

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391630** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.10.23

(22) Дата подачи заявки
2021.11.29

(51) Int. Cl. *C07D 401/12* (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЕ ГЕТЕРОАРИЛКАРБОКСАМИДА

(31) **2020-197899**

(32) **2020.11.30**

(33) **JP**

(86) **PCT/JP2021/043540**

(87) **WO 2022/114164 2022.06.02**

(71) Заявитель:
АСТЕЛЛАС ФАРМА ИНК.;
КОТОБУКИ ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КО., ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель:
Ватанабе Хидеюки, Камикубо Такаси,
Камикава Акио, Васио Такуя, Секи
Йохей, Окуяма Кенитиро, Икеда
Осаму, Томияма Хироси, Иваи
Йосинори, Накамура Акихико,
Миясака Козо (JP)

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

(57) Предлагается соединение, применяемое в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1. Авторы настоящего изобретения провели исследования по созданию соединению, которое могло бы применяться в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1, и обнаружили, что соединение гетероарилкарбоксамида обладает ингибирующим действием в отношении DGK ξ (DGKzeta), что и привело к созданию настоящего изобретения. Соединение гетероарилкарбоксамида по настоящему изобретению обладает ингибирующим действием в отношении DGK ξ и может применяться в качестве терапевтического средства для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1.

A1

202391630

202391630

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578125EA/072

СОЕДИНЕНИЕ ГЕТЕРОАРИЛКАРБОКСАМИДА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001] Настоящее изобретение относится к соединению гетероарилкарбоксамиды, которое может применяться в форме фармацевтической композиции, например, в качестве ингибитора диацилглицеринкиназы ξ (DGKzeta), и предполагается, что это соединение может применяться в качестве активного ингредиента, например, фармацевтической композиции для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, проявляющего резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1, в частности, фармацевтической композиции для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Противораковая иммунотерапия применяется в качестве четвертого основного метода лечения рака, следующего за традиционным хирургическим вмешательством, лучевой терапией и противораковой медикаментозной терапией (химиотерапией и терапией с использованием лекарственных средств, нацеленных на молекулы-мишени). Такие лекарственные средства представляют собой антитело против антигена цитотоксического Т-лимфоцита 4 (CTLA-4) (ипилиумаб) и антитело против PD-1 (ниволумаб или пембролизумаб), и их применение проложило путь для использования противораковой иммунотерапии. CTLA-4 и PD-1 называют молекулами контрольных точек иммунного ответа, и они функционируют в качестве "молекул, ингибирующих контрольные точки иммунного ответа". В настоящее время, доказано, что применение в клинической практике антитела против PD-1 является эффективным при лечении многих типов рака, в том числе меланомы и немелкоклеточного рака легкого, и применение антитела против PD-1 становится все более широким. На протяжении последних лет, во всем мире активизируются исследования по созданию антител, нацеленных на молекулы контрольных точек иммунного ответа, не являющихся CTLA-4 и PD-1.

DGK представляет собой фермент, который превращает диацилглицерин (DAG) в фосфатидную кислоту (PA) в результате реакции фосфорилирования. У млекопитающих, DGK имеет десять изоформ, которые подразделяют в целом на пять типов в соответствии с их структурными характеристиками. Этими пятью типами изоформ являются тип I (α , β , γ), тип II (δ , η , κ), тип III (ϵ), тип IV (ξ , ι) и тип V (θ). Все эти изоформы имеют каталитический домен в С-концевой части, который является для всех них высоко гомологичным, и С1 домен в молекуле, который имеет гомологичность с протеинкиназой С (PKC). Считается, что С1 домен представляет собой домен, с которым связывается форболовый эфир/DAG (Int. J. Mol. Sci. 2013, 14: 6649-6673).

В Т-клетках, фосфолипаза $C\gamma 1$ (PLC $\gamma 1$), активированная в результате антигенной стимуляции, продуцирует DAG и инозиттрифосфат (IP3) из фосфатидилинозитола 4,5-бисфосфата (PIP2). Продуцированный DAG активирует множество нисходящих сигналов, включающих каскад реакций RAS, NF- κ B и АКТ, что приводит к активации Т-клеток. С другой стороны, IP3 активирует ядерный фактор сигналов активированных Т-клеток (NFAT) через выведение Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума и принимает участие не только в активации Т-клеток, но также и в индукции анергии. Анергия Т-клеток представляет собой неполностью активированное состояние, вызванное подавлением костимуляции (CD28 сигнал) или, ингибированием костимуляции в процессе распознавания антигена, и при этом состоянии, не продуцируется ответ даже в результате повторной стимуляции.

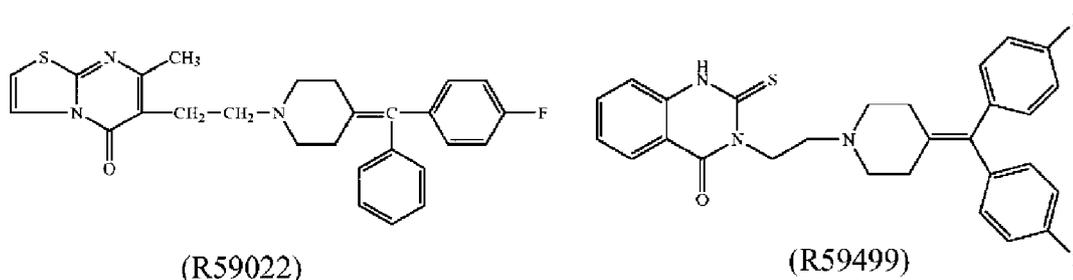
DGK α и DGK ξ являются двумя основными изоформами в Т-клетках, и каждая из этих изоформ корректирует интенсивность нисходящего DAG сигнала антигенной стимуляции для предотвращения избыточной активации Т-клеток. Кроме того, DGK α и DGK ξ способствуют состоянию анергии Т-клеток и играют важную роль в возникновении иммунологической толерантности Т-клеток (J Cell Sci. 2013, 126:2176-2186., Crit Rev Immunol. 2013, 33: 97-118., Immunol rev. 2008, 224: 249-264).

Кроме того, сообщалось, что вызванная DGK ξ недостаточная активация Т-клеток продуцирует резистентность к ингибирующим сигналам PD-1 и резистентность к трансформирующему фактору роста (TGF)- β и PD-1 независимым иммунодепрессивным фактором, таким как аденозин и PGE2 (Cancer Res. 2017, 77: 5676-5686., Front Cell Dev Biol. 2016, 4: 108.). Сообщалось, что Т-клетки, имеющие сверхэкспрессированные молекулы PD-1, являются чрезвычайно истощенными, и что в этом состоянии, антитело против PD-1 не оказывает никакого воздействия. Считается, что иммунодепрессивные факторы, такие как TGF- β , являются одним из механизмов резистентности, возникающей при терапии с использованием антител против PD-1 (Cancer treatment Reviews 2017, 52: 71-81). Сообщалось, что в NK клетках, DGK ξ отрицательно контролирует активацию NK клеток путем стимуляции активации рецептора, и что у DGK ξ нокаутных мышей подавляется рост опухоли с дефицитом главного комплекса гистосовместимости (MHC) первого типа (J Immunol. 2016, 197: 934-941).

Поэтому, предполагается, что ингибирование DGK ξ позволит достигать противоопухолевого эффекта в результате активации клеток иммунной системы, в частности, активации Т-клеток. Кроме того, сообщалось, что частота объективного ответа при терапии с использованием антитела против PD-1 изменяется в зависимости от типа рака, но обычно составляет приблизительно 30% (Front Immunol. 2016, 7: 550), и также ожидается, что ингибитор DGK ξ может применяться в случае пациентов с резистентностью к терапии с использованием антитела против PD-1.

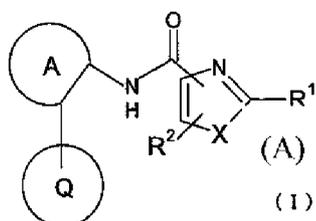
[0003] В патентном документе 1 раскрыто, что R59022 и R59499 обладают ингибирующим действием в отношении DGK, уменьшают анергию Т-клеток и повышающе регулируют иммунный ответ.

[Химическая формула 1]



[0004] В патентном документе 2 раскрыто, что соединение с приведенной ниже формулой обладает ингибирующим действием в отношении рецептора *trkA*, и оно может применяться для лечения или предотвращения учащенного мочеиспускания и позывов к мочеиспусканию, связанных с гиперактивным мочевым пузырем и другими подобными заболеваниями.

[Химическая формула 2]

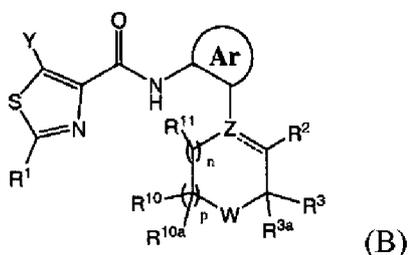


(значения символов в приведенной формуле смотрите в указанной публикации)

Однако в патентном документе 2 конкретно не раскрывается применение при лечении рака, и не раскрывается соединение по настоящему изобретению, которое в качестве неотъемлемого составляющего отличительного признака включает фенильную группу и присутствие последовательности из четырех смежных заместителей.

[0005] В патентном документе 3 раскрыто, что соединение с приведенной ниже формулой может применяться для лечения или предотвращения пролиферативных нарушений и других подобных нарушений в качестве ингибитора протеинкиназы в отношении циклинзависимой киназы (CDK) и других подобных киназ.

[Химическая формула 3]

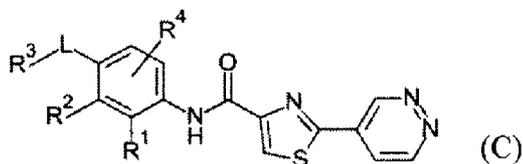


(значения символов в приведенной формуле смотрите в указанной публикации)

Однако в патентном документе 3 конкретно не раскрывается DGK, и не раскрывается соединение по настоящему изобретению, которое в качестве неотъемлемого составляющего отличительного признака включает фенильную группу и присутствие последовательности из четырех смежных заместителей.

[0006] В патентном документе 4 раскрыто заявителем настоящего изобретения, что соединение с приведенной ниже формулой может применяться в качестве лекарственного средства для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, проявляющего, резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1, в качестве ингибитора DGK ξ .

[Химическая формула 4]



(значения символов в приведенной формуле смотрите в указанной публикации)

Однако в патентном документе 4 конкретно не раскрывается соединение по настоящему изобретению, и патентный документ 4 является документом, который был опубликован после даты приоритета настоящего изобретения.

МАТЕРИАЛЫ, ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ПРИ ЭКСПЕРТИЗЕ ЗАЯВКИ ПАТЕНТНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

[0007]

Патентный документ 1: U.S. Patent No. 7381401

Патентный документ 2: International Publication No. WO 2007/123269

Патентный документ 3: International Publication No. WO 2008/054702

Патентный документ 4: International Publication No. WO 2021/132422

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

ТЕХНИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА

[0008] Предлагается соединение, которое может применяться в форме фармацевтической композиции, например, в качестве ингибитора DGK ξ , и предполагается, что это соединение может применяться в качестве активного ингредиента, например, фармацевтической композиции для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, проявляющего резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1, в частности, фармацевтической композиции для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1.

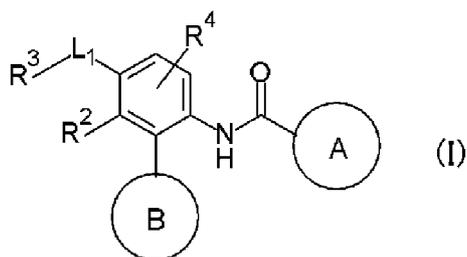
РЕШЕНИЕ ТЕХНИЧЕСКОЙ ЗАДАЧИ

[0009] Авторы настоящего изобретения провели широкие исследования соединения, которое может применяться в форме фармацевтической композиции для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, проявляющего резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1, в частности, фармацевтической композиции для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1.

В результате, авторами настоящего изобретения было обнаружено, что соединение гетероарилкарбоксиамида формулы (1), включающее в качестве неотъемлемого составляющего отличительного признака фенильную группу, имеющее последовательность из четырех смежных заместителей, что обычно считают сложной для синтеза задачей, обладает высоким ингибирующим действием в отношении DGK ξ , что и позволило создать настоящее изобретение.

То есть, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли и к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его соль и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ:

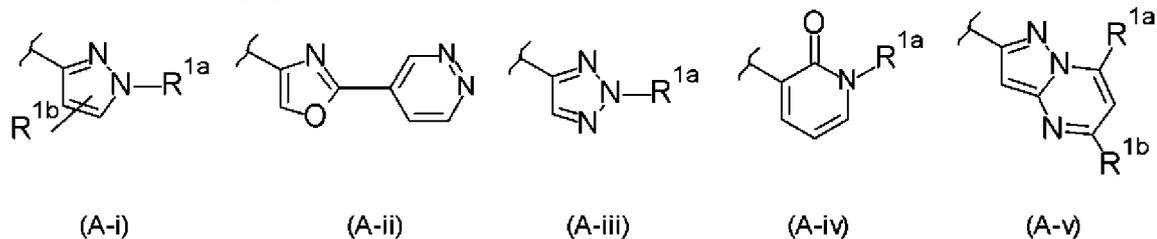
[Химическая формула 5]



где

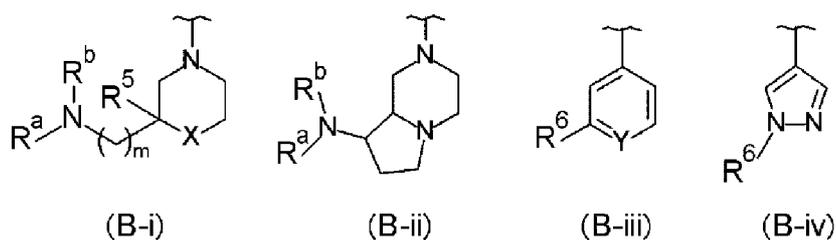
A представляет собой группу формулы (A-i), (A-ii), (A-iii), (A-iv) или (A-v):

[Химическая формула 6]



B представляет собой группу формулы (B-i), (B-ii), (B-iii) или (B-iv):

[Химическая формула 7]



где B представляет собой группу формулы (B-i), когда R^{1a} представляет собой галоген- C_{1-6} алкил,

R^{1a} представляет собой пиридазинил или галоген- C_{1-6} алкил,

R^{1b} представляет собой H или C_{1-6} алкил,

R^2 представляет собой C_{3-5} циклоалкил, -O-(C_{1-6} алкил), галоген- C_{1-6} алкил, галоген или фенил,

R^3 представляет собой i) фенил, необязательно замещенный с помощью группы, выбранной из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{3-5} циклоалкила, -O-

(C₁₋₆ алкил), -O-(галоген-C₁₋₆ алкил), циано, нитро, метансульфонила и галогена, ii) C₃₋₈ циклоалкил, необязательно замещенный с помощью группы, выбранной из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила и галогена, iii) пиридил, необязательно замещенный с помощью группы, выбранной из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, галоген-C₁₋₆ алкила, C₃₋₅ циклоалкила, -O-(C₁₋₆ алкил), -O-(галоген-C₁₋₆ алкил), циано, нитро, метансульфонила и галогена, или iv) пяти- или шестичленное частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее от одного до четырех гетероатомов, выбранных из кислорода, серы или азота,

R⁴ представляет собой H или F,

R⁵ представляет собой H или F,

R⁶ представляет собой -L₂-(CH₂)₂NR^aR^b или пиперидинил,

L₁ представляет собой химическую связь, O или NH,

L₂ представляет собой химическую связь, O или CH₂,

X представляет собой CH₂ или N-метил,

Y представляет собой CH или N,

R^a представляет собой H или метил,

R^b представляет собой H, метил, этил, циклопропил или -(CH₂)₂O-CH₃, и

m представляет собой 1, 2 или 3.

[0010] В случае, когда в настоящем изобретении символы, используемые в одной формуле, используют в другой химической формуле, то одни и те же символы имеют одни и те же значения, если не указано иное.

[0011] Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1, содержащей соединение формулы (I) или его соль и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, в частности, к фармацевтической композиции для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1. Следует отметить, что фармацевтическая композиция включает терапевтическое средство для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1, содержащее соединение формулы (I) или его соль, в частности, терапевтическое средство для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1.

[0028] Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, которое является ингибитором DGK ξ ; к соединению формулы (I) или его соли, которое применяют в качестве ингибитора DGK ξ ; к ингибитору DGK ξ , включающему соединение формулы (I) или его соль; к применению соединения формулы (I) или его соли для производства фармацевтической композиции для лечения рака, сопровождающегося

активацией клеток иммунной системы, или рака, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1, в частности, к применению соединения формулы (I) или его соли для производства фармацевтической композиции для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1; к применению соединения формулы (I) или его соли для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1, в частности, к применению соединения формулы (I) или его соли для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1; к соединению формулы (I) или его соли, которое применяют для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1, в частности, к соединению формулы (I) или его соли, которое применяют для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1; и к способу лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1, в частности, к способу лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1, где способ включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его соли субъекту. Под "субъектом" подразумевается человек или другое животное, нуждающиеся в предотвращении или лечении рака. В варианте осуществления, под "субъектом" подразумевается человек, нуждающийся в предотвращении или лечении рака.

ПОЛЕЗНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0012] Соединение формулы (I) или его соль обладают ингибирующим действием в отношении DGK ξ и может применяться в качестве терапевтического средства для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1, в частности, терапевтического средства для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1.

ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0013] Далее, настоящее изобретение будет описано более подробно.

В настоящем изобретении, следующие термины имеют следующие значения, если не указано иное. Предполагается, что следующие определения приводятся для пояснения определяемых терминов, а не для ограничения значения этих терминов. В случае, если для

используемого в изобретении термина не приводится конкретное определение, то такой термин используют в значении, которое является общепринятым для специалистов в данной области.

[0014] В настоящем изобретении, "C₁₋₆ алкил" представляет собой линейный или разветвленный алкил, имеющий от 1 до 6 углеродных атомов (далее сокращенно обозначаемых как C₁₋₆). Его примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, вторбутил, третбутил, н-пентил и н-гексил. В варианте осуществления, "C₁₋₆ алкил" представляет собой C₁₋₃ алкил. В варианте осуществления, "C₁₋₆ алкил" представляет собой метил или этил. В варианте осуществления, "C₁₋₆ алкил" представляет собой метил. В варианте осуществления, "C₁₋₆ алкил" представляет собой этил.

[0015] "Галоген-C₁₋₆ алкил" представляет собой C₁₋₆ алкил, замещенный с помощью одного или более галогенов. В варианте осуществления, "галоген-C₁₋₆ алкил" представляет собой C₁₋₆ алкил, замещенный с помощью от одного до пяти галогенов. В варианте осуществления, "галоген-C₁₋₆ алкил" представляет собой галоген-C₁₋₃ алкил, замещенный с помощью от одного до пяти галогенов. В варианте осуществления, "галоген-C₁₋₆ алкил" представляет собой трифторметил, дифторметил, дифторэтил или трифторэтил. В варианте осуществления, "галоген-C₁₋₆ алкил" представляет собой дифторметил или трифторметил. В варианте осуществления, "галоген-C₁₋₆ алкил" представляет собой дифторэтил. В варианте осуществления, "галоген-C₁₋₆ алкил" представляет собой трифторметил. В варианте осуществления, "галоген-C₁₋₆ алкил" представляет собой 2,2-дифторэтил.

[0016] "C₃₋₈ циклоалкил" представляет собой насыщенную углеводородную кольцевую группу из C₃₋₈, и он может быть конденсированным или может образовывать спирокольцо. Его примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, бицикло[2,2,1]гептил, бицикло[3,10]гексил, бицикло[3,1,1]гептил и спиро[2,5]октил. В варианте осуществления, "C₃₋₈ циклоалкил" представляет собой "C₃₋₅ циклоалкил". В варианте осуществления, "C₃₋₅ циклоалкил" представляет собой циклопропил, циклобутил или циклопентил. В варианте осуществления, "C₃₋₅ циклоалкил" представляет собой циклопропил. В варианте осуществления, "C₃₋₅ циклоалкил" представляет собой циклобутил. В варианте осуществления, "C₃₋₅ циклоалкил" представляет собой циклопентил.

[0017] "Галоген" представляет собой F, Cl, Br или I. В варианте осуществления, "галоген" представляет собой F или Cl. В варианте осуществления, "галоген" представляет собой F. В варианте осуществления, "галоген" представляет собой Cl.

[0018] "Пяти- или шестичленное частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо" представляет собой моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее ненасыщенную связь в части пяти- или шестичленного кольца, содержащего от одного до четырех гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота. Сера или азот, которые являются кольцевым атомом, могут быть окислены с образованием оксида или диоксида. "Пяти- или шестичленное частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо"

представляет собой, например, дигидропиридил, тетрагидропиридил, дигидрофуранил, дигидротиенил, дигидропиранил, тиопиранил, дигидротиопиранил или другие подобные кольца. В варианте осуществления, "пяти- или шестичленное частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо" представляет собой тетрагидропиридил. В варианте осуществления, "пяти- или шестичленное частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо" представляет собой дигидрофуранил. В варианте осуществления, "пяти- или шестичленное частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо" представляет собой дигидропиранил.

[0019] Термин "необязательно замещенный" обозначает замещенный или "замещенный с помощью одного или более заместителей (например, с помощью заместителей, определенных ниже)". Заместитель может быть введен в любое положение при условии, что в этом положении присутствует обычно водород. В варианте осуществления, термин "необязательно замещенный" означает "необязательно замещенный с помощью от одного до пяти заместителей". В другом варианте осуществления, термин "необязательно замещенный" означает "необязательно замещенный с помощью от одного до трех заместителей". В случае присутствия множества заместителей, эти заместители могут быть одинаковыми или различными.

Один или более вариантов осуществления могут быть объединены с другим вариантом осуществления, даже если такая конкретная комбинация не описана. То есть, все варианты осуществления могут быть по своему усмотрению объединены.

[0020] "Активация клеток иммунной системы" означает, что происходит реактивация клеток иммунной системы, обладающих способностью подавления роста раковых клеток или сокращения или ликвидации раковых клеток (далее называемой противоопухолевой активностью), в частности, происходит реактивация Т-клеток, и/или что происходит увеличение числа клеток иммунной системы, в частности, увеличивается число активированных Т-клеток. В варианте осуществления, термин "активация клеток иммунной системы" означает активацию клеток иммунной системы, основанной на ингибировании DGK ξ .

[0021] "Рак, сопровождающийся активацией клеток иммунной системы" представляет собой рак, проявляющийся иммунологической отвечаемостью. В варианте осуществления, "рак, сопровождающийся активацией клеток иммунной системы" представляет собой рак, при котором подавляется рост раковых клеток или уменьшается или устраняется рост раковых клеток в результате активации клеток иммунной системы. В варианте осуществления, "рак, сопровождающийся активацией клеток иммунной системы" представляет собой рак, при котором подавляется рост раковых клеток в результате активации клеток иммунной системы. В варианте осуществления, "рак, сопровождающийся активацией клеток иммунной системы" представляет собой рак, при котором уменьшается или устраняется рост раковых клеток в результате активации клеток иммунной системы. В варианте осуществления, "рак, сопровождающийся активацией клеток иммунной системы" представляет собой рак, при котором подавляется рост

раковых клеток или уменьшается или устраняется рост раковых клеток в результате активации клеток иммунной системы, основанной на ингибировании DGK ξ . В варианте осуществления, "рак, сопровождающийся активацией клеток иммунной системы" представляет собой рак, при котором подавляется рост раковых клеток в результате активации клеток иммунной системы, основанной на ингибировании DGK ξ . В варианте осуществления, "рак, сопровождающийся активацией клеток иммунной системы" представляет собой рак, при котором уменьшается или устраняется рост раковых клеток в результате активации клеток иммунной системы, основанной на ингибировании DGK ξ .

Примеры типов рака, к которым может быть применено заявляемое изобретение, включают, но этим не ограничивая мелкоклеточный рак легкого, раковые образования головы и шеи, рак почки, рак яичников, немелкоклеточный рак легкого, дефицитный по репарации ошибочно спаренных оснований колоректальный рак, рак уротелия, меланому, гепатоцеллюлярный рак, рак желудка и рак мочевого пузыря.

[0022] Термин "резистентный к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1" означает "резистентный к терапии с использованием антитела против PD-1 и/или к терапии с использованием антитела против PD-L1". В варианте осуществления, термин "резистентный к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1" означает "резистентный к терапии с использованием антитела против PD-1 и к терапии с использованием антитела против PD-L1". В варианте осуществления, термин "резистентный к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1" означает "резистентный к терапии с использованием антитела против PD-1". В варианте осуществления, термин "резистентный к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1" означает "резистентный к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1". "Резистентность" включает первичную резистентность, в случае которой антитело против PD-1/антитело против PD-L1 не оказывает эффекта с самого начала, или приобретенную резистентность, в случае которой антитело против PD-1/антитело против PD-L1 становится менее эффективным по мере продолжения лечения. В варианте осуществления, термин "резистентный к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1" означает наличие первичной резистентности к терапии с использованием антитела против PD-1 и антитела против PD-L1. В варианте осуществления, термин "резистентный к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1" означает наличие приобретенной резистентности к терапии с использованием антитела против PD-1 и антитела против PD-L1. В варианте осуществления, термин "резистентный к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1" означает наличие первичной резистентности к терапии с использованием антитела против PD-1. В варианте осуществления, термин "резистентный к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1" означает наличие приобретенной резистентности к терапии с использованием антитела против PD-1. В варианте осуществления, термин "резистентный к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1" означает

терапии с использованием антитела против PD-L1.

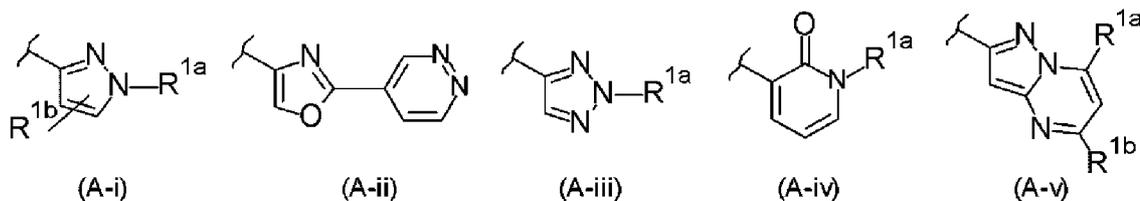
На типы рака, к которым может быть применено заявляемое изобретение, не накладываются конкретные ограничения, и их примеры включают типы рака, резистентные к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1 при лечении мелкоклеточного рака легкого, раковых образований головы и шеи, рака почки, рака яичников, немелкоклеточного рака легкого, дефицитного по репарации ошибочно спаренных оснований колоректального рака, рака уротелия, меланомы, гепатоцеллюлярного рака, рака желудка и рака мочевого пузыря.

[0024] На "антитела против PD-1/антитела против PD-L1" не накладываются конкретные ограничения, и их примеры включают антитела, выбранные из ниволумаба, пембролизумаба, атезолизумаба, пидилизумаба, авелумаба и дурвалумаба.

[0025] Вариант осуществления соединения формулы (I) или его соли по настоящему изобретению будет проиллюстрирован ниже.

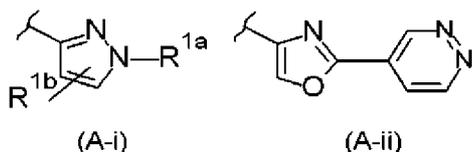
(1-1) Соединение или его соль, в котором А представляет собой группу следующей формулы (A-i), (A-ii), (A-iii), (A-iv) или (A-v):

[Химическая формула 8]



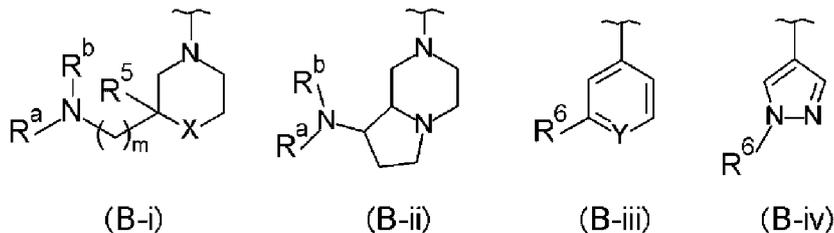
(1-2) Соединение или его соль, в котором А представляет собой группу следующей формулы (A-i) или (A-ii):

[Химическая формула 9]



(2-1) Соединение или его соль, в котором В представляет собой группу следующей формулы (B-i), (B-ii), (B-iii) или (B-iv), где В представляет собой (B-i), когда R^{1a} представляет собой галоген-C₁₋₆ алкил:

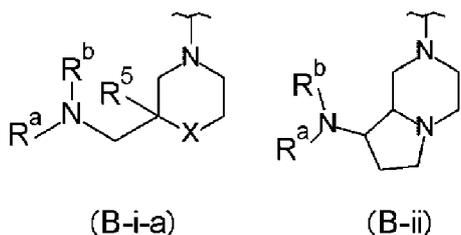
[Химическая формула 10]



(2-2) Соединение или его соль, в котором В представляет собой группу следующей формулы (B-i-a) или (B-ii), где В представляет собой (B-i-a), когда R^{1a} представляет собой

галоген- C_{1-6} алкил:

[Химическая формула 11]



(3-1) Соединение или его соль, в котором В представляет собой группу (B-i), когда R^{1a} представляет собой галоген- C_{1-6} алкил;

(3-2) Соединение или его соль, в котором В представляет собой группу (B-i-a), когда R^{1a} представляет собой галоген- C_{1-6} алкил;

(3-3) Соединение или его соль, в котором В представляет собой группу (B-i-a), когда R^{1a} представляет собой галоген- C_{1-3} алкил;

(4) Соединение или его соль, в котором R^{1a} представляет собой пиридазинил или галоген- C_{1-6} алкил; в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором R^{1a} представляет собой пиридазинил или галоген- C_{1-3} алкил; в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором R^{1a} представляет собой пиридазинил, трифторметил, дифторметил, дифторэтил или трифторэтил; в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором R^{1a} представляет собой пиридазинил или 2,2-дифторэтил; соединение или его соль, в котором R^{1a} представляет собой пиридазинил; или в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором R^{1a} представляет собой 2,2-дифторэтил;

(5) Соединение или его соль, в котором R^{1b} представляет собой H или C_{1-6} алкил; в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором R^{1b} представляет собой H или C_{1-3} алкил; в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором R^{1b} представляет собой H или метил; в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором R^{1b} представляет собой H; или в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором R^{1b} представляет собой метил;

(6) Соединение или его соль, в котором R^2 представляет собой C_{3-5} циклоалкил, -O- (C_{1-6} алкил), галоген- C_{1-6} алкил, галоген или фенил; в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором R^2 представляет собой галоген- C_{1-6} алкил или галоген; в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором R^2 представляет собой галоген- C_{1-3} алкил, F, Cl или Br; в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором R^2 представляет собой CF_3 , F или Cl; в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором R^2 представляет собой CF_3 ; в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором R^2 представляет собой F; или в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором R^2 представляет собой Cl;

(7-1) Соединение или его соль, в котором R^3 представляет собой i) фенил, необязательно замещенный с помощью группы, выбранной из группы, состоящей из C_{1-6}

алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{3-5} циклоалкила, $-O-(C_{1-6}$ алкил), $-O-($ галоген- C_{1-6} алкил), циано, нитро, метансульфонила и галогена, ii) C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный с помощью группы, выбранной из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и галогена, iii) пиридил, необязательно замещенный с помощью группы, выбранной из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{3-5} циклоалкила, $-O-(C_{1-6}$ алкил), $-O-($ галоген- C_{1-6} алкил), циано, нитро, метансульфонила и галогена, или iv) пяти- или шестичленное частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее от одного до четырех гетероатомов, выбранных из кислорода, серы или азота;

(7-2) Соединение или его соль, в котором R^3 представляет собой i) фенил, необязательно замещенный с помощью группы, выбранной из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{3-5} циклоалкила, $-O-(C_{1-6}$ алкил), $-O-($ галоген- C_{1-6} алкил), циано, нитро, метансульфонила и галогена, или ii) C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный с помощью группы, выбранной из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и галогена;

(7-3) Соединение или его соль, в котором R^3 представляет собой фенил, необязательно замещенный с помощью группы, выбранной из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и галогена, или C_{3-5} циклоалкил;

(8) Соединение или его соль, в котором R^4 представляет собой H или F; в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором R^4 представляет собой H; или в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором R^4 представляет собой F;

(9) Соединение или его соль, в котором R^5 представляет собой H или F; в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором R^5 представляет собой H; или в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором R^5 представляет собой F;

(10) Соединение или его соль, в котором R^6 представляет собой $-L_2-(CH_2)_2NR^aR^b$ или пиперидинил; в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором R^6 представляет собой $-L_2-(CH_2)_2NR^aR^b$; или в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором R^6 представляет собой пиперидинил;

(11) Соединение или его соль, в котором L_1 представляет собой химическую связь, O или NH; в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором L_1 представляет собой химическую связь или O; в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором L_1 представляет собой химическую связь; или в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором L_1 is O;

(12) соединение или его соль, в котором L_2 представляет собой химическую связь, O или CH_2 ; в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором L_2 представляет собой O или CH_2 ; в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором L_2 представляет собой O; или в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором L_2 представляет собой CH_2 ;

(13) Соединение или его соль, в котором X представляет собой CH_2 или N-метил; в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором X представляет собой CH_2 ; или в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором X представляет собой

N-метил;

(14) Соединение или его соль, в котором Y представляет собой СН или N; в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором Y представляет собой СН; или в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором Y представляет собой N;

(15) Соединение или его соль, в котором R^a представляет собой H или метил; в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором R^a представляет собой H; или в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором R^a представляет собой метил;

(16) Соединение или его соль, в котором R^b представляет собой H, метил, этил, циклопропил или -(CH₂)₂O-CH₃; в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором R^b представляет собой H или метил; в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором R^b представляет собой H; или в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором R^b представляет собой метил;

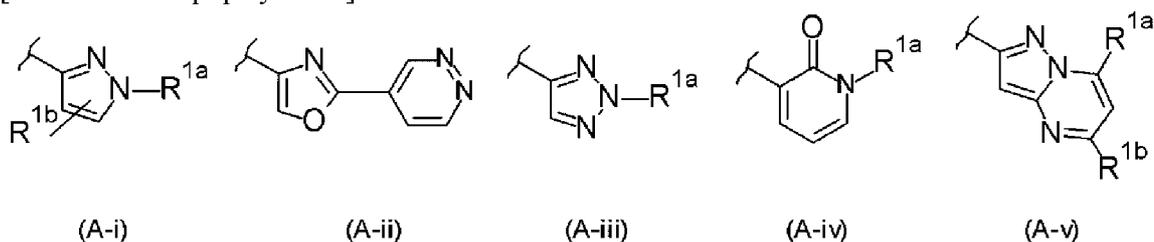
(17) Соединение или его соль, в котором m представляет собой 1, 2 или 3; в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором m представляет собой 1 или 2; или в варианте осуществления, соединение или его соль, в котором m представляет собой 1; или

(18) Соединение или его соль, которое представляет собой комбинацию любых двух или более из вариантов осуществления (1-1) - (17), которая не вызывает противоречия.

[0026] Конкретные примеры комбинации, описанной в пункте (18), включают следующие варианты осуществления:

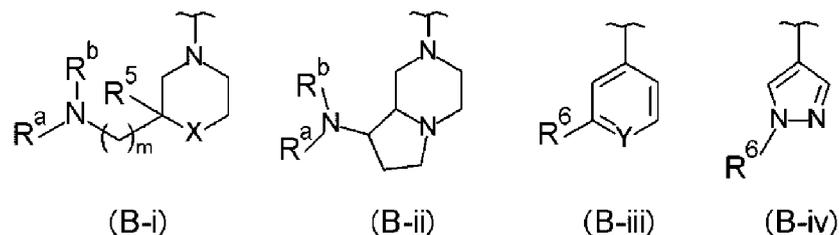
(19) Соединение или его соль, в котором A представляет собой группу формулы (A-i), (A-ii), (A-iii), (A-iv) или (A-v):

[Химическая формула 12]



В представляет собой группу следующей формулы (B-i), (B-ii), (B-iii) или (B-iv):

[Химическая формула 13]



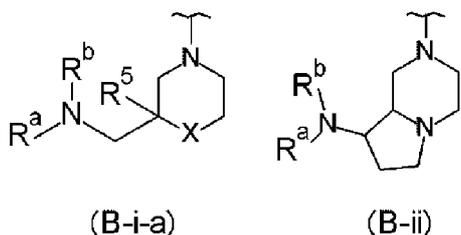
где В представляет собой группу (B-i), когда R^{1a} представляет собой галоген-C₁₋₆

алкил; R^{1a} представляет собой пиридазинил или галоген- C_{1-6} алкил; R^{1b} представляет собой H или C_{1-6} алкил; R^2 представляет собой C_{3-5} циклоалкил, $-O-(C_{1-6}$ алкил), галоген- C_{1-6} алкил, галоген или фенил; R^3 представляет собой i) фенил, необязательно замещенный с помощью группы, выбранной из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{3-5} циклоалкила, $-O-(C_{1-6}$ алкил), $-O-($ галоген- C_{1-6} алкил), циано, нитро, метансульфонила и галогена, ii) C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный с помощью группы, выбранной из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и галогена, iii) пиридил, необязательно замещенный с помощью группы, выбранной из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{3-5} циклоалкила, $-O-(C_{1-6}$ алкил), $-O-($ галоген- C_{1-6} алкил), циано, нитро, метансульфонила и галогена, или iv) пяти- или шестичленное частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее от одного до четырех гетероатомов, выбранных из кислорода, серы или азота; R^4 представляет собой H или F ; R^5 представляет собой H или F ; R^6 представляет собой $-L_2(CH_2)_2NR^aR^b$ или пиперидинил; L_1 представляет собой химическую связь, O или NH ; L_2 представляет собой химическую связь, O или CH_2 ; X представляет собой CH_2 или N -метил; Y представляет собой CH или N ; R^a представляет собой H или метил; R^b представляет собой H , метил, этил, циклопропил или $-(CH_2)_2O-CH_3$, и m представляет собой 1, 2 или 3;

(20) Соединение или его соль, описанное в (19), в котором R^2 представляет собой галоген- C_{1-6} алкил или галоген; R^3 представляет собой i) фенил, необязательно замещенный с помощью группы, выбранной из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{3-5} циклоалкила, $-O-(C_{1-6}$ алкил), $-O-($ галоген- C_{1-6} алкил), циано, нитро, метансульфонила и галогена, или ii) C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный с помощью группы, выбранной из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и галогена; и L_1 представляет собой химическую связь или O ;

(21) Соединение или его соль, описанное в (20), в котором B представляет собой группу следующей формулы (B-i-a) или (B-ii):

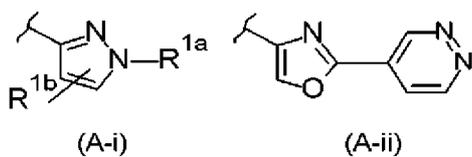
[Химическая формула 14]



где B представляет собой группу (B-i-a), когда R^{1a} представляет собой галоген- C_{1-6} алкил;

(22) Соединение или его соль, описанное в (21), в котором A представляет собой группу следующей формулы (A-i) или (A-ii):

[Химическая формула 15]



(23) Соединение или его соль, описанное в (22), в котором R³ представляет собой фенил, необязательно замещенный с помощью группы, выбранной из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила и галогена, или C₃₋₅ циклоалкил, и R^b представляет собой H или метил.

[0027] Примеры конкретных соединений, охватываемых настоящим изобретением, включают следующие соединения или их соли:

N-{2-[(3S)-3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-(2-фторфенокси)-3-(трифторметил)фенил}-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

N-{2-[(3S)-3-(аминометил)-4-метилпиперазин-1-ил]-4-(2-хлорфенокси)-3-(трифторметил)фенил}-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

N-{2-[(3S)-3-(аминометил)-4-метилпиперазин-1-ил]-3-хлор-4-(2-хлорфенокси)фенил}-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

N-[4-(2-фторфенокси)-2-[(3S)-4-метил-3-[(метиламино)метил]-пиперазин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил]-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

N-{2-[(3R)-3-(аминометил)-3-фторпиперидин-1-ил]-4-(2-фторфенокси)-3-(трифторметил)фенил}-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

N-[4-(2-фторфенокси)-2-[(3R)-4-метил-3-[(метиламино)метил]-пиперазин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил]-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

N-[4-циклопентил-2-[(3S)-4-метил-3-[(метиламино)метил]-пиперазин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил]-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

N-{2-[(8R,8aS)-8-аминогексагидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1H)-ил]-4-(2-фторфенокси)-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид; и

N-[3-хлор-4-(2-фторфенокси)-2-[(3S)-4-метил-3-[(метил-амино)метил]пиперазин-1-ил]фенил]-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.

[0028] Примеры конкретных соединений, охватываемых настоящим изобретением, включают следующие соединения или их соли:

N-[4-(2-фторфенокси)-2-[(3S)-4-метил-3-[(метиламино)метил]-пиперазин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил]-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид монобутандиоат;

N-[4-(2-фторфенокси)-2-[(3R)-4-метил-3-[(метиламино)метил]-пиперазин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил]-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид монобутандиоат;

N-[4-циклопентил-2-[(3S)-4-метил-3-[(метиламино)метил]-пиперазин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил]-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид монобутандиоат;

N-[3-хлор-4-(2-фторфенокси)-2-[(3S)-4-метил-3-[(метил-амино)метил]пиперазин-1-ил]фенил]-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид монобутандиоат; и

N-{2-[(3R)-3-(аминометил)-3-фторпиперидин-1-ил]-4-(2-фторфенокси)-3-(трифторметил)фенил}-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид монобутандиоат.

[0029] Соединение формулы (I) может иметь таутомеры и геометрические изомеры

в зависимости от типа заместителя. В настоящем изобретении, соединение формулы (I) или его соль может быть описано только в одной изомерной форме, но настоящее изобретение охватывает его другие изомеры, выделенные формы изомеров или смеси.

Соединение формулы (I) или его соль может иметь центр асимметрии или аксиальную асимметрию, вследствие чего возможно присутствие энантиомеров (оптических изомеров). Соединение формулы (I) или его соль включают в себя все выделенные индивидуальные энантиомеры, такие как (R) и (S) конфигурации, и их смеси (в том числе рацемические смеси или нерацемические смеси). В варианте осуществления, энантиомер является "стереохимически чистым". Термин "стереохимически чистый" относится к чистоте, при которой специалист в данной области может признавать энантиомер практически стереохимически чистым. В другом варианте осуществления, энантиомер представляет собой соединение, имеющее стереохимическую чистоту, например, 90% ее (энантиомерную чистоту) или более, 95% ее или более, 98% ее или более, или 99% ее или более.

[0030] Соль соединения формулы (I) представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I), и в зависимости от типа заместителя может быть образована соль присоединения кислоты или соль с основанием. Ее конкретные примеры включают соли присоединения кислоты с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота, и с органическими кислотами, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, миндальная кислота, винная кислота, дибензоилвинная кислота, дитолуоилвинная кислота, лимонная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота; и соли с неорганическими основаниями, такими как натрий, калий, магний, кальций и алюминий, с различными аминокислотами, такими как ацетиллейцин, и с производными аминокислот.

[0031] Кроме того, настоящее изобретение охватывает различные гидраты, сольваты и кристаллические полиморфы соединений формулы (I) и их солей.

[0032] Кроме того, настоящее изобретение охватывает фармацевтически приемлемые пролекарства соединений формулы (I). Фармацевтически приемлемое пролекарство представляет собой соединение, имеющее группу, которая может быть превращена в аминогруппу, гидроксильную группу, карбоксильную группу или другие подобные группы в результате сольволиза или при других физиологических условиях. Примеры группы, которая образует пролекарство, включают группы, описанные в публикации *Prog. Med.*, 5, 2157-2161 (1985) и в монографии "Pharmaceutical research and development" (Hirokawa Shoten Co., 1990), Vol. 7, Molecular Design, 163-198.

[0033] Настоящее изобретение охватывает все соединения формулы (I), которые мечены с помощью одного или более фармацевтически приемлемых радиоактивных или

нерадиоактивных изотопов, или их соли. Примеры предпочтительных изотопов, используемых для изотопных меток для соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода (например, ^2H и ^3H), углерода (например, ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C), азота (например, ^{13}N и ^{15}N), кислорода (например, ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O), фтора (например, ^{18}F), хлора (например, ^{36}Cl), йода (например, ^{123}I и ^{125}I), фосфора (например, ^{32}P) и серы (например, ^{35}S).

Изотопно-меченное соединение по настоящему изобретению может применяться в исследованиях по распределениям лекарственных средств и/или субстратов в тканях. Например, для этой цели могут применяться радиоактивные изотопы, такие как тритий (^3H) и углерод 14 (^{14}C), в связи с легкостью введения метки и удобства их детекции.

Замена на более тяжелый изотоп, например замена водорода на дейтерий (^2H), может давать терапевтическое преимущество в силу улучшения метаболической стабильности (например, повышение *in vivo* периода полувыведения, снижение требуемой дозы или уменьшение взаимодействия между лекарственными средствами).

Замена на позитронно-активные изотопы (например ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N) может применяться в позитронно-эмиссионной томографии (PET) для исследования степени занятости рецептора субстратом.

Изотопно-меченное соединение по настоящему изобретению может быть получено, как правило, традиционным методом, известным специалисту в данной области, или с помощью такого же метода синтеза как в Примерах или Примерах синтеза, используя соответствующие изотопно-меченные реагенты вместо немеченых реагентов.

[0034] В порошковой рентгеновской дифракции, описанной в заявляемом изобретении, для идентификации кристаллов являются важными, с точки зрения характеристик данных, расстояние в кристаллической решетке и ее полная картина. Величины угла дифракции и интенсивности могут слегка изменяться в зависимости от направления роста кристаллов, размера частиц и условий проведения измерений, и их не следует интерпретировать однозначно. Используемый в изобретении угол дифракции ($2\theta^\circ$) в порошковой рентгенограмме интерпретируется с погрешностью, обычно приемлемой для измерения. В варианте осуществления, угол дифракции может быть определен с ошибкой в диапазоне $\pm 0,2^\circ$. Например, в случае, если рентгенографическое измерение порошка проводят в смеси с вспомогательными веществами, пик, находящийся рядом с пиком, полученным от вспомогательных веществ, и на наклонной базовой линии пика может визуально смещаться на $\pm 0,3^\circ$.

[0035] (Метод получения)

Соединение формулы (I) и его соль может быть получено различными известными методами синтеза с использованием характеристик, обусловленных основной структурой или типом заместителя для соединения. В изобретении, в зависимости от типа функциональной группы, в качестве метода получения, может быть эффективным метод замены функциональной группы на соответствующую защитную группу (группу, легко превращаемую в функциональную группу) в процессе образования промежуточного

соединения из исходного материала. Примеры защитной группы включают защитные группы, описанные в монографии P. G. M. Wuts and T. W. Greene, "Greene's Защитная группы in Organic Synthesis (Vol. 4, 2006)", и, в соответствии с условиями проведения реакции, может быть выбрана и использована соответствующая защитная группа. В этом методе, вводят такую защитную группу и проводят реакцию, а затем удаляют защитную группу, если это необходимо, с получением требуемого соединения.

Пролекарство в случае соединения формулы (I) может быть получено путем введения конкретной группы в процессе образования промежуточного соединения из исходного материала, как в случае описанной выше защитной группы, или путем последующего проведения реакции с использованием соединения формулы (I). Реакция может быть проведена с применением метода, известного специалистам в данной области, такого как общеизвестный метод этерификации, амидирования или дегидратации.

Далее, будет описан типичный метод получения соединения формулы (I). Каждый метод получения может быть осуществлен в соответствии с цитируемыми в описании изобретения публикациями. Метод получения по настоящему изобретению не ограничивается примером, представленным ниже.

[0036] В настоящем изобретении, могут быть использованы следующие сокращенные условные обозначения.

DMF=N, N-диметилформамид, DMSO=диметилсульфоксид, EtOAc=этилацетат, EtOH=этанол, Hex=гексан, MeCN=ацетонитрил, MeOH=метанол, THF=тетрагидрофуран, DMI=1,3-диметилимидазолидин-2-он, NMP=N-метил-2-пирролидон, CH₂Cl₂=дихлорметан.

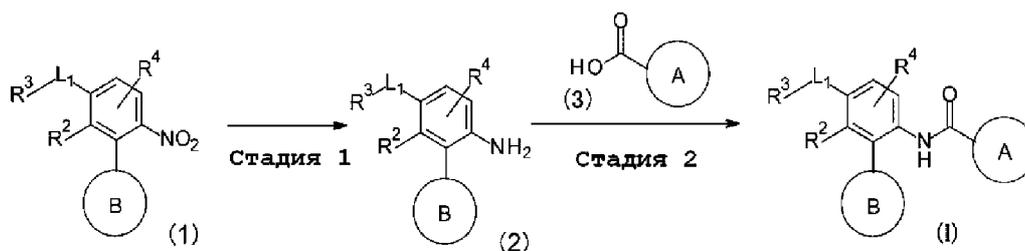
Woc=третбутоксикарбонил, Ph=фенил, tBu=третбутил, Et=этил, Me=метил, Ac=ацетил, Ns=2-нитробензолсульфонил.

CDI=1,1'-карбонилбис(1H-имидазол), DCC=N, N'-дициклогексилкарбодиимид, TEA=триэтиламин, DIPEA=N, N-диизопропилэтиламин, DABCO=1,4-диазабицикло[2,2,2]октан, DPPA=дифенилфосфорилазид, HATU=O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат, HOBt=1- гидроксibenзотриазол, KOtBu=третбутоксид калия, NaOtBu=третбутоксид натрия, NMM=N-метилморфолин, Pd/C=палладий на угле, TFA=трифторуксусная кислота, TFAA=трифторуксусный ангидрид, WSC•HCl=N-[3-(диметиламино)пропил]-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид.

Pd(PPh₃)₄=тетракис(трифенилфосфин)палладий, PdCl₂(PPh₃)₂=бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид, Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂=аддукт [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]паллади(II) дихлорида и дихлорметана, Pd₂(dba)₃=(1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он/палладий (3:2).

Солевой раствор=концентрированный водный раствор NaCl, MgSO₄=безводный сульфат магния, Na₂SO₄=безводный сульфат натрия, NaHCO₃=гидрокарбонат натрия, NH₄Cl=хлорид аммония, NaBH(OAc)₃=триацетоксиборгидрид натрия.

[0037] [Химическая формула 16]



[0038] (Первая стадия)

На этой стадии проводят реакцию восстановления соединения (1) с получением соединения (2).

Эта реакция может быть проведена путем перемешивания соединения (1) и металла при комнатной температуре или при кипячении с обратным холодильником в кислотных условиях в смеси растворителей MeOH, EtOH, 1,4-диоксана или других подобных растворителей и воды в течение от 1 часа до 5 дней. В качестве кислоты используют NH₄Cl, AcOH, HCl или другие подобные кислоты. В качестве металла используют Fe, Zn, Sn или другие подобные металлы.

Кроме того, эта реакция может быть проведена путем перемешивания соединения (1) в присутствии металлического катализатора при охлаждении или нагревании, предпочтительно, при комнатной температуре, в растворителе, инертном в отношении реакции, таком как MeOH, EtOH или EtOAc, и смеси этих растворителей, в атмосфере водорода в течение от 1 часа до 5 дней. В качестве металлического катализатора используют палладиевые катализаторы, такие как Pd/C, палладиевая чернь и гидроксид палладия на угле, платиновые катализаторы, такие как платина на угле и оксид платины, никелевые катализаторы, такие как восстановленный никель и никель Ренея, и другие подобные катализаторы.

[0039] (Вторая стадия)

На этой стадии проводят реакцию амидирования соединения (2) и соединения (3), и затем проводят соответствующее превращение заместителей с получением соединения формулы (I).

При проведении реакции амидирования, используют соединение (2) и соединение (3) в равных количествах или при избытке одного из соединений, и смесь соединений перемешивают в присутствии конденсирующего реагента при охлаждении или нагревании, предпочтительно, в диапазоне температур от -20°C до 60°C, в растворителе, являющимся инертным в отношении проводимой реакции, обычно в течение от 0,1 часа до 5 дней. На используемый в изобретении растворитель не накладывают конкретных ограничений, и его примеры включают ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и ксилол, галогенированные углеводороды, такие как CH₂Cl₂, 1,2-дихлорэтан и хлороформ, эфиры, такие как диэтиловый эфир, THF, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан, DMF, DMSO, EtOAc, MeCN, вода и их смеси. Примеры конденсирующего реагента включают, но этим не ограничивая, WSC·HCl, DCC, CDI, DPPA, POCl₃ и HATU. При проведении реакции может давать положительный эффект введение добавки (например

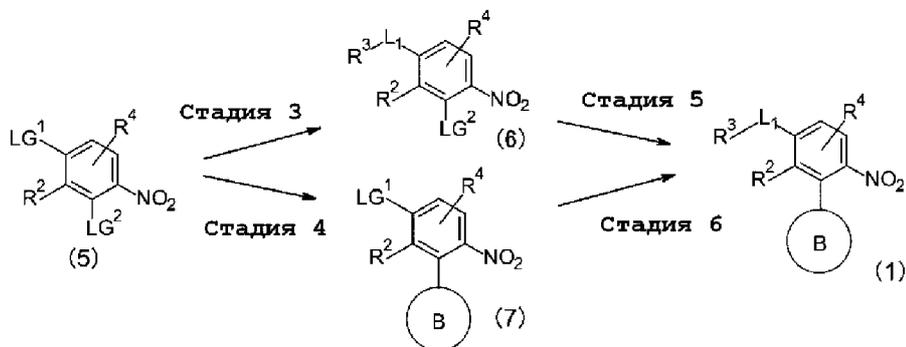
НОВт). Предпочтительно проводить реакцию в присутствии органического основания, такого как TEA, DIPEA или NMM, или неорганического основания, такого как K_2CO_3 , Na_2CO_3 или KOH, для устойчивого протекания реакции.

Кроме того, реакция амидирования может быть проведена с использованием соединения (3), которое превращают в реакционно-способное производное, и затем это производное подвергают взаимодействию с соединением (2). Примеры реакционно-способного производного соединения (3) включают галогенангидриды, получаемые реакцией соединения с галогенирующим реагентом, таким как $POCl_3$ или $SOCl_2$, смешанные ангидриды кислот, получаемые реакцией соединения с изобутилхлорформиаом или другим подобным реагентом, и активные эфиры, получаемые реакцией конденсации соединения с НОВт или другим подобным реагентом. Эта реакция может быть проведена при охлаждении или при кипячении с обратным холодильником, предпочтительно, в диапазоне температур от $-20^\circ C$ до $120^\circ C$, в растворителе, являющимся инертным в отношении проводимой реакции, таком как галогенированный углеводород, ароматический углеводород или эфир.

После проведения реакции амидирования, вводят или удаляют защитную группу, если это необходимо, и проводят соответствующие превращения заместителей с получением соединения формулы (I).

[0040] (Синтез исходного материала 1)

[Химическая формула 17]



где LG^1 и LG^2 каждая представляет уходящую группу; и LG^1 и LG^2 представляют собой галогены и другие подобные группы, и могут отличаться друг от друга.

[0041] Этот метод получения является методом получения исходного материала для синтеза соединения (1).

(Третья стадия)

На этой стадии получают соединение (6) из соединения (5) путем проведения реакции ипсо-замещения.

При проведении этой реакции, соединение перемешивают при охлаждении или при кипячении с обратным холодильником, предпочтительно, в диапазоне температур от $0^\circ C$ до $120^\circ C$, в растворителе, являющимся инертным в отношении проводимой реакции, или без использования растворителя, обычно в течение от 0,1 часа до 5 дней. На используемый в изобретении растворитель не накладывают конкретных ограничений, и

его примеры включают галогенированные углеводороды, такие как CH_2Cl_2 , 1,2-дихлорэтан и хлороформ, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и ксилол, эфиры, такие как диэтиловый эфир, THF, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан, DMF, DMSO, NMP, EtOAc, MeCN и их смеси. Предпочтительно проводить реакцию в присутствии органического основания, такого как TEA, DIPEA, NMO или DABCO, или неорганического основания, такого как NaH, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 или NaOtBu, для устойчивого протекания реакции.

[0042] (Четвертая стадия)

На этой стадии получают соединение (7) путем проведения реакции перекрестного сочетания Сузуки с использованием соединения (5) и борорганического соединения, или получают соединение (7) путем проведения реакции Бухвальда - Хартвига с использованием соединения (5) и соединения амина.

В этой реакции, соединение перемешивают при комнатной температуре или при кипячении с обратным холодильником в присутствии основания и палладиевого катализатора в растворителе, являющимся инертным в отношении проводимой реакции, обычно в течение от 0,1 часа до 5 дней. На используемый в изобретении растворитель не накладывают конкретных ограничений, и его примеры включают галогенированные углеводороды, такие как CH_2Cl_2 , 1,2-дихлорэтан и хлороформ, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и ксилол, эфиры, такие как диэтиловый эфир, THF, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан, спирты, такие как метанол, этанол, изопропиловый спирт и бутанол, DMF, DMSO, MeCN, DMI, воду и их смеси. Примеры основания включают неорганические основания, такие как NaH, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_3PO_4 и CsF. Примеры палладиевого катализатора включают $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. Предпочтительно проводить реакцию в присутствии лиганда, такого как дициклогексил(2',6'-диметоксибифенил-2-ил)фосфин (SPhos), для устойчивого протекания реакции. Предпочтительно нагревать реакционную смесь с использованием микроволнового излучения для устойчивого протекания реакции. Подробности проведения этой реакции приведены, например, в следующих публикациях:

J. Am. Chem. Soc. 127, 4685-4696, 2005

Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 34, 1384-1350, 1995

Кроме того, на этой стадии получают соединение (7) из соединения (5) путем проведения реакции ипсо-замещения. Условия проведения этой реакции являются такими же, как условия проведения реакции на третьей стадии.

[0043] (Пятая стадия)

На этой стадии получают соединение (1) из соединения (6) и соединения амина путем проведения реакции ипсо-замещения.

Условия проведения этой реакции являются такими же, как условия проведения реакции на третьей стадии.

[0044] (Шестая стадия)

На этой стадии используют метод, в котором соединение (1) получают из

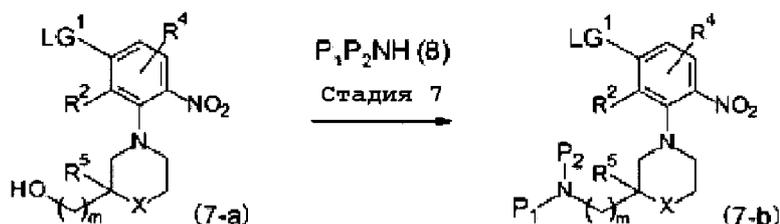
соединения (7) путем проведения реакции ипсо-замещения, или метод, в котором соединение (1) получают путем проведения реакции сочетания Сузуки с использованием соединения (7) и борорганического соединения.

Условия проведения реакции ипсо-замещения являются такими же, как условия проведения реакции на третьей стадии. Кроме того, условия проведения реакции сочетания Сузуки являются такими же, как условия проведения реакции на четвертой стадии.

[0045] (Синтез исходного материала 2)

[Химическая формула 18]

где P^1 представляет собой H или защитную группу, и P^2 представляет собой защитную группу.



[0046] Этот метод получения представляет собой метод получения исходного соединения (7-b), которое представляет собой описанный выше вариант осуществления (7) (в синтезе исходного материала 1).

(Седьмая стадия)

На этой стадии используют метод, в котором окисляют соединение (7-a) и затем проводят реакцию восстановительного аминирования с соединением (8) с получением соединения (7-b).

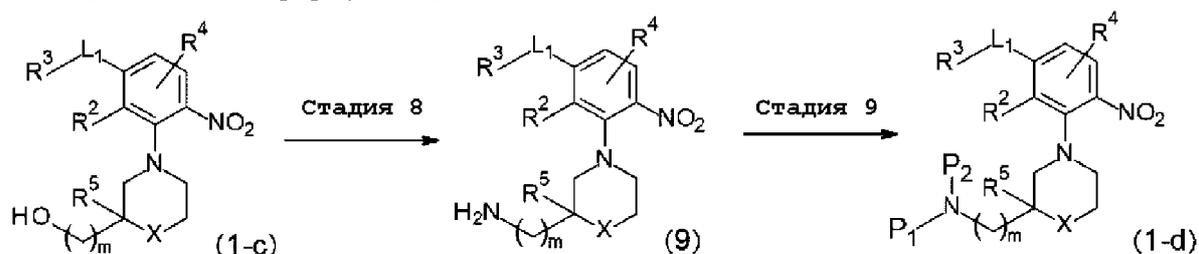
В реакции окисления соединения (7-a), соединение (7-a) и заранее выбранный окислитель используют так, чтобы количества соединений были равны друг другу, или количество одного из соединений было в избытке, и смесь соединений перемешивают при охлаждении льдом или при кипячении с обратным холодильником в растворителе, который не принимает участие в реакции, обычно, в течение от 0,1 часов до 5 дней. На заранее выбранный окислитель не накладывают конкретных ограничений, и его примеры включают периодинан Десса-Мартина. На используемый растворитель не накладывают конкретных ограничений, и его примеры включают галогенированные углеводороды, такие как CH_2Cl_2 , 1,2-дихлорэтан, хлороформ и тетрагидрофуран.

В реакции восстановительного аминирования, альдегид, полученный реакцией окисления, и соединение (8) используют так, чтобы количества соединений были равны друг другу, или количество одного из соединений было в избытке, и смесь соединений перемешивают в присутствии восстановителя при -45°C или выше или при кипячении с обратным холодильником в растворителе, который не принимает участие в реакции, обычно, в течение от 0,1 часов до 5 дней. На используемый растворитель не накладывают конкретных ограничений, и его примеры включают спирты, такие как MeOH и EtOH,

эфиры, такие как диэтиловый эфир, THF, 1,4-диоксан и диметоксиэтан и их смеси. Примеры восстановителя включают цианоборгидрид натрия, триацетоксиборгидрид натрия и боргидрид натрия. Предпочтительно проводить реакцию в присутствии дегидратирующего реагента, такого как молекулярные сита, или кислоты, такой как уксусная кислота, хлористоводородная кислота, или комплекса изопропоксида титана (IV).

[0047] (Синтез исходного материала 3)

[Химическая формула 19]



где P¹ представляет H или защитную группу, и P² представляет защитную группу.

[0048] Этот метод получения представляет собой метод получения соединения (1-d), которое представляет собой описанный выше вариант осуществления соединения (1) (в синтезе исходного материала 1).

(Восьмая стадия)

На этой стадии используют метод, в котором вводят уходящую группу в соединение (1-c), и соединение (1-c) затем подвергают реакции синтеза аминов Габриэля с получением соединения (9).

В этой реакции, соединение, полученное путем проведения реакции соединения (1-c) с галогенированным соединением сульфоната, таким как MsCl или TsCl, или ангидридом кислоты, таким как ангидрид метансульфоновой кислоты или ангидрид п-толуолсульфоновой кислоты, в присутствии основания в растворителе, который не принимает участие в реакции, и фталимид калия используют так, чтобы количества соединений были равны друг другу, или количество одного из соединений было в избытке, и смесь соединений перемешивают в присутствии основания при охлаждении льдом или при кипячении с обратным холодильником, предпочтительно, при температуре от 0°C до 120°C, в растворителе, который не принимает участие в реакции, обычно от 0,1 часа до 5 дней. На растворитель не накладывают конкретных ограничений, и его примеры включают ароматические углеводороды, такие как толуол, эфиры, такие как 1,4-диоксан, галогенированные углеводороды, такие как CH₂Cl₂, DMF, DMSO, EtOAc, MeCN и их смеси. Примеры основания включают органические основания, такие как TEA, DIPEA и NMM, и неорганические основания, такие как K₂CO₃, Na₂CO₃ и KOH.

После проведения упомянутой выше реакции, соединение (9) может быть получено путем удаления защитной фталимидной группы, используя гидразин, в растворителе, который не принимает участие в реакции.

Подробности проведения этой реакции можно найти, например, в следующей

публикации.

Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 7, 919-930, 1968

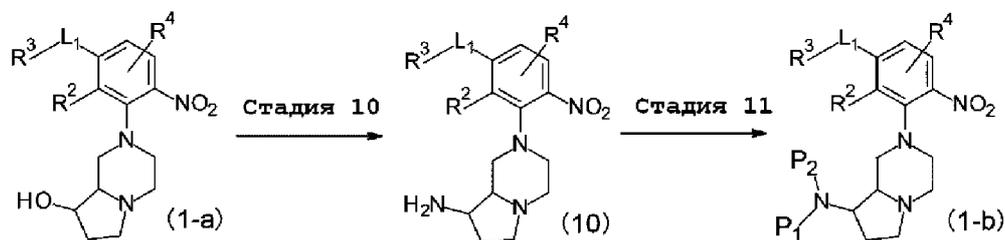
[0049] (Девятая стадия)

На этой стадии используют метод, в котором вводят защитную группу в соединение (9) с получением соединения (1-d).

Примеры используемой в этой реакции защитной группы включают защитные группы, описанные в монографии P. G. M. Wuts and T. W. Greene, "Greene's Protecting groups in Organic Synthesis (Fourth Edition, 2006)", и, в соответствии с условиями проведения реакции, может быть выбрана и использована соответствующая защитная группа.

[0050] (Синтез исходного материала 4)

[Химическая формула 20]



где P₁ представляет H или защитную группу, и P₂ представляет защитную группу.

[0051] Этот метод получения представляет собой метод получения соединения (1-b), которое представляет собой описанный выше вариант осуществления соединения (1) (в синтезе исходного материала 1).

[0052] (Десятая стадия)

На этой стадии используют метод, в котором проводят реакцию Мицунобу соединения (1-a) с фталимидом, и затем продукт реакции подвергают реакции удаления защитных фталимидных групп с получением соединения (10).

Реакцию Мицунобу соединения (1-a) и фталимида проводят так, чтобы так, чтобы количества соединений были равны друг другу, или количество одного из соединений было в избытке, и смесь соединений перемешивают в присутствии известного эфира диазокарбоновой кислоты или амида диазокарбоновой кислоты и известного фосфина при охлаждении или при кипячении с обратным холодильником, предпочтительно при температуре от 0°C до 150°C, в растворителе, который не принимает участие в реакции, обычно от 0,1 часа до 5 дней. На используемый растворитель не накладывают конкретных ограничения, и его примеры включают ароматические углеводороды, эфиры, галогенированные углеводороды, DMF, DMSO, EtOAc, MeCN и их смеси.

После проведения упомянутой выше реакции, соединение (10) может быть получено путем удаления защитной фталимидной группы, используя гидразин, в растворителе, который не принимает участие в реакции.

Подробности проведения реакции Мицунобу можно найти, например, в следующей публикации

Synthesis (1981), 1

[0053] (Одиннадцатая стадия)

На этой стадии используют метод, в котором вводят защитную группу в соединение (10) с получением соединения (1-b).

Условия проведения реакции являются такими же, как на девятой стадии.

[0054] Соединение формулы (I) выделяют в свободной форме или в форме его соли, гидрата, сольвата или кристаллического полиморфа, и очищают. Соль соединения формулы (I) может быть получена путем проведения обычной реакции образования соли.

Выделение и очистку соединения проводят путем использования обычных методов, таких как экстракция, фракционная кристаллизация и различные виды хроматографии.

Могут быть получены различные изомеры путем выбора соответствующего исходного материала или путем разделения за счет различия в физико-химических свойствах изомеров. Например, оптические изомеры могут быть получены общепринятым методом оптического разделения рацематов (например, методом фракционной кристаллизации с получением диастереоизомерной соли с оптически активным основанием или кислотой, или методом хроматографии с использованием хиральной колонки), или получены из соответствующего оптически активного исходного материала.

[0055] Фармакологическая активность соединения формулы (I) может быть подтверждена путем проведения приведенного ниже испытания или испытания на улучшения активности по сравнению с известными лекарственными средствами. В настоящем изобретении, доза испытуемого соединения приводится по массе в расчете на свободную форму соединения. В случае, когда используется выпускаемый промышленностью реагент, набор реагентов или другие подобные реагенты, испытание может проводиться в соответствии с инструкциями фирм-производителей данного реагента.

[0056] Пример испытания 1. Оценка ингибирующего действия в отношении DGK ξ

Ингибирующее действие испытуемого соединения в отношении человеческого рекомбинантного DGK ξ (Carna Biosciences, Inc., 12-410-20N) исследовали описанным ниже методом, в котором детекцию проводили с использованием киназного анализа ADP-GloTM Kinase Assay (Promega Corporation).

[0123] В 384-луночный планшет (Greiner Bio-One Co., Ltd.) добавляли 3 мкл фермента DGK ξ , растворенного в буфере для анализа (40 mM Tris-HCl pH 7,5, 10 mM MgCl₂, 1 mM дитиотреитола (DTT) и 0,1 мг/мл бычьего сывороточного альбумина (BSA)) (90 нг/мл), и добавляли 3 мкл испытуемого соединения, разбавленного в этом же буфере для анализа для достижения требуемой конечной концентрации. Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем добавляли 3 мкл субстрата (150 мкМ 1-олеоил-2-ацетил-sn-глицерина (Sigma-Aldrich Co. LLC.), 480 мкМ фосфатидилсерина (Avanti Polar Lipids, Inc.) и 150 мкМ UltraPure-ATP (прилагаемого к набору реагента ADP-Glo)), и смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 30 минут для

протекания реакции. Затем добавляли 3 мкл реагента ADP-Glo, и смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 40 минут для прерывания ферментативной реакции. После этого добавляли 6 мкл реагента для детекции киназы Kinase-Detection Reagent, смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 30 минут, и затем измеряли люминесценцию с использованием планшет-ридера ARVO X3 (PerkinElmer, Inc.). Рассчитывали концентрацию полумаксимального ингибирования (IC_{50}) с использованием сигмоидальной модели Emax нелинейного регрессионного анализа, где величину сигнала при обработке растворителем принимали за 0% ингибирования, и величину сигнала без добавления фермента DGK ξ принимали за 100% ингибирования. В таблице 1 представлены результаты для некоторых испытуемых соединений формулы (I). В этой таблице, Ex представляет номер каждого описанного ниже примера.

[0057] [Таблица 1]

Ex	IC_{50} (нМ)	Ex	IC_{50} (нМ)	Ex	IC_{50} (нМ)	Ex	IC_{50} (нМ)
1	16	34	3,1	67	35	100	60
2	28	35	45	68	24	101	69
3	150	36	55	69	60	102	210
4	170	37	23	70	55	103	46
5	330	38	4,1	71	21	104	37
6	57	39	39	72	62	105	46
7	190	40	5,2	73	43	106	7,5
8	88	41	5,0	74	16	107	220
9	9,3	42	150	75	69	108	8,9
10	93	43	30	76	7,6	109	110
11	35	44	8,6	77	5,6	110	190
12	30	45	12	78	1,3	111	280
13	18	46	3,1	79	7,8	112	52
14	150	47	6,7	80	45	113	21
15	99	48	5,8	81	110	114	37
16	73	49	7,8	82	31	115	7,9
17	190	50	55	83	3,5	116	44
18	130	51	17	84	2,1	117	20
19	960	52	46	85	5,2	118	1,4
20	20	53	29	86	2,9	119	41
21	1100	54	12	87	4,1	120	4,3
22	18	55	12	88	110	121	14

23	63	56	0,89	89	27	122	3,2
24	36	57	0,42	90	4,9	123	4,0
25	73	58	21	91	25	124	3,8
26	19	59	11	92	92	125	1,8
27	37	60	27	93	2,8	126	6,2
28	240	61	46	94	1,4		
29	10	62	6,9	95	3,8		
30	7,7	63	70	96	30		
31	23	64	13	97	12		
32	100	65	22	98	7,5		
33	4,8	66	180	99	33		

[0058] Пример испытания 2. Оценка продукции IL-2 в клетках Т-клеточного лейкоза человека линии Jurkat E6,1

Оценивалось воздействие испытуемого соединения на продукцию IL-2 в результате стимуляции рецепторов Т-клеток (TCR) (антитело против CD3/антитело против CD28) в клетках линии Jurkat E6,1 (ECACC, 88042803).

5 мкг/мл антитела против CD3 (eBioscience, Inc., клон ОКТ3), разбавленного забуференным фосфатом физиологическим раствором (PBS), добавляли в 96-луночный планшет (Iwaki & Co., Ltd.) по 50 мкл/лунка и выдерживали при 4°C в течение 12 часов или более для обеспечения предварительного нанесения слоя покрытия из антитела против CD3 в лунках планшета. При использовании планшета в эксперименте, планшет промывали один раз с помощью 200 мкл PBS, затем добавляли антитело против CD28 (eBioscience, Inc., клон 28,2), разбавленное до концентрации 10 мкг/мл культуральной средой (RPMI1640 (Sigma-Aldrich Co. LLC.), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (HyClone Laboratories, Inc.)) при 10 мкл/лунка, и планшет использовали в исследовании в качестве культурального планшета стимуляции TCR.

Затем, испытуемое соединение смешивали с клетками линии Jurkat E6,1 таким образом, чтобы получить требуемую конечную концентрацию, и смесь высевали при 90 мкл/лунка таким образом, чтобы число клеток на лунку составляло 1×10^5 (то есть, в результате культивирования проводили при 1×10^5 клеток/100 мкл/лунка). Что касается условия культивирования клеток, то культивирование проводили при 37°C в присутствии 5% CO₂ с использованием среды RPMI1640, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки.

Через 24 часа, собирали надосадочную жидкость культуральной среды и количественно определяли в ней уровень IL-2, используя набор AlphaLISA human IL2 Immunoassay Research Kit (PerkinElmer, Inc.). Определение IL-2 проводили при установленных стандартных условиях Alpha Screen (измеряли интенсивность флуоресценции при 570 нм при возбуждении при длине волны 680 нм), используя

планшет-ридеры EnVision 2104-0010 и EnVision 2104-0020 (PerkinElmer, Inc.). Количественную величину IL-2 при контрольной обработке растворителем принимали за 1, и рассчитывали концентрацию соединения, при которой количественная величина IL-2 в образце, обработанном испытуемым соединением, увеличивалась в 10 раз по сравнению с количественной величиной IL-2 в контрольном эксперименте (EC_{10fold}) путем обратной оценки с использованием сигмоидальной модели Emax нелинейного регрессионного анализа. В таблице 2 представлены результаты для некоторых испытуемых соединений формулы (I). В этой таблице, Ex представляет номер каждого описанного ниже примера.

[0059] [Таблица 2]

Ex	EC_{10fold} (нМ)
1	110
13	340
20	36
29	40
45	8,1
47	72
48	35
80	460
86	24
122	110
123	26
124	410
125	56
126	31

[0060] Пример испытания 3. Оценка противоопухолевого эффекта в модели на сингенных мышах, несущих клетки линии B16-F1 меланомы мышей

Суспензию клеток в жидкости, приготовленную путем суспендирования клеток B16-F1 (ATCC, CRL-6323) в PBS при плотности $2,0 \times 10^6$ клеток/мл или $1,0 \times 10^7$ клеток/мл, подкожно инокулировали самкам мышей в возрасте 5 недель (мыши линии C57BL/6J фирмы Charles River Laboratories Japan, Inc.) в объеме 50 мкл. Через 5 дней после инокуляции, мышей распределяли по группам таким образом, чтобы между группами не было существенного различия в объемах опухоли, и начинали введение испытуемого соединения. Испытание проводили в группе, в которой вводили растворитель, и в группе, в которой вводили испытуемое соединение, при этом в каждой группе находилось по 10 мышей. В группе введения растворителя, перорально вводили 0,5% метилцеллюлозы, а в группе введения испытуемого соединения, перорально вводили 0,5% метилцеллюлозы, смешанной с испытуемым соединением. Введение проводили в

соответствии с режимом, описанном в таблице 4, и измеряли диаметр опухоли и массу тела два раза в неделю. Для расчета объема опухоли использовали следующую формулу.

[объем опухоли (мм³)]=[наибольший диаметр опухоли (мм)] × [наименьший диаметр опухоли (мм)]² × 0,5

Для испытуемого соединения рассчитывали относительную величину ингибирования роста опухоли (%), где объем опухоли в группе введения испытуемого соединения непосредственно перед началом введения принимали за 100% ингибирования, и объем опухоли в группе введения растворителя после последнего дня введения принимали за 0% ингибирования. В таблице 4 представлены результаты для некоторых соединений формулы (I). В таблице, E_x представляет номер каждого описанного ниже примера.

[0061] [Таблица 3]

E _x	Доза (мг/кг)	Противоопухолевый эффект
1	0,03	35% ингибирования
13	0,3	36% ингибирования
20	0,3	33% ингибирования
29	0,3	41% ингибирования
45	0,03	30% ингибирования
47	0,3	42% ингибирования
48	0,3	40% ингибирования
80	0,3	31% ингибирования
86	0,3	31% ингибирования

[0062] Результаты описанного выше испытания показали, что некоторые соединения формулы (I) обладают ингибирующим действием в отношении DGK ξ (пример испытания 1). Было также подтверждено, что некоторые соединения формулы (I) обладают способностью продуцировать IL-2 в линии клеток Т-клеточного лейкоза человека (пример испытания 2). Кроме того, было подтверждено, что некоторые соединения формулы (I) обладает противоопухолевым действием при исследовании на мышинной модели (пример испытания 3). В частности, клетки линии B16-F1, используемые в примере испытания 3, представляют собой клетки, по поводу которых известно, что на них не оказывают фармакологического воздействия антитело против PD-1/антитело против PD-L1. Даже в модели на мышах, несущих эти клетки, было подтверждено, что некоторые соединения формулы (I) обладают противоопухолевым действием. Поэтому, соединение формулы (I) может применяться для лечения, например, рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, проявляющего резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1, в частности, рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, который

проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1, и других подобных терапий.

[0063] Фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько соединений формулы (I) или их солей в качестве активных ингредиентов, может быть приготовлена общепринятым способом вместе с вспомогательным веществом, традиционно используемым в данной области, то есть с вспомогательным веществом для фармацевтического применения, носителем для фармацевтического применения, или с другими подобными веществами.

Введение может быть осуществлено либо как пероральное введение в форме таблеток, пилюль, капсул, гранул, порошков, растворов и в других подобных формах, либо как парентеральное введение в форме инъекционных препаратов для внутрисуставных инъекций, внутривенных инъекций, внутримышечных инъекций или в другой подобной форме, в форме суппозитория, глазных капель, глазных мазей, трансдермальных растворов, мазей, трансдермальных пластырей, трансмукозальных растворов, трансмукозальных пластырей, в форме ингаляции или в другой подобной форме.

[0064] В качестве твердой композиции для перорального введения используют таблетку, порошок, гранулу или другие подобные формы. В такой твердой композиции, один или более активных ингредиентов смешивают, по меньшей мере, с одним неактивным вспомогательным веществом. Композиция, как правило, может содержать неактивные добавки, например смазывающее вещество, разрыхлитель, стабилизатор и солюбилизирующее средство. Таблетка, порошок, гранула или пилюля могут быть покрыты слоем воска, сахарной оболочкой или пленкой из вещества, растворимого в желудке или кишечнике.

Жидкие композиции для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы или эликсиры и содержат традиционно используемые неактивные разбавители, например, очищенную воду или этанол. Такая жидкая композиция может содержать, помимо неактивного разбавителя, вспомогательные вещества, такие как солюбилизатор, смачивающее средство и суспензию, подсластитель, вещество, корректирующее вкус и запах, ароматизатор и консервант.

[0065] Инъекционный препарат для парентерального введения содержит стерильный водный или неводный раствор, суспензию или эмульсию. Примеры водного растворителя включают дистиллированную воду или физиологические солевые растворы для инъекций. Примеры неводного растворителя включают спирты, такие как этанол. Такая композиция может дополнительно содержать вещество, регулирующее тоничность, консервант, смачивающее средство, эмульгатор, диспергирующее средство, стабилизатор или солюбилизирующее средство. Композицию стерилизуют, например, путем фильтрации, включающей пропускание через задерживающий бактерии фильтр, путем добавления бактерицидного вещества или путем облучения. Кроме того, может быть

приготовлена стерильная твердая композиция и перед ее применением растворена или суспендирована в стерильной воде или стерильном растворителе для инъекций.

[0066] Препараты для наружного применения включают мази, пластыри, кремы, гелеобразные препараты, горячие компрессы, спреи, лосьоны, глазные капли и глазные мази. Препарат для наружного применения содержит традиционно используемую мазевую основу, основу для лосьона, водный или неводный раствор, суспензию, эмульсию и другие подобные вещества.

[0067] Трансмукозальный препарат, такой как ингаляционный или назальный препарат, находится в твердом, жидком или полутвердом состоянии и может быть приготовлен известным традиционным методом. Например, к трансмукозальному препарату могут быть добавлены, в зависимости от конкретного случая, известное вспомогательное вещество и регулятор pH, консервант, поверхностно-активное вещество, смазывающее вещество, стабилизатор, загустители и другие подобные вещества. Для введения может быть использовано соответствующее устройство для ингаляции или инсуффляции. Например, используя известное устройство, такое как дозирующее устройство для введения/ингаляции или распылитель, соединение может быть введено отдельно, в форме порошка заданной смеси или в форме раствора или суспензии, полученной путем объединения соединения с фармацевтически приемлемым носителем. Ингалятор для сухого порошка или другое подобное устройство может представлять собой ингалятор для введения разовой дозы или для многократного введения и позволяет использовать сухой порошок или капсулу, содержащую сухой порошок, или может быть в форме спрей-аэрозоля с использованием соответствующего эжектирующего вещества, например подходящего газа, такого как хлорфторалкан или диоксид углерода.

[0068] Обычно, в случае перорального введения, соответствующая суточная доза на единицу массы тела составляет приблизительно от 0,001 до 100 мг/кг, предпочтительно, от 0,1 до 30 мг/кг, более предпочтительно, от 0,1 до 10 мг/кг, в форме разовой дозы или в форме от 2 до 4 разделенных доз. В случае внутривенного введения, соответствующая суточная доза на единицу массы тела составляет приблизительно от 0,0001 до 10 мг/кг в форме разовой дозы или двух или более разделенных доз. В случае трансмукозального введения, суточная доза на единицу массы тела составляет приблизительно от 0,001 до 100 мг/кг в форме разовой дозы или двух или более разделенных доз. Доза определяется соответствующим образом с учетом симптома, возраста, пола и других подобных факторов.

[0069] В зависимости от способа введения, лекарственной формы, место введения и типов вспомогательных веществ и добавок, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит одно или более соединений формулы (I) или их солей в качестве активных ингредиентов в количестве от 0,01 до 100 масс.%, или, в варианте осуществления, от 0,01 до 50 масс.%.

[0070] Соединение формулы (I) может применяться в комбинации с различными терапевтическими средствами или профилактическими средствами для лечения

заболеваний, в случае которых применение соединения формулы (I) может быть эффективным. Комбинированное применение может представлять собой одновременное введение, раздельное и последовательное введение или введение через требуемый интервал времени. Препараты для одновременного введения могут быть в форме комбинированного препарата или могут представлять собой раздельно приготовленные препараты.

ПРИМЕРЫ

[0071] Далее будет более подробно описан способ получения соединения формулы (I) с помощью примеров. Настоящее изобретение не ограничивается соединениями, описанными в примерах. Способы получения исходных материалов будут представлены в примерах их получения. Способ получения соединения формулы (I) не ограничивается примерами конкретных способов, приведенных ниже, и соединение формулы (I) может быть также получено путем комбинации этих способов получения или с помощью способов, очевидных для специалистов в данной области.

[0072] В настоящем изобретении, для названия соединения может быть использовано специальное программное обеспечение для присваивания химических названий соединениям, такое как ACD/Name (зарегистрированный товарный знак)(Advanced Chemistry Development, Inc.).

[0073] Для удобства, моль/л в качестве единицы измерения концентрации обозначается как М. Например, 1 М водный раствор гидроксида натрия означает 1 моль/л водный раствор гидроксида натрия.

[0074] В настоящем изобретении, результаты исследования порошковой рентгеновской дифракции регистрируются на универсальном дифрактометре Empyrean при следующих условиях:

трубка: Cu; ток в трубке: 40 мА; напряжение на трубке: 45 кВ; ширина шага: 0,013°; длина волны: 1,5418Å; область измерения угла дифракции (2θ): 2,5-40°.

[0075] Пример получения 1

К смеси 2-бром-1-хлор-3-фтор-4-нитробензола (1,0 г), TEA (1,2 г) и THF (10 мл) добавляли третбутил (2R)-2-(гидроксиметил)-пиперазин-1-карбоксилат (935 мг), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали три раза с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением третбутил (2R)-4-(2-бром-3-хлор-6-нитрофенил)-2-(гидроксиметил)-пиперазин-1-карбоксилата (1,8 г) в виде твердого вещества.

[0076] Пример получения 2

Смесь 2-бром-4-фтор-1-нитро-3-(трифторметил)бензола (3,00 г), 2-фторфенола (1,00 мл), карбоната калия (2,88 г) и NMP (30 мл) перемешивали при 50°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли воду, EtOAc и солевой раствор, и водный слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc, и

объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/ $EtOAc$) с получением 2-бром-4-(2-фторфенокси)-1-нитро-3-(трифторметил)бензола (3,43 г).

[0077] Пример получения 16

К смеси 2-бром-4-фтор-1-нитро-3-(трифторметил)бензола (0,758 г), третбутил {2-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороран-2-ил)фенокси]этил}карбамата (2,844 г), карбамата калия (0,910 г), 1,4-диоксана (20 мл) и воды (4 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0,215 г), и полученную смесь перемешивали при $110^\circ C$ в течение 5 часов в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем выливали в воду, и полученную смесь экстрагировали с помощью $EtOAc$. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали с помощью $EtOAc$, и объединенные органические слои промывали солевым раствором, затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/ $EtOAc$) с получением третбутил (2-{[3'-фтор-6'-нитро-2'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-3-ил]окси}этил)карбамата (0,502 г).

[0078] Пример получения 20

К смешанному раствору (8S)-8-гидроксигексагидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4-диона (3,250 г), DMF (48 мл) и имидазола (3,972 г) добавляли третбутилхлордифенилсилан (10,0 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 23 часов. Реакционную жидкость выливали в воду, и полученную смесь экстрагировали с помощью $EtOAc$. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали с помощью $EtOAc$, и объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором. Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($EtOAc/MeOH$) с получением (8S,8aS)-8-{[третбутилди(фенил)силил]окси}гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4-диона (1,786 г) в виде вещества с низкой полярностью и (8S,8aR)-8-{[третбутилди(фенил)силил]окси}гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4-диона (1,164 г) в виде вещества с высокой полярностью.

[0079] Пример получения 21

К смешанной жидкости алюмогидрида лития (0,594 г) и THF (40 мл) добавляли раствор (8S,8aR)-8-{[третбутилди(фенил)силил]-окси}гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4-диона (1,164 г) в THF (10 мл), и полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 17 часов. Суспензию реакционной жидкости охлаждали до комнатной температуры, добавляли смешанную жидкость из воды (0,7 мл) и THF (7,7 мл) и 4 N водного раствора гидроксида натрия (0,7 мл), затем добавляли Na_2SO_4 , и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (8S,8aS)-октагидропирроло[1,2-а]пиразин-8-ола (0,972 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0080] Пример получения 23

К смеси 2-бром-4-фтор-1-нитро-3-(трифторметил)бензола (1,00 г), циклопентанола (380 мкл) и THF (10 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 181 мг) при охлаждении на ледяной бане в атмосфере аргона, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. При охлаждении на ледяной бане, добавляли воду, полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc, и экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением 2-бром-4-(циклопентилокси)-1-нитро-3-(трифторметил)-бензола (935 мг).

[0081] Пример получения 33

К смеси [(2S)-4-бензилпиперазин-2-ил]метанола дигидрохлорида (5,76 г), 37% водного раствора формальдегида (3,35 мл), ацетата натрия (3,38 г) и THF (60 мл) добавляли $NaBH(OAc)_3$ (8,74 г) при охлаждении на ледяной бане, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ до прекращения выделения пузырьков газа, и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. К водному слою добавляли 5 М водный раствор гидроксида натрия, и полученную смесь экстрагировали два раза диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением [(2S)-4-бензил-1-метил-пиперазин-2-ил]метанола (4,48 г).

[0082] Пример получения 34

Раствор [(2R)-4-бензил-1-метилпиперазин-2-ил]метанола (5,27 г), TEA (6,7 мл) и THF (100 мл) охлаждали на бане со смесью лед- $MeOH$, и затем медленно добавляли метансульфонилхлорид (1,96 мл). Полученную смесь перемешивали при охлаждении на ледяной бане в течение 1 часа, добавляли 40% водный раствор метиламина (40 мл), и полученную смесь затем перемешивали при $70^\circ C$ в течение 3 часов и охлаждали. Реакционную жидкость затем концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли воду и CH_2Cl_2 , и водный слой отделяли. Водный слой экстрагировали два раза с помощью CH_2Cl_2 , и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и затем концентрировали при пониженном давлении.

Полученное маслянистое вещество (4,95 г) растворяли в CH_2Cl_2 (100 мл) и добавляли дитретбутилдикарбонат (11 г) при охлаждении на ледяной бане. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли CH_2Cl_2 и воду, и водный слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 , и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (водный раствор аммиака/ $MeOH$ /хлороформ) с получением третбутил {[[(2R)-4-бензил-1-метилпиперазин-2-ил]метил}(метил)карбамата (5,92 г).

[0083] Пример получения 36

К раствору третбутил $\{[(2R)-4\text{-бензил-1-метилпиперазин-2-ил}]\text{метил}\}$ (метил)карбамата (4,92 г) и EtOH (100 мл) добавляли активированный уголь (500 мг), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Смесь фильтровали через целит, и фильтрат затем концентрировали при пониженном давлении. В полученный раствор маслянистого вещества и EtOH (100 мл) добавляли 10% Pd/C (водосодержащий, 510 мг) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат затем концентрировали при пониженном давлении с получением третбутил метил $\{[(2R)-1\text{-метилпиперазин-2-ил}]\text{метил}\}$ карбамата (3,43 г).

[0084] Пример получения 38

К смеси 1-бром-3-фтор-4-нитро-2-(трифторметил)бензола (500 мг), 2-фторфенилбороновой кислоты (316 мг), карбоната цезия (1,13 г), 1,4-диоксана (6 мл) и воды (1,7 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (142 мг). Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 30 минут при воздействии микроволнового излучения, охлаждали, затем разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением 2'-3-дифтор-4-нитро-2-(трифторметил)-1,1'-бифенила (403 мг).

[0085] Пример получения 39

Смесь третбутил метил $\{[(2R)-1\text{-метилпиперазин-2-ил}]\text{метил}\}$ -карбамата (735 мг), 2-бром-4-(2-фторфенокси)-1-нитро-3-(трифторметил)бензола (1,15 г), карбоната калия (627 мг) и 1,4-диоксана (5,75 мл) перемешивали при 110°C в течение 24 часов и охлаждали. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью EtOAc. Смесь фильтровали через целит, и фильтрат затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением третбутил $\{[(2R)-4\text{-}[3\text{-}(2\text{-фторфенокси})\text{-6-нитро-2-(трифторметил)фенил}]\text{-1-метилпиперазин-2-ил}]\text{метил}\}$ (метил)карбамата (1,31 г).

[0086] Пример получения 60

К раствору 1-бром-3-фтор-4-нитро-2-(трифторметил)бензола (2,07 г) в THF (21 мл) последовательно добавляли третбутил (2R)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (1,55 г) и TEA (1,10 мл) при охлаждении на ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали при охлаждении на ледяной бане в течение 1 часа, и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 64 часов. К реакционной смеси добавляли EtOAc и воду, и водный слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc, и объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением третбутил (2R)-4-[3-бром-6-нитро-2-(трифторметил)-фенил]-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (2,27 г) в виде твердого вещества.

[0087] Пример получения 75

К раствору третбутил (2R)-4-[3-бром-6-нитро-2-(трифтор-метил)фенил]-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (2,27 г) в CH_2Cl_2 (15,6 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (2,98 г) при охлаждении на ледяной бане, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли 10% водный раствор сульфита натрия и насыщенный водный раствор NaHCO_3 при охлаждении на ледяной бане, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Водный слой отделяли, и водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали при пониженном давлении с получением третбутил (2R)-4-[3-бром-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]-2-формилпиперазин-1-карбоксилата (2,20 г) в виде твердого вещества.

[0088] Пример получения 91

К раствору (1S,2R,5S)-5-метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил (3S)-3-фтор-2-оксопиперизин-3-карбоксилата (2,6 г) в THF (29 мл) добавляли комплекс боран-THF (0,91 М раствор в THF, 29 мл) в атмосфере аргона, и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи и охлаждали до комнатной температуры. Затем добавляли MeOH (30 мл) и 2 М хлористоводородную кислоту (30 мл), и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа, и концентрировали при пониженном давлении путем азеотропной дистилляции с толуолом. К раствору полученного остатка в NMP (52 мл) добавляли 2-бром-4-(2-фторфенокси)-1-нитро-3-(трифтор-метил)бензол (2,3 г) и карбонат калия (3 г), и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. Добавляли 2-бром-4-(2-фторфенокси)-1-нитро-3-(трифторметил)бензол (730 мг), и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. Полученную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой и солевым раствором, и затем сушили над MgSO_4 . Растворитель концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением {(3S)-3-фтор-1-[3-(2-фторфенокси)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]-пиперизин-3-ил}метанола (1,9 г).

[0089] Пример получения 92

К смеси третбутил (2R)-4-[3-бром-6-нитро-2-(трифторметил)-фенил]-2-формилпиперазин-1-карбоксилата (2,20 г), раствора 2 М метиламин/THF (4,56 мл), уксусной кислоты (522 мкл) и CH_2Cl_2 (22 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,93 г), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 , и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 , и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc+хлороформ/MeOH) с получением третбутил (2S)-4-[3-бром-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]-2-[(метиламино)метил]пиперазин-1-карбоксилата (1,91 г).

[0090] Пример получения 108

К смеси третбутил (2S)-4-[3-бром-6-нитро-2-(трифторметил)-фенил]-2-[(метиламино)метил]пиперазин-1-карбоксилата (1,91 г), DIPEA (1,97 мл) и CH_2Cl_2 (19,1 мл) медленно добавляли TFAA (1,08 мл) при охлаждении на ледяной бане, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl , полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 , используя фазовый сепаратор ISOLUTE (зарегистрированная торговая марка), и экстракт концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/ EtOAc) с получением третбутил (2R)-4-[3-бром-6-нитро-2-(трифторметил)-фенил]-2-[[метил(трифторацетил)амино]метил]пиперазин-1-карбоксилата (1,42 г) в виде твердого вещества.

[0091] Пример получения 123

К смеси третбутил (2R)-4-[2-хлор-3-(2-фторфенокси)-6-нитрофенил]-2-формилпиперазин-1-карбоксилата (859 мг), раствора 2 М метиламин/THF (1,8 мл), CH_2Cl_2 (9 мл) и уксусной кислоты (206 мкл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (760 мг), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 , полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 , используя фазовый сепаратор ISOLUTE (зарегистрированная торговая марка), и экстракт концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли CH_2Cl_2 (9 мл) и DIPEA (920 мкл), добавляли TFAA (506 мкл) при охлаждении на ледяной бане, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли DIPEA (230 мкл) и TFAA (126 мкл) при охлаждении на ледяной бане, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl , полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 , используя фазовый сепаратор ISOLUTE (зарегистрированная торговая марка), и экстракт концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/ EtOAc) и колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/хлороформ→гексан/ EtOAc) с получением третбутил (2R)-4-[2-хлор-3-(2-фторфенокси)-6-нитрофенил]-2-[[метил(трифторацетил)-амино]метил]пиперазин-1-карбоксилата (606 мг) в виде твердого вещества.

[0092] Пример получения 125

К смеси третбутил (2R)-4-[2-бром-3-(2-фторфенокси)-6-нитрофенил]-2-[[метил(трифторацетил)амино]метил]пиперазин-1-карбоксилата (0,70 г), трициклогексилфосфина (96 мг), циклопропилбороновой кислоты (0,28 г) и толуола (20 мл) добавляли водный раствор, полученный путем растворения фосфата калия (0,7 г) в воде (2 мл). После продувки реакционного сосуда аргоном, добавляли ацетат палладия (49 мг), и полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 8 часов, охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле

(гексан/EtOAc) с получением третбутил (2R)-4-[2-циклопропил-3-(2-фторфенокси)-6-нитрофенил]-2-{{метил-(трифторацетил)амино}метил}пиперазин-1-карбоксилата (0,42 г).

[0093] Пример получения 127

К раствору третбутил (2R)-4-[3-(2-хлорфенокси)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (3,33 г) в CH₂Cl₂ (15 мл) добавляли раствор 4 М HCl/1,4-диоксан (15 мл) при охлаждении на ледяной бане, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением {(2R)-4-[3-(2-хлорфенокси)-6-нитро-2-(трифторметил)-фенил]пиперазин-2-ил}метанола моногидрохлорида (3,1 г).

[0094] Пример получения 144

К смеси {(2R)-4-[3-(2-хлорфенокси)-6-нитро-2-(трифтор-метил)фенил]пиперазин-2-ил}метанола моногидрохлорида (2,93 г) и THF (80 мл) добавляли ацетат натрия (770 мг) при охлаждении на ледяной бане, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли 1H-бензотриазол-1-метанол (1,4 г), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли NaBH(OAc)₃ (2 г), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане, затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃, полученную смесь разбавляли водой и EtOAc, и два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc, и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/хлороформ/EtOAc→хлороформ/MeOH) с получением {(2R)-4-[3-(2-хлорфенокси)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]-1-метилпиперазин-2-ил}метанола (2,65 г).

[0095] Пример получения 150

К смеси третбутил (2R)-4-[2-хлор-3(2-фторфенокси)-6-нитрофенил]-2-{{метил(трифторацетил)амино}метил}пиперазин-1-карбоксилата (603 мг) и CH₂Cl₂ (6 мл) добавляли раствор 4 М HCl/1,4-диоксан (4 мл) при охлаждении на ледяной бане, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Добавляли к остатку THF (12 мл), 1H-бензотриазол-1-метанол (230 мг), ацетат натрия (130 мг), и добавляли NaBH(OAc)₃ (330 мг), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃, полученную смесь экстрагировали смешанным растворителем (хлороформ/MeOH), и органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/MeOH), и полученное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/EtOAc) с получением N-((2R)-4-[2-хлор-3-(2-фторфенокси)-6-нитрофенил]-1-метилпиперазин-2-ил)метил)-2,2,2-трифтор-N-метилацетамида (415 мг) в виде твердого вещества.

[0096] Пример получения 158

К раствору {(2R)-4-[3-(2-хлорфенокси)-6-нитро-2-(трифтор-метил)фенил]-1-

метилпиперазин-2-ил}метанола (2,65 г) и DIPEA (2,4 мл) в CH_2Cl_2 (60 мл) добавляли ангидрид метансульфоновой кислоты (1,74 г) при охлаждении на ледяной бане, и полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при этих же условиях. Добавляли ангидрид метансульфоновой кислоты (440 мг), и полученную смесь перемешивали при этих же условиях. Реакционную смесь разбавляли хлороформом и водой, и водный слой отделяли. Водный слой экстрагировали хлороформом, и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением {(2R)-4-[3-(2-хлорфенокси)-6-нитро-2-(трифторметил)-фенил]-1-метилпиперазин-2-ил}метилметансульфоната (3,18 г).

[0097] Пример получения 164

К смеси {(2R)-4-[3-(2-хлорфенокси)-6-нитро-2-(трифтор-метил)фенил]-1-метилпиперазин-2-ил}метилметансульфоната (3,18 г) и ЯМР (60 мл) добавляли фталимид калия (1,7 г), и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl , EtOAc и воду при охлаждении на ледяной бане, и водный слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc, и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением 2-({(2R)-4-[3-(2-хлорфенокси)-6-нитро-2-(трифтор-метил)фенил]-1-метилпиперазин-2-ил}метил)-1H-изоиндол-1,3-диона (1,8 г).

[0098] Пример получения 171

К раствору {(3S)-3-фтор-1-[3-(2-фторфенокси)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]пиперизин-3-ил}метанола (1,9 г) в CH_2Cl_2 (38 мл) добавляли ангидрид метансульфоновой кислоты (920 мг) и DIPEA (1,1 мл) при охлаждении на ледяной бане, и полученную смесь перемешивали в течение 1 часа. Добавляли воду, полученную смесь экстрагировали хлороформом, используя фазовый сепаратор ISOLUTE (зарегистрированная торговая марка), и экстракт концентрировали при пониженном давлении. К раствору полученного остатка в NMP (19 мл) добавляли фталимид калия (1,2 г), и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи, нагревали до 120°C и затем перемешивали в течение 2 часов. Добавляли фталимид калия (800 мг), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 7 дней. Добавляли воду и солевой раствор, полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc, и органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением 2-({(3S)-3-фтор-1-[3-(2-фторфенокси)-6-нитро-2-(три-фторметил)фенил]пиперидин-3-ил}метил)-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона (1,2 г) в виде твердого вещества.

[0099] Пример получения 173

К смешанному раствору (8S,8aR)-2-[3-(2-фторфенокси)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]октагидропирроло[1,2-a]пиазин-8-ола (0,886 г), THF (13,5 мл), бензойной кислоты (0,245 г) и трифенилфосфина (0,792 г) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,6 мл) при охлаждении на ледяной бане в атмосфере

аргона, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6,5 часов. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением смеси, содержащей в основном (8R,8aR)-2-[3-(2-фторфенокси)-6-нитро-2-(трифторметил)-фенил]октагидропирроло[1,2-а]пиазин-8-ила бензоат (1,648 г).

[0100] Пример получения 174

К смешанному раствору смеси, содержащей в основном (8R,8aR)-2-[3-(2-фторфенокси)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]октагидро-пирроло[1,2-а]пиазин-8-ила бензоат (1,648 г) и MeOH (20 мл), добавляли карбонат калия (1,396 г), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением (8R,8aR)-2-[3-(2-фторфенокси)-6-нитро-2-(трифтор-метил)фенил]октагидропирроло[1,2-а]пиазин-8-ол (0,631 г) в виде твердого вещества.

[0101] Пример получения 175

К смешанному раствору (8S,8aS)-2-[3-(2-фторфенокси)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]октагидропирроло[1,2-а]пиазин-8-ола (0,922 г), THF (15 мл), фталимида (0,322 г) и трифенилфосфина (0,824 г) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,62 мл) при охлаждении на ледяной бане в атмосфере аргона, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Реакционную жидкость выливали в воду, и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали с помощью EtOAc, и объединенные органические слои промывали солевым раствором. Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением смеси, содержащей в основном 2-{(8R,8aS)-2-[3-(2-фторфенокси)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]-октагидропирроло[1,2-а]пиазин-8-ил}-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион (1,480 г).

[0102] Пример получения 179

К смеси 1-{(3S)-1-[3-(2-фторфенокси)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-ил}метанамина (0,70 г), метоксиуксусной кислоты (0,18 г), DIPEA (0,62 мл) и DMF (10 мл) добавляли NATU (0,96 г), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали три раза с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением N-((3S)-1-[3-(2-фтор-фенокси)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-

3-ил}метил)-2-метоксиацетамида (0,70 г).

[0103] Пример получения 180

К смеси N-({(3S)-1-[3-(2-фторфенокси)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-ил}метил)-2-метоксиацетамида (0,50 г) и THF (10 мл) добавляли медленно комплекс боран-THF (1 М раствор в THF, 3 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при охлаждении на ледяной бане. Реакцию прерывали с помощью MeOH, и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением N-({(3S)-1-[3-(2-фторфенокси)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-ил}метил)-2-метоксиэтан-1-амин (0,30 г), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

[0104] Пример получения 181

К смеси 2-({(3S)-3-фтор-1-[3-(2-фторфенокси)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-ил}метил)-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона (1,2 г) и MeOH (12 мл) добавляли моногидрат гидразина (520 мкл), и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали хлороформом, используя фазовый сепаратор ISOLUTE (зарегистрированная торговая марка), и экстракт концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/MeOH) с получением 1-{{(3R)-3-фтор-1-[3-(2-фторфенокси)-6-нитро-2-(трифторметил)-фенил]пиперидин-3-ил}метанамина(270 мг).

[0105] Пример получения 186

К раствору 1-{{(3R)-3-фтор-1-[3-(2-фторфенокси)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-ил}метанамина (270 мг) в DMF (2,7 мл) добавляли дитретбутилдикарбонат (270 мг) и DIPEA (210 мкл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли воду, полученную смесь экстрагировали два раза с помощью EtOAc, и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением третбутил {{(3R)-3-фтор-1-[3-(2-фторфенокси)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-ил}метил}карбамата (310 мг).

[0106] Пример получения 193

К смеси 2-({(2R)-4-[3-(2-хлорфенокси)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]-1-метилпиперазин-2-ил}метил)-1H-изоиндол-1,3-диона (1,8 г) и MeOH (20 мл) добавляли моногидрат гидразина (0,8 мл), и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов, и охлаждали до комнатной температуры. Затем нерастворимые вещества отделяли фильтрацией, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К смеси остатка с DMF (40 мл) и DIPEA (1,6 мл) добавляли дитретбутилдикарбонат (2 г), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли воду и EtOAc, и водный слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc, и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, и концентрировали при

пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением третбутил ((2S)-4-[3-(2-хлорфенокси)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]-1-метилпиперазин-2-ил}метил)карбамата (1,60 г).

[0107] Пример получения 201

К смеси N-((2R)-4-[3-бром-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]-пиперазин-2-ил}метил)-2,2,2-трифтор-N-метил-ацетамида моногидро-хлорида (1,27 г), ацетата натрия (295 мг), 1H-бензотриазол-1-метанола (536 мг) и THF (25,4 мл) добавляли NaBH(OAc)₃ (762 мг), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли EtOAc и воду, и водный слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc, и объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением N-((2R)-4-[3-бром-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]-1-метилпиперазин-2-ил}метил)-2,2,2-трифтор-N-метилацетамида (1,40 г) в виде твердого вещества.

[0108] Пример получения 210

К смеси N-((2R)-4-[3-бром-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]-1-метилпиперазин-2-ил}метил)-2,2,2-трифтор-N-метилацетамида (1,0 г), MeOH (10 мл) и воды (3,4 мл) добавляли карбонат калия (700 мг), и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов и охлаждали до комнатной температуры. Затем добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl, и полученную смесь перемешивали в течение 5 минут. Добавляли хлороформ и воду, и полученную смесь экстрагировали, используя фазовый сепаратор ISOLUTE (зарегистрированная торговая марка). Экстракт сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в THF (10 мл), добавляли дитретбутилдикарбонат (530 мг) и TEA (420 мкл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли EtOAc и воду, и водный слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc, и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением третбутил ((2R)-4-[3-бром-6-нитро-2-(трифторметил)-фенил]-1-метилпиперазин-2-ил}метил)(метил)карбамата (720 мг).

[0109] Пример получения 211

К смеси третбутил ((2R)-4-[3-бром-6-нитро-2-(трифтор-метил)фенил]-1-метилпиперазин-2-ил}метил)(метил)карбамата (490 мг), 1-циклопентенилбороновой кислоты (130 мг), карбоната калия (260 мг), 1,4-диоксана (10 мл) и воды (1 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (110 мг), и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 часов при воздействии микроволнового излучения, и охлаждали до комнатной температуры. Затем добавляли EtOAc и воду, полученную смесь перемешивали в течение 5 минут, и водный

слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением третбутил ((2R)-4-[3-(циклопента-1-ен-1-ил)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]-1-метилпиперазин-2-ил)-метил(метил)карбамата (420 мг).

[0110] Пример получения 214

К смешанному раствору 4-[3-(циклобутилокси)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразола (2,594 г) и CH₂Cl₂ (30 мл) добавляли TFA (15 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃, и полученную смесь экстрагировали два раза с помощью CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением 4-[3-(циклобутилокси)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]-1H-пиразола (1,907 г) в виде твердого вещества.

[0111] Пример получения 215

К смешанному раствору 4-[3-(циклобутилокси)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]-1H-пиразола (0,840 г), третбутил (3-бром-пропил)карбамата (0,732 г) и DMF (14 мл) добавляли карбонат цезия (1,254 г), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную жидкость выливали в воду, и полученную смесь экстрагировали два раза с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением третбутил (3-{4-[3-(циклобутилокси)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]-1H-пиразол-1-ил}пропил)карбамата (0,831 г) в виде твердого вещества.

[0112] Пример получения 216

К смешанному раствору третбутил {(8R,8aS)-2-[3-(2-фтор-фенокси)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]октагидропирроло[1,2-a]-пиразин-8-ил}карбамата (0,200 г) и DMF (2,5 мл) добавляли гидрид натрия (55% дисперсия в масле, 0,019 г) при охлаждении на ледяной бане в атмосфере аргона, и полученную смесь перемешивали в течение 40 минут при охлаждении на ледяной бане. К реакционной смеси добавляли метилйодид (35 мкл) при охлаждении на ледяной бане, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Реакционную жидкость выливали в воду, полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc, и органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением третбутил {(8R,8aS)-2-[3-(2-фторфенокси)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]октагидропирроло-[1,2-a]пиразин-8-ил}(метил)карбамата (0,131 г).

[0113] Пример получения 222

К раствору этил 5-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата (841 мг) в MeCN (20 мл) добавляли карбонат цезия (1,78 г), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли 3,4,6-трихлорпиридазин (1 г), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через целит для удаления нерастворимых веществ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан/хлороформ) с получением этил 1-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата (1,37 г) в виде твердого вещества.

[0114] Пример получения 225

К раствору этил 1-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата (1,37 г) в THF/EtOH (1/1, 30 мл) добавляли TEA (1,3 мл) и комплекс палладия с этилендиамином на активированном угле (3,5-6,5% Pd, 137 мг), и полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 3 часов. Нерастворимые вещества удаляли фильтрацией через целит, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества. Это твердое вещество разбавляли хлороформом и водой, и два слоя затем разделяли. Водный слой экстрагировали хлороформом, и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/хлороформ) с получением этил 5-метил-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (521 мг) в виде твердого вещества.

[0115] Пример получения 228

К смеси этил 5-метил-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (521 мг) и THF/EtOH (1/1, 30 мл) добавляли 1 М водный раствор гидроксида натрия (10 мл) при охлаждении на ледяной бане, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Добавляли 1 М хлористоводородную кислоту (10 мл) при охлаждении на ледяной бане, и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой, и получали фильтрацией осажденное твердое вещество, которое сушили при пониженном давлении с получением 5-метил-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (395 мг) в виде твердого вещества.

[0116] Пример получения 231

К смеси N-циклопропил-2,2,2-трифтор-N-((2R)-4-[3-(2-фтор-фенокси)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]пиперазин-2-ил)метил)-ацетамида моногидрохлорида (390 мг), DIPEA (342 мкл) и DMF (4 мл) добавляли метилйодид (124 мкл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли EtOAc и воду, и водный слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc, и объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением N-циклопропил-2,2,2-трифтор-N-((2R)-4-[3-(2-

фторфенокси)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]-1-метил-пиперазин-2-ил}метил)ацетамида (143 мг).

[0117] Пример получения 232

К раствору третбутил ((2R)-4-[3-(2-фторфенокси)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]-1-метилпиперазин-2-ил}метил)(метил)-карбамата (3,41 г) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли раствор NH₄Cl (3,36 г) в воде (25 мл), затем добавляли порошок цинка (4,11 г) при охлаждении на ледяной бане, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды, и затем фильтровали через целит. Водный слой фильтрата отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc, и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением третбутил ((2R)-4-[6-амино-3-(2-фторфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-метилпиперазин-2-ил}метил)(метил)карбамата (3,32 г).

[0118] Пример получения 293

К третбутил ((2R)-4-[3-(циклопента-1-ен-1-ил)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]-1-метилпиперазин-2-ил}метил)(метил)-карбамату (420 мг), NH₄Cl (450 мг), 1,4-диоксану (4,2 мл) и воде (1,7 мл) добавляли порошок цинка (550 мг), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и разбавляли хлороформом. Водный слой отделяли, используя фазовый сепаратор ISOLUTE (зарегистрированная торговая марка). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (8,4 мл), добавляли 10% Pd/C (50% содержания воды, 180 мг), и полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода (0,3 МПа) при комнатной температуре в течение 8 часов. Нерастворимые вещества удаляли фильтрацией через целит, и фильтрат затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (8,4 мл), добавляли 10% Pd/C (50% содержания воды, 360 мг), и полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода (0,3 МПа) при комнатной температуре в течение 48 часов. Нерастворимые вещества удаляли фильтрацией через целит, и фильтрат затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/MeOH) с получением третбутил ((2R)-4-[6-амино-3-циклопентил-2-(трифторметил)фенил]-1-метилпиперазин-2-ил}метил)(метил)карбамата (320 мг) в виде твердого вещества.

[0119] Пример получения 294

К смеси третбутил ((2R)-4-[6-амино-3-(2-фторфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-метилпиперазин-2-ил}метил)(метил)-карбамата (3,22 г), 1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (1,43 г), DIPEA (3,3 мл) и DMF (50 мл) добавляли NATU (3,58 г). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов и охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли хлороформ и воду, и водный слой отделяли. Водный слой экстрагировали хлороформом, и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/MeOH) с получением третбутил

{{(2R)-4-[3-(2-фтор-фенокси)-6-{{1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбонил}амино}}-2-(трифторметил)фенил]-1-метилпиперазин-2-ил}метил}(метил)-карбамата (4,35 г).

[0120] Пример получения 403

К смеси N-{3-хлор-2-[(3R)-3-{{[(3,4-диметоксифенил)метил]-трифторацетил}амино}метил]-4-метилпиперазин-1-ил]-4-(2-фтор-фенокси)фенил}-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (0,27 г) и MeOH (10 мл) добавляли водный раствор, полученный растворением карбоната калия (0,24 г) в воде (2 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью EtOAc и промывали три раза водой. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH) с получением N-{3-хлор-2-[(3S)-3-{{[(3,4-диметоксифенил)метил]амино}метил]-4-метилпиперазин-1-ил]-4-(2-фторфенокси)фенил}-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (0,16 г) в виде твердого вещества.

[0121] Пример получения 404

К смешанному раствору (2R)-2-{[метил(трифторацетил)амино]-метил}-4-[3-фенокси-6-{{2-(пиридазин-4-ил)-1,3-оксазол-4-карбонил}амино}}-2-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (0,414 г) и CH₂Cl₂ (2 мл) добавляли TFA (1 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃, и полученную смесь экстрагировали с помощью CH₂Cl₂. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH) с получением N-{2-[(3R)-3-{{метил(трифторацетил)амино}метил}-пиперазин-1-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид (0,333 г).

[0122] Пример получения 405

К смешанному раствору N-{2-[(3R)-3-{{метил(трифторацетил)-амино}метил}пиперазин-1-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид (0,318 г), CH₂Cl₂ (5 мл) и 37% водного раствора формальдегида (0,2 мл) добавляли NaBH(OAc)₃ (0,156 г), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную жидкость выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃, и полученную смесь экстрагировали с помощью CH₂Cl₂. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH) с получением N-{2-[(3R)-4-метил-3-{{метил(трифторацетил)амино}метил}-пиперазин-1-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид (0,287 г).

[0123] Соединения, приведенные ниже в таблице 4, получали таким же способом, как в описанных выше методах получения в примерах получения. В таблице 4 ниже

представлены структуры соединений из каждого примера получения, а в таблице 5 приведены методы получения соединений из каждого примера получения и физико-химические данные. Эти соединения могут быть легко получены путем использования приведенных выше методов получения из примеров получения, путем использования методов, хорошо известных специалистам в данной области, или путем использования подвергнутых модифицированию упомянутых выше методов.

[0124] Пример 1

К смеси третбутил $\{((3S)-1-[6-\{[1-(2,2-дифторэтил)-1H-пирозол-3-карбонил]амино\}-3-(2-фторфенокси)-2-(трифторметил)-фенил]пиперидин-3-ил\}метил\}$ карбамата (275 мг) и CH_2Cl_2 (3 мл) добавляли TFA (330 мкл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли смешанный растворитель (хлороформ/MeOH) и насыщенный водный раствор $NaHCO_3$, и органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/MeOH/водный раствор аммиака). Полученное вещество растворяли в EtOAc (3 мл), добавляли раствор 4 M HCl/EtOAc (500 мкл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отверждали и промывали изопропиловым эфиром, и затем сушили при пониженном давлении с получением N-{2-[(3S)-3-(аминометил)пиперазин-1-ил]-4-(2-фторфенокси)-3-(трифторметил)-фенил}-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пирозол-3-карбоксамид моногидрохлорида (210 мг) в виде твердого вещества.

[0125] Пример 22

К смеси N-[4-(2-фторфенокси)-2-[(3R)-4-метил-3-{[метил(трифторацетил)амино]метил}пиперазин-1-ил]-3-(трифторметил)-фенил]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид (190 мг), воды (630 мкл) и MeOH (2 мл) добавляли карбонат калия (78 мг), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли воду, насыщенный водный раствор NH_4Cl и хлороформ, и водный слой отделяли. Водный слой экстрагировали смешанным растворителем (хлороформ/MeOH), и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/MeOH/водный раствор аммиака). Полученное вещество растворяли в EtOAc (2 мл), добавляли раствор 4 M HCl/EtOAc (350 мкл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали диэтиловым эфиром и сушили при пониженном давлении с получением N-[4-(2-фторфенокси)-2-[(3S)-4-метил-3-[(метиламино)метил]пиперазин-1-ил]-3-(трифторметил)-фенил]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид тригидро-хлорида (131 мг) в виде твердого вещества.

[0126] Пример 29

К смеси третбутил $\{((2R)-4-[3-(2-фторфенокси)-6-\{[1-(пиридазин-4-ил)-1H-$

пирозол-3-карбонил]амино}-2-(трифторметил)-фенил]-1-метилпиперазин-2-ил}метил)(метил)карбамата (4,3 г) и CH_2Cl_2 (40 мл) добавляли TFA (10 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении, и остаток подщелачивали путем добавления воды, хлороформа и NaHCO_3 . Разделяли фазы в делительной воронке, водный слой экстрагировали хлороформом, и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/MeOH/водный раствор аммиака). Полученное аморфное вещество промывали с помощью EtOAc/гексан с получением N-[4-(2-фторфенокси)-2-((3S)-4-метил-3-[(метиламино)метил]пиперазин-1-ил)-3-(трифторметил)-фенил]-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пирозол-3-карбоксамид (2,62 г) в виде твердого вещества.

[0127] Пример 86

К смеси N-{3-хлор-4-(2-фторфенокси)-2-((3R)-4-метил-3-[[метил(трифторацетил)амино]метил]пиперазин-1-ил]фенил}-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пирозол-3-карбоксамид (159 мг), MeOH (1,5 мл) и воды (0,5 мл) добавляли карбонат калия (68 мг), и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов, и охлаждали. Затем добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl , полученную смесь экстрагировали смешанным растворителем (хлороформ/MeOH), и органический слой сушили над MgSO_4 , и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/MeOH/водный раствор аммиака) с получением N-[3-хлор-4-(2-фторфенокси)-2-((3S)-4-метил-3-[(метиламино)метил]пиперазин-1-ил]фенил]-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пирозол-3-карбоксамид (106 мг) в виде твердого вещества.

[0128] Пример 109

К смеси третбутил ((3S)-1-[6-амино-3-фенокси-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-ил}метил)карбамата (14,0 мг), 1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пирозол-3-карбоновой кислоты (7,3 мг), DIPEA (20,5 мкл) и DMF (600 мкл) добавляли NATU (17,1 мг) и DMF (100 мкл), и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи, и охлаждали. Затем добавляли хлороформ и воду, органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали методом LC-MS (водный раствор муравьиной кислоты/MeOH). Полученное вещество растворяли в CH_2Cl_2 (250 мкл), добавляли раствор 4 М HCl/1,4-диоксан (250 мкл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли смешанный растворитель (хлороформ/MeOH) и насыщенный водный раствор NaHCO_3 , и органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении с получением N-{2-[(3S)-3-(аминометил)-пиперидин-1-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пирозол-3-карбоксамид (6,9 мг).

[0129] Пример 112

К смеси N-{3-хлор-2-[(3S)-3-(((3,4-диметоксифенил)метил)-амино)метил]-4-

метилпиперазин-1-ил]-4-(2-фторфенокси)фенил}-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (0,15 г) и TFA (1 мл) добавляли трифторметансульфоновую кислоту (1 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, и при 60°C в течение 4 часов, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной HPLC с получением N-{2-[(3S)-3-(аминометил)-4-метилпиперазин-1-ил]-3-хлор-4-(2-фторфенокси)фенил}-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (31 мг) в виде твердого вещества.

[0130] Пример 113

К смешанному раствору N-[4-(циклобутилокси)-2-{2-[2-(метиламино)этокси]пиридин-4-ил}-3-(трифторметил)фенил]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид (0,110 г), CH₂Cl₂ (2 мл) 37% водного раствора формальдегида (81 мкл) добавляли NaBH(OAc)₃ (0,064 г), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную жидкость выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃, и полученную смесь экстрагировали с помощью CH₂Cl₂. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали с помощью CH₂Cl₂, и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH) с получением N-[4-(циклобутилокси)-2-{2-[2-(диметил-амино)этокси]пиридин-4-ил}-3-(трифторметил)фенил]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид (0,098 г) в виде твердого вещества.

[0131] Пример 122

N-[4-(2-Фторфенокси)-2-{(3S)-4-метил-3-[(метиламино)метил]-пиперазин-1-ил}-3-(трифторметил)фенил]-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (5 г) растворяли в EtOH (50 мл) при 80°C, добавляли янтарную кислоту (1,06 г) и воду (2,5 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Осажденное вещество выделяли фильтрацией и сушили при пониженном давлении с получением твердого вещества (5,50 г). Смесь полученного твердого вещества (5,45 г), EtOH (40 мл) и воды (4 мл) перемешивали при 70°C с получением раствора, и этот раствор затем перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Выделяли осажденное вещество фильтрацией и сушили при пониженном давлении при 40°C в течение 2 дней с получением N-[4-(2-фторфенокси)-2-{(3S)-4-метил-3-[(метиламино)метил]пиперазин-1-ил}-3-(трифторметил)фенил]-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид монобутандиоата (4,36 г) в виде кристаллов.

[0132] Пример 123

Янтарную кислоту (34 мг) добавляли к смеси N-[4-(2-фтор-фенокси)-2-{(3R)-4-метил-3-[(метиламино)метил]пиперазин-1-ил}-3-(трифторметил)фенил]-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (150 мг) и EtOH (2 мл), добавляли воду (100 мкл) при 70°C, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли MeCN (10 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов.

Осажденное вещество выделяли фильтрацией и сушили при пониженном давлении с получением N-[4-(2-фторфенокси)-2-((3R)-4-метил-3-((метиламино)метил)пиперазин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид монобутандиоата (165 мг) в виде кристаллов.

[0133] Пример 126

Янтарную кислоту (22 мг) добавляли к смеси N-{2-[(3R)-3-(аминометил)-3-фторпиперидин-1-ил]-4-(2-фторфенокси)-3-(трифтор-метил)фенил}-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (100 мг) и EtOH (1 мл), добавляли воду (50 мкл) при 70°C, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Осажденное твердое вещество выделяли фильтрацией и сушили при пониженном давлении с получением N-{2-[(3R)-3-(аминометил)-3-фторпиперидин-1-ил]-4-(2-фторфенокси)-3-(трифторметил)фенил}-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид монобутандиоата (77 мг) в виде кристаллов.

[0134] Соединения, приведенные ниже в таблице 6, получали таким же способом, как в описанных выше методах получения в примерах. В таблице 6 ниже представлены структуры соединений из каждого примера, а в таблице 7 приведены методы получения соединений из каждого примера и физико-химические данные. Эти соединения могут быть легко получены путем использования приведенных выше методов получения из примеров, путем использования методов, хорошо известных специалистам в данной области, или путем использования подвергнутых модифицированию упомянутых выше методов.

[0135] В таблицах ниже, могут использоваться следующие условные сокращенные обозначения.

PEx: номер примера получения

Ex: номер примера

PSyn: метод получения соединения из примера получения (номер PSyn в столбце таблицы указывает, что данное соединение было получено тем же самым методом, что и метод для соединения из примера получения, чей номер является таким же, что и номер PSyn в столбце таблицы, и с использованием соответствующих исходных материалов; например, соединение с номером PSyn в столбце таблицы, являющимся 1, получали тем же самым методом, что и метод для соединения из примера получения 1).

Syn: метод получения соединения из примера (номер Syn в столбце таблицы указывает, что данное соединение было получено тем же самым методом, что и метод для соединения из примера, чей номер является таким же, что и номер Syn в столбце таблицы, и с использованием соответствующих исходных материалов; и, например, соединение с номером Syn в столбце таблицы, являющимся 1, получали тем же самым методом, что и метод для соединения из примера 1).

Str: химическая структурная формула

DAT: физико-химические данные

ESI+: величина отношения m/z в масс-спектрометрическом анализе (метод

ионизации ESI, $[M+H]^+$ или $[M+Na]^+$, если не указано иное)

ESI-: величина отношения m/z в масс-спектрометрическом анализе (метод ионизации ESI, $[M-H]^-$, если не указано иное)

ЯМР DMSO-d6 (400 МГц) или ЯМР DMSO-d6 (500 МГц): δ величина химического сдвига (ppm) в 1H -ЯМР в DMSO-d6

ЯМР $CDCl_3$ (400 МГц) или ЯМР $CDCl_3$ (500 МГц): δ величина химического сдвига (ppm) в 1H -ЯМР в $CDCl_3$

с: синглет (спектр)

д: дуплет (спектр)

т: триплет (спектр)

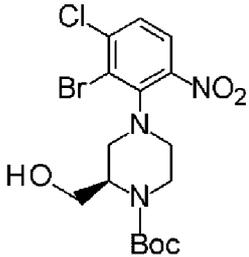
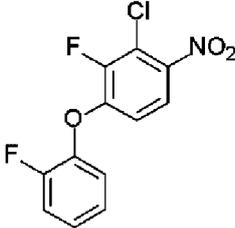
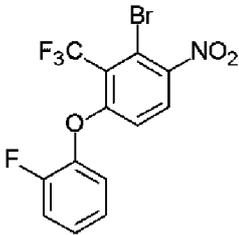
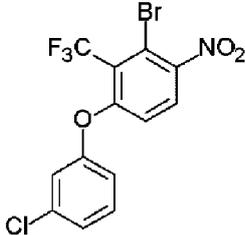
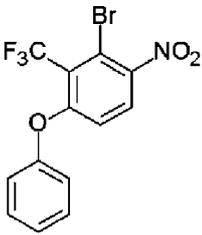
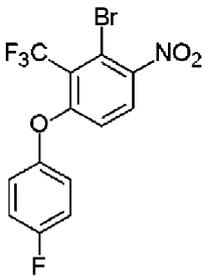
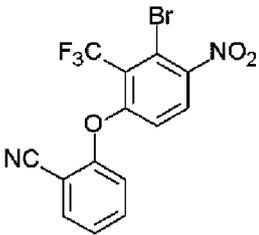
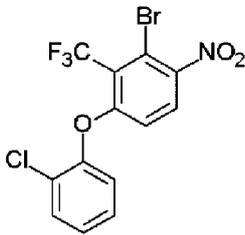
м: мультиплет (спектр)

уш: уширенный (спектр)

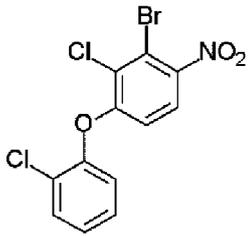
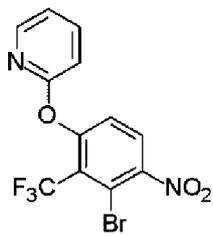
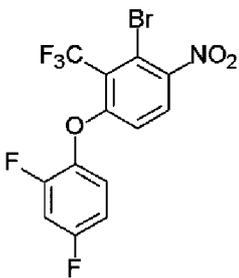
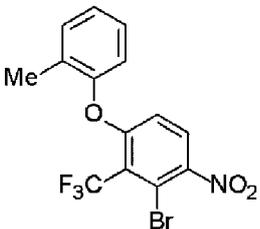
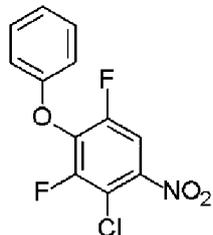
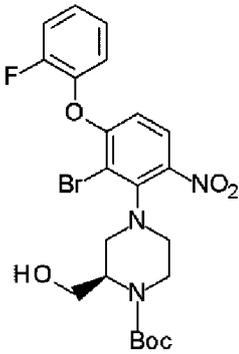
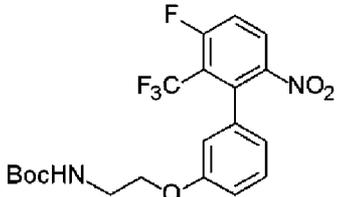
дд: двойной дуплет (спектр)

[0136] Если не указано иное, то соединение является оптическим изомером, имеющим абсолютную стерическую конформацию, описанную в химической структурной формуле. В структурной формуле, HCl указывает на то, что данное соединение является моногидрохлоридом, 2HCl указывает на то, что данное соединение является дигидрохлоридом, и 3HCl указывает на то, что данное соединение является тригидрохлоридом.

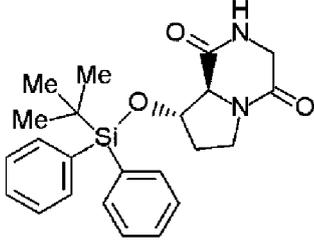
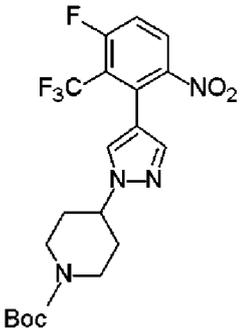
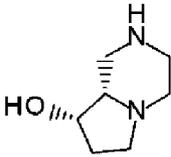
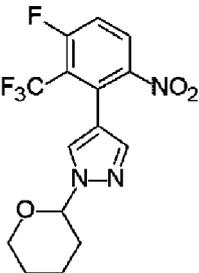
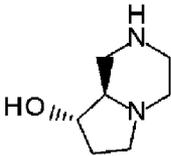
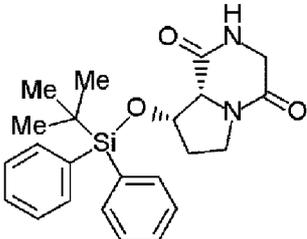
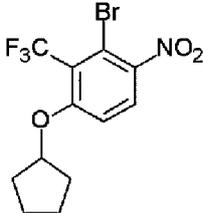
[0137] [Таблица 4-1]

PEx	Str	PEx	Str
1		5	
2		6	
3		7	
4		8	

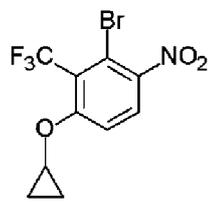
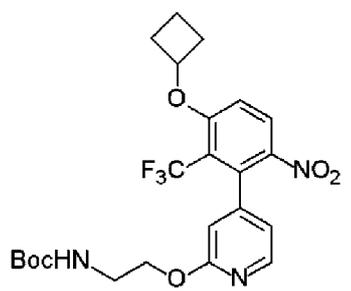
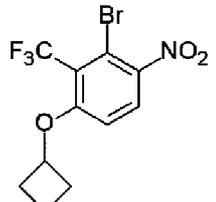
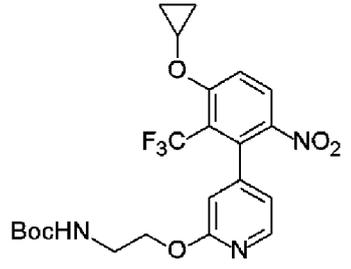
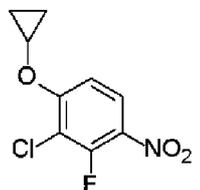
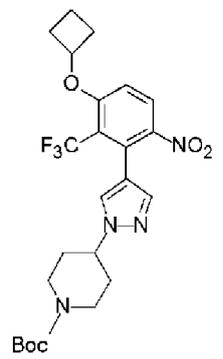
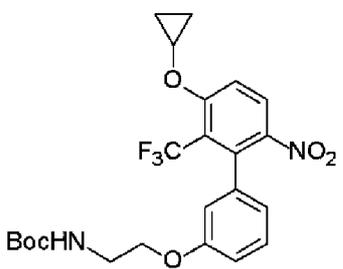
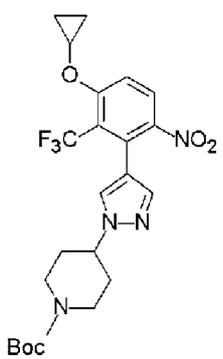
[Таблица 4-2]

PEX	Str	PEX	Str
9		13	
10		14	
11		15	
12		16	

[Таблица 4-3]

PEx	Str	PEx	Str
17		22	
18		21	
19		22	
20-1		23	

[Таблица 4-4]

PEx	Str	PEx	Str
24		28	
25		29	
26		30	
27		31	

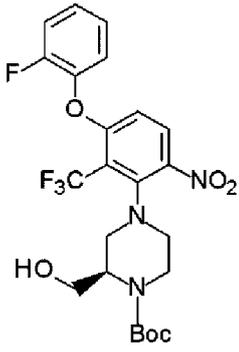
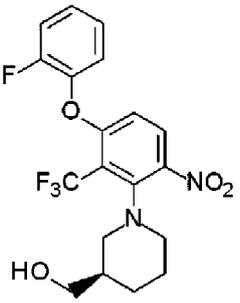
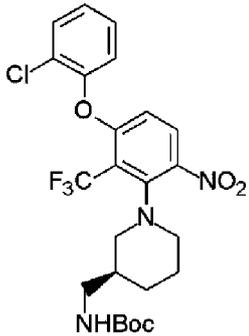
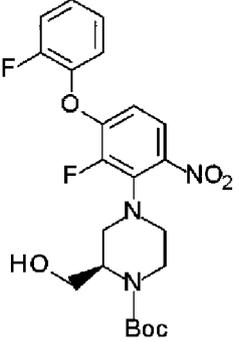
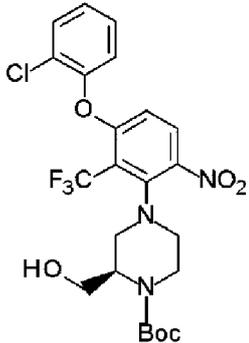
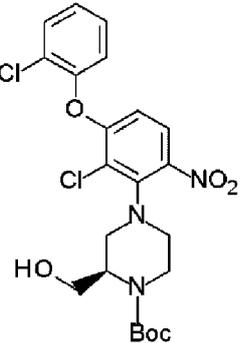
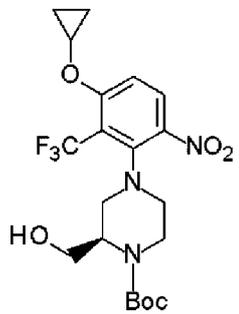
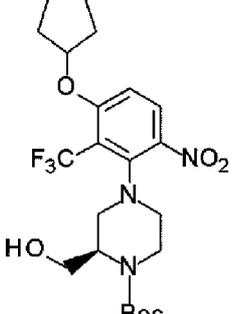
[Таблица 4-5]

PEX	Str	PEX	Str
32		36	
33		37	
34		38	
35		39	

[Таблица 4-6]

PEx	Str	PEx	Str
40		44	
41		45	
42		46	
43		47	

[Таблица 4-7]

PEx	Str	PEx	Str
48		52	
49		53	
50		54	
51		55	

[Таблица 4-8]

PEx	Str	PEx	Str
56		60	
57		61	
58		62	
59		63	

[Таблица 4-9]

PEx	Str	PEx	Str
64		68	
65		69	
66		70	
67		71	

[Таблица 4-10]

PEx	Str	PEx	Str
72		76	
73		77	
74		78	
75		79	

[Таблица 4-11]

PEx	Str	PEx	Str
80		84	
81		85	
82		86	
83		87	

[Таблица 4-12]

PEX	Str	PEX	Str
88		92	
89		93	
90		94	
91		95	

[Таблица 4-13]

PEx	Str	PEx	Str
96		100	
97		101	
98		102	
99		103	

[Таблица 4-14]

PEX	Str	PEX	Str
104		108	
105		109	
106		110	
107		111	

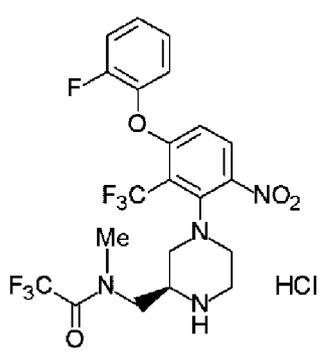
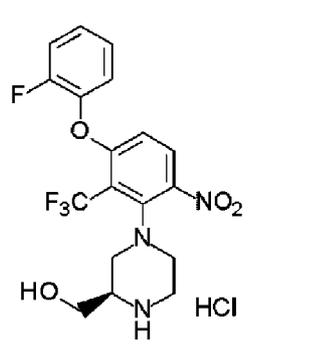
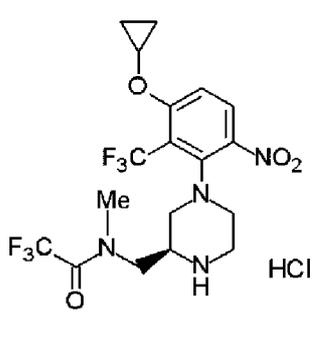
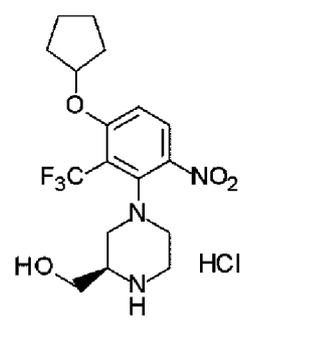
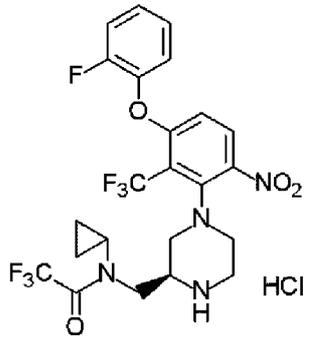
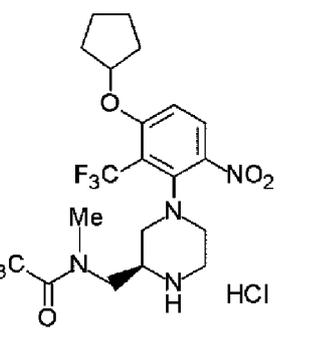
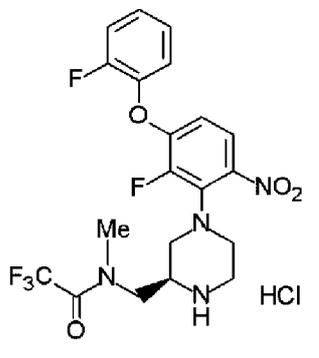
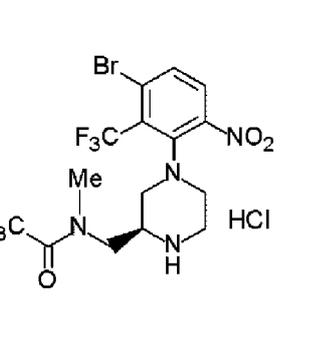
[Таблица 4-15]

PEx	Str	PEx	Str
112		116	
113		117	
114		118	
115		119	

[Таблица 4-16]

PEX	Str	PEX	Str
120		124	
121		125	
122		126	
123		127	

[Таблица 4-17]

PEx	Str	PEx	Str
128		132	
129		133	
130		134	
131		135	

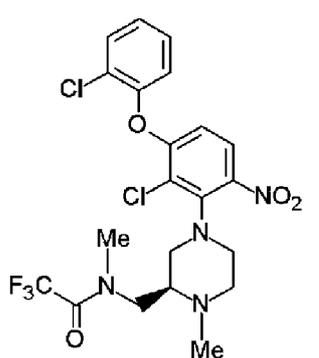
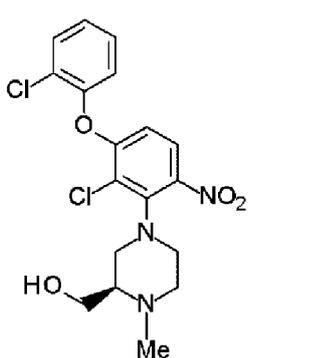
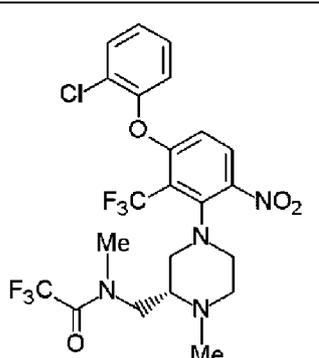
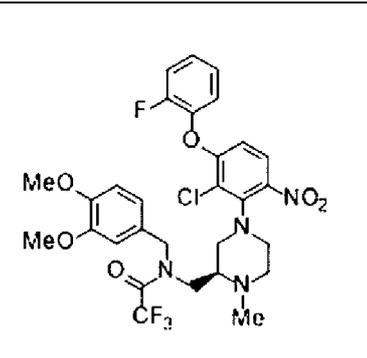
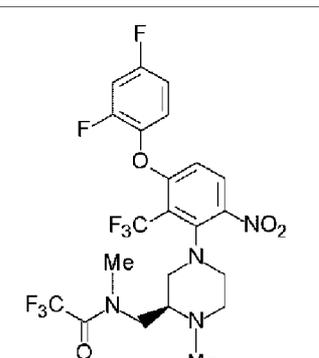
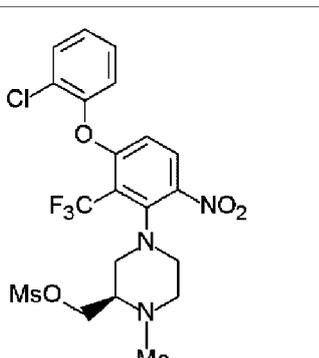
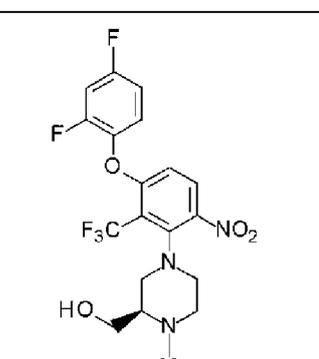
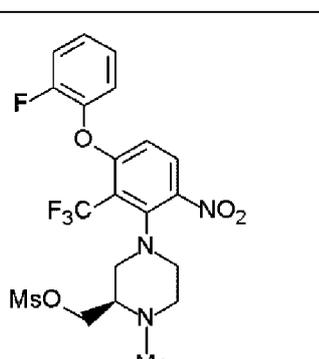
[Таблица 4-18]

PEx	Str	PEx	Str
136		140	
137		141	
138		142	
139		143	

[Таблица 4-19]

PEx	Str	PEx	Str
144		148	
145		149	
146		150	
147		151	

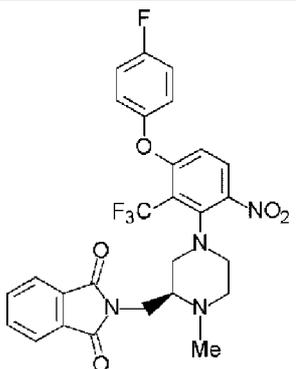
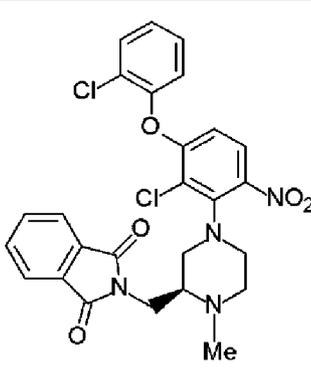
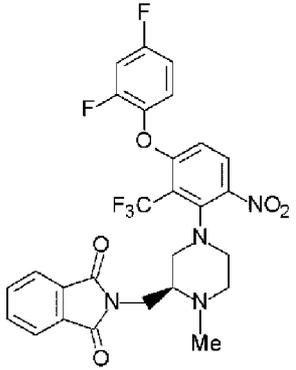
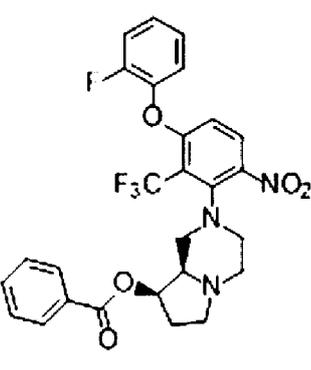
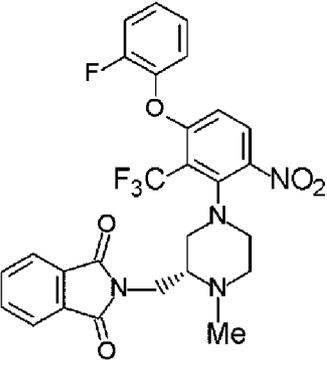
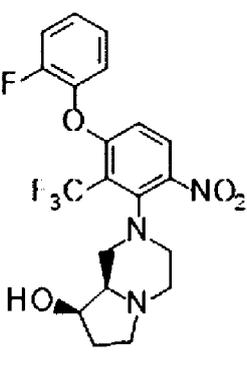
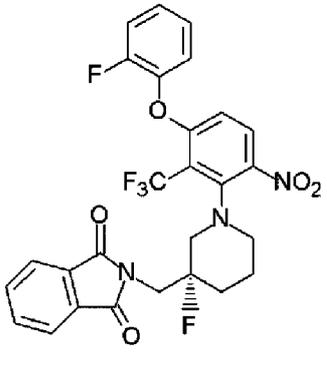
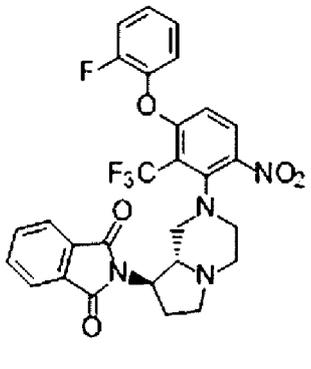
[Таблица 4-20]

PEx	Str	PEx	Str
152		156	
153		157	
154		158	
155		159	

[Таблица 4-21]

PEX	Str	PEX	Str
160		164	
161		165	
162		166	
163		167	

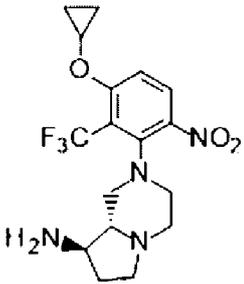
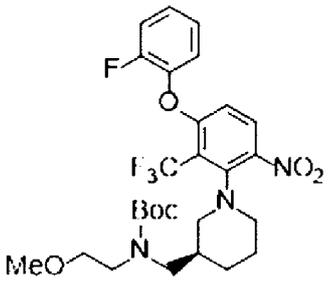
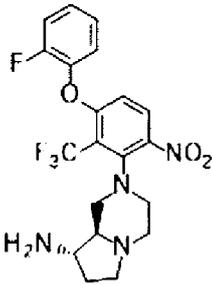
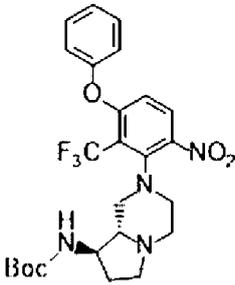
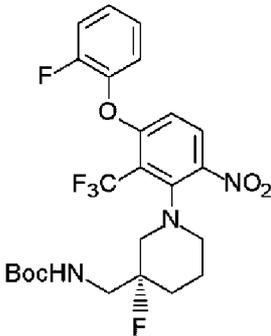
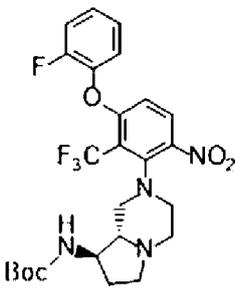
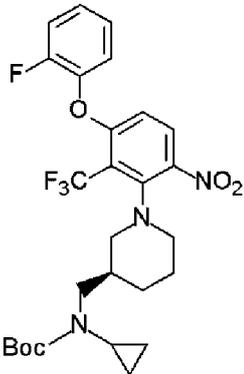
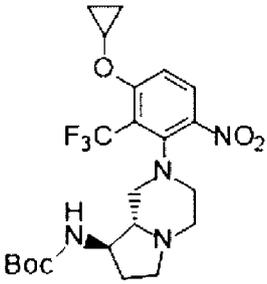
[Таблица 4-22]

PEx	Str	PEx	Str
168		172	
169		173	
170		174	
171		175	

[Таблица 4-23]

PEx	Str	PEx	Str
176		180	
177		181	
178		182	
179		183	

[Таблица 4-24]

PEx	Str	PEx	Str
184		188	
185		189	
186		190	
187		191	

[Таблица 4-25]

PEX	Str	PEX	Str
192		196	
193		197	
194		198	
195		199	

[Таблица 4-26]

PEx	Str	PEx	Str
200		204	
201		205	
202		206	
203		207	

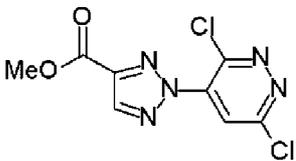
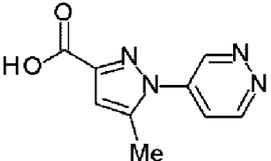
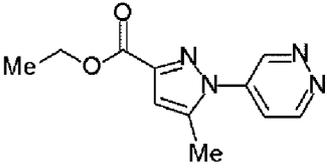
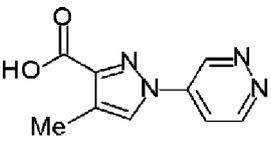
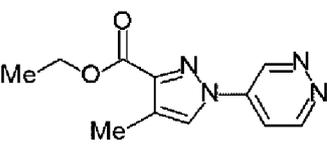
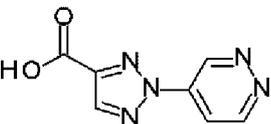
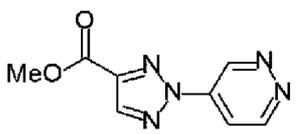
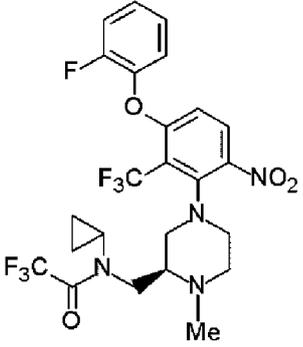
[Таблица 4-27]

PEX	Str	PEX	Str
208		212	
209		213	
210		214	
211		215	

[Таблица 4-28]

PEx	Str	PEx	Str
216		220	
217		221	
218		222	
219		223	

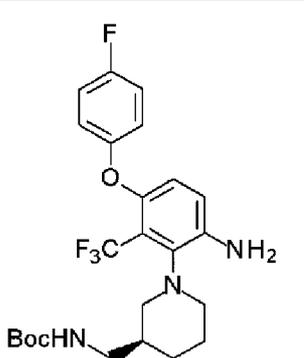
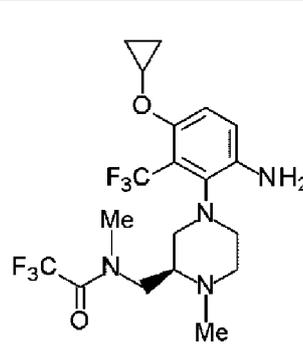
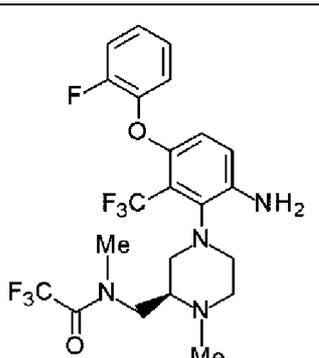
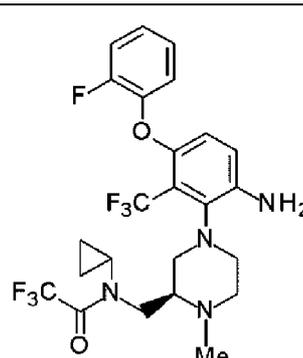
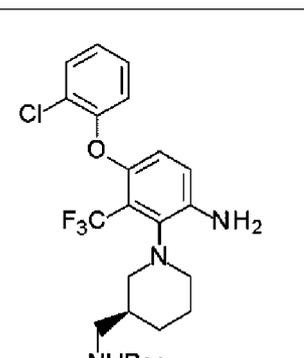
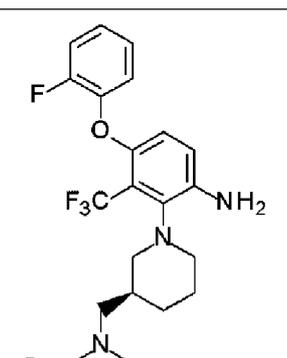
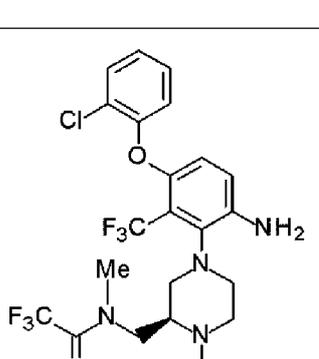
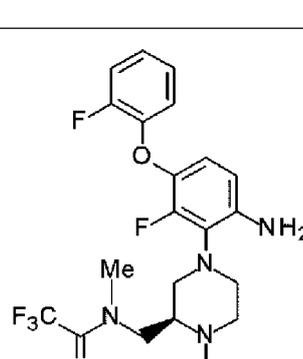
[Таблица 4-29]

PEx	Str	PEx	Str
224		228	
225		229	
226		230	
227		231	

[Таблица 4-30]

PEx	Str	PEx	Str
232		236	
233		237	
234		238	
235		239	

[Таблица 4-31]

PEX	Str	PEX	Str
240		244	
241		245	
242		246	
243		247	

[Таблица 4-32]

PEX	Str	PEX	Str
248		252	
249		253	
250		254	
251		255	

[Таблица 4-33]

PEX	Str	PEX	Str
256		260	
257		261	
258		262	
259		263	

[Таблица 4-34]

PEx	Str	PEx	Str
264		268	
265		269	
266		270	
267		271	

[Таблица 4-35]

PEX	Str	PEX	Str
272		276	
273		277	
274		278	
275		279	

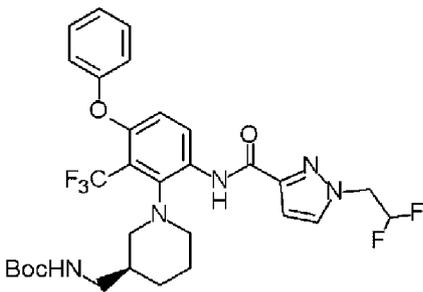
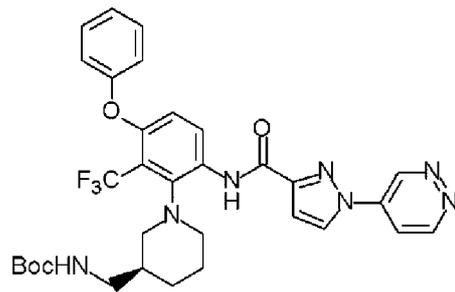
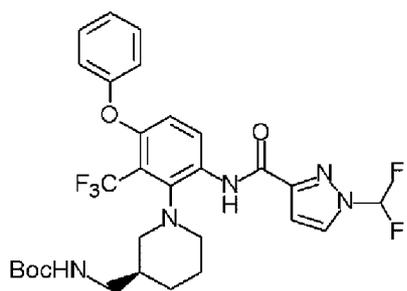
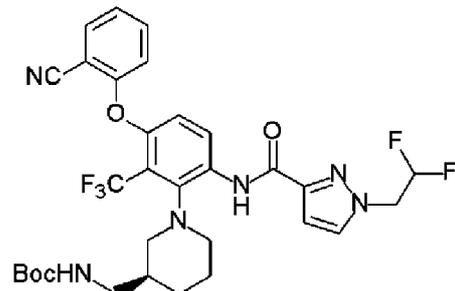
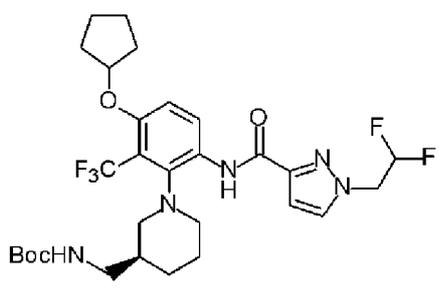
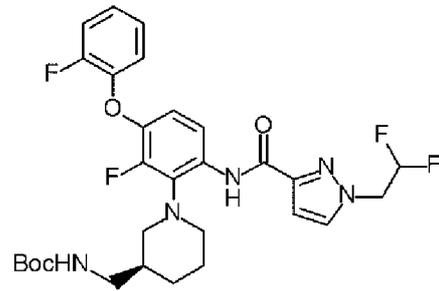
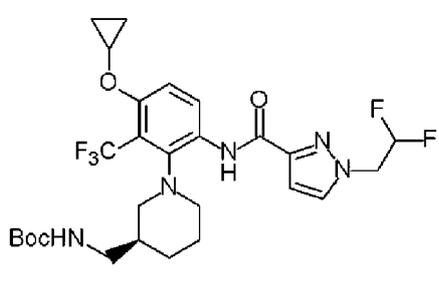
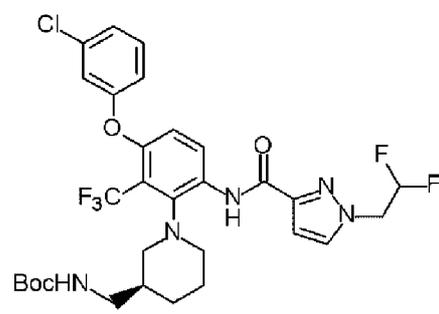
[Таблица 4-36]

PEX	Str	PEX	Str
280		284	
281		285	
282		286	
283		287	

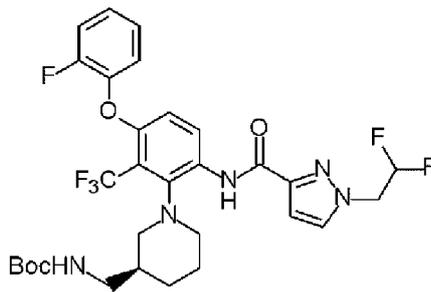
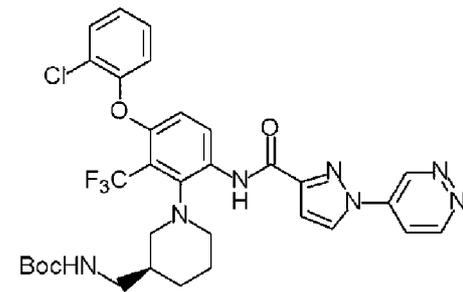
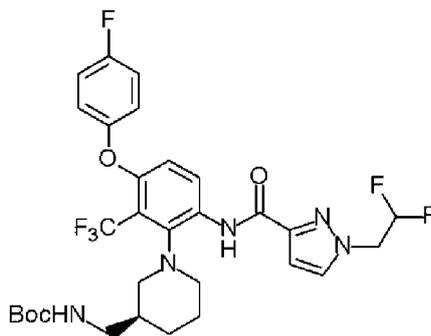
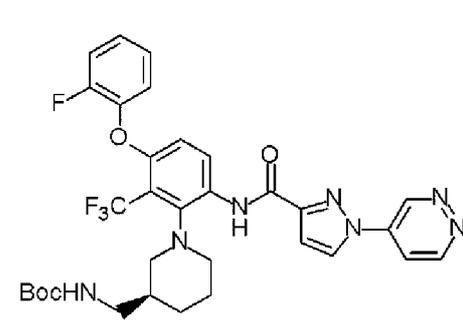
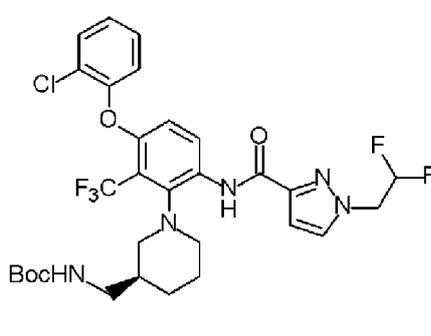
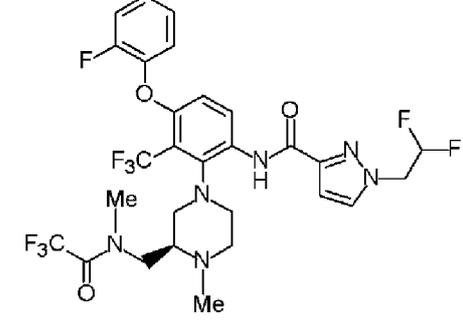
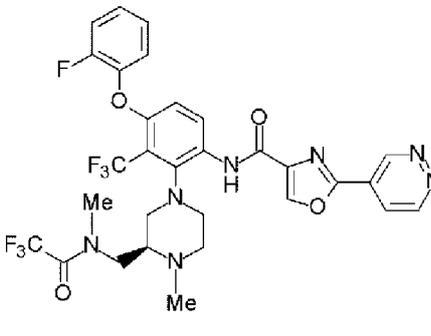
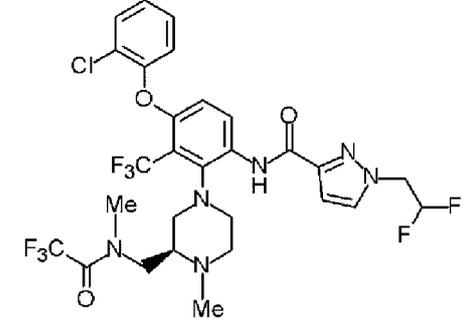
[Таблица 4-37]

PEX	Str	PEX	Str
288		292	
289		293	
290		294	
291		295	

[Таблица 4-38]

PEX	Str	PEX	Str
296		300	
297		301	
298		302	
299		303	

[Таблица 4-39]

PEX	Str	PEX	Str
304		308	
305		309	
306		310	
307		311	

[Таблица 4-40]

PEX	Str	PEX	Str
312		316	
313		317	
314		318	
315		319	

[Таблица 4-41]

PEX	Str	PEX	Str
320		324	
321		325	
322		326	
323		327	

[Таблица 4-42]

PEX	Str	PEX	Str
328		332	
329		333	
330		334	
331		335	

[Таблица 4-43]

PEX	Str	PEX	Str
336		340	
337		341	
338		342	
339		343	

[Таблица 4-44]

PEX	Str	PEX	Str
344		348	
345		349	
346		350	
347		351	

[Таблица 4-45]

PEX	Str	PEX	Str
352		356	
353		357	
354		358	
355		359	

[Таблица 4-46]

PEX	Str	PEX	Str
368		372	
369		373	
370		374	
371		375	

[Таблица 4-48]

PEX	Str	PEX	Str
376		380	
377		381	
378		382	
379		383	

[Таблица 4-49]

PEX	Str	PEX	Str
384		388	
385		389	
386		390	
387		391	

[Таблица 4-50]

PEX	Str	PEX	Str
392		396	
393		397	
394		398	
395		399	

[Таблица 4-51]

PEX	Str	PEX	Str
400		404	
401		405	
402			
403			

[0138] [Таблица 5-1]

PEX	PSyn	DAT
1	1	-
2	2	ЯМР DMSO-d ₆ (500 МГц): 7,20 (1H, д), 7,28-7,43 (3H, м), 7,44-

		7,52 (1H, м), 8,18 (1H, дд)
3	2	ЯМР CDCl ₃ (500 МГц): 6,94 (1H, дд), 7,02-7,07 (2H, м), 7,24-7,29 (1H, м), 7,40-7,46 (2H, м), 7,65 (1H, дд)
4	2	ESI+: 409,0
5	2	ЯМР DMSO-d ₆ (500 МГц): 7,11 (1H, дд), 7,28-7,55 (4H, м), 8,01 (1H, дд)
6	2	ЯМР DMSO-d ₆ (500 МГц): 7,17 (1H, дд), 7,30-7,40 (3H, м), 7,49 (1H, дд), 8,21 (1H, дд)
7	2	ЯМР DMSO-d ₆ (500 МГц): 7,18 (1H, дд), 7,23-7,29 (2H, м), 7,29-7,37 (2H, м), 8,16 (1H, дд)
8	2	ЯМР DMSO-d ₆ (500 МГц): 7,06 (1H, дд), 7,35-7,41 (2H, м), 7,44-7,51 (1H, м), 7,67-7,72 (1H, м), 8,16 (1H, дд)
9	2	ESI+: 362,0, 364,1
10	2	ЯМР DMSO-d ₆ (500 МГц): 7,17-7,28 (2H, м), 7,46-7,54 (1H, м), 7,54-7,62 (1H, м), 8,17 (1H, д)
11	2	ЯМР DMSO-d ₆ (500 МГц): 7,06 (1H, дд), 7,28-7,44 (3H, м), 7,45-7,54 (1H, м), 7,99 (1H, д)
12	2	ESI+: 549,8
13	2	ESI+: 362,6
14	2	-
15	2	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 6,98 (2H, д), 7,15-7,19 (1H, м), 7,33-7,39 (2H, м), 7,74 (1H, дд)
16	16	ESI+: 467,3
17	16	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,46 (9H, с), 3,55-3,56 (2H, м), 4,39-4,42 (2H, м), 4,99 (1H, уш.с), 6,62 (1H, с), 6,81 (1H, дд), 7,45 (1H, т), 8,05 (1H, дд), 8,19 (1H, д)
18	16	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,48 (9H, с), 1,90-1,96 (2H, м), 2,14-2,17 (2H, м), 2,88-2,94 (2H, м), 4,22-4,33 (3H, м), 7,31-7,35 (1H, м), 7,46 (1H, с), 7,48 (1H, с), 7,83 (1H, дд)
19	16	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,60-1,77 (3H, м), 1,98-2,15 (3H, м), 3,68-3,74 (1H, м), 3,99-4,03 (1H, м), 5,42-5,45 (1H, м), 7,34 (1H, т), 7,53 (1H, с), 7,66 (1H, с), 7,84 (1H, дд)

[Таблица 5-2]

20-1	20	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,00 (9H, с), 1,60-1,69 (2H, м), 3,37-3,43 (1H, м), 3,95-4,20 (4H, м), 4,81 (1H, уш.с), 6,43 (1H, уш.с), 7,37-7,46 (6H, м), 7,64-7,76 (4H, м)
20-2	20	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,09 (9H, с), 1,61-1,70 (1H, м), 1,75-1,84 (1H, м), 3,47-3,54 (1H, м), 3,69-3,80 (2H, м), 4,01-4,07 (2H, м), 4,84-4,87 (1H, м), 6,00-6,01 (1H, м), 7,37-7,46 (6H, м), 7,67-7,74 (4H, м)
21	21	ESI+: 143,1
22	21	ESI+: 143,1
23	23	ЯМР DMSO-d ₆ (500 МГц): 1,56-1,81 (6H, м), 1,88-2,01 (2H, м), 5,12-5,17 (1H, м), 7,51 (1H, д), 8,18 (1H, дд)
24	23	ESI+: 326,2
25	23	ЯМР DMSO-d ₆ (500 МГц): 1,57-1,72 (1H, м), 1,76-1,89 (1H, м), 2,01-2,14 (2H, м), 2,41-2,51 (2H, м), 4,90-5,02 (1H, м), 7,31 (1H, д), 8,17 (1H, д)
26	23	-
27	23	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 0,91-0,94 (4H, м), 1,45 (9H, с), 3,51-3,55 (2H, м), 3,93-4,02 (3H, м), 4,99 (1H, уш.с), 6,73-6,74 (1H, м), 6,81 (1H, д), 6,91 (1H, дд), 7,26-7,30 (1H, м), 7,51 (1H, д), 7,94 (1H, д)

28	23	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,46 (9H, с), 1,74-1,81 (1H, м), 1,96-2,05 (1H, м), 2,27-2,32 (2H, м), 2,51-2,57 (2H, м), 3,54-3,55 (2H, м), 4,38-4,41 (2H, м), 4,81-4,88 (1H, м), 5,02 (1H, уш.с), 6,59 (1H, с), 6,80 (1H, дд), 6,97 (1H, д), 8,01 (1H, д), 8,15 (1H, д)
29	23	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 0,94-0,97 (4H, м), 1,47 (9H, с), 3,55-3,56 (2H, м), 3,97-4,00 (1H, м), 4,40 (2H, т), 5,02 (1H, уш.с), 6,60 (1H, с), 6,80 (1H, дд), 7,58 (1H, д), 8,08 (1H, д), 8,16 (1H, д)
30	23	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,48 (9H, с), 1,72-1,79 (1H, м), 1,91-1,96 (3H, м), 2,14-2,18 (2H, м), 2,25-2,30 (2H, м), 2,48-2,52 (2H, м), 2,90-2,92 (2H, м), 4,25-4,28 (3H, м), 4,78-4,82 (1H, м), 6,89 (1H, д), 7,41 (1H, с), 7,44 (1H, с), 7,79 (1H, д)

[Таблица 5-3]

PE _x	PS _{yn}	DAT
31	23	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 0,86-0,93 (4H, м), 1,47 (9H, с), 1,90-1,97 (2H, м), 2,13-2,17 (2H, м), 2,88-2,94 (2H, м), 3,91-3,94 (1H, м), 4,13-4,28 (3H, м), 7,40 (1H, с), 7,43 (1H, с), 7,48 (1H, д), 7,84 (1H, д)
32	23	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,59-1,81 (4H, м), 1,90-2,32 (6H, м), 2,48-2,55 (2H, м), 3,67-3,73 (1H, м), 3,99-4,03 (1H, м), 4,76-4,83 (1H, м), 5,43 (1H, дд), 6,89 (1H, д), 7,49 (1H, с), 7,60 (1H, с), 7,80 (1H, д)
33	33	ESI+: 221,2
34	34	ESI+: 334,3
35	34	ESI+: 334,3
36	36	ESI+: 244,2
37	36	ESI+: 244,2
38	38	ЯМР DMSO-d ₆ (500 МГц): 7,33-7,41 (2H, м), 7,41-7,47 (1H, м), 7,51-7,62 (2H, м), 8,51 (1H, дд)
39	39	ESI+: 543,4
40	39	ESI+: 496,3
41	39	ESI+: 488,3
42	39	ESI+: 460,3
43	39	ESI+: 543,4
44	39	ESI+: 464,4
45	39	ESI+: 552,3, 554,3
46	39	ESI+: 536,4
47	39	ESI+: 514,3
48	39	ESI+: 538,2
49	39	ESI+: 552,2, 554,2
50	39	ESI+: 554,3, 556,2
51	39	ESI+: 484,2
52	39	ESI+: 415,3
53	39	ESI+: 488,3
54	39	ESI+: 520,3, 522,3
55	39	ESI+: 512,4
56	39	ESI+: 520,3
57	39	ESI+: 554,3, 556,3
58	39	ESI+: 543,4

[Таблица 5-4]

PEX	PSyn	DAT
59	39	ESI+: 556,3
60	60	ESI+: 508,1
61	39	ESI+: 498,3
62	39	ESI+: 504,2, 506,2
63	39	ESI+: 538,2
64	39	ESI+: 538,2
65	39	ESI+: 554,3
66	39	ESI+: 497,2
67	39	ESI+: 532,0
68	39	ESI+: 426,1
69	39	ESI+: 424,3
70	39	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,49 (9H, c), 3,03-3,06 (1H, м), 3,24-3,26 (4H, м), 3,84-3,90 (3H, м), 4,20 (1H, уш.с), 6,74 (1H, д), 7,05 (2H, д), 7,23-7,26 (1H, м), 7,41-7,45 (2H, м), 7,59 (1H, д)
71	39	ESI+: 442,2
72	39	ESI+: 388,2
73	39	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,45-1,47 (9H, м), 2,94-3,03 (1H, м), 3,12-3,25 (3H, м), 3,29-3,37 (1H, м), 3,74-4,04 (3H, м), 4,16-4,29 (1H, м), 6,85-6,97 (2H, м), 7,10-7,18 (1H, м), 7,31-7,42 (3H, м)
74	39	ESI+: 442,3
75	75	ЯМР CDCl ₃ (500 МГц): 1,38-1,57 (9H, м), 2,99-3,58 (5H, м), 3,80-4,08 (1H, м), 4,32-4,91 (1H, м), 7,51 (1H, д), 7,71 (1H, д), 9,59 (1H, уш.с)
76	75	ESI+: 536,2
77	75	ESI+: 552,1
78	75	ЯМР DMSO-d ₆ (500 МГц): 0,63-0,79 (2H, м), 0,82-0,92 (2H, м), 1,29-1,48 (9H, м), 2,79-3,26 (4H, м), 3,61 (1H, д), 3,64-3,76 (1H, м), 4,07-4,17 (1H, м), 4,45-4,65 (1H, м), 7,49-7,61 (1H, м), 8,03-8,17 (1H, м), 9,46 (1H, уш.с)
79	75	ESI+: 413,3

[Таблица 5-5]

PEX	PSyn	DAT
80	75	ЯМР DMSO-d ₆ (500 МГц): 1,31-1,50 (9H, м), 2,79-3,42 (4H, м), 3,72-3,87 (2H, м), 4,52-4,80 (1H, м), 6,87 (1H, дд), 7,23-7,41 (3H, м), 7,42-7,51 (1H, м), 7,68 (1H, дд), 9,55 (1H, д)
81	75	ESI+: 518,2
82	75	ESI+: 552,2
83	75	ESI+: 510,3
84	75	ESI+: 554,3
85	75	ESI+: 502,3
86	75	ESI-: 472,3
87	75	ESI+: 536,2
88	75	-
89	75	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,47-1,51 (9H, м), 3,13-3,54 (5H, м), 3,88-4,05 (1H, м), 4,43-4,71 (1H, м), 6,76 (1H, д), 7,05 (2H, д), 7,23-7,27 (1H, м), 7,40-7,45 (2H, м), 7,63 (1H, д), 9,63-9,66 (1H, м)
90	75	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,46-1,49 (9H, м), 2,90-3,34 (3H, м), 3,40-3,50 (1H, м), 3,56-3,69 (1H, м), 3,71-4,10 (1H, м), 4,42-4,71 (1H, м), 6,96 (2H, д), 7,11-7,18 (1H, м), 7,31-7,39 (2H, м), 7,40 (1H, дд), 9,63-9,66 (1H, м)

91	91	ESI+: 433,2
92	92	ESI+: 499,2
93	92	ESI+: 529,2
94	92	ESI+: 545,3, 547,2
95	92	ESI+: 475,4
96	92	ESI+: 555,2
97	92	ESI+: 454,3
98	92	ESI+: 479,4
99	92	ESI+: 545,3, 547,3
100	92	ESI+: 503,3
101	92	ESI+: 547,3
102	92	ESI+: 489,3
103	92	ESI+: 529,3
104	92	ESI+: 538,9
105	92	ESI+: 631,4

[Таблица 5-6]

PEX	PSyn	DAT
106	92	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,49 (9H, c), 2,44 (3H, c), 2,80-2,83 (1H, м), 2,92-3,02 (2H, м), 3,20-3,25 (4H, м), 3,92-4,16 (2H, м), 6,72 (1H, д), 7,04-7,06 (2H, м), 7,22-7,26 (1H, м), 7,40-7,44 (2H, м), 7,58 (1H, д)
107	92	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,47 (9H, c), 2,46 (3H, c), 2,77-3,37 (7H, м), 3,86-4,03 (1H, м), 4,13-4,29 (1H, м), 6,96 (2H, д), 7,10-7,17 (1H, м), 7,31-7,41 (3H, м)
108	108	ESI+: 617,2
109	108	ESI+: 647,3
110	108	ESI+: 663,3, 665,3
111	108	ESI+: 593,3
112	108	ESI+: 673,2
113	108	ЯМР DMSO-d ₆ (500 МГц): 1,38 (9H, c), 2,91-3,49 (9H, м), 3,68-3,98 (1H, м), 4,28-4,62 (2H, м), 6,84 (1H, дд), 7,25-7,39 (3H, м), 7,42-7,53 (1H, м), 7,64-7,74 (1H, м)
114	108	ESI+: 663,3, 665,2
115	108	ESI+: 621,2
116	108	ESI+: 665,3
117	108	ESI+: 607,3
118	108	ESI+: 647,3
119	108	-
120	108	-
121	108	ESI+: 629,3
122	108	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,42 (9H, c), 2,86-3,58 (9H, м), 3,65-3,90 (1H, м), 4,43-4,60 (2H, м), 6,92-6,98 (2H, м), 7,10-7,17 (1H, м), 7,30-7,44 (3H, м)
123	123	ESI+: 613,2, 615,2
124	123	ESI+: 629,3, 631,2, 633,3
125	125	-
126	125	-
127	127	ESI+: 432,3, 434,3
128	127	ESI+: 525,3
129	127	ESI+: 471,3
130	127	ESI+: 551,3

131	127	ESI+: 475,3
-----	-----	-------------

[Таблица 5-7]

PEX	PSyn	DAT
132	127	ESI+: 416,3
133	127	ESI+: 390,3
134	127	-
135	127	ESI+: 493,1
136	127	ESI+: 376,3
137	127	ESI+: 416,2
138	127	ESI+: 416,2
139	127	ESI+: 485,2
140	127	ESI+: 525,2
141	127	-
142	127	-
143	127	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 2,80-3,26 (10H, м), 3,38-3,53 (2H, м), 6,93-7,00 (2H, м), 7,10-7,18 (1H, м), 7,31-7,38 (2H, м), 7,41 (1H, дд)
144	144	ESI+: 446,3, 448,2
145	144	ESI+: 430,3
146	144	ESI+: 404,3
147	144	ESI+: 390,3
148	144	ESI+: 430,2
149	144	ESI+: 430,2
150	150	ESI+: 505,1, 507,1
151	150	ESI+: 555,3, 557,3
152	150	ESI+: 521,2, 523,2
153	150	ESI+: 555,3, 557,2
154	150	ESI+: 557,2
155	150	ESI+: 448,2
156	150	ESI+: 412,1, 414,1
157	150	ESI+: 641,1
158	158	ESI+: 524,2, 526,2
159	158	ESI+: 508,3
160	158	ESI+: 482,3
161	158	ESI+: 468,3
162	158	ESI+: 508,1
163	158	ESI+: 508,2
164	164	ESI+: 575,3, 577,3

[Таблица 5-8]

PEX	PSyn	DAT
165	164	ESI+: 559,3
166	164	ESI+: 533,4
167	164	ESI+: 519,4
168	164	ESI+: 559,2
169	171	ESI+: 577,2
170	164	ESI+: 559,3
171	171	ESI+: 584,3
172	171	ESI+: 541,1, 543,1
173	173	ESI+: 546,2
174	174	ESI+: 442,3
175	175	ESI+: 571,3

176	175	ESI+: 553,3
177	175	ESI+: 517,3
178	175	ESI+: 571,5
179	179	ESI+: 485,9
180	180	-
181	181	ESI+: 432,3
182	181	ESI+: 423,3
183	181	ESI+: 441,4
184	181	ESI+: 387,3
185	181	ESI+: 441,4
186	186	ESI+: 554,3
187	186	ESI+: 576,4
188	186	ЯМР DMSO-d6 (400 МГц): 0,97-1,00 (1H, м), 1,37 (9H, с), 1,52-1,55 (1H, м), 1,64-1,70 (2H, м), 1,94-1,98 (1H, м), 2,61 (1H, т), 2,88-2,91 (1H, м), 2,97-3,12 (4H, м), 3,20 (3H, с), 3,25-3,29 (2H, м), 3,39-3,45 (2H, м), 6,79 (1H, м), 7,27-7,37 (3H, м), 7,43-7,48 (1H, м), 7,94-7,96 (1H, м)
189	186	ESI+: 523,4
190	186	ESI+: 541,4
191	186	ESI+: 487,3
192	186	ESI+: 541,5
193	193	ESI+: 545,3, 547,3
194	193	ESI+: 529,3
195	193	ESI+: 503,4

[Таблица 5-9]

PEX	PSyn	DAT
196	193	ESI+: 489,3
197	193	ESI+: 529,3
198	193	ESI+: 547,3
199	193	ESI+: 511,2, 513,2
200	193	ESI+: 529,3
201	201	ESI+: 509,1
202	201	ESI+: 539,3
203	201	ESI+: 485,3
204	201	ESI+: 489,3
205	201	ESI+: 513,3
206	201	ESI+: 499,3
207	201	ESI+: 539,2
208	201	-
209	201	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 2,36-2,52 (4H, м), 2,61-2,70 (1H, м), 2,82-3,36 (8H, м), 3,59-3,69 (2H, м), 6,94-7,01 (2H, м), 7,11-7,17 (1H, м), 7,31-7,44 (3H, м)
210	210	ESI+: 513,3
211	211	ESI+: 499,3
212	211	ESI+: 515,3
213	211	ESI+: 527,3
214	214	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,70-1,82 (1H, м), 1,89-2,00 (1H, м), 2,20-2,33 (2H, м), 2,48-2,56 (2H, м), 4,77-4,84 (1H, м), 6,91 (1H, д), 7,58 (2H, с), 7,81 (1H, д)
215	215	ESI+: 507,1

216	216	ESI+: 555,3
217	216	ЯМР CDC13 (400 МГц): 0,91-0,94 (4H, м), 1,45 (9H, с), 2,96 (3H, с), 3,58 (2H, уш.с), 3,93-3,97 (1H, м), 4,07 (2H, уш.с), 6,73-6,74 (1H, м), 6,80 (1H, д), 6,91 (1H, дд), 7,26-7,29 (1H, м), 7,51 (1H, д), 7,93 (1H, д)
218	216	ЯМР CDC13 (400 МГц): 1,46 (9H, с), 1,76-1,81 (1H, м), 1,96-1,98 (1H, м), 2,27-2,32 (2H, м), 2,53-2,55 (2H, м), 2,95 (3H, с), 3,60-3,62 (2H, м), 4,39-4,46 (2H, м), 4,82-4,86 (1H, м), 6,59 (1H, д), 6,79-6,80 (1H, м), 6,97 (1H, д), 8,01 (1H, д), 8,15 (1H, д)

[Таблица 5-10]

PEX	PSyn	DAT
219	216	ЯМР CDC13 (400 МГц): 0,92-0,96 (4H, м), 1,46 (9H, с), 2,94 (3H, с), 3,61 (2H, уш.с), 3,96-3,97 (1H, м), 4,46 (2H, уш.с), 6,58 (1H, с), 6,78 (1H, д), 7,56 (1H, д), 8,06 (1H, д), 8,15 (1H, д)
220	216	ESI+: 537,3
221	216	ESI+: 555,5
222	222	ESI+: 301,1
223	222	ESI+: 301,2, 303,2, 305,2
224	222	ESI+: 274,2, 276,1
225	225	ESI+: 233,3
226	225	ESI+: 233,3
227	225	ESI+: 206,1
228	228	ESI+: 205,3
229	228	ESI+: 205,1
230	228	ESI+: 192,0
231	231	ESI+: 565,3
232	232	ESI+: 513,4
233	232	ESI+: 466,3
234	232	ESI+: 458,3
235	232	ESI+: 430,3
236	232	ESI+: 491,4
237	232	ESI+: 434,4
238	232	ESI+: 500,4, 502,3
239	232	ESI+: 484,3
240	232	ESI+: 484,3
241	232	ESI+: 509,4
242	232	ESI+: 500,3, 502,2
243	232	ESI+: 525,2, 527,1
244	232	ESI+: 455,4
245	232	ESI+: 535,3
246	232	ESI+: 524,4
247	232	ESI+: 459,4
248	232	ESI+: 499,4
249	232	ESI+: 491,3, 493,2
250	232	ESI+: 473,4

[Таблица 5-11]

PEX	PSyn	DAT
251	232	ESI+: 468,4
252	232	ESI+: 525,3, 527,2
253	232	ESI+: 483,3
254	232	ESI+: 502,3
255	232	ESI+: 515,4, 517,3
256	232	ESI+: 513,4
257	232	ESI+: 527,2
258	232	ESI+: 485,3
259	232	ESI+: 459,3
260	232	ESI+: 475,2, 477,2
261	232	ESI+: 499,3
262	232	ESI+: 517,3
263	232	ESI+: 481,2, 483,2
264	232	ESI+: 499,3
265	232	ESI+: 469,3
266	232	ESI+: 509,3
267	232	ESI+: 502,3
268	232	ESI+: 497,4
269	232	ESI+: 481,0
270	232	ESI+: 467,1
271	232	ESI+: 611,0
272	232	ESI+: 480,2
273	232	ESI+: 438,3
274	232	ESI+: 542,2
275	232	ESI+: 475,3
276	232	ESI+: 489,4
277	232	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,45 (9H, c), 1,60-2,05 (2H, м), 2,19-2,24 (2H, м), 2,38-2,42 (2H, м), 3,22 (2H, уш.с), 3,55-3,56 (2H, м), 4,39-4,41 (2H, м), 4,60-4,63 (1H, м), 5,03 (1H, уш.с), 6,62 (1H, c), 6,76-6,85 (3H, м), 8,21 (1H, д)
278	232	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 0,77-0,82 (4H, м), 1,45 (9H, c), 3,26 (2H, уш.с), 3,55-3,56 (2H, м), 3,80-3,83 (1H, м), 4,40 (2H, т), 5,03 (1H, уш.с), 6,62 (1H, c), 6,77 (1H, дд), 6,90 (1H, д), 7,29 (1H, д), 8,21 (1H, д)

[Таблица 5-12]

PEX	PSyn	DAT
279	232	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,45 (9H, c), 1,61-1,86 (2H, м), 2,18-2,23 (2H, м), 2,37-2,42 (2H, м), 2,95 (3H, c), 3,60-3,62 (4H, м), 4,45 (2H, уш.с), 4,59-4,63 (1H, м), 6,62 (1H, д), 6,76-6,85 (3H, м), 8,21 (1H, д)
280	232	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 0,76-0,81 (4H, м), 1,46 (9H, c), 2,95 (3H, c), 3,22 (2H, уш.с), 3,60-3,63 (2H, м), 3,80-3,82 (1H, м), 4,45 (2H, уш.с), 6,61 (1H, c), 6,75 (1H, д), 6,90 (1H, д), 7,26-7,29 (1H, м), 8,21 (1H, д)
281	232	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,48 (9H, c), 1,58-1,64 (1H, м), 1,79-2,00 (3H, м), 2,17-2,22 (4H, м), 2,36-2,42 (2H, м), 2,89-2,94 (2H, м), 3,44 (2H, уш.с), 4,11-4,34 (3H, м), 4,54-4,61 (1H, м), 6,76 (1H, д), 6,82 (1H, д), 7,37 (1H, c), 7,45 (1H, c)
282	232	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 0,74-0,90 (4H, м), 1,48 (9H, c), 1,92-1,99 (2H, м), 2,16-2,19 (2H, м), 2,90-2,93 (2H, м), 3,46 (2H, уш.с), 3,77-3,81 (1H, м), 4,15-4,33 (3H, м), 6,88 (1H, д), 7,24 (1H, д), 7,37 (1H,

		с), 7,45 (1H, с)
283	232	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,44 (9H, с), 1,57-1,68 (1H, м), 1,79-1,87 (1H, м), 2,05-2,11 (2H, м), 2,15-2,25 (2H, м), 2,36-2,43 (2H, м), 3,11-3,12 (2H, м), 3,47 (2H, уш.с), 4,24 (2H, т), 4,54-4,61 (1H, м), 4,78 (1H, уш.с), 6,75-6,83 (2H, м), 7,36 (1H, с), 7,44 (1H, с)
284	232	ESI+: 493,5
285	232	ESI+: 507,4
286	232	ESI+: 577,1
287	232	ESI-: 509,0
288	232	ESI+: 525,3
289	232	ESI+: 457,4
290	232	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 2,36-3,47 (14H, м), 3,76-4,06 (1H, м), 4,19-4,52 (2H, м), 6,33 (1H, дд), 6,93 (2H, д), 6,99-7,07 (1H, м), 7,23-7,33 (2H, м)
291	232	ESI+: 511,5
292	232	ESI+: 525,7
293	293	ESI+: 471,3
294	294	ESI+: 685,5

[Таблица 5-13]

PEX	PSyn	DAT
295	294	ESI+: 639,3
296	294	ESI+: 646,5
297	294	ESI+: 610,4
298	294	ESI+: 616,4
299	294	ESI+: 588,5
300	294	ESI+: 660,4
301	294	ESI+: 671,4
302	294	ESI+: 592,5
303	294	ESI+: 658,3
304	294	ESI+: 664,4
305	294	ESI+: 642,3
306	294	ESI+: 680,3, 682,3
307	294	ESI+: 682,4
308	294	ESI+: 672,2
309	294	ESI+: 656,3
310	294	ESI+: 667,4
311	294	ESI+: 683,3, 685,2
312	294	ESI+: 697,2, 699,2
313	294	ESI+: 674,4
314	294	ESI+: 627,4
315	294	ESI+: 707,4
316	294	ESI+: 696,5
317	294	ESI+: 704,4
318	294	ESI+: 691,4
319	294	ESI+: 692,5
320	294	ESI+: 631,4
321	294	ESI+: 686,3
322	294	ESI+: 617,4
323	294	ESI+: 695,3
324	294	ESI+: 671,4

325	294	ESI+: 657,4
326	294	ESI+: 664,3, 666,3
327	294	ESI+: 649,3, 651,2
328	294	ESI+: 663,3, 665,3
329	294	ESI+: 692,4

[Таблица 5-14]

PEx	PSyn	DAT
330	294	ESI+: 645,5
331	294	ESI+: 646,5
332	294	ESI+: 663,4
333	294	ESI+: 662,4
334	294	ESI+: 697,3, 699,3
335	294	ESI+: 655,4
336	294	ESI+: 674,4
337	294	ESI+: 687,3, 689,3
338	294	ESI+: 673,3, 675,3
339	294	ESI+: 685,5
340	294	ESI+: 699,3
341	294	ESI+: 698,2, 700,2
342	294	ESI+: 643,4
343	294	ESI+: 629,4
344	294	ESI+: 644,4
345	294	ESI+: 657,4
346	294	ESI+: 631,4
347	294	ESI+: 700,3, 702,3
348	294	ESI+: 684,3
349	294	ESI+: 617,4
350	294	ESI+: 647,3, 649,2
351	294	ESI+: 633,2, 635,2
352	294	ESI+: 648,2, 650,2
353	294	ESI+: 671,4
354	294	ESI+: 672,4
355	294	ESI+: 675,4
356	294	ESI+: 657,4
357	294	ESI+: 671,4
358	294	ESI+: 672,4
359	294	ESI+: 653,4, 655,3
360	294	ESI+: 639,3, 641,4
361	294	ESI+: 654,3, 656,3
362	294	ESI+: 684,4
363	294	ESI+: 641,4
364	294	ESI+: 642,4

[Таблица 5-15]

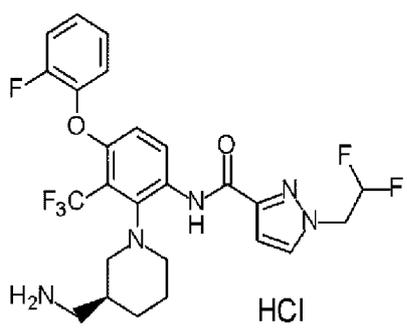
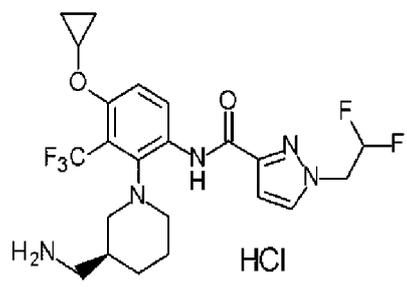
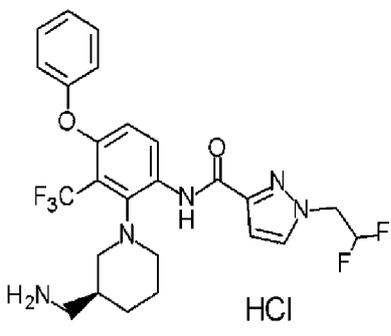
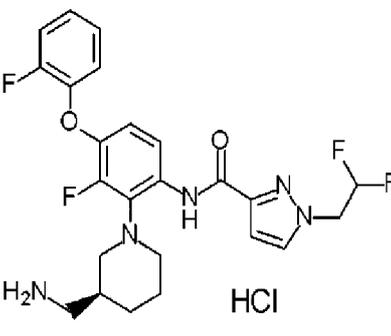
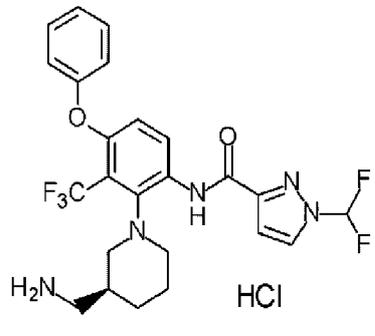
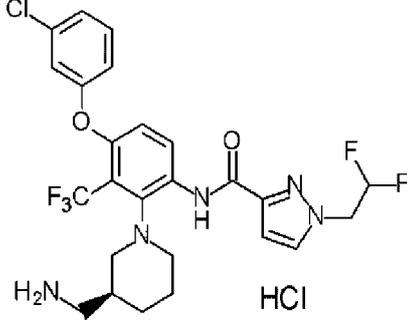
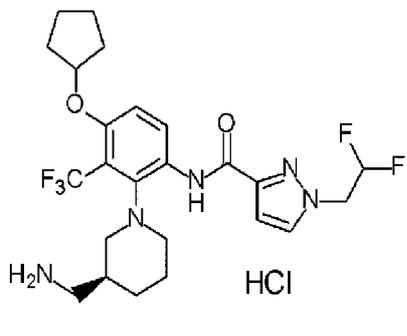
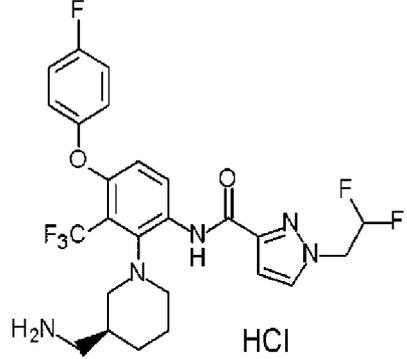
PEx	PSyn	DAT
365	294	ESI+: 681,4
366	294	ESI+: 682,3
367	294	ESI+: 657,4
368	294	ESI+: 674,4
369	294	ESI+: 669,5
370	294	ESI+: 670,5

371	294	ESI+: 654,0
372	294	ESI+: 653,1
373	294	ESI+: 639,3
374	294	ESI+: 769,0
375	294	ESI+: 652,2
376	294	ESI+: 610,1
377	294	ESI+: 712,7
378	294	ESI+: 648,4
379	294	ESI+: 662,3
380	294	ESI+: 663,2
381	294	ESI+: 649,4
382	294	ESI+: 677,5
383	294	ESI+: 663,3
384	294	ESI+: 676,4
385	294	ESI+: 639,5
386	294	ESI+: 650,3
387	294	ESI+: 627,4
388	294	ESI+: 666,3
389	294	ESI+: 680,3
390	294	ESI+: 772,4
391	294	ESI+: 683,2
392	294	ESI+: 697,4
393	294	ESI+: 640,4
394	294	ESI+: 684,4
395	294	ESI+: 630,4
396	294	ESI+: 629,3
397	294	ESI+: 632,3
398	294	ESI+: 617,4
399	294	ESI+: 698,6

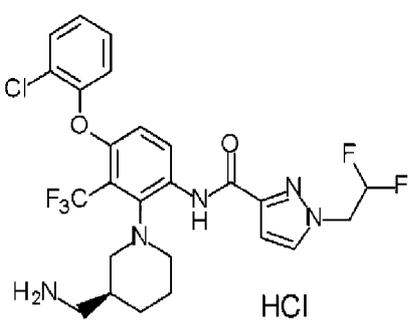
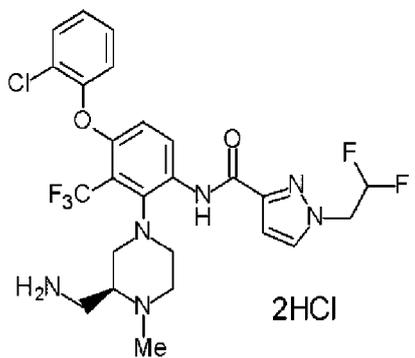
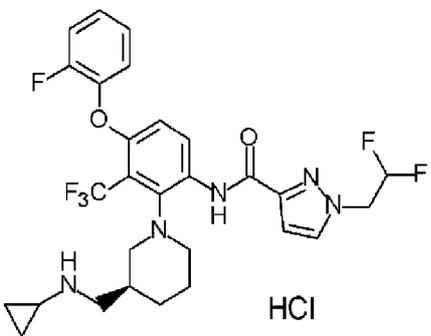
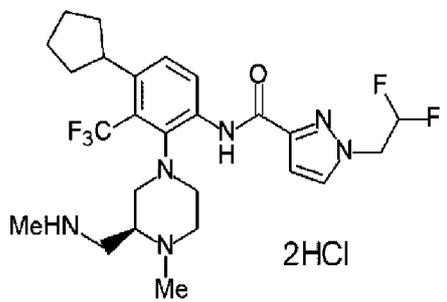
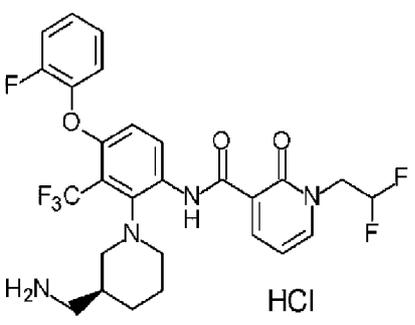
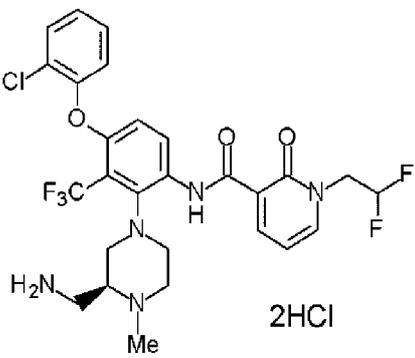
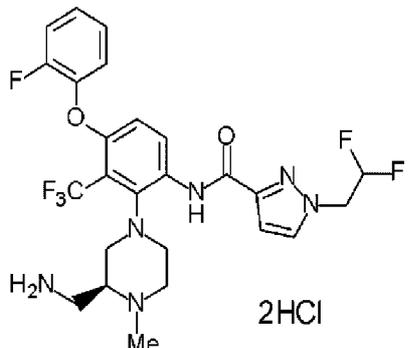
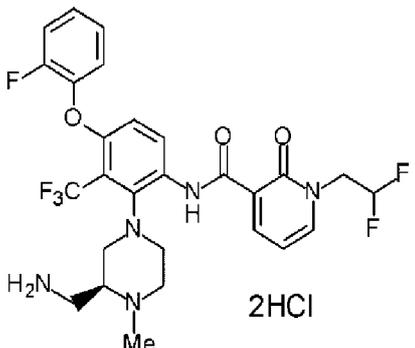
[Таблица 5-16]

PEX	PSyn	DAT
400	294	ESI+: 631,6
401	294	ESI+: 683,5
402	294	ESI+: 697,5
403	403	ESI+: 673,1
404	404	ESI+: 650,3
405	405	ESI+: 664,3

[0139] [Таблица 6-1]

Ex	Str	Ex	Str
1	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	5	 <p style="text-align: center;">HCl</p>
2	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	6	 <p style="text-align: center;">HCl</p>
3	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	7	 <p style="text-align: center;">HCl</p>
4	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	8	 <p style="text-align: center;">HCl</p>

[Таблица 6-2]

Ex	Str	Ex	Str
9	 <p>HCl</p>	13	 <p>2HCl</p>
10	 <p>HCl</p>	14	 <p>2HCl</p>
11	 <p>HCl</p>	15	 <p>2HCl</p>
12	 <p>2HCl</p>	16	 <p>2HCl</p>

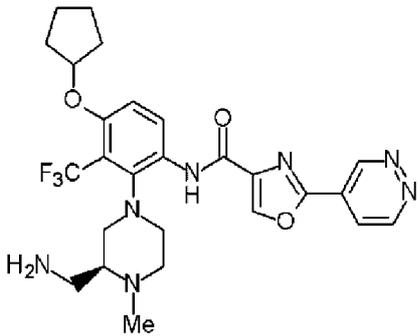
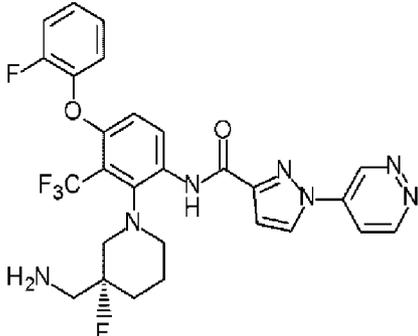
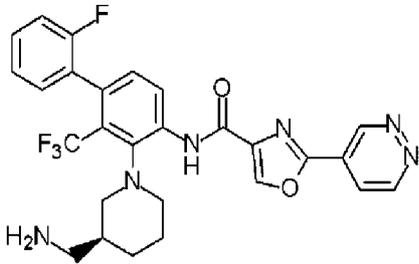
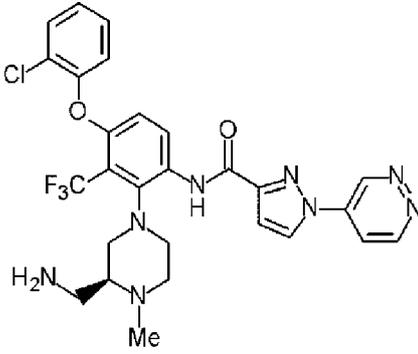
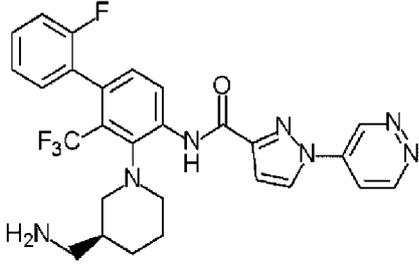
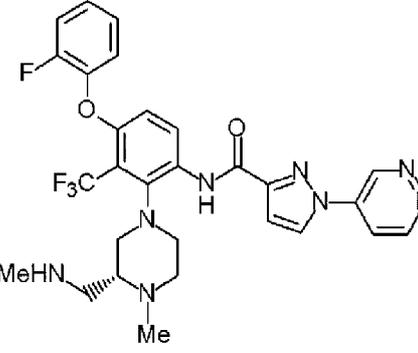
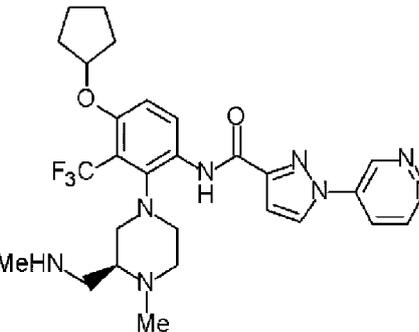
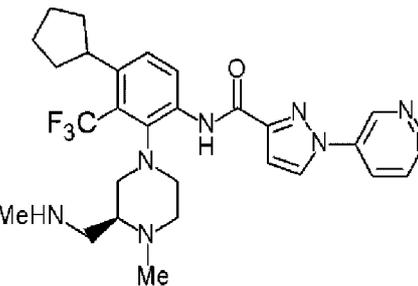
[Таблица 6-4]

Ex	Str	Ex	Str
25	<p>2HCl</p>	29	
26	<p>2HCl</p>	30	
27	<p>2HCl</p>	31	
28	<p>2HCl</p>	32	

[Таблица 6-5]

Ex	Str	Ex	Str
33		37	
34		38	
35		39	
36		40	

[Таблица 6-6]

Ex	Str	Ex	Str
41		45	
42		46	
43		47	
44		48	

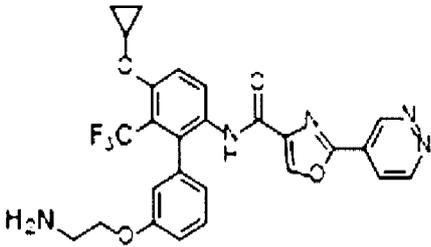
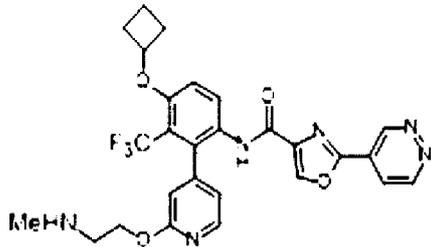
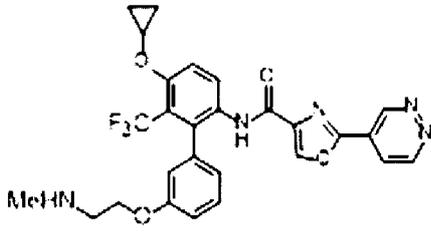
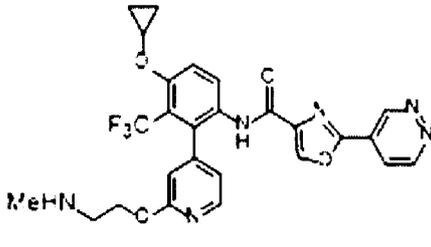
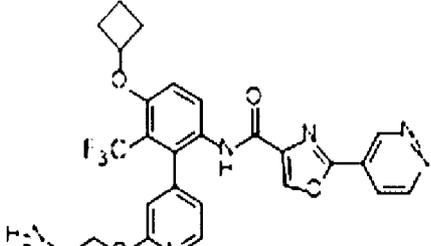
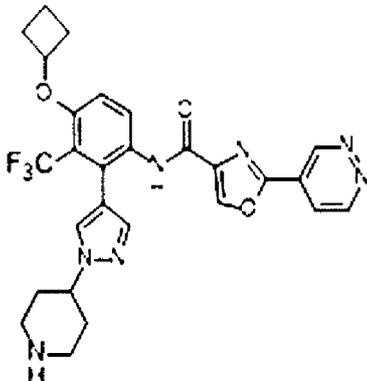
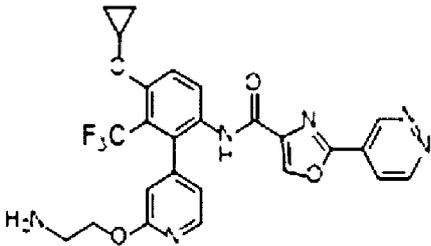
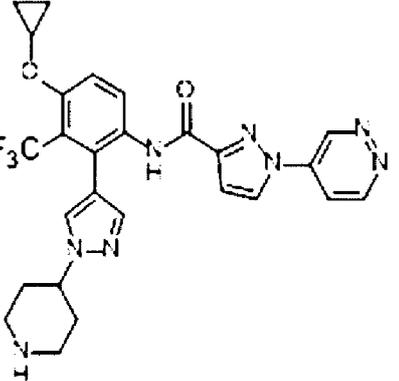
[Таблица 6-7]

Ex	Str	Ex	Str
49		53	
50		54	
51		55	
52		56	

[Таблица 6-8]

Ex	Str	Ex	Str
57		61	
58		62	
59		63	
60		64	

[Таблица 6-9]

Ex	Str	Ex	Str
65		69	
66		70	
67		71	
68		72	

[Таблица 6-10]

Ex	Str	Ex	Str
73		77	
74		78	
75		79	
76		80	

[Таблица 6-11]

Ex	Str	Ex	Str
81		85	
82		86	
83		87	
84		88	

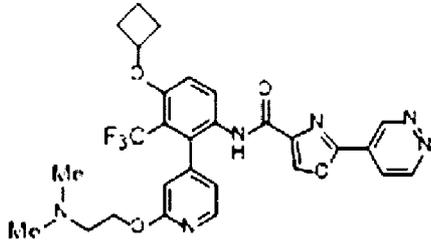
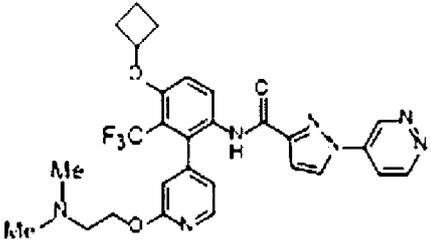
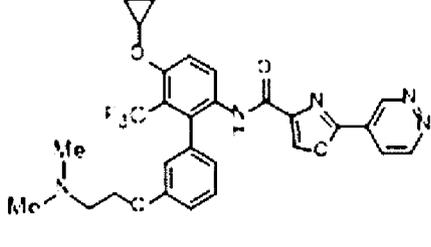
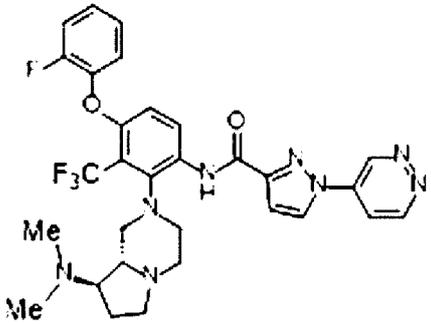
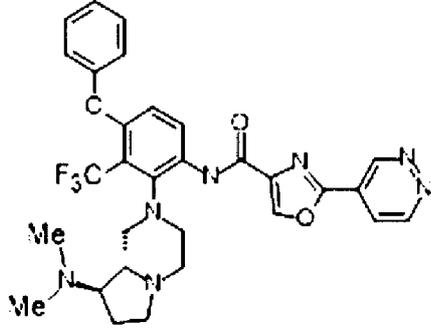
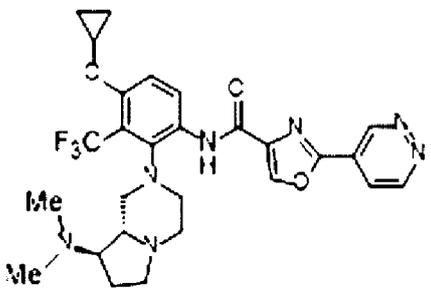
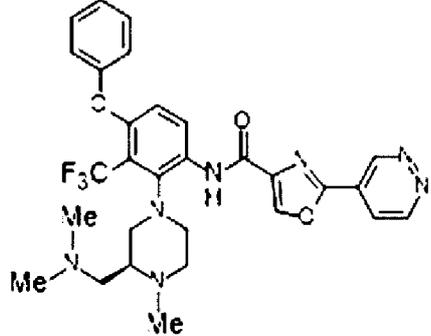
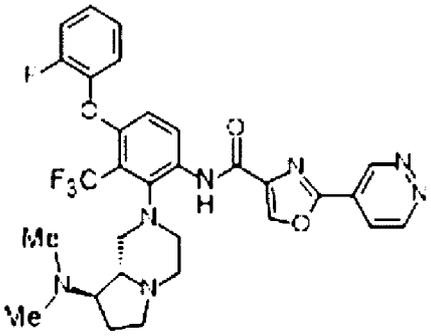
[Таблица 6-12]

Ex	Str	Ex	Str
89		93	
90		94	
91		95	
92		96	

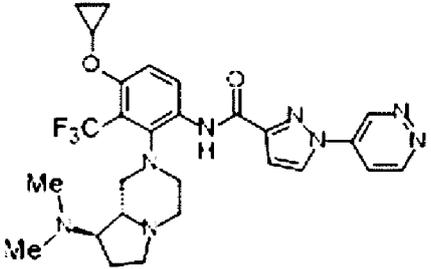
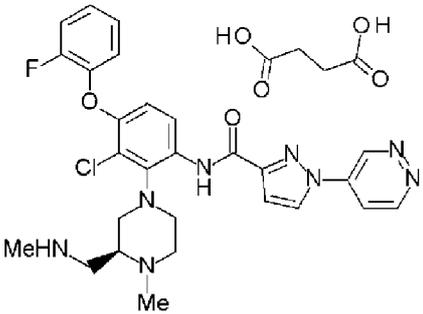
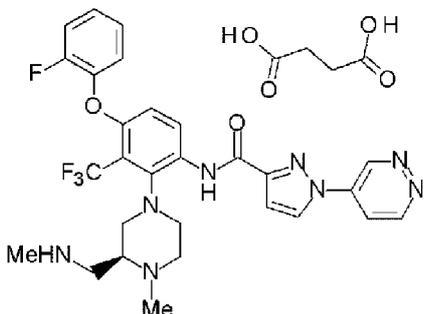
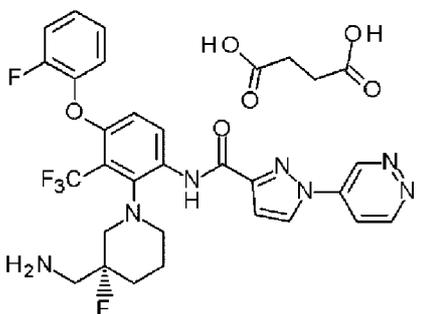
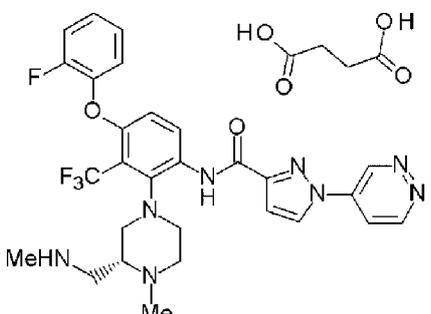
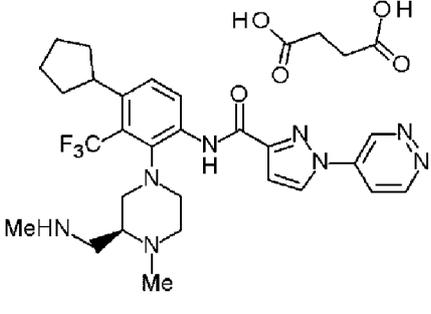
[Таблица 6-14]

Ex	Str	Ex	Str
105		109	
106		110	
107		111	
108		112	

[Таблица 6-15]

Ex	Str	Ex	Str
113		117	
114		118	
115		119	
116		120	

[Таблица 6-16]

Ex	Str	Ex	Str
121		125	
122		126	
123			
124			

Ex	Syn	DAT
1	1	ESI+: 542,4 ЯМР DMSO-d6 (500 МГц): 1,07-1,21 (1H, м), 1,39-2,33 (3H, м), 2,61-3,19 (6H, м), 3,34-3,67 (1H, м), 4,74-4,93 (2H, м), 6,26-6,62 (1H, м), 6,86-6,90 (1H, м), 6,95-7,02 (1H, м), 7,04-7,11 (1H, м), 7,19-7,26 (2H, м), 7,36-7,44 (1H, м), 7,91 (3H, уш.с), 8,00-8,05 (1H, м), 8,39-10,30 (2H, м)
2	1	ESI+: 524,4
3	1	ESI+: 510,3
4	1	ESI+: 516,4
5	1	ESI+: 488,4
6	1	ESI+: 492,4
7	1	ESI+: 558,4, 560,4
8	1	ESI+: 542,2
9	1	ESI+: 558,3, 560,3
10	1	ESI+: 582,4
11	1	ESI+: 569,3
12	1	ESI+: 557,4
13	1	ESI+: 573,2, 575,2 ЯМР DMSO-d6 (500 МГц): 2,78-4,07 (12H, м), 4,76-5,33 (2H, м), 6,34-6,70 (1H, м), 6,87-7,12 (3H, м), 7,19-7,30 (1H, м), 7,33-7,45 (1H, м), 7,63 (1H, дл), 7,96-8,10 (1H, м), 8,13-8,70 (4H, м), 9,40-10,04 (1H, м), 11,82-12,65 (1H, м)
14	1	ESI+: 529,3
15	1	ESI+: 600,2, 602,2
16	1	ESI+: 584,3
17	1	ESI+: 517,3
18	1	ESI+: 575,3
19	1	ESI+: 557,3

[Таблица 7-2]

Ex	Syn	DAT
20	1	ESI+: 539,3, 541,3 ЯМР DMSO-d6 (500 МГц): 2,76-4,49 (12H, м), 4,79-5,19 (2H, м), 6,32-6,69 (1H, м), 6,83-6,97 (2H, м), 6,97-7,11 (1H, м), 7,17-7,27 (1H, м), 7,31-7,41 (1H, м), 7,62 (1H, дл), 8,02 (1H, д), 8,09-8,57 (4H, м), 9,71-10,43 (1H, м), 11,50-12,37 (1H, м)
21	1	ESI+: 584,4
22	22	ESI+: 586,4
23	22	ESI+: 571,4
24	22	ESI+: 587,3, 589,3
25	22	ESI+: 521,4
26	22	ESI+: 553,3, 555,3
27	22	ESI+: 537,2, 539,3
28	1	ESI+: 557,3
29	29	ESI+: 585,4

		ЯМР DMSO-d6 (500 МГц): 1,47 (1H, уш.с), 2,13-2,19 (3H, м), 2,23-2,58 (5H, м), 2,60-2,72 (2H, м), 2,81-2,93 (2H, м), 3,00-3,46 (3H, м), 7,00 (1H, д), 7,05-7,15 (1H, м), 7,19-7,27 (3H, м), 7,37-7,44 (1H, м), 8,15-8,70 (2H, м), 8,96-9,04 (1H, м), 9,39-9,49 (1H, м), 10,01-10,17 (2H, м)
30	29	ESI+: 539,3
31	29	ESI+: 538,3
32	29	ESI+: 549,4
33	29	ESI+: 572,3, 574,3
34	29	ESI+: 556,4
35	29	ESI+: 552,4
36	29	ESI+: 596,4
37	29	ESI+: 570,4
38	29	ESI+: 571,4
39	29	ESI+: 570,4
40	29	ESI+: 545,4
41	29	ESI+: 546,4
42	29	ESI+: 541,4
43	29	ESI+: 540,4
44	86	ESI+: 559,4

[Таблица 7-3]

Ex	Syn	DAT
45	29	ESI+: 574,3 ЯМР DMSO-d6 (500 МГц): 1,54-1,89 (4H, м), 2,05-2,16 (1H, м), 2,34-2,48 (1H, м), 2,70-2,88 (2H, м), 2,95-3,10 (2H, м), 3,12-3,29 (2H, м), 6,93-7,06 (1H, м), 7,08-7,17 (1H, м), 7,19-7,28 (3H, м), 7,36-7,45 (1H, м), 8,17-8,77 (2H, м), 8,99 (1H, д), 9,42-9,48 (1H, м), 9,94-10,38 (2H, м)
46	29	ESI+: 587,2, 589,2
47	29	ESI+: 585,4 ЯМР DMSO-d6 (500 МГц): 1,46 (1H, уш.с), 2,13-2,18 (3H, м), 2,22-2,57 (5H, м), 2,60-2,73 (2H, м), 2,80-2,93 (2H, м), 2,99-3,47 (3H, м), 7,00 (1H, д), 7,06-7,15 (1H, м), 7,19-7,27 (3H, м), 7,37-7,44 (1H, м), 8,13-8,69 (2H, м), 8,96-9,04 (1H, м), 9,39-9,48 (1H, м), 10,01-10,18 (2H, м)
48	29	ESI+: 543,3 ЯМР DMSO-d6 (500 МГц): 1,52-1,72 (4H, м), 1,76-1,91 (2H, м), 1,92-2,06 (2H, м), 2,15 (3H, с), 2,20-2,74 (7H, м), 2,76-2,90 (2H, м), 2,92-3,44 (4H, м), 7,23 (1H, д), 7,46-7,55 (1H, м), 8,23-8,70 (2H, м), 8,94-9,07 (1H, м), 9,38-9,48 (1H, м), 10,01-10,06 (1H, м), 10,11 (1H, с)
49	29	ESI+: 544,3
50	29	ESI+: 557,3
51	29	ESI+: 531,3
52	29	ESI+: 571,3
53	29	ESI+: 572,3
54	29	ESI+: 571,3
55	29	ESI+: 572,3

56	29	ESI+: 553,3, 555,3
57	29	ESI+: 554,3, 556,3
58	29	ESI+: 574,3
59	29	ESI+: 569,4
60	29	ESI+: 570,4
61	29	ESI+: 539,0
62	29	ESI+: 552,0

[Таблица 7-4]

Ex	Суп	DAT
63	29	ESI+: 510,2
64	29	ESI+: 614,1
65	29	ESI+: 526,3
66	29	ESI+: 540,4
67	29	ESI+: 541,4
68	29	ESI+: 527,4
69	29	ESI+: 555,3
70	29	ESI+: 541,3
71	29	ESI+: 554,5
72	29	ESI+: 539,3
73	29	ESI+: 528,4
74	29	ESI+: 527,2
75	29	ESI+: 566,3
76	29	ESI+: 580,3
77	29	ESI+: 583,2
78	29	ESI+: 597,4
79	29	ESI+: 540,2
80	29	ESI+: 584,3 ЯМР DMSO-d6 (400 МГц): 1,40-1,46 (1H, м), 2,09-2,71 (4H, м), 2,88-3,60 (7H, м), 7,00-7,27 (4H, м), 7,39-7,44 (1H, м), 8,11-8,74 (2H, м), 9,20-9,23 (1H, м), 9,51-9,56 (1H, м), 9,92 (1H, с), 10,24 (1H, с)
81	29	ESI+: 530,3
82	29	ESI+: 529,5
83	29	ESI+: 598,4
84	29	ESI+: 583,4
85	29	ESI+: 597,4
86	86	ESI+: 551,3 ЯМР DMSO-d6 (500 МГц): 1,53 (1H, уш.с), 2,20 (3H, с), 2,36 (3H, с), 2,37-2,74 (3H, м), 2,77-3,06 (3H, м), 3,32-3,57 (2H, м), 3,63-3,76 (1H, м), 6,92-7,03 (1H, м), 7,06 (1H, д), 7,12-7,29 (3H, м), 7,33-7,46 (1H, м), 8,13-8,56 (2H, м), 8,96-9,07 (1H, м), 9,45 (1H, д), 10,07 (1H, с), 10,59 (1H, с)
87	86	ESI+: 601,4, 603,4

[Таблица 7-5]

Ex	Syn	DAT
88	86	ESI+: 531,4
89	86	ESI+: 611,4
90	86	ESI+: 535,4
91	29	ESI+: 586,2, 588,2
92	86	ESI+: 599,4
93	86	ESI+: 568,3, 570,3
94	86	ESI+: 567,3, 569,2
95	86	ESI+: 601,4, 603,4
96	86	ESI+: 603,3
97	86	ESI+: 602,2, 604,2
98	86	ESI+: 552,3
99	86	ESI+: 545,3
100	86	ESI+: 546,4
101	86	ESI+: 585,4
102	86	ESI+: 586,4
103	86	ESI+: 558,0
104	86	ESI+: 557,1
105	86	ESI+: 568,2
106	86	ESI+: 536,3
107	86	ESI+: 521,4
108	86	ESI+: 535,4
109	109	ESI+: 542,5
110	109	ESI+: 569,5
111	109	ESI+: 593,5
112	112	ESI+: 523,0
113	113	ESI+: 569,3
114	113	ESI+: 554,2
115	113	ESI+: 594,3
116	113	ESI+: 582,4
117	113	ESI+: 568,2
118	113	ESI+: 611,4
119	113	ESI+: 558,4
120	113	ESI+: 612,4
121	113	ESI+: 557,3

[Таблица 7-6]

Ex	Syn	DAT
122	122	ESI+: 585,4 ЯМР DMSO-d ₆ (500 МГц): 2,22-2,54 (1H, м), 2,55-2,76 (3H, м), 2,82-2,98 (3H, м), 3,01-3,30 (2H, м), 6,95-7,04 (1H, м), 7,07-7,16 (1H, м), 7,19-7,28 (3H, м), 7,37-7,46 (1H, м), 8,09-8,66 (2H, м), 8,96-9,05 (1H, м), 9,39-9,50 (1H, м), 9,99-10,14 (2H, м) 2θ(°)=8,4, 9,9, 10,5, 11,2, 11,4, 14,7, 16,3, 19,2, 22,2, 24,0

123	123	ESI+: 585,4 ЯМР DMSO-d6 (500 МГц): 2,21-2,54 (1H, м), 2,56-2,77 (3H, м), 2,82-2,99 (3H, м), 3,01-3,28 (2H, м), 6,95-7,04 (1H, м), 7,06-7,17 (1H, м), 7,19-7,30 (3H, м), 7,35-7,46 (1H, м), 8,04-8,66 (2H, м), 8,96-9,05 (1H, м), 9,39-9,50 (1H, м), 9,99-10,18 (2H, м) 2θ(°)=8,4, 9,9, 10,5, 11,2, 11,4, 14,7, 16,3, 19,2, 22,2, 24,0
124	123	ESI+: 543,5 ЯМР DMSO-d6 (500 МГц): 1,47-1,75 (4H, м), 1,76-1,91 (2H, м), 1,91-2,08 (2H, м), 2,20-2,41 (11H, м), 2,53-2,80 (3H, м), 2,80-3,08 (6H, м), 7,24 (1H, уш.с), 7,47-7,58 (1H, м), 8,15-8,76 (2H, м), 8,94-9,14 (1H, м), 9,37-9,55 (1H, м), 9,95-10,23 (2H, м) 2θ(°)=7,7, 8,1, 11,6, 12,8, 20,3, 20,7, 22,3
125	123	ESI+: 551,4, 553,3 ЯМР DMSO-d6 (500 МГц): 2,32 (4H, с), 2,34-2,69 (8H, м), 2,73-2,83 (1H, м), 2,84-2,95 (2H, м), 2,95-3,03 (2H, м), 3,46-3,55 (1H, м), 3,62-3,74 (1H, м), 6,92-7,03 (1H, м), 7,07 (1H, д), 7,14-7,29 (3H, м), 7,35-7,45 (1H, м), 8,10-8,53 (2H, м), 8,97-9,04 (1H, м), 9,46 (1H, д), 9,95-10,10 (1H, м), 10,54 (1H, с) 2θ(°)=7,0, 10,5, 12,1, 14,4, 14,6, 17,8, 19,3, 19,9, 20,2, 21,2

[Таблица 7-7]

Ex	Syn	DAT
126	126	ESI+: 574,4 ЯМР DMSO-d6 (500 МГц): 1,57-1,86 (2H, м), 2,05-2,21 (1H, м), 2,35 (4H, с), 2,38-2,47 (1H, м), 2,85-3,30 (6H, м), 6,92-7,07 (1H, м), 7,08-7,16 (1H, м), 7,18-7,29 (3H, м), 7,36-7,45 (1H, м), 8,16-8,77 (2H, м), 9,00 (1H, д), 9,41-9,50 (1H, м), 9,94-10,35 (2H, м) 2θ(°)=9,4, 10,7, 12,3, 13,2, 14,0, 16,8, 20,7, 21,1, 23,0, 23,5

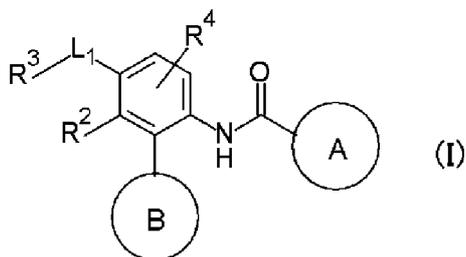
ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ

[0141] Соединение по настоящему изобретению или его соль могут применяться в качестве ингибитора DGK ξ , и могут применяться в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции, например, фармацевтической композиции для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):

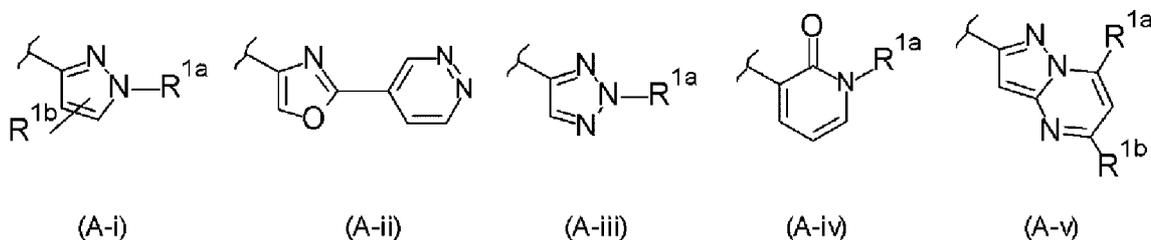
[Химическая формула 1]



или его соль, где

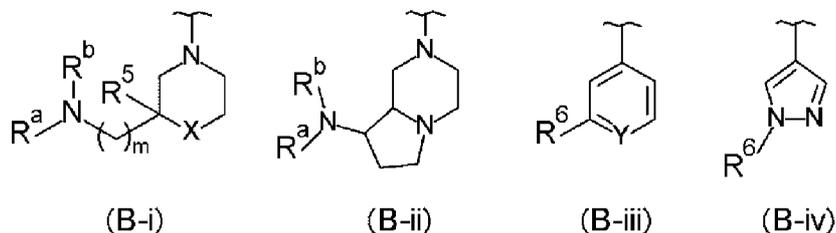
A представляет собой группу формулы (A-i), (A-ii), (A-iii), (A-iv) или (A-v):

[Химическая формула 2]



B представляет собой группу формулы (B-i), (B-ii), (B-iii) или (B-iv):

[Химическая формула 3]



где B представляет собой группу (B-i), когда R^{1a} представляет собой галоген-C₁₋₆ алкил,

R^{1a} представляет собой пиридазинил или галоген-C₁₋₆ алкил,

R^{1b} представляет собой H или C₁₋₆ алкил,

R² представляет собой C₃₋₅ циклоалкил, -O-(C₁₋₆ алкил), галоген-C₁₋₆ алкил, галоген или фенил,

R³ представляет собой i) фенил, необязательно замещенный с помощью группы, выбранной из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, галоген-C₁₋₆ алкила, C₃₋₅ циклоалкила, -O-(C₁₋₆ алкил), -O-(галоген-C₁₋₆ алкил), циано, нитро, метансульфонила и галогена, ii) C₃₋₈ циклоалкил, необязательно замещенный с помощью группы, выбранной из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила и галогена, iii) пиридил, необязательно замещенный с помощью группы, выбранной из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, галоген-C₁₋₆ алкила, C₃₋₅

циклоалкила, -O-(C₁₋₆ алкил), -O-(галоген-C₁₋₆ алкил), циано, нитро, метансульфонила и галогена, или iv) пяти- или шестичленное частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее от одного до четырех гетероатомов, выбранных из кислорода, серы или азота,

R⁴ представляет собой H или F,

R⁵ представляет собой H или F,

R⁶ представляет собой -L₂-(CH₂)₂NR^aR^b или пиперидинил,

L₁ представляет собой химическую связь, O или NH,

L₂ представляет собой химическую связь, O или CH₂,

X представляет собой CH₂ или N-метил,

Y представляет собой CH или N,

R^a представляет собой H или метил,

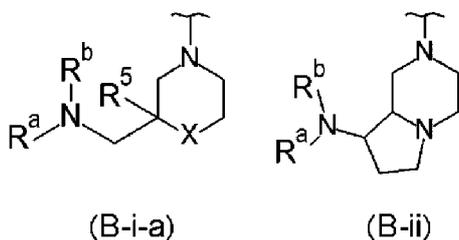
R^b представляет собой H, метил, этил, циклопропил или -(CH₂)₂O-CH₃, и

m представляет собой 1, 2 или 3.

2. Соединение или его соль по п. 1, где R² представляет собой галоген-C₁₋₆ алкил или галоген, R³ представляет собой i) фенил, необязательно замещенный с помощью группы, выбранной из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, галоген-C₁₋₆ алкила, C₃₋₅ циклоалкила, -O-(C₁₋₆ алкил), -O-(галоген-C₁₋₆ алкил), циано, нитро, метансульфонила и галогена, или ii) C₃₋₈ циклоалкил, необязательно замещенный с помощью группы, выбранной из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила и галогена, и L₁ представляет собой химическую связь или O.

3. Соединение или его соль по п. 2, где В представляет собой группу следующей формулы (B-i-a) или (B-ii):

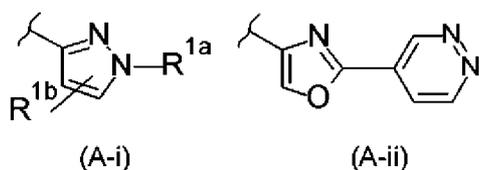
[Химическая формула 4]



где В представляет собой группу (B-i-a), когда R^{1a} представляет собой галоген-C₁₋₆ алкил.

4. Соединение или его соль по п. 3, где А представляет собой группу следующей формулы (A-i) или (A-ii):

[Химическая формула 5]



5. Соединение или его соль по п. 4, где R³ представляет собой фенил, необязательно замещенный с помощью группы, выбранный из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила и галогена, или C₃₋₅ циклоалкил, и R^b представляет собой H или метил.

6. Соединение или его соль по п. 1, которое выбирают из группы, состоящей из следующих соединений:

N-{2-[(3S)-3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-(2-фторфенокси)-3-(трифторметил)фенил}-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

N-{2-[(3S)-3-(аминометил)-4-метилпиперазин-1-ил]-4-(2-хлорфенокси)-3-(трифторметил)фенил}-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

N-{2-[(3S)-3-(аминометил)-4-метилпиперазин-1-ил]-3-хлор-4-(2-хлорфенокси)фенил}-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

N-[4-(2-фторфенокси)-2-[(3S)-4-метил-3-[(метиламино)метил] пиперазин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил]-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

N-{2-[(3R)-3-(аминометил)-3-фторпиперидин-1-ил]-4-(2-фторфенокси)-3-(трифторметил)фенил}-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

N-[4-(2-фторфенокси)-2-[(3R)-4-метил-3-[(метиламино)-метил]пиперазин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил]-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

N-[4-циклопентил-2-[(3S)-4-метил-3-[(метиламино)метил]-пиперазин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил]-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

N-{2-[(8R,8aS)-8-аминогексагидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1H)-ил]-4-(2-фторфенокси)-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид; и

N-[3-хлор-4-(2-фторфенокси)-2-[(3S)-4-метил-3-[(метил-амино)метил]пиперазин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил]-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.

7. Соединение или его соль по п. 1, которое выбирают из группы, состоящей из следующих соединений:

N-[4-(2-фторфенокси)-2-[(3S)-4-метил-3-[(метиламино)метил]-пиперазин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил]-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид монобутандиоат;

N-[4-(2-фторфенокси)-2-[(3R)-4-метил-3-[(метиламино)метил]-пиперазин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил]-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид монобутандиоат;

N-[4-циклопентил-2-[(3S)-4-метил-3-[(метиламино)метил] пиперазин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил]-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид монобутандиоат;

N-[3-хлор-4-(2-фторфенокси)-2-{(3S)-4-метил-3-[(метил-амино)метил]пиперазин-1-ил}фенил]-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид монобутандиоат; и

N-{2-[(3R)-3-(аминометил)-3-фторпиперидин-1-ил]-4-(2-фторфенокси)-3-(трифторметил)фенил}-1-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид монобутандиоат.

8. Фармацевтическая композиция, включающая соединение или его соль по п. 1 и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

9. Фармацевтическая композиция по п. 8, которая представляет собой фармацевтическую композицию для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, проявляющего резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1.

10. Применение соединения или его соли по п. 1, для производства фармацевтической композиции для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, проявляющего резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1.

11. Соединение или его соль по п. 1, которое применяют для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, проявляющего резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1.

12. Применение соединения или его соли по п. 1, для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, проявляющего резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1.

13. Ингибитор DGK ζ , включающий соединение формулы (I) или его соль.

14. Способ лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, проявляющего резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1, где способ включает введение субъекту эффективного количества соединения или его соли по п. 1.

По доверенности