336,8 ммоль) и **метансульфоновую кислоту** (40,5 г, 421 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 6 ч. Реакционную смесь обрабатывали водным  $\text{NaHCO}_3$  (pH до 7-8), а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли при помощи  $\text{H}_2\text{O}$  (1200 мл) и экстрагировали этилацетатом (1500 мл x 3). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (500 мл), сушили и концентрировали при пониженном давлении с получением **промежуточного соединения 418** (85 г, выход 96,3%) в

виде белого твердого вещества.

### Стадия 2

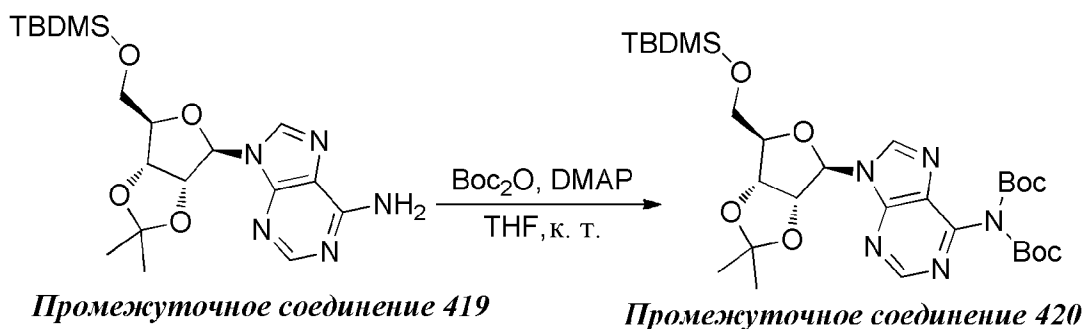
Получение **промежуточного соединения 419**



В раствор **промежуточного соединения 418** (87,8 г, 286 ммоль) и **имидазола** (38,9 г, 571,4 ммоль) в DMF (800 мл) добавляли **TBDMSCl** (51,67 г, 342,8 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение в течение ночи. Воду (1000 мл) добавляли при комнатной температуре, затем образовывалось белое твердое вещество и его отфильтровывали. Твердое вещество собирали и растворяли в этилацетате (1500 мл) и промывали солевым раствором (500 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением **промежуточного соединения 419** (120 г, выход 99%) в виде белого твердого вещества.

### Стадия 3

Получение **промежуточного соединения 420**

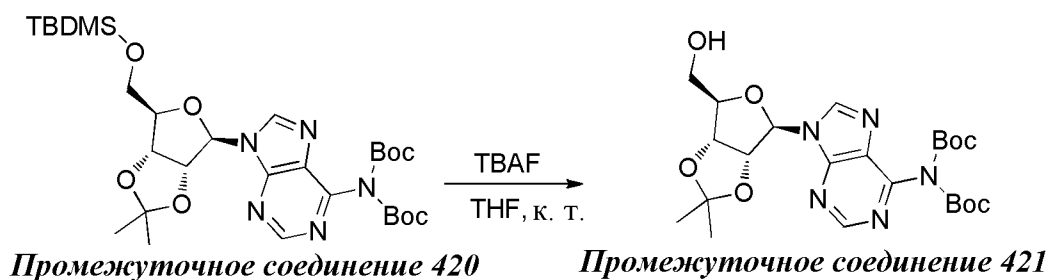


Смесь **промежуточного соединения 419** (116,3 г, 275,9 ммоль), **DMAP** (3,37 г, 27,6 ммоль) и THF (1500 мл) перемешивали при комнатной температуре. **Voc<sub>2</sub>O** (150,5 г, 689,7 ммоль) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь выпаривали под вакуумом. Остаток растворяли в этилацетате (1500 мл) и промывали солевым раствором (1000 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и

концентрировали с получением **промежуточного соединения 420** (170 г, выход 83%) в виде белого твердого вещества.

#### Стадия 4

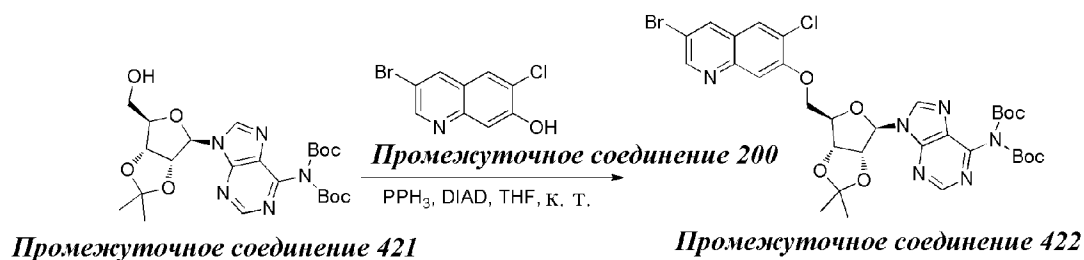
Получение **промежуточного соединения 421**



В раствор **промежуточного соединения 420** (176 г, 238,8 ммоль) в THF (2000 мл) добавляли **TBAF** (1 М в THF, 238,8 мл, 238,8 ммоль) по каплям при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь выливали в воду (2000 мл) и экстрагировали этилацетатом (2000 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Этот остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюенты: петролейный эфир/этилацетат от 10/1 до 1/1). Требуемые фракции собирали и выпаривали растворитель с получением **промежуточного соединения 421** (85 г, 72,5%) в виде желтого масла.

#### Стадия 5

Получение **промежуточного соединения 422**



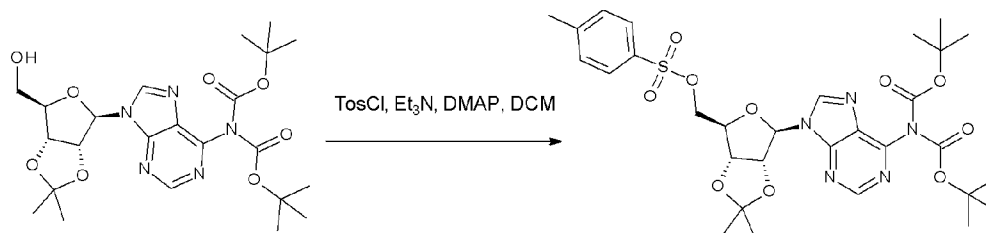
В раствор **промежуточного соединения 421** (1 г, 1,97 ммоль), **промежуточного соединения 200** (509 мг, 1,97 ммоль) и **DIAD** (1,19 г, 5,91 ммоль) в THF (20 мл) добавляли **PPh<sub>3</sub>** (1,55 г, 5,91 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Воду (40 мл) добавляли и смесь экстрагировали этилацетатом (3x50 мл). Органические слои

объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Этот остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 10/1 до 2/1). Требуемые фракции собирали и выпаривали растворитель с получением продукта в виде желтого масла. Масло очищали при помощи HPLC, колонка: Phenomenex Gemini C18 250×50 мм x 10мкм; условия: А: вода (0,05% гидроксид аммония об./об.), В: MeCN; в начале: А (48%) и В (52%), в конце: А (18%) и В (82%); время градиентного элюирования (мин) 30; 100% В время удерживания (мин) 5; скорость потока (мл/мин) 90) с получением **промежуточного соединения 422** (650 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества.

Пример А93

Получение **промежуточного соединения 423**

Стадия 1



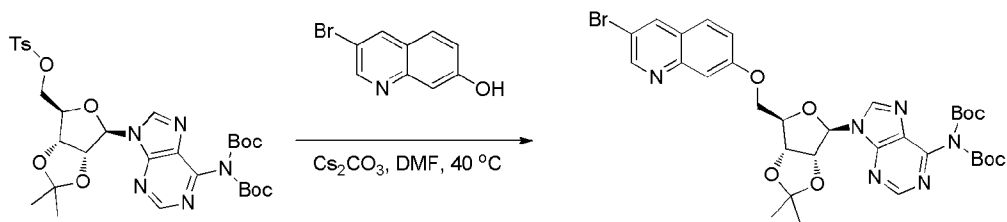
**Промежуточное соединение 421**

**Промежуточное соединение 423**

Смесь **промежуточного соединения 421** (2 г, 3,94 ммоль),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,797 г, 7,88 ммоль) и DMAP (0,096 г, 0,788 ммоль) перемешивали в DCM (40 мл) при комнатной температуре и добавляли  $\text{TosCl}$  (1,127 г, 5,91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Затем 50 мл насыщенного  $\text{NaHCO}_3$  добавляли в смесь и разделяли слои. Водный слой экстрагировали DCM (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде масла. Неочищенный продукт очищали на колонке (элюент: соотношение петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$  от 10/1 до 3/1) с получением **промежуточного соединения 423** (1,25 г, выход 45%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2

Получение **промежуточного соединения 424**

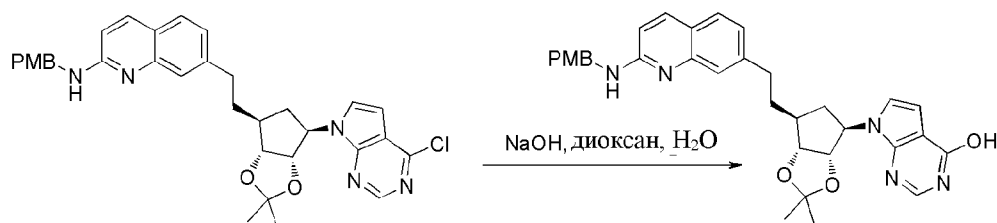
**Промежуточное соединение 423****Промежуточное соединение 424**

В раствор **промежуточного соединения 423** (1,1 г, 1,66 ммоль), **3-бром-7-гидроксихинолина** (0,372 г, 1,66 ммоль) и DMF (40 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,63 г, 4,98 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при 40°C в течение 6 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат выпаривали. Остаток очищали при помощи колонки с силикагелем (элюенты: петролейный эфир/этилацетат: соотношение от 20/1 до 0/1) с получением **промежуточного соединения 424** (1,1 г, выход 87%) в виде желтого масла.

Пример А94

Стадия 1

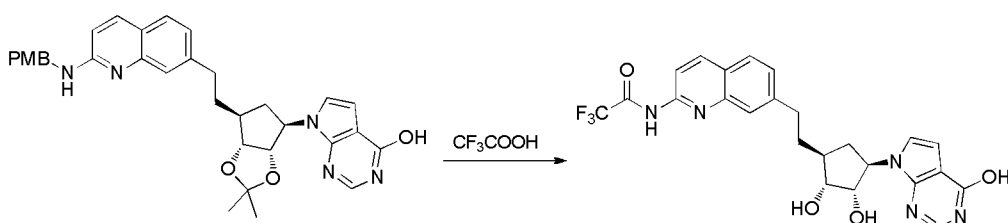
Получение **промежуточного соединения 425**

**Промежуточное соединение 165****Промежуточное соединение 425**

Смесь **промежуточного соединения 165** (300 мг, 0,393 ммоль) и раствора NaOH (19,2 мл, 38,5 ммоль, 2 М) в диоксане (5 мл) нагревали с обратным холодильником при 60°C в течение 48 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3), органические слои объединяли и выпаривали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 425** (300 мг, выход 42%) в виде неочищенного продукта.

Стадия 2

Получение **промежуточного соединения 426**

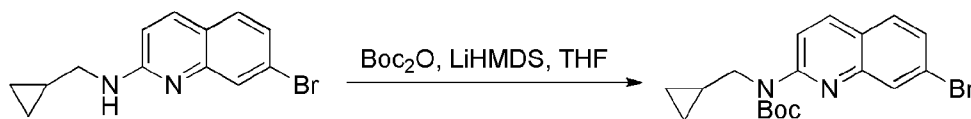
*Промежуточное соединение 425**Промежуточное соединение 426*

Раствор **промежуточного соединения 425** (300 мг, 0,164 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5 мл) перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Смесь выпаривали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 426** (150 мг, выход 75%) в виде неочищенного продукта.

Пример A95

Стадия 1

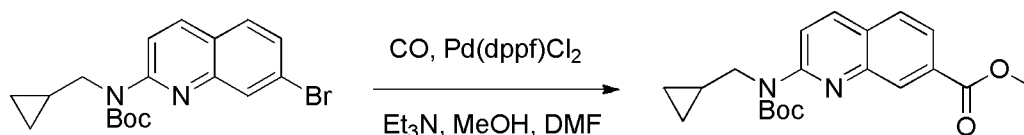
Получение **промежуточного соединения 427**

*Промежуточное соединение 157**Промежуточное соединение 427*

В раствор **промежуточного соединения 157** (4 г, 14,4 ммоль) в THF (100 мл) добавляли LiHMDS (28,8 мл, 1 М). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут, затем добавляли  $\text{Boc}_2\text{O}$  (6,3 г, 28,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Органические слои объединяли и выпаривали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 427** (5 г) в виде неочищенного продукта.

Стадия 2

Получение **промежуточного соединения 428**

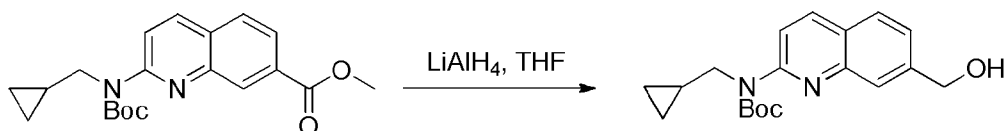
*Промежуточное соединение 427**Промежуточное соединение 428*

В раствор **промежуточного соединения 427** (5,0 г, 13,25 ммоль) в MeOH (25 мл) и DMF (25 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,970 г, 1,32 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (4,02 г, 39,76 ммоль). Реакционную смесь

дегазировали под вакуумом и продували газообразным CO три раза. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере CO при 120°C. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (100 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Органический слой промывали при помощи H<sub>2</sub>O (100 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат: соотношение от 5/1 до петролейный эфир/этилацетат 2/1). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 428** (4,0 г, выход 85%).

### Стадия 3

Получение **промежуточного соединения 429**



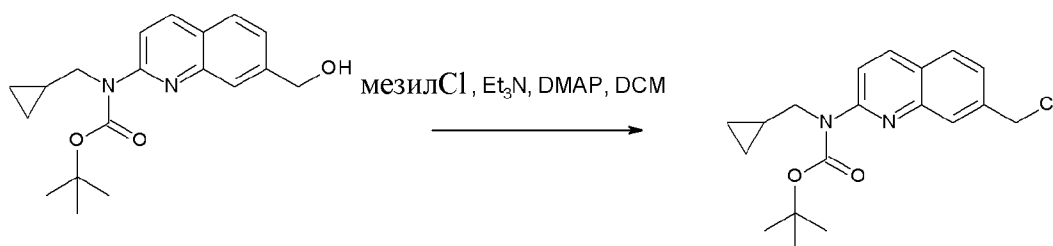
**Промежуточное соединение 428**

**Промежуточное соединение 429**

В раствор **промежуточного соединения 428** (4,0 г, 11,2 ммоль) в THF (20 мл) добавляли LiAlH<sub>4</sub> (0,426 мг, 11,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь гасили водн. 10% KOH (0,5 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **промежуточного соединения 429** (3,4 г, выход 90%) в виде масла.

### Стадия 4

Получение **промежуточного соединения 332**



**Промежуточное соединение 429**

**Промежуточное соединение 332**

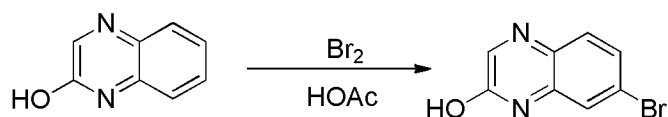
В раствор **промежуточного соединения 429** (1,3 г, 3,96 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли мезилхлорид (0,907 г, 7,92 ммоль), DMAP (96,7 мг, 0,792 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (1,2 г, 11,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре.

Реакционную смесь разбавляли DCM (100 мл) и органическую фазу затем промывали водн.  $K_2CO_3$  (50 мл x 3). Органическую фазу сушили  $Na_2SO_4$ , а затем концентрировали при пониженном давлении с получением **промежуточного соединения 332** в виде желтого масла, которое применяли на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Пример А96

### Стадия 1

Получение **промежуточного соединения 430**

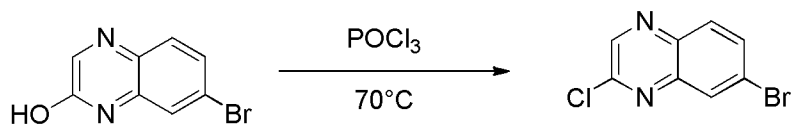


### **Промежуточное соединение 430**

$Br_2$  (0,89 мл) добавляли в раствор 2-гидроксихиноксалина (1,5 г, 10,2 ммоль) в HOAc (15 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Твердое вещество фильтровали и промывали этилацетатом с получением **промежуточного соединения 430** (2,2 г, выход: 95%) в виде белого твердого вещества.

### Стадия 2

Получение **промежуточного соединения 431**



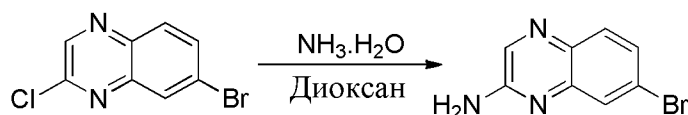
### **Промежуточное соединение 430      Промежуточное соединение 431**

$POCl_3$  (48,5 г, 316 ммоль) добавляли в **промежуточное соединение 430** (2,2 г, 9,7 ммоль). Смесь перемешивали при  $70^\circ\text{C}$  в течение 2 часов. Смесь медленно выливали в воду, добавляли водн.  $NaHCO_3$  в смесь до прекращения выделения газа. Смесь экстрагировали EtOAc. Органическую фазу фильтровали и промывали солевым раствором. Органическую фазу сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали с получением **промежуточного соединения 431** (2 г, выход: 81%).

### Стадия 3

Получение **промежуточного соединения 432**





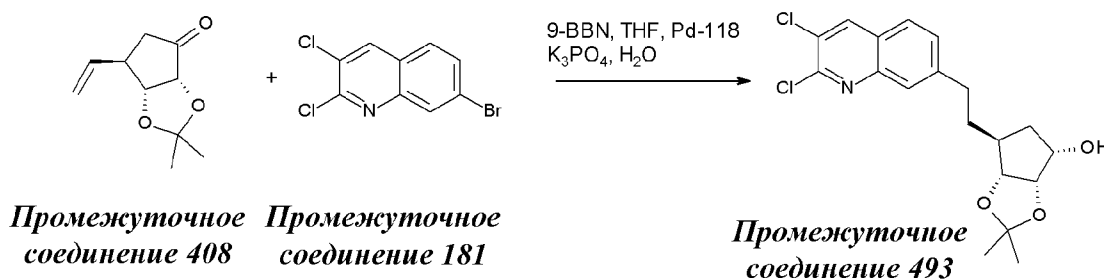
**Промежуточное соединение 431**    **Промежуточное соединение 432**

Раствор **промежуточного соединения 431** (100 мг, 0,41 ммоль) в диоксане (4 мл) и  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (10 мл, 25%) перемешивали в герметично закупоренной пробирке при  $110^\circ\text{C}$  в течение ночи. Смесь концентрировали с получением неочищенного **промежуточного соединения 432** (108 мг) в виде желтого твердого вещества.

Пример А97

Стадия 1

Получение **промежуточного соединения 493**



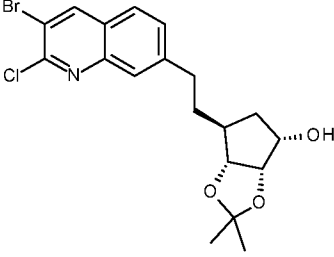
Смесь **промежуточного соединения 408** (10 г, 54,88 ммоль) в 9-BBN 0,5 М растворе в THF (439 мл, 219,5 ммоль) перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 1 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (34,9 г, 164,6 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл), а затем THF (110 мл), **промежуточное соединение 181** (15,19 г, 54,88 ммоль) и Pd-118 (1788 мг, 2,74 ммоль). Полученную смесь перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч.

Смесь концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате (400 мл), промывали водой (400 мл) и соевым раствором (400 мл). Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от петролейный эфир/этилацетат 10/1 до петролейный эфир/этилацетат 1/1). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 393** (19 г, выход 82%) в виде твердого вещества.

Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения

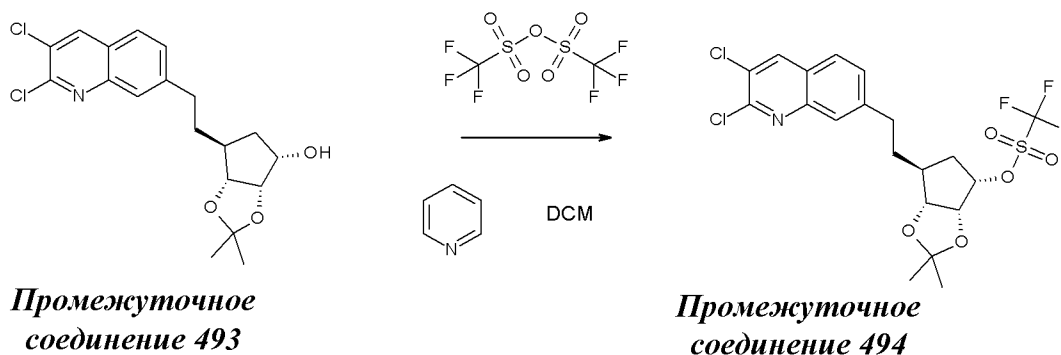
**промежуточного соединения 393**, с применением соответствующих исходных материалов (таблица 50).

Таблица 50

Промежуточные соединения	Структура	Исходные материалы
530		Промежуточное соединение 408 Промежуточное соединение 175

Стадия 2

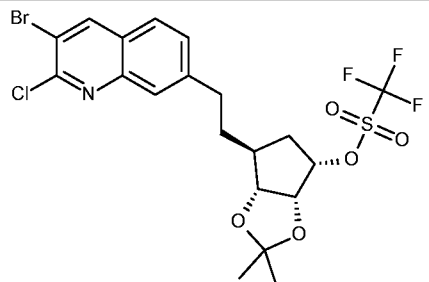
Получение **промежуточного соединения 494**



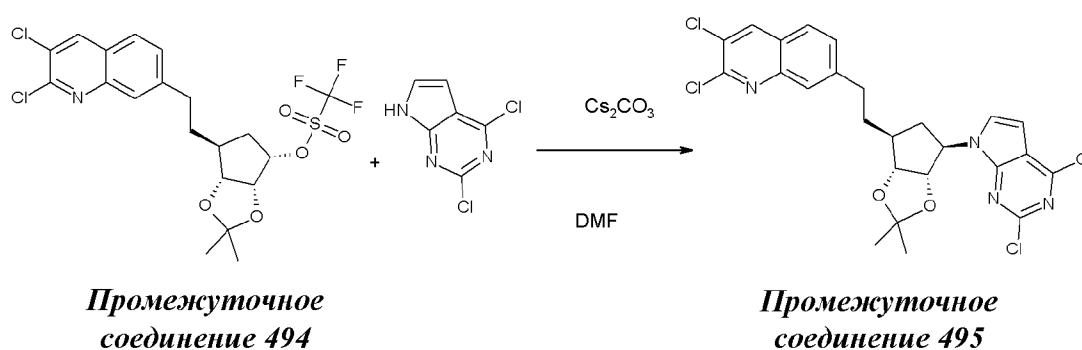
**Промежуточное соединение 493** (4 г, 10,46 ммоль) и пиридин (2,48 г, 31,39 ммоль) растворяли в DCM (50 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Ангидрид трифлатной кислоты (5,9 г, 20,93 ммоль) добавляли при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 часа. Затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (соотношение петролейный эфир/этилацетат от 10/0 до петролейный эфир/этилацетат 4/1). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 494** (3,5 г, выход 65%) в виде белого твердого вещества.

Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 394**, с использованием соответствующих исходных материалов (таблица 51).

Таблица 51

Промежуточные соединения	Структура	Исходные материалы
531		Промежуточное соединение 530

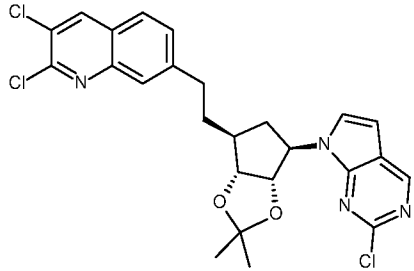
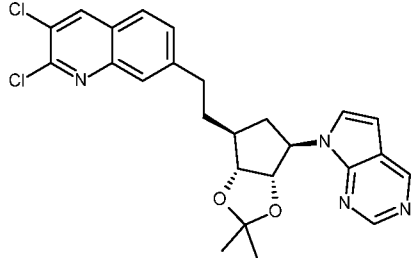
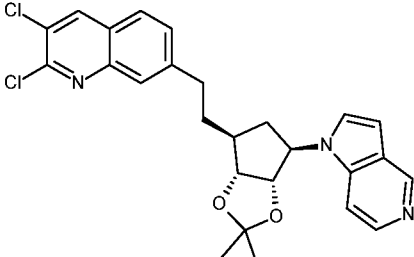
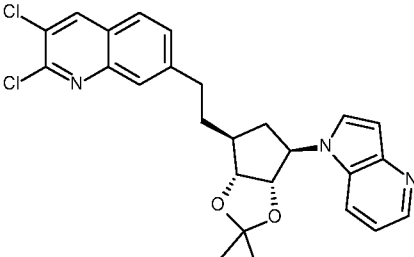
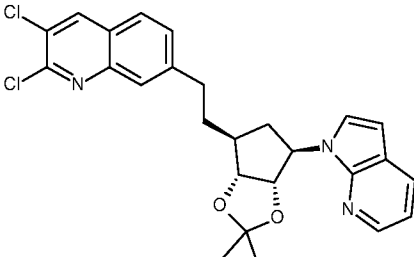
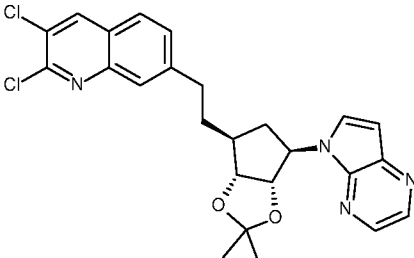
Стадия 3

Получение **промежуточного соединения 495**

2,4-дихлор-7H-пирроло [2,3-d] пиримидин, (1,24 г, 6,61 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,23 г, 9,91 ммоль) растворяли в DMF (20 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем добавляли **промежуточное соединение 494**. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. В смесь добавляли этилацетат (50 мл) и воду (50 мл). Органический слой отделяли, промывали H<sub>2</sub>O и сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от петролейный эфир/этилацетат при соотношении 10/1 до петролейный эфир/этилацетат при соотношении 4/1). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали под вакуумом с получением **промежуточного соединения 495** (900 мг, выход 37%) в виде желтого твердого вещества.

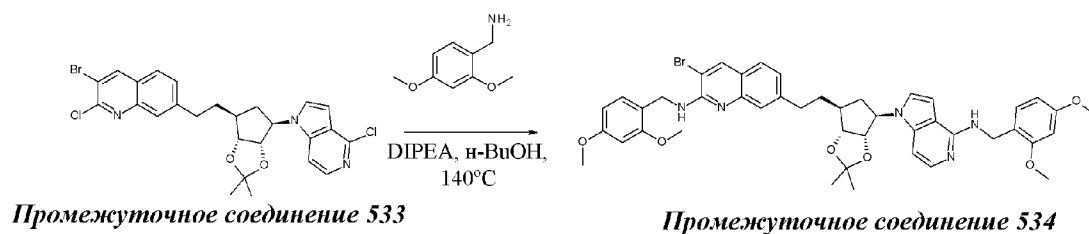
Нижеприведенные промежуточные соединения получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 495**, с применением соответствующих исходных материалов (таблица 43).

Таблица 43

Промежуточные соединения	Структура	Исходные материалы
497		<p>Промежуточное соединение 494 2-хлор-7H-пирроло [2, 3-d] пириимидин</p>
499		<p>Промежуточное соединение 494 7H-пирроло [2, 3-d] пириимидин</p>
519		<p>Промежуточное соединение 494 1H-пирроло [3, 2-c] пиридин</p>
521		<p>Промежуточное соединение 494 1H-пирроло [3, 2-b] пиридин</p>
523		<p>Промежуточное соединение 494 1H-пирроло [2, 3-b] пиридин</p>
525		<p>Промежуточное соединение 494 5H-пирроло [2, 3-b] пиазин</p>

Промежуточные соединения	Структура	Исходные материалы
532		Промежуточное соединение 531 2H-пирроло [3, 2-с] пиридин
533		Промежуточное соединение 531 4-хлор-1H-пирроло [3, 2-с] пиридин

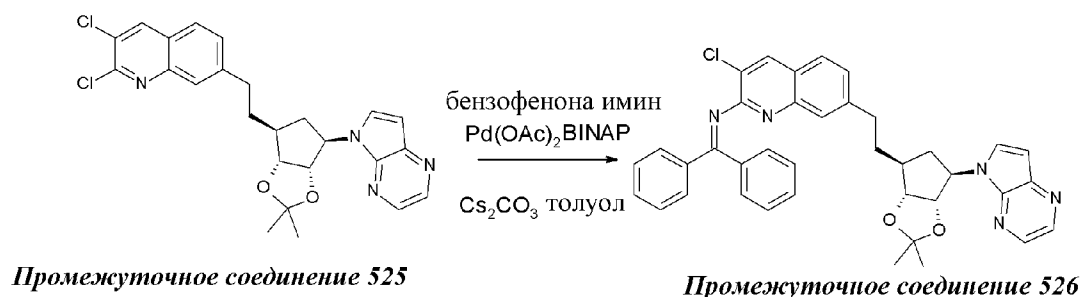
Пример A100



Раствор **промежуточного соединения 533** (1,75 г, 3,1 ммоль), 2,4-диметоксибензиламина гидрохлорида (2,6 г, 15,6 ммоль) и DIPEA (1,2 г, 9,3 ммоль) в n-BuOH (5 мл) перемешивали при 140°C в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл) и промывали H<sub>2</sub>O (20 мл x 2). Органическую фазу отделяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от петролейный эфир/этилацетат при соотношении 10/1 до петролейный эфир/этилацетат при соотношении 1/2) с получением **промежуточного соединения 534** (1,1 г, выход 81%) в виде желтого твердого вещества.

Пример A98

Получение **промежуточного соединения 526**



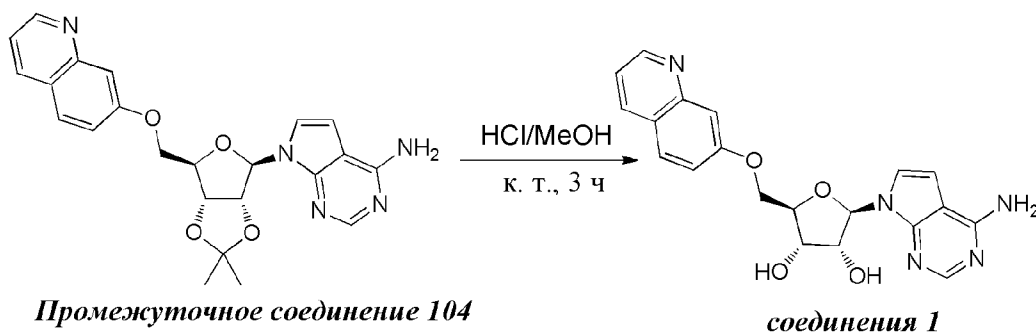
**Промежуточное соединение 525** (900 мг, 1,862 ммоль), бензофенонимин (354,3 мг, 1,95 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (41,8 мг, 0,186 ммоль), BINAP (115,9 мг, 0,186 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1213 мг, 3,72 ммоль) растворяли в толуоле (20 мл). Смесь перемешивали при 110°C в течение 14 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Катализатор фильтровали и выпаривали растворитель.

Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (градиент элюента: EtOAc/петролейный эфир от 1/15 до 1/1). Фракции продуктов собирали и выпаривали растворитель с получением **промежуточного соединения 526** (660 мг, выход 51%) в виде желтого твердого вещества.

### В. Получение соединений

Пример В1

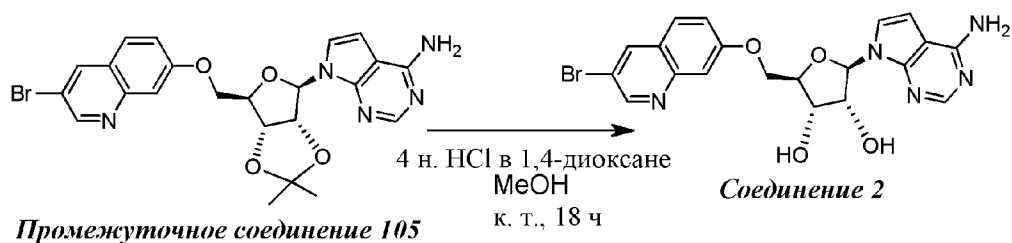
Получение **соединения 1**



**Промежуточное соединение 104** (300 мг, неочищенное, ≈ 0,568 ммоль) растворяли в 5 мл 4 М HCl/MeOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в 4 мл MeOH и pH доводили до приблизительно pH=9 насыщенным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Растворитель очищали препаративной-HPLC (условия HPLC: Колонка: Gemini 150 \* 25 мм \* 5 мкм; градиентное элюирование: 0,05% аммиак/CH<sub>3</sub>CN, от 81/19 до 71/29) с получением **соединения 1** (70 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества.

Пример В2

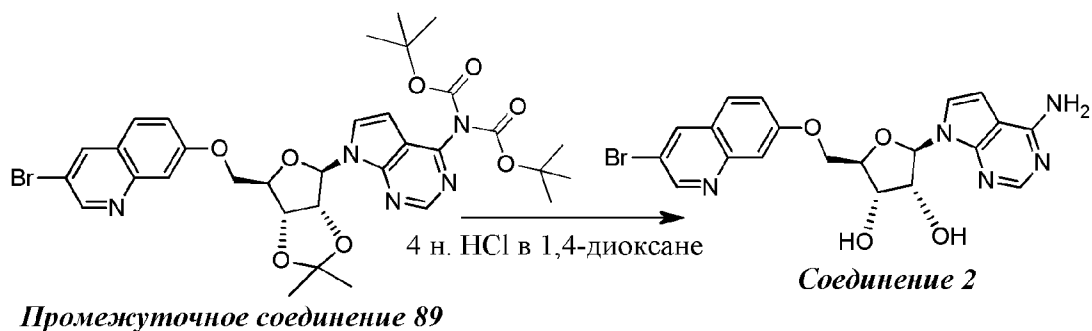
Получение **соединения 2**



4 М HCl в диоксане (0,7 мл, 2,9 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор **промежуточного соединения 105** (175,1 мг, неочищенное,  $\approx 0,29$  ммоль) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакцию гасили добавлением 1,5 мл 7 н. раствора  $\text{NH}_3$  в MeOH. Выпаривали растворители. Остаток растворяли в DCM. Осадок отфильтровывали. Фильтрат очищали на колонке с  $\text{SiO}_2$ , типа Grace Reveleris SRC, 12 г, Si 40, на системе для очистки Armen Spot II Ultimate, используя DCM и MeOH в качестве элюентов в градиенте, начиная со 100% DCM и заканчивая 40% MeOH и 60% DCM. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворители выпаривали с получением 24,5 мг **соединения 2**.

Пример В3

Получение **соединения 2**

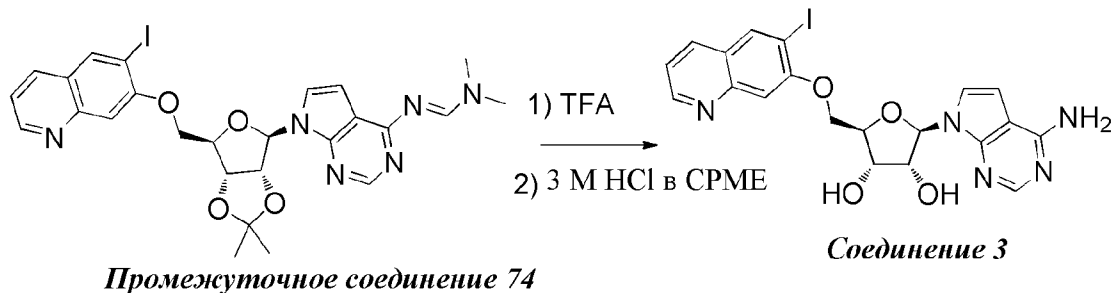


**Промежуточное соединение 89** (12,2 г,  $\approx 15,751$  ммоль) растворяли в HCl/MeOH (220 мл, 4 М). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Твердое вещество осаждалось через 18 часов реакции. Реакционную смесь объединяли с другой партией реакционной смеси (1 г **промежуточного соединения 89**). Полученное твердое вещество фильтровали через воронку и собирали. Остаток растирали с водой и pH доводили до приблизительно 8 путем последовательного добавления твердого  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Полученное твердое вещество фильтровали через воронку Бюхнера, споласкивали водой

(100 мл\*5) и собирали, затем лиофилизировали с получением **соединения 2** (5,95 г, выход 73%) в виде белого твердого вещества.

Пример В4

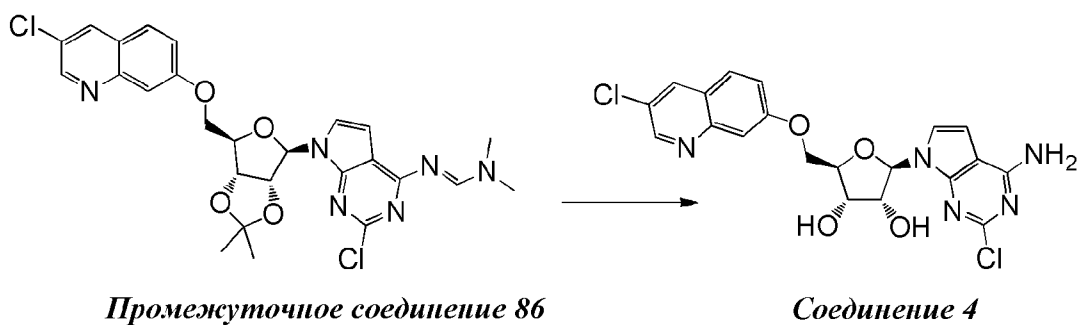
Получение **соединения 3**



В раствор **промежуточного соединения 74** (249 мг, 0,405 ммоль) в DCM (3,5 мл) добавляли TFA (0,8 мл, 10,5 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 5 дней. Смесь выпаривали под вакуумом. Остаток растворяли в MeOH (6 мл) и добавляли HCl (3 М в CPME) (1,5 мл, 4,5 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасили NH<sub>3</sub> в MeOH (7 н.) и выпаривали под вакуумом. Остаток поглощали в DCM/MeOH (1/1), отфильтровывали и фильтрат выпаривали под вакуумом. Остатки очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 10 г, Merck, сухая загрузка (Celite®), градиентное элюирование подвижной фазой: DCM:MeOH/водн. NH<sub>3</sub> (9:1) от 97,5:2,5 до 87,5:12,5) с получением **соединения 3** в виде белого твердого вещества (156 мг, выход 73%).

Пример В5

Получение **соединения 4**



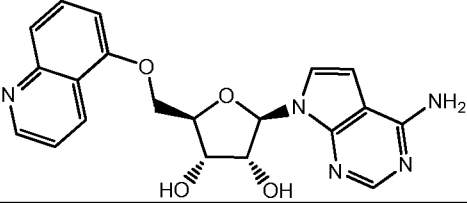
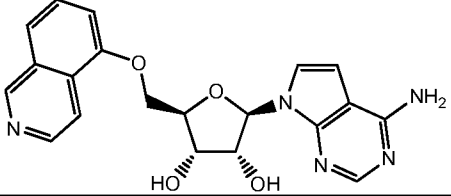
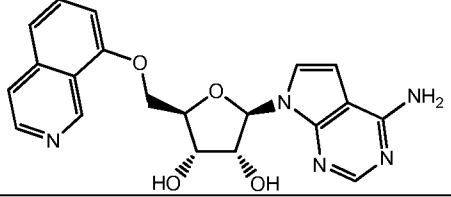
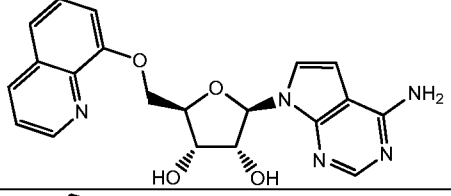
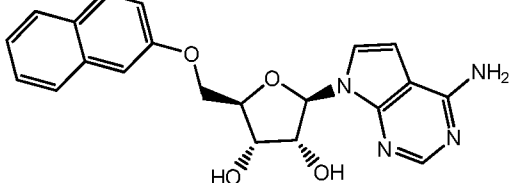
В раствор **промежуточного соединения 86** (750 мг, ≈0,71 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляли 4 М HCl в MeOH (20 мл) при к. т. Затем смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов. Растворитель

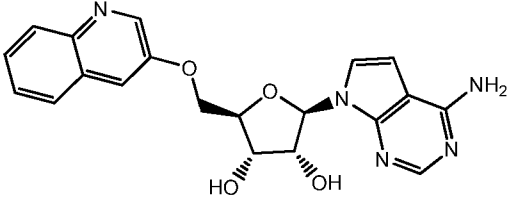
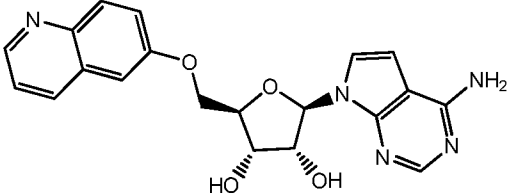
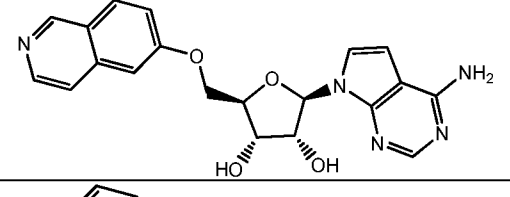
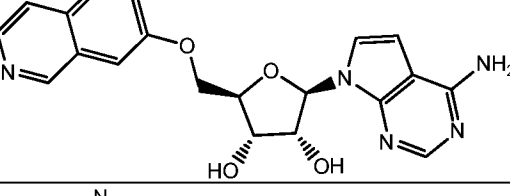
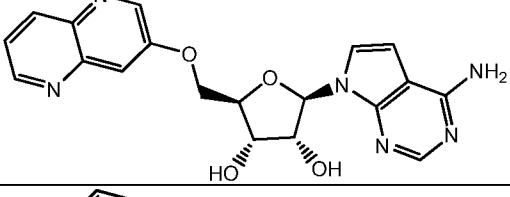
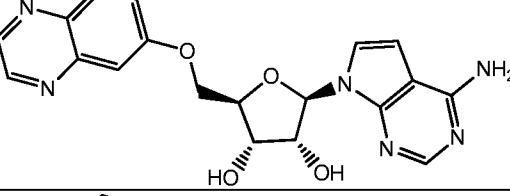
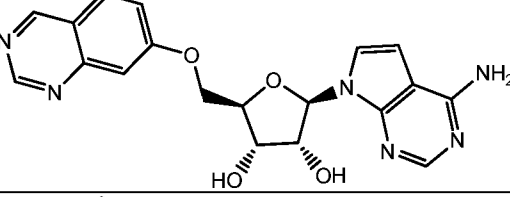
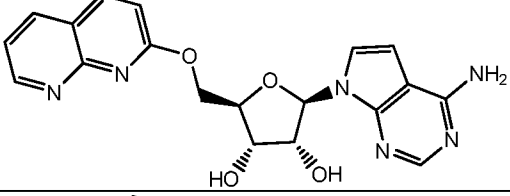
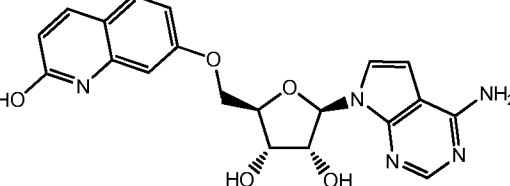


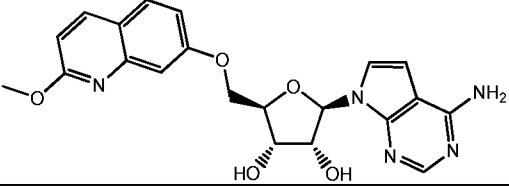
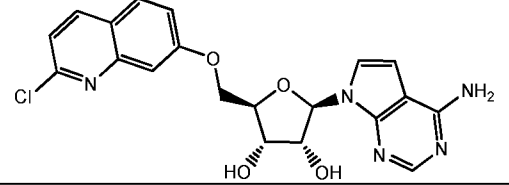
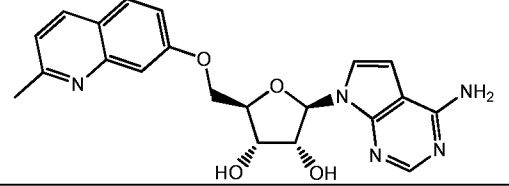
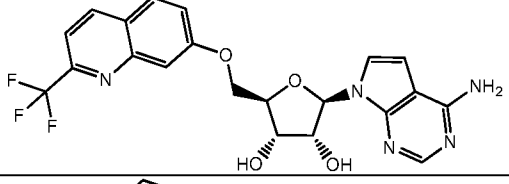
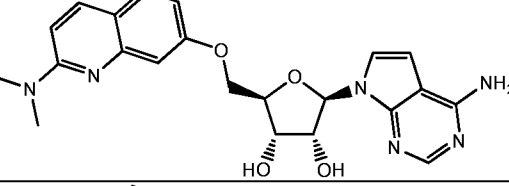
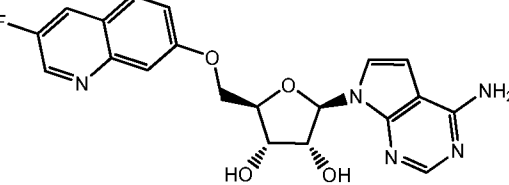
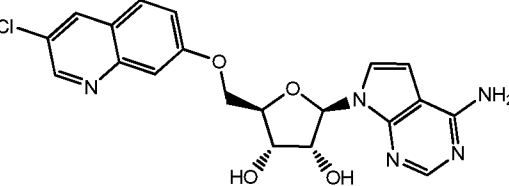
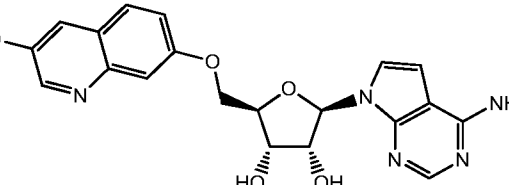
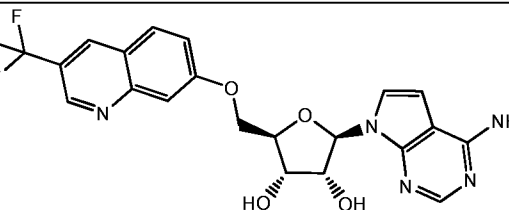
концентрировали под вакуумом. Остатки растворяли в 10 мл MeOH и pH доводили до приблизительно 8 с использованием  $\text{NaHCO}_3$ . Смесь фильтровали и растворитель очищали препаративной-НPLC (градиентное элюирование: 0,05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  в MeOH/0,05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  в  $\text{H}_2\text{O}$ ). Требуемые фракции объединяли и растворитель выпаривали с получением **соединения 4** в виде белого твердого вещества (207 мг, 61%).

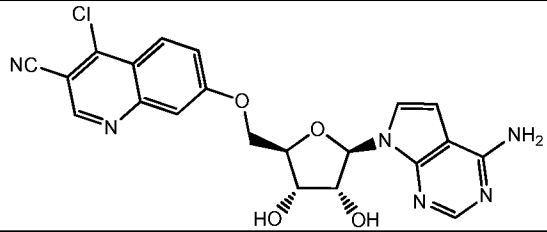
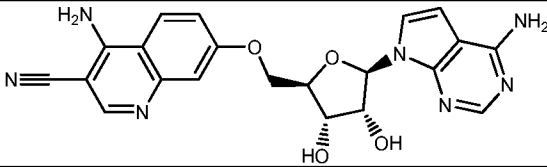
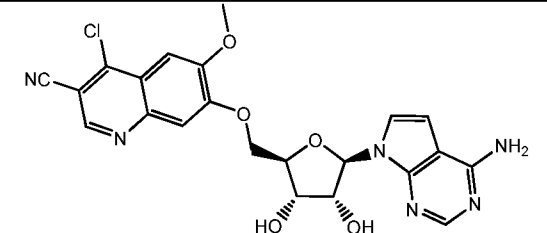
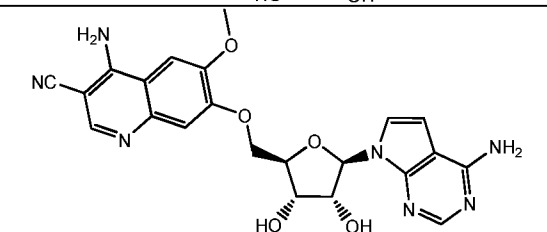
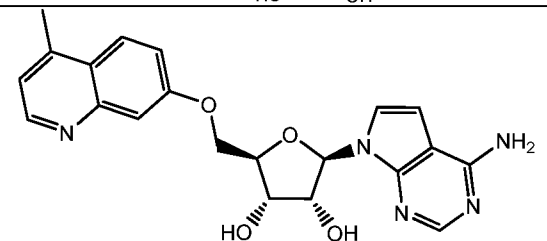
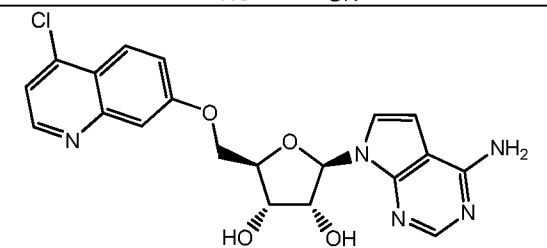
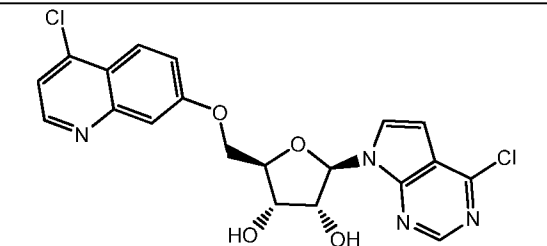
Соединения ниже получали при помощи протокола реакции, аналогичного примеру B1, B2, B3, B4, B5 или B20 (также в экспериментальной части), с применением соответствующих исходных материалов (таблица 21). Соединения 55, 57, 57a и 61 получали в E-конфигурации.

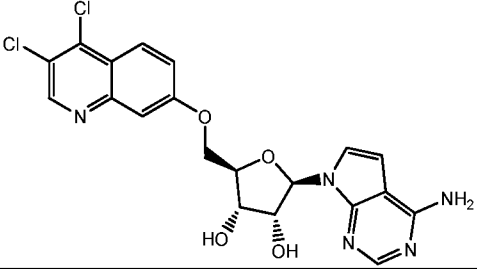
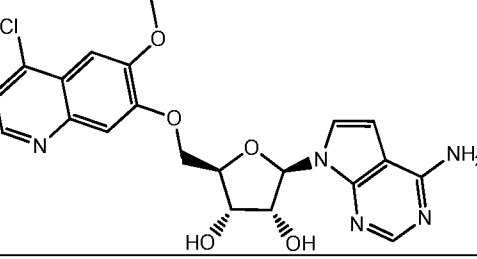
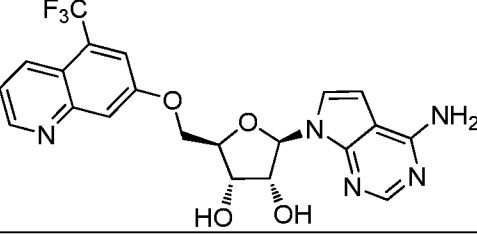
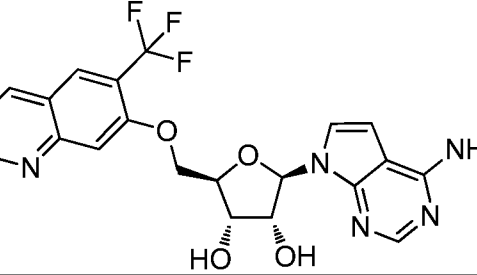
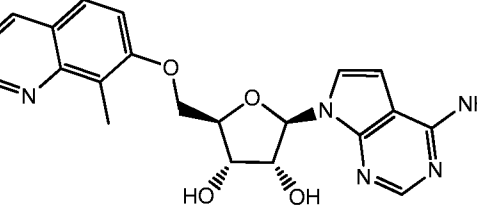
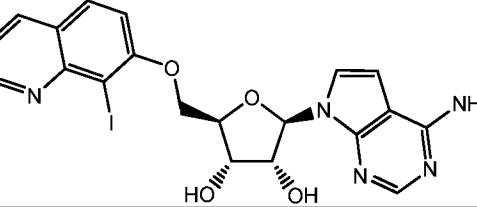
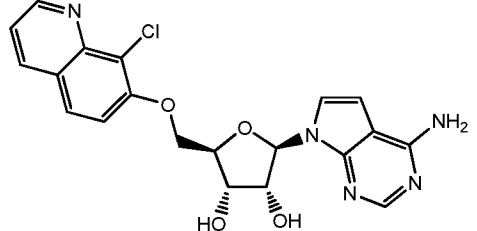
Таблица 21

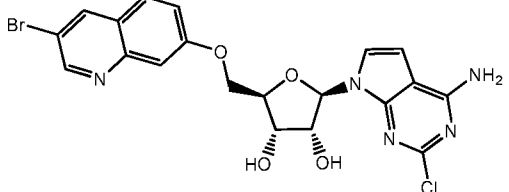
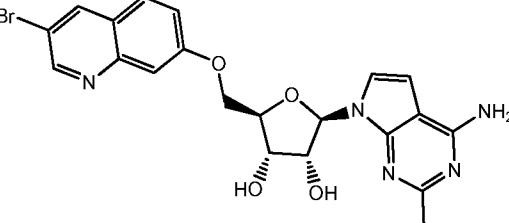
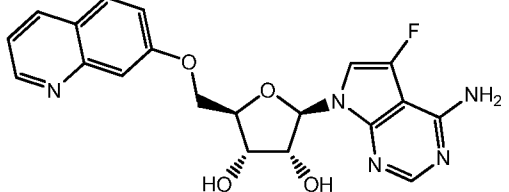
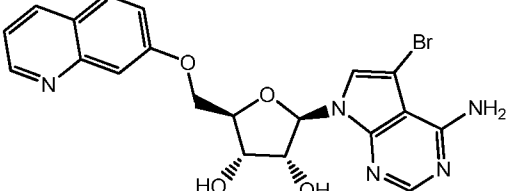
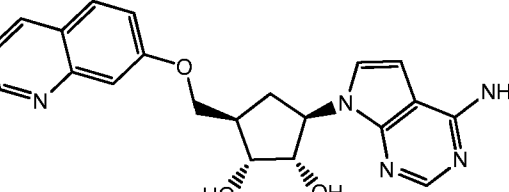
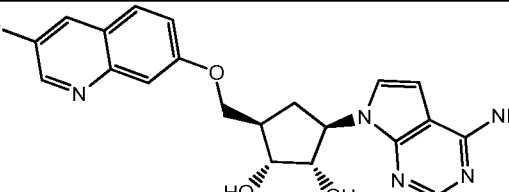
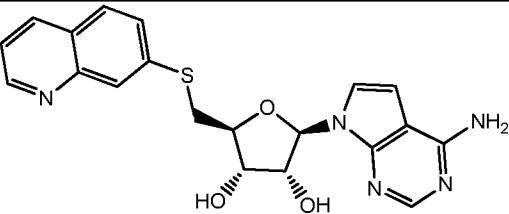
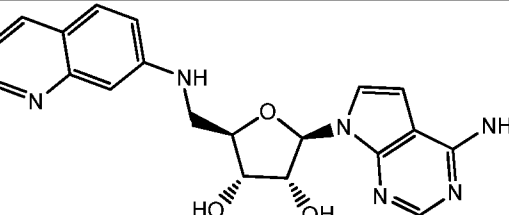
Соединение	Структура	Протокол реакции	Исходный материал
5		B1	Промежуточное соединение 106
6		B1	Промежуточное соединение 107
7		B1	Промежуточное соединение 108
8		B1	Промежуточное соединение 109
9		B4	Промежуточное соединение 110

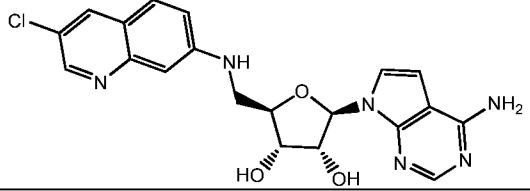
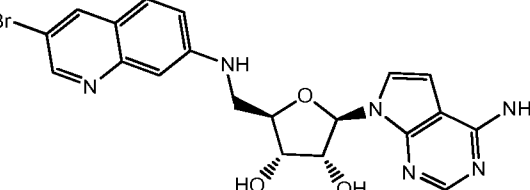
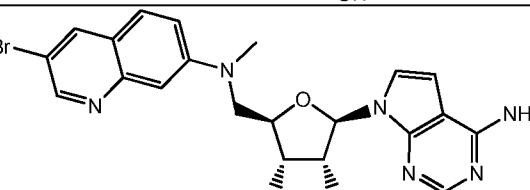
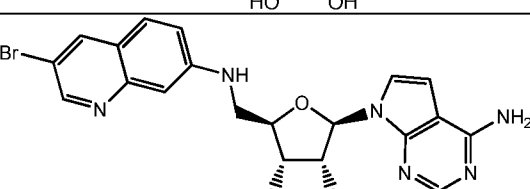
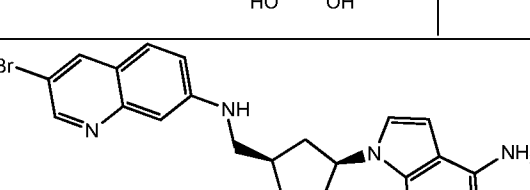
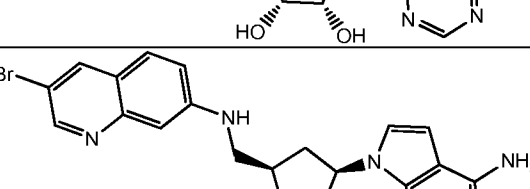
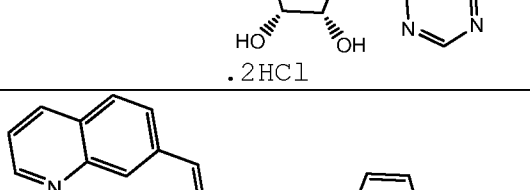
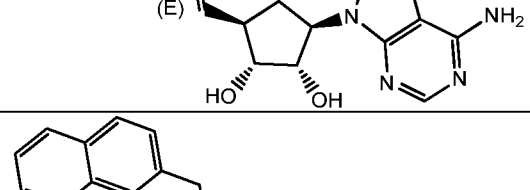
Соединение	Структура	Протокол реакции	Исходный материал
10		B1	Промежуточное соединение 111
11		B1	Промежуточное соединение 112
12		B1	Промежуточное соединение 113
13		B1	Промежуточное соединение 114
14		B1	Промежуточное соединение 115
15		B1	Промежуточное соединение 116
16		B2	Промежуточное соединение 117
17		B1	Промежуточное соединение 118
18		B1	Промежуточное соединение 154

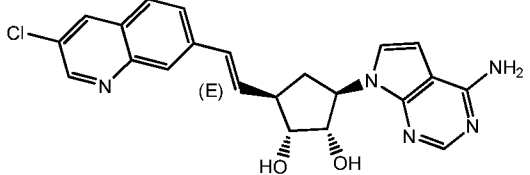
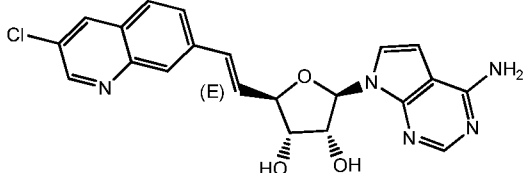
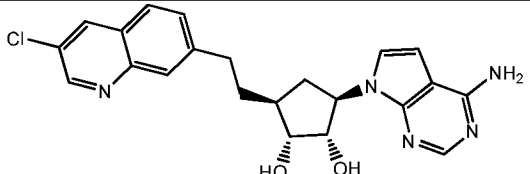
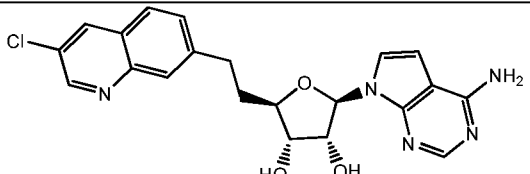
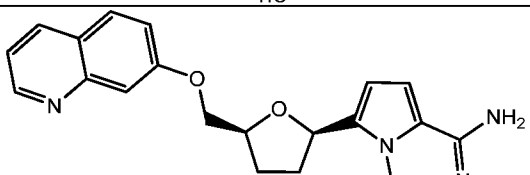
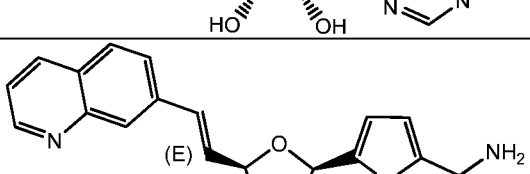
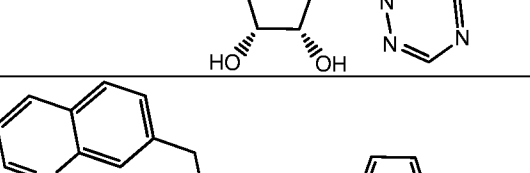
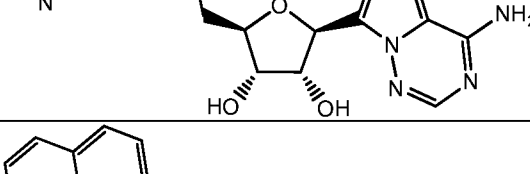
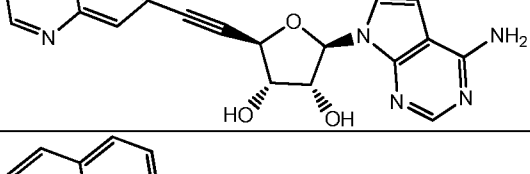
Соединение	Структура	Протокол реакции	Исходный материал
19		B1	Промежуточное соединение 155
20		B1	Промежуточное соединение 119
21		B1	Промежуточное соединение 120
22		B2	Промежуточное соединение 121
23		B2	Промежуточное соединение 154a
24		B2	Промежуточное соединение 80
25		B2	Промежуточное соединение 122
26		B1	Промежуточное соединение 79
27		B1	Промежуточное соединение 123

Соединение	Структура	Протокол реакции	Исходный материал
28		B2	Промежуточное соединение 144
29		B2	Промежуточное соединение 144a
30		B2	Промежуточное соединение 145
31		B2	Промежуточное соединение 145a
32		B4	Промежуточное соединение 73
33		B2	Промежуточное соединение 124
34		B2	Промежуточное соединение 54

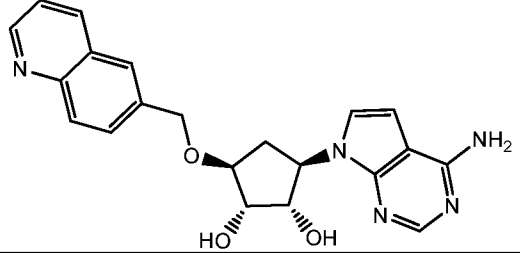
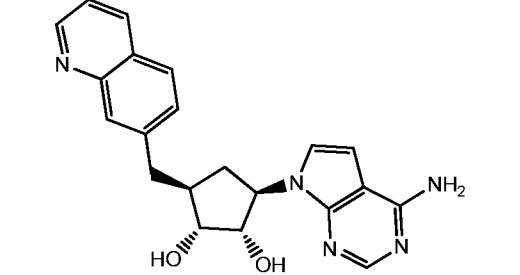
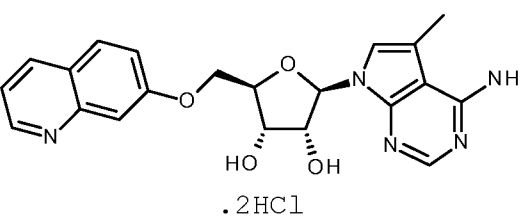
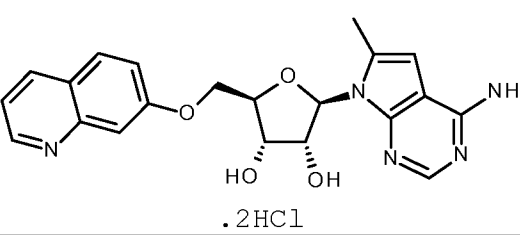
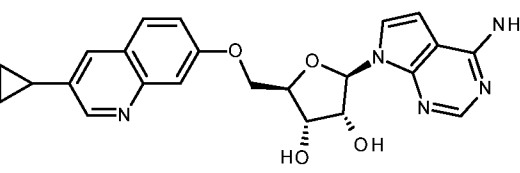
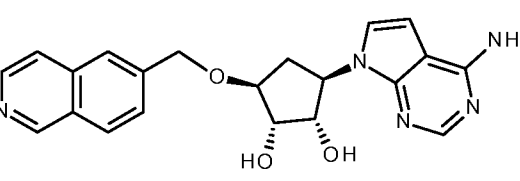
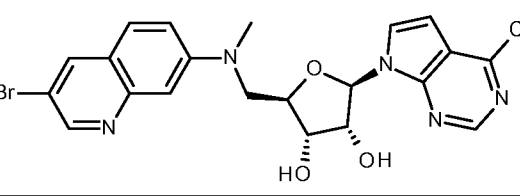
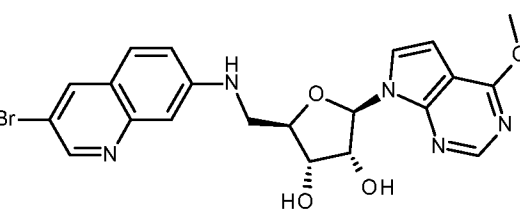
Соединение	Структура	Протокол реакции	Исходный материал
35		B1	Промежуточное соединение 84
36		B2	Промежуточное соединение 125
37		B5	Промежуточное соединение 81
38		B5	Промежуточное соединение 82
39		B4	Промежуточное соединение 75
40		B4	Промежуточное соединение 76
41		B5	Промежуточное соединение 83

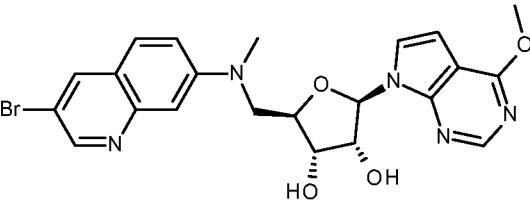
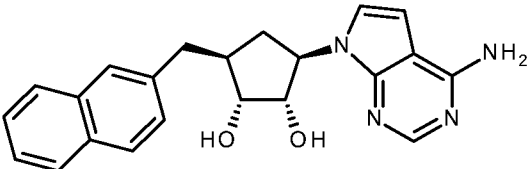
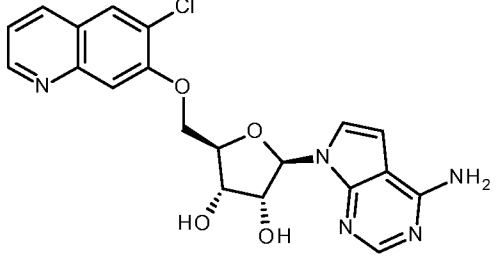
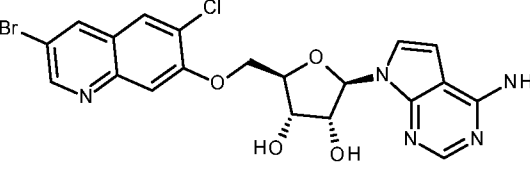
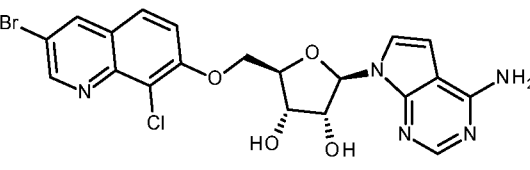
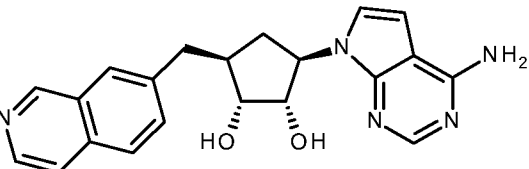
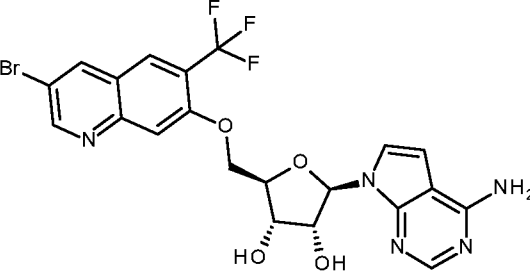
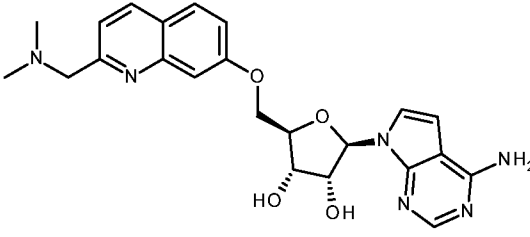
Соединение	Структура	Протокол реакции	Исходный материал
42		B5	Промежуточное соединение 87
43		B5	Промежуточное соединение 88
44		B3	Промежуточное соединение 126
45		B2	Промежуточное соединение 153
46		B1	Промежуточное соединение 127
47		B1	Промежуточное соединение 128
48		B1	Промежуточное соединение 129
49		B1	Промежуточное соединение 130

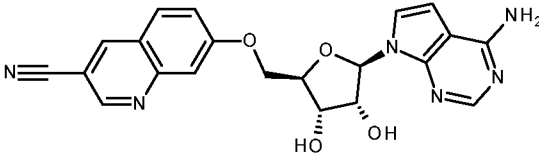
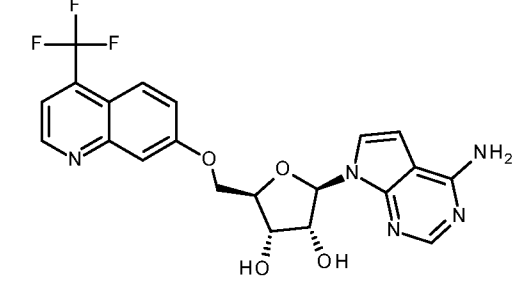
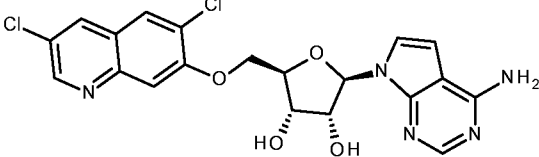
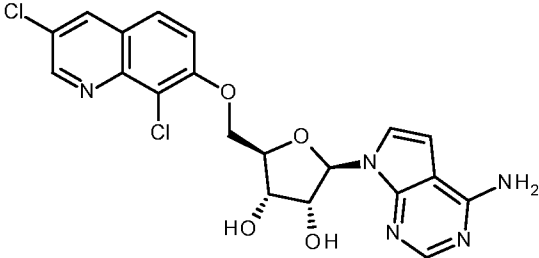
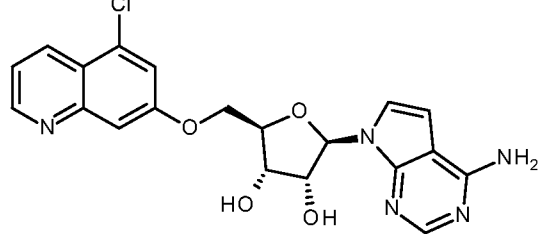
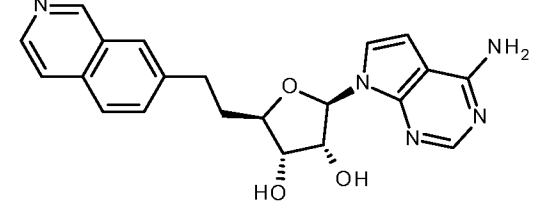
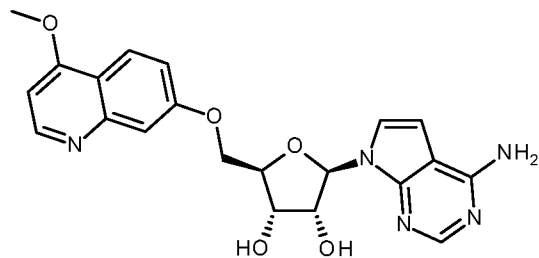
Соединение	Структура	Протокол реакции	Исходный материал
50		B1	Промежуточное соединение 131
51		B1	Промежуточное соединение 132
52		B1	Промежуточное соединение 133
53		B1	Промежуточное соединение 134
54		B1	Промежуточное соединение 135
54a		B1	Промежуточное соединение 135
55		B1	Промежуточное соединение 137
56		B1	Промежуточное соединение 146

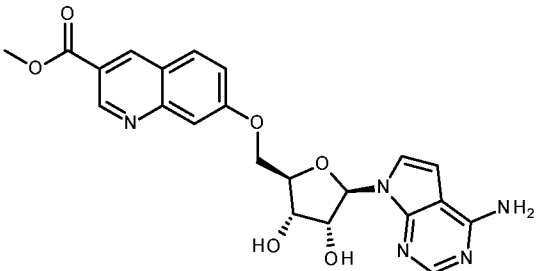
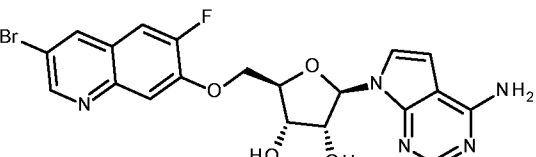
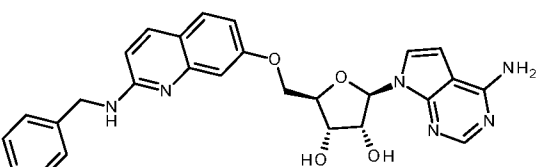
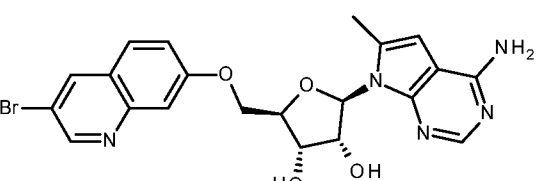
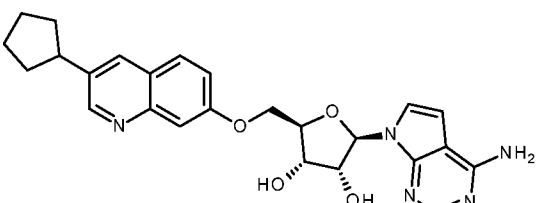
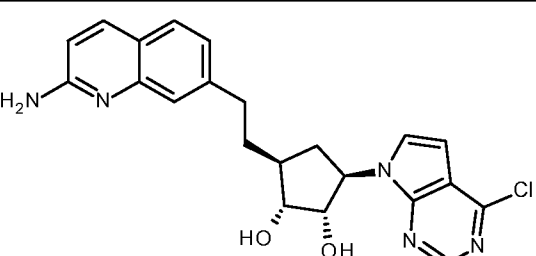
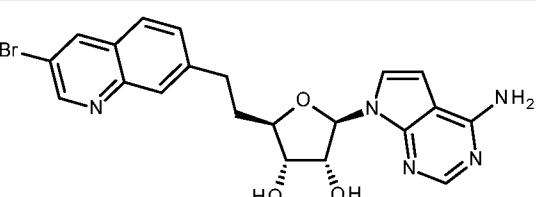
Соединение	Структура	Протокол реакции	Исходный материал
57		B1	Промежуточное соединение 138
57a		B1	Промежуточное соединение 136
58		B1	Промежуточное соединение 147
59		B1	Промежуточное соединение 148
60		B1	Промежуточное соединение 149
61		B1	Промежуточное соединение 150
62		B1	Промежуточное соединение 150
63		B2	Промежуточное соединение 139
64		B1	Промежуточное соединение 141

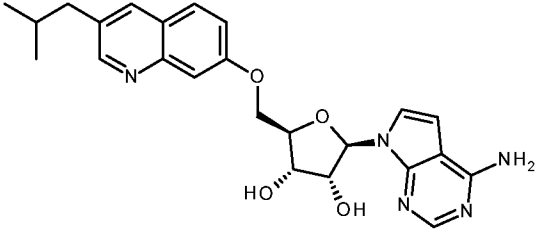
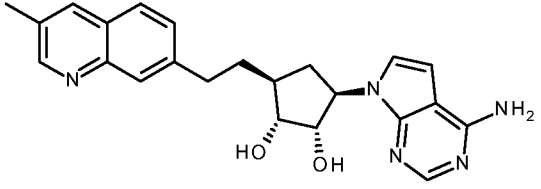
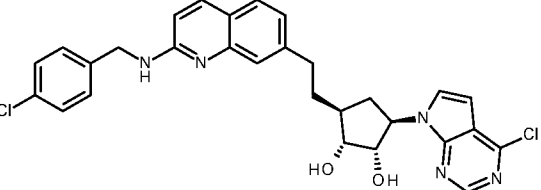
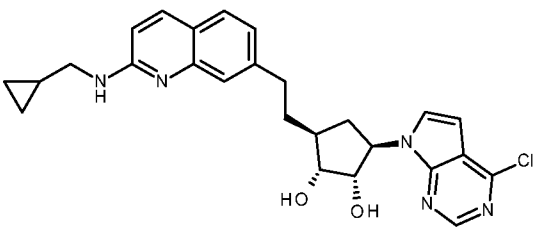
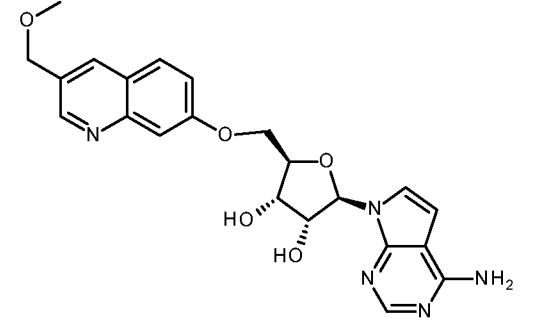
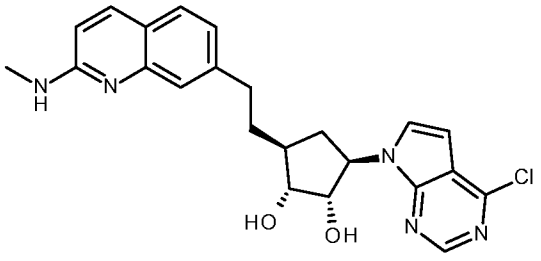
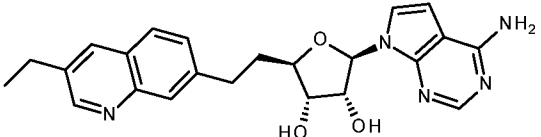


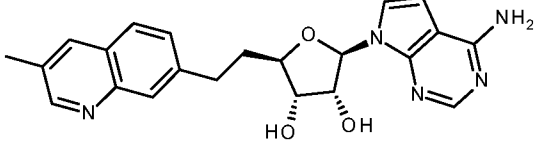
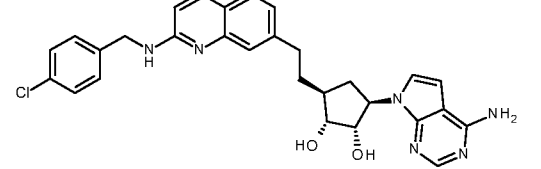
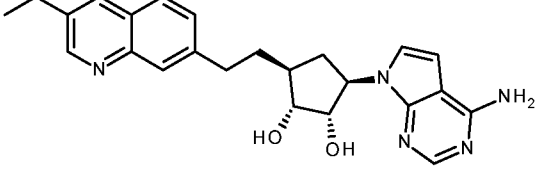
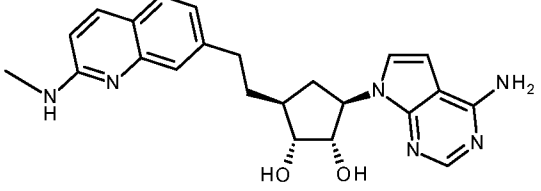
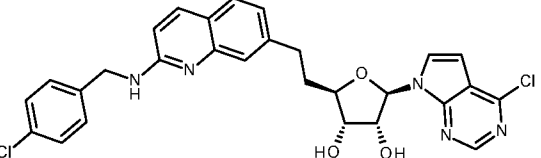
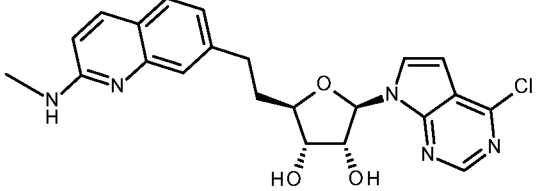
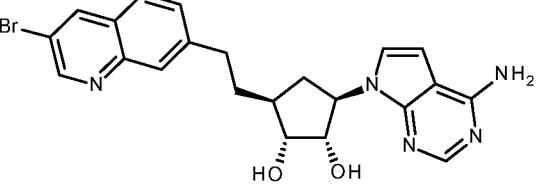
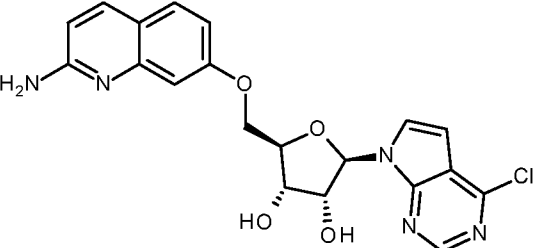
Соединение	Структура	Протокол реакции	Исходный материал
65		B1	Промежуточное соединение 142
66		B1	Промежуточное соединение 143
82	 <p style="text-align: center;">.2HCl</p>	B1	Промежуточное соединение 188
83	 <p style="text-align: center;">.2HCl</p>	B1	Промежуточное соединение 192
84	 <p style="text-align: center;">.2HCl</p>	B20	Промежуточное соединение 193
85		B1	Промежуточное соединение 194
86	 <p style="text-align: center;">.2HCl</p>	B2	Промежуточное соединение 96
87	 <p style="text-align: center;">.2HCl</p>	B2	Промежуточное соединение 195

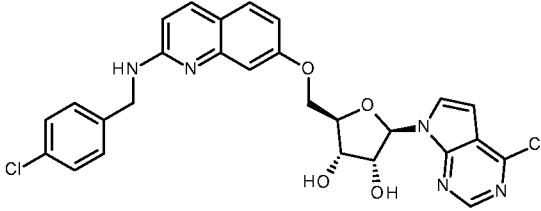
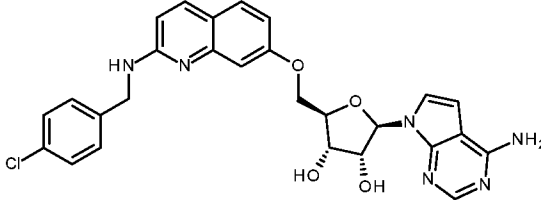
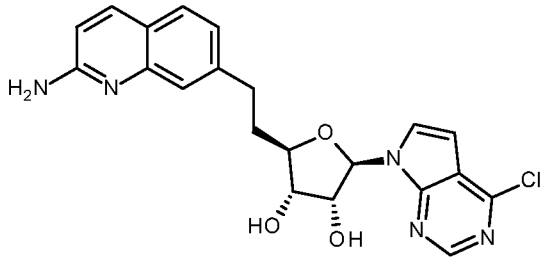
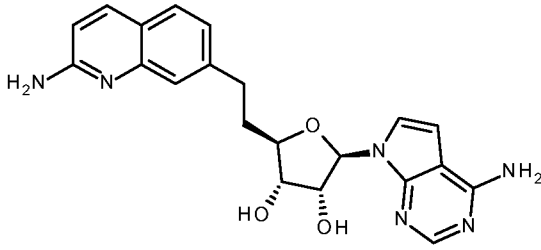
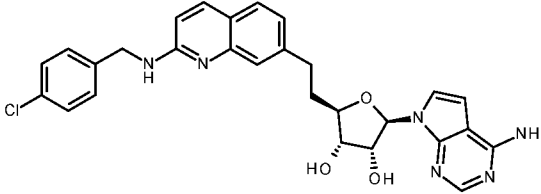
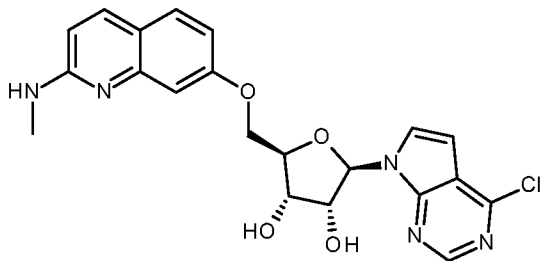
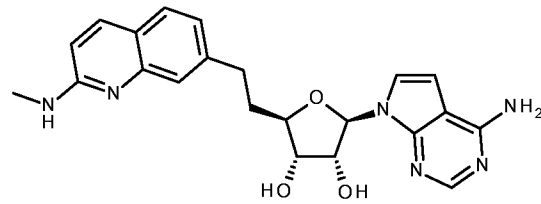
Соединение	Структура	Протокол реакции	Исходный материал
88		B2	Промежуточное соединение 196
90		B1	Промежуточное соединение 198
91		B5	Промежуточное соединение 199
92		B3	Промежуточное соединение 201
94		B3	Промежуточное соединение 206
95		B1	Промежуточное соединение 209
96		B3	Промежуточное соединение 211
97		B3	Промежуточное соединение 213

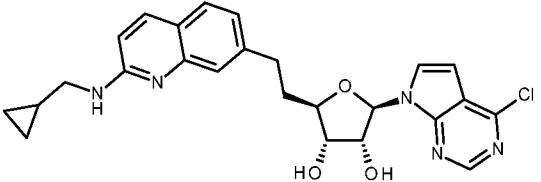
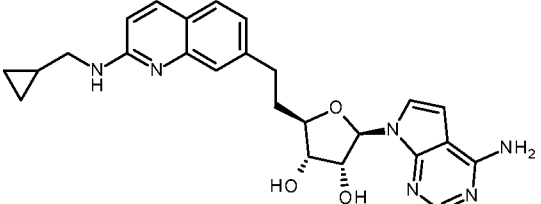
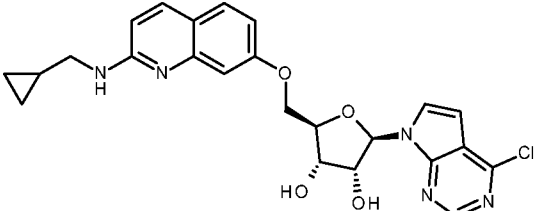
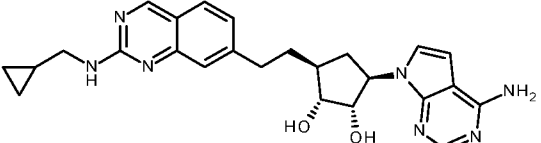
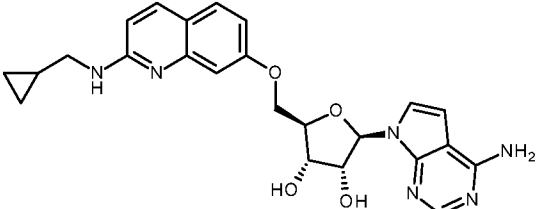
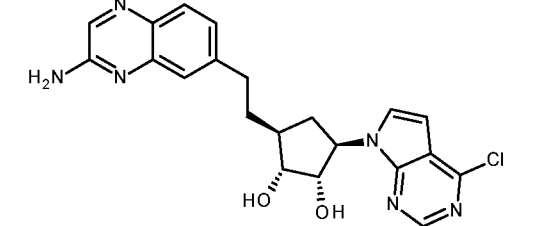
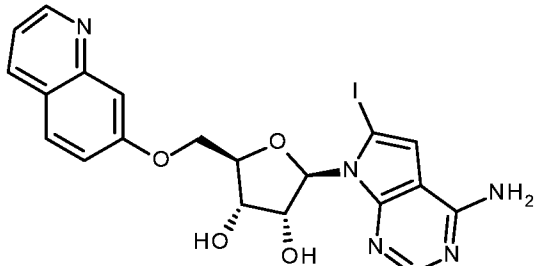
Соединение	Структура	Протокол реакции	Исходный материал
98		B2	Промежуточное соединение 214
99		B3	Промежуточное соединение 215
100		B3	Промежуточное соединение 217
101		B3	Промежуточное соединение 219
102		B3	Промежуточное соединение 221
103		B1	Промежуточное соединение 226
104		B3	Промежуточное соединение 227

Соединение	Структура	Протокол реакции	Исходный материал
105		B3	Промежуточное соединение 228
106		B3	Промежуточное соединение 230
107		B3	Промежуточное соединение 232
108		B20	Промежуточное соединение 234
109		B3	Промежуточное соединение 236
110		B1	Промежуточное соединение 237
111		B20	Промежуточное соединение 239

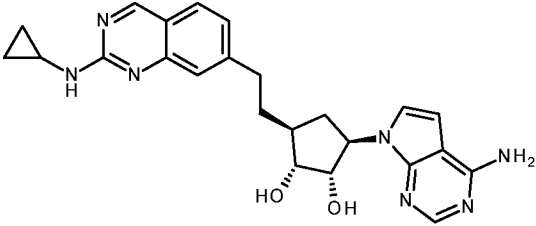
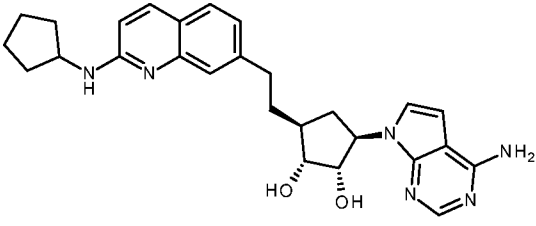
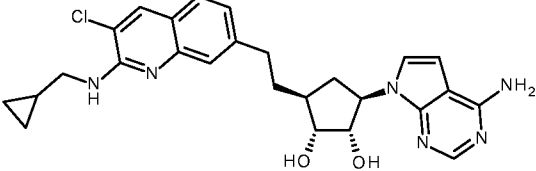
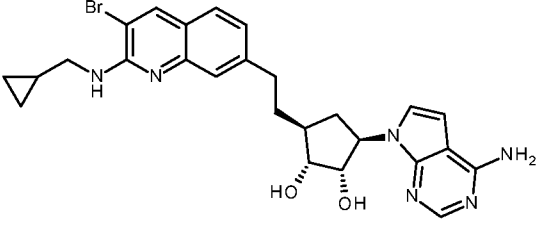
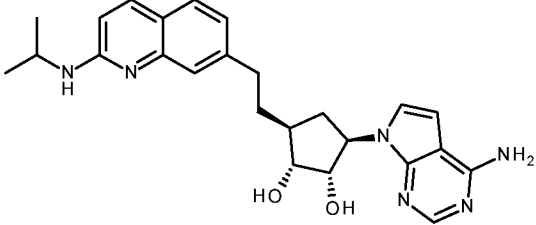
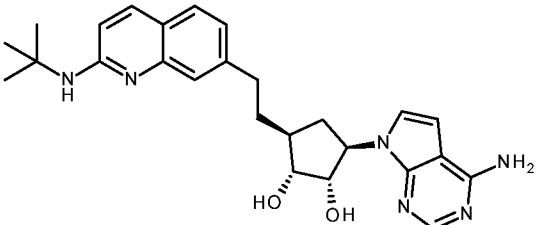
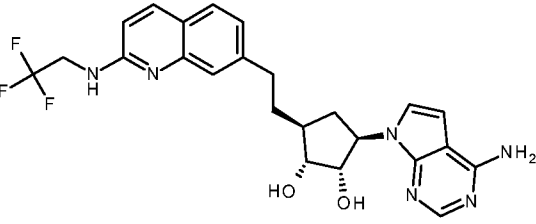
Соединение	Структура	Протокол реакции	Исходный материал
112		B3	Промежуточное соединение 241
113		B1	Промежуточное соединение 243
114		B1	Промежуточное соединение 245
115		B1	Промежуточное соединение 159
120		B3	Промежуточное соединение 247
121		B1	Промежуточное соединение 248
122		B1	Промежуточное соединение 250

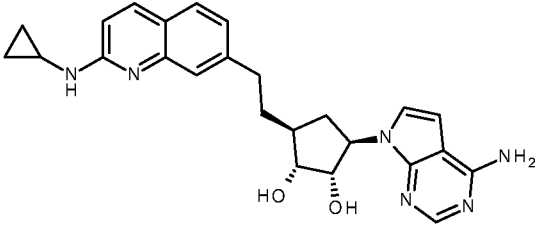
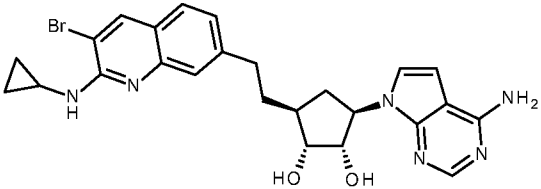
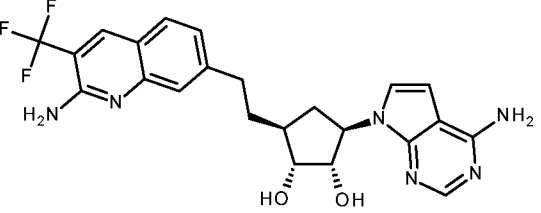
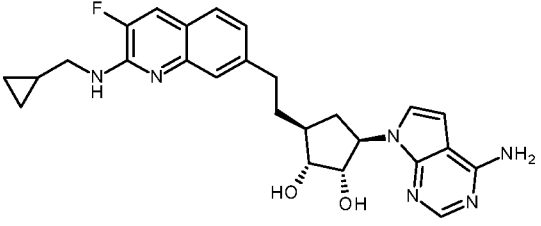
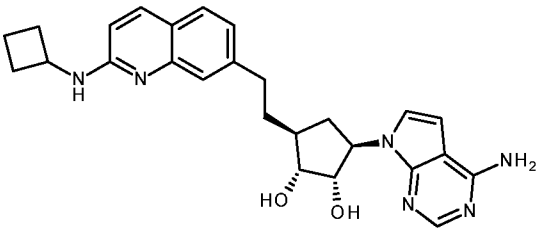
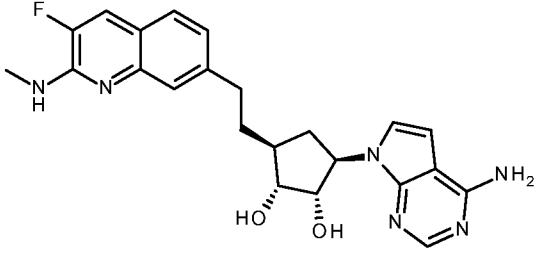
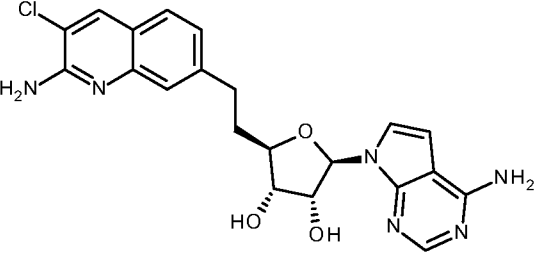
Соединение	Структура	Протокол реакции	Исходный материал
123		B1	Промежуточное соединение 252
124		B1	Промежуточное соединение 255
125		B1	Промежуточное соединение 257
126		B1	Промежуточное соединение 258
127		B1	Промежуточное соединение 254
128		B1	Промежуточное соединение 259
129		B20	Промежуточное соединение 261
130		B2	Промежуточное соединение 262

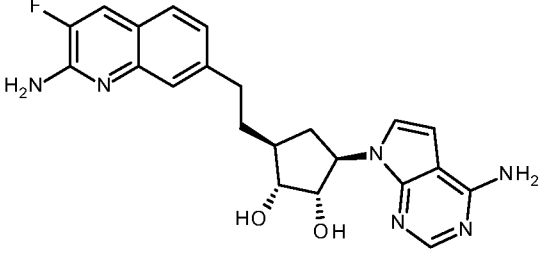
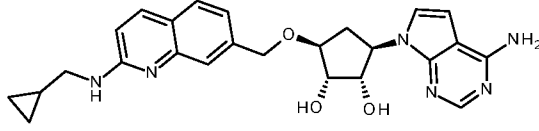
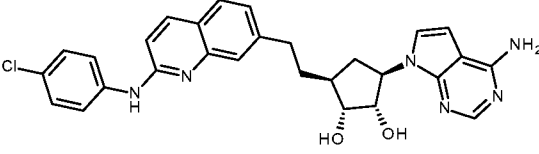
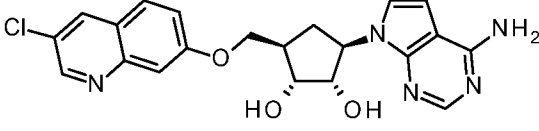
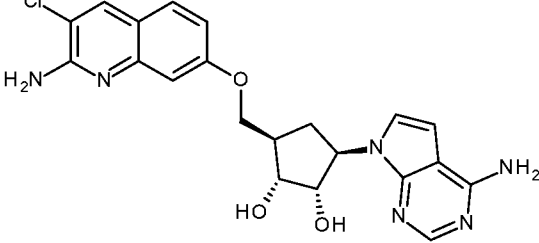
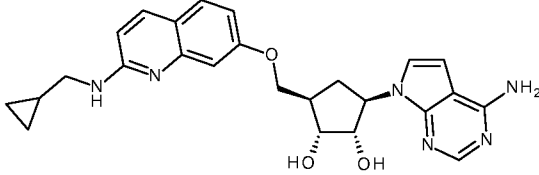
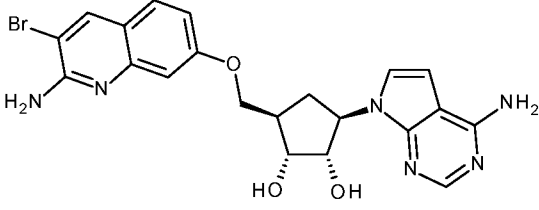
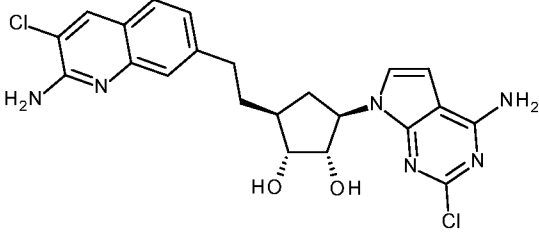
Соединение	Структура	Протокол реакции	Исходный материал
131		B2	Промежуточное соединение 264
132		B2	Промежуточное соединение 265
133		B1	Промежуточное соединение 266
134		B1	Промежуточное соединение 267
135		B1	Промежуточное соединение 269
136		B2	Промежуточное соединение 270
137		B2	Промежуточное соединение 271

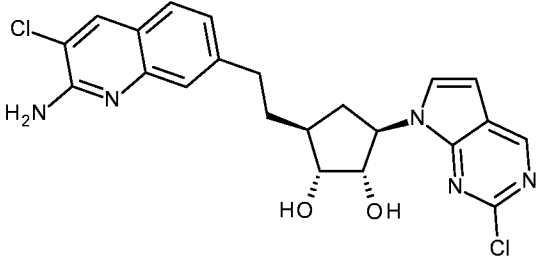
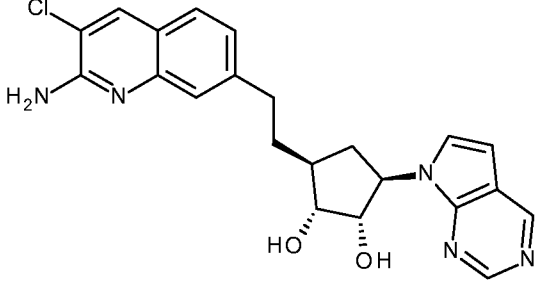
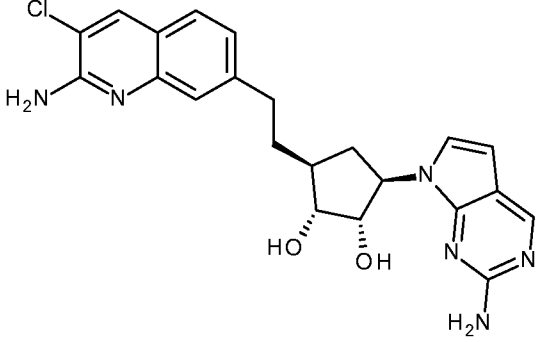
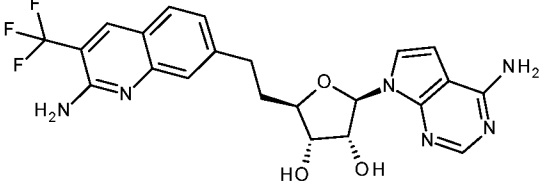
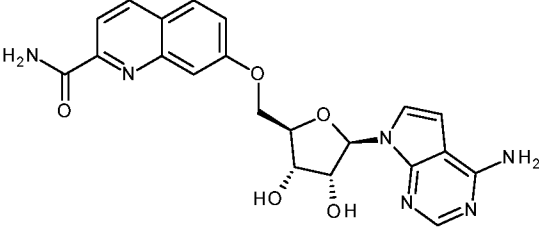
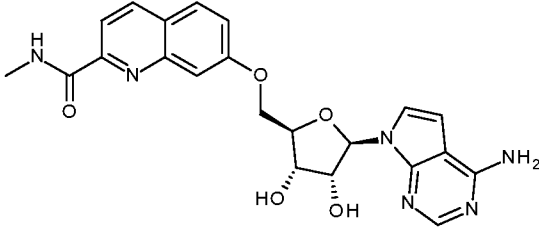
Соединение	Структура	Протокол реакции	Исходный материал
138		B2	Промежуточное соединение 272
139		B1	Промежуточное соединение 273
140		B1	Промежуточное соединение 275
141		B1	Промежуточное соединение 278
142		B3	Промежуточное соединение 279
143		B1	Промежуточное соединение 281
144		B20	Промежуточное соединение 286



Соединение	Структура	Протокол реакции	Исходный материал
145		B1	Промежуточное соединение 289
146		B1	Промежуточное соединение 292
147		B1	Промежуточное соединение 295
148		B1	Промежуточное соединение 298
149		B2	Промежуточное соединение 301
150		B2	Промежуточное соединение 304
151		B1	Промежуточное соединение 307

Соединение	Структура	Протокол реакции	Исходный материал
152		B1	Промежуточное соединение 310
153		B1	Промежуточное соединение 313
154		B1	Промежуточное соединение 316
155		B1	Промежуточное соединение 319
156		B1	Промежуточное соединение 322
157		B1	Промежуточное соединение 325
158		B1	Промежуточное соединение 328

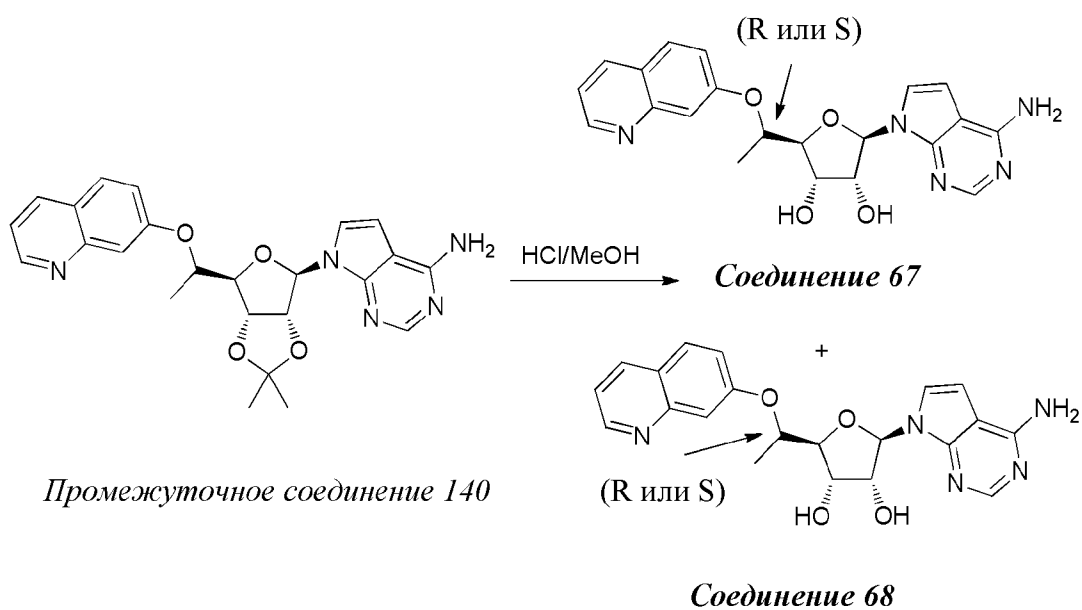
Соединение	Структура	Протокол реакции	Исходный материал
159		B1	Промежуточное соединение 331
160		B1	Промежуточное соединение 334
161		B1	Промежуточное соединение 337
222		B1	Промежуточное соединение 504
223		B1	Промежуточное соединение 462
224		B1	Промежуточное соединение 464
236		B1	Промежуточное соединение 484
240		B1	Промежуточное соединение 496

Соединение	Структура	Протокол реакции	Исходный материал
241		B1	Промежуточное соединение 498
242		B1	Промежуточное соединение 500
243		B1	Промежуточное соединение 501
244		B20	Промежуточное соединение 514
245		B2	Промежуточное соединение 516
246		B1	Промежуточное соединение 518

Соединение	Структура	Протокол реакции	Исходный материал
247		B1	Промежуточное соединение 520
248		B1	Промежуточное соединение 522
249		B2	Промежуточное соединение 524
251		B2	Промежуточное соединение 532

Пример B6

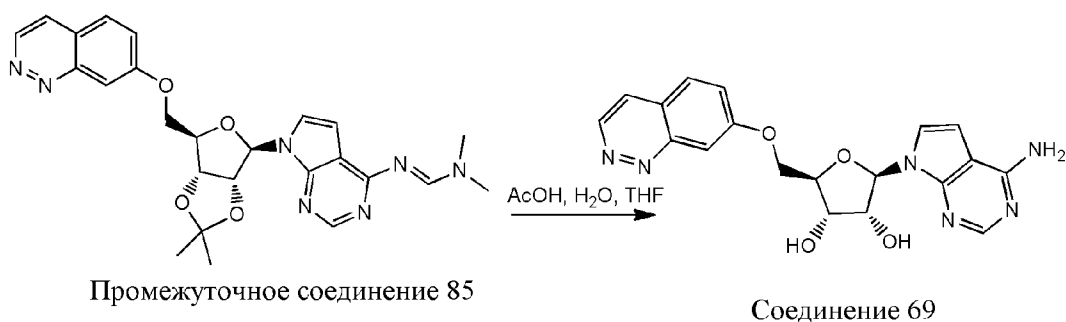
Получение **соединения 67** и **соединения 68**



Промежуточное соединение 140 (210 мг, неочищенное,  $\approx 0,399$  ммоль)

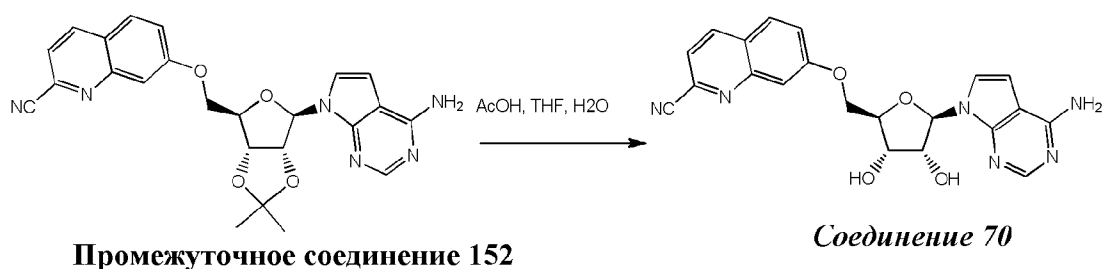
растворяли в 5 мл HCl/MeOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов. Реакционную смесь гасили добавлением NH<sub>3</sub>/MeOH для доведения pH до приблизительно 8 при 0°C. Полученное твердое вещество затем удаляли фильтрованием и промывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) и объединенный органический фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток очищали препаративной-HPLC (условия HPLC: Колонки: Phenomenex Gemini 150 \* 25 мм \* 10 мкм; градиентное элюирование подвижной фазой с 21% воды в ACN) с получением **соединения 67** (40 мг) и **соединения 68** (52 мг) в виде белого твердого вещества.

Пример В7



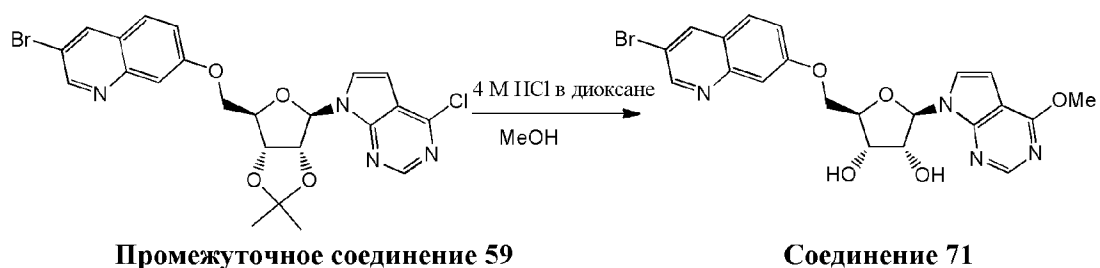
Реакционную смесь **промежуточного соединения 85** (150 мг, ≈0,233 ммоль) в 5 мл смешанного растворителя из AcOH, воды и THF (при соотношении 13:7:3) перемешивали в течение ночи при 60°C. Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 1 дня. Растворитель концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в 4 мл MeOH и pH довели до приблизительно 9 твердым Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Растворитель очищали препаративной-HPLC (условия HPLC: Колонки: Gemini 150 \* 25 мм, 5 мкм; градиентное элюирование вода (0,05% гидроксид аммония об./об.):ACN от 97:3 до 67:33) с получением **соединения 69** в виде белого твердого вещества. (13 мг, выход 14%).

Пример В8



**Промежуточное соединение 152** (425 мг, 0,927 ммоль) растворяли в смешанном растворе AcOH (22 мл), THF (5 мл) и H<sub>2</sub>O (12 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов. Растворитель концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной-НPLC (градиентное элюирование: 0,05% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O в MeOH/0,05% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O в H<sub>2</sub>O). Объединенный растворитель выпаривали с получением требуемого **соединения 70** в виде твердого вещества (69,3 мг, выход 18%).

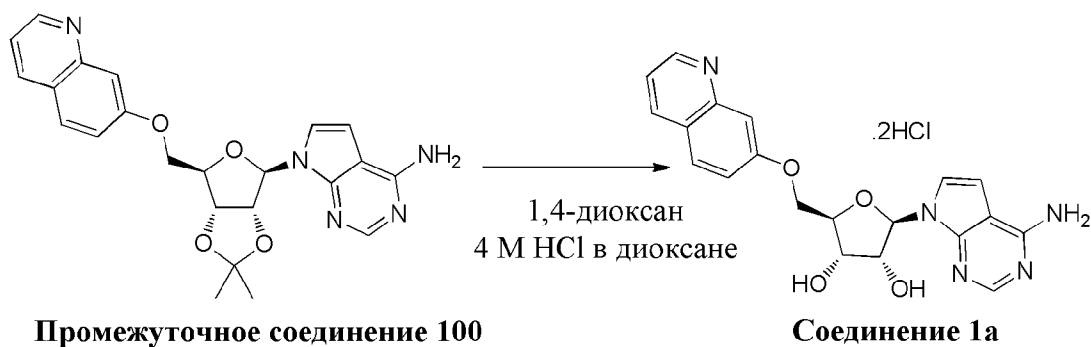
Пример В9



В раствор **промежуточного соединения 59** (187 мг, ≈0,18 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (0,46 мл, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакцию гасили добавлением 1,5 мл 7 н. раствора NH<sub>3</sub> в MeOH. Выпаривали растворители. Остаток растворяли в дихлорметане с метанолом (q.s.), а затем очищали на колонке с SiO<sub>2</sub>, типа Grace Reveleris SRC, 12 г, Si 40, на системе очистки Armen Spot II Ultimate, используя дихлорметан и метанол в качестве элюентов в градиенте, начиная со 100% DCM для 5 объемов колонки и заканчивая 40% MeOH и 60% DCM для 25 объемов колонки. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворители выпаривали с получением 62 мг неочищенной смеси продукта. Неочищенную смесь продукта очищали Prep HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в воде, CH<sub>3</sub>CN) с получением **соединения 71** (5,5 мг, выход 6%).

Пример В10

Получение **соединения 1a**

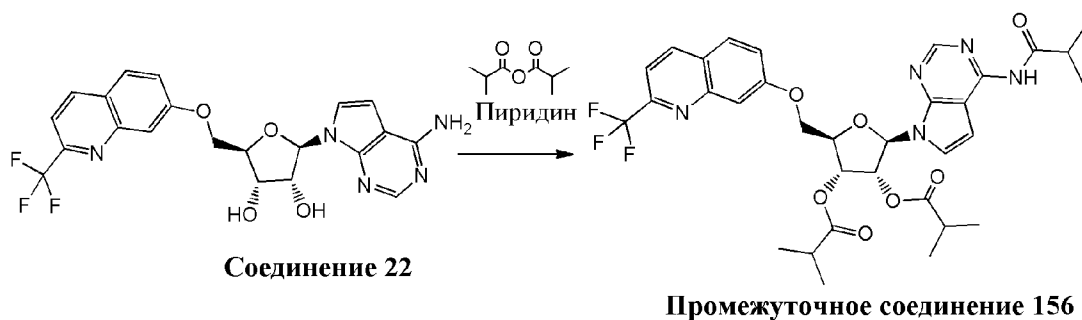


В раствор **промежуточного соединения 100** (9,26 г, ≈17,5 ммоль) в 1,4-диоксане (300 мл) добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (43,8 мл, 175 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь выливали в химический стакан с DIPE (1 л). Суспензию перемешивали в течение 20 минут, а затем растворители декантировали. Оставшийся осадок перекристаллизовывали в EtOH. Осадок отфильтровывали, промывали DIPE, а затем сушили под вакуумом при 50°C с получением **соединения 1a** в виде соли с 2 эквивалентами HCl (8,33 г, количественный выход).

Пример B11

Получение **соединения 72** (через **промежуточное соединение 156**)

Стадия а:

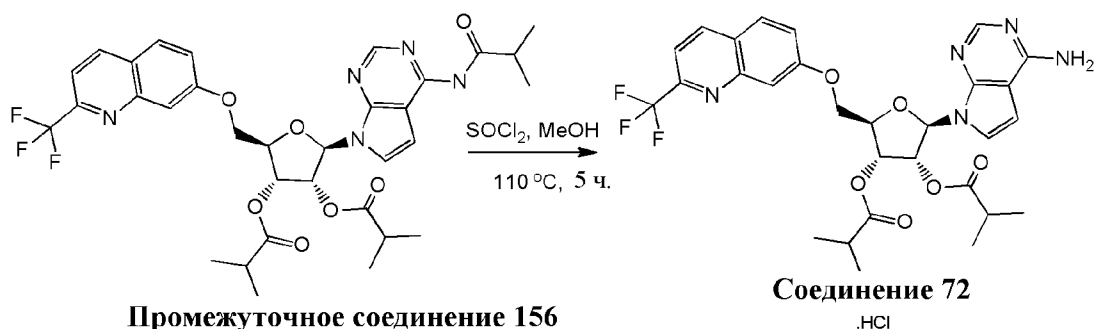


Изомаляный ангидрид (2,36 мл, 14,2 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор **соединения 22** (688,3 мг, 1,418 ммоль) в пиридине (25 мл, 310,361 ммоль) при к. т. После добавления реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 часов. Выпаривали растворители. Остаток совместно выпаривали с толуолом. Остаток растворяли в DCM и очищали на колонке с SiO<sub>2</sub>, типа Grace Reveleris SRC, 40 г, Si 40, на системе очистки Armen Spot II Ultimate, используя DCM и MeOH в качестве элюентов в градиенте, начиная со 100% DCM для 5 объемов колонки и



заканчивая 40% MeOH и 60% DCM для 30 объемов колонки. Требуемые фракции объединяли и выпаривали с получением 0,94 г **промежуточного соединения 156**.

Стадия b:

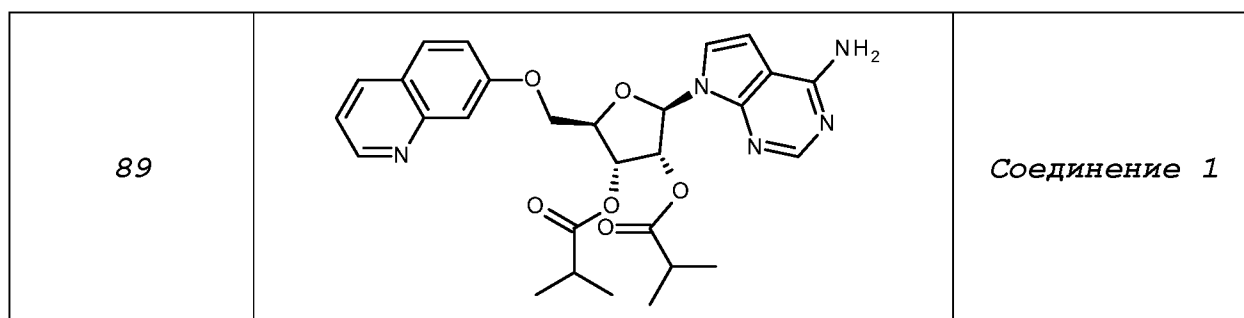


Раствор **промежуточного соединения 156** (0,94 г, 1,372 ммоль) и  $\text{SOCl}_2$  (99,493 мкл, 1,372 ммоль) в MeOH (20 мл, 0,791 г/мл, 493,725 ммоль) перемешивали и нагревали при 110°C в течение 5 часов, используя микроволновое излучение. Выпаривали растворители. Остаток растворяли в DCM и очищали на колонке с  $\text{SiO}_2$ , типа Grace Reveleris SRC, 12 г, Si 40, на системе очистки Armen Spot II Ultimate, используя DCM и MeOH в качестве элюентов в градиенте, начиная со 100% DCM для 10 объемов колонки и заканчивая 20% MeOH и 80% DCM для 30 объемов колонки. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворители выпаривали с получением **соединения 72** (.HCl) (0,66 г, выход 74%).

Соединение ниже получали при помощи протокола реакции, аналогичного применяемому в примере B11, с применением соответствующих исходных материалов (таблица 22).

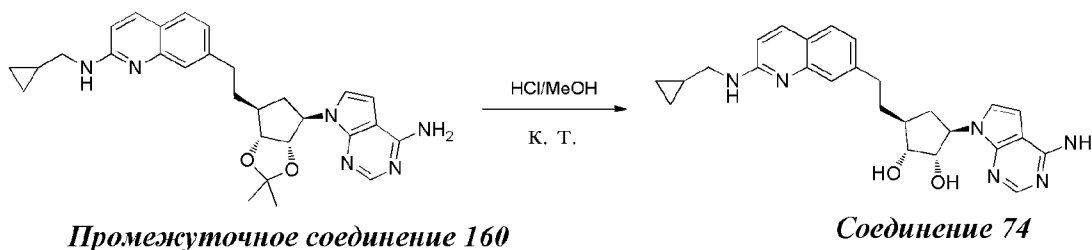
Таблица 22

Соединение	Структура	Исходный материал
73	<p style="text-align: center;">.HCl</p>	<b>Соединение 2</b>



Пример В12

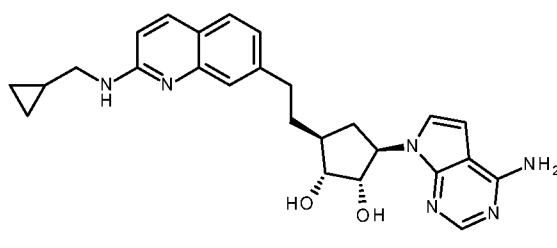
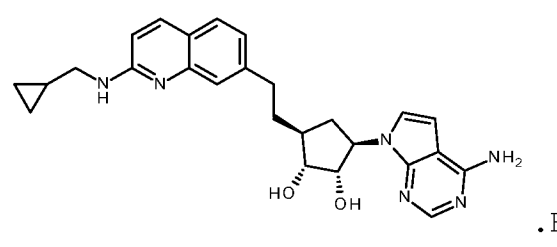
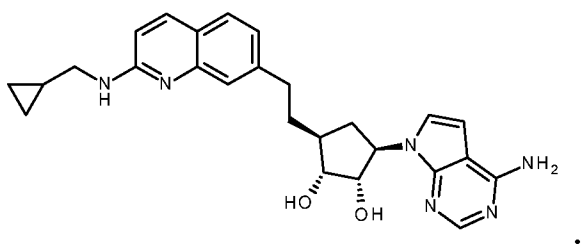
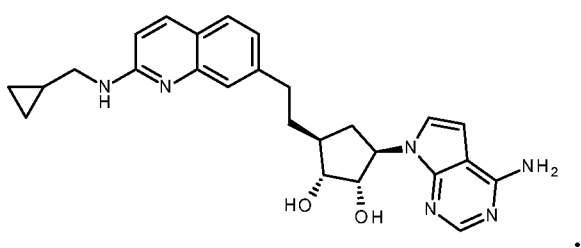
Получение **соединения 74**



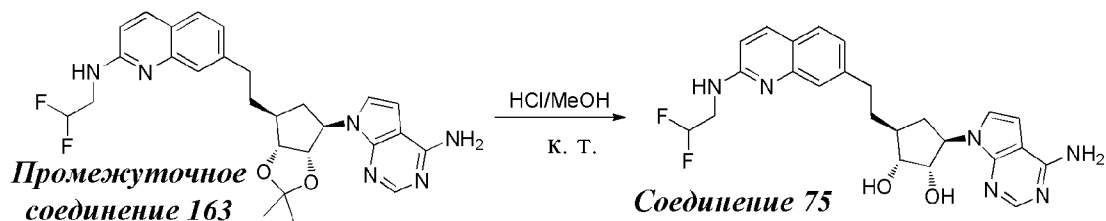
В раствор **промежуточного соединения 160** (3,45 г, 6,9 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли HCl/MeOH (4 н., 10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь лиофилизировали с получением **фракции 1 неочищенного соединения 74**, которую очищали при помощи prep-HPLC (колонка: Phenomenex Synergi Max-RP 250 \* 80 мм, 10 мкм, условие: вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ACN, начало В: 30%, конец В: 60, градиент времени (мин): 22, расход (мл/мин): 120). Требуемые фракции собирали и лиофилизировали с получением **фракции 2 неочищенного соединения 74**, которую дополнительно очищали prep-HPLC (колонка Phenomenex Gemini 150 \* 25 мм \* 10 мкм, условие: градиент воды (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ACN. Требуемые фракции собирали и лиофилизировали с получением **соединения 74** (1383 мг, выход: 43,1%) в виде твердого вещества.

Формы соли **соединения 74** получали в соответствии с процедурами из уровня техники, известными специалисту в данной области (таблица 44).

Таблица 44

Соединение	Структура	Исходный материал
116	 ·HCl	Соединение 74
117	 ·HCOOH	Соединение 74
118	 ·C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O 7 (лимонная кислота)	Соединение 74
119	 ·C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> O 4 транс	Соединение 74

Пример В13

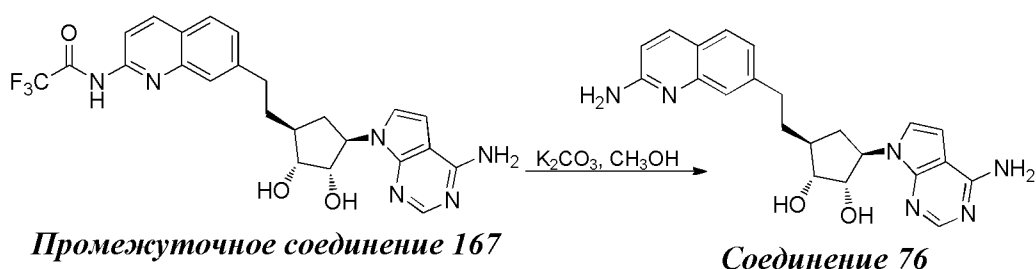
Получение **соединения 75**

Раствор **промежуточного соединения 163** (680 мг,  $\approx 1,04$  ммоль) в MeOH (q.s.) растворяли в HCl/MeOH (4 М, 15 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Подщелачивали смесь с помощью NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O до pH > 7. Раствор промывали H<sub>2</sub>O (100 мл), экстрагировали этилацетатом (150 мл x 3). Объединенные

органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали преп-НPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30 мм, 5 мкм; условие: градиент вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-MeOH). Требуемые фракции собирали и лиофилизировали с получением **соединения 75** (129,8 мг, выход: 26,4%) в виде белого твердого вещества.

Пример В14

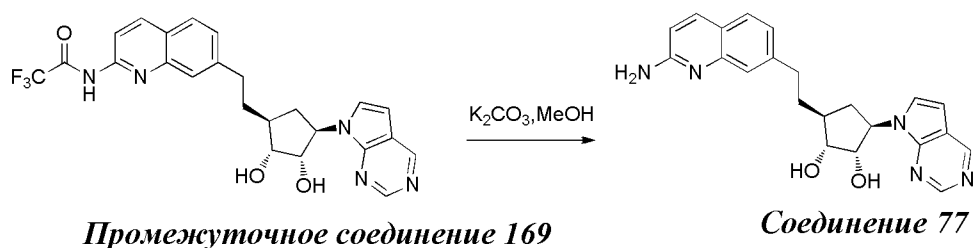
Получение **соединения 76**



Смесь **промежуточного соединения 167** (250 мг) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (185,3 мг, 1,34 ммоль) в MeOH (3 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Его очищали препаративной-НPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30 мм, 5 мкм, условие: градиент вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-MeOH). Требуемые фракции собирали и выпаривали растворитель с получением **соединения 76** в виде белого твердого вещества (82,2 мг, выход 45,3%).

Пример В15

Получение **соединения 77**



Смесь **промежуточного соединения 169** (120 мг, ≈0,185 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (76,40 мг, 0,554 ммоль) в метаноле (3 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали

prep-HPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30 мм, 5 мкм, условие: градиент вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-MeOH). Требуемые фракции собирали и выпаривали растворитель с получением **соединения 77** в виде белого твердого вещества (21,4 мг, выход 29,4%).

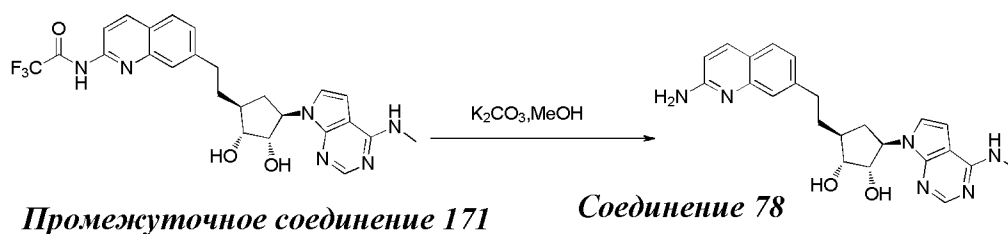
Соединения ниже получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **соединения 77**, с применением соответствующих исходных материалов (таблица 48).

Таблица 48

Соединение	Структура	Исходные материалы
250		Промежуточное соединение 527
252		Промежуточное соединение 535

Пример В16

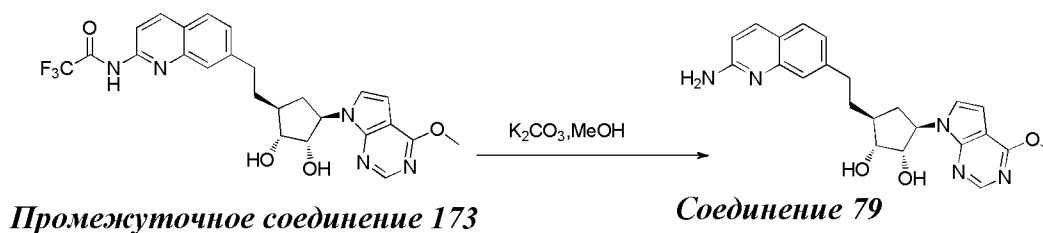
Получение **соединения 78**



Смесь **промежуточного соединения 171** (160 мг,  $\approx 0,273$  ммоль) и  $K_2CO_3$  (113,073 мг, 0,819 ммоль) в метаноле (3 мл) перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Его очищали prep-HPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30 мм, 5 мкм, условие: градиент вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-MeOH). Требуемые фракции собирали и выпаривали растворитель с получением **соединения 78** (87,2 мг, выход 75,3%) в виде белого твердого вещества.

Пример В17

Получение **соединения 79**



Смесь **промежуточного соединения 173** (250 мг,  $\approx 0,241$  ммоль) и  $K_2CO_3$  (99,6 мг, 0,72 ммоль) в метаноле (3 мл) перемешивали при  $50^\circ C$  в течение 1 ч. Смесь фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Его очищали препаративной-НPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30 мм, 5 мкм, условие: градиент вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-MeOH). Требуемые фракции собирали и выпаривали растворитель с получением **соединения 79** (96,1 мг, выход 94,5%) в виде белого твердого вещества.

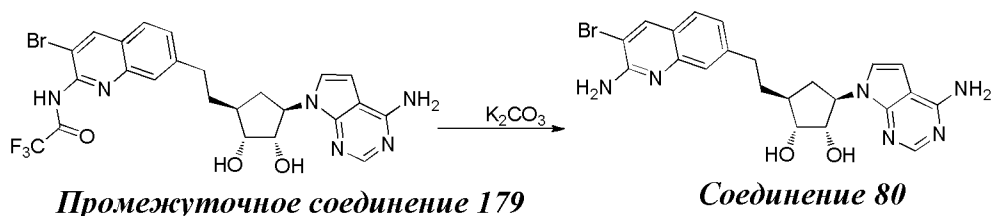
Соединение ниже получали при помощи протокола реакции, аналогичного для **соединения 79**, с применением соответствующих исходных материалов (таблица 45).

Таблица 45

Соединение	Структура	Исходный материал
228		<b>Промежуточное соединение 472</b>

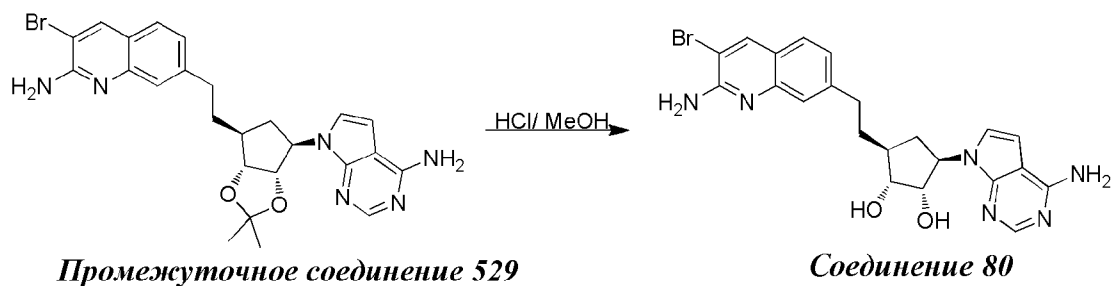
Пример В18

Получение **соединения 80**



Смесь **промежуточного соединения 179** (350 мг) и  $K_2CO_3$  (102 мг, 0,74 ммоль) в метаноле (3 мл) перемешивали при  $60^\circ C$  в течение 1 ч. Смесь фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали prep-HPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30 мм, 5 мкм, условие: градиент вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ACN). Требуемые фракции собирали и выпаривали растворитель с получением **соединения 80** (113,3 мг, выход 94,9%) в виде белого твердого вещества.

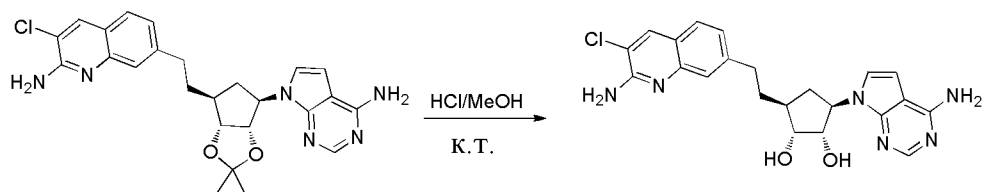
Альтернативное получение **соединения 80**



**Промежуточное соединение 529** (21 г, 40,12 ммоль) растворяли в HCl/MeOH (250 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель концентрировали под вакуумом. Затем добавляли  $H_2O$  (100 мл). Показатель pH доводили до приблизительно 9 путем постепенного добавления водн.  $Na_2CO_3$  (800 мл). Осадок отфильтровывали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из EtOH (250 мл) с получением 11,4 г **соединения 80** в виде белого твердого вещества. Фильтрат, полученный при перекристаллизации, концентрировали под вакуумом. Этот остаток добавляли в EtOH (50 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали и осадок отфильтровывали с получением 2,2 г продукта - **соединения 80**. Фильтрат, полученный при второй перекристаллизации, концентрировали под вакуумом с получением еще 2,2 г **соединения 80**.

Пример В19

Получение **соединения 81**



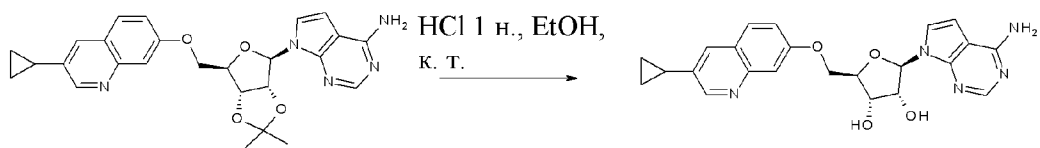
**Промежуточное соединение 184**

**Соединение 81**

Смесь **промежуточного соединения 184** (800 мг, 1,67 ммоль) и HCl в метаноле (15 мл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь нейтрализовали NH<sub>4</sub>OH. Смесь экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Органическую фазу выпаривали и неочищенный продукт очищали Prep-HPLC (градиент: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN). Объединенный растворитель выпаривали с получением **соединения 81** (280 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества.

Пример В20

Получение **соединения 84**



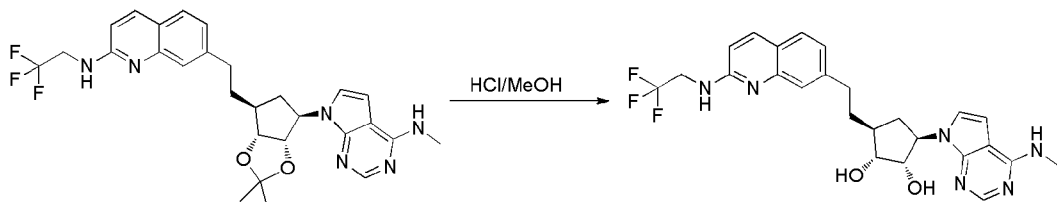
**Промежуточное соединение 193**

**Соединение 84**

**Промежуточное соединение 193** (110 мг, 0,23 ммоль) в EtOH (3,5 мл) перемешивали при к. т. HCl 1 н. (2,3 мл, 2,3 ммоль) добавляли по каплям. Перемешивание продолжали в течение 72 ч. Затем реакционную смесь обрабатывали 28% NH<sub>3</sub> в воде (0,235 мл, 3,5 ммоль). Продукт начинал осаждаться. Осадок отфильтровывали и промывали с EtOH/H<sub>2</sub>O при соотношении 9 к 1 и сушили с получением **соединения 84** (90 мг, выход 89%)

Пример В21

Получение **соединения 162**



**Промежуточное соединение 338**

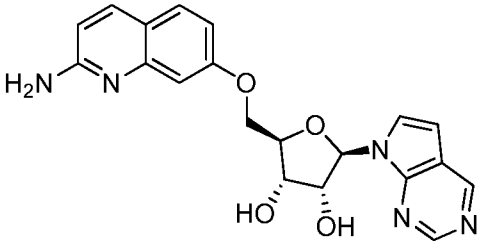
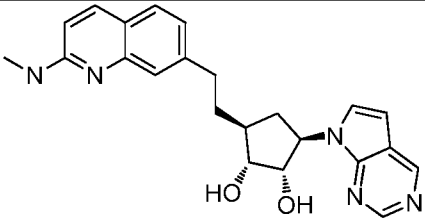
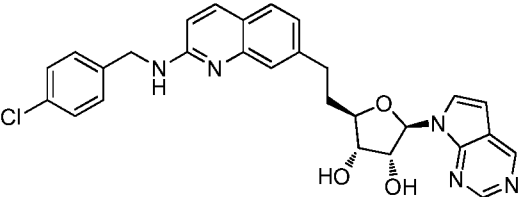
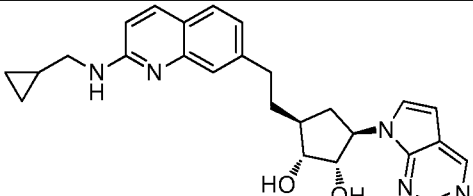
**Соединение 162**

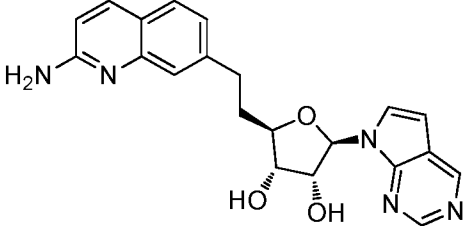
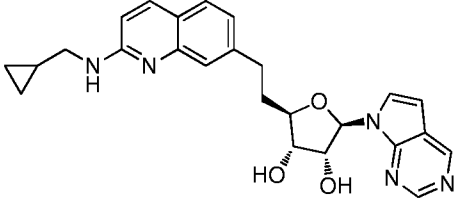
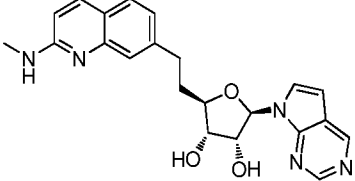
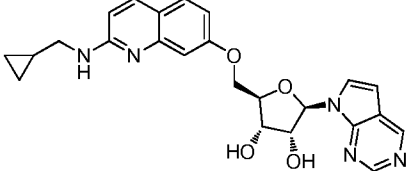
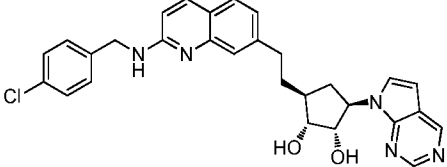
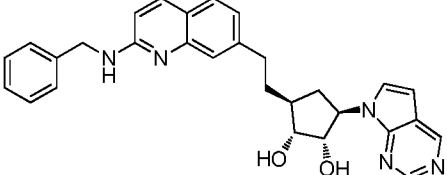
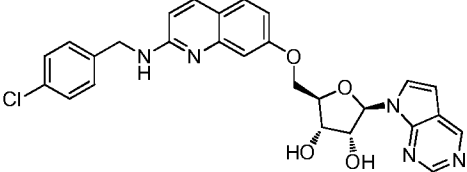
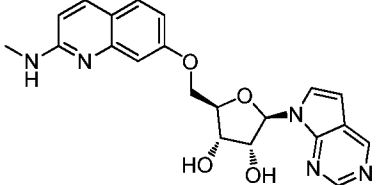
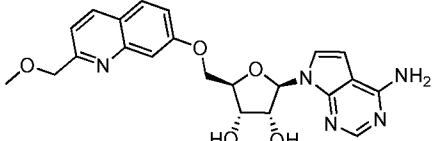
Раствор **промежуточного соединения 338** (520 мг, 0,96 ммоль) в HCl/MeOH (4 н., 7 мл) и MeOH (2 мл) перемешивали при комнатной

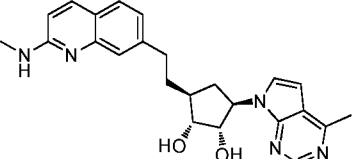
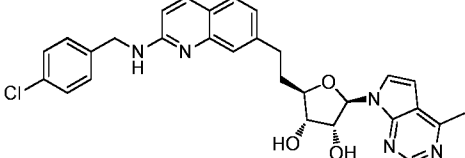
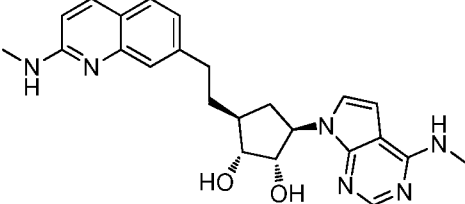
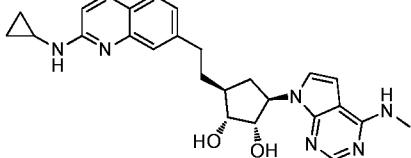
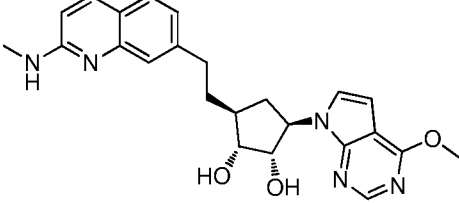
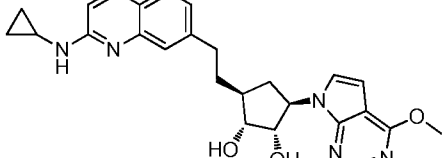
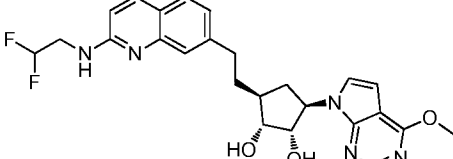
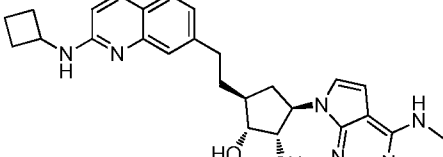
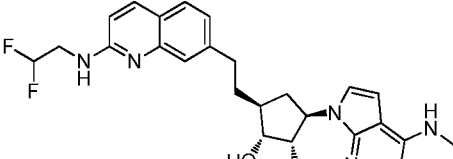


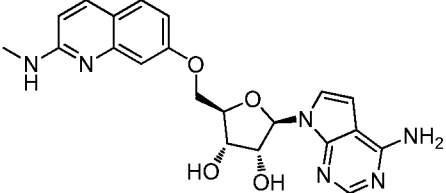
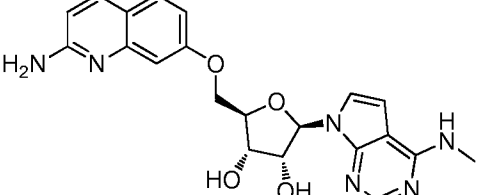
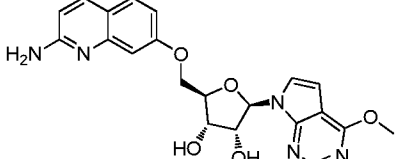
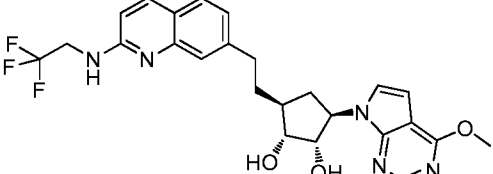
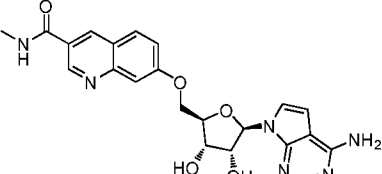
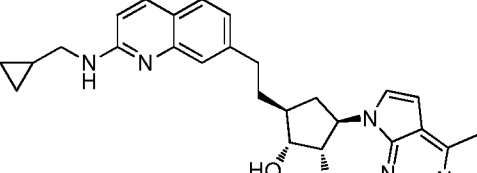
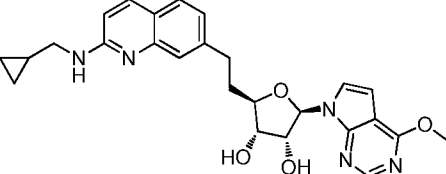
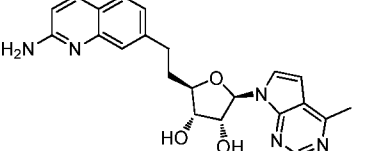
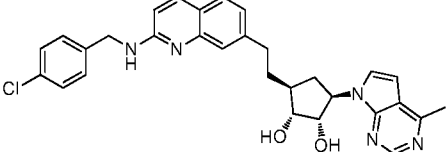
температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в H<sub>2</sub>O (3 мл) и подщелачивали водн. NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O. Осадок образовывался и его собирали. Твердое вещество очищали prep-HPLC: условия; А: (вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)) – В: ACN, начало В 30%, конец В 60%). Требуемые фракции собирали и лиофилизировали с получением продукта (250 мг). Продукт дополнительно очищали prep-SFC (колонка OD (250 мм x30 мм, 10 мкм); условия А: 0,1% гидроксида аммония об./об.), В: EtOH; начало В 35%, конец В 35%; скорость потока (мл/мин) 60). Требуемые фракции собирали и лиофилизировали с получением **соединения 162** (206 мг, выход 43%) в виде твердого вещества. Соединения ниже получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **соединения 162**, с применением соответствующих исходных материалов (таблица 46).

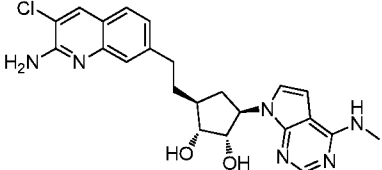
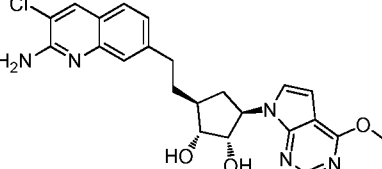
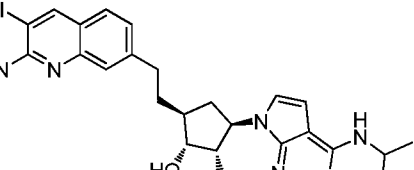
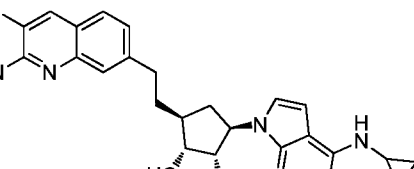
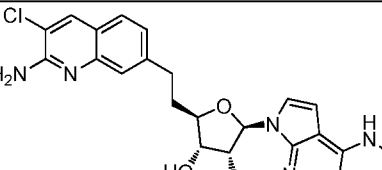
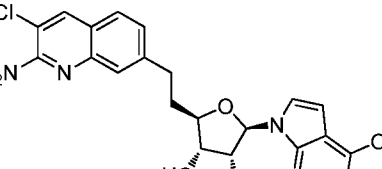
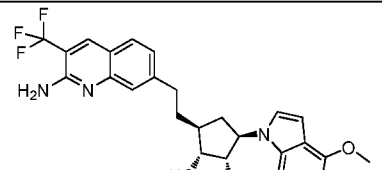
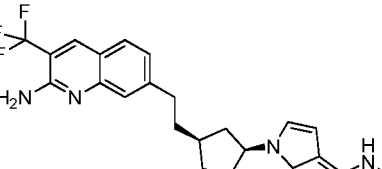
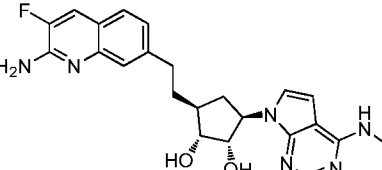
Таблица 46

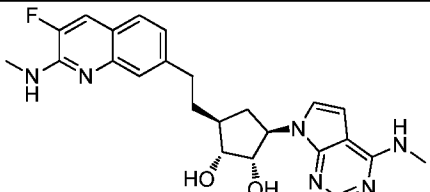
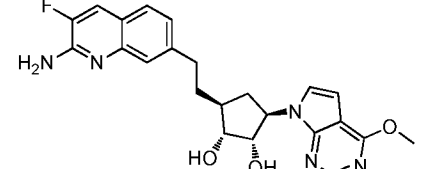
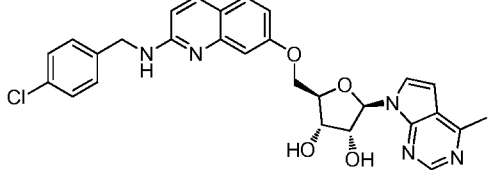
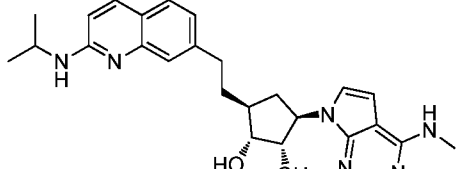
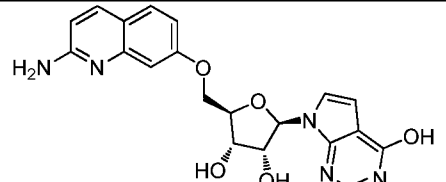
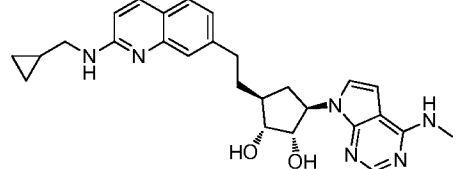
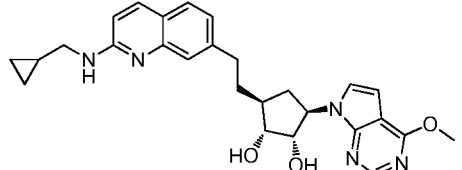
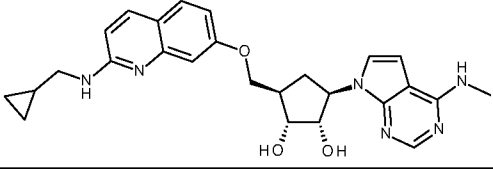
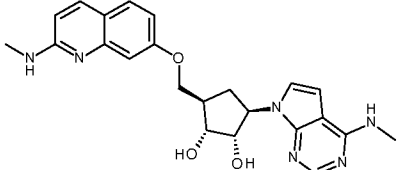
Соединение	Структура	Исходные материалы
163		Промежуточное соединение 353
164		Промежуточное соединение 354
165		Промежуточное соединение 355
166		Промежуточное соединение 356

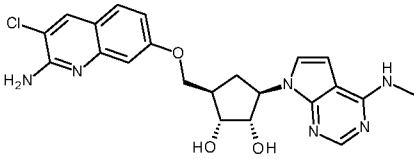
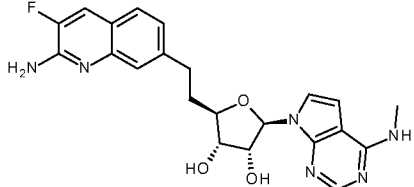
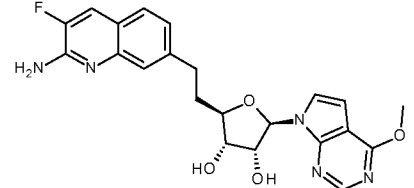
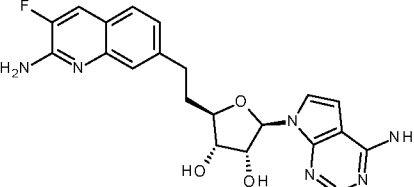
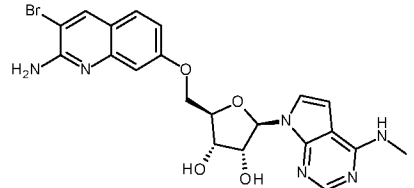
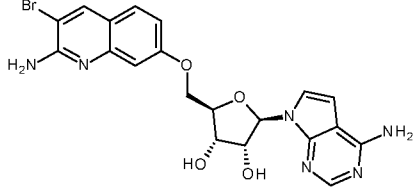
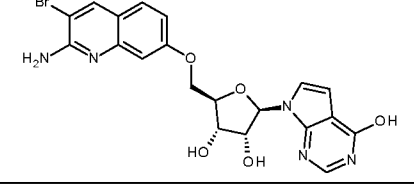
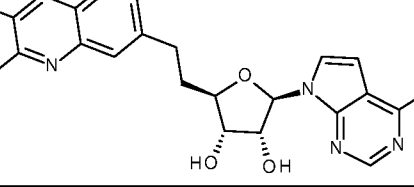
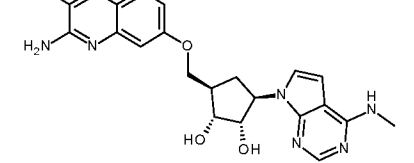
Соединение	Структура	Исходные материалы
167		Промежуточное соединение 357
168		Промежуточное соединение 358
169		Промежуточное соединение 359
170		Промежуточное соединение 360
171		Промежуточное соединение 361
172		Промежуточное соединение 362
173		Промежуточное соединение 401
174		Промежуточное соединение 402
175		Промежуточное соединение 417

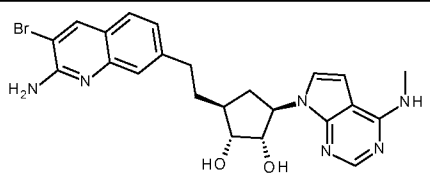
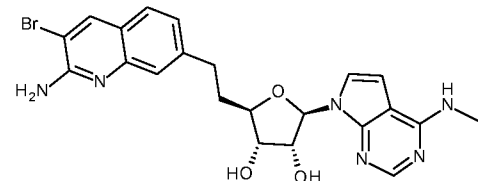
Соединение	Структура	Исходные материалы
176		Промежуточное соединение 377
177		Промежуточное соединение 378
178		Промежуточное соединение 339
179		Промежуточное соединение 340
180		Промежуточное соединение 367
181		Промежуточное соединение 368
182		Промежуточное соединение 369
183		Промежуточное соединение 341
184		Промежуточное соединение 342

Соединение	Структура	Исходные материалы
185		Промежуточное соединение 403
186		Промежуточное соединение 343
187		Промежуточное соединение 365
188		Промежуточное соединение 366
189		Промежуточное соединение 404
190		Промежуточное соединение 379
191		Промежуточное соединение 375
192		Промежуточное соединение 380
193		Промежуточное соединение 381

Соединение	Структура	Исходные материалы
194		Промежуточное соединение 344
195		Промежуточное соединение 371
196		Промежуточное соединение 345
197		Промежуточное соединение 346
198		Промежуточное соединение 347
199		Промежуточное соединение 372
200		Промежуточное соединение 373
201		Промежуточное соединение 348
202		Промежуточное соединение 349

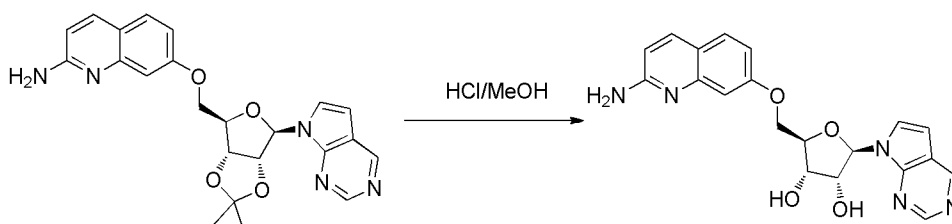
Соединение	Структура	Исходные материалы
203		Промежуточное соединение 350
204		Промежуточное соединение 374
205		Промежуточное соединение 376
206		Промежуточное соединение 351
208		Промежуточное соединение 385
209		Промежуточное соединение 405
210		Промежуточное соединение 375
225		Промежуточное соединение 465
226		Промежуточное соединение 467

Соединение	Структура	Исходные материалы
227		Промежуточное соединение 470
229		Промежуточное соединение 474
230		Промежуточное соединение 475
231		Промежуточное соединение 476
232		Промежуточное соединение 479
233		Промежуточное соединение 480
234		Промежуточное соединение 481
235		Промежуточное соединение 483
237		Промежуточное соединение 486

Соединение	Структура	Исходные материалы
238		Промежуточное соединение 489
239		Промежуточное соединение 492

Пример В22

Получение **соединения 163**



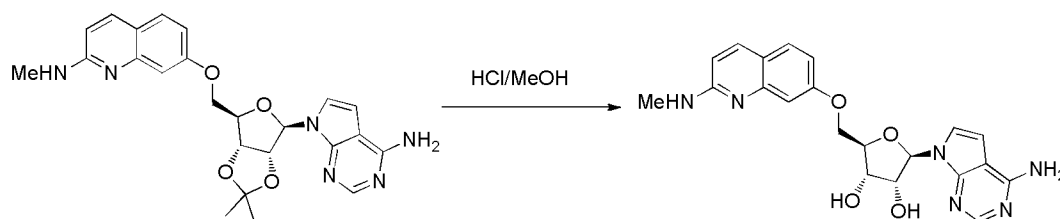
**Промежуточное соединение 353**

**Соединение 163**

Смесь **промежуточного соединения 353** (260 мг, 0,49 ммоль) в **HCl/MeOH** (4 н., 1 мл) и MeOH (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали. Подщелачивали остаток при помощи  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  до  $\text{pH} > 8$ . Остаток очищали HPLC: колонка: Gemini 150×25 мм, 5 мкм; условия: А: вода (0,05% гидроксид аммония об./об.), В: MeCN; в начале: А (89%) и В (11%), в конце: А (59%) и В (41%); время градиентного элюирования (мин) 10; 100% В время удерживания (мин) 2; скорость потока (мл/мин) 25. Требуемые фракции собирали и концентрировали. Остаток лиофилизировали с получением **соединения 163** (93,4 мг, выход 48,6%) в виде твердого вещества.

Пример В23

Получение **соединения 185**



**Промежуточное соединение 403**

**Соединение 185**

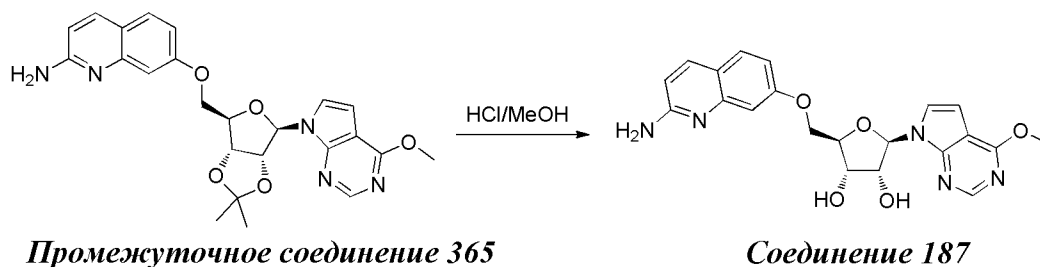
Раствор **промежуточного соединения 403** (600 мг, 1,28 ммоль) в



**HCl/MeOH** (4 н., 2,7 мл) и MeOH (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали. Подщелачивали остаток при помощи  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  до  $\text{pH} > 8$ . Осадок образовывался и его собирали фильтрованием. Осадок промывали водой и МТВЕ. Осадок лиофилизировали с получением **соединения 185** (345 мг, выход 61%) в виде твердого вещества.

Пример В24

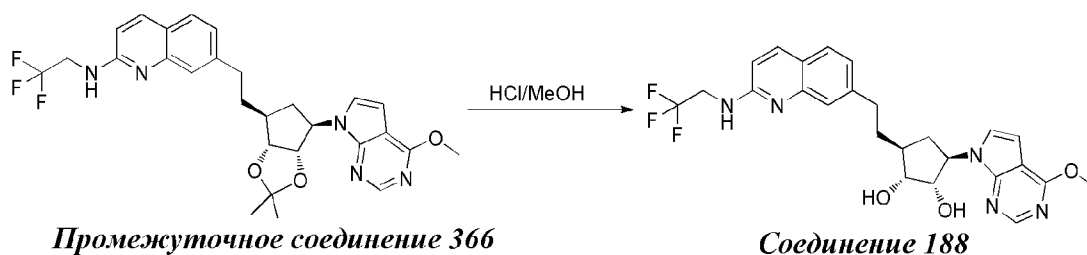
Получение **соединения 187**



Раствор **промежуточного соединения 365** (250 мг, 0,54 ммоль) в **HCl/MeOH** (4 н., 1,52 мл) и MeOH (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали. Подщелачивали остаток при помощи  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  до  $\text{pH} > 8$  и концентрировали. Остаток очищали HPLC: колонка: Gemini 150×25 мм, 5 мкм; условия: А: вода (0,05% гидроксид аммония об./об.), В: ACN); в начале: А (89%) и В (11%), в конце: А (59%) и В (41%); время градиентного элюирования (мин) 10; 100% В время удерживания (мин) 2; скорость потока (мл/мин) 25. Требуемые фракции собирали и концентрировали. Остаток лиофилизировали с получением **соединения 187** (29,4 мг, выход 13%) в виде твердого вещества.

Пример В25

Получение **соединения 188**

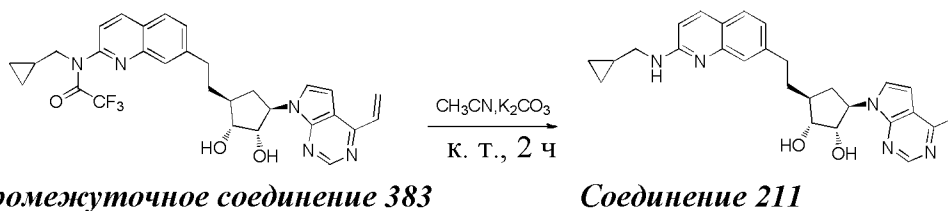


Раствор **промежуточного соединения 366** (410 мг, 0,76 ммоль) в **HCl/MeOH** (4 н., 7 мл) и MeOH (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали.

Остаток растворяли в H<sub>2</sub>O (3 мл) и подщелачивали водн. NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O. Осадок образовывался и его собирали. Твердое вещество очищали преп-HPLC (Phenomenex Gemini 150×25 мм, 10 мкм; условия: А: вода (0,05% гидроксида аммония об./об.), В: ACN); в начале: А (70%) и В (30%), в конце: А (40%) и В (60%); время градиентного элюирования (мин) 10; 100% В время удерживания (мин) 3; скорость потока (мл/мин) 25. Требуемые фракции собирали и лиофилизировали с получением **соединения 188** (131,3 мг, 34,5%) в виде твердого вещества.

Пример В26

Получение **соединения 211**



Карбонат калия (155 мг, 1,1 ммоль) добавляли в **промежуточное соединение 383** (0,3 г, 0,376 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь выпаривали под вакуумом. Остаток очищали препаративной-HPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30 мм, 5 мкм; условие: вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ACN, начало: В 35%, конец: В 65%, время градиентного элюирования (мин): 10, 100% В время удерживания (мин): 3, скорость потока (мл/мин): 25). Объединенный растворитель выпаривали с получением продукта в виде белого твердого вещества. Продукт очищали путем SFC разделения (колонка: OJ (250 мм x 30 мм, 10 мкм), условие; А: (0,1% гидроксида аммония об./об.) -В: EtOH, начало: В 50%, конец: В 50%, скорость потока (мл/мин): 80). Объединенный растворитель выпаривали с получением **соединения 211** (76 мг, выход: 39%) в виде белого твердого вещества.

Пример В27

Получение **соединения 253**

**Соединение 253** получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **промежуточного соединения 382**, описанного в А78 (стадия 1), с применением

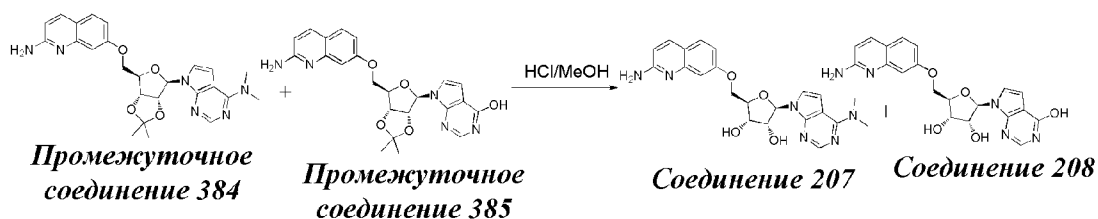
соответствующих исходных материалов (таблица 41).

Таблица 41

Соединение	Структура	Исходные материалы
253		Соединение 2

Пример В28

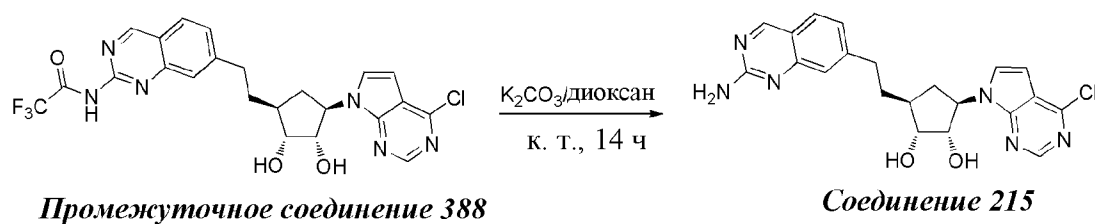
Получение **соединений 207** и **208**



HCl/MeOH (1 мл, 4 моль/л) добавляли в смесь **промежуточного соединения 384** и **промежуточного соединения 385** (200 мг) в MeOH (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь добавляли по каплям в водн.  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (2 мл) и концентрировали под вакуумом досуха с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией на колонке: Phenomenex Gemin 150×25 мм, 10 мкм; условие: А: вода (0,05% гидроксид аммония об./об.), В: MeCN; в начале: А (85%) и В (15%), в конце: А: (55%) и В (45%). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали под вакуумом. Остатки лиофилизировали с получением **соединения 207** (32 мг) и **соединения 208** (41 мг) в виде белых твердых веществ.

Пример В29

Получение **соединения 215**

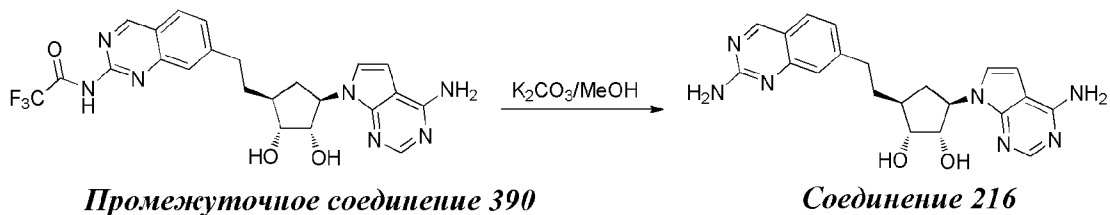


Смесь **промежуточного соединения 388** (1 г, 0,67 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1 г, 7,25 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) и диоксане (10 мл) перемешивали

при 50°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной-НPLC (градиентное элюирование: 0,05% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O в CH<sub>3</sub>OH/0,05% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O в H<sub>2</sub>O; колонка: Kromasil 150×25 мм, 10 мкм) с получением **соединения 215** (102 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества.

Пример В30

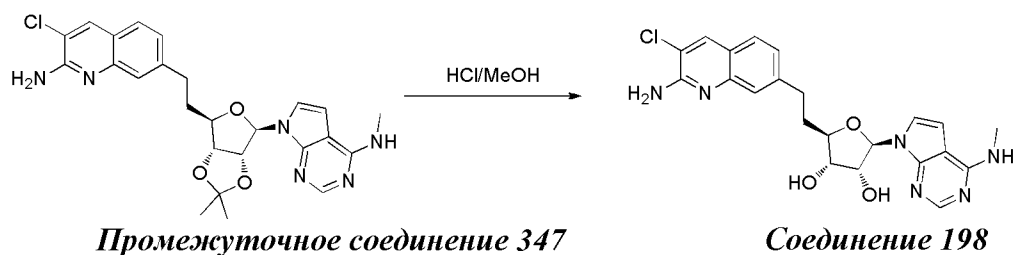
Получение **соединения 216**



Смесь **промежуточного соединения 390** (300 мг, 0,60 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,25 г, 1,80 ммоль) в метаноле (10 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной-НPLC (градиентное элюирование: 0,05% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O в CH<sub>3</sub>OH/0,05% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O в H<sub>2</sub>O; колонка: Kromasil 150×25 мм, 10 мкм) с получением **соединения 216** (37,9 мг, выход 15,5%) в виде белого твердого вещества.

Пример В31

Получение **соединения 198**

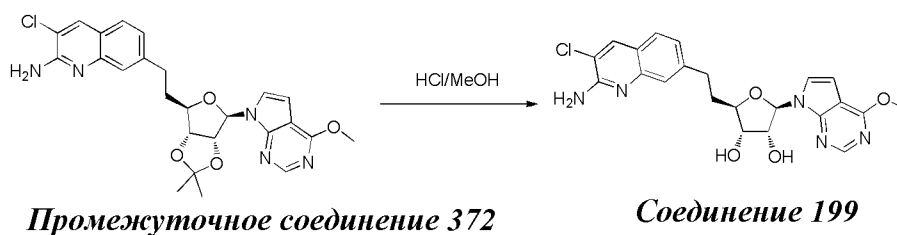


Смесь **промежуточного соединения 347** (1,2 г, 2,42 ммоль) в HCl/MeOH (20 мл, 4 М) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель концентрировали под вакуумом. Затем добавляли H<sub>2</sub>O (50 мл) и рН доводили до 9 путем постепенного добавления твердого NaHCO<sub>3</sub>. Твердое вещество фильтровали и промывали H<sub>2</sub>O (100 мл x 6), метанолом (100 мл x 2) и простым диизопропиловым эфиром (100 мл x 2). Отфильтрованный осадок

сушили под вакуумом с получением **соединения 198** (273,7 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества.

Пример В32

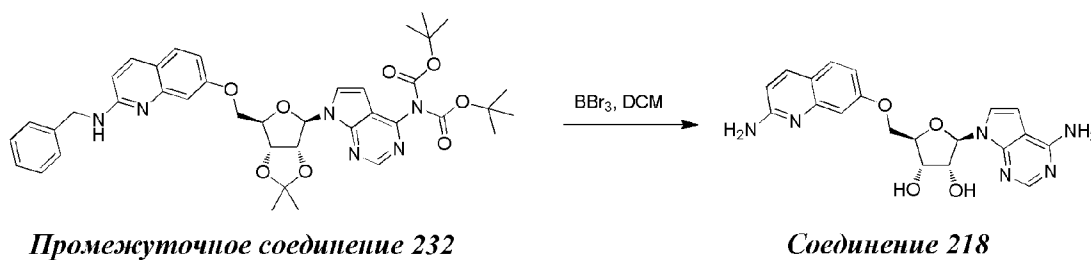
Получение **соединения 199**



Смесь **промежуточного соединения 372** (510 мг, 0,824 ммоль) в HCl/MeOH (10 мл, 4 М) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель концентрировали под вакуумом. Затем добавляли H<sub>2</sub>O (50 мл) и pH доводили до 9 путем постепенного добавления твердого NaHCO<sub>3</sub>. Затем добавляли этилацетат (50 мл) добавляли. Органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной-HPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150x30 мм, 5 мкм, условия: А: вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-В:ACN, начало: В 13%, конец: В 43%, время градиентного элюирования (мин): 10, 100% В время удерживания (мин): 3, скорость потока (мл/мин): 25) с получением **соединения 199** (84,7 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества.

Пример В33

Получение **соединения 218**

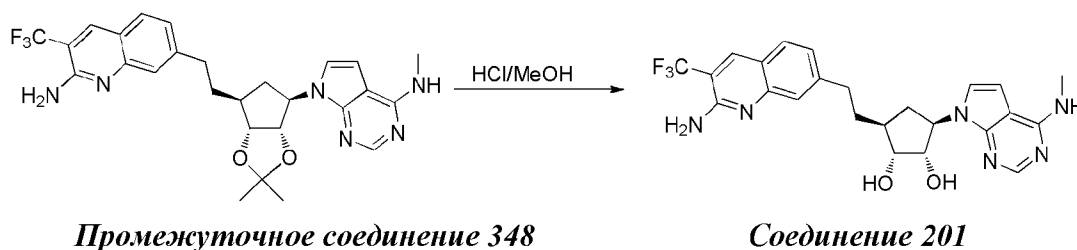


В раствор **промежуточного соединения 232** (500 мг, 0,677 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (15 мл) добавляли BBr<sub>3</sub> (0,64 мл, 6,77 ммоль, 10,0 экв.) при -78°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали в

течение ночи при 20°C. Твердое вещество фильтровали, промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и собирали с получением неочищенного продукта. Остаток растирали с водой и pH доводили до приблизительно 8 путем постепенного добавления твердого  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Полученное твердое вещество фильтровали через воронку, промывали водой (20 мл x 5) и собирали. Остаток очищали препаративной-НPLC. (Условия НPLC; А: вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-В: АСN; колонки: Gemini 150x25 мм, 5 мкм; начало В: 9%, конец В: 39%) с получением продукта **соединения 218** (79 мг, 0,193 ммоль, выход 29%) в виде белого твердого вещества.

Пример В34

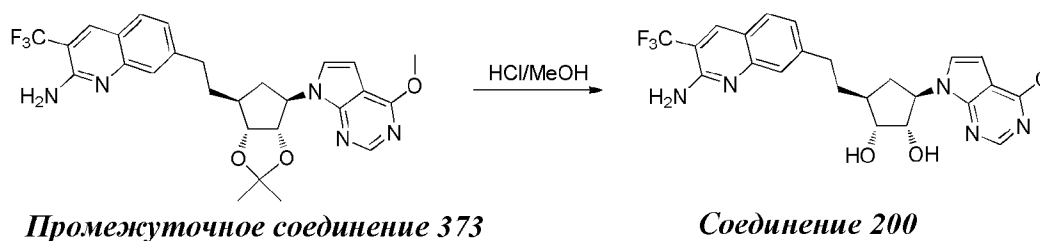
Получение **соединения 201**



**Промежуточное соединение 348** (450 мг, 0,855 ммоль) растворяли в MeOH (15 мл), добавляли HCl/MeOH (4 н., 15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли выпариванием. Остаток растирали с EtOAc (100 мл) и насыщенным  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (30 мл). Органический слой отделяли и промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали преп. НPLC (Waters Xbridge Prep OBD C18 150x30 мм, 5 мкм, условия: А: вода (0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$  об./об.)-В: АСN, скорость потока: 25 мл/мин, градиент от В 35% до В 65%) с получением **соединения 201** (148 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества.

Пример В35

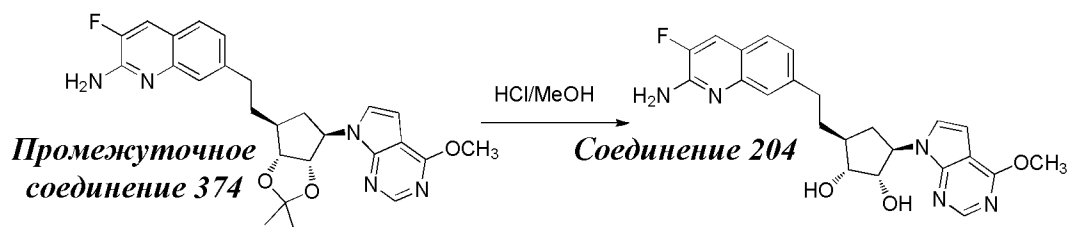
Получение **соединения 200**



**Промежуточное соединение 373** (340 мг, 0,595 ммоль) растворяли в MeOH (50 мл) и добавляли 4 н. HCl/MeOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли выпариванием. Остаток растирали с EtOAc (100 мл) и насыщенным Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 мл), отделенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали преп. HPLC (Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30 мм, 5 мкм, условия: А: вода (0,05% NH<sub>4</sub>OH об./об.)- В: ACN, скорость потока: 25 мл/мин, градиент от В 35% до В 65%) с получением **соединения 200** (135 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества.

Пример В36

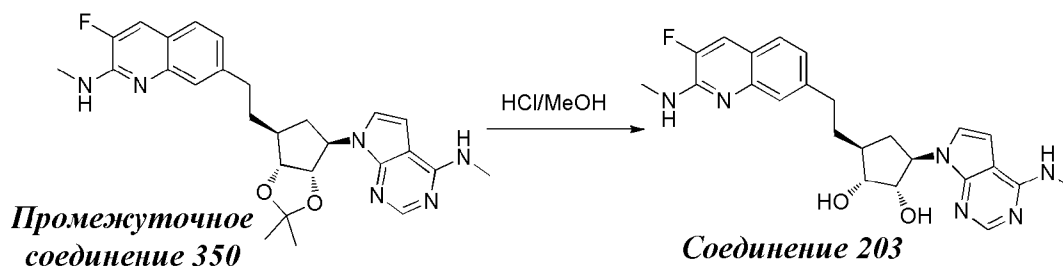
Получение **соединения 204**



Раствор **промежуточного соединения 374** (350 мг, 0,73 ммоль) в HCl/MeOH (4 М, 10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Подщелачивали смесь при помощи NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (20 мл) до pH>7. Раствор промывали водой (60 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали HPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30 мм, 5 мкм; условия: А: вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-В: ACN; начало В: 25%; конец В: 55%; время градиентного элюирования (мин): 10; 100% В время удерживания (мин): 3; скорость потока (мл/мин): 25) с получением **соединения 204** (102,9 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества.

Пример В37

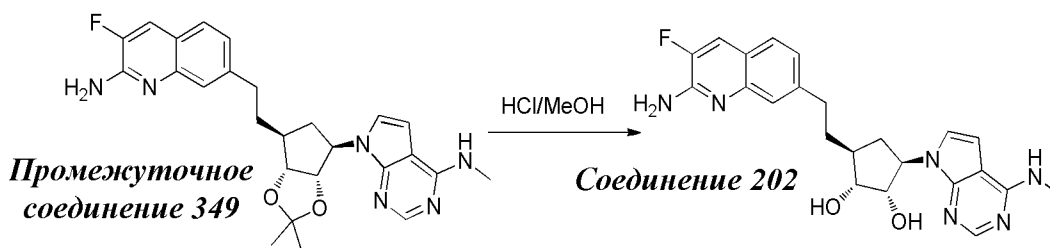
Получение **соединения 203**



Раствор **промежуточного соединения 350** (300 мг, 0,61 ммоль) в HCl/CH<sub>3</sub>OH (4 моль/л, 10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Подщелачивали смесь при помощи NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (8 мл) до pH>7. Раствор обрабатывали водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали HPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150x30 мм, 5 мкм; условие А: вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-В: АСN; начало В: 25%; конец В: 55%; время градиентного элюирования (мин): 10; 100% В время удерживания (мин): 3; скорость потока (мл/мин): 25) с получением **соединения 203** (129,8 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества.

Пример В38

Получение **соединения 202**



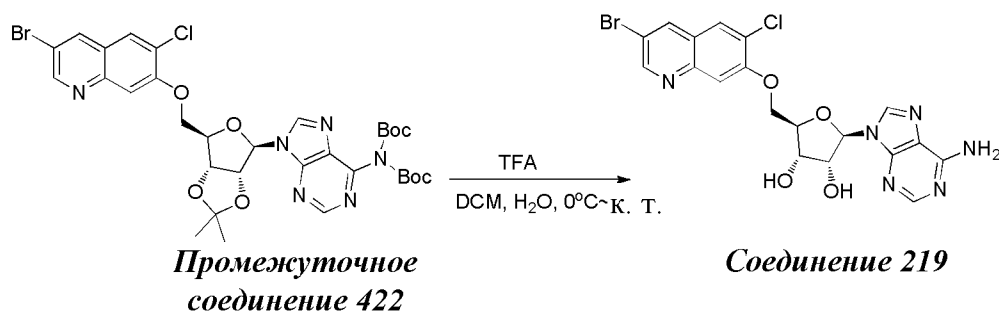
Раствор **промежуточного соединения 349** (350 мг, 0,734 ммоль) в HCl/CH<sub>3</sub>OH (4 М, 10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Подщелачивали смесь при помощи NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (10 мл) до pH>7. Раствор промывали водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали HPLC с получением **соединения 202**



(149 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества.

Пример В39

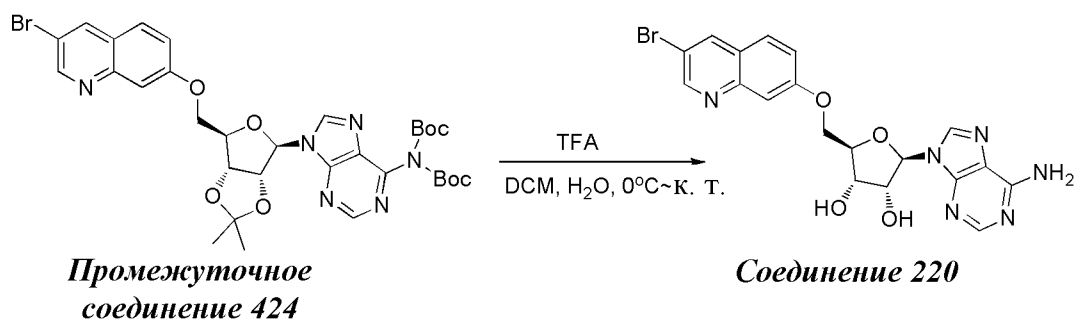
Получение **соединения 219**



В раствор **промежуточного соединения 422** (600 мг, 0,80 ммоль) в DCM (11 мл) добавляли **TFA** (12 мл, 163 ммоль) по каплям в атмосфере  $N_2$  при  $0^\circ C$ . Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ C$  в течение 30 минут, затем добавляли  $H_2O$  (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в воде (30 мл) и pH доводили до 8, а затем фильтровали. Твердое вещество собирали, сушили под вакуумом с получением **соединения 219** (326 мг, выход 86,5%) в виде белого твердого вещества.

Пример В40

Получение **соединения 220**

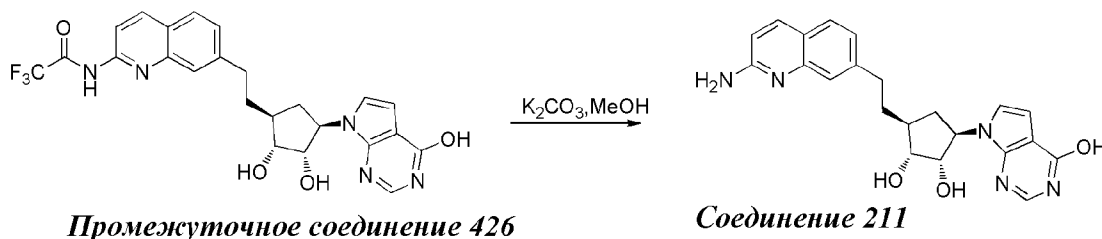


В раствор **промежуточного соединения 424** (1 г, 1,20 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли **TFA** (10 мл, 135 ммоль) по каплям в атмосфере  $N_2$  при  $0^\circ C$ . Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ C$  в течение 30 минут, затем добавляли  $H_2O$  (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в MeOH (10 мл) и доводили pH до 8, затем фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали в

колонке для HPLC: DuraShell 150×25 мм, 5 мкм; условия: А: вода (0,05% NH<sub>4</sub>OH об./об.), В: MeOH; в начале: А (60%) и В (40%), в конце: А (30%) и В (70%); время градиентного элюирования (мин) 10; 100% В время удерживания (мин) 3; скорость потока (мл/мин) 25 с получением **соединения 220** (106 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества.

Пример В42

Получение **соединения 221**

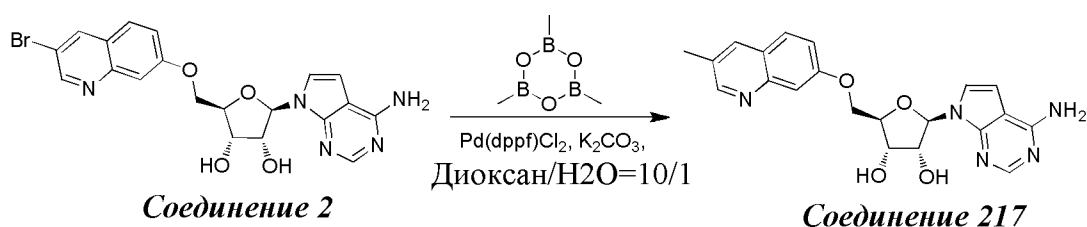


Смесь **промежуточного соединения 426** (150 мг, 0,123 ммоль) и карбоната калия (51 мг, 0,369 ммоль) в метаноле (3 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали и фильтрат выпаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества. Этот остаток очищали препаративной-HPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30 мм, 5 мкм, условие: А: вода (0,05% гидроксида аммония об./об.) - В: ACN, начало: В 13%, конец: В 43%, время градиентного элюирования (мин): 10; 100% В время удерживания (мин): 3, скорость потока (мл/мин): 25). Объединенные растворители выпаривали с получением **соединения 221** (39 мг) в виде белого твердого вещества.

### С. Превращения соединений

Пример С1

Получение **соединения 217**

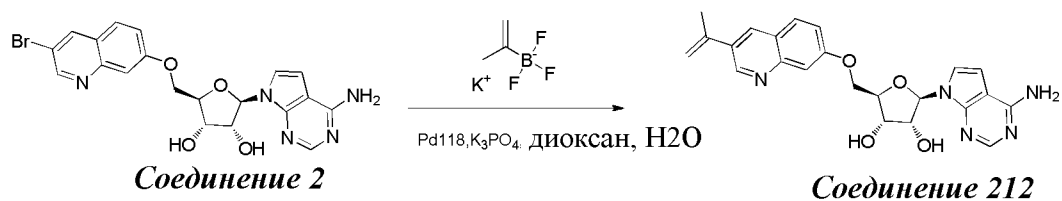


В раствор **соединения 2** (1,6 г, 2,88 ммоль, 1,0 экв.), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (0,72 г, 5,76 ммоль, 2,0 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,796 г, 5,76 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане/ H<sub>2</sub>O при соотношении 10/1 (30 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (210 мг, 0,288

ммоль, 0,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при 90°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 16 часов. Полученное твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали. Добавляли остаток растирали с водой (30 мл) и DCM (30 мл). Твердое вещество осаждалось при реакции. Полученное твердое вещество фильтровали с получением неочищенного продукта. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент: петролейный эфир/этилацетат/MeOH при соотношении от 20/1/0 до 0/20/1). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали с получением продукта в виде твердого вещества. Продукт очищали препаративной HPLC (условия HPLC: А: вода (0,05% гидроксида аммония об./об.) – В: ACN; колонка: Gemini 150×25 мм, 5 мкм; начало В: 15%, конец В: 45%) и с получением **соединения 217** (300 мг, 0,73 ммоль, выход 25%,) в виде белого твердого вещества.

Пример С2

Получение **соединения 212**



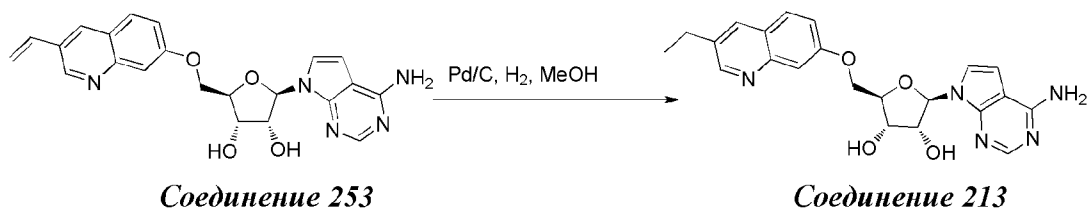
В раствор **соединения 2** (1 г, 1,8 ммоль) в диоксане (40 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл) добавляли изопропенилтрифторборат калия (319 мг, 2,16 ммоль) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (764 мг, 3,6 ммоль) при комнатной температуре. 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорид (58 мг, 0,09 ммоль) добавляли в вышеуказанный раствор в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение ночи. Смесь экстрагировали этилацетатом, органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта.

Этот неочищенный продукт очищали препаративной-HPLC (градиентное элюирование: 0,05% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O в CH<sub>3</sub>CN/0,05%NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O в H<sub>2</sub>O; колонка: DuraShell 150×25 мм, 5 мкм). Объединенный растворитель выпаривали с получением требуемого продукта в виде белого твердого продукта (300 мг, выход 35%). 100 мг продукта очищали разделением SFC (AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм)). Объединенные растворители выпаривали

под вакуумом с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества **соединения 212** (71,9 мг).

Пример С3

Получение **соединения 213**



Pd/C (20 мг) добавляли в смесь **соединения 253** (200 мг, 0,429 ммоль) в MeOH (20 мл). Смесь гидрировали при 25°C в течение 24 ч в атмосфере H<sub>2</sub>. Смесь фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Его очищали препаративной-HPLC (градиентное элюирование: 0,05% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O в CH<sub>3</sub>CN/0,05% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O в H<sub>2</sub>O; колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30 мм, 5 мм). Объединенный растворитель выпаривали с получением **соединения 213** в виде белого твердого вещества (132 мг, выход 73%).

Соединения ниже получали при помощи протокола реакции, аналогичного использованному для получения **соединения 213**, используя соответствующие исходные материалы (таблица 47).

Таблица 47

Соединения	Структура	Исходные материалы
<b>214</b>		Соединение 212

#### Аналитическая часть

#### ЯМР

Для ряда соединений <sup>1</sup>H ЯМР-спектры регистрировали на Bruker DPX-360, функционирующем при 360 МГц, на Bruker Avance 600, функционирующем при 600 МГц, на Bruker Avance 400, функционирующем при 400 МГц, или на спектрометре Varian 400MR, функционирующем при 400 МГц. В качестве растворителей применяли CHLOROFORM-d (дейтерированный хлороформ, CDCl<sub>3</sub>), метанол-d<sub>4</sub> или DMSO-d<sub>6</sub> (дейтерированный DMSO, диметил-d<sub>6</sub>-сульфоксид). Химические сдвиги (δ) регистрировали в частях на миллион (ppm) относительно

тетраметилсилана (TMS), который использовали в качестве внутреннего стандарта.

Соед. 217:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,44 (s, 3 H) 4,21-4,34 (m, 3 H) 4,34-4,43 (m, 1 H) 4,50 (q,  $J=5,7$  Гц, 1 H) 5,37 (d,  $J=5,0$  Гц, 1 H) 5,44 (d,  $J=6,3$  Гц, 1 H) 6,17 (d,  $J=5,5$  Гц, 1 H) 6,61 (d,  $J=3,8$  Гц, 1 H) 7,01 (br s, 2 H) 7,27 (dd,  $J=8,8, 2,5$  Гц, 1 H) 7,37 (d,  $J=3,8$  Гц, 1 H) 7,41 (d,  $J=2,3$  Гц, 1 H) 7,81 (d,  $J=9,0$  Гц, 1 H) 8,05 (br s, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,70 (d,  $J=2,0$  Гц, 1 H).

Соед. 218:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 4,14-4,34 (m, 4 H) 4,48 (q,  $J=5,7$  Гц, 1 H) 5,36 (d,  $J=5,0$  Гц, 1 H) 5,44 (d,  $J=6,3$  Гц, 1 H) 6,15 (d,  $J=5,5$  Гц, 1 H) 6,33 (br s, 2 H) 6,58 (d,  $J=8,8$  Гц, 1 H) 6,61 (d,  $J=3,8$  Гц, 1 H) 6,83 (dd,  $J=8,7, 2,4$  Гц, 1 H) 6,91 (d,  $J=2,3$  Гц, 1 H) 7,02 (br s, 2 H) 7,35 (d,  $J=3,8$  Гц, 1 H) 7,53 (d,  $J=8,8$  Гц, 1 H) 7,79 (d,  $J=8,8$  Гц, 1 H) 8,07 (s, 1 H).

Соед. 74:  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,24-0,27 (m, 2 H) 0,45-0,48 (m, 2 H) 1,08-1,14 (m, 1 H) 1,52 (dt,  $J=12,4, 10,3$  Гц, 1 H) 1,67-1,74 (m, 1 H) 1,84-1,92 (m, 1 H) 1,96 (ddt,  $J=13,0, 9,3, 6,4, 6,4$  Гц, 1 H) 2,25 (dt,  $J=12,7, 7,9$  Гц, 1 H) 2,65-2,72 (m, 1 H) 2,72-2,79 (m, 1 H) 3,26 (dd,  $J=6,5, 5,6$  Гц, 2 H) 3,75 (q,  $J=4,9$  Гц, 1 H) 4,21 (dt,  $J=7,6, 6,2$  Гц, 1 H) 4,63 (d,  $J=4,8$  Гц, 1 H) 4,77 (d,  $J=6,3$  Гц, 1 H) 4,81 (dt,  $J=10,5, 8,0$  Гц, 1 H) 6,55 (d,  $J=3,5$  Гц, 1 H) 6,72 (d,  $J=8,9$  Гц, 1 H) 6,91 (br s, 2 H) 6,99-7,03 (m, 2 H) 7,26 (d,  $J=3,5$  Гц, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,50 (d,  $J=8,1$  Гц, 1 H) 7,76 (d,  $J=8,8$  Гц, 1 H) 8,04 (s, 1 H).

Соед. 129:  $^1\text{H}$  ЯМР (360 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,53 (dt,  $J=12,3, 10,2$  Гц, 1 H) 1,69-1,81 (m, 1 H) 1,82-1,93 (m, 1 H) 1,95-2,05 (m, 1 H) 2,25 (dt,  $J=12,4, 7,9$  Гц, 1 H) 2,78-2,93 (m, 2 H) 3,76 (q,  $J=5,0$  Гц, 1 H) 4,21 (q,  $J=5,9$  Гц, 1 H) 4,66 (d,  $J=4,8$  Гц, 1 H) 4,73-4,86 (m, 2 H) 6,55 (d,  $J=3,3$  Гц, 1 H) 6,95 (br s, 2 H) 7,27 (d,  $J=3,7$  Гц, 1 H) 7,59 (dd,  $J=8,4, 1,8$  Гц, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,91 (d,  $J=8,4$  Гц, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,68 (d,  $J=2,2$  Гц, 1 H) 8,91 (d,  $J=2,6$  Гц, 1 H).

Соед. 130:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 4,22-4,39 (m, 3 H) 4,59 (q,  $J=5,0$  Гц, 1 H) 5,49 (br d,  $J=4,5$  Гц, 1 H) 5,60 (d,

$J=6,0$  Гц, 1 Н) 6,29 (d,  $J=5,5$  Гц, 1 Н) 6,64 (m,  $J=9,0$  Гц, 2 Н) 6,78 (d,  $J=3,8$  Гц, 1 Н) 6,90 (dd,  $J=8,7, 1,9$  Гц, 1 Н) 6,97 (d,  $J=1,5$  Гц, 1 Н) 7,58 (d,  $J=8,5$  Гц, 1 Н) 7,87 (d,  $J=9,0$  Гц, 1 Н) 7,97 (d,  $J=4,0$  Гц, 1 Н) 8,69 (s, 1 Н).

Соед. 176:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  ppm 2,32-2,45 (m, 1 Н) 2,48-2,62 (m, 1 Н) 2,65-2,83 (m, 2 Н) 3,01-3,12 (m, 1 Н) 3,45 (s, 3 Н) 3,49-3,63 (m, 2 Н) 3,69 (d,  $J=4,8$  Гц, 3 Н) 4,53-4,61 (m, 1 Н) 5,05-5,11 (m, 1 Н) 5,51 (d,  $J=4,8$  Гц, 1 Н) 5,60 (d,  $J=6,3$  Гц, 1 Н) 5,70-5,81 (m, 1 Н) 7,47 (d,  $J=8,8$  Гц, 1 Н) 7,50 (d,  $J=3,8$  Гц, 1 Н) 7,73 (br q,  $J=5,0$  Гц, 1 Н) 7,84 (dd,  $J=8,0, 1,5$  Гц, 1 Н) 8,17 (br s, 1 Н) 8,32 (d,  $J=8,0$  Гц, 1 Н) 8,53 (d,  $J=3,5$  Гц, 1 Н) 8,58 (d,  $J=8,8$  Гц, 1 Н) 9,43 (s, 1 Н).

Соед. 80:  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,50-1,56 (m, 1 Н) 1,68-1,75 (m, 1 Н) 1,85-1,92 (m, 1 Н) 1,96 (ddt,  $J=13,0, 9,0, 6,5, 6,5$  Гц, 1 Н) 2,25 (dt,  $J=12,7, 7,9$  Гц, 1 Н) 2,69-2,80 (m, 2 Н) 3,76 (br t,  $J=4,7$  Гц, 1 Н) 4,21 (dd,  $J=7,6, 6,0$  Гц, 1 Н) 4,57 (br s, 1 Н) 4,72 (br s, 1 Н) 4,80 (dt,  $J=10,5, 7,9$  Гц, 1 Н) 6,50 (br s, 2 Н) 6,59 (d,  $J=3,5$  Гц, 1 Н) 7,07 (br s, 2 Н) 7,12 (dd,  $J=8,2, 1,6$  Гц, 1 Н) 7,29 (d,  $J=3,6$  Гц, 1 Н) 7,34 (s, 1 Н) 7,58 (d,  $J=8,1$  Гц, 1 Н) 8,07 (s, 1 Н) 8,31 (s, 1 Н).

Соед. 185:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,96 (br d,  $J=3,5$  Гц, 3 Н) 4,16-4,36 (m, 4 Н) 4,44-4,55 (m, 1 Н) 5,38 (br d,  $J=5,3$  Гц, 1 Н) 5,47 (br d,  $J=6,2$  Гц, 1 Н) 6,16 (d,  $J=5,7$  Гц, 1 Н) 6,63 (d,  $J=4,0$  Гц, 1 Н) 6,70 (br d,  $J=9,3$  Гц, 1 Н) 6,89-6,97 (m, 1 Н) 7,05-7,23 (m, 3 Н) 7,37 (d,  $J=3,5$  Гц, 1 Н) 7,63 (br d,  $J=9,3$  Гц, 1 Н) 7,84-7,95 (m, 1 Н) 8,09 (s, 1 Н).

Соед. 75:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,45-1,59 (m, 1 Н) 1,65-1,77 (m, 1 Н) 1,83-2,02 (m, 2 Н) 2,25 (dt,  $J=12,5, 7,9$  Гц, 1 Н) 2,63-2,83 (m, 2 Н) 3,72-3,89 (m, 3 Н) 4,16-4,24 (m, 1 Н) 4,64 (d,  $J=4,8$  Гц, 1 Н) 4,77 (d,  $J=6,3$  Гц, 1 Н) 4,79-4,84 (m, 1 Н) 6,22 (tt,  $J=56,7, 4,1$  Гц, 1 Н) 6,54 (d,  $J=3,5$  Гц, 1 Н) 6,78 (d,  $J=8,8$  Гц, 1 Н) 6,91 (br s, 2 Н) 7,09 (dd,  $J=8,2, 1,6$  Гц, 1 Н) 7,26 (d,  $J=3,5$  Гц, 1 Н) 7,36 (t,  $J=6,0$  Гц, 1 Н) 7,40 (br s, 1 Н) 7,57 (d,  $J=8,0$  Гц, 1 Н) 7,87 (d,  $J=8,8$  Гц, 1 Н) 8,03 (s, 1 Н).

Соед. 81:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,42-1,60 (m, 1 H) 1,62-1,77 (m, 1 H) 1,81-2,00 (m, 2 H) 2,24 (dt,  $J=12,7, 7,8$  Гц, 1 H) 2,64-2,83 (m, 2 H) 3,70-3,79 (m, 1 H) 4,16-4,25 (m, 1 H) 4,62 (br d,  $J=4,9$  Гц, 1 H) 4,71-4,87 (m, 2 H) 6,54 (d,  $J=3,5$  Гц, 1 H) 6,65 (br s, 2 H) 6,90 (br s, 2 H) 7,12 (br d,  $J=7,5$  Гц, 1 H) 7,25 (d,  $J=3,5$  Гц, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,58 (d,  $J=8,4$  Гц, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,14 (s, 1 H).

Соед. 151:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,45-1,57 (m, 1 H) 1,62-1,77 (m, 1 H) 1,82-2,01 (m, 2 H) 2,25 (dt,  $J=12,4, 7,9$  Гц, 1 H) 2,65-2,82 (m, 2 H) 3,75 (q,  $J=4,8$  Гц, 1 H) 4,20 (dt,  $J=7,6, 6,2$  Гц, 1 H) 4,26-4,39 (m, 2 H) 4,64 (d,  $J=4,8$  Гц, 1 H) 4,73-4,87 (m, 2 H) 6,54 (d,  $J=3,5$  Гц, 1 H) 6,82 (d,  $J=8,8$  Гц, 1 H) 6,91 (br s, 2 H) 7,12 (dd,  $J=8,0, 1,5$  Гц, 1 H) 7,26 (d,  $J=3,5$  Гц, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,54 (br t,  $J=6,4$  Гц, 1 H) 7,59 (d,  $J=8,0$  Гц, 1 H) 7,91 (d,  $J=8,9$  Гц, 1 H) 8,03 (s, 1 H).

Соед. 152:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,39-0,62 (m, 2 H) 0,67-0,84 (m, 2 H) 1,46-1,62 (m, 1 H) 1,64-1,78 (m, 1 H) 1,82-2,02 (m, 2 H) 2,25 (dt,  $J=12,6, 8,0$  Гц, 1 H) 2,63-2,83 (m, 3 H) 3,70-3,79 (m, 1 H) 4,15-4,25 (m, 1 H) 4,63 (d,  $J=4,9$  Гц, 1 H) 4,73-4,86 (m, 2 H) 6,54 (d,  $J=3,5$  Гц, 1 H) 6,75 (br d,  $J=8,8$  Гц, 1 H) 6,90 (br s, 2 H) 7,05 (dd,  $J=8,2, 1,5$  Гц, 1 H) 7,13 (br d,  $J=2,6$  Гц, 1 H) 7,26 (d,  $J=3,5$  Гц, 1 H) 7,37 (br s, 1 H) 7,54 (d,  $J=7,9$  Гц, 1 H) 7,84 (d,  $J=8,8$  Гц, 1 H) 8,03 (s, 1 H).

Соед. 146:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,38-1,63 (m, 5 H) 1,65-1,75 (m, 3 H) 1,82-2,04 (m, 4 H) 2,25 (dt,  $J=12,5, 7,9$  Гц, 1 H) 2,63-2,80 (m, 2 H) 3,71-3,78 (m, 1 H) 4,14-4,25 (m, 1 H) 4,33 (dq,  $J=13,6, 6,7$  Гц, 1 H) 4,63 (d,  $J=4,9$  Гц, 1 H) 4,73-4,86 (m, 2 H) 6,54 (d,  $J=3,1$  Гц, 1 H) 6,66 (d,  $J=8,8$  Гц, 1 H) 6,76-6,97 (m, 3 H) 7,01 (dd,  $J=7,9, 1,3$  Гц, 1 H) 7,26 (d,  $J=3,5$  Гц, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,49 (d,  $J=8,4$  Гц, 1 H) 7,74 (d,  $J=8,8$  Гц, 1 H) 8,03 (s, 1 H).

Соед. 76:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,43-1,57 (m, 1 H) 1,62-1,76 (m, 1 H) 1,79-2,01 (m, 2 H) 2,18-2,29 (m, 1 H) 2,65-2,79 (m, 2 H) 3,70-3,78 (m, 1 H) 4,14-4,25 (m, 1 H) 4,63 (br d,  $J=4,9$  Гц, 1 H) 4,73-4,86 (m, 2 H) 6,42 (br s, 2 H) 6,54 (br d,

$J=3,5$  Гц, 1 Н) 6,69 (br d,  $J=8,8$  Гц, 1 Н) 6,92 (br s, 2 Н) 7,05 (br d,  $J=8,4$  Гц, 1 Н) 7,26 (br d,  $J=3,5$  Гц, 1 Н) 7,28 (br s, 1 Н) 7,54 (br d,  $J=7,9$  Гц, 1 Н) 7,84 (br d,  $J=8,8$  Гц, 1 Н) 8,02 (s, 1 Н).

Соед. 121:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,56-1,68 (m, 1 Н) 1,69-1,82 (m, 1 Н) 1,84-2,05 (m, 2 Н) 2,24-2,37 (m, 1 Н) 2,63-2,81 (m, 2 Н) 2,88 (d,  $J=4,4$  Гц, 3 Н) 3,73-3,81 (m, 1 Н) 4,25-4,35 (m, 1 Н) 4,73 (d,  $J=4,4$  Гц, 1 Н) 4,86 (d,  $J=6,6$  Гц, 1 Н) 4,93-5,04 (m, 1 Н) 6,66 (d,  $J=8,8$  Гц, 1 Н) 6,69 (d,  $J=3,5$  Гц, 1 Н) 6,87-6,94 (m, 1 Н) 7,03 (br dd,  $J=7,9, 1,3$  Гц, 1 Н) 7,37 (s, 1 Н) 7,51 (d,  $J=8,4$  Гц, 1 Н) 7,77 (br d,  $J=8,8$  Гц, 1 Н) 7,95 (d,  $J=4,0$  Гц, 1 Н) 8,63 (s, 1 Н).

Соед. 113:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,48-1,58 (m, 1 Н) 1,70-1,80 (m, 1 Н) 1,82-1,94 (m, 1 Н) 1,95-2,04 (m, 1 Н) 2,25 (dt,  $J=12,5, 8,1$  Гц, 1 Н) 2,46 (s, 3 Н) 2,75-2,90 (m, 2 Н) 3,71-3,80 (m, 1 Н) 4,20 (br dd,  $J=14,1, 6,2$  Гц, 1 Н) 4,65 (d,  $J=5,3$  Гц, 1 Н) 4,73-4,86 (m, 2 Н) 6,54 (d,  $J=3,5$  Гц, 1 Н) 6,92 (br s, 2 Н) 7,26 (d,  $J=3,5$  Гц, 1 Н) 7,47 (dd,  $J=8,4, 1,8$  Гц, 1 Н) 7,76-7,85 (m, 2 Н) 8,02 (s, 1 Н) 8,07 (br s, 1 Н) 8,72 (d,  $J=2,2$  Гц, 1 Н).

**OR** (оптическое вращение)

Оптические вращения измеряли на поляриметре Perkin-Elmer 341 с натриевой лампой (используемая длина волны света составляла 589 нм (D-линия натрия)). ('T' означает температуру).

**Таблица значения угла вращения для энантиомерно чистых соединений**

№ соед.	$\alpha_D$ (°)	Длина волны (нм)	Концентрация (масс./об. %)	Растворитель	T (°C)
129	-8,6	589	0,3835	DMF	20
130	-84,95	589	0,3555	DMF	20
151	-11,15	589	0,5380	DMF	20
113	-8	589	0,5125	DMF	20
176	-20,63	589	0,2715	DMF	20
74	-9,7	589	0,3610	DMF	20
75	-11,97	589	0,5345	DMF	20
146	-10,19	589	0,5005	DMF	20
217	-92,69	589	0,5265	DMF	20



№ соед.	$\alpha_D$ (°)	Длина волны (нм)	Концентрация (масс./об. %)	Растворитель	T (°C)
185	-88,93	589	0,5195	DMF	20
80	-1,88	589	0,5315	DMF	20
121	-18,82	589	0,3560	DMF	20
76	-3,37	589	0,2670	DMF	20
218	-79,03	589	0,3505	DMF	20
152	-8,19	589	0,5370	DMF	20
81	-2,48	589	0,3625	DMF	20

**LCMS** (жидкостная хроматография/масс-спектрометрия)

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

Поток из колонки направляли в масс-спектрометр (МС), который был оснащен источником ионизации при атмосферном давлении. В компетенции специалиста в данной области установка настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, минимальное время измерения и т. п.) с целью получения ионов, позволяющих определить номинальный моноизотопный молекулярный вес (MW) соединения. Регистрацию и обработку данных проводили с помощью соответствующего программного обеспечения.

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

Далее в данном документе "SQD" означает одиночный квадрупольный детектор, "MSD" означает масс-селективный детектор, "к. т."

означает комнатную температуру, "ВЕН" означает мостиковый гибридный этилсилиоксан/диоксид кремния, "DAD" означает детектор на диодной матрице, "HSS" означает диоксид кремния повышенной прочности, "Q-ToF" означает квадрупольные времяпролетные масс-спектрометры, "CLND" означает хемилюминесцентный азотный детектор, "ELSD" означает испарительный детектор светорассеяния,

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

Условное обозначение способа	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток ----- Т колонки	Время анализа
1	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: ВЕН C18 (1,7 мкм, 2,1*50 мм)	А: 10 мМ CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> в 90% H <sub>2</sub> O+10% CH <sub>3</sub> CN В: MeOH	От 95% А до 5% А за 1,3 мин., удерживание в течение 0,2 мин., до 95% А за 0,2 мин., удерживание в течение 0,1 мин.	0,7 ----- 70	1,8
2	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: ВЕН C18 (1,7 мкм, 2,1*50 мм)	А: 10 мМ CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> в 95% H <sub>2</sub> O+5% CH <sub>3</sub> CN В: CH <sub>3</sub> CN	От 95% А до 5% А за 1,3 мин., удерживание в течение 0,7 мин.	0,8 ----- 55	2
3	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1 * 100 мм)	А: 10 мМ CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> в 95% H <sub>2</sub> O+5% CH <sub>3</sub> CN В: CH <sub>3</sub> CN	От 100% А до 5% А за 2,10 мин., до 0% А за 0,90 мин., до 5% А за 0,5 мин.	0,7 ----- 55	3,5
4	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1*100 мм)	А: 10 мМ CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> в 95% H <sub>2</sub> O+5% CH <sub>3</sub> CN В: CH <sub>3</sub> CN	От 100% А до 5% А за 2,10 мин., до 0% А за 0,90 мин., до 5% А за 0,5 мин.	0,7 ----- 55	3,5
5	Waters: Acquity UPLC® - DAD и Quattro Micro™	Waters: ВЕН C18 (1,7 мкм, 2,1*100 мм)	А: 95% CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 7 мМ/5% CH <sub>3</sub> CN, В: CH <sub>3</sub> CN	От 84,2% А в течение 0,49 мин., до 10,5% А за 2,18 мин., удерживание в течение 1,94 мин., обратно до 84,2% АВ за 0,73 мин., удерживание в течение 0,73 мин.	0,343 ----- 40	6,2
6	Agilent: 1100/1200 - DAD и MSD	Waters: XBridge™ Shield RP18 (5 мкм, 2,1*50 мм)	А: 0,05% NH <sub>4</sub> OH в воде, В: CH <sub>3</sub> CN	от 100% А в течение 1 мин., до 40% А за 4 мин., выдерживание в течение 2,5 мин., обратно к 100% А	0,8 ----- 40	10,5

				за 2 мин.		
7	Agilent: 1200 - DAD и MSD6110	Phenomenex: Luna-C18 (5 мкм, 2×50 мм)	A: 0,1% CF <sub>3</sub> COOH в воде, B: 0,05% CF <sub>3</sub> COOH в CH <sub>3</sub> CN	От 100% А в течение 1 мин., до 40% А за 4 мин., до 15% А за 2,5 мин., снова до 100% А за 2 мин.	0,8 ----- 50	10
8	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1 * 100 мм)	A: 10 мМ CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> в 95% H <sub>2</sub> O+5% CH <sub>3</sub> CN B: CH <sub>3</sub> CN	От 100% А до 5% А за 2,10 мин., до 0% А за 0,90 мин., до 5% А за 0,5 мин.	0,7 ----- 55	3,5
9	Agilent: 1100/1200 - DAD и MSD	Agilent: TC- C18 (5 мкм, 2,1×50 мм)	A: 0,1% CF <sub>3</sub> COOH в воде, B: 0,05% CF <sub>3</sub> COOH в CH <sub>3</sub> CN	От 100% А в течение 1 мин., до 40% А за 4 мин., до 15% А за 2,5 мин., обратно к 100% А за 2 мин.	0,8 ----- 50	10,5
10	Agilent: 1100/1200 - DAD и MSD	Agilent: TC- C18 (5 мкм, 2,1×50 мм)	A: 0,1% CF <sub>3</sub> COOH в воде, B: 0,05% CF <sub>3</sub> COOH в CH <sub>3</sub> CN	от 90% А в течение 0,8 мин., до 20% А за 3,7 мин., выдерживание в течение 3 мин., обратно к 90% А за 2 мин.	0,8 ----- 50	10,5
11	Agilent: 1200 - DAD и MSD6110	Phenomenex: Luna-C18 (5 мкм, 2×50 мм)	A: 0,1% CF <sub>3</sub> COOH в воде, B: 0,05% CF <sub>3</sub> COOH в CH <sub>3</sub> CN	от 90% А в течение 0,8 мин., до 20% А за 3,7 мин., выдерживание в течение 3 мин., обратно к 90% А за 2 мин.	0,8 ----- 50	10
12	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1*50 мм)	A: 10 мМ CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> в 95% H <sub>2</sub> O+5% CH <sub>3</sub> CN B: CH <sub>3</sub> CN	От 95% А до 5% А за 1,3 мин, удерживание в течение 0,2 мин, до 95% А за 0,2 мин., удерживание в течение 0,1 мин	0,7 ----- 70	1,8

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

Соед. №	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	LCMS Способ
1	0,71	394	1
1a	0,60	394	2
2	1,41	472	4
3	2,00	520	5
4	0,98	462	1
5	0,66	394	1
6	0,70	394	1
7	0,76	394	1
8	0,77	394	1
9	2,31	393	5

Соед. №	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	LCMS Способ
10	0,74	394	1
11	0,65	394	1
12	0,62	394	1
13	0,66	394	1
14	0,96	395	4
15	1,02	395	4
16	0,44	395	2
17	0,58	395	1
18	0,55	410	1
19	0,91	424	1
20	0,89	428	1

Соед. №	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	LCMS Способ
21	0,83	408	1
22	1,51	462	4
23	0,88	437	1
24	0,80	412	1
25	1,39	428	4
26	0,79	424	1
27	0,97	462	1
28	0,66	453	2
29	0,47	434	2
30	0,69	483	2
31	0,50	464	2
32	1,91	408	5
33	1,36	428	3
34	0,91	447	2
35	1,11	462	1
36	0,69	458	2
37	0,96	462	1
38	0,86	462	1
39	2,00	408	5
40	1,90	520	5
41	0,70	428	1
42	1,01	506	1
43	0,98	486	1
44	1,24	412	4
45	0,97	472	1
46	0,84	392	1
47	1,49	470	4
48	0,79	410	1
49	1,61	393	5
50	1,36	427	4
51	1,39	471	3
52	1,43	485	4
53	0,99	485	1
54	1,04	469	1
55	1,29	388	4
56	0,91	390	1
57	1,12	422	1
57a	1,44	424	4
58	1,77	424	6
59	1,45	426	4
60	0,69	394	1
61	0,76	390	1
62	0,81	392	1
63	1,97	388	5
64	0,82	392	1
65	0,76	392	1
66	1,24	376	3
67	0,79	408	1
68	0,82	408	1
69	0,50	395	1
70	0,74	419	1
71	0,95	487	2
72	1,22	602	2
73	1,17	612	2

Соед. №	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	LCMS Способ
74	0,80	459	2
75	4,23	469	6
76	3,65	405	6
77	0,90	390	1
78	2,77	419	7
79	3,59	420	7
80	2,99	483	7
81	3,08	439	7
245	3,06	437	9
246	3,41	451	6
85	3,50	392	6
175	3,52	438	6
82	1,24	408	4
83	1,26	408	4
54a	1,43	469	4
91	2,80	428	9
86	1,84	504	4
87	0,89	486	2
88	0,94	500	2
84	1,38	434	4
89	1,02	534	2
90	1,57	375	4
92	1,52	506	8
94	1,43	506	8
217	0,87	408	1
222	3,64	426	9
95	1,21	376	3
96	3,98	540	9
97	3,51	451	6
98	1,16	419	4
99	3,68	462	9
100	1,49	462	8
219	1,43	507	8
213	2,82	422	9
101	1,40	462	8
220	1,34	473	8
102	1,35	428	8
212	4,04	434	6
214	2,99	436	9
103	1,21	392	4
104	2,89	424	6
105	3,65	452	6
218	3,39	409	6
106	1,45	490	8
107	3,25	499	7
108	1,49	486	4
109	3,24	462	7
110	3,72	424	7
185	3,60	423	6
111	1,49	470	4
112	3,19	450	7
113	2,92	404	7
114	2,17	548	8
115	2,90	478	11

Соед. №	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	LCMS Способ
116	0,79	459	2
117	1,60	459	8
118	1,60	459	8
119	1,60	459	8
120	2,75	438	7
121	1,71	438	8
122	2,97	420	7
123	3,82	406	6
124	2,53	529	11
189	3,16	451	6
166	3,01	444	7
125	3,10	418	7
126	2,98	419	7
127	3,14	550	11
128	3,55	440	7
171	2,55	514	11
164	2,93	404	7
129	1,58	468	4
130	3,13	428	7
131	2,01	552	8
132	3,44	533	7
176	3,01	418	7
190	3,02	458	7
172	3,42	480	7
193	2,35	528	11
133	3,29	426	7
134	2,58	407	7
167	2,87	392	7
135	1,74	531	8
136	3,20	442	7
187	1,36	424	8
137	2,89	421	7
169	3,83	406	6
138	3,82	480	7
191	3,79	476	7
139	3,13	461	7
165	2,55	516	11
140	1,81	482	8
192	3,77	406	6
168	3,20	446	7
186	2,78	423	7
163	3,48	394	6
177	2,54	530	11
141	3,24	460	7
142	3,06	463	7
205	2,48	532	11
208	1,03	410	8
143	3,74	425	7
174	3,71	408	6
170	3,09	448	7
173	4,76	518	6
144	1,34	520	4
215	3,96	425	6
216	4,67	406	6

Соед. №	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	LCMS Способ
145	3,85	446	6
146	3,38	473	7
147	2,26	493	11
148	1,96	537	8
149	3,22	447	7
150	3,36	461	7
221	3,14	406	7
151	3,07	487	7
152	3,17	445	7
153	4,75	523	6
154	1,54	473	8
155	1,75	477	8
178	3,06	433	7
179	3,20	459	7
194	3,09	453	7
156	3,28	459	7
211	4,80	470	6
180	3,72	434	7
181	3,89	460	7
188	5,10	502	6
182	4,91	484	6
195	4,61	454	6
196	2,30	481	11
157	3,03	437	7
183	2,32	473	11
209	2,30	473	11
184	3,16	483	7
197	4,45	479	6
210	2,91	474	11
158	3,90	441	6
198	4,03	455	6
200	4,67	488	6
161	1,85	515	8
202	4,01	437	6
203	4,24	451	6
162	4,66	501	6
206	4,55	461	6
201	4,34	487	6
159	3,80	423	6
204	4,31	438	6
199	3,66	456	7
160	4,27	461	6
223	3,03	441	7
224	3,18	461	7
225	3,30	475	7
226	3,00	435	7
227	1,47	455	8
228	1,69	456	8
229	1,35	439	8
230	1,56	440	8
231	1,24	425	8
232	3,99	501	6
233	2,88	487	7
234	0,87	488	1

Соед. №	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	LCMS Способ
235	2,98	485	7
236	3,06	485	7
237	3,11	499	7
238	1,57	497	8
239	1,48	499	8
249	3,59	423	7
240	3,59	473	7
250	3,49	424	7
241	3,79	458	7
242	3,07	424	7

Соед. №	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	LCMS Способ
248	3,10	423	7
243	3,14	439	7
244	1,47	475	8
247	3,13	423	7
251	3,09	467	7
252	1,48	482	4
253	3,80	420	6

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ Анализ *in vitro* (анализ 1a и 1b)

**Реагенты.** Фермент PRMT5-MEP50 приобретали у Charles River (Argenta). Ферментный комплекс получали в клетках насекомых (Sf9), инфицированных одновременно двумя бакуловирусами. Один вирус экспрессирует полноразмерный PRMT5 человека с Flag-меткой на N-конце, второй вирус экспрессирует полноразмерный MEP50 с сайтом расщепления His6-TEV на N-конце. Белок аффинно очищали с использованием частиц, покрытых антителом анти-Flag (M2), с последующим элюированием пептидом 3xFLAG, а затем His-Select, проводя элюирование 0,5 М имидазолом. Элюированный белок затем подвергали диализу против трис-буферного солевого раствора (TBS) (pH 8,0), содержащего 20% глицерина и 3 мМ дитиотреитол (DTT). Полноразмерный немеченный рекомбинантный гистон H2A человека (остатки 1-130, номер доступа в Genbank NM\_021052, MW=14,1 кДа), экспрессируемый в *E. coli*, приобретали в Reaction Biology Corporation, № по кат. HMT-11-146. Приобретали реагенты, используемые для приготовления реакционного буфера или буфера для остановки, в том числе основание трис (№ по кат. Sigma T-1503), NaCl (№ по кат. Sigma RGF-3270), MgCl<sub>2</sub> (№ по кат. Sigma M0250), DTT (№ по кат. Invitrogen 15508-013) и муравьию кислоту (Riedel de Haen, № по кат. 33015).

**Анализ на высокопроизводительном масс-спектрометре** PRMT5 катализирует последовательные метилирования концевых атомов азота на гуанидиновых группах остатков аргинина в белках, используя субстратный кофактор S-аденозил-L-метионин (AdoMet, SAM), при этом образуется монометил (MMA), симметричный диметиларгинин (sDMA) и S-аденозил-L-гомоцистеин (AdoHcy, SAH). Ферментативную активность определяли после образования продукта

SAN, используя высокопроизводительную масс-спектрометрию (система Agilent Rapidfire 300 с трехквадрупольным MS/MS Sciex 4000 серии QTrap®). Реакционный буфер представлял собой 20 мМ Tris-HCl, pH 8,5, 50 мМ NaCl, 5 мМ MgCl<sub>2</sub> и 1 мМ DTT. Реакцию останавливали с использованием 1% муравьиной кислоты (конечная концентрация).

**Исследования ингибирования** Исследования IC<sub>50</sub> проводили с использованием одиннадцати точек доз, приготовленных для каждого соединения путем последовательного разведения 1:2 в диметилсульфоксиде (DMSO), причем точка 12 представляла собой DMSO в качестве контроля. Соединения сначала наносили на планшеты, а затем добавляли смесь растворов 2 мкМ SAM и 0,6 мкМ H2A (гистон H2A). Такой же объем ферментного раствора добавляли для инициации ферментативных реакций. Конечные концентрации реакционной смеси составляли 1 мкМ SAM, 0,3 мкМ H2A и 10 нМ фермента (анализ 1a) или 1,25 нМ фермента (анализ 1b). Реакционную смесь инкубировали при 30 °С в течение 60 минут (мин), когда использовали 10 нМ фермента, и в течение 120 мин., когда использовали 1,25 нМ фермента. Затем реакцию гасили добавлением муравьиной кислоты до конечной концентрации 1%. Ингибирования образования SAN в присутствии соединений рассчитывали как процент контроля относительно неингибированной реакционной смеси в зависимости от концентрации ингибитора. Данные аппроксимировали следующим образом:

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

где IC<sub>50</sub> представляет собой концентрацию ингибитора (те же единицы, что и X) при 50% ингибировании, а h представляет собой угловой коэффициент Хилла. Y представляет процент ингибирования, X представляет собой концентрацию соединения. Низ и Верх представляют собой плато в тех же единицах, что и Y.

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПРОЦЕДУРА с анализом PD (анализ 2)**

### **Реагенты**

Клетки A549 (ATCC, № по кат. CCL-185) культивировали в среде Игла в модификации Дульбекко (DMEM) (Sigma, № по кат. D5796), дополненной 10% эмбриональной телячьей сывороткой (FCS)

(HyClone™, № по кат. SV30160.03), 100 мМ пирувата натрия (Sigma, № по каталогу S8636), 200 мМ L-глутамин (Sigma, № по кат. G7513) и 50 мг/мл гентамицина (Gibco, № по кат. 15750-037).

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

#### **Процедура иммуногистохимического анализа**

Клетки высевали в планшет при 400 клеток/40 мкл/лунка в 384-луночных черных микропланшетах с прозрачным дном (Perkin Elmer) и в течение ночи инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Исследования IC<sub>50</sub> проводили с использованием девяти точек доз в диапазоне от 10 мкМ до 1 пМ для каждого соединения. 80 нл соответствующего разведения соединений добавляли с использованием Labcyte POD 810 (Labcyte), достигая конечной концентрации DMSO 0,2% в культуре клеток. После периода инкубирования в течение 48 ч при 37°C и 5% CO<sub>2</sub> клетки фиксировали в 10% растворе формалина в течение 15 мин. при комнатной температуре и 20 мин. в ледяном метаноле, после чего их 3х промывали в DPBS. Затем клетки блокировали в течение 1 ч в блокирующем буфере (PBS+1% BSA и 0,5% Triton X-100) и инкубировали в течение ночи при 4°C с антителом SYM10, разведенным 1/2000 в блокирующем буфере. Клетки 3х промывали отмывочным буфером (PBS+0,1% Triton X-100) и инкубировали с козьим антителом к иммуноглобулину кролика, конъюгированного с Alexa fluor 488, разведенного 1/200 в блокирующем буфере, в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем их 3х промывали отмывочным буфером и инкубировали в течение 30 мин при



комнатной температуре с PBS, содержащим краситель Hoechst в разведении 1/5000 и темно-красный краситель HCS CellMask в разведении 1/5000. После завершающей промывки с использованием PBS получали визуально анализировали планшеты с помощью 10xВт линзы Opera<sup>®</sup> system (Perkin Elmer Life Sciences), используя следующие настройки (значения в нм):

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

#### Проведение анализов:

ингибирование ядерного симметричного диметилирования аргинина в присутствии соединений (% эффекта) рассчитывали как "медианная ядерная интенсивность SYM10"/"медианная цитоплазматическая интенсивность SYM10", нормализованные по нижеследующему уравнению:

$$\text{нормализованный} = 100 - \frac{\text{необработанный} - \text{низкое медианное}}{\text{высокое среднее} - \text{низкое среднее}} * 100$$

В вышеуказанных уравнениях использовали следующие названия переменных значений:

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

В вышеуказанных уравнениях при нормализации использовали следующие контроли:

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

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

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

Значения pIC<sub>50</sub> в таблице ниже представляют собой усредненные

значения (№ соед. означает номер соединения; н.о. означает не определено).

№ Соед.	pIC <sub>50</sub> Анализ 1a	pIC <sub>50</sub> Анализ 1b	pIC <sub>50</sub> Анализ 2
5	5,7	5,3	<5
1	7,8	7,9	7,1
1a	н. о.	н. о.	н. о.
10	5,5	5,4	~5,15
6	5,5	5,3	<5
11	5,5	5,1	<5
12	5,8	5,4	<5
8	5,2	4,9	<5
7	5,9	5,6	~4,76
13	6,1	5,7	4,8
14	5,9	5,6	<4,7
33	6,8	6,1	6,3
22	5,2	4,6	~4,75
2	8,1	7,6	7,4
15	6,0	н. о.	<5,4
66	5,7	5,3	<4,7
45	6,6	н. о.	6,2
44	7,2	6,9	6,6
25	7,9	7,4	6,9
9	5,5	н. о.	<4,7
60	6,6	6,4	5,9
46	7,7	7,2	6,9
48	7,0	н. о.	6,4
68	5,6	<4	~5,14
67	7,0	н. о.	6,5
17	6,0	5,8	5,1
245	5,7	5,5	<4,7
49	8,4	8,0	8,0
16	6,6	5,9	5,3
61	6,4	6,0	~5,88
55	8,1	7,5	~7,29
246	5,5	н. о.	<4,7
71	5,5	5,7	5,0
3	7,4	6,8	6,2
32	7,4	6,9	6,3
21	5,9	5,8	5,3
20	5,7	5,6	5,2
64	6,9	6,1	~5,97
39	5,6	5,6	5,7
40	5,6	5,8	~4,92

№ Соед.	pIC <sub>50</sub> Анализ 1a	pIC <sub>50</sub> Анализ 1b	pIC <sub>50</sub> Анализ 2
27	6,4	6,1	~5,94
19	5,8	5,5	<4,7
65	5,5	6,0	4,8
85	<5	5,1	4,9
63	7,6	6,9	6,7
56	8,2	7,8	8,1
28	<5	5,1	<4,7
31	5,5	5,4	<4,7
30	<5	4,4	<5
36	5,1	5,6	<4,7
34	5,1	<4	<4,7
29	6,3	5,9	4,8
62	6,2	6,1	5,8
69	6,2	5,5	<4,7
35	6,4	6,1	6,4
23	6,3	6,5	6,4
24	7,4	6,9	6,1
18	7,1	6,5	~5
175	<5	5,5	<5
51	8,0	7,8	~7,81
26	7,2	6,7	~6,6
70	6,2	5,8	5,2
4	7,2	6,7	~6,21
42	7,3	6,9	6,5
41	5,2	5,0	<5
43	7,1	6,7	6,5
37	6,0	6,2	5,3
82	6,7	6,3	5,9
83	7,4	6,9	6,7
54	7,8	7,8	7,5
54a	8,1	7,8	7,4
91	6,9	6,3	6,4
57a	7,5	7,3	7,2
47	7,6	7,2	7,3
86	5,6	6,0	5,3
72	<5	<4	<5
50	8,0	8,1	7,6
38	6,7	6,4	6,1
52	7,2	6,8	6,4
87	6,3	6,0	5,8

Соед. №	pIC <sub>50</sub> Анализ 1a	pIC <sub>50</sub> Анализ 1b	pIC <sub>50</sub> Анализ 2
88	<5	5,1	<5
53	7,4	7,3	7,3
73	<5	<4	7,0
84	7,8	7,1	6,7
89	<5	4,5	7,2
90	7,0	6,2	<5
57	7,5	н. о.	~6,82
92	7,2	н. о.	6,1
94	6,0	н. о.	~6
217	8,3	7,7	7,4
222	7,5	7,2	~6,76
95	6,5	6,3	<5
59	7,6	7,1	6,9
96	6,7	6,3	6,7
97	<5	4,8	<5
58	7,9	7,7	7,4
98	6,2	5,8	5,0
99	<5	<4	<5
100	6,9	6,7	6,1
219	5,4	<4	5,1
213	8,1	7,8	7,2
101	6,0	6,1	5,7
220	6,5	6,3	5,6
102	7,0	6,3	<5
212	7,7	7,3	6,7
214	7,5	7,0	6,4
103	6,4	5,9	5,1
104	5,3	4,8	<5
105	6,8	6,0	5,6
218	8,6	8,3	8,3
106	7,2	6,8	6,4
107	8,9	8,4	8,4
108	7,4	7,0	7,2
109	6,9	6,7	6,0
110	8,7	8,8	9,3
185	8,4	8,1	7,3
111	7,9	7,4	7,2
112	7,3	6,7	6,4
113	8,3	8,0	8,3
114	7,8	7,6	7,9
115	8,0	8,3	~8,26
74	9,1	9,9	9,4
116	н. о.	н. о.	н. о.

Соед. №	pIC <sub>50</sub> Анализ 1a	pIC <sub>50</sub> Анализ 1b	pIC <sub>50</sub> Анализ 2
117	н. о.	н. о.	н. о.
118	н. о.	н. о.	н. о.
119	н. о.	н. о.	н. о.
120	7,1	6,5	6,5
121	8,4	8,4	7,7
122	7,9	7,3	7,1
123	8,3	7,4	7,5
124	8,7	8,3	9,2
189	6,5	6,0	6,6
166	9,0	8,3	9,0
125	8,4	7,6	7,7
126	9,3	8,6	9,5
127	7,9	7,0	6,9
128	8,1	7,2	6,7
171	9,1	8,2	8,5
164	9,4	8,0	>8,93
129	8,6	7,8	7,9
130	9,2	8,1	7,9
131	8,1	7,2	~7,18
132	9,1	8,6	8,6
76	9,6	н. о.	9,8
176	9,3	8,4	8,5
190	9,3	8,3	~8,73
172	9,3	8,4	>8,93
193	9,0	8,1	8,5
133	9,2	8,2	8,2
134	9,4	8,5	8,8
167	9,1	8,3	8,5
135	9,0	8,2	~8,55
136	8,1	7,3	6,3
187	8,0	7,1	7,6
137	8,8	7,7	8,2
169	8,0	7,2	7,3
138	8,1	7,1	6,9
191	6,7	6,2	5,9
139	8,9	8,0	8,2
165	8,4	7,5	7,7
140	8,2	7,3	6,1
192	9,2	8,0	8,5
168	8,4	7,3	6,9
186	8,7	7,8	7,1
163	9,3	8,3	8,2
177	8,0	7,5	7,2

Соед. №	pIC <sub>50</sub> Анализ 1a	pIC <sub>50</sub> Анализ 1b	pIC <sub>50</sub> Анализ 2
141	8,1	7,3	7,2
142	8,9	8,1	7,8
205	8,5	7,6	7,3
208	5,6	5,9	<5
143	8,0	7,3	5,6
174	8,0	7,3	6,9
170	8,2	7,2	7,1
173	8,7	7,8	7,4
77	9,3	н. о.	>8,93
78	8,9	н. о.	9,5
144	н. о.	н. о.	н. о.
79	9,4	н. о.	>8,93
215	8,1	7,4	5,9
216	9,0	8,1	8,0
145	7,8	7,1	7,1
146	9,6	8,6	>8,93
147	6,6	6,6	7,5
80	9,9	9,7	9,6
148	6,4	6,1	6,7
75	9,6	9,3	8,8
149	9,5	8,3	9,0
150	9,0	7,8	7,5
221	7,6	6,8	7,3
81	9,6	н. о.	9,7
151	9,1	7,8	8,3
152	9,3	8,4	>8,93
153	н. о.	6,7	7,5
154	н. о.	9,5	8,6
155	н. о.	6,8	6,6
178	н. о.	9,1	8,0
179	н. о.	9,2	8,3
194	н. о.	9,2	8,8
156	н. о.	9,5	>8,93
211	н. о.	8,5	~5,59
180	н. о.	8,9	7,4
181	н. о.	8,9	7,4
188	н. о.	7,4	6,2
182	н. о.	8,2	6,5
195	н. о.	9,3	7,6
196	н. о.	8,7	7,0
157	н. о.	6,2	6,3
183	н. о.	9,3	8,2
209	н. о.	9,5	7,8

Соед. №	pIC <sub>50</sub> Анализ 1a	pIC <sub>50</sub> Анализ 1b	pIC <sub>50</sub> Анализ 2
184	н. о.	8,7	7,2
197	н. о.	9,2	7,5
210	н. о.	8,6	6,9
158	н. о.	9,9	8,5
198	н. о.	8,4	7,2
200	н. о.	8,2	6,0
161	н. о.	8,8	7,4
202	н. о.	8,8	7,8
203	н. о.	<5,6	5,2
162	н. о.	8,1	6,8
206	н. о.	8,8	7,6
201	н. о.	8,8	7,4
159	н. о.	9,9	>8,93
204	н. о.	8,4	7,2
199	н. о.	7,4	6,6
160	н. о.	9,1	7,8
223	н. о.	9,7	8,9
224	н. о.	>9,7	н. о.
225	н. о.	8,2	н. о.
226	н. о.	8,2	7,0
227	н. о.	8,9	н. о.
228	н. о.	8,3	н. о.
229	н. о.	7,4	н. о.
230	н. о.	6,2	н. о.
231	н. о.	9,2	н. о.
232	н. о.	8,4	н. о.
233	н. о.	>9,7	н. о.
234	н. о.	6,1	н. о.
235	н. о.	9,7	н. о.
236	н. о.	>9,7	н. о.
237	н. о.	8,8	8,2
238	н. о.	9,1	8,9
239	н. о.	8,0	7,6
249	н. о.	7,7	6,3
240	н. о.	>9,7	>8,93
250	н. о.	7,5	6,7
241	н. о.	8,6	>8,93
242	н. о.	9,0	>8,93
248	н. о.	7,3	6,8
243	н. о.	9,1	>8,93
244	н. о.	8,5	н. о.
247	н. о.	9,1	н. о.
251	н. о.	10,4	н. о.

252	н. о.	9,2	н. о.
253	7,7	н. о.	н. о.

### Примеры композиций

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

Типичными примерами рецептур для состава по настоящему изобретению являются следующие:

#### 1. Таблетки

Активный ингредиент 5-50 мг

Фосфат дикальция 20 мг

Лактоза 30 мг

Тальк 10 мг

Стеарат магния 5 мг

Картофельный крахмал до 200 мг

#### 2. Суспензия

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

#### 3. Инъекционная форма

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

#### 4. Мазь

Активный ингредиент 5-1000 мг

Стеариловый спирт 3 г

Ланолин 5 г

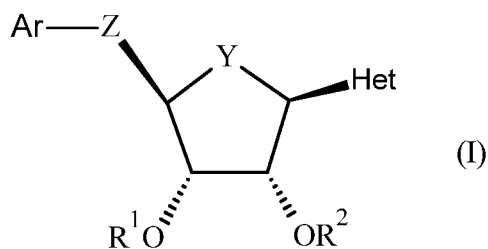
Белый вазелин 15 г

Вода до 100 г

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

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



где

$R^1$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

$R^2$  представляет собой водород или  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

Y представляет собой  $-O-$ ;

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

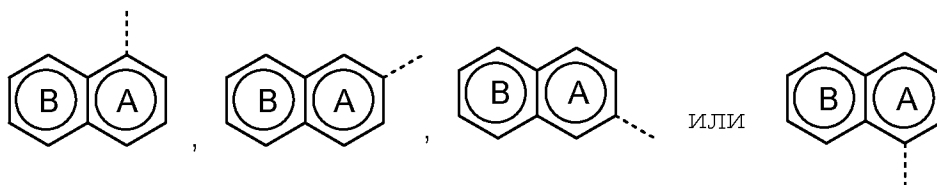
каждый из  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$ ,  $R^{5d}$ ,  $R^{5e}$ ,  $R^{5f}$ ,  $R^{5g}$  и  $R^{5h}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

X представляет собой  $-O-$ ,  $-S-$  или  $-NR^{11}-$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-OH$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкила,  $R^{12}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила и  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ ;

$R^{12}$  представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один атом азота и необязательно один атом кислорода; при этом указанное 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо прикреплено к остальной части молекулы посредством атома азота кольца;

Ar представляет собой 10-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных 6-членных колец,



где по меньшей мере 1 атом углерода кольца B заменен атомом азота; где необязательно 1 дополнительный атом углерода кольца A

или кольца В заменен атомом азота; при условии, что если атом азота заменяет один из двух атомов углерода, общих для двух конденсированных колец, то карбонильная группа присутствует в указанной бициклической ароматической кольцевой системе;

Ar необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -NHR<sup>10d</sup>, -NR<sup>10c</sup>R<sup>10d</sup>, циано, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкилокси, -C(=O)-O-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, -O-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, -NH-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, -N(C<sub>3-6</sub>циклоалкил)<sub>2</sub>, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>1-4</sub>алкила замещенного одним C<sub>1-4</sub>алкилокси, и C<sub>1-4</sub>алкила, необязательно замещенного одним -NR<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>;

каждый из R<sup>10a</sup> и R<sup>10b</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

каждый из R<sup>10c</sup> и R<sup>10d</sup> независимо представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил; R<sup>13</sup>; R<sup>14</sup>; C<sub>3-6</sub>циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН и -O-C<sub>1-4</sub>алкила; C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН и -O-C<sub>1-4</sub>алкила; или C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C<sub>3-6</sub>циклоалкила, R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup>;

R<sup>13</sup> представляет собой 4-7-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N; или 6-11-членное бициклическое конденсированное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N;

указанное 4-7-членное моноциклическое ароматическое кольцо или 6-11-членное бициклическое конденсированное ароматическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C<sub>1-4</sub>алкила;

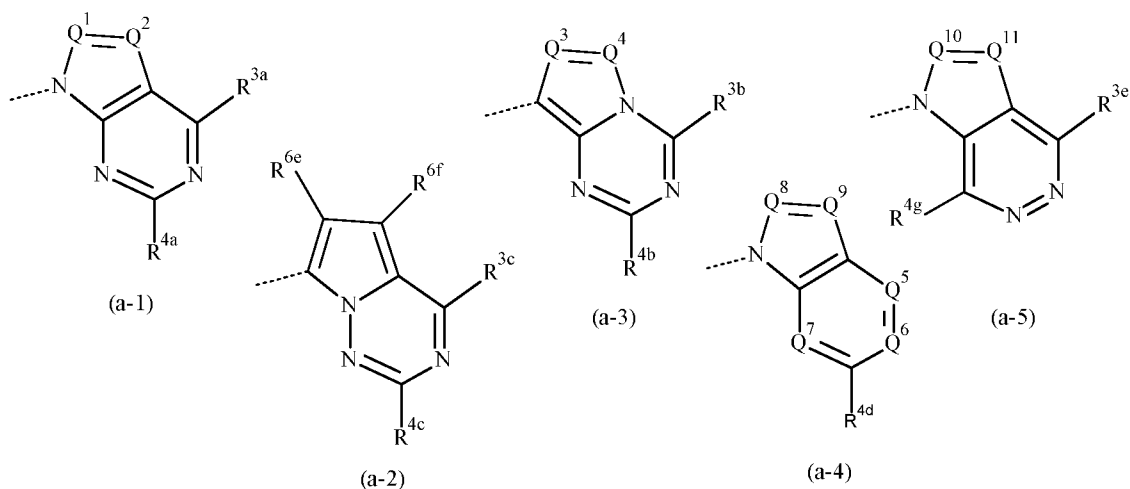
p равняется 1 или 2;

R<sup>14</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо



выбран из группы, состоящей из галогена;

Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) и (a-5):



при этом каждый из  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{3d}$  и  $R^{3e}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-NR^{7a}R^{7b}$ ,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкенил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-OH$  или  $-O-C_{1-4}$ алкил;

$R^{7a}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой водород,  $C_{3-6}$ циклоалкил или  $C_{1-4}$ алкил;

каждый из  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{4d}$ ,  $R^{4e}$ ,  $R^{4f}$  и  $R^{4g}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-NR^{8a}R^{8b}$  или  $C_{1-4}$ алкил;

каждый из  $R^{8a}$  и  $R^{8b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

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

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

$Q^3$  представляет собой N или  $CR^{6c}$ ;

$Q^4$  представляет собой N или  $CR^{6d}$ ;

при условии, что максимум один из  $Q^3$  и  $Q^4$  представляет собой N;

$Q^8$  представляет собой N или  $CR^{6g}$ ;

$Q^9$  представляет собой N или  $CR^{6h}$ ;

$Q^{10}$  представляет собой N или  $CR^{6i}$ ;

$Q^{11}$  представляет собой N или  $CR^{6j}$ ;

$Q^5$  представляет собой  $CR^{3d}$ ;  $Q^6$  представляет собой N; а  $Q^7$  представляет собой  $CR^{4f}$ ; или

$Q^5$  представляет собой  $CR^{3d}$ ;  $Q^6$  представляет собой  $CR^{4e}$ ; а  $Q^7$  представляет собой N; или

$Q^5$  представляет собой N;  $Q^6$  представляет собой  $CR^{4e}$ ; а  $Q^7$  представляет собой  $CR^{4f}$ ; или

$Q^5$  представляет собой N;  $Q^6$  представляет собой  $CR^{4e}$ ; а  $Q^7$  представляет собой N; или

$Q^5$  представляет собой N;  $Q^6$  представляет собой N; а  $Q^7$  представляет собой  $CR^{4f}$ ; или

$Q^5$  представляет собой N;  $Q^6$  представляет собой N; и  $Q^7$  представляет собой N;

каждый из  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$ ,  $R^{6e}$ ,  $R^{6f}$ ,  $R^{6g}$ ,  $R^{6h}$ ,  $R^{6i}$  и  $R^{6j}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $C_{1-4}$ алкил,  $-NR^{9a}R^{9b}$  или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя атомами галогена;

каждый из  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

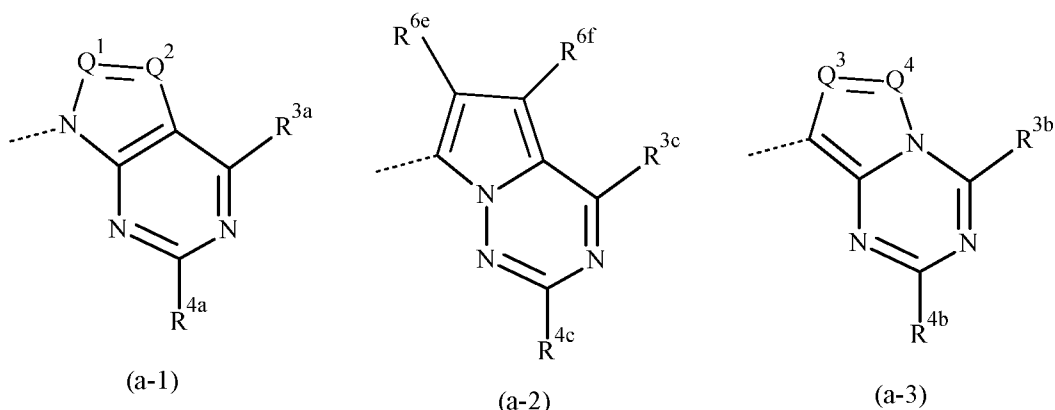
или его фармацевтически приемлемая соль присоединения.

## 2. Соединение по п. 1, где

Ar необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ ,  $-NHR^{10d}$ ,  $-NR^{10c}R^{10d}$ , циано,  $-CF_3$ ,  $-C(=O)-NH_2$ ,  $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкилокси,  $-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{1-4}$ алкила замещенного одним  $C_{1-4}$ алкилокси, и  $C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного одним  $-NR^{10a}R^{10b}$ ;

каждый из  $R^{10c}$  и  $R^{10d}$  независимо представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил;  $C_{3-6}$ циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OH$  и  $-O-C_{1-4}$ алкила;  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OH$  и  $-O-C_{1-4}$ алкила; или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $R^{13}$  и  $R^{14}$ ;

Net представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1), (a-2) и (a-3):



при этом каждый из  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-NR^{7a}R^{7b}$ ,  $C_{1-4}$ алкил или  $-O-C_{1-4}$ алкил;

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

каждый из  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  и  $R^{4c}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-NR^{8a}R^{8b}$  или  $C_{1-4}$ алкил;

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

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

$Q^3$  представляет собой N или  $CR^{6c}$ ;

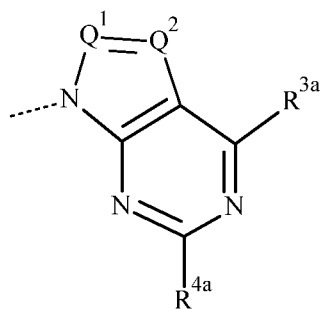
$Q^4$  представляет собой N или  $CR^{6d}$ ;

при условии, что максимум один из  $Q^3$  и  $Q^4$  представляет собой N; каждый из  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$ ,  $R^{6e}$  и  $R^{6f}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $C_{1-4}$ алкил,  $-NR^{9a}R^{9b}$  или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя атомами галогена.

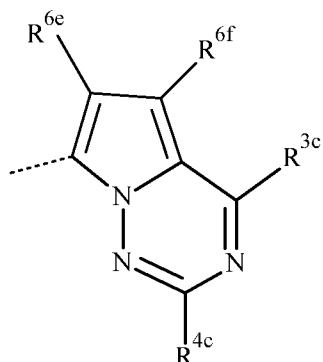
3. Соединение по п. 1 или п. 2, где

Ar необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ , циано,  $-CF_3$ ,  $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ алкила,  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкилокси и  $C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного одним  $-NR^{10a}R^{10b}$ ;

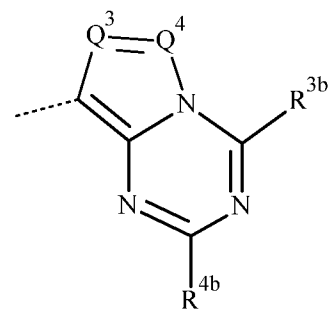
Net представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1), (a-2) и (a-3):



(a-1)



(a-2)



(a-3)

при этом каждый из  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-NR^{7a}R^{7b}$  или  $-O-C_{1-4}$ алкил;

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

каждый из  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  и  $R^{4c}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-NR^{8a}R^{8b}$  или  $C_{1-4}$ алкил;

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

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

$Q^3$  представляет собой N или  $CR^{6c}$ ;

$Q^4$  представляет собой N или  $CR^{6d}$ ;

при условии, что максимум один из  $Q^3$  и  $Q^4$  представляет собой N; каждый из  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$ ,  $R^{6e}$  и  $R^{6f}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $C_{1-4}$ алкил,  $-NR^{9a}R^{9b}$  или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя атомами галогена.

4. Соединение по п. 1, где

$R^1$  представляет собой водород;

$R^2$  представляет собой водород;

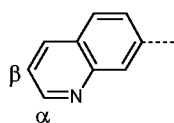
Y представляет собой  $-O-$ ;

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

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

X представляет собой  $-O-$ ;

Ar представляет собой



при этом Ar необязательно замещен в положении, обозначенном  $\alpha$ , заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-}$

$_4$ алкила и  $-\text{NHR}^{10d}$ ; и

при этом Ar необязательно замещен в положении, обозначенном  $\beta$ , заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена и  $\text{CF}_3$ ;

при условии однако, что Ar замещен по меньшей мере в одном из положений, обозначенных  $\alpha$  или  $\beta$ ;

$\text{R}^{10d}$  представляет собой  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил;  $\text{C}_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой галоген; или  $\text{C}_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, представляющим собой  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил;

Net представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1) и (a-4);

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

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

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

каждый из  $\text{R}^{4a}$ ,  $\text{R}^{4d}$  и  $\text{R}^{4f}$  независимо представляет собой водород или галоген;

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

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

$\text{Q}^8$  представляет собой  $\text{CR}^{6g}$ ;

$\text{Q}^9$  представляет собой  $\text{CR}^{6h}$ ;

$\text{Q}^5$  представляет собой  $\text{CR}^{3d}$ ;  $\text{Q}^6$  представляет собой N; а  $\text{Q}^7$  представляет собой  $\text{CR}^{4f}$ ;

$\text{R}^{6a}$ ,  $\text{R}^{6b}$ ,  $\text{R}^{6g}$  и  $\text{R}^{6h}$  представляют собой водород.

5. Соединение по любому из п.п. 1-4, где

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

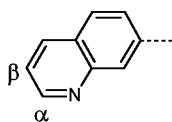
$\text{R}^2$  представляет собой водород;

Y представляет собой  $-\text{O}-$ ;

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

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

X представляет собой  $-\text{O}-$ ;



Ar представляет собой

при этом Ar замещен в положении, обозначенном  $\alpha$ , заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила и  $-\text{NHR}^{10d}$ ; и

при этом Ar замещен в положении, обозначенном  $\beta$ , заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена и  $\text{CF}_3$ ;

при условии однако, что Ar замещен по меньшей мере в одном из положений, обозначенных  $\alpha$  или  $\beta$ ;

$\text{R}^{10d}$  представляет собой  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил;  $\text{C}_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой галоген; или  $\text{C}_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, представляющим собой  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил;

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

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

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

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

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

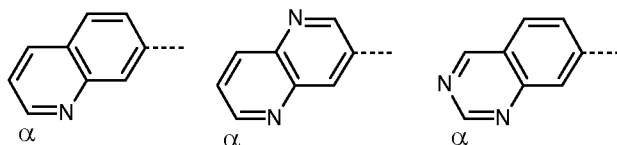
$\text{Q}^1$  представляет собой  $\text{CR}^{6a}$ ;

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

$\text{R}^{6a}$  и  $\text{R}^{6b}$  представляет собой водород.

6. Соединение по п. 1 или п. 2, где

Ar выбран из группы, состоящей из:



при этом каждый Ar необязательно замещен в положении  $\alpha$  заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$ ,  $-\text{NHR}^{10d}$  и  $-\text{NR}^{10c}\text{R}^{10d}$ ;

и при этом Ar необязательно замещен в другом положении заместителем, представляющим собой галоген.

7. Соединение по п. 1, где

Y представляет собой -O-;

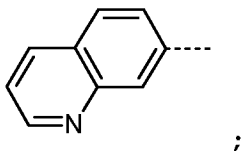
Z представляет собой -X-CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>- или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> представляют собой водород;

X представляет собой -O-;

R<sup>11</sup> представляет собой водород;

Ar представляет собой



Ar необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>алкила, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, циано и -CF<sub>3</sub>;

Net представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1);

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

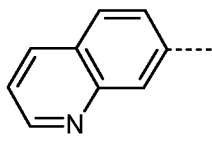
R<sup>7a</sup> представляет собой водород;

R<sup>7b</sup> представляет собой водород;

R<sup>4a</sup> представляет собой водород;

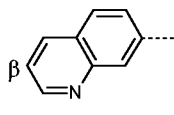
Q<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>6a</sup>; Q<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>6b</sup>; R<sup>6a</sup> и R<sup>6b</sup> представляют собой водород.

8. Соединение по п.п. 1, 2 или 3, где Ar представляет собой



9. Соединение по п.п. 1, 2, 3, 6, 7 или 8, где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> представляют собой водород.

10. Соединение по любому из п.п. 1-5, 7 и 8, где Ar представляет собой



где Ar замещен в положении, обозначенном  $\beta$ , заместителем представляющим собой галоген.

11. Соединение по п. 10, где Z представляет собой  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

12. Соединение по любому из п.п. 1-4, 6 и 8-11, где Нет представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему формулы (а-1).

13. Соединение по п. 12, где  $\text{R}^{3a}$  представляет собой  $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ ; а  $\text{R}^{7a}$  и  $\text{R}^{7b}$  представляют собой водород.

14. Соединение по п. 1, где

$\text{R}^1$  представляет собой водород или  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкил;

$\text{R}^2$  представляет собой водород или  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкил;

Y представляет собой  $-\text{O}-$ ;

Z представляет собой  $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ ;

каждый  $\text{R}^{5a}$  и  $\text{R}^{5b}$  независимо представляет собой водород или  $\text{C}_{1-4}$ алкил;

X представляет собой  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  или  $-\text{NR}^{11}-$ ;

$\text{R}^{11}$  представляет собой водород;

Ar необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$ , циано,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкила,  $\text{C}_{1-4}$ алкилокси и  $\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного одним  $-\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ ;

каждый из  $\text{R}^{10a}$  и  $\text{R}^{10b}$  независимо представляет собой водород или  $\text{C}_{1-4}$ алкил;

Нет представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (а-1);

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



$R^{7a}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой водород;

$R^{4a}$  представляет собой водород, галоген,  $-NR^{8a}R^{8b}$  или  $C_{1-4}$ алкил;  
каждый из  $R^{8a}$  и  $R^{8b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

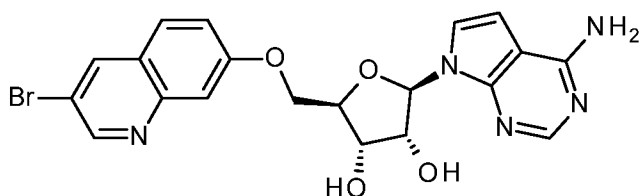
$Q^1$  представляет собой  $CR^{6a}$ ;

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

каждый из  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $C_{1-4}$ алкил,  $-NR^{9a}R^{9b}$  или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя атомами галогена;

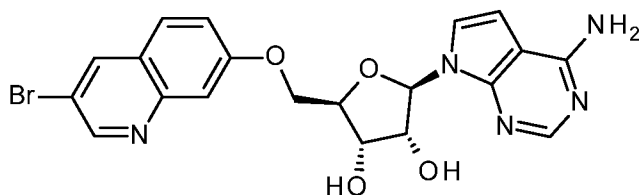
каждый из  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил.

15. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой

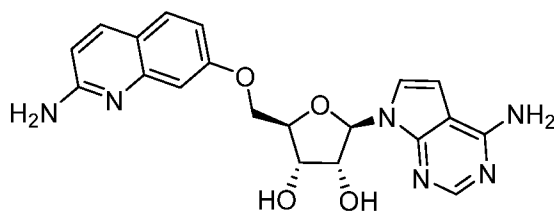


или его фармацевтически приемлемая соль присоединения.

16. Соединение по п. 15, где соединение представляет собой

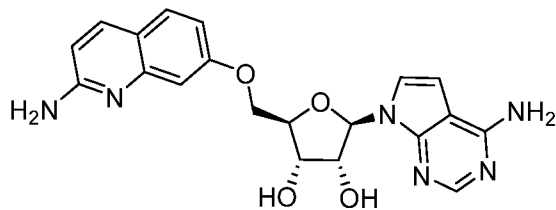


17. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой

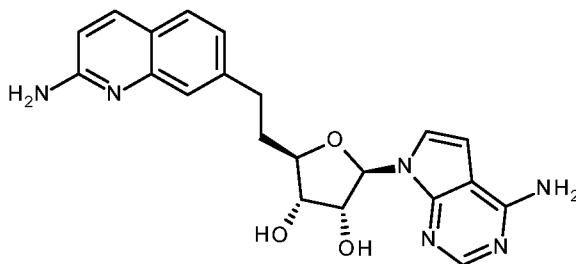


или его фармацевтически приемлемая соль присоединения.

18. Соединение по п. 17, где соединение представляет собой

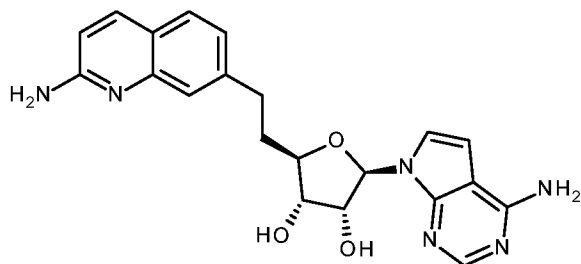


19. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой

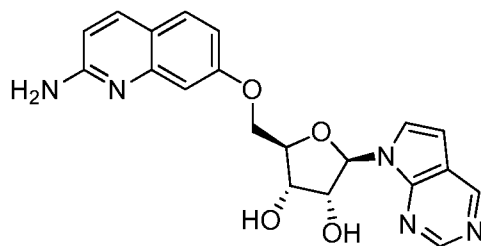


или его фармацевтически приемлемая соль присоединения.

20. Соединение по п. 19, где соединение представляет собой

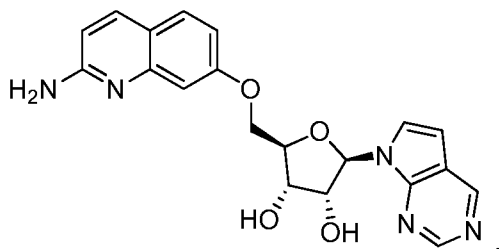


21. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой

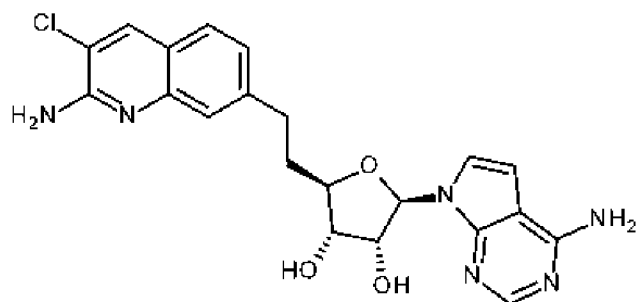


или его фармацевтически приемлемая соль присоединения.

22. Соединение по п. 21, где соединение представляет собой

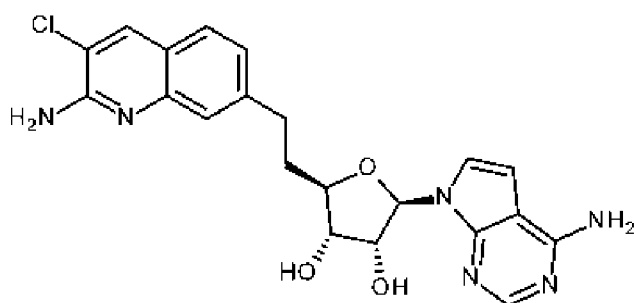


23. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой

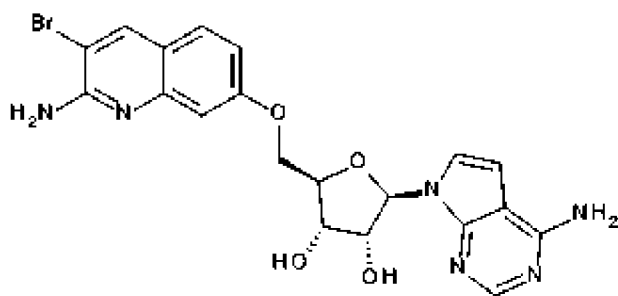


или его фармацевтически приемлемая соль присоединения.

24. Соединение по п. 23, где соединение представляет собой

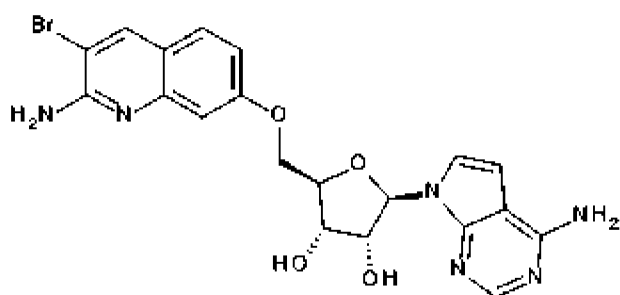


25. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой

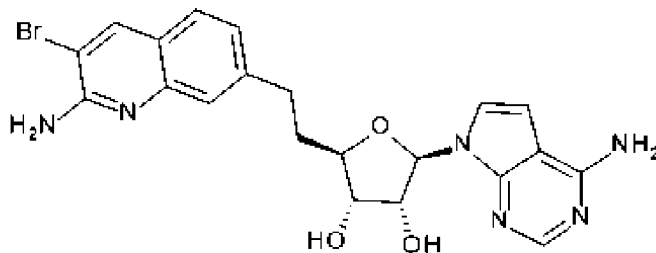


или его фармацевтически приемлемая соль присоединения.

26. Соединение по п. 25, где соединение представляет собой

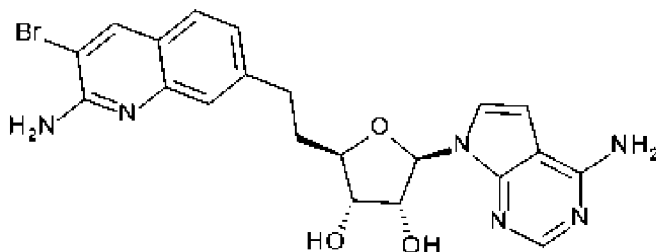


27. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой



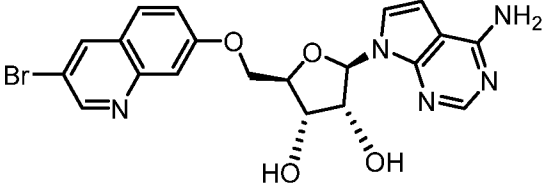
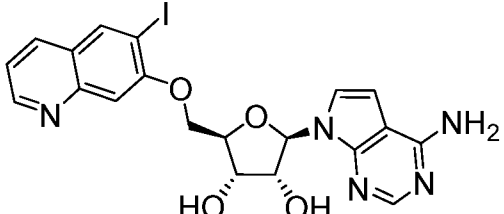
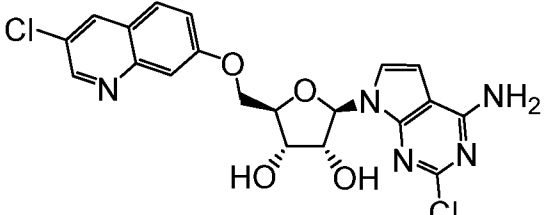
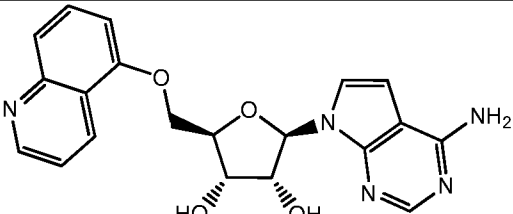
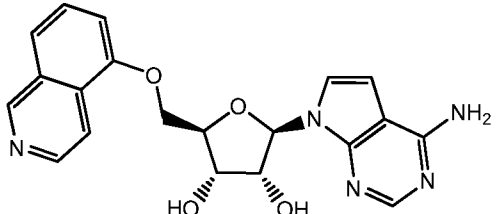
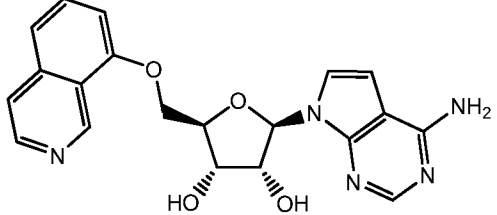
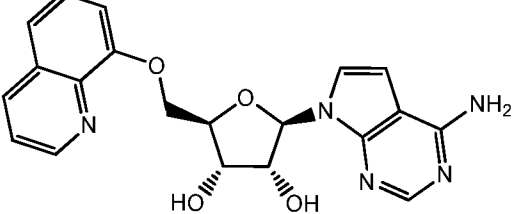
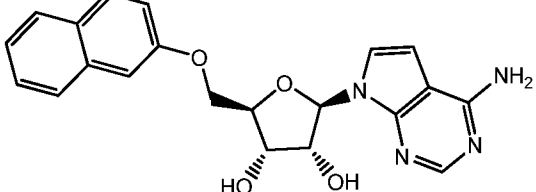
или его фармацевтически приемлемая соль присоединения.

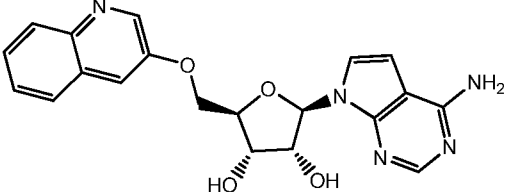
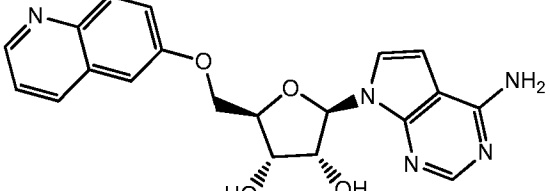
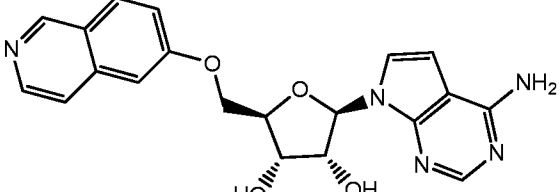
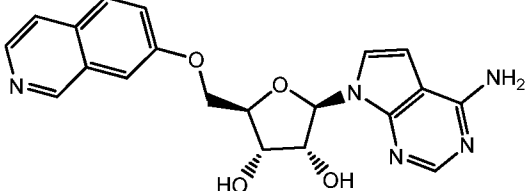
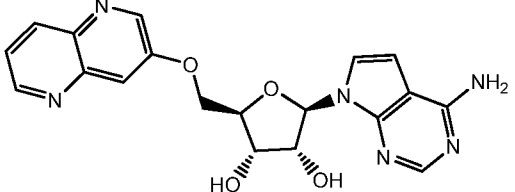
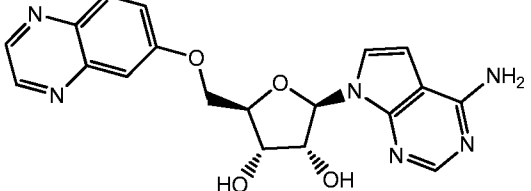
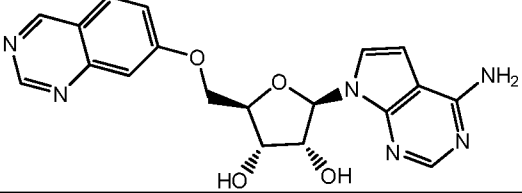
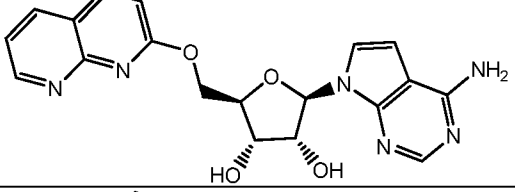
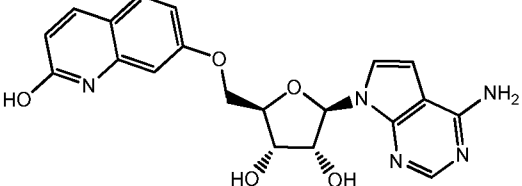
28. Соединение по п. 27, где соединение представляет собой

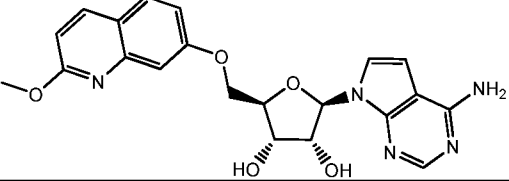
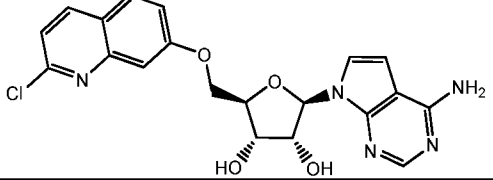
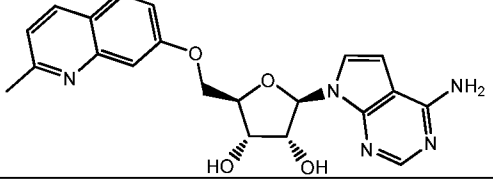
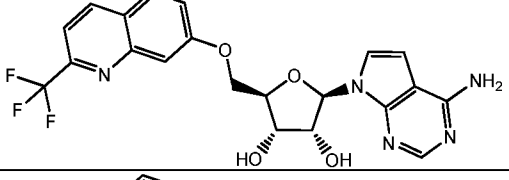
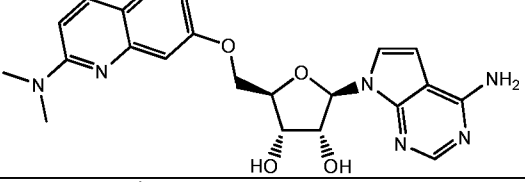
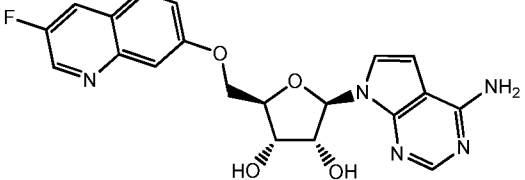
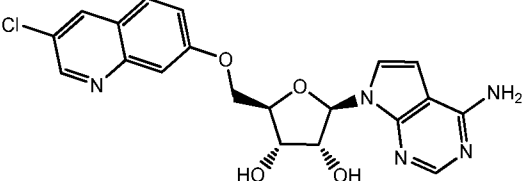
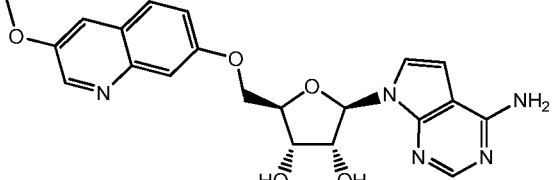
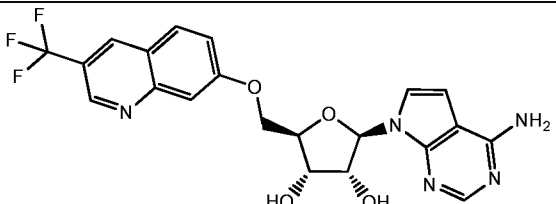


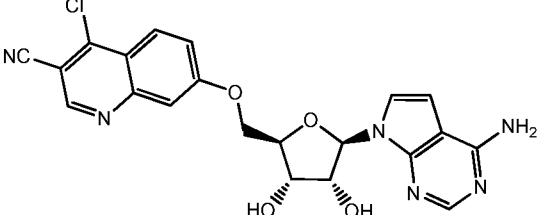
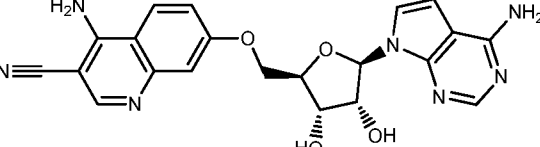
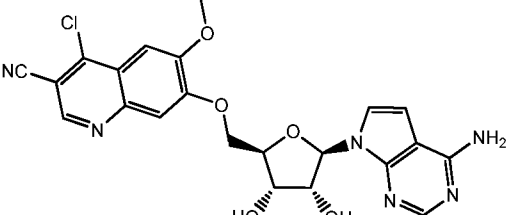
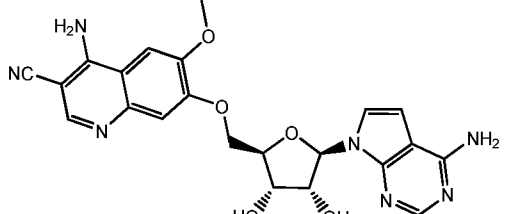
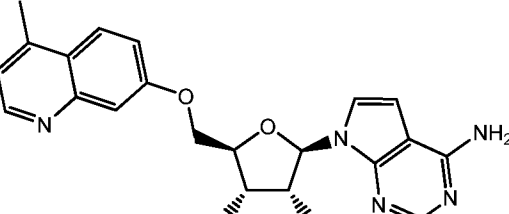
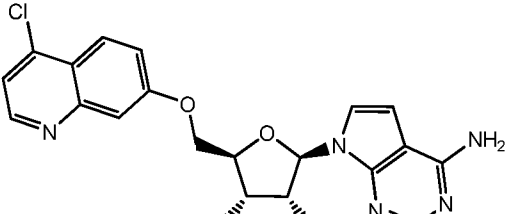
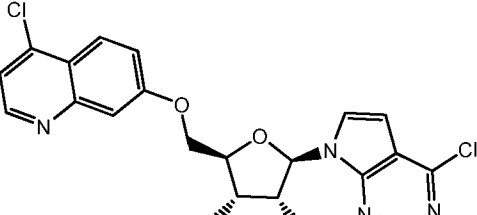
29. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой одно из следующих соединений или его его фармацевтически приемлимую соль присоединения:

Соединение	Структура
1	
1a	

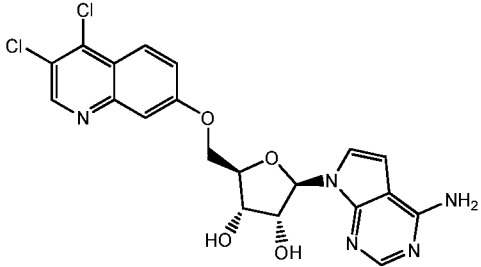
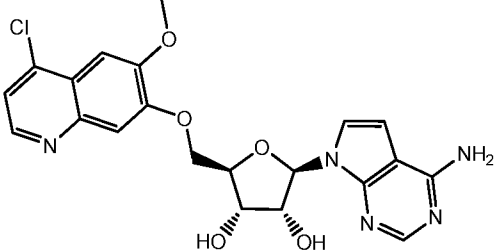
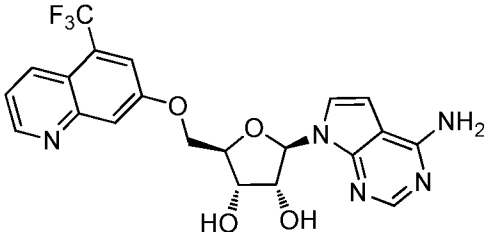
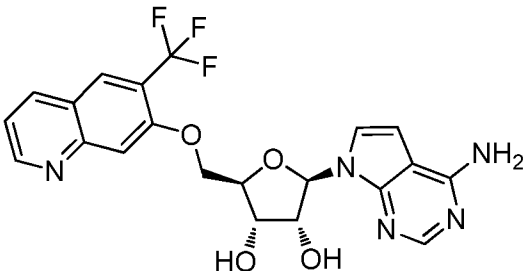
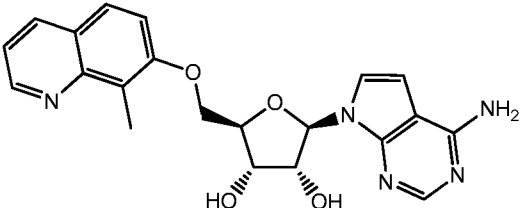
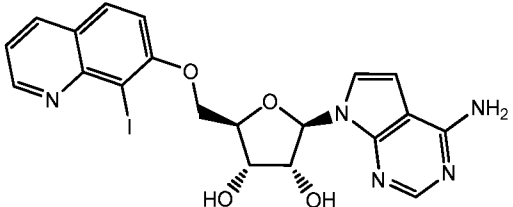
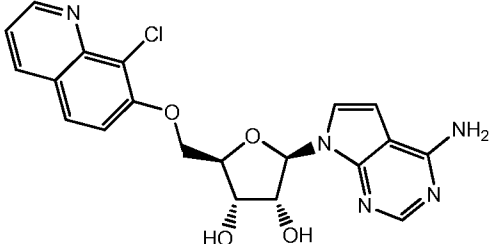
Соединение	Структура
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

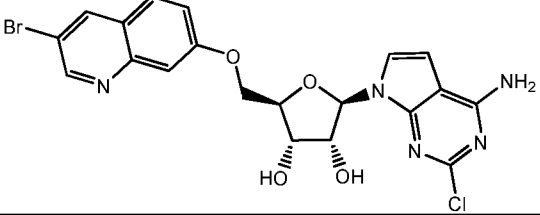
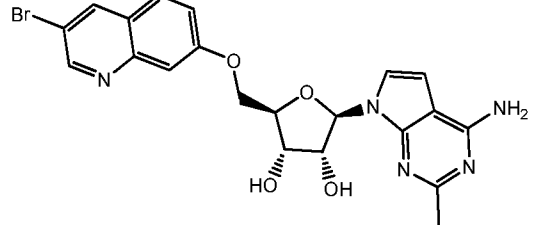
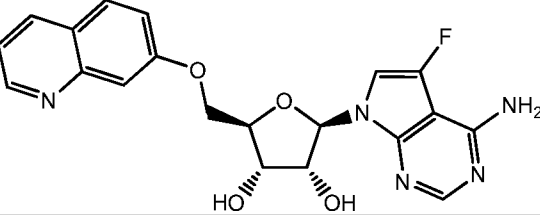
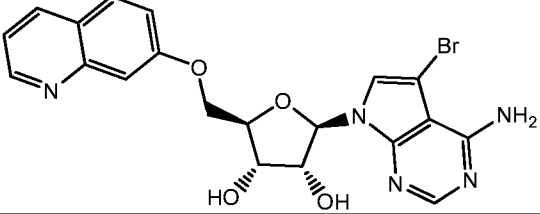
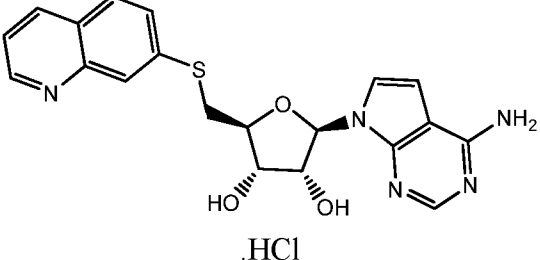
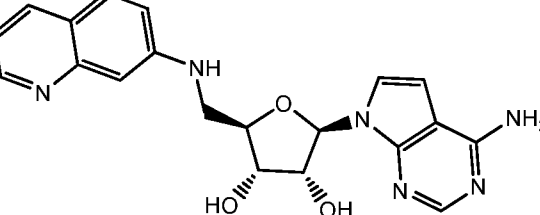
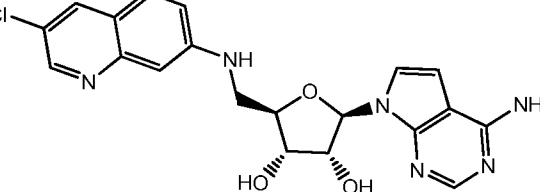
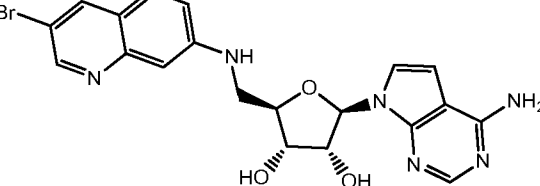
Соединение	Структура
10	 <chem>Nc1ncnc2c1ncc2[C@@H]3O[C@H](COc4ccc5c(c4)nc6ccccc56)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]3O</chem>
11	 <chem>Nc1ncnc2c1ncc2[C@@H]3O[C@H](COc4ccc5c(c4)nc6ccccc56)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]3O</chem>
12	 <chem>Nc1ncnc2c1ncc2[C@@H]3O[C@H](COc4ccc5c(c4)nc6ccccc56)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]3O</chem>
13	 <chem>Nc1ncnc2c1ncc2[C@@H]3O[C@H](COc4ccc5c(c4)nc6ccccc56)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]3O</chem>
14	 <chem>Nc1ncnc2c1ncc2[C@@H]3O[C@H](COc4ccc5c(c4)nc6ccccc56)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]3O</chem>
15	 <chem>Nc1ncnc2c1ncc2[C@@H]3O[C@H](COc4ccc5c(c4)nc6ccccc56)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]3O</chem>
16	 <chem>Nc1ncnc2c1ncc2[C@@H]3O[C@H](COc4ccc5c(c4)nc6ccccc56)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]3O</chem>
17	 <chem>Nc1ncnc2c1ncc2[C@@H]3O[C@H](COc4ccc5c(c4)nc6ccccc56)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]3O</chem>
18	 <chem>Nc1ncnc2c1ncc2[C@@H]3O[C@H](COc4ccc5c(c4)nc(O)c56)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]3O</chem>

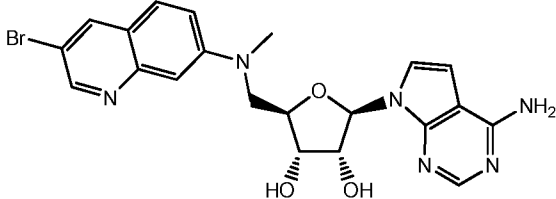
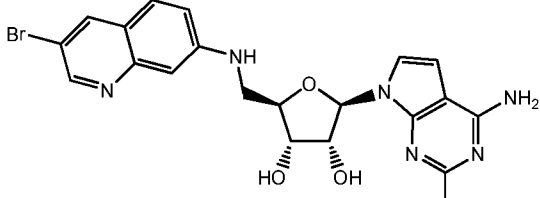
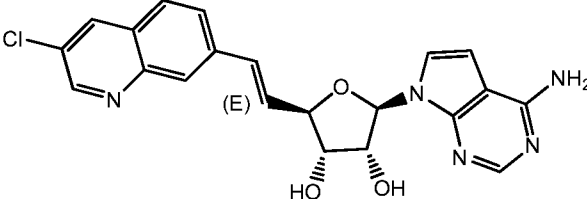
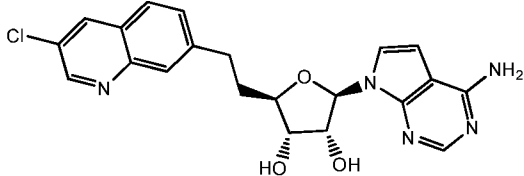
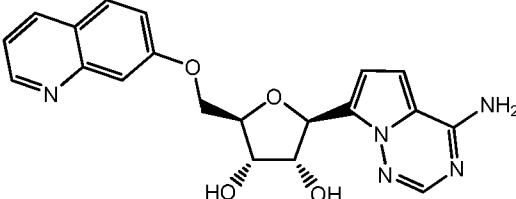
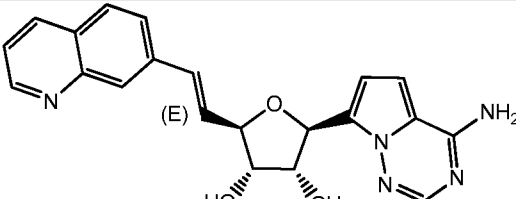
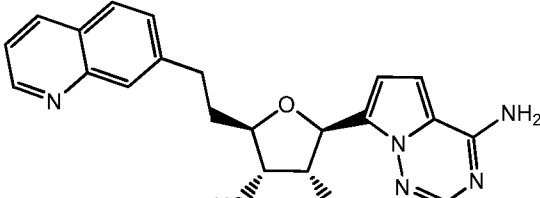
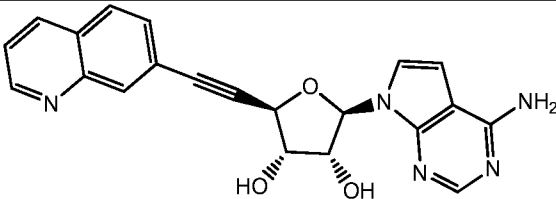
Соединение	Структура
19	 <chem>COC1=CN=C2C=C(OCC1OC[C@H]3O[C@@H](N4C=NC5=C(N)N=CN=C45)O[C@H]3O)C=C2</chem>
20	 <chem>ClC1=CN=C2C=C(OCC1OC[C@H]3O[C@@H](N4C=NC5=C(N)N=CN=C45)O[C@H]3O)C=C2</chem>
21	 <chem>CC1=CN=C2C=C(OCC1OC[C@H]3O[C@@H](N4C=NC5=C(N)N=CN=C45)O[C@H]3O)C=C2</chem>
22	 <chem>FC(F)(F)C1=CN=C2C=C(OCC1OC[C@H]3O[C@@H](N4C=NC5=C(N)N=CN=C45)O[C@H]3O)C=C2</chem>
23	 <chem>CN(C)C1=CN=C2C=C(OCC1OC[C@H]3O[C@@H](N4C=NC5=C(N)N=CN=C45)O[C@H]3O)C=C2</chem>
24	 <chem>Fc1cnc2cc(OCC1OC[C@H]3O[C@@H](N4C=NC5=C(N)N=CN=C45)O[C@H]3O)ccc12</chem>
25	 <chem>Clc1cnc2cc(OCC1OC[C@H]3O[C@@H](N4C=NC5=C(N)N=CN=C45)O[C@H]3O)ccc12</chem>
26	 <chem>COC1=CN=C2C=C(OCC1OC[C@H]3O[C@@H](N4C=NC5=C(N)N=CN=C45)O[C@H]3O)C=C2</chem>
27	 <chem>FC(F)(F)C1=CN=C2C=C(OCC1OC[C@H]3O[C@@H](N4C=NC5=C(N)N=CN=C45)O[C@H]3O)C=C2</chem>

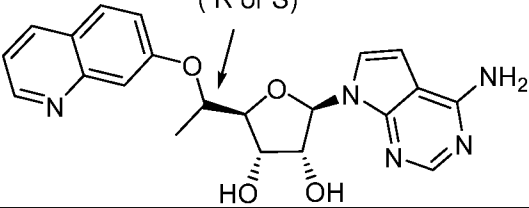
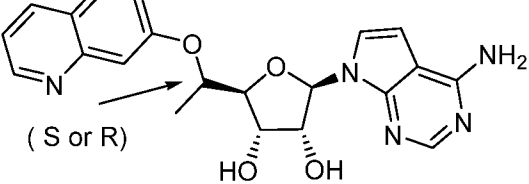
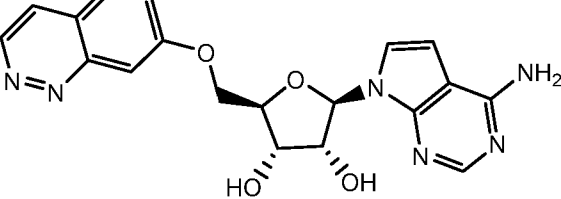
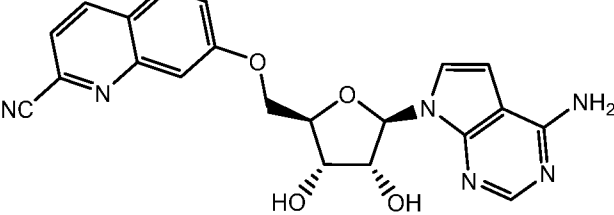
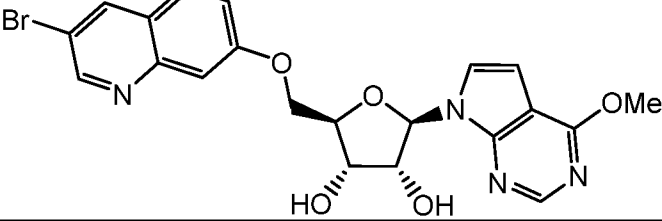
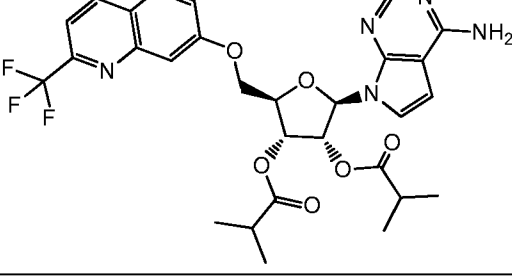
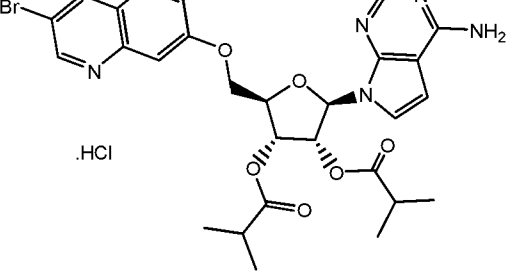
Соединение	Структура
28	 <chem>Nc1ncnc2nc(NC)c(Cl)c2n1O[C@H]3C[C@@H](OC4=CC=C5C=CC(=N4)N5C#N)[C@@H](O)[C@H]3O</chem>
29	 <chem>Nc1ncnc2nc(N#N)c(N)c2n1O[C@H]3C[C@@H](OC4=CC=C5C=CC(=N4)N5C#N)[C@@H](O)[C@H]3O</chem>
30	 <chem>COC1=CC=C2C=C(C(=O)OC1)C(=N2)C#NClO[C@H]3C[C@@H](OC4=CC=C5C=CC(=N4)N5C#N)[C@@H](O)[C@H]3O</chem>
31	 <chem>COC1=CC=C2C=C(C(=O)OC1)C(=N2)C#Nc3ncnc4nc(N)nc34O[C@H]3C[C@@H](OC4=CC=C5C=CC(=N4)N5C#N)[C@@H](O)[C@H]3O</chem>
32	 <chem>Cc1ccc2ncnc12O[C@H]3C[C@@H](OC4=CC=C5C=CC(=N4)N5C#N)[C@@H](O)[C@H]3O</chem>
33	 <chem>Clc1ccc2ncnc12O[C@H]3C[C@@H](OC4=CC=C5C=CC(=N4)N5C#N)[C@@H](O)[C@H]3O</chem>
34	 <chem>Clc1ccc2ncnc12O[C@H]3C[C@@H](OC4=CC=C5C=CC(=N4)N5C#N)[C@@H](O)[C@H]3O</chem>

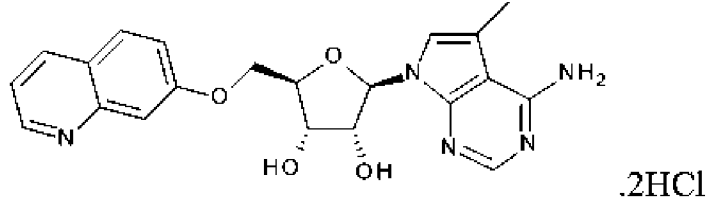
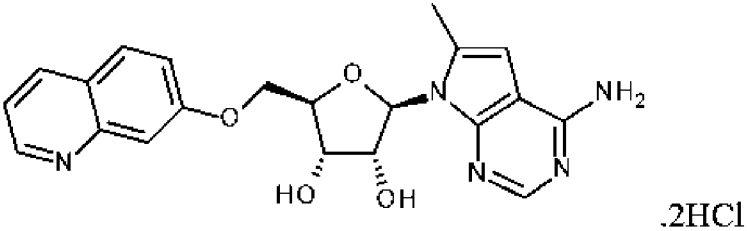
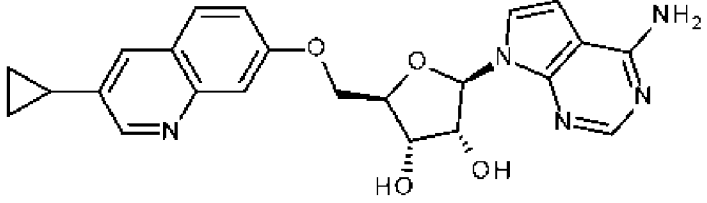
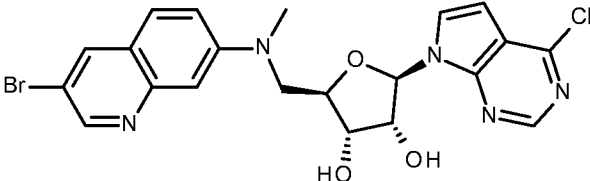
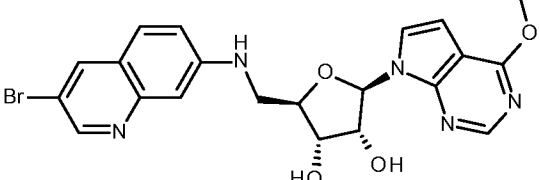
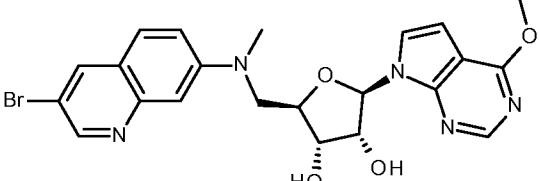


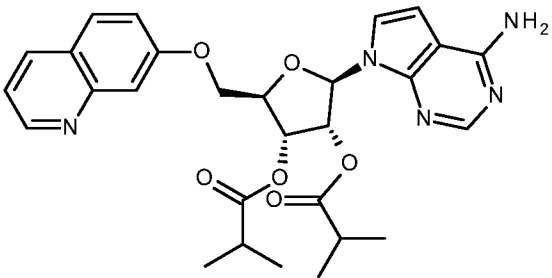
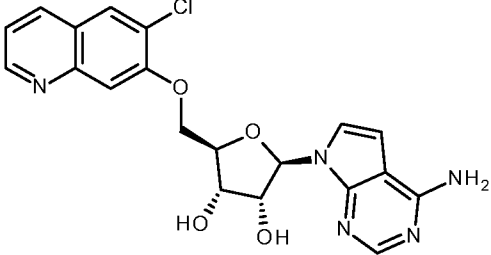
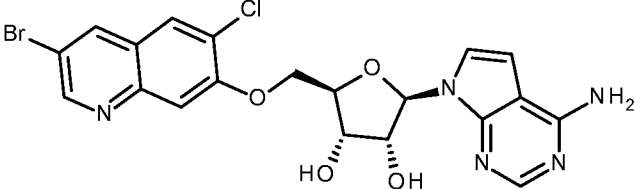
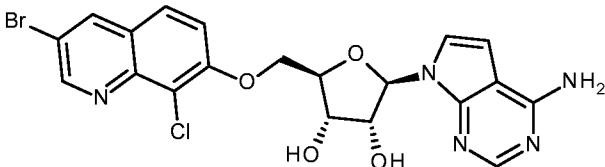
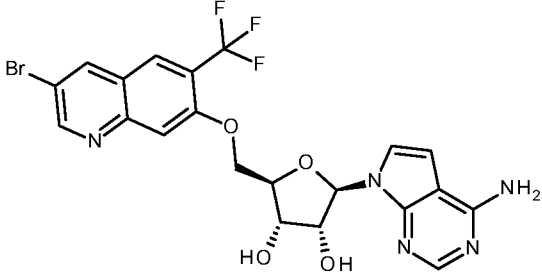
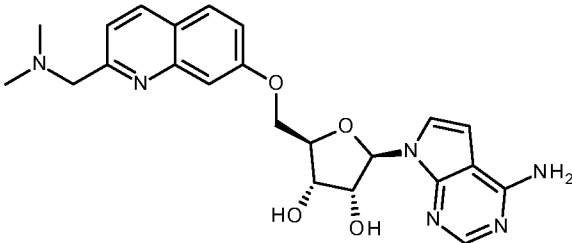
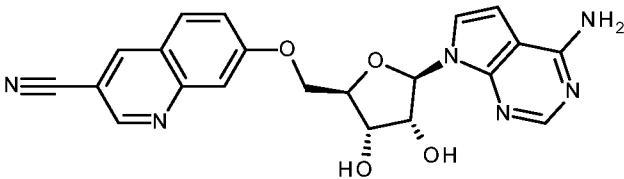
Соединение	Структура
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	

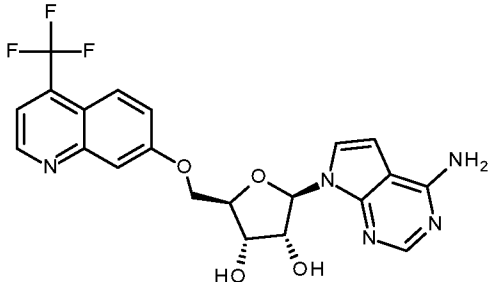
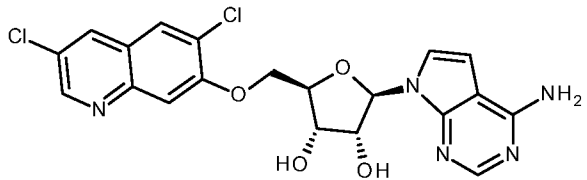
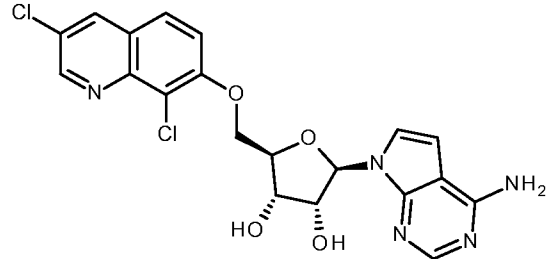
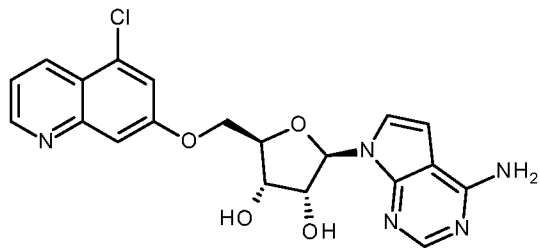
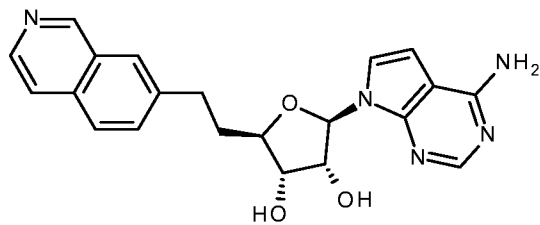
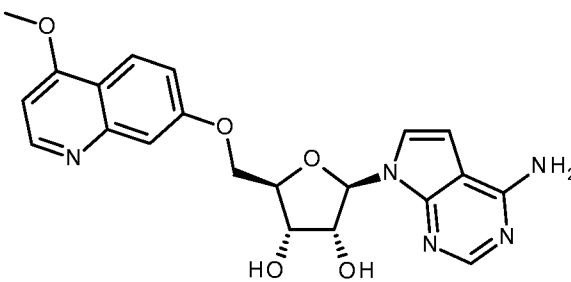
Соединение	Структура
42	
43	
44	
45	
48	
49	
50	
51	

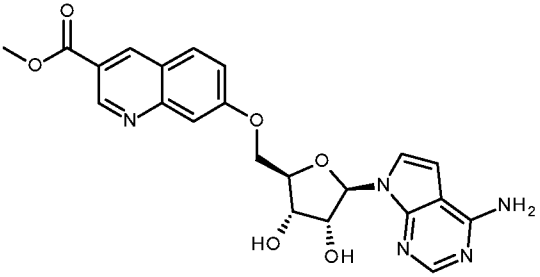
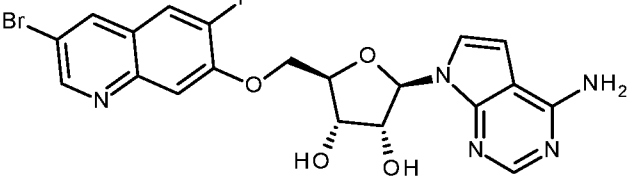
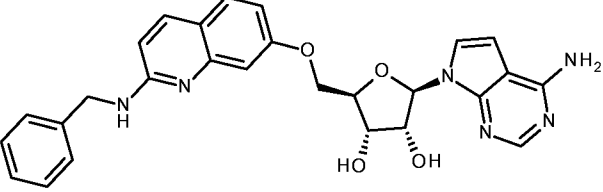
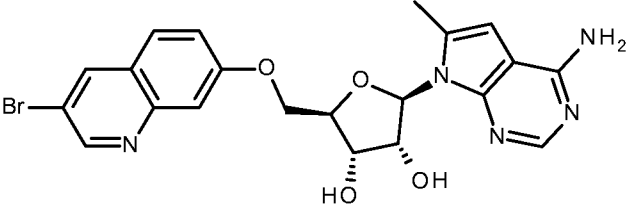
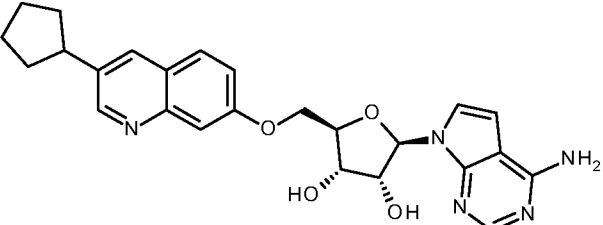
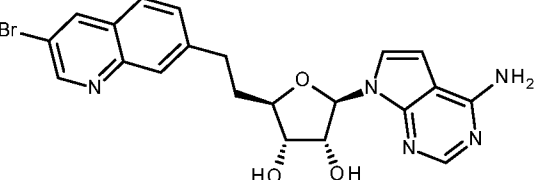
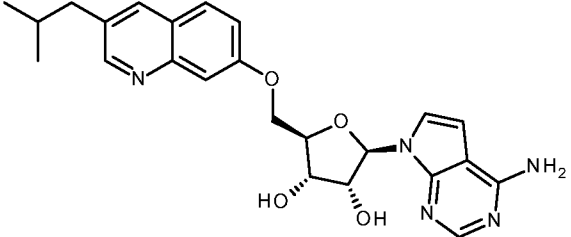
Соединение	Структура
52	
53	
57a	
59	
60	
61	
62	
63	

Соединение	Структура
67	<p>( R or S )</p> 
68	<p>( S or R )</p> 
69	
70	
71	
72	 <p>.HCl</p>
73	 <p>.HCl</p>

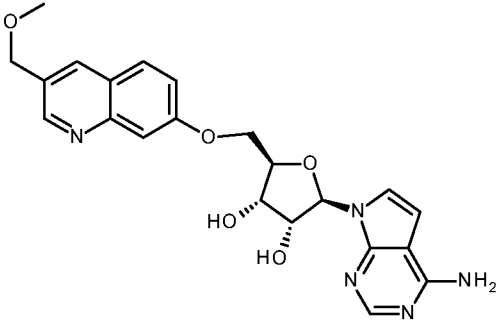
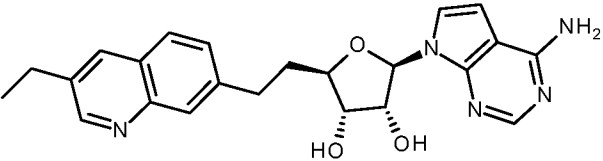
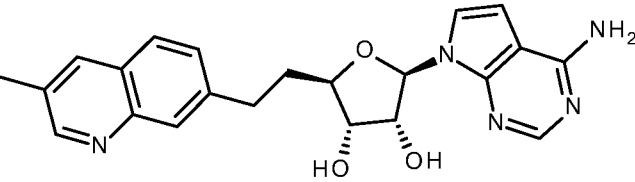
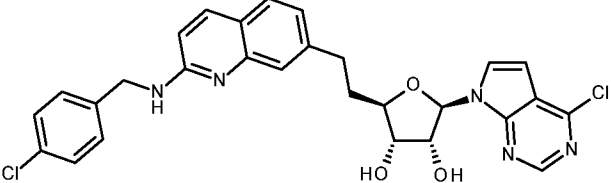
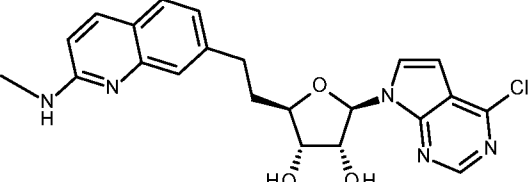
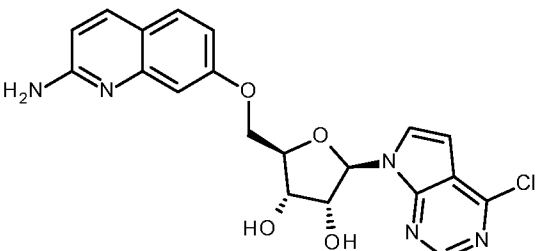
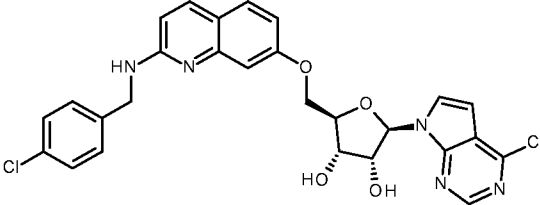
Соединение	Структура
82	
83	
84	
86	
87	
88	

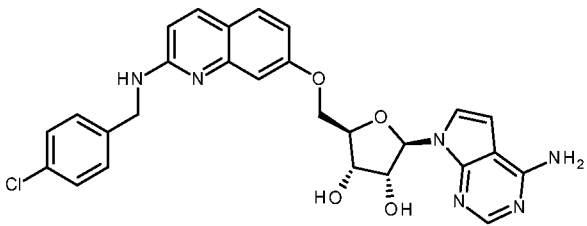
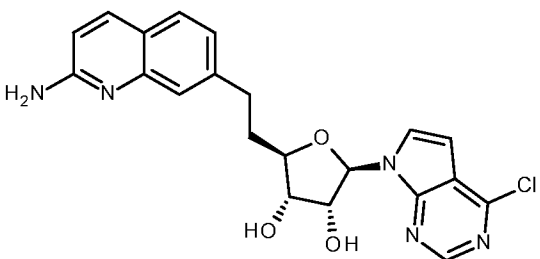
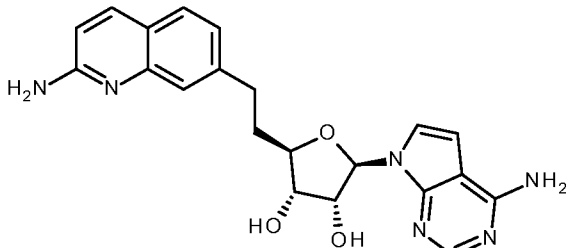
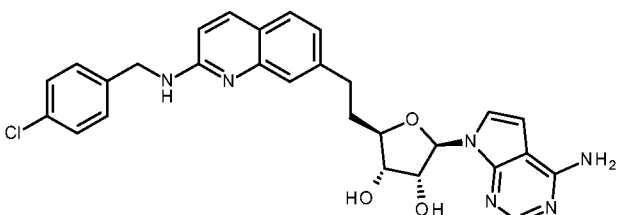
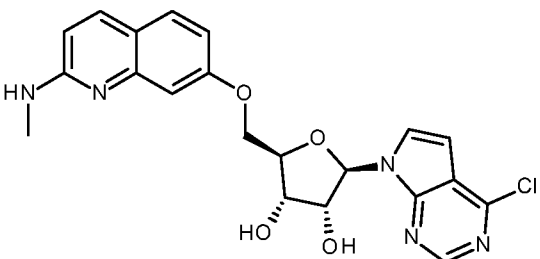
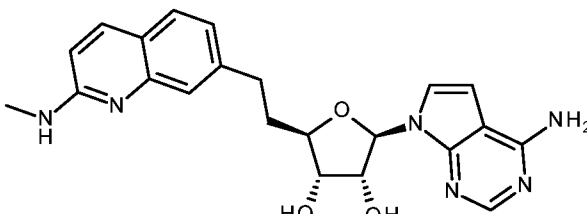
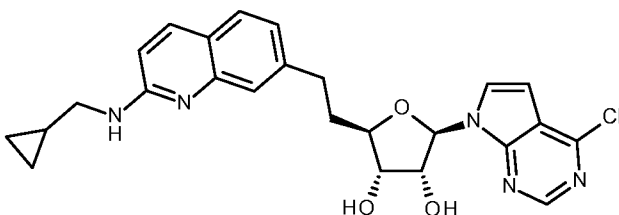
Соединение	Структура
89	 <chem>CC(C)C(=O)O[C@@H]1O[C@H](COc2ccc3c(c2)ncn3)[C@@H](N4C=CN=C4N)O[C@H]1O</chem>
91	 <chem>O[C@@H]1O[C@H](COc2cc(Cl)c3c(c2)ncn3)[C@@H](N4C=CN=C4N)O[C@H]1O</chem>
92	 <chem>O[C@@H]1O[C@H](COc2cc(Cl)c3c(c2)nc(Br)n3)[C@@H](N4C=CN=C4N)O[C@H]1O</chem>
94	 <chem>O[C@@H]1O[C@H](COc2cc(Cl)c3c(c2)nc(Br)n3)[C@@H](N4C=CN=C4N)O[C@H]1O</chem>
96	 <chem>O[C@@H]1O[C@H](COc2cc(C(F)(F)F)c3c(c2)nc(Br)n3)[C@@H](N4C=CN=C4N)O[C@H]1O</chem>
97	 <chem>O[C@@H]1O[C@H](COc2cc(CN(C)C)c3c(c2)ncn3)[C@@H](N4C=CN=C4N)O[C@H]1O</chem>
98	 <chem>O[C@@H]1O[C@H](COc2cc(C#N)c3c(c2)ncn3)[C@@H](N4C=CN=C4N)O[C@H]1O</chem>

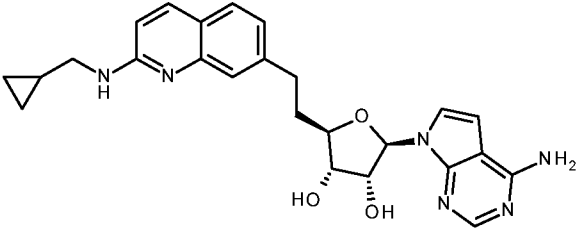
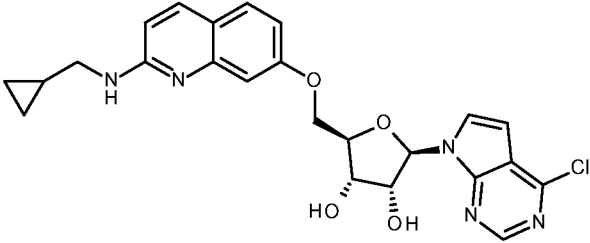
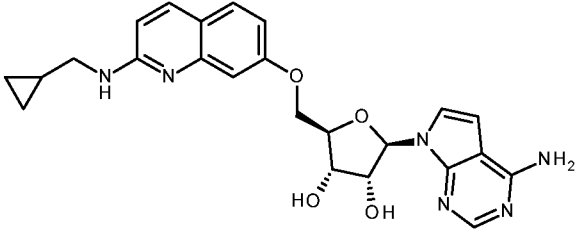
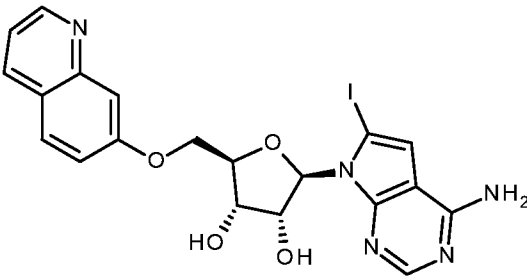
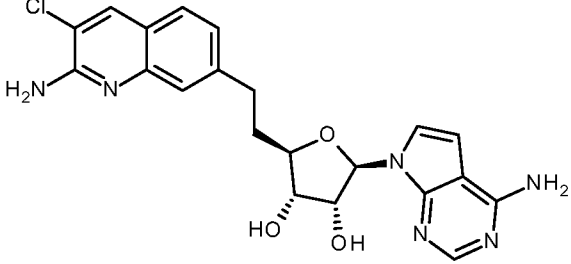
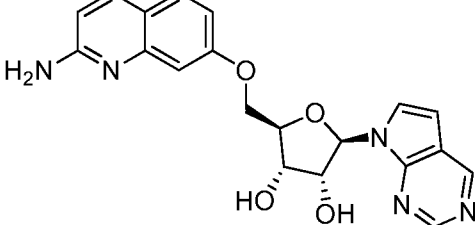
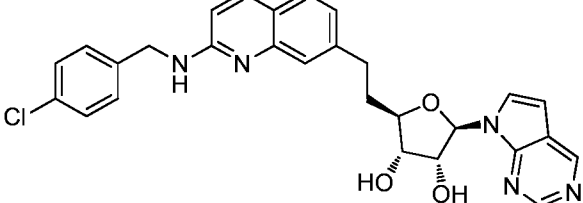
Соединение	Структура
99	 <chem>Nc1ncnc2nc(NC1COc3ccc4c(c3)ncn4C(F)(F)F)c2</chem>
100	 <chem>Nc1ncnc2nc(NC1COc3cc(Cl)c(Cl)cn3)cn2</chem>
101	 <chem>Nc1ncnc2nc(NC1COc3cc(Cl)c(Cl)cn3)cn2</chem>
102	 <chem>Nc1ncnc2nc(NC1COc3ccc(Cl)cn3)cn2</chem>
103	 <chem>Nc1ncnc2nc(NC1CCc3ccc4c(c3)ncn4)cn2</chem>
104	 <chem>Nc1ncnc2nc(NC1COc3ccc(O)c3n2)cn1</chem>

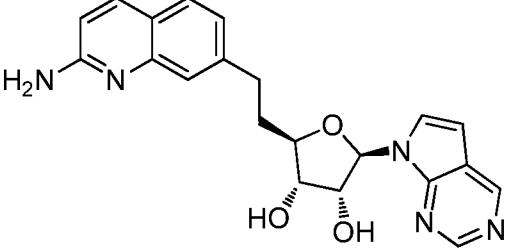
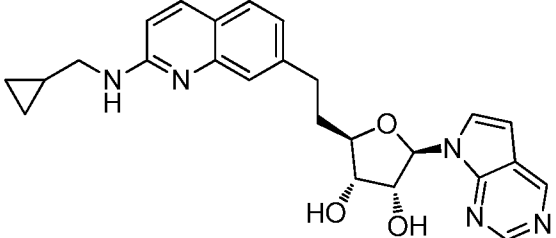
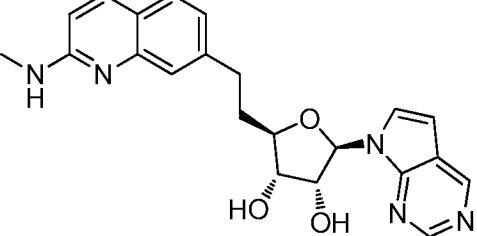
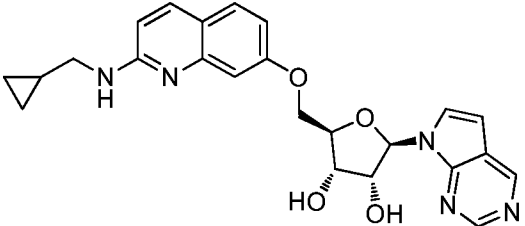
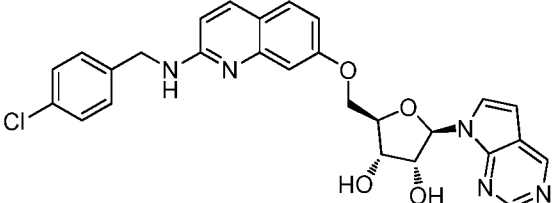
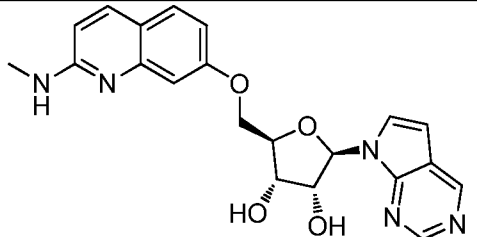
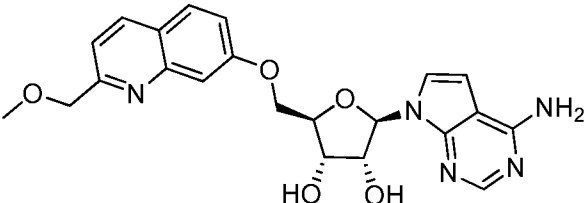
Соединение	Структура
105	
106	
107	
108	
109	
111	
112	

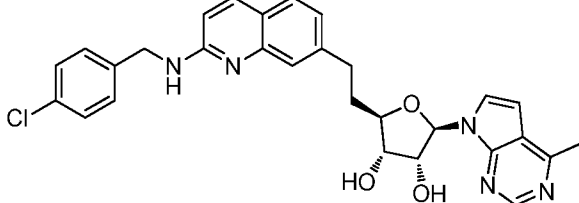
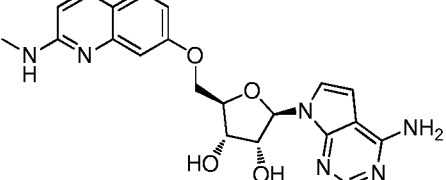
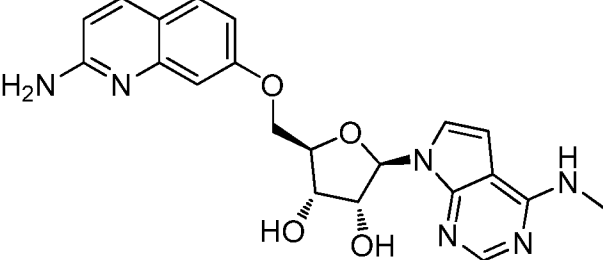
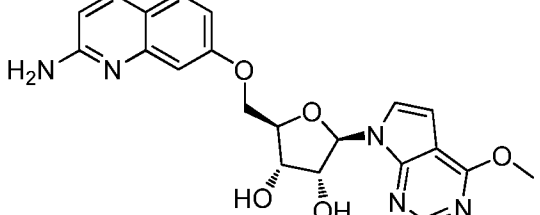
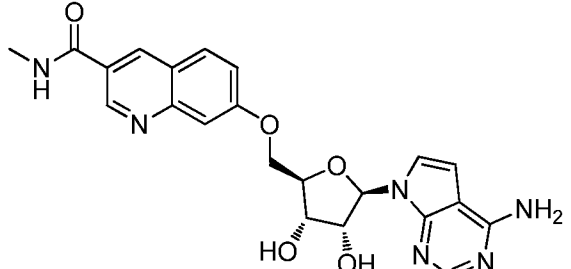
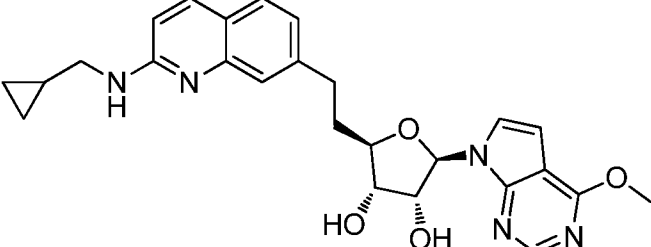
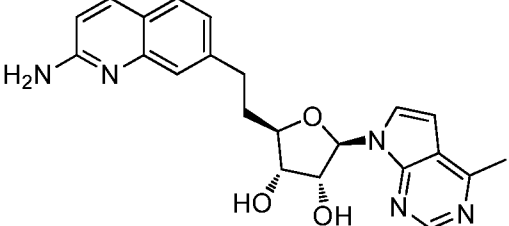


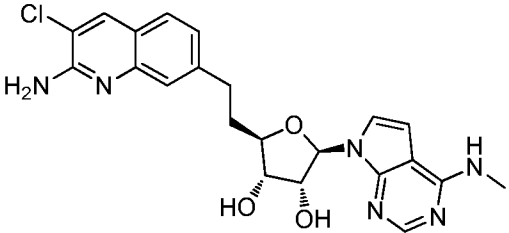
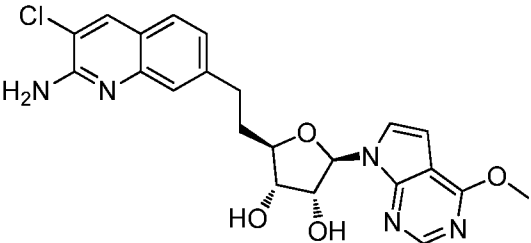
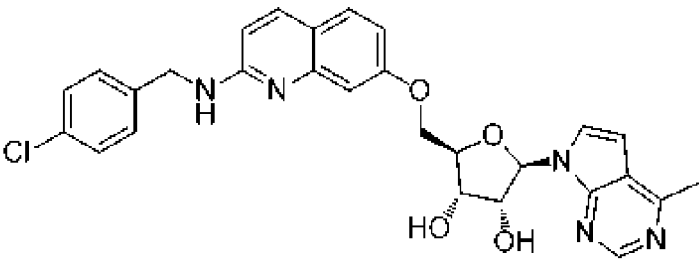
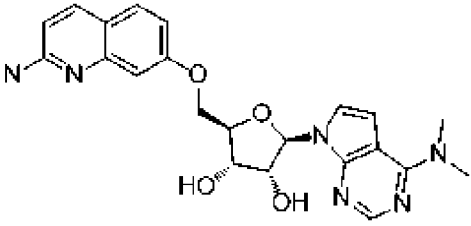
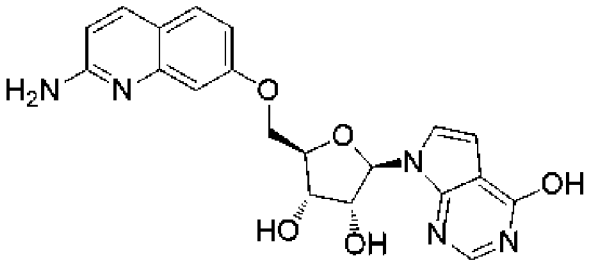
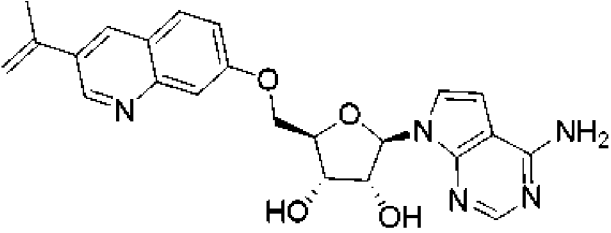
Соединение	Структура
120	
122	
123	
127	
128	
130	
131	

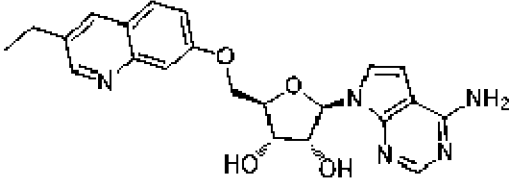
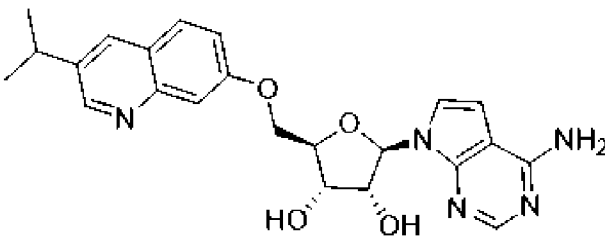
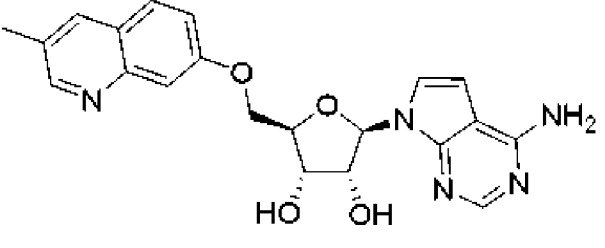
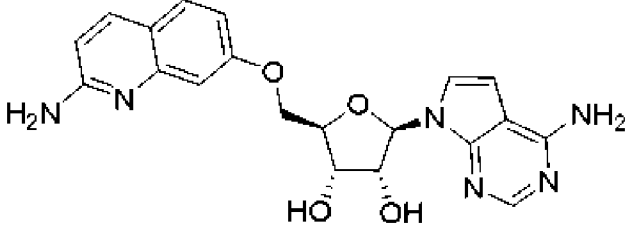
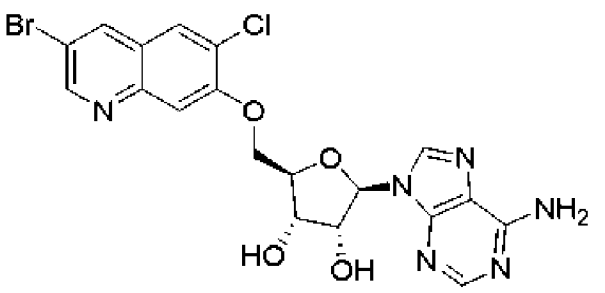
Соединение	Структура
132	
133	
134	
135	
136	
137	
138	

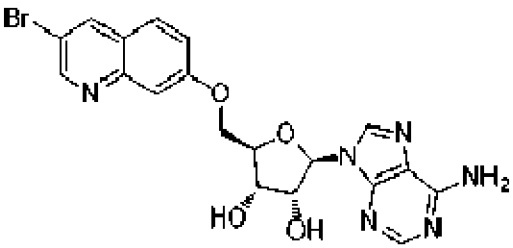
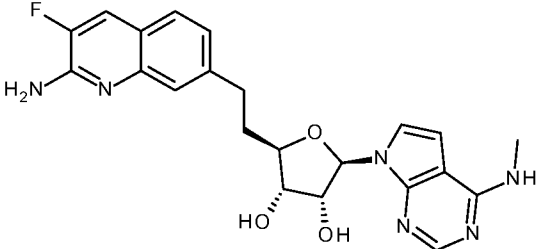
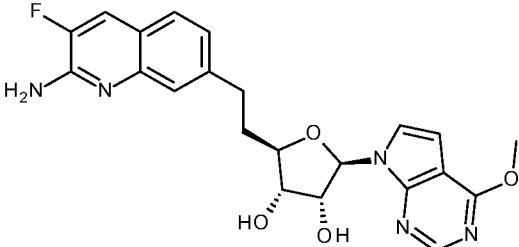
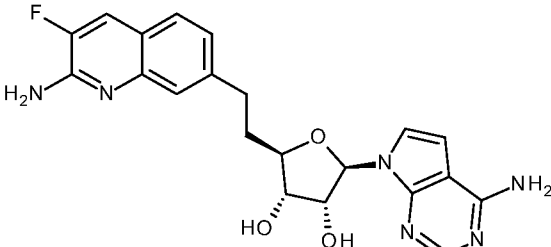
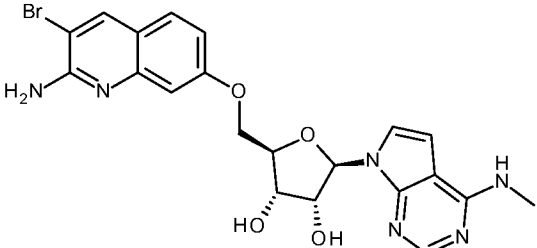
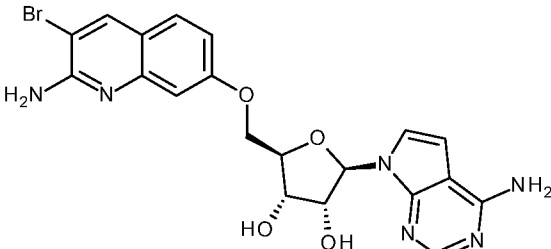
Соединение	Структура
139	
140	
142	
144	
158	
163	
165	

Соединение	Структура
167	 <chem>Nc1nc2ccc(cc2n1)CC[C@@H]3O[C@H](N4C=NC5=C4N=CN=C5)[C@@H](O)[C@H]3O</chem>
168	 <chem>C1CC1CNCCC2=CN3C=CC=CC=C3N=C2[C@@H]4O[C@H](N5C=NC6=C5N=CN=C6)[C@@H](O)[C@H]4O</chem>
169	 <chem>CNc1nc2ccc(cc2n1)CC[C@@H]3O[C@H](N4C=NC5=C4N=CN=C5)[C@@H](O)[C@H]3O</chem>
170	 <chem>C1CC1CNCCOC2=CN3C=CC=CC=C3N=C2[C@@H]4O[C@H](N5C=NC6=C5N=CN=C6)[C@@H](O)[C@H]4O</chem>
173	 <chem>Clc1ccc(cc1)CNCCC2=CN3C=CC=CC=C3N=C2[C@@H]4O[C@H](N5C=NC6=C5N=CN=C6)[C@@H](O)[C@H]4O</chem>
174	 <chem>CNc1nc2ccc(cc2n1)CC[C@@H]3O[C@H](N4C=NC5=C4N=CN=C5)[C@@H](O)[C@H]3O</chem>
175	 <chem>COCc1nc2ccc(cc2n1)CC[C@@H]3O[C@H](N4C=NC5=C4N=CN=C5N)[C@@H](O)[C@H]3O</chem>

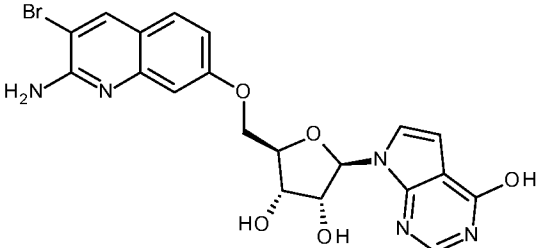
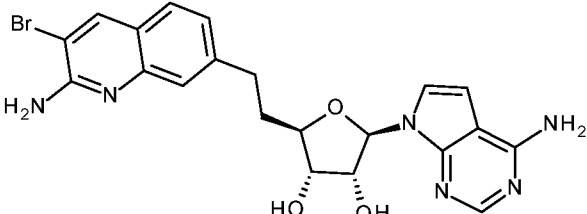
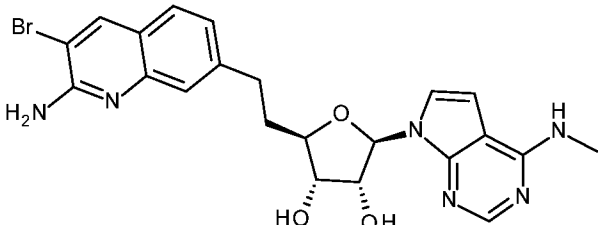
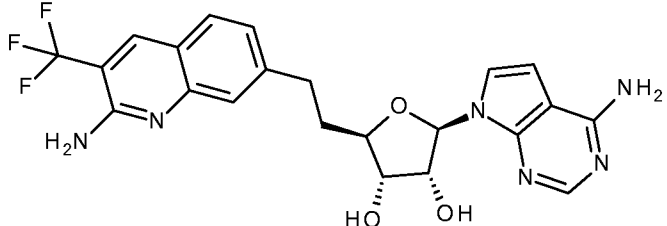
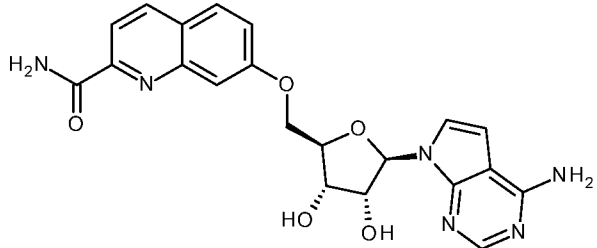
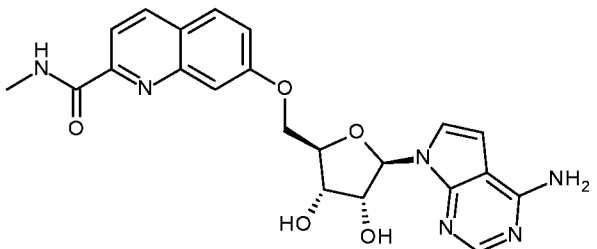
Соединение	Структура
177	
185	
186	
187	
189	
191	
192	

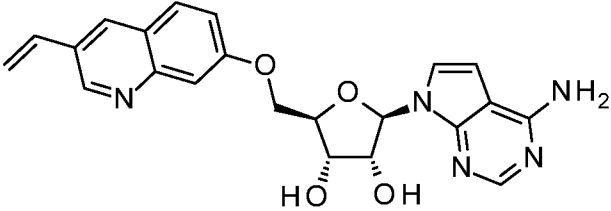
Соединение	Структура
198	
199	
205	
207	
208	
212	

Соединение	Структура
213	
214	
217	
218	
219	

Соединение	Структура
220	 <chem>Nc1nc2nc3c(nc12)O[C@@H](COc4ccc5cnc6ccc(Br)cc45)O[C@H](O)[C@H]3O</chem>
229	 <chem>CN1C=CN2C(=N1)N(C)C2[C@@H]3O[C@H](CCc4ccc5cnc6c(F)c(N)cc45)O[C@H](O)[C@H]3O</chem>
230	 <chem>COC1=NC=NC2=C1N(C)C2[C@@H]3O[C@H](CCc4ccc5cnc6c(F)c(N)cc45)O[C@H](O)[C@H]3O</chem>
231	 <chem>Nc1nc2nc3c(nc12)N(C)C3[C@@H]4O[C@H](CCc5ccc6cnc7c(F)c(N)cc56)O[C@H](O)[C@H]4O</chem>
232	 <chem>CN1C=CN2C(=N1)N(C)C2[C@@H]3O[C@H](COc4ccc5cnc6ccc(Br)c(N)c45)O[C@H](O)[C@H]3O</chem>
233	 <chem>Nc1nc2nc3c(nc12)N(C)C3[C@@H]4O[C@H](COc5ccc6cnc7ccc(Br)c(N)c56)O[C@H](O)[C@H]4O</chem>



Соединение	Структура
234	 <chem>Nc1nc2ccc(O[C@@H]3O[C@H](Nc4c[nH]c5c4n[nH]5O)[C@@H](O)[C@H]3O)cc2n1Br</chem>
235	 <chem>Nc1nc2ccc(CCCO[C@@H]3O[C@H](Nc4c[nH]c5c4n[nH]5N)[C@@H](O)[C@H]3O)cc2n1Br</chem>
239	 <chem>CNc1nc2ccc(CCCO[C@@H]3O[C@H](Nc4c[nH]c5c4n[nH]5N)[C@@H](O)[C@H]3O)cc2n1Br</chem>
244	 <chem>Nc1nc2ccc(CCCO[C@@H]3O[C@H](Nc4c[nH]c5c4n[nH]5N)[C@@H](O)[C@H]3O)cc2n1C(F)(F)F</chem>
245	 <chem>Nc1nc2ccc(O[C@@H]3O[C@H](Nc4c[nH]c5c4n[nH]5N)[C@@H](O)[C@H]3O)cc2n1C(=O)N</chem>
246	 <chem>CNc1nc2ccc(O[C@@H]3O[C@H](Nc4c[nH]c5c4n[nH]5N)[C@@H](O)[C@H]3O)cc2n1C(=O)N</chem>

Соединение	Структура
253	

30. Фармацевтическая композиция, обладающая PRMT5-ингибирующей активностью, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество соединения по любому из п.п. 1-29.

31. Применение соединения по любому из п.п. 1-29 в качестве лекарственного препарата.

32. Применение соединения по любому из п.п. 1-29 для лечения или предупреждения заболевания или состояния, выбранного из заболевания крови, нарушений обмена веществ, аутоиммунных нарушений, рака, воспалительных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, панкреатита, полиорганной недостаточности, заболеваний почек, агрегации тромбоцитов, недостаточной подвижности сперматозоидов, отторжения трансплантата, отторжения ткани и повреждений легких.

33. Применение по п. 32, где заболевание или состояние представляет собой рак.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference JAB6061-PCT	<b>FOR FURTHER ACTION</b> see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2016/070097	International filing date ( <i>day/month/year</i> ) 25 August 2016 (25-08-2016)	(Earliest) Priority Date ( <i>day/month/year</i> ) 26 August 2015 (26-08-2015)
Applicant  JANSSEN PHARMACEUTICA NV		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- the international application in the language in which it was filed  
 a translation of the international application into \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b.  This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c.  With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2.  **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3.  **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- the text is approved as submitted by the applicant  
 the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- the text is approved as submitted by the applicant  
 the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_  
 as suggested by the applicant  
 as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure  
 as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b.  none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2016/070097

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07D471/04 A61K31/519 A61K31/53  
ADD.  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED  
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D A61K  
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/074083 A1 (PFIZER [US]; BLOOM LAURA ANNE [US]; BORITZKI THEODORE JAMES [US]; KUN) 12 September 2003 (2003-09-12) page 1, line 20 - page 4, line 25 page 122 - page 148; examples 2(G)(18), 2(G)(42), 2(G)(50), 2(F)(6) claim 1 ----- -/--	1-15

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 30 September 2016	Date of mailing of the international search report 12/10/2016
--	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Bissmire, Stewart
--	---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2016/070097

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KUNG P P ET AL: "Design, synthesis, and biological evaluation of novel human 5'-deoxy-5'-methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) substrates", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 15, no. 11, 2 June 2005 (2005-06-02), pages 2829-2833, XP025313694, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2005.03.107 [retrieved on 2005-06-02] abstract page 2832; table 2; compound 18	1-4,6,7, 11-15
A	----- WO 2014/100719 A2 (EPIZYME INC [US]) 26 June 2014 (2014-06-26) abstract claim 1	1-15
A	----- WO 2014/100695 A1 (EPIZYME INC [US]) 26 June 2014 (2014-06-26) cited in the application abstract claim 1 -----	1-15

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2016/070097

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 03074083	A1	12-09-2003	AR 038863 A1	02-02-2005
			AU 2003206019 A1	16-09-2003
			BR 0308222 A	09-02-2005
			CA 2477422 A1	12-09-2003
			EP 1482977 A1	08-12-2004
			KR 20040091089 A	27-10-2004
			PA 8568201 A1	12-11-2003
			PE 09072003 A1	29-10-2003
			TW 200304380 A	01-10-2003
			US 2004043959 A1	04-03-2004
			UY 27692 A1	31-10-2003
			WO 03074083 A1	12-09-2003
			-----	
WO 2014100719	A2	26-06-2014	CA 2894228 A1	26-06-2014
			CN 105452226 A	30-03-2016
			CR 20150371 A	09-11-2015
			DO P2015000158 A	30-11-2015
			EA 201590975 A1	29-01-2016
			EP 2935222 A2	28-10-2015
			HK 1212690 A1	17-06-2016
			JP 2016505596 A	25-02-2016
			KR 20150112953 A	07-10-2015
			PE 15012015 A1	08-11-2015
			PH 12015501351 A1	07-09-2015
			US 2014329794 A1	06-11-2014
			US 2015252031 A1	10-09-2015
			US 2015344434 A1	03-12-2015
			WO 2014100719 A2	26-06-2014
-----				
WO 2014100695	A1	26-06-2014	CA 2894126 A1	26-06-2014
			EP 2935240 A1	28-10-2015
			JP 2016505000 A	18-02-2016
			US 2014228343 A1	14-08-2014
			US 2015133427 A1	14-05-2015
			US 2016214985 A1	28-07-2016
			WO 2014100695 A1	26-06-2014
-----				