

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045959**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.01.23

(21) Номер заявки

201892031

(22) Дата подачи заявки

2017.02.24

(51) Int. Cl. **C07D 519/00** (2006.01)**C07D 473/34** (2006.01)**C07D 487/04** (2006.01)**C07H 19/06** (2006.01)**C07H 19/16** (2006.01)**A61K 31/519** (2006.01)**A61K 31/52** (2006.01)**A61P 29/00** (2006.01)**A61P 35/00** (2006.01)**A61P 37/00** (2006.01)(54) **ЗАМЕЩЕННЫЕ АНАЛОГИ НУКЛЕОЗИДОВ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ PRMT5**

(31) 62/306,222; 16162731.0

(32) 2016.03.10; 2016.03.30

(33) US; EP

(43) 2019.02.28

(86) PCT/EP2017/054324

(87) WO 2017/153186 2017.09.14

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:

Бертело Дидье Жан-Клод, Бремер Дирк, Беке Лейс, Буккс Ан, Дилс Гастон Станислас Марселла, Гилиссен Роналдус Арнодус Хендрика Йозеф (BE), Лосон Эдвард Чарльз (US), Панде Винет, Параде Маркус Корнелис Бернардус Катарина, Схепенс Вим Берг Грит (BE), Шук Брайан Кристофер (US), Тюринг Йоханнес Вильгельмус Йохн Ф., Вьейвуа Марсель (BE), Сунь Вэймэй (US), Ву Тонгфей, Мерпул Ливен (BE)

(74) Представитель:

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

(56) VUILHORGNE, M. ET AL.: "New synthetic S-adenosyl-homocysteine analogs with oncostatic and antiviral activity", HETEROCYCLES, vol. 11, 1978, pages 495-520, XP009112700, ISSN: 0385-5414, page 497; compound 19

PRASAD, R.N. ET AL.: "Modification of the 5' position of purine nucleosides. 2. Synthesis and some cardiovascular properties of adenosine-5'-(N-substituted)carboxamides", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 23, no. 3, 1980, pages 313-319, XP055020044, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm00177a021, page 314 - page 315; table I; compounds 45, 46

MOUKHA-CHAFIQ, O. ET AL.: "Synthesis and General Biological Activity of a Small Adenosine-5'-(Carboxamide and Sulfanilamide) Library", NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND NUCLEIC ACIDS, vol. 33, no. 11, 8 October 2014 (2014-10-08), pages 709-729, XP055297353, ISSN: 1525-7770, DOI: 10.1080/15257770.2014.931588, Scheme 1; page 711; compound 13

SCHMIDT, R.R. ET AL.: "Synthese 5'-modifizierter Adenosinderivate", CHEMISCHE BERICHTE, vol. 101, no. 2, 1968, pages 590-594, XP055297323, ISSN: 0009-2940, DOI: 10.1002/cber.19681010228, page 591; compound 5

US-A-4224438

US-A1-2003225205

WO-A1-03074083

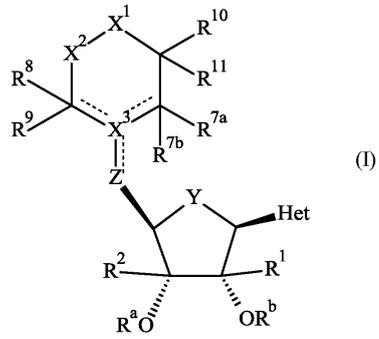
WO-A2-2012082436

HU, H. ET AL.: "Small Molecule Inhibitors of Protein Arginine Methyltransferases", EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, vol. 25, no. 3, 16 February 2016 (2016-02-16), pages 335-358, XP055297479, ISSN: 1354-3784, DOI: 10.1517/13543784.2016.1144747, abstract, page 337; table 1 pages 345-347, paragraph 6; table 5 page 349; table 7; compound 64

WO-A1-2016135582

(57) Настоящее изобретение относится к новым замещенным аналогам нуклеозидов формулы (I)

B1**045959****045959****B1**



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

Область техники, к которой относится изобретение

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

Предпосылки к созданию изобретения

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

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

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

Не связанное с гистонами метилирование может происходить либо в цитоплазме, либо в ядре в зависимости от клеточной локализации PRMT5. Метилирование Sm белков D1 и D3, которые требуются для сборки ядерной сплайсомы, происходит в цитоплазме как часть PRMT5, содержащего "метилосому" [Friesen, W.J. et al., *Mol Cell Biol*, 2001. 21(24): p. 8289-300]. Дополнительные доказательства того, что PRMT5 вовлечен в сплайсинг, были получены посредством условного нокаута PRMT5 в нейтральных стволовых клетках мыши. Клетки, в которых отсутствовал PRMT5, показали избирательное удержание интронов и пропускание экзонов со слабыми 5'-донорскими сайтами [Bezzi, M. et al., *Genes Dev*, 2013. 27(17): p. 1903-16].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В документе WO 2012075500 раскрыты модуляторы метилтрансферазы гистонов, представляющие собой 7-дезапурин, и способы их применения.

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

В документе WO 2014100719 раскрыты ингибиторы PRMT5 и пути их применения.

В документе WO 03074083 раскрыты комбинированные терапевтические средства, которые селективно уничтожают дефектные по метилтиоаденозинфосфориллазе клетки. Аналоги МТА описаны в данном документе в качестве антиоксидантных средств.

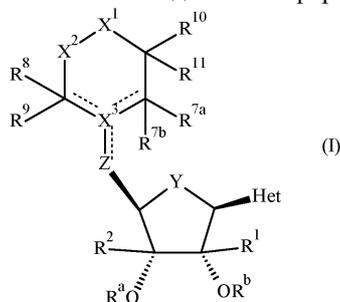
В Kung, P.-P. et al., Bioorg Med Chem Lett, 2005. 15: p. 2829-2833 описаны структура, синтез и биологическая оценка новых субстратов 5'-дезоксид-5'-метилтиоаденозинфосфориллазы (МТАР) человека.

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

Краткое описание изобретения

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

Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I):



где R¹ представляет собой водород или CH₃;

R² представляет собой водород;

R^a представляет собой водород или -C(=O)-C₁₋₄алкил;

R^b представляет собой водород или -C(=O)-C₁₋₄алкил;

Y представляет собой -O-, -CH₂- или -CF₂-;

R^{7a} представляет собой водород;

R^{7b} представляет собой водород или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

X^1 представляет собой ковалентную связь или -O-;

X^2 представляет собой ковалентную связь, $-CH_2-$, $-CF_2-$, CH_2CH_2- , $-CF_2CH_2-$ или $-CH_2CF_2-$;

при условии, что X^2 представляет собой ковалентную связь, $-CH_2-$ или $-CF_2-$, если X^1 представляет собой -O-;

X^3 представляет собой N или CH; или в случае, если одна из пунктирных линий представляет собой дополнительную связь, X^3 представляет собой C;

каждый из R^8 и R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из R^9 и R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-NH_2$ и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним $-NR^{9a}R^{9b}$;

или R^8 и R^9 связаны вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероциклила, содержащего один или два атома N и необязательно один атом кислорода; при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероциклил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода в кольце одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена; и при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероциклил необязательно замещен по одному или двум атомам N в кольце заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкила; Het^{1a} ; C_{3-6} циклоалкила; $-C_{1-4}$ алкил- $C(=O)-NR^{5a}R^{5b}$; C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OC_{1-4}$ алкила, циано, C_{3-6} циклоалкила, Ar^{1a} , $-O-Ar^{1a}$, Het^{2a} и $-O-Het^{2c}$;

или R^{10} и R^{11} связаны вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероциклила, содержащего один или два атома N и необязательно один атом кислорода; при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероциклил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода в кольце одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена; и при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероциклил необязательно замещен по одному или двум атомам N в кольце заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, Het^{1b} , C_{3-6} циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- $C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$, C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OC_{1-4}$ алкила, циано, C_{3-6} циклоалкила, Ar^{1b} , $-O-Ar^{1b}$, Het^{2b} и $-O-Het^{2d}$;

Z представляет собой $-CH_2-$, $-C(=O)-$ или $-CH(C_{1-4}алкил)-$; и в случае, если X^3 представляет собой C, Z также может представлять собой $=CH-$;

пунктирные линии, присоединенные к X^3 , представляют собой необязательные связи, которые могут присутствовать, если X^3 представляет собой атом углерода, при условии, что максимум одна из пунктирных линий представляет собой необязательную связь;

в случае, если одна из пунктирных линий, присоединенных к X^3 , представляет собой дополнительную связь, X^3 представляет собой C и (i) R^{7a} отсутствует, или (ii) R^8 отсутствует, или (iii) Z представляет собой $=CH-$;

каждый из R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; или R^{9a} и R^{9b} связаны вместе с образованием вместе с общим атомом азота, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероциклила, который необязательно содержит один атом кислорода;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

Het^{1a} и Het^{1b} присоединены к остальной части молекулы формулы (I) посредством любого доступного атома углерода в кольце;

каждый из Het^{1a} и Het^{1b} независимо представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероциклил, содержащий один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и N;

каждый из Ar^{1a} и Ar^{1b} независимо представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из Het^{2a} и Het^{2b} независимо представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный моноциклический ароматический или неароматический гетероциклил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, причем каждый независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и N; или конденсированный 8-, 9-, 10- или 11-членный бициклический ароматический или неароматический гетероциклил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, причем каждый независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и N; при этом указанный моноциклический гетероциклил или указанный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно являются замещенными одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или

несколькими атомами галогена;

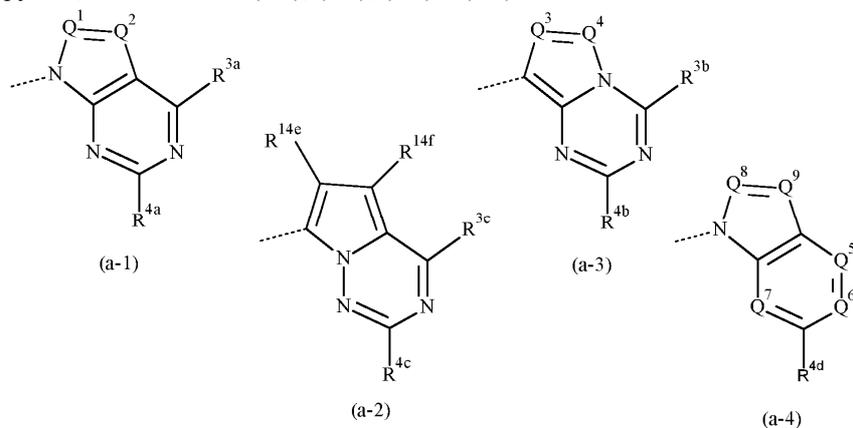
Het^{2c} и Het^{2d} присоединены к остальной части молекулы формулы (I) посредством любого доступного атома углерода в кольце;

каждый из Het^{2c} и Het^{2d} независимо представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный моноциклический ароматический или неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, причем каждый независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; или конденсированный 8-, 9-, 10- или 11-членный бициклический ароматический или неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, причем каждый независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; при этом указанный моноциклический гетероцикл или указанный конденсированный бициклический гетероцикл необязательно являются замещенными одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила;

p равняется 1 или 2;

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



каждый из R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} и R^{3d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -NR^{12a}R^{12b}, C₁₋₄алкила и -O-C₁₋₄алкила;

каждый из R^{12a} и R^{12b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₃₋₆циклоалкила, C₁₋₄алкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним фенилом, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, -OC₁₋₄алкила, -ОН и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R^{4e} и R^{4f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -NR^{13a}R^{13b} и C₁₋₄алкила;

каждый из R^{13a} и R^{13b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила;

Q¹ представляет собой N или CR^{14a};

Q² представляет собой N или CR^{14b};

Q³ представляет собой N или CR^{14c};

Q⁴ представляет собой N или CR^{14d};

при условии, что максимум один из Q³ и Q⁴ представляет собой N;

Q⁸ представляет собой N или CR^{14g};

Q⁹ представляет собой N или CR^{14h};

Q¹⁰ представляет собой N или CR¹⁴ⁱ;

Q¹¹ представляет собой N или CR^{14j};

Q⁵ представляет собой CR^{3d}; Q⁶ представляет собой N; и Q⁷ представляет собой CR^{4f}; или

Q⁵ представляет собой CR^{3d}; Q⁶ представляет собой CR^{4e}; и Q⁷ представляет собой N; или

Q⁵ представляет собой N; Q⁶ представляет собой CR^{4e}; и Q⁷ представляет собой CR^{4f}; или

Q⁵ представляет собой N; Q⁶ представляет собой CR^{4e}; и Q⁷ представляет собой N; или

Q⁵ представляет собой N; Q⁶ представляет собой N; и Q⁷ представляет собой CR^{4f}; или

Q⁵ представляет собой N; Q⁶ представляет собой N; и Q⁷ представляет собой N;

каждый из R^{14a}, R^{14b}, R^{14c}, R^{14d}, R^{14e}, R^{14f}, R^{14g}, R^{14h}, R¹⁴ⁱ и R^{14j} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₄алкила, -NR^{15a}R^{15b} и C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из R^{15a} и R^{15b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила;

при условии, что R¹⁰ и R¹¹ могут быть не связаны вместе, если R⁸ и R⁹ связаны вместе;

и при этом по меньшей мере один из R⁸, R⁹, R¹⁰ и R¹¹ содержит атом азота;

и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений по настоящему изобре-

тению и к фармацевтическим композициям, содержащим их.

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

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

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

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

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

Подробное описание

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

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

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

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

Выражение "по меньшей мере один" в частности означает "один, два или три", более конкретно "один или два", еще более конкретно "один".

Het^{2a} и Het^{2b} в случае необходимости могут быть присоединены к остальной части молекулы формулы (I) посредством любого доступного атома углерода в кольце или гетероатома, если не указано иное. Таким образом, например, если гетероцикл представляет собой имидазолил, он может представлять собой 1-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил и т.п.

Для специалиста в данной области техники будет очевидно, если иное не указано или явно не следует из контекста, что заместитель при 4-, 5-, 6- или 7-членном моноциклическом ароматическом или неароматическом гетероцикле, содержащем по меньшей мере один гетероатом, причем каждый независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N (как в определении Het^{2a}, Het^{2b}, Het^{2c} и Het^{2d}), может замещать любой атом водорода при атоме углерода в кольце или, где это возможно, при атоме азота в кольце (в этом случае водород при атоме азота может быть замещен заместителем).

Приставка "C_{x-y}" (где x и y представляют собой целые числа), используемая в данном документе, относится к числу атомов углерода в данной группе. Таким образом, C₁₋₄алкильная группа содержит от 1 до 4 атомов углерода, C₁₋₃алкильная группа содержит от 1 до 3 атомов углерода и т. д.

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

Термин "C₁₋₄алкил" как группа или часть группы относится к гидрокарбильному радикалу формулы C_nH_{2n+1}, где n представляет собой число в диапазоне от 1 до 4. C₁₋₄алкильные группы содержат от 1 до 4 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 3 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 2 атомов углерода. C₁₋₄алкильные группы могут быть линейными или разветвленными и могут быть замещенными.

ми, как указано в данном документе. Если в данном документе используется нижний индекс после атома углерода, то нижний индекс означает число атомов углерода, которое может содержать названная группа.

C₁₋₄алкил включает все линейные или разветвленные алкильные группы с 1-4 атомами углерода и, следовательно, включает метил, этил, н-пропил, изопропил, 2-метилэтил, бутил и его изомеры (например, н-бутил, изобутил и трет-бутил) и т.п.

Подобным образом, используемый в данном документе термин "C₁₋₆алкил", как группа или часть группы, означает насыщенный углеводородный радикал с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, такой как группы, определенные для C₁₋₄алкила, и н-пентил, н-гексил, 2-метилбутил и т.п.

В случае, если Z представляет собой =СН-, предполагается, что двойная связь присоединена к X³, представляющему собой С.

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

Неограничивающими примерами Het^{1a} и Het^{1b} являются связанный с углеродом оксетанил (например, 3-оксетанил), пиперидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тиоланил, пиперазинил, тетрагидропиранил и т.п.

Неограничивающими примерами Het^{2c} и Het^{2d} являются связанный с углеродом оксетанил (например, 3-оксетанил), пиперидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тиоланил, пиперазинил, тетрагидропиранил, пиридинил, фуранил, пиридазинил, тиазолил, бензимидазолил и т.п.; каждый из которых необязательно может быть замещен, где это возможно, по атомам углерода и/или азота в соответствии с любым из вариантов осуществления.

Неограничивающими примерами Het^{2a} и Het^{2b} являются связанный с углеродом или азотом оксетанил, пиперидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тиоланил, пиперазинил, тетрагидропиранил, пиридинил, фуранил, пиридазинил, тиазолил, бензимидазолил и т.п.; каждый из которых необязательно может быть замещен, где это возможно, по атомам углерода и/или азота в соответствии с любым из вариантов осуществления.

Неограничивающими примерами R⁸ и R⁹ или R¹⁰ и R¹¹, взятых вместе с образованием 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, являются пиперидинил, азетидинил, пирролидинил, морфолинил, гексагидро-1Н-азепинил; каждый из которых может быть необязательно замещен, где это возможно, по атомам углерода и/или азота в соответствии с любым из вариантов осуществления.

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

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

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

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

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

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

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

Любая химическая формула, используемая в данном документе, связи в которой показаны только в виде сплошных линий, а не в виде сплошных клиновидных или пунктирных клиновидных связей, или иным образом показанная как имеющая конкретную конфигурацию (например, R, S) вокруг одного или

нескольких атомов, предусматривает каждый возможный стереоизомер или смесь двух или более стереоизомеров. Если стереохимия любого конкретного хирального атома не определена в структурах, показанных в данном документе, тогда все стереоизомеры рассматриваются и включены как соединения по настоящему изобретению либо в виде чистого стереоизомера, либо в виде смеси двух или более стереоизомеров.

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

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

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

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

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

Диастереомеры (или диастереоизомеры) представляют собой стереоизомеры, которые не являются энантиомерами, т.е. они не соотносятся как зеркальные отображения.

Аномеры представляют собой диастереоизомеры циклических форм сахаров или подобных молекул, отличающихся конфигурацией при аномерном атоме углерода (атома C-1 альдозы или атома C-2 2-кетозы). Циклические формы углеводов могут существовать в двух формах, α и β , в зависимости от положения заместителя при аномерном центре. Аномеры обозначают как α , если конфигурация при аномерном атоме углерода является такой же, как при эталонном асимметричном атоме углерода в проекции Фишера. Если конфигурация отличается, аномер обозначают как β . Например, α -D-глюкопираноза и β -D-глюкопираноза, две циклические формы глюкозы, являются аномерами.

Если соединение содержит двойную связь, то заместители могут находиться в E- или Z-конфигурации. Заместители при двухвалентных циклических (частично) насыщенных радикалах могут находиться либо в цис-, либо в транс-конфигурации; например, если соединение содержит двузамещенную циклоалкильную группу, то заместители могут находиться в цис- или транс-конфигурации. Таким образом, настоящее изобретение включает энантиомеры, атропизомеры, диастереомеры, рацематы, E-изомеры, Z-изомеры, цис-изомеры, транс-изомеры и их смеси во всех случаях, когда это возможно с химической точки зрения.

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

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

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

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

Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислоты и соли присоединения

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

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

Соответствующие кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как галогенводородные кислоты, например хлористоводородная или бромистоводородная кислота, серная, азотная, фосфорная и подобные кислоты; или органические кислоты, такие как, например, уксусная, пропановая, гидроксидуксусная, молочная, пировиноградная, щавелевая (т.е. этандиовая), малоновая, янтарная (т.е. бутандиовая кислота), малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, *p*-толуолсульфоновая, цикламовая, салициловая, *p*-аминосалициловая, памовая и подобные кислоты. И наоборот, указанные формы солей можно превратить путем обработки соответствующим основанием в форму свободного основания.

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

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

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

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

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

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

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

Соединения по настоящему изобретению, полученные в описанных ниже способах, могут быть синтезированы в форме смесей энантиомеров, в частности рацемических смесей энантиомеров, которые можно отделить друг от друга, следуя известным из уровня техники процедурам разделения. Способ разделения энантиомерных форм соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей при-

соединения и сольватов включает жидкостную хроматографию с применением хиральной неподвижной фазы. Указанные чистые стереохимически изомерные формы также можно получить из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм соответствующих исходных веществ при условии, что реакция протекает стереоспецифически. Если необходим определенный стереоизомер, то предпочтительно, чтобы указанное соединение синтезировали с помощью стереоспецифических способов получения. В данных способах преимущественно будут применять энантиомерно чистые исходные вещества.

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

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

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

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

R^1 представляет собой водород или CH_3 ;

R^2 представляет собой водород;

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

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

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

R^{7a} представляет собой водород;

R^{7b} представляет собой водород или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

X^1 представляет собой ковалентную связь или $-\text{O}-$;

X^2 представляет собой ковалентную связь, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, CH_2CH_2- , $-\text{CF}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CF}_2-$;

при условии, что X^2 представляет собой ковалентную связь, $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CF}_2-$, если X^1 представляет собой $-\text{O}-$;

X^3 представляет собой N или CH ; или в случае, если одна из пунктирных линий представляет собой дополнительную связь, X^3 представляет собой C ;

каждый из R^8 и R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из R^9 и R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-\text{NH}_2$ и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним $-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$;

или R^8 и R^9 связаны вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, содержащего один или два атома N и необязательно один атом кислорода; при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода в кольце одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена; и при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или двум атомам N в кольце заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкила; Het^{1a} ; C_{3-6} циклоалкила; $-\text{C}_{1-4}$ алкил- $\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{3a}\text{R}^{5b}$; C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-\text{OC}_{1-4}$ алкила, циано, C_{3-6} циклоалкила, Ar^{1a} , $-\text{O}-\text{Ar}^{1a}$, Het^{2a} и $-\text{O}-\text{Het}^{2c}$;

или R^{10} и R^{11} связаны вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, содержащего один или два атома N и

необязательно один атом кислорода; при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероциклil необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода в кольце одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена; и при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероциклil необязательно замещен по одному или двум атомам N в кольце заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, Het^{1b}, C₃₋₆циклоалкила, -C₁₋₄алкил-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}, C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C₁₋₄алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OC₁₋₄алкила, циано, C₃₋₆циклоалкила, Ar^{1b}, -O-Ar^{1b}, Het^{2b} и -O-Het^{2d};

Z представляет собой -CH₂-, -C(=O)- или -CH(C₁₋₄алкил)-; и в случае, если X³ представляет собой C, Z также может представлять собой =CH-;

пунктирные линии, присоединенные к X³, представляют собой необязательные связи, которые могут присутствовать, если X³ представляет собой атом углерода, при условии, что максимум одна из пунктирных линий представляет собой необязательную связь;

в случае, если одна из пунктирных линий, присоединенных к X³, представляет собой дополнительную связь, X³ представляет собой C и (i) R^{7a} отсутствует, или (ii) R⁸ отсутствует, или (iii) Z представляет собой =CH-;

каждый из R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила; или R^{9a} и R^{9b} связаны вместе с образованием вместе с общим атомом азота, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, который необязательно содержит один атом кислорода;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила;

Het^{1a} и Het^{1b} присоединены к остальной части молекулы формулы (I) посредством любого доступного атома углерода в кольце;

каждый из Het^{1a} и Het^{1b} независимо представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероциклil, содержащий один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N;

каждый из Ar^{1a} и Ar^{1b} независимо представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из Het^{2a} и Het^{2b} независимо представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный моноциклический ароматический или неароматический гетероциклil, содержащий по меньшей мере один гетероатом, причем каждый независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; или конденсированный 8-, 9-, 10- или 11-членный бициклический ароматический или неароматический гетероциклil, содержащий по меньшей мере один гетероатом, причем каждый независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; при этом указанный моноциклический гетероциклil или указанный конденсированный бициклический гетероциклil необязательно являются замещенными одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена;

Het^{2c} и Het^{2d} присоединены к остальной части молекулы формулы (I) посредством любого доступного атома углерода в кольце;

каждый из Het^{2c} и Het^{2d} независимо представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный моноциклический ароматический или неароматический гетероциклil, содержащий по меньшей мере один гетероатом, причем каждый независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; или конденсированный 8-, 9-, 10- или 11-членный бициклический ароматический или неароматический гетероциклil, содержащий по меньшей мере один гетероатом, причем каждый независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; при этом указанный моноциклический гетероциклil или указанный конденсированный бициклический гетероциклil необязательно являются замещенными одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила;

p равняется 1 или 2;

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

каждый из R^{3a}, R^{3b} и R^{3c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -NR^{12a}R^{12b}, C₁₋₄алкила и -O-C₁₋₄алкила;

каждый из R^{12a} и R^{12b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₃₋₆циклоалкила, C₁₋₄алкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним фенилом, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, -OC₁₋₄алкила, -OH и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из R^{4a}, R^{4b} и R^{4c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -NR^{13a}R^{13b} и C₁₋₄алкила;

каждый из R^{13a} и R^{13b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила;

Q¹ представляет собой N или CR^{14a};
 Q² представляет собой N или CR^{14b};
 Q³ представляет собой N или CR^{14c};
 Q⁴ представляет собой N или CR^{14d};

при условии, что максимум один из Q³ и Q⁴ представляет собой N;
 каждый из R^{14a}, R^{14b}, R^{14c}, R^{14d}, R^{14e} и R^{14f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₄алкила, -NR^{15a}R^{15b} и C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;
 каждый из R^{15a} и R^{15b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила;
 при условии, что R¹⁰ и R¹¹ могут быть не связаны вместе, если R⁸ и R⁹ связаны вместе;
 и при этом по меньшей мере один из R⁸, R⁹, R¹⁰ и R¹¹ содержит атом азота;
 и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы

(I), где

R¹ представляет собой водород или CH₃;

R² представляет собой водород;

R^a представляет собой водород;

R^b представляет собой водород;

Y представляет собой -O-, -CH₂- или -CF₂-;

R^{7a} представляет собой водород;

R^{7b} представляет собой водород или C₁₋₄алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

X¹ представляет собой ковалентную связь или -O-;

X² представляет собой ковалентную связь, -CH₂-, -CF₂-, CH₂CH₂-, -CF₂CH₂- или -CH₂CF₂-;

при условии, что X² представляет собой ковалентную связь, -CH₂- или -CF₂-, если X¹ представляет собой -O-;

X³ представляет собой N или CH; или в случае, если одна из пунктирных линий представляет собой дополнительную связь, X³ представляет собой C;

каждый из R⁸ и R¹⁰ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из R⁹ и R¹¹ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -NH₂ и C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним -NR^{9a}R^{9b};

или R⁸ и R⁹ связаны вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероциклила, содержащего один или два атома N и необязательно один атом кислорода; при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероциклил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода в кольце одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена; и при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероциклил необязательно замещен по одному или двум атомам N в кольце заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₆алкила; Het^{1a}; C₃₋₆циклоалкила; -C₁₋₄алкил-C(=O)-NR^{5a}R^{5b}; C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C₁₋₄алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OC₁₋₄алкила, циано, C₃₋₆циклоалкила, Ar^{1a}, -O-Ar^{1a}, Het^{2a} и -O-Het^{2c};

или R¹⁰ и R¹¹ связаны вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероциклила, содержащего один или два атома N и необязательно один атом кислорода; при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероциклил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода в кольце одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена; и при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероциклил необязательно замещен по одному или двум атомам N в кольце заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, Het^{1b}, C₃₋₆циклоалкила, -C₁₋₄алкил-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}, C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C₁₋₄алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OC₁₋₄алкила, циано, C₃₋₆циклоалкила, Ar^{1b}, -O-Ar^{1b}, Het^{2b} и -O-Het^{2d};

Z представляет собой -CH₂-, -C(=O)- или -CH(C₁₋₄алкил)-; и в случае, если X³ представляет собой C, Z также может представлять собой =CH-;

пунктирные линии, присоединенные к X³, представляют собой необязательные связи, которые могут присутствовать, если X³ представляет собой атом углерода, при условии, что максимум одна из пунктирных линий представляет собой необязательную связь;

в случае, если одна из пунктирных линий, присоединенных к X³, представляет собой дополнительную связь, X³ представляет собой C и (i) R^{7a} отсутствует, или (ii) R⁸ отсутствует, или (iii) Z представляет собой =CH-;

каждый из R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила; или R^{9a} и

R^{9b} связаны вместе с образованием вместе с общим атомом азота, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, который необязательно содержит один атом кислорода;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

Net^{1a} и Net^{1b} присоединены к остальной части молекулы формулы (I) посредством любого доступного атома углерода в кольце;

каждый из Net^{1a} и Net^{1b} независимо представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N;

каждый из Ag^{1a} и Ag^{1b} независимо представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из Net^{2a} и Net^{2b} независимо представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный моноциклический ароматический или неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, причем каждый независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; или конденсированный 8-, 9-, 10- или 11-членный бициклический ароматический или неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, причем каждый независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; при этом указанный моноциклический гетероцикл или указанный конденсированный бициклический гетероцикл необязательно являются замещенными одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена;

Net^{2c} и Net^{2d} присоединены к остальной части молекулы формулы (I) посредством любого доступного атома углерода в кольце;

каждый из Net^{2c} и Net^{2d} независимо представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный моноциклический ароматический или неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, причем каждый независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; или конденсированный 8-, 9-, 10- или 11-членный бициклический ароматический или неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, причем каждый независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; при этом указанный моноциклический гетероцикл или указанный конденсированный бициклический гетероцикл необязательно являются замещенными одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

p равняется 1 или 2;

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

каждый из R^{3a} , R^{3b} и R^{3c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-NR^{12a}R^{12b}$, C_{1-4} алкила и $-O-C_{1-4}$ алкила;

каждый из R^{12a} и R^{12b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним фенилом, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, $-OC_{1-4}$ алкила, $-OH$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из R^{4a} , R^{4b} и R^{4c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-NR^{13a}R^{13b}$ и C_{1-4} алкила;

каждый из R^{13a} и R^{13b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

Q^1 представляет собой N или CR^{14a} ;

Q^2 представляет собой N или CR^{14b} ;

Q^3 представляет собой N или CR^{14c} ;

Q^4 представляет собой N или CR^{14d} ;

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

каждый из R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} , R^{14d} , R^{14e} и R^{14f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, $-NR^{15a}R^{15b}$ и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из R^{15a} и R^{15b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

при условии, что R^{10} и R^{11} могут быть не связаны вместе, если R^8 и R^9 связаны вместе;

и при этом по меньшей мере один из R^8 , R^9 , R^{10} и R^{11} содержит атом азота;

и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

R^1 представляет собой водород или CH_3 ;

R^2 представляет собой водород;

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

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

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

R^{7a} представляет собой водород;

R^{7b} представляет собой водород или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

X^1 представляет собой ковалентную связь или -O-;

X^2 представляет собой ковалентную связь, $-CH_2-$, $-CF_2-$, CH_2CH_2- , $-CF_2CH_2-$ или $-CH_2CF_2-$;

при условии, что X^2 представляет собой ковалентную связь, $-CH_2-$ или $-CF_2-$, если X^1 представляет собой -O-;

X^3 представляет собой N или CH; или в случае, если одна из пунктирных линий представляет собой дополнительную связь, X^3 представляет собой C;

каждый из R^8 и R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из R^9 и R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-NH_2$ и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним $-NR^{9a}R^{9b}$;

или R^8 и R^9 связаны вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, содержащего один или два атома N и необязательно один атом кислорода; при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода в кольце одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена; и при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или двум атомам N в кольце заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкила; Het^{1a} ; C_{3-6} циклоалкила; $-C_{1-4}$ алкил- $C(=O)-NR^{5a}R^{5b}$; C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OC_{1-4}$ алкила, циано, C_{3-6} циклоалкила, Ag^{1a} , $-O-Ag^{1a}$, Het^{2a} и $-O-Het^{2c}$;

или R^{10} и R^{11} связаны вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, содержащего один или два атома N и необязательно один атом кислорода; при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода в кольце одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена; и при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или двум атомам N в кольце заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, Het^{1b} , C_{3-6} циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- $C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$, C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OC_{1-4}$ алкила, циано, C_{3-6} циклоалкила, Ag^{1b} , $-O-Ag^{1b}$, Het^{2b} и $-O-Het^{2d}$;

Z представляет собой $-CH_2-$, $-C(=O)-$ или $-CH(C_{1-4}алкил)-$; и в случае, если X^3 представляет собой C, Z также может представлять собой $=CH-$;

пунктирные линии, присоединенные к X^3 , представляют собой необязательные связи, которые могут присутствовать, если X^3 представляет собой атом углерода, при условии, что максимум одна из пунктирных линий представляет собой необязательную связь;

в случае, если одна из пунктирных линий, присоединенных к X^3 , представляет собой дополнительную связь, X^3 представляет собой C и (i) R^{7a} отсутствует, или (ii) R^8 отсутствует, или (iii) Z представляет собой $=CH-$;

каждый из R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; или R^{9a} и R^{9b} связаны вместе с образованием вместе с общим атомом азота, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, который необязательно содержит один атом кислорода;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

Het^{1a} и Het^{1b} присоединены к остальной части молекулы формулы (I) посредством любого доступного атома углерода в кольце;

каждый из Het^{1a} и Het^{1b} независимо представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и N;

каждый из Ag^{1a} и Ag^{1b} независимо представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из Het^{2a} и Het^{2b} независимо представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный моноциклический ароматический или неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, причем каждый независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и N; или конденсированный 8-, 9-, 10- или 11-членный бициклический ароматический или неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, причем каждый независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и N; при этом указанный моноциклический гетероцикл или указанный конденсированный бициклический гетероцикл необязательно являются замещенными одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо

выбран из группы, состоящей из галогена, циано и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена;

Net^{2c} и Net^{2d} присоединены к остальной части молекулы формулы (I) посредством любого доступного атома углерода в кольце;

каждый из Net^{2c} и Net^{2d} независимо представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный моноциклический ароматический или неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, причем каждый независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; или конденсированный 8-, 9-, 10- или 11-членный бициклический ароматический или неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, причем каждый независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; при этом указанный моноциклический гетероцикл или указанный конденсированный бициклический гетероцикл необязательно являются замещенными одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

r равняется 1 или 2;

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

каждый из R^{3a} , R^{3b} и R^{3c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-NR^{12a}R^{12b}$, C_{1-4} алкила и $-O-C_{1-4}$ алкила;

каждый из R^{12a} и R^{12b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним фенилом, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, $-OC_{1-4}$ алкила, $-OH$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из R^{4a} , R^{4b} и R^{4c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-NR^{13a}R^{13b}$ и C_{1-4} алкила;

каждый из R^{13a} и R^{13b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

Q^1 представляет собой N или CR^{14a} ;

Q^2 представляет собой N или CR^{14b} ;

Q^3 представляет собой N или CR^{14c} ;

Q^4 представляет собой N или CR^{14d} ;

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

каждый из R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} , R^{14d} , R^{14e} и R^{14f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, $-NR^{15a}R^{15b}$ и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из R^{15a} и R^{15b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

при условии, что R^{10} и R^{11} могут быть не связаны вместе, если R^8 и R^9 связаны вместе;

и при этом по меньшей мере один из R^8 , R^9 , R^{10} и R^{11} содержит атом азота;

и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы

(I), где

R^1 представляет собой водород или CH_3 ; в частности, водород;

R^2 представляет собой водород;

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

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

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

R^{7a} представляет собой водород;

R^{7b} представляет собой водород или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

X^1 представляет собой ковалентную связь или $-O-$;

X^2 представляет собой ковалентную связь, $-CH_2-$, $-CF_2CH_2-$ или $-CH_2CF_2-$;

при условии, что X^2 представляет собой ковалентную связь или $-CH_2-$, если X^1 представляет собой $-O-$;

X^3 представляет собой N; или в случае, если одна из пунктирных линий представляет собой дополнительную связь, X^3 представляет собой C;

каждый из R^8 и R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из R^9 и R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-NH_2$ и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним $-NR^{9a}R^{9b}$;

или R^8 и R^9 связаны вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, содержащего один или два атома N; при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или двум атомам N в кольце заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, Net^{1a} , C_{3-6} циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- $C(=O)-NR^{5a}R^{5b}$, C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими атомами

галогена, и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OC_{1-4}$ алкила, циано, C_{3-6} циклоалкила, Ar^{1a} , $-O-Ar^{1a}$ и Het^{2a} ;

или R^{10} и R^{11} связаны вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, содержащего один или два атома N и необязательно один атом кислорода; при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода в кольце одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом галогена; и при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или двум атомам N в кольце заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним Ar^{1b} ;

Z представляет собой $-CH_2-$ или $-C(=O)-$; и в случае, если X^3 представляет собой C, Z может также представлять собой $=CH-$;

пунктирные линии, присоединенные к X^3 , представляют собой необязательные связи, которые могут присутствовать, если X^3 представляет собой атом углерода, при условии, что максимум одна из пунктирных линий представляет собой необязательную связь;

в случае, если одна из пунктирных линий, присоединенных к X^3 , представляет собой дополнительную связь, X^3 представляет собой C и (i) R^{7a} отсутствует, или (ii) R^8 отсутствует, или (iii) Z представляет собой $=CH-$;

каждый из R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; или R^{9a} и R^{9b} связаны вместе с образованием вместе с общим атомом азота, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, который необязательно содержит один атом кислорода;

каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

Het^{1a} присоединен к остальной части молекулы формулы (I) посредством любого доступного атома углерода в кольце;

Het^{1a} представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O;

каждый из Ar^{1a} и Ar^{1b} независимо представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом галогена;

Het^{2a} представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный моноциклический ароматический или неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, причем каждый независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и N; или конденсированный 8-, 9-, 10- или 11-членный бициклический ароматический или неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, причем каждый независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и N; при этом указанный моноциклический гетероцикл или указанный конденсированный бициклический гетероцикл необязательно являются замещенными одним или несколькими заместителями, представляющими собой C_{1-4} алкил;

p равняется 1 или 2;

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

каждый из R^{3a} , R^{3b} и R^{3c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и $-NR^{12a}R^{12b}$;

каждый из R^{12a} и R^{12b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним фенилом, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом галогена;

каждый из R^{4a} , R^{4b} и R^{4c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

Q^1 представляет собой CR^{14a} ;

Q^2 представляет собой N или CR^{14b} ;

Q^3 представляет собой CR^{14c} ;

Q^4 представляет собой N;

каждый из R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} , R^{14e} и R^{14f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

при условии, что R^{10} и R^{11} могут быть не связаны вместе, если R^8 и R^9 связаны вместе;

и при этом по меньшей мере один из R^8 , R^9 , R^{10} и R^{11} содержит атом азота;

и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

R^1 представляет собой водород или CH_3 ; в частности, водород;

R^2 представляет собой водород;

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

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

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

R^{7a} представляет собой водород;

R^{7b} представляет собой водород или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

X^1 представляет собой ковалентную связь или -O-;
 X^2 представляет собой ковалентную связь, -CH₂-, -CF₂CH₂- или -CH₂CF₂-;
 при условии, что X^2 представляет собой ковалентную связь или -CH₂-, если X^1 представляет собой -O-;

X^3 представляет собой N; или в случае, если одна из пунктирных линий представляет собой дополнительную связь, X^3 представляет собой C;

каждый из R^8 и R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из R^9 и R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -NH₂ и C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним -NR^{9a}R^{9b};

или R^8 и R^9 связаны вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, содержащего один или два атома N; при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или двум атомам N в кольце заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, Het^{1a}, C₃₋₆циклоалкила, -C₁₋₄алкил-C(=O)-NR^{5a}R^{5b}, C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C₁₋₄алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OC₁₋₄алкила, циано, C₃₋₆циклоалкила, Ar^{1a}, -O-Ar^{1a} и Het^{2a};

или R^{10} и R^{11} связаны вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, содержащего один или два атома N и необязательно один атом кислорода; при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода в кольце одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом галогена; и при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или двум атомам N в кольце заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₆алкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним Ar^{1b};

Z представляет собой -CH₂- или -C(=O)-; и в случае, если X^3 представляет собой C, Z может также представлять собой =CH-;

пунктирные линии, присоединенные к X^3 , представляют собой необязательные связи, которые могут присутствовать, если X^3 представляет собой атом углерода, при условии, что максимум одна из пунктирных линий представляет собой необязательную связь;

в случае, если одна из пунктирных линий, присоединенных к X^3 , представляет собой дополнительную связь, X^3 представляет собой C и (i) R^{7a} отсутствует, или (ii) R⁸ отсутствует, или (iii) Z представляет собой =CH-;

каждый из R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила; или R^{9a} и R^{9b} связаны вместе с образованием вместе с общим атомом азота, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, который необязательно содержит один атом кислорода;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила;

Het^{1a} присоединен к остальной части молекулы формулы (I) посредством любого доступного атома углерода в кольце;

Het^{1a} представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O;

каждый из Ar^{1a} и Ar^{1b} независимо представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом галогена;

Het^{2a} представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный моноциклический ароматический или неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, причем каждый независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; или конденсированный 8-, 9-, 10- или 11-членный бициклический ароматический или неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, причем каждый независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; при этом указанный моноциклический гетероцикл или указанный конденсированный бициклический гетероцикл необязательно являются замещенными одним или несколькими заместителями, представляющими собой C₁₋₄алкил;

p равняется 1 или 2;

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

каждый из R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} и R^{3d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и -NR^{12a}R^{12b};

каждый из R^{12a} и R^{12b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₃₋₆циклоалкила, C₁₋₄алкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним фенилом, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом галогена;

каждый из R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} и R^{4d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила;

R^{4f} представляет собой водород;

Q¹ представляет собой CR^{14a};

Q² представляет собой N или CR^{14b};

Q³ представляет собой CR^{14c};

Q^4 представляет собой N;
 Q^8 представляет собой CR^{14g} ;
 Q^9 представляет собой CR^{14h} ;
 Q^5 представляет собой CR^{3d} ; Q^6 представляет собой N; и Q^7 представляет собой CR^{4f} ;
каждый из R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} , R^{14c} и R^{14f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R^{14g} и R^{14h} представляют собой водород;
при условии, что R^{10} и R^{11} могут быть не связаны вместе, если R^8 и R^9 связаны вместе;
и при этом по меньшей мере один из R^8 , R^9 , R^{10} и R^{11} содержит атом азота;
и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

(i) R^1 представляет собой водород;

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

(iii) X^2 представляет собой ковалентную связь, $-CH_2-$, CF_2CH_2- или $-CH_2CF_2-$;

при условии, что X^2 представляет собой ковалентную связь или $-CH_2-$, если X^1 представляет собой -O-;

(iv) X^3 представляет собой N; или в случае, если одна из пунктирных линий представляет собой дополнительную связь, X^3 представляет собой C;

(v) каждый из R^8 и R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из R^9 и R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-NH_2$ и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним $-NR^{9a}R^{9b}$;

или R^8 и R^9 связаны вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, содержащего один или два атома N; при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или двум атомам N в кольце заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, Net^{1a} , C_{3-6} циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил-C(=O)- $NR^{5a}R^{5b}$, C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OC_{1-4}$ алкила, циано, C_{3-6} циклоалкила, Ar^{1a} , $-O-Ar^{1a}$ и Net^{2a} ;

или R^{10} и R^{11} связаны вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, содержащего один или два атома N и необязательно один атом кислорода; при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода в кольце одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом галогена; и при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или двум атомам N в кольце заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним Ar^{1b} ;

(vi) Z представляет собой $-CH_2-$ или $-C(=O)-$; и в случае, если X^3 представляет собой C, Z может также представлять собой $=CH-$;

пунктирные линии, присоединенные к X^3 , представляют собой необязательные связи, которые могут присутствовать, если X^3 представляет собой атом углерода, при условии, что максимум одна из пунктирных линий представляет собой необязательную связь;

в случае, если одна из пунктирных линий, присоединенных к X^3 , представляет собой дополнительную связь, X^3 представляет собой C и (i) R^{7a} отсутствует, или (ii) R^8 отсутствует, или (iii) Z представляет собой $=CH-$;

(vii) Net^{1a} присоединен к остальной части молекулы формулы (I) посредством любого доступного атома углерода в кольце;

Net^{1a} представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O;

(viii) каждый из Ar^{1a} и Ar^{1b} независимо представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом галогена;

(ix) Net^{2a} представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный моноциклический ароматический или неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, причем каждый независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и N; или конденсированный 8-, 9-, 10- или 11-членный бициклический ароматический или неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, причем каждый независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и N; при этом указанный моноциклический гетероцикл или указанный конденсированный бициклический гетероцикл необязательно являются замещенными одним или несколькими заместителями, представляющими собой C_{1-4} алкил;

(x) каждый из R^{3a} , R^{3b} и R^{3c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и $-NR^{12a}R^{12b}$;

(xi) каждый из R^{12a} и R^{12b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{3-6} -циклоалкила, C_{1-4} -алкила и C_{1-4} -алкила, замещенного одним фенилом, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом галогена;

(xii) каждый из R^{4a} , R^{4b} и R^{4c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} -алкила;

(xiii) Q^1 представляет собой CR^{14a} ;

(xiv) Q^2 представляет собой N или CR^{14b} ;

(xv) Q^3 представляет собой CR^{14c} ;

(xvi) Q^4 представляет собой N;

(xvii) каждый из R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} , R^{14e} и R^{14f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена.

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

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

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

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

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

R^{7a} представляет собой водород;

R^{7b} представляет собой водород;

X^1 представляет собой ковалентную связь или -O-;

X^2 представляет собой ковалентную связь или $-CH_2-$;

X^3 представляет собой N; или в случае, если одна из пунктирных линий представляет собой дополнительную связь, X^3 представляет собой C;

каждый из R^8 и R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

каждый из R^9 и R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

или R^8 и R^9 связаны вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N; при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероциклил необязательно замещен по одному атому N в кольце C_{1-6} -алкилом;

или R^{10} и R^{11} связаны вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероциклила, содержащего один атом N; при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероциклил необязательно замещен по одному атому N в кольце C_{1-6} -алкилом;

при условии, что R^{10} и R^{11} или R^8 и R^9 связаны вместе;

Z представляет собой $-CH_2-$; и в случае, если X^3 представляет собой C, Z может также представлять собой $=CH-$;

пунктирные линии, присоединенные к X^3 , представляют собой необязательные связи, которые могут присутствовать, если X^3 представляет собой атом углерода, при условии, что максимум одна из пунктирных линий представляет собой необязательную связь;

в случае, если одна из пунктирных линий, присоединенных к X^3 , представляет собой дополнительную связь, X^3 представляет собой C и (i) R^{7a} отсутствует, или (ii) R^8 отсутствует, или (iii) Z представляет собой $=CH-$;

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

R^{3a} и R^{3c} представляют собой NH_2 ;

R^{4a} и R^{4c} представляют собой водород;

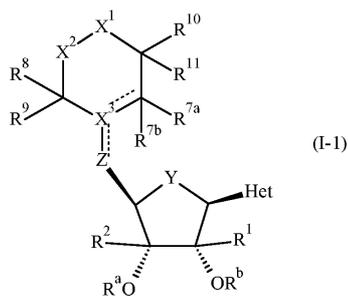
Q^1 представляет собой CR^{14a} ;

Q^2 представляет собой CR^{14b} ;

каждый из R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} и R^{14f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

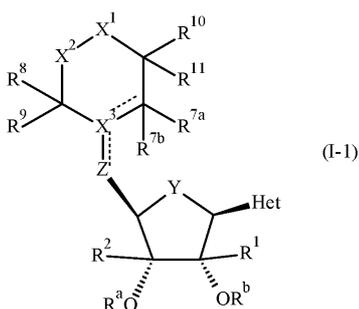
и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где соединения формулы (I) ограничены соединениями формулы (I-1):



где все переменные определены для соединений формулы (I) или любой их подгруппы, которые указаны в любом из других вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I-1):



где R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород;

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

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

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

R^{7a} представляет собой водород;

R^{7b} представляет собой водород;

X^1 представляет собой ковалентную связь или $-O-$;

X^2 представляет собой ковалентную связь или $-CH_2-$;

X^3 представляет собой N; или в случае, если одна из пунктирных линий представляет собой дополнительную связь, X^3 представляет собой C;

R^{10} представляет собой водород или галоген;

R^{11} представляет собой водород или галоген;

R^8 и R^9 связаны вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, содержащего один атом N; при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному атому N в кольце C_{1-6} алкилом;

Z представляет собой $-CH_2-$; и в случае, если X^3 представляет собой C, Z может также представлять собой $=CH-$;

пунктирные линии, присоединенные к X^3 , представляют собой необязательные связи, которые могут присутствовать, если X^3 представляет собой атом углерода, при условии, что максимум одна из пунктирных линий представляет собой необязательную связь;

в случае, если одна из пунктирных линий, присоединенных к X^3 , представляет собой дополнительную связь, X^3 представляет собой C, а (i) R^{7a} отсутствует или (iii) Z представляет собой $=CH-$;

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

R^{3a} представляет собой NH_2 ;

R^{4a} представляет собой водород;

Q^1 представляет собой CR^{14a} ;

Q^2 представляет собой CR^{14b} ;

каждый из R^{14a} и R^{14b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена; в частности, R^{14a} представляет собой водород;

и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где применяется одно или несколько из

следующих ограничений:

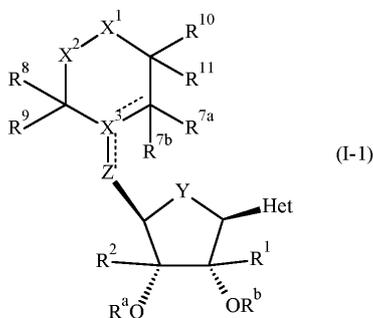
- (i) R^1 представляет собой водород;
 - (ii) Y представляет собой $-O-$ или $-CH_2-$;
 - (iii) R^{7b} представляет собой водород;
 - (iv) X^2 представляет собой ковалентную связь или $-CH_2-$;
 - (v) X^3 представляет собой N ; или в случае, если одна из пунктирных линий представляет собой дополнительную связь, X^3 представляет собой C ;
 - (vi) каждый из R^8 и R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена; каждый из R^9 и R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена; или R^8 и R^9 связаны вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, содержащего один атом N ; при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному атому N в кольце C_{1-6} алкилом; или R^{10} и R^{11} связаны вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, содержащего один атом N ; при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному атому N в кольце C_{1-6} алкилом;
 - (vii) Z представляет собой $-CH_2-$; и в случае, если X^3 представляет собой C , Z может также представлять собой $=CH-$;
- пунктирные линии, присоединенные к X^3 , представляют собой необязательные связи, которые могут присутствовать, если X^3 представляет собой атом углерода, при условии, что максимум одна из пунктирных линий представляет собой необязательную связь;
- в случае, если одна из пунктирных линий, присоединенных к X^3 , представляет собой дополнительную связь, X^3 представляет собой C и (i) R^{7a} отсутствует, или (ii) R^8 отсутствует, или (iii) Z представляет собой $=CH-$;
- (viii) Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1) и (a-2);
 - (ix) R^{3a} и R^{3c} представляют собой NH_2 ;
 - (x) R^{4a} и R^{4c} представляют собой водород;
 - (xi) Q^1 представляет собой CR^{14a} ;
 - (xii) Q^2 представляет собой CR^{14b} ;
 - (xiii) каждый из R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} и R^{14f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена.

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

R^a и R^b представляют собой водород.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где R^a представляет собой $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил; R^b представляет собой $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где соединения формулы (I) ограничены соединениями формулы (I-1):

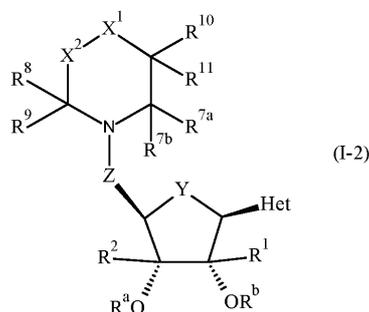


где R^8 и R^9 всегда связаны вместе.

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

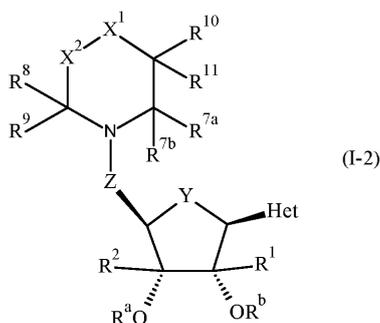
ческую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1), и при этом R^8 и R^9 всегда связаны вместе.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где соединения формулы (I) ограничены соединениями формулы (I-2):



где все переменные определены для соединений формулы (I) или любой их подгруппы, которые указаны в любом из других вариантов осуществления.

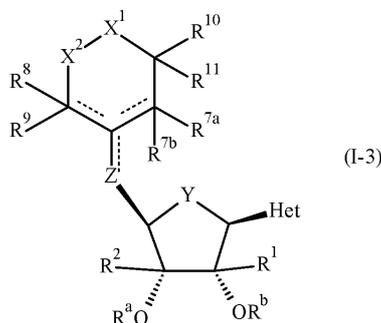
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где соединения формулы (I) ограничены соединениями формулы (I-2):



где R^8 и R^9 всегда связаны вместе.

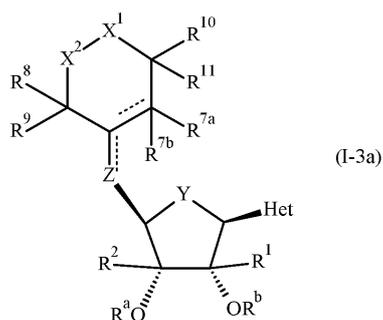
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где R^8 и R^9 всегда связаны вместе.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где соединения формулы (I) ограничены соединениями формулы (I-3):



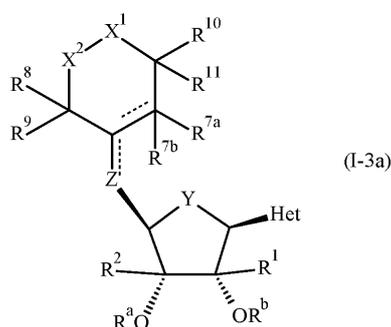
где все переменные определены для соединений формулы (I) или любой их подгруппы, которые указаны в любом из других вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где соединения формулы (I) ограничены соединениями формулы (I-3a):



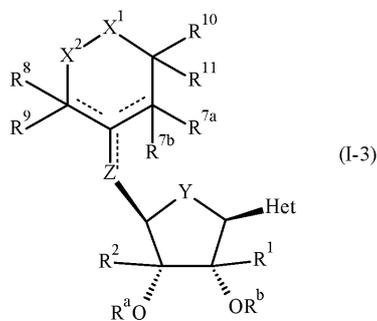
где все переменные определены для соединений формулы (I) или любой их подгруппы, которые указаны в любом из других вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где соединения формулы (I) ограничены соединениями формулы (I-3a):



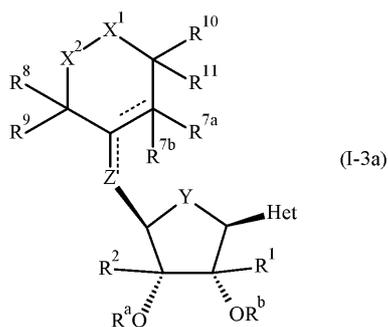
где R⁸ и R⁹ всегда связаны вместе.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где соединения формулы (I) ограничены соединениями формулы (I-3):



и где по меньшей мере одна из пунктирных линий представляет собой дополнительную связь.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где соединения формулы (I) ограничены соединениями формулы (I-3a):



где R^8 и R^9 всегда связаны вместе, и при этом по меньшей мере одна из пунктирных линий представляет собой дополнительную связь.

Все переменные в структурах формулы (I-1), (I-2), (I-3) или (I-3a) могут быть определены так, как они определены для соединений формулы (I) или любой их подгруппы, которые указаны в любом из других вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где по меньшей мере одна из пунктирных линий, если это возможно, представляет собой дополнительную связь.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где X^3 представляет собой N.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где X^3 представляет собой C или CH.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где R^{10} и R^{11} или R^8 и R^9 связаны вместе.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1), и при этом R^8 и R^9 всегда связаны вместе.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1), и при этом R^{10} и R^{11} или R^8 и R^9 связаны вместе.

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

каждый из R^8 и R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из R^9 и R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-NH_2$ и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним $-NR^{9a}R^{9b}$;

или R^8 и R^9 связаны вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, содержащего один или два атома N и необязательно один атом кислорода; при этом указанный 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода в кольце одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена; и при этом указанный 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или двум атомам N в кольце заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкила; Het^{1a}; C_{3-6} циклоалкила; $-C_{1-4}$ алкил-C(=O)-NR^{5a}R^{5b}; C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OC_{1-4}$ алкила, циано, C_{3-6} циклоалкила, Ag^{1a}, $-O-Ag^{1a}$, Het^{2a} и $-O-Het^{2c}$;

или R^{10} и R^{11} связаны вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, содержащего один или два атома N и необязательно один атом кислорода; при этом указанный 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода в кольце одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена; и при этом указанный 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или двум атомам N в кольце заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкила; Het^{1b}; C_{3-6} циклоалкила; $-C_{1-4}$ алкил-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}; C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OC_{1-4}$ алкила, циано, C_{3-6} циклоалкила, Ag^{1b}, $-O-Ag^{1b}$, Het^{2b} и $-O-Het^{2d}$.

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

X^2 является отличным от ковалентной связи;

каждый из R^8 и R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-6} алкила,

необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из R^9 и R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-NH_2$ и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним $-NR^{9a}R^{9b}$;

или R^8 и R^9 связаны вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, содержащего один или два атома N и необязательно один атом кислорода; при этом указанный 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода в кольце одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена; и при этом указанный 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или двум атомам N в кольце заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкила; Het^{1a} ; C_{3-6} циклоалкила; $-C_{1-4}$ алкил- $C(=O)-NR^{5a}R^{5b}$; C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OC_{1-4}$ алкила, циано, C_{3-6} циклоалкила, Ag^{1a} , $-O-Ag^{1a}$, Het^{2a} и $-O-Het^{2c}$;

или R^{10} и R^{11} связаны вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, содержащего один или два атома N и необязательно один атом кислорода; при этом указанный 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода в кольце одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена; и при этом указанный 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или двум атомам N в кольце заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкила; Het^{1b} ; C_{3-6} циклоалкила; $-C_{1-4}$ алкил- $C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$; C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OC_{1-4}$ алкила, циано, C_{3-6} циклоалкила, Ag^{1b} , $-O-Ag^{1b}$, Het^{2b} и $-O-Het^{2d}$;

Нет представляет собой (a-1).

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

X^1 представляет собой ковалентную связь;

X^2 является отличным от ковалентной связи;

R^8 и R^9 связаны вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, содержащего один или два атома N и необязательно один атом кислорода; при этом указанный 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода в кольце одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена; и при этом указанный 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или двум атомам N в кольце заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, Het^{1a} , C_{3-6} циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- $C(=O)-NR^{5a}R^{5b}$; C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OC_{1-4}$ алкила, циано, C_{3-6} циклоалкила, Ag^{1a} , $-O-Ag^{1a}$, Het^{2a} и $-O-Het^{2c}$;

R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена;

R^{11} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-NH_2$ и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним $-NR^{9a}R^{9b}$;

Нет представляет собой (a-1).

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

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где все 4-, 5-, 6- или 7-членные насыщенные гетероциклы ограничены 5-, 6- или 7-членными насыщенными гетероциклами, каждый из которых может быть необязательно замещен в соответствии с любым из других вариантов осуществления; при этом X^1 представляет собой ковалентную связь; и Нет представляет собой (a-1).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где Y представляет собой $-CH_2-$ или $-CF_2-$; в частности, где Y представляет собой $-CH_2-$.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы

(I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где максимум один из Q^1 и Q^2 представляет собой N.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где Q^1 представляет собой CR^{14a} , и Q^2 представляет собой CR^{14b} ; в частности, где Q^1 представляет собой CH; и Q^2 представляет собой CH.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где Het представляет собой (a-1); Q^1 представляет собой CR^{14a} и Q^2 представляет собой CR^{14b} ; в частности, где Q^1 представляет собой CH; и Q^2 представляет собой CH.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где R^1 и R^2 представляют собой водород; и Y представляет собой -O-.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где R^a и R^b представляют собой водород; и Y представляет собой -O-.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где R^a и R^b представляют собой водород; R^1 и R^2 представляют собой водород; и Y представляет собой -O-.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которые указаны в любом из других вариантов осуществления, где Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1) и (a-2).

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

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к любому из соединений формулы (I-1), (I-2), (I-3) или (I-3a), где Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1) и (a-2), в частности, где Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему формулы (a-1).

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

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

каждый из R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и $-NR^{12a}R^{12b}$;

каждый из R^{12a} и R^{12b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним фенилом, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом галогена;

каждый из R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} и R^{4d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

R^{4f} представляет собой водород;

Q^1 представляет собой CR^{14a} ;

Q^2 представляет собой N или CR^{14b} ;

Q^3 представляет собой CR^{14c} ;

Q^4 представляет собой N;

Q^8 представляет собой CR^{14g} ;

Q^9 представляет собой CR^{14h} ;

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

каждый из R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} , R^{14e} и R^{14f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R^{14g} и R^{14h} представляют собой водород.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе,

и их фармацевтически приемлемых солей присоединения, свободных оснований и сольватов.

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

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

Способы получения.

В этом разделе, как и во всех других разделах, если контекст не указывает на иное, ссылки к формуле (I) также включают все другие подгруппы и их примеры, как определено в данном документе.

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

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

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

Специалисту в данной области техники будет понятно, что в реакциях, описанных на схемах, возможно будет целесообразно или необходимо проводить реакцию в инертной атмосфере, такой как, например, в атмосфере газообразного N_2 , например при использовании NaNH в реакции.

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

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

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

Специалисту в данной области техники будет понятно, что промежуточные соединения и конечные соединения, показанные на схемах ниже, могут быть дополнительно функционализированы в соответствии со способами, хорошо известными специалисту в данной области техники. Например, первичную или вторичную аминогруппу можно подвергать восстановительному алкилированию путем проведения реакции с альдегидом или кетоном в присутствии подходящего восстанавливающего реагента, такого как, например, триацетоксиборгидрид натрия ($NaBH(OAc)_3$), вместе с подходящим растворителем, таким как, например, DCM, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура; или, в качестве альтернативы, в присутствии $NaBH_3CN$ вместе с подходящим растворителем, таким как, например, MeOH, при подходящей температуре, такой как, например, от комнатной температуры до $50^\circ C$.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что химию, аналогичную описанной на схемах 1-6, можно также применять для получения соединений формулы (I), где Het представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему (a-4). Некоторые типичные примеры показаны в конкретных примерах. Кроме того, эту информацию можно объединять со стандартными способами синтеза, обычно применяемыми специалистами в области органической химии, для получения большего количества соединений формулы (I), где Het представляет собой (a-4).

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

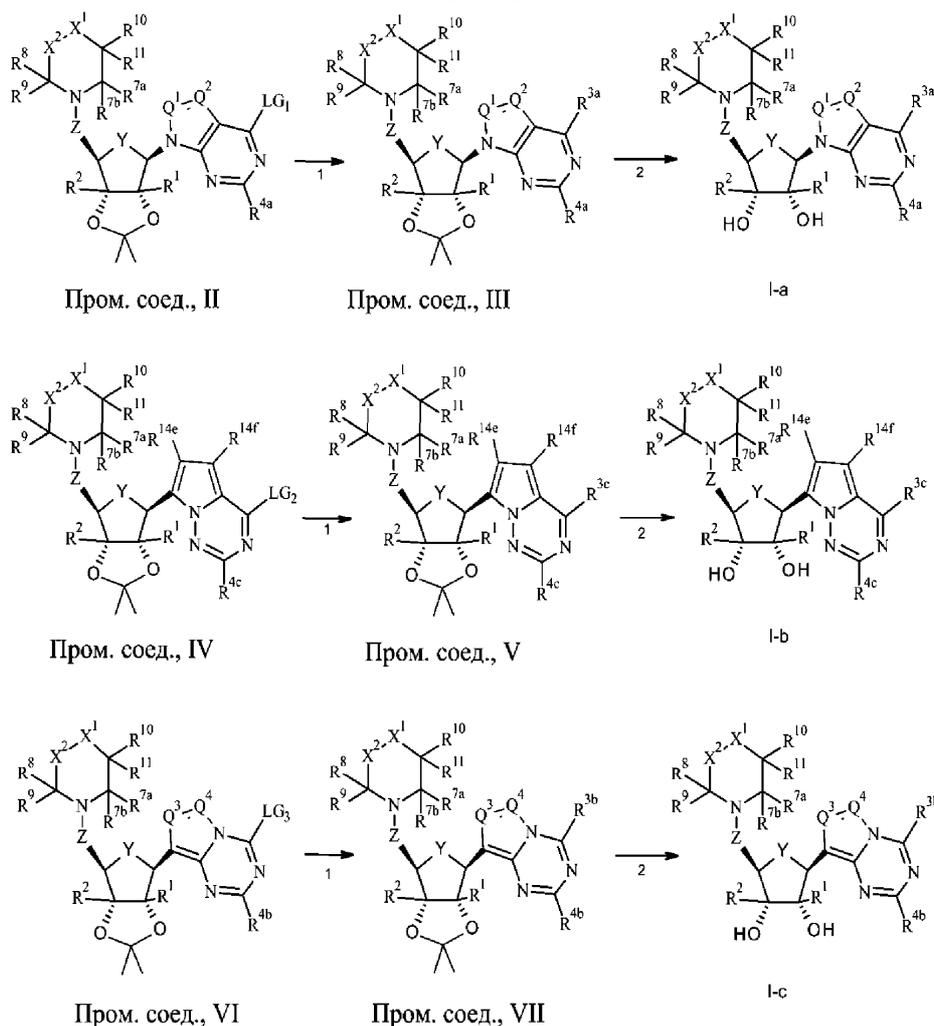
В случае, если один из исходных веществ доступен в форме соли, специалисту в данной области техники будет понятно, что сначала может быть необходимым обработать соль основанием, таким как, например, N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA).

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

В целом, соединения формулы (I), где X^3 представляет собой N, при этом R^a и R^b представляют со-

бой водород, и при этом Нет показан на схеме ниже, можно получать в соответствии со схемой 1.

Схема 1



На схеме 1 "LG₁" определена как уходящая группа, такая как галоген; "LG₂" определена как уходящая группа, такая как галоген или -SCH₃; "LG₃" определена как уходящая группа, такая как галоген или -SCH₃. Все другие переменные на схеме 1 определены в пределах объема настоящего изобретения.

На схеме 1, как правило, применены следующие условия реакции:

1: различные совокупности условий реакции зависят от определения R^{3a}, R^{3b} или R^{3c}:

1a: если R^{3a}, R^{3b} или R^{3c} представляют собой галоген, то стадию 1 можно исключить;

1b: если R^{3a}, R^{3b} или R^{3c} представляют собой NR^{12a}R^{12b}, в присутствии подходящего амина формулы HNR^{12a}R^{12b}, с подходящим растворителем, таким как, например, H₂O, метанол (MeOH) или этанол (EtOH), при подходящей температуре, такой как, например, 100-130°C, как правило, в условиях обработки микроволновым излучением или с применением автоклава для нагревания;

1c: если R^{3a}, R^{3b} или R^{3c} представляют собой -O-C₁₋₄алкил, в присутствии подходящего HO-C₁₋₄алкила, с подходящим основанием, таким как, например, NaNH, трет-бутоксид калия (tBuOK), в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран (THF), при подходящей температуре; в качестве альтернативы, в присутствии подходящего HO-C₁₋₄алкила в качестве растворителя с подходящей кислотой, такой как, например, HCl;

1d: если R^{3a}, R^{3b} или R^{3c} представляют собой водород, при условиях гидрирования: в атмосфере газообразного H₂ в присутствии катализатора, такого как, например, Ni Ренея, Pd/C (например, 5 вес.% или 10 вес.%) или Pt/C (например, 5 вес.%) в подходящем растворителе, таком как, например, метанол (MeOH), этанол (EtOH) или THF;

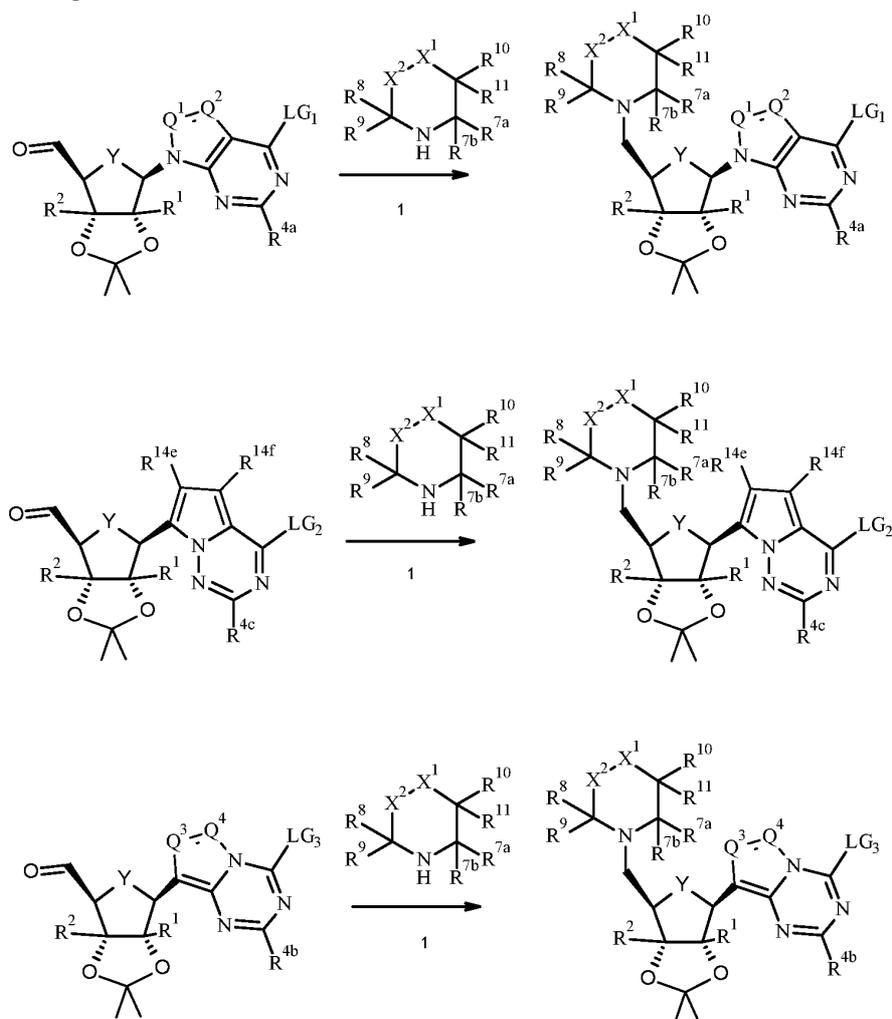
1e: если R^{3a}, R^{3b} или R^{3c} представляют собой C₁₋₄алкил, в присутствии подходящей бороновой кислоты или ее сложного эфира, такой как, например, метилбороновая кислота, с подходящим катализатором, таким как, например, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен, и с подходящим основанием, таким как, например, K₃PO₄, в подходящем растворителе или смеси растворителей, такой как, например, диоксан/H₂O, как правило, в отношении 5 к 1, при подходящей температуре, такой как, например, 80-100°C;

2: в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, 4 М HCl в диоксане или 4 М HCl в

MeOH, с подходящим растворителем, таким как, например, MeOH, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура; или в качестве альтернативы в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, трифторуксусная кислота (TFA) в дихлорметане (DCM) при подходящей температуре, или уксусная кислота в THF и воде при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура.

Исходные вещества на схеме 1 являются коммерчески доступными или их можно получать посредством стандартных способов, очевидных специалисту в данной области техники или описываемых на следующих общих схемах.

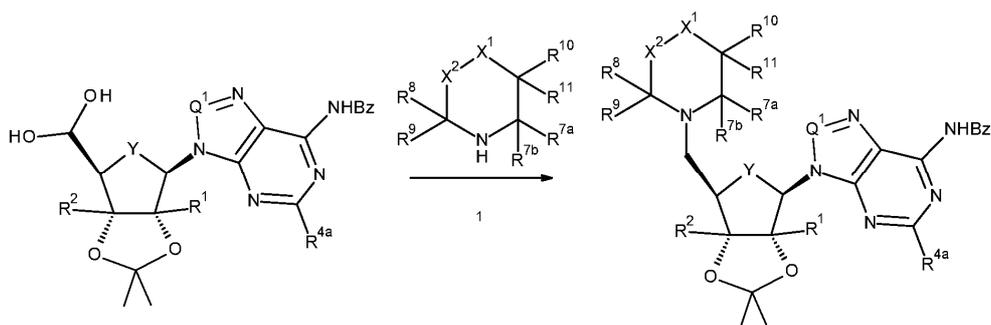
В целом, промежуточные соединения формулы II, IV и VI, где Z представляет собой $-\text{CH}_2-$, можно получать в соответствии со схемой 2a. Все другие переменные на схеме 2a определены в пределах объема настоящего изобретения.



На схеме 2a применены следующие условия реакции:

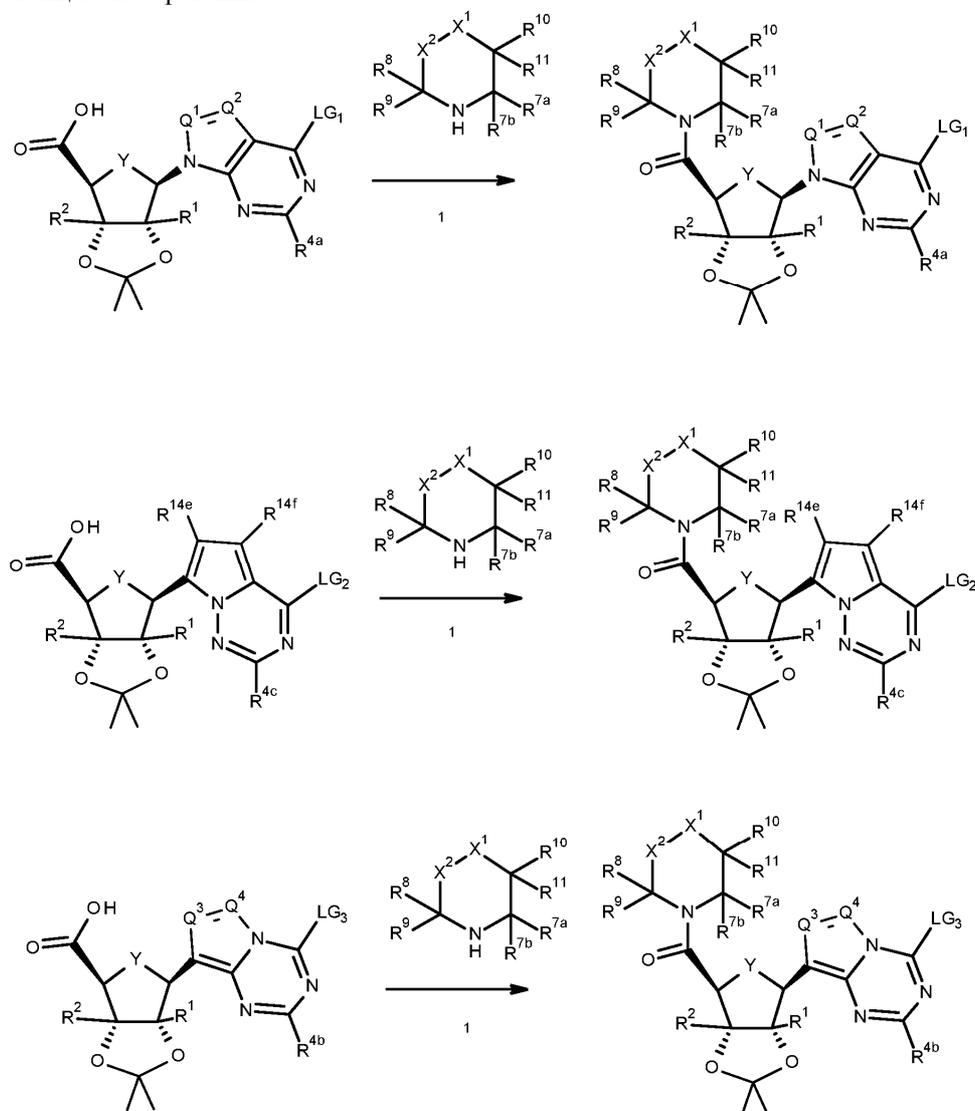
1: в присутствии подходящего восстановительного реагента, такого как, например, триацетоксиборгидрид натрия ($\text{NaBH}(\text{AcO})_3$), вместе с подходящим растворителем, таким как, например, DCM, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура; или, в качестве альтернативы, NaBH_3CN вместе с подходящим растворителем, таким как, например, MeOH, при подходящей температуре, такой как, например, от комнатной температуры до 50°C .

В качестве альтернативы, промежуточные соединения формулы II, где Z представляет собой $-\text{CH}_2-$, R^{3a} представляет собой NHbz (bz представляет собой бензоил) и Het показан на схеме ниже, можно получать в соответствии со схемой 2b. Все другие переменные на схеме 2b определены в пределах объема настоящего изобретения.



На схеме 2b применены следующие условия реакции: 1: в присутствии подходящего восстановительного реагента, такого как, например, триацетоксиборгидрид натрия ($\text{NaBH}(\text{AcO})_3$), вместе с подходящим растворителем, таким как, например, DCM при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура; или, в качестве альтернативы, NaBH_3CN вместе с подходящим растворителем, таким как, например, MeOH, при подходящей температуре, такой как, например, от комнатной температуры до 50°C .

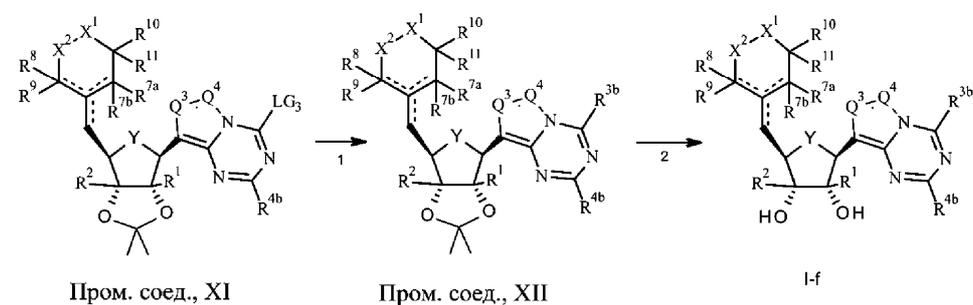
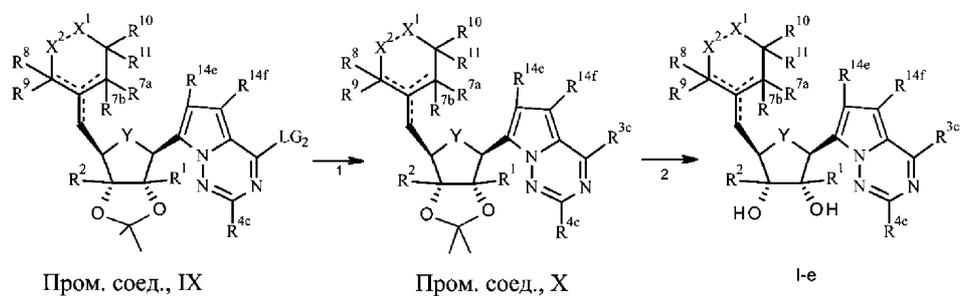
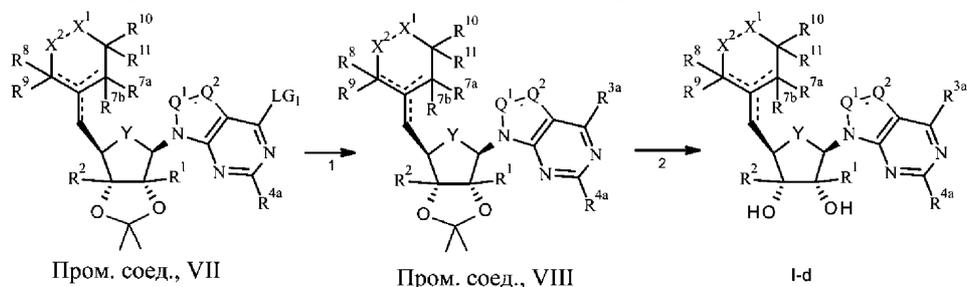
В целом, промежуточные соединения формулы II, IV и VI, где Z представляет собой $-\text{C}(=\text{O})-$, можно получать в соответствии со схемой 3. Все переменные на схеме 3 определены выше или в пределах объема настоящего изобретения.



На схеме 3 применены следующие условия реакции: 1: в присутствии подходящего реагента для реакций сочетания, такого как, например, гексафторфосфат 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (НВТУ), вместе с подходящим растворителем, таким как, например, DMF, и подходящим основанием, таким как DIPEA, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура.

В целом, соединения формулы (I), где X^3 представляет собой С или СН, и Z представляет собой =СН- или -СН₂-, можно получать в соответствии со схемой 4.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что соединения, где X^3 представляет собой С или СН, и Z представляет собой -C(=O)- или -СН(С₁₋₄алкил)-, можно также получать посредством аналогичного протокола реакции, описанного на схеме 4, начиная с соответствующих исходных веществ, которые являются коммерчески доступными, можно получать посредством стандартных способов, очевидных специалистам в данной области техники, или которые можно получать посредством протокола реакции, аналогичного описанному на схеме 5a (для Z, представляющего собой -СН(С₁₋₄алкил)-) или посредством протокола реакции, описанного на схеме 5b (для Z, представляющего собой -C(=O)-).



На схеме 4 "LG₁" определена как уходящая группа, такая как галоген; "LG₂" определена как уходящая группа, такая как галоген или -SCH₃; "LG₃" определена как уходящая группа, такая как галоген или -SCH₃. Все другие переменные на схеме 4 определены в пределах объема настоящего изобретения.

На схеме 4, как правило, применены следующие условия реакции:

1: различные совокупности условий реакции зависят от определения R^{3a}, R^{3b} или R^{3c}:

1a: если R^{3a}, R^{3b} или R^{3c} представляют собой галоген, то стадию 4 можно исключить;

1b: если R^{3a}, R^{3b} или R^{3c} представляют собой NR^{12a}R^{12b}, в присутствии подходящего амина формулы HNR^{12a}R^{12b}, с подходящим растворителем, таким как, например, H₂O, метанол (MeOH) или этанол (EtOH), при подходящей температуре, такой как, например, 100-130°C, как правило, в условиях обработки микроволновым излучением или с применением автоклава для нагревания;

1c: если R^{3a}, R^{3b} или R^{3c} представляют собой -O-C₁₋₄алкил, в присутствии подходящего HO-C₁₋₄алкила, с подходящим основанием, таким как, например, NaNH, трет-бутоксид калия (tBuOK), в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран (THF), при подходящей температуре; в качестве альтернативы, в присутствии подходящего HO-C₁₋₄алкила в качестве растворителя с подходящей кислотой, такой как, например, HCl;

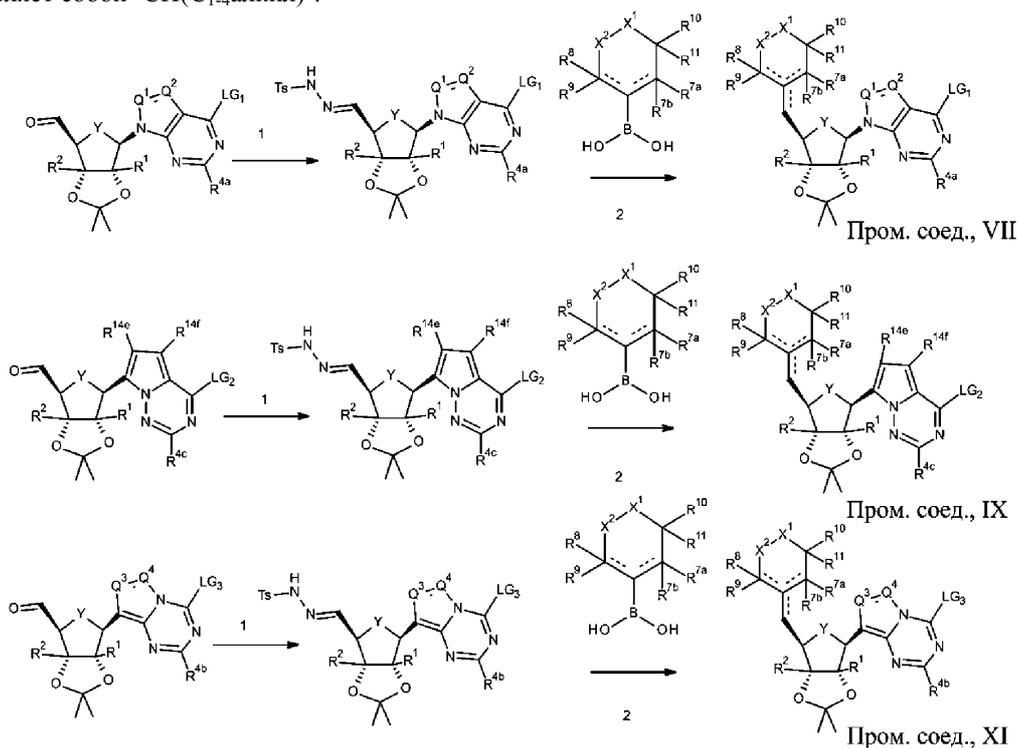
1d: если R^{3a}, R^{3b} или R^{3c} представляют собой водород, при условиях гидрирования: в атмосфере газообразного H₂ в присутствии катализатора, такого как, например, Ni Ренея, Pd/C (например, 5 вес.% или 10 вес.%) или Pt/C (например, 5 вес.%) в подходящем растворителе, таком как, например, метанол (MeOH), этанол (EtOH) или THF;

1e: если R^{3a}, R^{3b} или R^{3c} представляют собой C₁₋₄алкил, в присутствии подходящей бороновой кислоты или ее сложного эфира, такой как, например, метилбороновая кислота, с подходящим катализатором, таким как, например, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен, и с подходящим основанием, таким как,

например, K_3PO_4 , в подходящем растворителе или смеси растворителей, такой как, например, диоксан/ H_2O , как правило, в отношении 5 к 1, при подходящей температуре, такой как, например, 80-100°C;

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

Исходные вещества на схеме 4 являются коммерчески доступными или их можно получать посредством стандартных способов, очевидных специалисту в данной области техники или описываемых на следующей общей схеме 5a. Специалисту в данной области техники будет понятно, что аналогичный протокол реакции можно применять для получения соответствующих промежуточных соединений, где Z представляет собой $-CH(C_{1-4}алкил)-$.

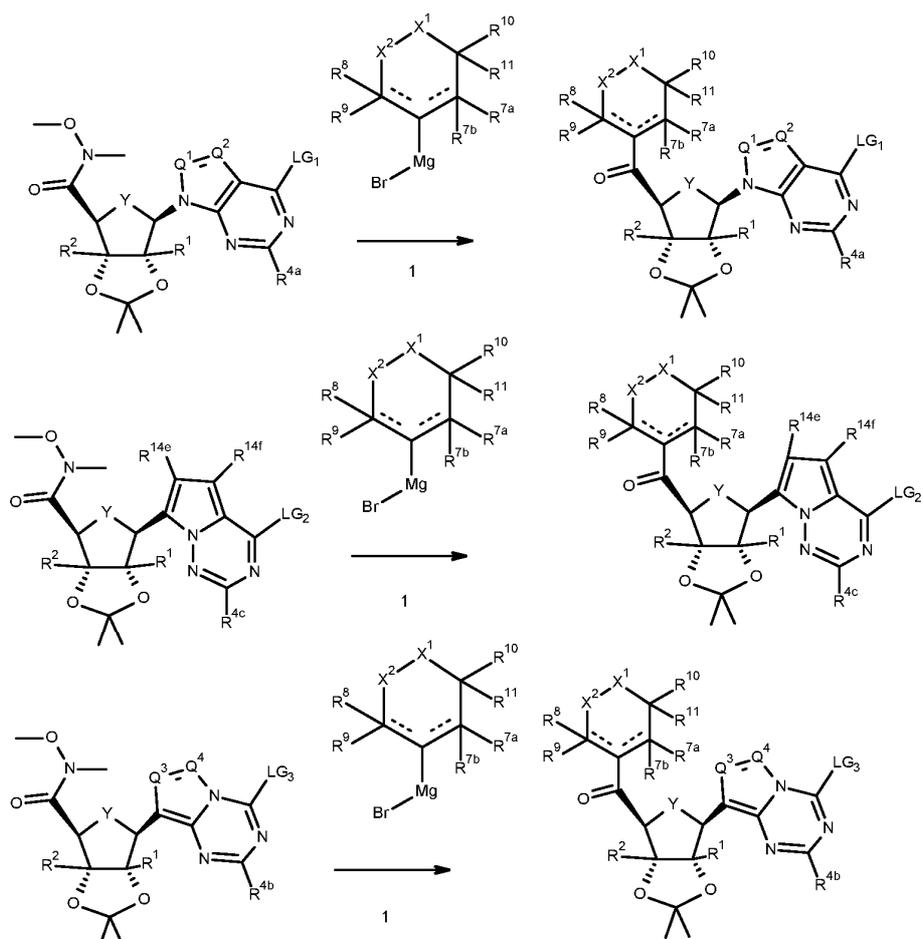


На схеме 5a применены следующие условия реакции:

1: в присутствии п-толуолсульфогидазида вместе с подходящим растворителем, таким как MeOH, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

2: в присутствии подходящей бороновой кислоты вместе с подходящим растворителем, таким как 1,4-диоксан, и подходящим основанием, таким как K_2CO_3 , при подходящей температуре, такой как, например, 110°C.

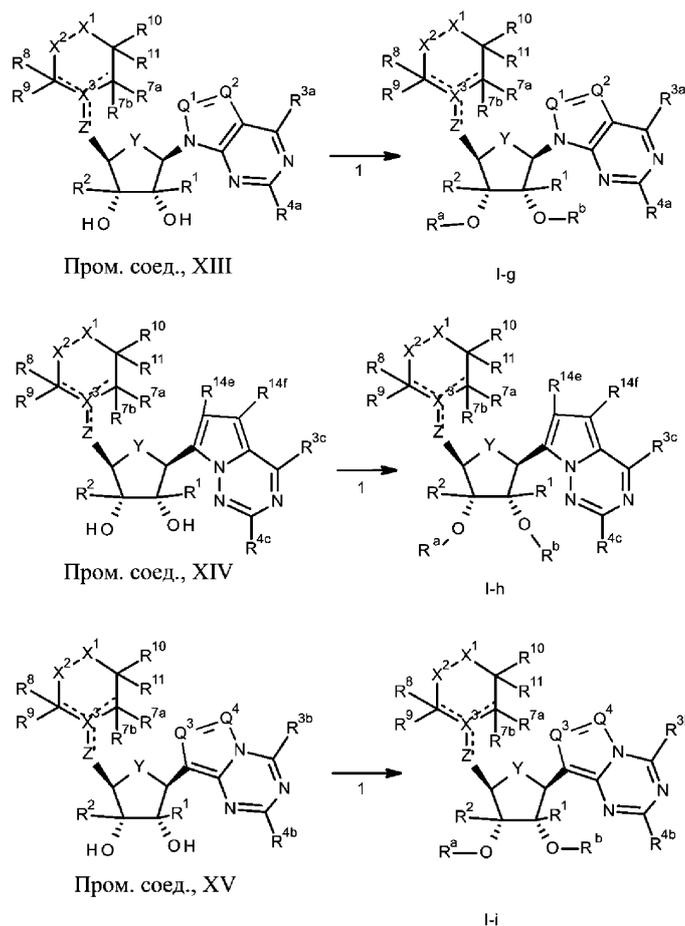
В целом, промежуточные соединения формулы VII-a, IX-a и XI-a, где X^3 представляет собой C или CH, и Z представляет собой $-C(=O)-$, можно получать в соответствии со схемой 5b, где другие переменные определены выше или в пределах объема настоящего изобретения. Специалисту в данной области техники будет понятно, что промежуточные соединения формулы VII-a, IX-a и XI-a можно дополнительно подвергать реакции по протоколу реакции, аналогичному описанному на схеме 4, с получением соответствующих конечных соединений.



На схеме 5b применены следующие условия реакции:

1: в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, THF, и при подходящей температуре, такой как, например, -40°C .

В целом, соединения формулы (I), где R^a и/или R^b представляют собой $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкил, и каждый из R^{3a}, R^{3b} и R^{3c} независимо представляет собой водород, галоген, NR^{12a}R^{12b}, C₁₋₄алкил или $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил, можно получать в соответствии со схемой 6. Все другие переменные на схеме 6 определены в пределах объема настоящего изобретения.



На схеме б применены следующие условия реакции:

1а: если R^{3a} , R^{3b} или R^{3c} представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил, $-O-C_{1-4}$ алкил или $NR^{12a}R^{12b}$, при этом как R^{12a} , так и R^{12b} представляют собой C_{3-6} циклоалкил или необязательно замещенный C_{1-4} алкил: в присутствии подходящего ангидрида, такого как изомасляный ангидрид или уксусный ангидрид, в подходящем растворителе, таком как пиридин, при подходящей температуре, такой как, например, $50^{\circ}C$;

1б: если R^{3a} , R^{3b} или R^{3c} представляет собой $NR^{12a}R^{12b}$, при этом R^{12a} или R^{12b} представляет собой водород: в присутствии подходящего ангидрида, такого как изомасляный ангидрид или уксусный ангидрид, в подходящем растворителе, таком как пиридин, при подходящей температуре, такой как, например, $50^{\circ}C$, и на следующей стадии в присутствии подходящего растворителя, такого как MeOH, при подходящей температуре, такой как $130^{\circ}C$.

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

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

Фармакология.

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

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

В частности, соединения в соответствии с настоящим изобретением или фармацевтические композиции на их основе могут быть пригодными для лечения или предупреждения, в частности лечения, заболеваний, таких как аллергия, астма, рак гемопоэтической системы, рак легкого, рак предстательной

железы, меланома, нарушение обмена веществ, диабет, ожирение, заболевание крови, серповидноклеточная анемия и т.п.

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

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

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

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

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

Примеры видов рака, которые можно лечить или предупреждать, в частности лечить, включают без ограничения невриному слухового нерва, аденокарциному, рак надпочечника, рак анального канала, ангиосаркому (например, лимфангиосаркому, лимфангиоэндотелиальную саркому, гемангиосаркому), рак аппендикса, доброкачественную моноклональную гаммапатию, рак желчных протоков (например, холангиокарциному), рак мочевого пузыря, рак молочной железы (например, аденокарциному молочной железы, папиллярную карциному молочной железы, рак грудной железы, медуллярную карциному молочной железы), рак головного мозга (например, менингиому, глиому; например, астроцитому, олигодендроглиому, медуллобластому), рак бронхов, карциноидную опухоль, рак шейки матки (например, аденокарциному шейки матки), хордому, хориокарциному, краниофарингиому, колоректальный рак (например, рак толстой кишки, рак прямой кишки, колоректальную аденокарциному), эпителиальную карциному, эпендимому, эндотелиосаркому (например, саркому Капоши, идиопатическую множественную геморрагическую саркому), рак эндометрия (например, рак матки, саркому матки), рак пищевода (например, аденокарциному пищевода, аденокарциному Барретта), саркому Юинга, рак глаза (например, внутриглазную меланому, ретинобластому), семейную гиперэозинофилию, рак желчного пузыря, рак желудка (например, аденокарциному желудка), гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST), рак головы и шеи (например, плоскоклеточную карциному головы и шеи), рак ротовой полости (например, плоскоклеточную карциному ротовой полости (OSCC), рак глотки (например, фарингеальный рак, рак гортани, рак носоглотки, рак ротоглотки)), виды рака гемопоэтической системы (например, лейкоз, такой как острый лимфоцитарный лейкоз (ALL) (например, В-клеточный ALL, Т-клеточный ALL), острый миелоцитарный лейкоз (AML) (например, В-клеточный AML, Т-клеточный AML), хронический миелоцитарный лейкоз (CML) (например, В-клеточный CML, Т-клеточный CML) и хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) (например, В-клеточный CLL, Т-клеточный CLL)); лимфому, такую как лимфома Ходжкина (HL) (например, В-клеточная HL, Т-клеточная HL) и неходжкинская лимфома (NHL) (например, В-клеточная NHL, такая как диффузная крупноклеточная лимфома (DLCL) (например, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (DLBCL)), фолликулярная лимфома, хронический лимфолейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (CLL/SLL), лимфома из клеток мантийной зоны (MCL), типы В-клеточной лимфомы маргинальной зоны (например, типы лимфомы маргинальной зоны, возникающей из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT), нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны, В-клеточная лимфома маргинальной зоны селезенки), первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, лимфоплазмоцитарная лимфома (т.е. "макроглобулинемия Вальденстрема"), иммунобластная крупноклеточная лимфома, волосатоклеточный лейкоз (HCL), В-лимфобластная лимфома из клеток-предшественников и первичная лимфома центральной нервной системы (CNS); и Т-клеточная NHL, такая как Т-лимфобластная лимфома из клеток-предшественников/Т-лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников, периферическая Т-клеточная лимфома (PTCL) (например, Т-клеточная лимфома кожи (CTCL) (например, грибовидный микоз, синдром Сезари), ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, экстранодальная Т-клеточная лимфома из

естественных клеток-киллеров, Т-клеточная лимфома энтеропатического типа, подкожная панникулит-подобная Т-клеточная лимфома, анапластическая крупноклеточная лимфома)); сочетание одного или нескольких видов лейкоза/лимфомы, описанных выше; а также множественную миелому (ММ), болезнь тяжелых цепей (например, болезнь альфа-цепей, болезнь гамма-цепей, болезнь мю-цепей), гемангиобластому, воспалительные миофибробластические опухоли, иммуоцитарный амилоидоз, рак почек (например, нефробластому почки, также называемую опухолью Вильмса, почечно-клеточную карциному), рак печени (например, гепатоцеллюлярный рак (HCC), злокачественную гепатому), рак легкого (например, бронхогенную карциному, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), плоскоклеточный рак легкого (SLC), аденокарциному легкого, карциному легкого Льюиса, нейроэндокринные опухоли легкого: типичный карциноид, атипичный карциноид, мелкоклеточный рак легкого (SCLC) и крупноклеточную нейроэндокринную карциному), лейомиосаркому (LMS), мастоцитоз (например, системный мастоцитоз), миелодиспластические синдромы (MDS), мезотелиому, миелопролиферативное нарушение (MPD) (например, истинную полицитемию (PV), эссенциальную тромбоцитемию (ET), агногенную миелоидную метаплазию (АММ), также называемую миелофиброз (MF), хронический идиопатический миелофиброз, хронический миелоцитарный лейкоз (СМЛ), хронический нейтрофильный лейкоз (CNL), гиперэозинофильный синдром (HES)), нейробластому, нейрофибромату (например, нейрофиброматоз (NF) 1-го или 2-го типа, шванноматоз), нейроэндокринный рак (например, нейроэндокринную опухоль желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы (GEP-NET), карциноидную опухоль), остеосаркому, рак яичников (например, цистаденокарциному, эмбриональную карциному яичников, аденокарциному яичников), папиллярную аденокарциному, рак поджелудочной железы (например, аденокарциному поджелудочной железы, внутривисцеральную папиллярно-муцинозную опухоль (IPMN), опухоли островков поджелудочной железы), рак полового члена (например, болезнь Педжета полового члена и мошонки), пинеалому, примитивную нейроэктодермальную опухоль (PNT), рак предстательной железы (например, аденокарциному предстательной железы), рак прямой кишки, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, рак кожи (например, плоскоклеточную карциному (SCC), кератоакантому (КА), меланому, базальноклеточную карциному (BCC)), рак тонкой кишки (например, рак аппендикса), саркому мягких тканей (например, злокачественную фиброзную гистиоцитому (MFH), липосаркому, злокачественную опухоль оболочек периферических нервов (MPNST), хондросаркому, фибросаркому, миксосаркому), карциному сальной железы, карциному потовых желез, синовиому, рак яичка (например, семиному, эмбриональную карциному яичка), рак щитовидной железы (например, папиллярную карциному щитовидной железы, папиллярную тиреокарциному (РТС), медуллярный рак щитовидной железы), рак уретры, рак влагалища и рак вульвы (например, болезнь Педжета вульвы).

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

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

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

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

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

Примеры аутоиммунных заболеваний, которые можно лечить или предупреждать, в частности лечить, включают без ограничения артрит (в том числе ревматоидный артрит, виды спондилоартропатии, подагрический артрит, дегенеративные поражения суставов, такие как остеоартрит, системная красная волчанка, синдром Шегрена, анкилозирующий спондилит, недифференцированный спондилит, болезнь Бехчета, гемолитические аутоиммунные анемии, боковой амиотрофический склероз, амилоз, рассеянный склероз, острый плечекистевой синдром, псориаз и хронический артрит у детей), астму, атеросклероз, остеопороз, бронхит, тендинит, бурсит, заболевание кожи (например, псориаз, экзему, реакции гиперчувствительности при экземе, ожоги, дерматит, зуд (чесотку)), энурез, эозинофильную болезнь, нарушения работы желудочно-кишечного тракта (например, выбранные из пептических язв, регионарного энтерита, дивертикулита, желудочно-кишечного кровотечения, эозинофильных нарушений работы желудочно-кишечного тракта (например, эозинофильного эзофагита, эозинофильного гастрита, эозинофильного гастроэнтерита, эозинофильного колита), гастрита, диареи, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (GORD или ее синоним GERD), воспалительного заболевания кишечника (IBD) (например, болезни Крона, язвенного колита, коллагенозного колита, лимфоцитарного колита, ишемического колита, воспаления в отключенной кишке, синдрома Бехчета, неуточненного колита) и синдрома воспаленного кишечника (IBS)) и нарушения, облегчаемые прокинетиическими средствами (например, непроходимость кишечника, послеоперационную непроходимость кишечника и непроходимость кишечника при сепсисе; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (GORD или ее синоним GERD); эозинофильный эзофагит, парез желудка, такой как диабетический парез желудка; пищевая непереносимость и пищевые аллергии и другие функциональные нарушения кишечника, такие как неязвенная диспепсия (NUD) и экстракардиальная боль в груди (NCCP, включая реберный хондрит)).

В конкретном варианте осуществления предусматриваемое соединение может быть пригодным в перепрограммировании соматических клеток, таком как перепрограммирование соматических клеток в стволовые клетки. В конкретном варианте осуществления предусматриваемое соединение может быть пригодным в разработке технологии на основе зародышевых клеток и, таким образом, представляются пригодными в областях репродуктивной технологии и регенеративной медицины.

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

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

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

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

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

В литературе были предложены несколько механизмов способа действия радиосенсибилизаторов,

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

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

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

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

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

Соединения по настоящему изобретению могут также снижать риск рецидива рака.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

болезненных состояний, упомянутых выше в данном документе.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Для повышения растворимости и/или стабильности соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов в фармацевтических композициях может быть преимущественным применение α -, β - или γ -циклодекстринов или их производных, в частности, замещенных гидроксилалкилом циклодекстринов, например, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина или сульфобутил- β -циклодекстрина. Соразтворители, такие как спирты, также могут улучшать растворимость и/или стабильность соединений в соответствии с настоящим изобретением в фармацевтических композициях.

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

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

Для лечения вышеуказанных состояний соединения по настоящему изобретению можно преимущественно использовать в комбинации с перенацеливанием иммунных клеток на основе антител, например перенацеливанием Т-клеток/нейтрофилов. Это может быть достигнуто, например, посредством примене-

ния биспецифических моноклональных антител или искусственных рецепторов Т-клеток.

Для лечения вышеуказанных состояний соединения по настоящему изобретению можно преимущественно применять в комбинации с одним или несколькими другими медицинскими средствами, более конкретно с другими противораковыми средствами или вспомогательными средствами в терапии рака. Примеры противораковых средств или вспомогательных средств (средств для поддерживающей терапии) включают без ограничения:

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

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

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

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

противоопухолевые алкалоиды барвинка, например, винбластин, винкристин или винорелбин; производные нуклеозидов, например, 5-фторурацил, лейковорин, гемцитабин, гемцитабин HCl, капецитабин, кладрибин, флударабин, неларабин;

алкилирующие средства, такие как азотистый иприт или нитрозомочевина, например, циклофосфамид, хлорамбуцил, кармустин, тиотепа, мефалан (мелфалан), ломустин, алтретамин, бусульфид, дакарбазин, эстрамустин, ифосфамид необязательно в комбинации с месной, пипоброман, прокарбазин, стрептозоцин, темозоломид, урацил;

противоопухолевые производные антрациклина, например, даунорубин, доксорубин необязательно в комбинации с дексразоксаном, доксил, идарубин, митоксантрон, эпирубин, эпирубин HCl, валрубин;

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

производные тетракарбина, например тетрокацин А;

глюкокортикоиды, например преднизон;

антитела, например, трастузумаб (антитело к HER2), ритуксимаб (антитело к CD20), гемтузумаб, гемтузумаб озогамидин, цетуксимаб, пертузумаб, бевацизумаб, алектумаб, экулизумаб, ибритумомаб тиуксетан, нофетумомаб, панитумумаб, тозитумомаб, CNTO 328;

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

ингибиторы ароматазы, такие как эксеместан, анастрозол, летразол, тестолактон и ворозол;

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

ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, например, азацитидин или децитабин;

антифолаты, например преметрексед династрия;

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

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

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

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

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

ингибиторы фарнезилтрансферазы, например типифарниб;

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

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

йонделис;

ингибиторы теломеразы, например теломестатин;

ингибиторы матриксной металлопротеиназы, например батимастан, маримастан, приностан или метастат;

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

ингибиторы МАРК;

ретиноиды, например алитретиноин, бексаротен, третиноин;

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

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

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

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

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

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

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

до 2 мг/м², за курс лечения.

Противоопухолевое производное подофиллотоксина преимущественно вводят в дозе, составляющей от 30 до 300 мг на квадратный метр (мг/м²) площади поверхности тела, например, от 50 до 250 мг/м², в частности для этопозида - в дозе, составляющей от приблизительно 35 до 100 мг/м², и для тенипозида - в дозе, составляющей от приблизительно 50 до 250 мг/м², за курс лечения.

Противоопухолевый алкалоид барвинка преимущественно вводят в дозе, составляющей от 2 до 30 мг на квадратный метр (мг/м²) площади поверхности тела, в частности для винбластина - в дозе, составляющей от приблизительно 3 до 12 мг/м², для винкристина - в дозе, составляющей от приблизительно 1 до 2 мг/м², и для винорелбина - в дозе, составляющей от приблизительно 10 до 30 мг/м², за курс лечения.

Противоопухолевое производное нуклеозида преимущественно вводят в дозе, составляющей от 200 до 2500 мг на квадратный метр (мг/м²) площади поверхности тела, например, от 700 до 1500 мг/м², в частности для 5-FU - в дозе, составляющей от 200 до 500 мг/м², для гемцитабина - в дозе, составляющей от приблизительно 800 до 1200 мг/м², и для капецитабина - в дозе, составляющей от приблизительно 1000 до 2500 мг/м², за курс лечения.

Алкилирующие средства, такие как азотистый иприт или нитрозомочевина, преимущественно вводят в дозе от 100 до 500 мг на квадратный метр (мг/м²) площади поверхности тела, например от 120 до 200 мг/м², в частности циклофосфамид вводят в дозе от приблизительно 100 до 500 мг/м², хлорамбуцил вводят в дозе от приблизительно 0,1 до 0,2 мг/кг, кармустин вводят в дозе от приблизительно 150 до 200 мг/м², а ломустин вводят в дозе от приблизительно 100 до 150 мг/м², за курс лечения.

Противоопухолевое производное антрациклина преимущественно вводят в дозе от 10 до 75 мг на квадратный метр (мг/м²) площади поверхности тела, например, от 15 до 60 мг/м², в частности для доксорубина - в дозе от приблизительно 40 до 75 мг/м², для даунорубина - в дозе от приблизительно 25 до 45 мг/м², а для идарубина - в дозе от приблизительно 10 до 15 мг/м², за курс лечения.

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

Антитела преимущественно вводят в дозе, составляющей от приблизительно 1 до 5 мг на квадратный метр (мг/м²) площади поверхности тела или, как известно из уровня техники, в другой дозе. Трастузумаб преимущественно вводят в дозе от 1 до 5 мг на квадратный метр (мг/м²) площади поверхности тела, в частности, от 2 до 4 мг/м², за курс лечения.

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

Следующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение. Стереочетности, для которых не указана конкретная стереохимия, получали в виде смеси R и S.

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

Примеры

Далее в данном документе термин "кт" или "к. т." означает комнатную температуру; "Me" означает метил; "MeOH" означает MeOH; "Et" означает этил; "EtOH" означает этанол; "HMPA" означает триамид гексаметилфосфора; "TosOH" означает 4-метилбензолсульфоновую кислоту; "NaBH(АсO)₃" или "NaBH(OAc)₃" означает триацетоксиборгидрид натрия; "EtOAc" означает этилацетат; "Et₃N" означает триэтиламин; "DCM" означает дихлорметан; "q. s." означает в достаточном количестве; "пром. соед." означает промежуточное соединение; "ACN" означает ацетонитрил; "DMF" означает N,N-диметилформамид; "THF" означает тетрагидрофуран; "iPrOH" означает 2-пропанол; "LC" означает жидкостную хроматографию; "LCMS" означает жидкостную хроматографию/масс-спектрометрию; "(преп.) HPLC" означает (препаративную) высокоэффективную жидкостную хроматографию; "TFA" означает трифторуксусную кислоту; "т. пл." означает точку плавления; "RP" означает обратную фазу; "мин" означает минуту(ы); "ч" означает час(ы); "PE" означает петролейный эфир; "CV" означает объем(ы) колонки; "Celite®" означает диатомовую землю; "DMSO" означает диметилсульфоксид; "SFC" означает сверхкритическую флюидную хроматографию; "DIPEA" означает N,N-диизопропилэтиламин; "PPh₃" означает трифенилфосфин; "Et₂O" означает диэтиловый эфир; "Pd/C" означает палладий на углеороде; "Pt/C" означает платину на углеороде; "TBAF" означает фторид тетрабутиламмония; "psi" означает фунт-силу на квадратный дюйм; "экв." означает эквивалент(ы); "AcOH" означает уксусную кислоту; "периодинан Дес-

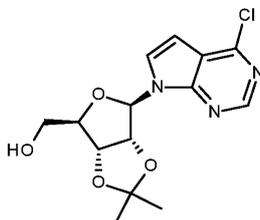
са-Мартина" означает 1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензйодоксол-3(1H)-он; "Ph₃PCH₂Br" означает бромид метилтрифенилфосфония; "Bn" означает бензил; "Bz" означает бензоил; "p-TSA" означает 4-метилбензолсульфоновую кислоту; "BF₃·Et₂O" означает комплекс трифторида бора и этилового эфира; "MTBE" означает метил-трет-бутиловый эфир; "Ac₂O" означает уксусный ангидрид; "Соед." означает конечное соединение; "Rf" означает фактор удерживания; "NH₄Ac" означает ацетат аммония; "PPTS" означает п-толуолсульфонат пиридиния; "LiHMDS" означает гексаметилдисилазан лития; "HOAc" означает уксусную кислоту; "MeCN" означает метилцианид; "Boc" или "BOC" означает трет-бутоксикарбонил; "атм." означает атмосферу; "DIPE" означает диизопропиловый эфир; "NBUTU" означает гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-бензотриазол-1-ий-3-оксида; "TMSCl" означает триметилсилилхлорид; "BINAP" означает [1,1'-бинафталин]-2,2'-диилбис[дифенилфосфин] (рацемический); "Pd₂(dba)₃" означает трис(добензилиденацетон)дипалладий; "t-BuONa" означает трет-бутоксид натрия; "KOAc" означает ацетат калия; "TEMPO" означает 2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинилокси; "TsOH·H₂O" означает моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты; "Ts" или "Tos" означает тозил (п-толуолсульфонил); "Tf" означает трифторметансульфонил (трифлил); и "TLC" означает тонкослойную хроматографию.

Обычная концентрация аммиака в MeOH, применяемого в реакциях ниже, составляет 7 н.

А. Получение промежуточных соединений.

Пример А1.

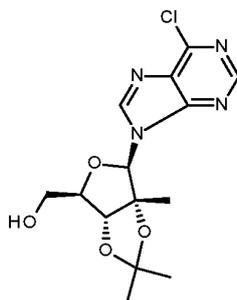
Получение промежуточного соединения 1



В смесь 6-хлор-7-дезапуринобета-d-рибозида (25,0 г, 87,5 ммоль) в ацетоне (330 мл) одной порцией добавляли 2,2-диметоксипропан (18,2 г, 175 ммоль) и TosOH (1,51 г, 8,75 ммоль) при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 25°C. Реакцию гасили путем медленного добавления насыщенного NaHCO₃ (100 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (5 раз по 125 мл). Объединенные органической фазы промывали насыщенным солевым раствором (120 мл), высушивали с помощью безводного MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: DCM/этилацетат от 1:0 до 2:1) с получением неочищенного промежуточного соединения 1 (38,0 г) в виде светло-желтой смолы.

Промежуточные соединения, указанные ниже, получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 1, с применением соответствующих исходных веществ:

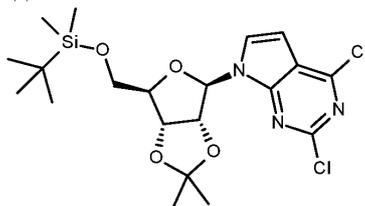
промежуточное соединение 4 получали, начиная с 6-хлор-9-(2-С-метил-β-D-рибофуранозил)-9H-пурина,



Промежуточное соединение 4.

Пример А2.

Получение промежуточного соединения 3



В раствор 5-О-трет-бутилдиметилсилил-2,3-о-изопропилиден-D-рибофуранозы (= промежуточное соединение 2=коммерческий продукт) (79,8 ммоль) в CCl₄ (12,8 мл, 133 ммоль) и толуоле (200 мл) по

каплям добавляли НМРА (16,32 г, 100 ммоль) при -50°C на протяжении 30 минут. После перемешивания при -50°C в течение 2 часов реакционную смесь быстро промывали ледяным соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и немедленно добавляли в интенсивно перемешанную смесь порошкообразного KOH (6,5 г, 117 ммоль), 2,4-дихлор-7Н-пирролопиримидина (10,0 г, 53 ммоль), трис(3,6-диоксагептил)амин (8,27 мл, 26,6 ммоль) и толуола (200 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 48 часов. Затем растворитель концентрировали. Остаток обрабатывали 250 мл раствора NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (два раза по 300 мл). Органические слои объединяли и высушивали с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: петролейный эфир/этилацетат от 25:1 до 15:1). Содержащие продукт фракции собирали и растворитель выпаривали с получением необходимого промежуточного соединения 3 (6,50 г, выход 21%).

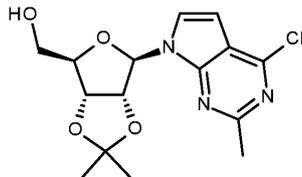
Промежуточные соединения, указанные ниже, получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 3, с применением соответствующих исходных веществ (табл. 1).

Таблица 1

Пром. соед.	Структура	Исходные вещества
5		Промежуточное соединение 2 и 4-хлор-2-метил-7Н- пирроло[2,3-d]пиримидин
6		Промежуточное соединение 2 и 4-хлор-5-фтор-7Н- пирроло[2,3-d]-пиримидин
7		Промежуточное соединение 2 и 4-хлор-1Н-пирроло[3,2- с]пиридин
8		Промежуточное соединение 2 и 4-хлор-5-йод-7Н- пирроло[2,3-d]-пиримидин

Пример А3.

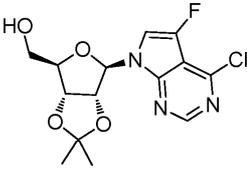
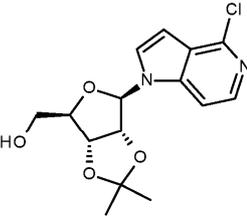
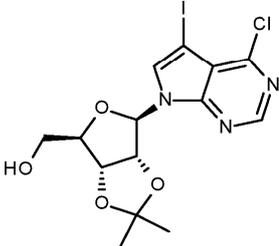
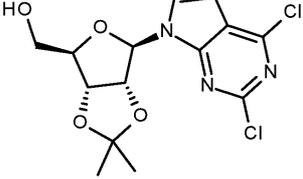
Получение промежуточного соединения 9



В раствор промежуточного соединения 5 (9,50 г, 20,9 ммоль) в THF (82 мл) добавляли 1 М раствор ТВАФ в THF (41,8 мл, 41,8 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь выпаривали до сухого состояния. Остаток помещали в воду и экстрагировали с помощью DCM (два раза по 150 мл). Органические слои высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: петролейный эфир/этилацетат от 10/1 до 4/1) с получением необходимого промежуточного соединения 9 (3,68 г, выход 51%).

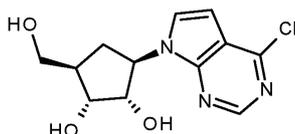
Промежуточные соединения, указанные ниже, получали с помощью протокола реакции, аналогич-

ного применяемому для получения промежуточного соединения 9, с применением соответствующих исходных веществ (табл. 2).

Пром. соед.	Таблица 2 Структура	Исходное вещество
10		Промежуточное соединение 6
11		Промежуточное соединение 7
12		Промежуточное соединение 8
15		Промежуточное соединение 3

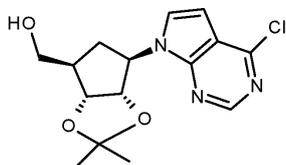
Пример А4.

Получение промежуточного соединения 13



В смесь 4,6-дихлор-5-(2,2-диэтоксипропил)пиримидина (14,0 г, 52,8 ммоль) и гидрохлорида (1R,2S,3R,5R)-3-амино-5-(гидрокси-метил)циклопентан-1,2-диола (10,7 г, 58,1 ммоль) в пропан-2-оле/Н₂О (208 мл, 7:1) одной порцией добавляли Et₃N (13,4 г, 132 ммоль) при 25°С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 90°С в течение 23 часов. Смесь охлаждали до 50°С и медленно добавляли 4 М НСl (24 мл, 106 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 50°С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до 25°С и медленно добавляли NaHCO₃ (14 г, 100 ммоль). Добавляли этилацетат (230 мл) с последующим добавлением полунасыщенного раствора NaHCO₃. Органическую фазу выделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (два раза по 230 мл). Объединенную органическую фазу высушивали с помощью безводного MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 13 в виде желтого твердого вещества (17,40 г, количественный выход за 2 стадии). Неочищенный продукт непосредственно применяли как таковой на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Получение промежуточного соединения 14

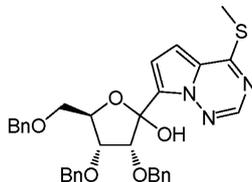


В смесь промежуточного соединения 13 (17,4 г, 52,7 ммоль) в ацетоне (250 мл) одной порцией добавляли 2,2-диметоксипропан (11,0 г, 105 ммоль) и TsOH·H₂O (908 мг, 5,27 ммоль) при 25°С в атмосфере

N_2 . Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 25°C и раствор концентрировали, медленно гасили с помощью насыщенного $NaHCO_3$ (100 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (три раза по 100 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), высушивали с помощью безводного $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: DCM/этилацетат от 1/0 до 2/1) с получением промежуточного соединения 14 в виде светло-желтой смолы (15,50 г, выход 89%).

Пример А5.

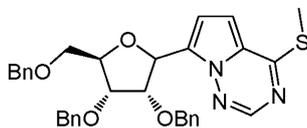
Получение промежуточного соединения 18



Две серии реакции, описанной ниже, проводили параллельно.

В высушенную в печи колбу загружали 7-бром-4-(метилтио)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин (45,0 г, 184,3 ммоль) и сухой THF (1,20 л) в атмосфере N_2 . Желтый раствор охлаждали до -78°C, и при этом образовывалась желтая суспензия. В реакционную смесь по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М, 79,63 мл, 1,1 экв.) в течение периода 25 минут при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа, и при этом образовывался желто-коричневый раствор. Предварительно охлажденный раствор Д-лихсоновой кислоты, 2,3,5-трис-*O*-(фенилметил)-, γ -лактона (84,0 г, 201 ммоль (= промежуточное соединение 17=коммерческий продукт) 1,09 экв.) в сухом THF (800 мл) в другой колбе (-78°C) добавляли в раствор в атмосфере N_2 . Полученный в результате красно-коричневый раствор перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч. Реакцию гасили путем добавления насыщенного водного раствора NH_4Cl (300 мл) при -78°C и затем смесь нагревали до 10°C. Смесь экстрагировали этилацетатом (3 раза по 500 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Объединенные остатки от двух реакций загружали на силикагель, затем очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , градиентное элюирование: петролейный эфир/этилацетат от 10/1 до 3:1) с получением промежуточного соединения 18 (148,50 г, 242 ммоль, выход 65,6%) в виде оранжевой смолы.

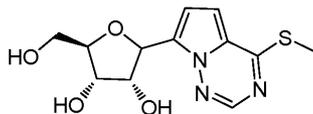
Получение промежуточного соединения 19



Две серии реакции, описанной ниже, проводили параллельно.

В перемешанный раствор промежуточного соединения 18 (74,0 г, 126,8 ммоль, 1,0 экв.) и триэтилсилана (59,9 г, 514,7 ммоль, 4,1 экв.) в DCM (1,80 л) по каплям добавляли $BF_3 \cdot Et_2O$ (90,9 г, 640,2 ммоль, 5,1 экв.) при температуре от -30 до -20°C. Полученный в результате оранжевый раствор перемешивали при температуре от -30 до -20°C в течение 4,5 часа. Реакционную смесь осторожно выливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (2,5 л) при интенсивном перемешивании (выделение газа). Смесь перемешивали в течение 2 часов. Органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (200 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (500 мл \times 2), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Объединенные остатки из двух реакций очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 12:1 до 8: 1) с получением промежуточного соединения 19 в виде светло-желтой смолы (125,7 г, выход 83%) (смесь аномеров α/β).

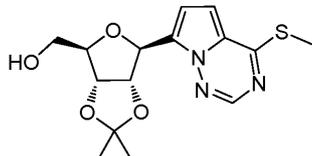
Получение промежуточного соединения 20



По каплям добавляли 1 М BCl_3 в CH_2Cl_2 (860 мл, 860 ммоль) при -78°C в перемешанный раствор промежуточного соединения 19 (75,0 г, 132,1 ммоль) в DCM (1,20 л) в течение периода 2,5 часа в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Реакционную смесь медленно нагревали до -40°C. Реакционную смесь выливали в MeOH (2,5 л, 20°C) при перемешивании. Полученный в результате красный раствор перемешивали в течение 3 часов. В смесь добавляли воду (250 мл) и оставляли при 20°C в течение 16 часов. Раствор порциями осторожно выливали на твердый $NaHCO_3$ (500 г) при интенсивном перемешивании (выделение газа, цвет смеси изменился с оранжево-красного на желтый). Полученную в результате суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении.

Остаток диспергировали в $i\text{PrOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:3, 1 л), затем фильтровали (для удаления некоторого количества неорганической соли) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в порошок с петролейным эфиром (500 мл \times 3) с получением неочищенного промежуточного соединения 20 (40,2 г, неочищенное вещество) (смесь аномеров α/β) в виде оранжевого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

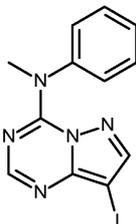
Получение промежуточного соединения 21



В суспензию промежуточного соединения 20 (40,2 г, неочищенное вещество) и 2,2-диметоксипропана (34 мл, 277,2 ммоль) в ацетоне (600 мл) добавляли $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (5,92 г, 31,1 ммоль, 0,23 экв.) при 25°C (pH 2). Полученную в результате смесь нагревали при 60°C в течение 2 часов. После охлаждения до 25°C реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли между этилацетатом (500 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO_3 (500 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (три раза по 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{этилацетат}$ =от 10/1 до 6/1). Фракции, содержащие промежуточное соединение 21, объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток (28 г, чистота приблизительно 80%) снова очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 20/1 до 4/1). Необходимые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли CH_2Cl_2 (15 мл), затем добавляли петролейный эфир/этилацетат (4:1, 200 мл). Смесь концентрировали до приблизительно 150 мл, и при этом осаждались твердые вещества. Взвесь разбавляли петролейным эфиром до приблизительно 400 мл и перемешивали в течение 16 часов при 20°C. Смесь фильтровали и твердое вещество промывали петролейным эфиром/этилацетатом (20/1, 100 мл). Твердые вещества собирали и высушивали под высоким вакуумом с получением чистого промежуточного соединения 21 в виде белого твердого вещества (18,6 г, выход: 41,7% для 2 стадий) (чистый аномер β).

Пример А6.

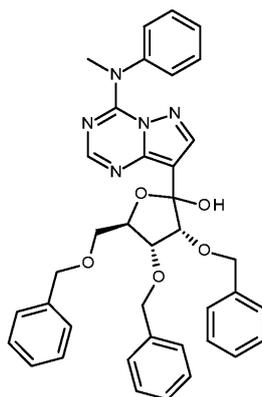
Получение промежуточного соединения 22



Раствор соединения, представляющего собой 8-йод-3H-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-он (2000 мг, 7,6 ммоль), оксихлорида фосфора (15 мл, 160,3 ммоль) и N,N-диметиламинопиридина (2798 мг, 22,9 ммоль) нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Летучие соединения удаляли с помощью выпаривания. Затем смесь высушивали при пониженном давлении в течение 1 часа. Остаток растворяли в сухом CH_2Cl_2 и охлаждали на ледяной бане перед добавлением по каплям N-метиланилина (3315 мкл, 30,5 ммоль) с последующим добавлением триметиламина (6,4 мл, 45,8 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли воду и водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 . Органические слои объединяли и промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении. Добавляли EtOAc к коричневому твердому веществу, которое отфильтровывали, промывали с помощью небольших количеств EtOAc и высушивали под вакуумом в течение ночи с получением промежуточного соединения 22 (1542 мг, 4,39 ммоль, выход 57,5%) в виде белого твердого вещества.

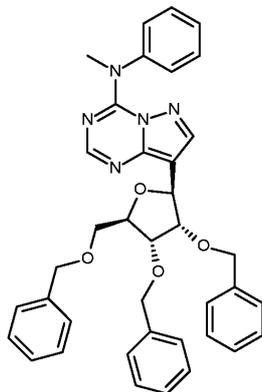
Пример А7.

Получение промежуточного соединения 23



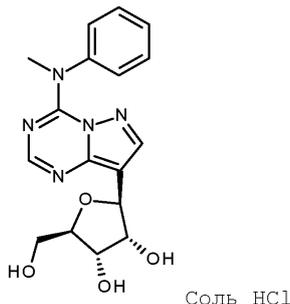
Промежуточное соединение 22 (1400 мг, 4 ммоль) растворяли в 50 мл сухого THF (высушивали над натрием) и охлаждали до -78°C в атмосфере N_2 . Хлорид изопропилмагния (3,4 мл, 4,4 ммоль, 1,3 М) по каплям добавляли в реакционную колбу и перемешивали смесь в течение 30 мин. D-ликоновой кислоты, 2,3,5-трис-О-(фенилметил)-, γ -лактон (=промежуточное соединение 17=коммерческий продукт) растворяли в 20 мл сухого THF и по каплям добавляли в реакционную смесь и реакционную смесь дополнительно перемешивали при -78°C . Через два часа обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и ее перемешивали еще 2 часа. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного NH_4Cl и смесь разбавляли с помощью EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, высушивали (MgSO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (гептан/EtOAc: от 8/2 до 1/1) с получением промежуточного соединения 23 (170 мг, 0,26 ммоль, выход 6,6%).

Получение промежуточного соединения 24



Одной порцией добавляли Et_3SiH (2262,8 мкл, 14,17 ммоль) в перемешанный раствор промежуточного соединения 23 (2280 мг, 3,54 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (34 мл) на ледяной бане (0°C) в атмосфере азота. Через 5 мин с помощью шприца добавляли эфират трифторида бора (2234 мкл, 17,7 ммоль) в течение 1 мин. Полученную в результате смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в насыщенный Na_2CO_3 и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 . Органический слой высушивали с помощью MgSO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (гептан/EtOAc: от 8/2 до 1/1) с получением промежуточного соединения 24 (1810 мг, 2,88 ммоль, выход 81,4%).

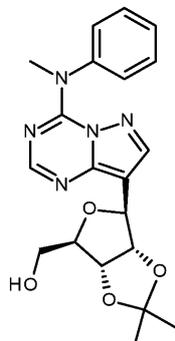
Получение промежуточного соединения 25



Добавляли BCl_3 (1 М в DCM, 20,4 мл, 20,4 ммоль) в раствор промежуточного соединения 24 (1600

мг, 2,55 ммоль) и пентаметилбензола (1889 мг, 12,7 ммоль) в DCM при -78°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, после чего реакцию гасили с помощью MeOH и затем концентрировали *in vacuo*. Твердое вещество растирали в порошок с гептаном 3 раза и высушивали *in vacuo* с получением промежуточного соединения 25 (1100 мг, 2,79 ммоль) в виде соли HCl, которую применяли как таковую без дополнительной очистки.

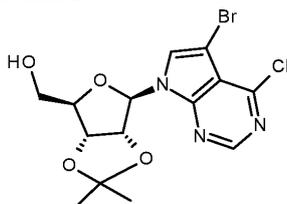
Получение промежуточного соединения 26



Диметоксипропан (1417 мкл, 11,4 ммоль) добавляли в смесь промежуточного соединения 25 (900 мг, 2,28 ммоль) и *p*-TSA (434,7 мг, 2,28 ммоль) в ацетоне, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Добавляли насыщ. NaHCO_3 и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, высушивали с помощью MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гептан/этилацетат: от 20/80 до 50/50) с получением промежуточного соединения 26 (648 мг, 1,63 ммоль, 71,3% выход).

Пример A8.

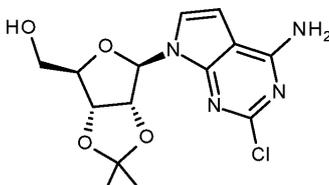
Получение промежуточного соединения 27



В перемешанный раствор промежуточного соединения 1 (5,39 г, 16,55 ммоль) в DMF (25 мл) при комнатной температуре порциями добавляли *N*-бромсукцинимид (2,95 г, 16,55 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали водой, высушивали, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH: 99/1) с получением промежуточного соединения 27 (1,8 г, 4,45 ммоль, выход 26,8%).

Пример A9.

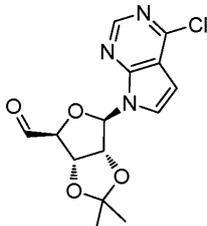
Получение промежуточного соединения 28



В раствор промежуточного соединения 15 (1,8 г, 5 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (30 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 12 часов в герметизированной пробирке. Смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель выпаривали в вакууме с получением промежуточного соединения 28 (1,8 г, выход 98%) в виде желтого масла.

Пример A10.

Получение промежуточного соединения 29



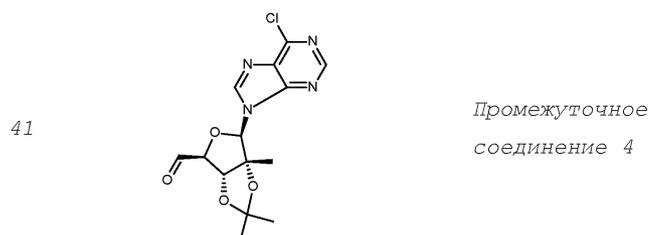
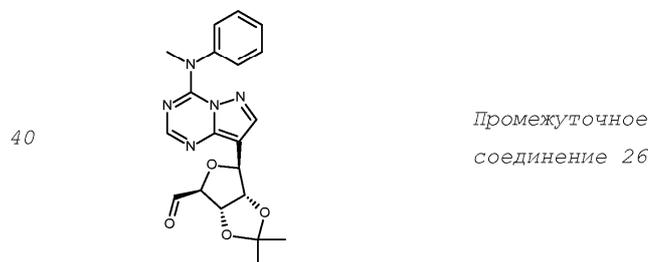
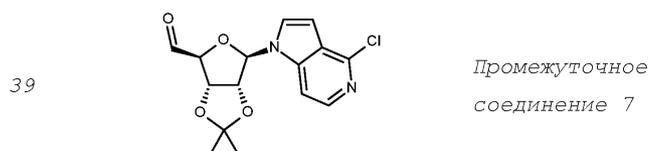
В смесь промежуточного соединения 1 (2,00 г, 6,18 ммоль) в DCM (40 мл) одной порцией добавля-

ли периодинан Десса-Мартина (5,24 г, 12,36 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов. В смесь добавляли Na₂S₂O₃ (4 г) в насыщенном NaHCO₃ (20 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (три раза по 20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (два раза 20 мл), высушивали с помощью безводного MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения 29 (1,80 г, неочищенное вещество) в виде светло-желтой смолы. Неочищенный продукт непосредственно применяли на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Промежуточные соединения, указанные ниже, получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 29, с применением соответствующих исходных веществ (табл. 3).

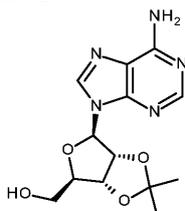
Таблица 3

Промежуточный продукт	Структура	Исходное вещество
30		6 Хлор 9 бета d (2,3 изопропилиден)рибофур анозилпурин
31		Промежуточное соединение 10
32		Промежуточное соединение 27
33		Промежуточное соединение 12
34		Промежуточное соединение 15
35		Промежуточное соединение 9
36		Промежуточное соединение 14
37		Промежуточное соединение 21
38		Промежуточное соединение 28



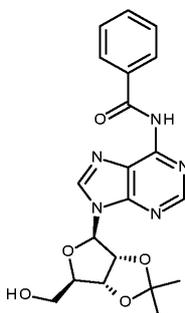
Пример A11.

Получение промежуточного соединения 42



Раствор аденозина (20 г, 74,8 ммоль) и моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (14,8 г, 77,9 ммоль) в ацетоне (786 мл) перемешивали в течение 30 мин при к. т. и затем добавляли безводный триэтилортоформиат (57 мл, 342,8 ммоль). Через 2 дня летучие вещества выпаривали и остаток разделяли между водн. NaHCO_3 и CH_2Cl_2 . Твердое вещество фильтровали и промывали водой и эфиром с получением 20,2 г промежуточного соединения 42. Фильтрат выпаривали и остаток разделяли между водн. NaHCO_3 и CH_2Cl_2 . Отделенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 и выпаривали. Желтое твердое вещество промывали эфиром с получением еще 1,89 г промежуточного соединения 42. В целом образовывалось и выделили 22,1 г промежуточного соединения 42 (22,1 г, 69,7 ммоль, выход 93%).

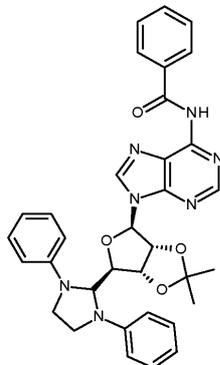
Получение промежуточного соединения 43



Раствор промежуточного соединения 42 (26 г, 84,6 ммоль) в пиридине (436 мл) охлаждали на ледяной бане в атмосфере азота и добавляли хлортриметилсилан (54,1 мл, 423 ммоль) на протяжении 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем раствор снова охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли бензоилхлорид (12,8 мл, 110 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество бензоилхлорида (7 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь охлаждали до 0°C и разбавляли водой (100 мл). Через 10 мин добавляли раствор NH_3 в воде (50 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли дополнительное количество аммиака (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Растворители выпаривали. Остаток

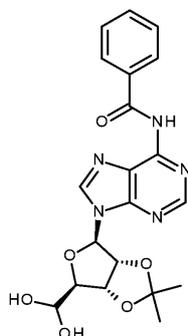
растворяли в CH_2Cl_2 (100 мл), последовательно промывали с помощью 1 М HCl (2 раза по 100 мл), насыщенного NaHCO_3 (100 мл), H_2O (100 мл) и солевого раствора (100 мл), высушивали над MgSO_4 и выпаривали с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество очищали посредством колоночной хроматографии (диоксид кремния; DCM/MeOH от 100:0 до 0:100). Необходимые фракции собирали и концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения 43 (25,91 г, 62,3 ммоль, выход 74%).

Получение промежуточного соединения 44



Раствор промежуточного соединения 43 (48,53 г, 0,12 моль) и N,N' -дициклогексилкарбодиимида (72,8 г, 0,35 моль) в безводном DMSO (266 мл) перемешивали при охлаждении льдом, при этом по каплям добавляли дихлоруксусную кислоту (4,87 мл, 0,06 моль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 90 мин до завершения реакции. Медленно добавляли раствор щавелевой кислоты (21,2 г, 0,24 моль) в MeOH (117,7 мл) и через 30 мин при к. т. смесь фильтровали и кристаллический остаток дициклогексилмочевины промывали с помощью холодного MeOH . Добавляли N,N' -дифенилэтилендиамин (28,8 г, 0,14 моль) в объединенный фильтрат и растворы после промывания и полученный в результате раствор хранили при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли воду до получения легкой замутненности и твердое вещество фильтровали. Фильтрат разделяли между водой и хлороформом и органическую фазу дважды промывали водой, высушивали над MgSO_4 и выпаривали. Твердое вещество и остаток органической фазы перекристаллизовывали в этаноле с получением промежуточного соединения 44 (34,79 г, 47,8 ммоль, выход 40%).

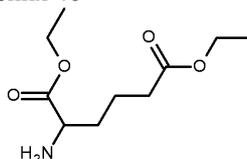
Получение промежуточного соединения 45



Добавляли Dowex 50WX4 (CAS: 69011-20-7) (26 г) в раствор промежуточного соединения 44 (13,05 г, 21,6 ммоль) в THF (520 мл) и воде (520 мл). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смолу удаляли посредством фильтрации и промывали с помощью THF (4 раза по 36 мл). Объединенные фильтраты выпаривали до половины их объема и полученное в результате белое твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали *in vacuo* с получением промежуточного соединения 45 (5,90 г, 12,7 ммоль, выход 64%).

Пример A12.

Получение промежуточного соединения 46



По каплям добавляли SOCl_2 (11,25 мл, 1,64 г/мл, 155 ммоль) в перемешанную суспензию DL-2-аминоадипиновой кислоты (10 г, 62,1 ммоль) в EtOH (200 мл) при 0°C . После добавления реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Растворители выпаривали с получением промежуточного соединения 46 (17,1 г, 78,7 ммоль), которое применяли как таковое без дополнительной очистки.

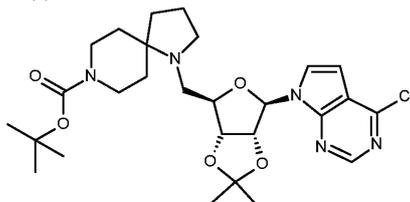
Промежуточные соединения, указанные ниже, получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 46, с применением соответствующих исходных веществ (табл. 4).

Таблица 4

Промежуточный продукт	Структура	Исходные вещества
47		5,5-Дифтор-2-пиперидинкарбоновая кислота

Пример A13.

Получение промежуточного соединения 48



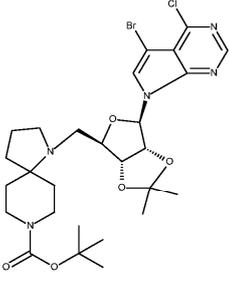
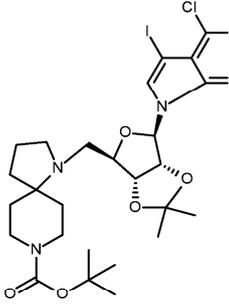
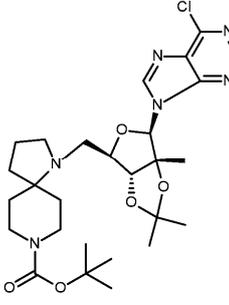
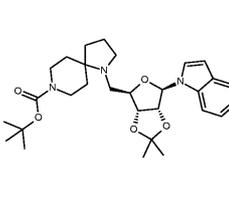
Триацетоксиборгидрид натрия (163,8 г, 772,7 ммоль) добавляли в перемешанный раствор сложного трет-бутилового эфира 1,8-дiazоспиро[4.5]декан-8-карбоновой кислоты (65 г, 270,4 ммоль) и уксусной кислоты (15,5 мл, 270,4 ммоль) в DCM (3000 мл). Затем по каплям добавляли раствор промежуточного соединения 29 (125,1 г, 386,3 ммоль) в DCM (2500 мл) в реакционную смесь при комнатной температуре. После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали через подушку из целита. Подушку промывали с помощью DCM (3×). Растворители из фильтрата выпаривали. Остаток растворяли в DCM, промывали два раза насыщенным водным раствором NaHCO₃, промывали солевым раствором, высушивали с помощью MgSO₄, фильтровали и растворители из фильтрата выпаривали с получением промежуточного соединения 48 (188,1 г, 236,8 ммоль, выход 61%).

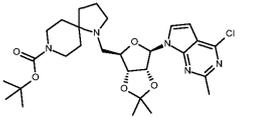
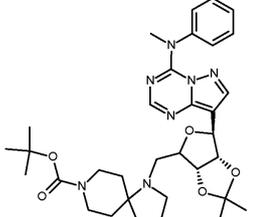
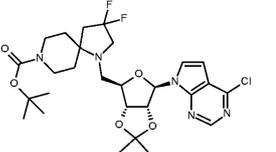
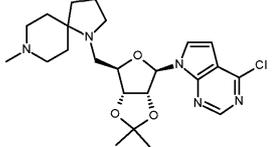
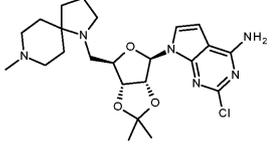
В качестве альтернативы, можно применять также цианоборгидрид натрия в MeOH вместо триацетоксиборгидрида в DCM для осуществления реакции.

Промежуточные соединения, указанные ниже, получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 48, с применением соответствующих исходных веществ (табл. 5).

Таблица 5

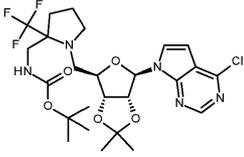
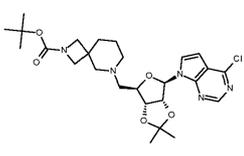
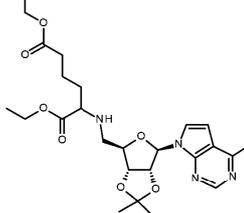
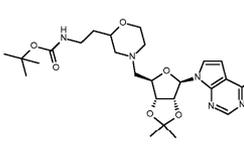
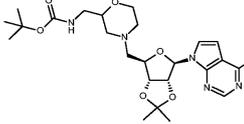
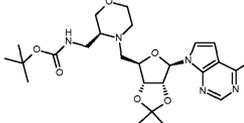
Промежуточное соединение	Структура	Исходные вещества и условия
49		a) Промежуточное соединение 30 b) NaBH(OAc) ₃ в DCM c) Сложный трет-бутиловый эфир 1,8-дiazоспиро[4.5]декан-8-карбоновой кислоты
50		a) Промежуточное соединение 30 b) NaBH(OAc) ₃ в DCM c) Сложный трет-бутиловый эфир 1,8-дiazоспиро[4.5]декан-8-карбоновой кислоты
52		a) Промежуточное соединение 31 b) NaBH ₃ CN в MeOH c) Сложный трет-бутиловый эфир 1,8-дiazоспиро[4.5]декан-8-карбоновой кислоты

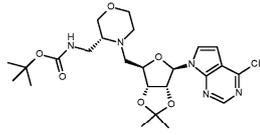
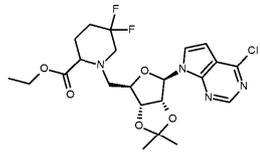
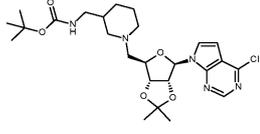
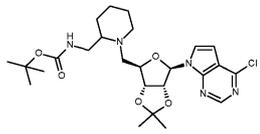
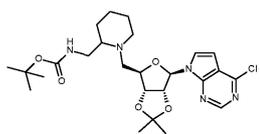
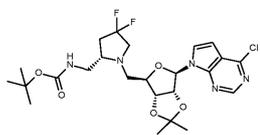
53		<p>a) Промежуточное соединение 32</p> <p>b) NaBH_3CN в MeOH</p> <p>c) Сложный трет-бутиловый эфир 1,8-дiazоспиро[4.5]декан-8-карбоновой кислоты</p>
54		<p>a) Промежуточное соединение 33</p> <p>b) NaBH_3CN в MeOH</p> <p>c) Сложный трет-бутиловый эфир 1,8-дiazоспиро[4.5]декан-8-карбоновой кислоты</p>
55		<p>a) Промежуточное соединение 41</p> <p>b) NaBH_3CN в MeOH</p> <p>c) Сложный трет-бутиловый эфир 1,8-дiazоспиро[4.5]декан-8-карбоновой кислоты</p>
56		<p>a) Промежуточное соединение 39</p> <p>b) NaBH_3CN в MeOH</p> <p>c) Сложный трет-бутиловый эфир 1,8-дiazоспиро[4.5]декан-8-карбоновой кислоты</p>

57		<p>a) Промежуточное соединение 35</p> <p>b) NaBH_3CN в MeOH</p> <p>c) Сложный трет-бутиловый эфир 1,8-диазоспиро[4.5]декан-8-карбоновой кислоты</p>
58		<p>a) Промежуточное соединение 40</p> <p>b) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ в DCM</p> <p>c) Сложный трет-бутиловый эфир 1,8-диазоспиро[4.5]декан-8-карбоновой кислоты</p>
59		<p>a) Промежуточное соединение 29</p> <p>b) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ в DCM</p> <p>c) Сложный трет-бутиловый эфир 3,3-дифтор-1,8-диазоспиро[4.5]декан-8-карбоновой кислоты</p>
60		<p>a) Промежуточное соединение 29</p> <p>b) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ в DCM</p> <p>c) 8-Метил-1,8-диазоспиро[4.5]декан</p>
61		<p>A) Промежуточное соединение 38</p> <p>b) NaBH_3CN в MeOH</p> <p>c) 8-Метил-1,8-диазоспиро[4.5]декан</p>

62		<p>a) Промежуточное соединение 34</p> <p>b) NaBH_3CN в MeOH</p> <p>c) 8-Метил-1,8-дизаспиро[4.5]декан</p>
63		<p>a) Промежуточное соединение 39</p> <p>b) NaBH_3CN в MeOH</p> <p>c) 8-Метил-1,8-дизаспиро[4.5]декан</p>
64		<p>a) Промежуточное соединение 35</p> <p>b) NaBH_3CN в MeOH</p> <p>c) 8-Метил-1,8-дизаспиро[4.5]декан</p>
65		<p>a) Промежуточное соединение 29</p> <p>b) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ в DCM</p> <p>c) Трет-бутил-5-окса-2,8-дизаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат</p>
66		<p>a) Промежуточное соединение 29</p> <p>b) NaBH_3CN в MeOH</p> <p>c) Трет-бутил-1-окса-4,8-дизаспиро[5.5]ундекан-8-карбоксилат</p>
67		<p>a) Промежуточное соединение 29</p> <p>b) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ в DCM</p> <p>c) Трет-бутил-1-окса-4,8-дизаспиро[5.5]ундекан</p>

		-4-карбоксилат
68		a) Промежуточное соединение 29 b) NaBH(OAc) ₃ в DCM c) Трет-бутил-1,8-дiazоспиро[5.5]ундекан-1-карбоксилат
69		a) Промежуточное соединение 29 b) NaBH(OAc) ₃ в DCM c) Трет-бутил-4-окса-1,8-дiazоспиро[5.5]ундекан-1-карбоксилат
70		a) Промежуточное соединение 29 b) NaBH ₃ CN в MeOH c) Трет-бутил-10,10-дифтор-2,7-дiazоспиро[4.5]декан-7-карбоксилат
71		a) Промежуточное соединение 29 b) NaBH(OAc) ₃ в DCM c) Трет-бутил-1,7-дiazоспиро[4.5]декан-1-карбоксилат
72		a) Промежуточное соединение 29 b) NaBH(OAc) ₃ в DCM c) Трет-бутил-2,7-дiazоспиро[4.5]декан-2-карбоксилат

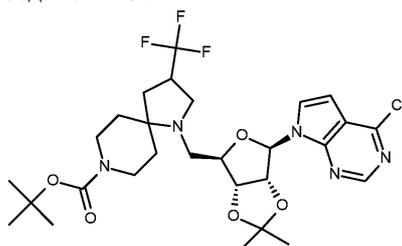
73		<p>a) Промежуточное соединение 29</p> <p>b) NaBH_3CN в MeOH</p> <p>c) Трет-бутил-([2-(трифторметил)пирролидин-2-ил]метил)карбамат</p>
74		<p>a) Промежуточное соединение 29</p> <p>b) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ в DCM</p> <p>c) Трет-бутил-2,6-дизаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат</p>
75		<p>a) Промежуточное соединение 29</p> <p>b) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ в DCM</p> <p>c) Промежуточное соединение 46</p>
76		<p>a) Промежуточное соединение 29</p> <p>b) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ в DCM</p> <p>c) Трет-бутил-(2-морфолин-2-илэтил)карбамат</p>
77		<p>a) Промежуточное соединение 29</p> <p>b) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ в DCM</p> <p>c) Трет-бутилморфолин-2-илметилкарбамат</p>
78		<p>a) Промежуточное соединение 29</p> <p>b) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ в DCM</p> <p>c) (S)-Трет-бутил-(морфолин-3-</p>

		илметил) карбамат
79		a) Промежуточное соединение 29 b) NaBH(OAc) ₃ в DCM c) (R)-Трет-бутил-(морфолин-3-илметил) карбамат
80		a) Промежуточное соединение 29 b) NaBH(OAc) ₃ в DCM c) Промежуточное соединение 47
81		a) Промежуточное соединение 29 b) NaBH(OAc) ₃ в DCM c) 3-N-Вос-аминометилпиперидин
82		a) Промежуточное соединение 29 b) NaBH(OAc) ₃ в DCM c) 2-(Вос-аминометил) пиперидин
83		a) Промежуточное соединение 29 b) NaBH(OAc) ₃ в DCM c) 3-Вос-аминопиперидин
84		a) Промежуточное соединение 29 b) NaBH(OAc) ₃ в DCM c) (S)-2-(Вос-аминометил)-4,4-дифторпирролидин

85		a) Промежуточное соединение 29 b) NaBH(OAc) ₃ в DCM c) 3-(Трет-бутоксикарбониламино)пирролидин
86		a) Промежуточное соединение 29 b) NaBH(OAc) ₃ в DCM c) Трет-бутил-2-(пирролидин-3-ил)этилкарбамат
87		a) Промежуточное соединение 29 b) NaBH(OAc) ₃ в DCM c) (R)-2-(Вос-аминометил)-4,4-дифторпирролидин
88		a) Промежуточное соединение 29 b) NaBH(OAc) ₃ в DCM c) 3-Вос-аминометилпирролидин
89		a) Промежуточное соединение 29 b) NaBH(OAc) ₃ в DCM c) Трет-бутил-{2-[(2S)-пирролидин-2-ил]этил}карбамат
90a		a) Промежуточное соединение 30 b) NaBH(OAc) ₃ в DCM c) Трет-бутил-{2-[(2R)-пирролидин-2-ил]этил}карбамат
90b		d) Промежуточное соединение 30 e) NaBH(OAc) ₃ в DCM f) Трет-бутил-{2-[(2S)-пирролидин-2-ил]этил}карбамат
91		a) Промежуточное соединение 29 b) NaBH(OAc) ₃ в DCM c) 2-Вос-аминометилпирролидин

Пример A14.

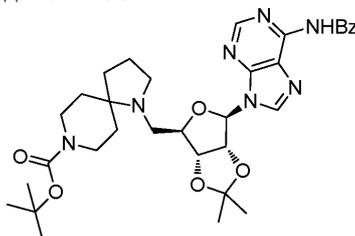
Получение промежуточного соединения 92



Добавляли TFA (0,56 мл, 7,3 ммоль) в перемешанный раствор N,N'-ди-трет-вос-3-(трифторметил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декана (0,5 г, 1,2 ммоль) в DCM (20 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. В реакционную смесь добавляли 50 мл DIPE. Полученную в результате суспензию перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе. Остаток перемешивали в DCM (15 мл) и затем добавляли AcOH (0,07 мл, 1,2 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (0,519 г, 2,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут и затем по каплям добавляли раствор промежуточного соединения 29 (0,55 г, 1,7 ммоль) в DCM (8 мл). После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали через подушку из целита. Подушку промывали три раза с помощью DCM. Растворители из фильтрата выпаривали. Остаток растворяли в DCM, промывали два раза насыщенным водным раствором NaHCO₃, промывали солевым раствором, высушивали с помощью MgSO₄, фильтровали и растворители из фильтрата выпаривали. Остаток растворяли в DCM и очищали на колонке с SiO₂ типа Grace Reveleris SRC, 12 г, Si 40, на системе очистки Armen Spot II Ultimate с применением DCM и MeOH в качестве элюентов в градиенте, начиная с 100% DCM и заканчивая 20% MeOH и 80% DCM. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворители выпаривали с получением промежуточного соединения 92 (218 г, выход 8,7%).

Пример A15.

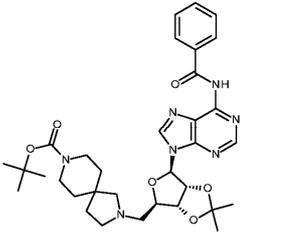
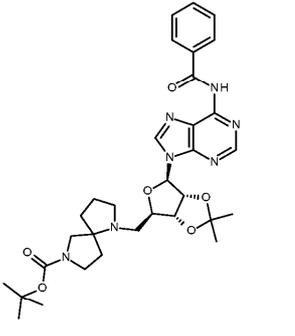
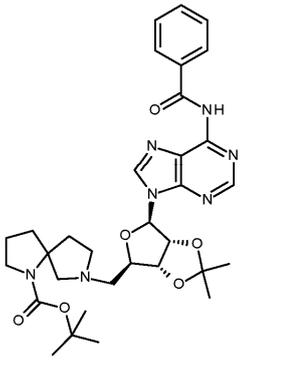
Получение промежуточного соединения 93

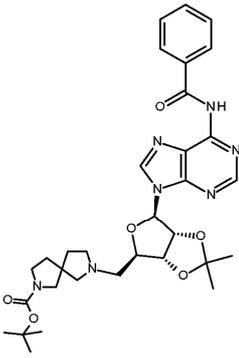
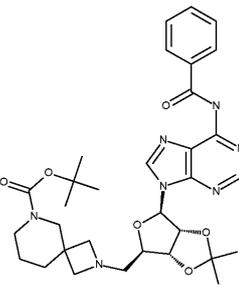
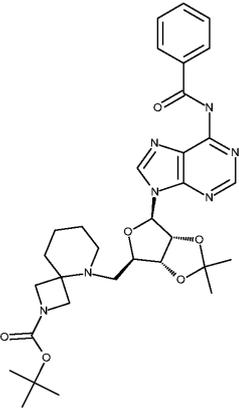


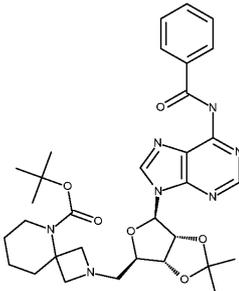
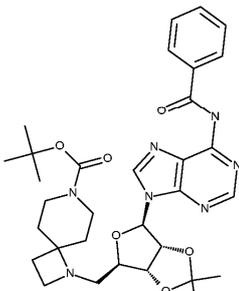
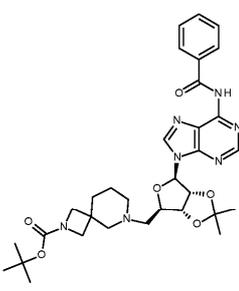
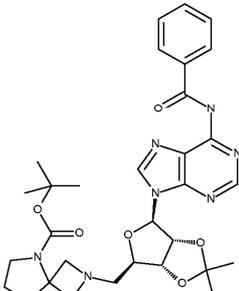
Промежуточное соединение 45 (0,48 г, 0,95 ммоль), трет-бутил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (0,3 г, 1,051 ммоль) и ацетат натрия (0,0391 г, 0,477 ммоль) растворяли в дихлорэтане (9 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,304 г, 1,433 ммоль) и раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и промывали с помощью Na₂CO₃ (1 М, 50 мл). Органический слой высушивали (MgSO₄) и фильтровали. Растворители выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного промежуточного соединения 93 (0,824 г, 1 ммоль, выход: 103%). Дополнительной очистки не проводили.

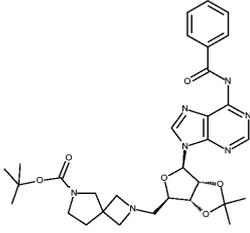
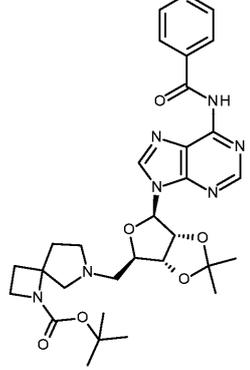
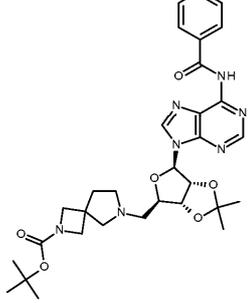
Промежуточные соединения, указанные ниже, получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 93, с применением соответствующих исходных веществ (табл. 6).

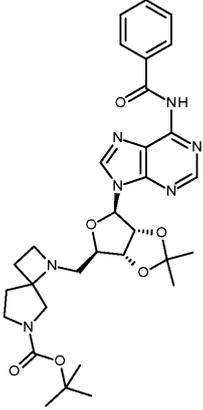
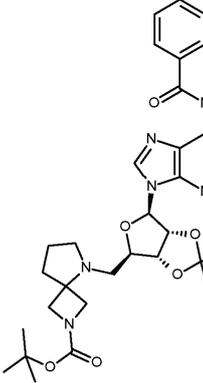
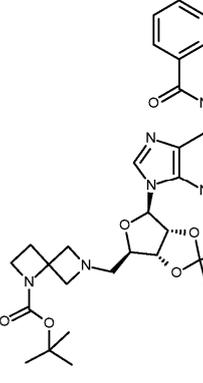
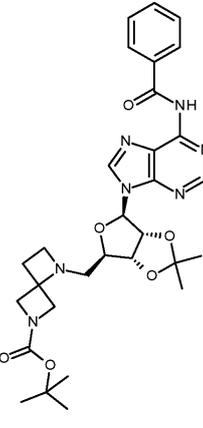
Таблица 6

Промежуточный продукт	Структура	Исходные вещества и условия
94		<p>a) Промежуточное соединение 45</p> <p>b) Трет-бутил-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат</p> <p>c) NaBH(OAc)₃ в DCM</p>
95		<p>a) Промежуточное соединение 45</p> <p>b) Трет-бутил-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-7-карбоксилат</p> <p>c) NaBH(OAc)₃ в DCM</p>
96		<p>a) Промежуточное соединение 45</p> <p>b) Трет-бутил-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-1-карбоксилат</p> <p>c) NaBH(OAc)₃ в дихлорэтане</p>

97		<p>a) Промежуточное соединение 45</p> <p>b) Трет-бутил-2,7-дизаспиро[4.4]нонан-2-карбоксилат</p> <p>c) NaBH(OAc)₃ в DCM</p>
98		<p>a) Промежуточное соединение 45</p> <p>b) Оксалат трет-бутил-2,6-дизаспиро[3.5]нонан-6-карбоксилата</p> <p>c) NaBH(OAc)₃ в дихлорэтане</p>
99		<p>a) Промежуточное соединение 45</p> <p>b) Трет-бутил-2,5-дизаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат</p> <p>c) NaBH(OAc)₃ в дихлорэтане</p>

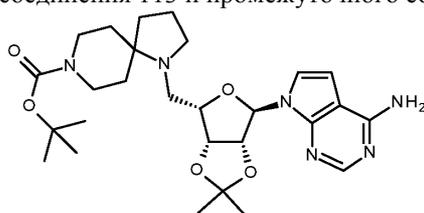
100		<p>a) Промежуточное соединение 45 b) Трет-бутил-2,5-дiazаспиро[3.5]нонан-5-карбоксилат c) NaBH(OAc)₃ в дихлорэтане</p>
101		<p>a) Промежуточное соединение 45 b) Трет-бутил-1,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат c) NaBH(OAc)₃ в дихлорэтане</p>
102		<p>a) Промежуточное соединение 45 b) Оксалат трет-бутил-2,6-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата c) NaBH(OAc)₃ в дихлорэтане</p>
103		<p>a) Промежуточное соединение 45 b) Трет-бутил-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-5-карбоксилат c) NaBH(OAc)₃ в дихлорэтане</p>

104		<p>a) Промежуточное соединение 45</p> <p>b) Трет-бутил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат</p> <p>c) NaBH(OAc)₃ в дихлорэтане</p>
105		<p>a) Промежуточное соединение 45</p> <p>b) Трет-бутил-1,6-дiazаспиро[3.4]октан-1-карбоксилат</p> <p>c) NaBH(OAc)₃ в дихлорэтане</p>
106		<p>a) Промежуточное соединение 45</p> <p>b) Трет-бутил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат</p> <p>c) NaBH(OAc)₃ в дихлорэтане</p>

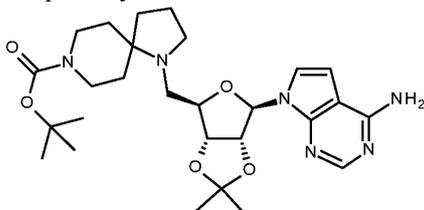
107		<p>a) Промежуточное соединение 45 b) Трет-бутил-1,6-диаза Spiro[3.4]октан-6-карбоксилат c) NaBH(OAc)₃ в дихлорэтане</p>
108		<p>a) Промежуточное соединение 45 b) Трет-бутил-2,5-диаза Spiro[3.4]октан-2-карбоксилат c) NaBH(OAc)₃ в дихлорэтане</p>
109		<p>a) Промежуточное соединение 45 b) Трет-бутил-1,6-диаза Spiro[3.3]гептан-1-карбоксилат c) NaBH(OAc)₃ в дихлорэтане</p>
110		<p>a) Промежуточное соединение 45 b) Трет-бутил-1,6-диаза Spiro[3.3]гептан-6-карбоксилат c) NaBH(OAc)₃ в дихлорэтане</p>

Пример A17.

Получение промежуточного соединения 113 и промежуточного соединения 114



промежуточное соединение 113

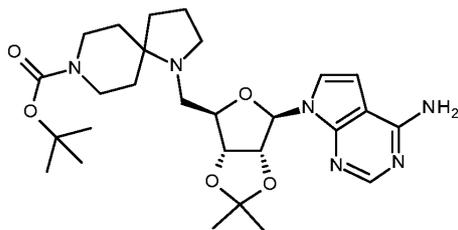


промежуточное соединение 114

Раствор неочищенного промежуточного соединения 50 (1,3 г, 2,37 ммоль) в NH_3 (0,34 мл, 2,4 ммоль, 7 М в MeOH) перемешивали при 130°C в течение 4 часов в реакторе для микроволновой обработки Biotage. Растворитель удаляли и проводили очистку посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,1% раствор TFA в воде+5% CH_3CN , CH_3CN) с получением промежуточного соединения 113 (90 мг, 0,17 ммоль) и промежуточного соединения 114 (300 мг, 0,567 ммоль, выход 24%).

Пример A18.

Получение промежуточного соединения 114

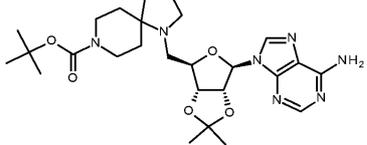
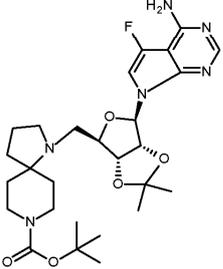
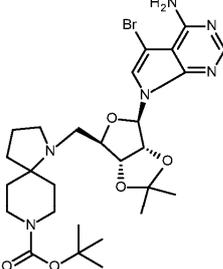
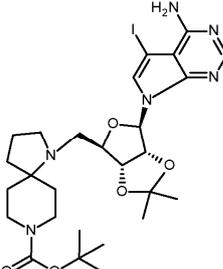
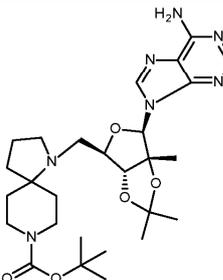


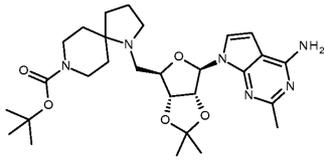
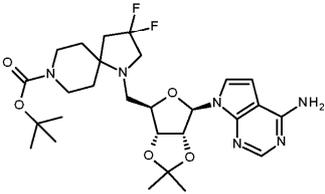
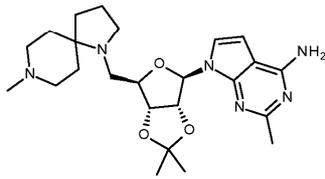
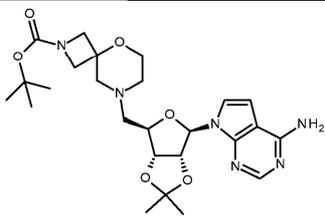
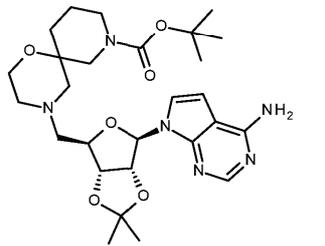
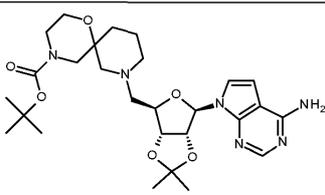
Раствор промежуточного соединения 48 (52,3 г, 62 ммоль) в NH_3 (500 мл, 3500 ммоль, 7 М в MeOH) перемешивали и нагревали при 130°C в течение 4 часов в автоклаве из нержавеющей стали. Растворители выпаривали. Остаток растворяли в DCM и очищали на колонке с SiO_2 типа Grace Reveleris SRC, 330 г, Si 40, на системе очистки Armen Spot II Ultimate с применением DCM и MeOH в качестве элюентов в градиенте, начиная с 100% DCM и заканчивая 5% MeOH и 95% DCM. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворители выпаривали с получением неочищенного промежуточного соединения 114. Очистку проводили посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: Uptisphere C18 ODB - 10 мкм, 200 г, 5 см, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN) с получением чистого промежуточного соединения 114 (18,28 г, выход: 55,7%).

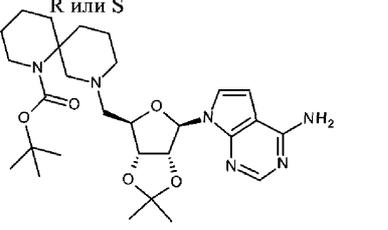
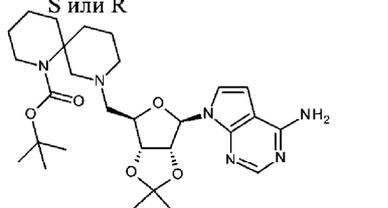
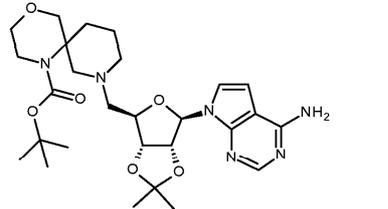
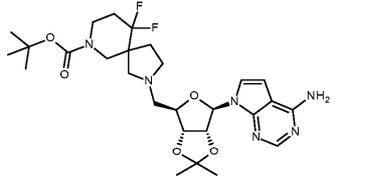
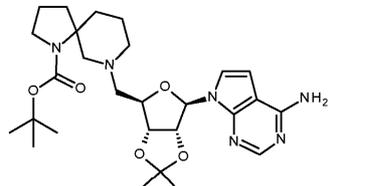
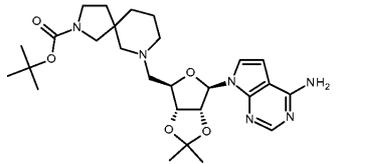
Промежуточные соединения, указанные ниже, получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 114, с применением соответствующих исходных веществ (табл. 7).

Таблица 7

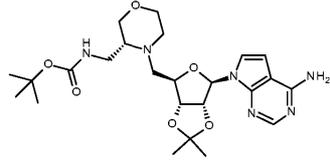
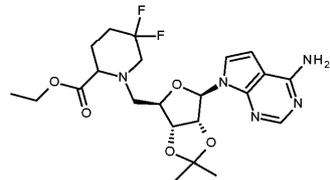
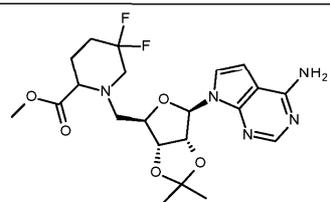
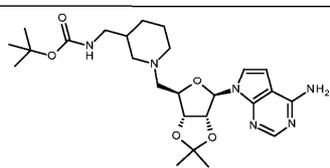
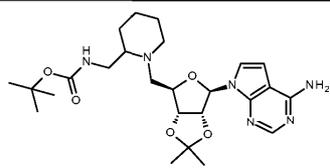
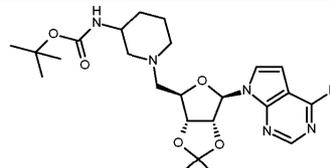
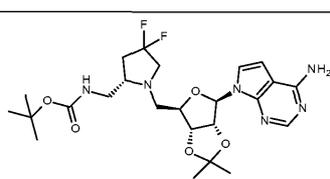
Промежуточный продукт	Структура	Исходные вещества и условия
115		а) Промежуточное соединение 49 б) NH_3 (7 М) в MeOH

115		<p>a) Промежуточное соединение 50</p> <p>b) NH_3 (7 M) в MeOH</p>
117		<p>a) Промежуточное соединение 52</p> <p>b) 28% NH_3 в H_2O</p>
118		<p>a) Промежуточное соединение 53</p> <p>b) 28% NH_3 в H_2O</p>
119		<p>a) Промежуточное соединение 54</p> <p>b) 28% NH_3 в H_2O</p>
120		<p>a) Промежуточное соединение 55</p> <p>b) NH_4OH в THF</p>

121		a) Промежуточное соединение 57 b) $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в 1,4- диоксане
122		a) Промежуточное соединение 59 b) NH_3 в MeOH
123		a) Промежуточное соединение 64 b) $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в 1,4- диоксане
124		a) Промежуточное соединение 65 b) NH_3 в MeOH
125		a) Промежуточное соединение 66 b) NH_4OH в диоксане
126		a) Промежуточное соединение 67 b) NH_3 (7 M) в MeOH

127	<p>R или S</p> 	<p>a) Промежуточное соединение 68 b) NH₃ (7 M) в MeOH</p>
128	<p>S или R</p> 	<p>a) Промежуточное соединение 68 b) NH₃ (7 M) в MeOH</p>
129		<p>a) Промежуточное соединение 69 b) NH₃ (7 M) в MeOH</p>
130		<p>a) Промежуточное соединение 70 b) NH₄OH в диоксане</p>
131		<p>a) Промежуточное соединение 71 b) NH₃ в MeOH</p>
132		<p>a) Промежуточное соединение 72 b) NH₃ в MeOH</p>

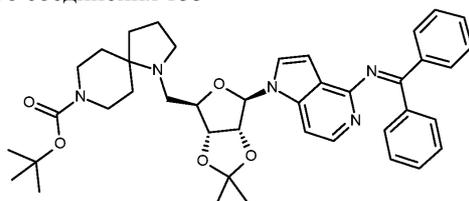
133		a) Промежуточное соединение 92 b) NH ₃ в MeOH
134		a) Промежуточное соединение 73 b) NH ₄ OH в диоксане
135		a) Промежуточное соединение 74 b) NH ₃ в MeOH
138		a) Промежуточное соединение 76 b) NH ₃ в MeOH
139		a) Промежуточное соединение 77 b) NH ₃ в MeOH
140		a) Промежуточное соединение 78 b) NH ₃ в MeOH

141		a) Промежуточное соединение 79 b) NH ₃ в MeOH
142		a) Промежуточное соединение 80 b) NH ₃ в MeOH
143		a) Промежуточное соединение 80 b) NH ₃ в MeOH
144		a) Промежуточное соединение 81 b) NH ₃ в MeOH
145		a) Промежуточное соединение 82 b) NH ₃ в MeOH
146		a) Промежуточное соединение 83 b) NH ₃ в MeOH
147		a) Промежуточное соединение 84 b) NH ₃ в MeOH

148		a) Промежуточное соединение 85 b) NH ₃ в MeOH
149		a) Промежуточное соединение 86 b) NH ₃ в MeOH
150		a) Промежуточное соединение 87 b) NH ₃ в MeOH
151		a) Промежуточное соединение 88 b) NH ₃ в MeOH
152		a) Промежуточное соединение 89 b) NH ₃ в MeOH
153a		a) Промежуточное соединение 90a b) NH ₃ в MeOH
153b		c) Промежуточное соединение 90b d) NH ₃ в MeOH
154		a) Промежуточное соединение 91 b) NH ₃ в MeOH

Пример A19.

Получение промежуточного соединения 155

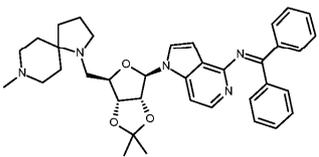


Промежуточное соединение 56 (290 мг, 0,53 ммоль), бензофенимин (144 мг, 0,8 ммоль), Pd₂(dba)₃ (48,5 мг, 0,05 ммоль), BINAP (33,0 мг, 0,05 ммоль) и t-BuONa (101,9 мг, 1,06 ммоль) растворяли в толуоле (20 мл). Смесь перемешивали при 110°C в течение 2 часов в атмосфере N₂, после чего ее фильтровали

и растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (градиентное элюирование: 0,05% NH₃·H₂O в CH₃CN/0,05% NH₃·H₂O в H₂O). Объединенные фракции выпаривали с получением необходимого промежуточного соединения 155 (160 мг, выход 40%).

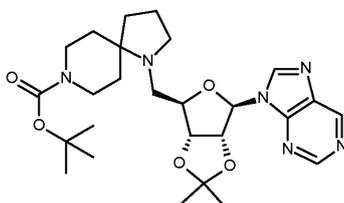
Промежуточные соединения, указанные ниже, получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 155, с применением соответствующих исходных веществ (табл. 8).

Таблица 8

Промежуточный продукт	Структура	Исходные вещества и условия
156		a) Промежуточное соединение 63 b) Бензофенонимин

Пример A20.

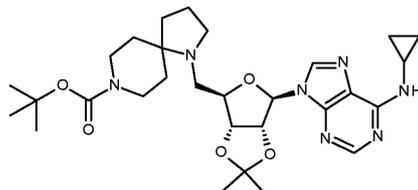
Получение промежуточного соединения 157



MeOH (50 мл) осторожно добавляли к 10% Pd/C (87,7 мг) в атмосфере азота. В раствор добавляли 4% раствор тиофена в DIPE (0,5 мл) и KOAc (222 мг, 2,26 ммоль). Затем добавляли промежуточное соединение 49 (620 мг, 1,13 ммоль) и потом реакционную смесь гидрогенизировали при комнатной температуре при 1 атм. газообразного водорода до абсорбирования 1 эквивалента водорода. Катализатор отфильтровывали через подушку из дикалита и остаток промывали с помощью MeOH. Фильтрат разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), после чего добавляли NaHCO₃ (50 мл). Органический слой экстрагировали и промывали водой (50 мл), высушивали над MgSO₄ и концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения 157 (480 мг, 0,6 ммоль, выход: 56%)

Пример A21.

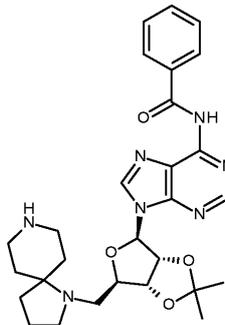
Получение промежуточного соединения 158



В раствор промежуточного соединения 49 (100 мг, 0,13 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли циклопропиламин (87,1 мкл, 1,26 ммоль). Затем флакон герметизировали и нагревали в течение 30 минут в микроволновой печи при 150°C. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением неочищенного промежуточного соединения 158 (67 мг). Дополнительной очистки не проводили.

Пример A22.

Получение промежуточного соединения 159

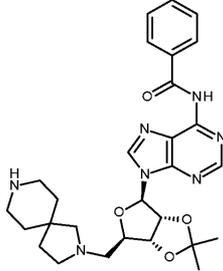
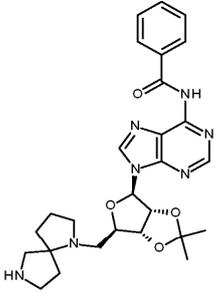
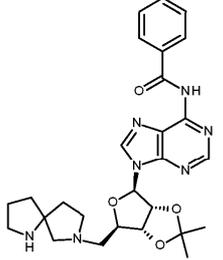
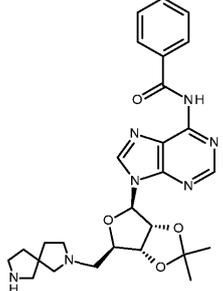
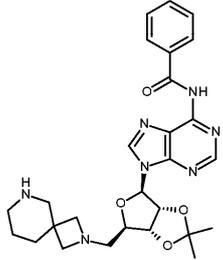


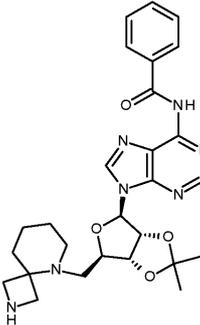
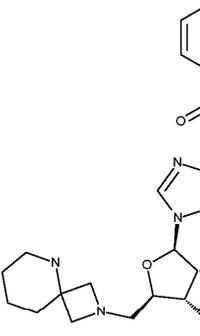
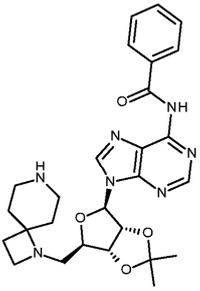
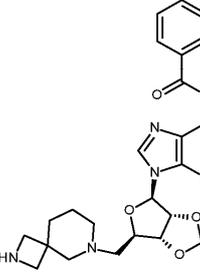
Промежуточное соединение 93 (824 мг, 0,99 ммоль) растворяли в DCM (10 мл) и охлаждали до 0°C. Суспензию обрабатывали по каплям трифторуксусной кислотой (5,8 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного промежуточного соединения 159 (640 мг, выход 100%), которое использовали как таковое без дополни-

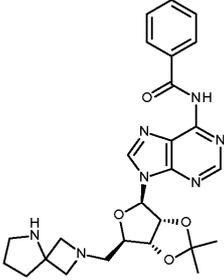
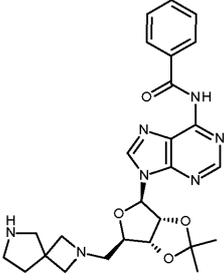
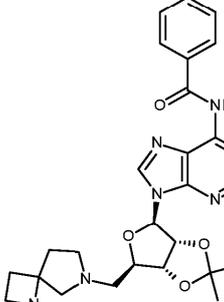
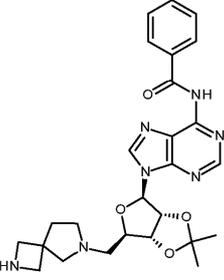
тельной очистки.

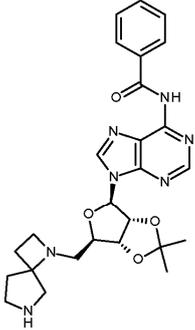
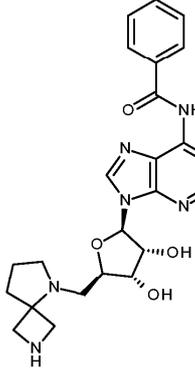
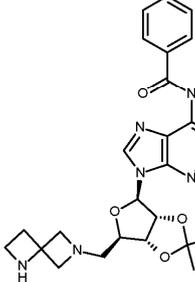
Промежуточные соединения, указанные ниже, получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 159, с применением соответствующих исходных веществ (табл. 9).

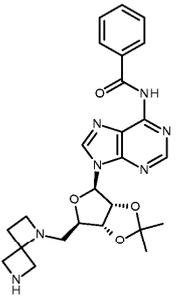
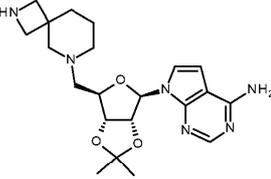
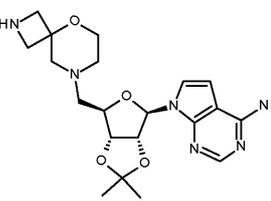
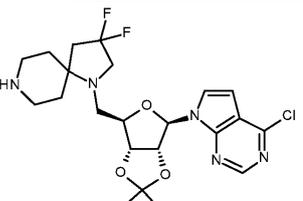
Таблица 9

Промежуточный продукт	Структура	Исходные вещества и условия
160		a) Промежуточное соединение 94 b) TFA в DCM
161		a) Промежуточное соединение 95 b) TFA в DCM
162		a) Промежуточное соединение 96 b) TFA в DCM
163		a) Промежуточное соединение 97 b) TFA в DCM
164		a) Промежуточное соединение 98 b) TFA в DCM

165		a) Промежуточное соединение 99 b) TFA в DCM
166		a) Промежуточное соединение 100 b) TFA в DCM
167		a) Промежуточное соединение 101 b) TFA в DCM
168		a) Промежуточное соединение 102 b) TFA в DCM

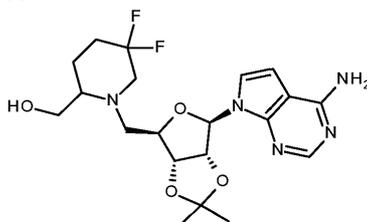
169		a) Промежуточное соединение 103 b) TFA в DCM
170		a) Промежуточное соединение 104 b) TFA в DCM
171		a) Промежуточное соединение 105 b) TFA в DCM
172		a) Промежуточное соединение 106 b) TFA в DCM

173		a) Промежуточное соединение 107 b) TFA в DCM
174		a) Промежуточное соединение 108 b) TFA в DCM/H ₂ O
175		a) Промежуточное соединение 109 b) TFA в DCM

176		a) Промежуточное соединение 110 b) TFA в DCM
177		a) Промежуточное соединение 135 b) TFA в DCM
178		a) Промежуточное соединение 124 b) TFA в DCM
179		a) Промежуточное соединение 59 b) TFA в DCM

Пример A23.

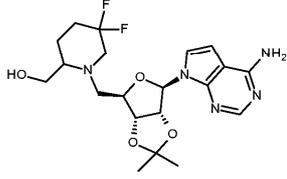
Получение промежуточного соединения 180



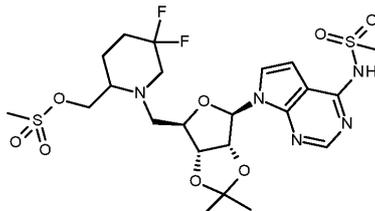
Алюмогидрид лития (0,765 мл, 0,765 ммоль, 1 М и THF) по каплям добавляли в перемешанный раствор промежуточного соединения 143 (104 мг, 0,19 ммоль) в THF (4 мл, безводный) при 0°C и в атмосфере азота. После добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили водой. Добавляли MeOH и полученную в результате суспензию фильтровали. Остаток промывали с помощью MeOH. Объединенные растворители из фильтрата выпаривали. Очистку проводили посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде и CH₃CN) с получением промежуточного соединения 180 (48 мг, выход 57%).

Промежуточные соединения, указанные ниже, получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 180, с применением соответствующих исходных веществ (табл. 10).

Таблица 10

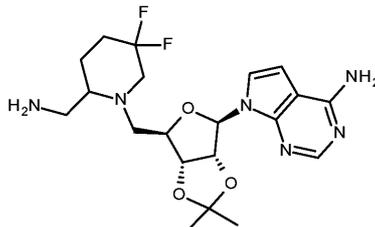
Промежуточный продукт	Структура	Исходные вещества и условия
180		a) Промежуточное соединение 142 b) 1 М Алюмогидрид лития в THF

Получение промежуточного соединения 181



Метансульфонилхлорид (0,078 мл, 1,0 ммоль) по каплям добавляли в перемешанный раствор промежуточного соединения 180 (173 мг, 0,39 ммоль) и Et₃N (0,14 мл, 1,0 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C. После добавления реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и затем добавляли дополнительное количество Et₃N (0,28 мл, 2,0 ммоль) с последующим добавлением метансульфонилхлорида (0,16 мл, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли с помощью 5 мл DCM и затем гасили с помощью 3 мл воды. Органический слой отделяли, высушивали с помощью MgSO₄, фильтровали и растворители из фильтрата выпаривали с получением неочищенного промежуточного соединения 181 (346 мг, выход 63,6%), непосредственно применяемого как таковое на следующей стадии реакции.

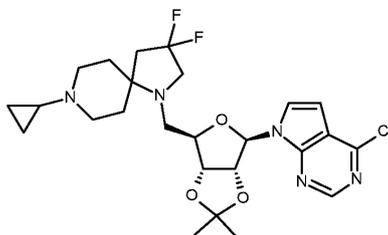
Получение промежуточного соединения 182



Промежуточное соединение 181 (346 мг, 0,215 ммоль) растворяли в NH₃ (5 мл, 35 ммоль, 7 М в MeOH) в сосуде для микроволновой обработки и затем перемешивали и нагревали при 100°C с применением микроволнового излучения в течение 2 часов. Растворители выпаривали и остаток очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде, MeOH) с получением промежуточного соединения 182 (39,6 мг, выход 30%).

Пример А24.

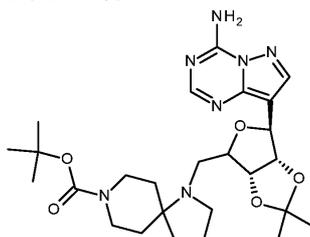
Получение промежуточного соединения 186



В раствор промежуточного соединения 179 в MeOH (4 мл) добавляли (1-этоксциклопропокси)триметилсилан (227 мг, 1,3 ммоль) и AcOH (0,025 мл, 0,4 ммоль) при комнатной температуре. Затем в реакцию смесь добавляли NaBH₃CN (95,4 мг, 1,5 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 60°C в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью MeOH (20 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали до сухого состояния, после чего остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (градиент: DCM/MeOH от 100:0 до 95:5). Необходимые фракции собирали и концентрировали до сухого состояния с получением промежуточного соединения 186 (50 мг, выход 44%).

Пример A25.

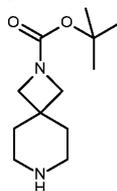
Получение промежуточного соединения 187



Раствор промежуточного соединения 58 (328 мг, 0,53 ммоль) и 7 М NH_3 в MeOH (3,78 мл, 26,462 ммоль) перемешивали в EtOH при 110°C в течение 13 часов, после чего реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH от 100/0 до 96/4, сбор при 275 нм) с получением промежуточного соединения 187 (200 мг, выход 71%).

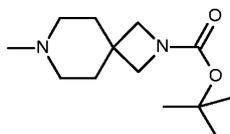
Пример A26.

Получение промежуточного соединения 188



Добавляли 10% Pd/C (0,67 г, 0,63 ммоль) в раствор трет-бутил-7-бензил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (2 г, 6,26 ммоль) в MeOH (50 мл) в атмосфере азота при 0°C . Реакционную смесь гидрогенизировали при комнатной температуре при 1 атм. газообразного водорода в течение 4 дней. Добавляли дополнительное количество 10% Pd/C (0,67 г, 0,63 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Неочищенное вещество фильтровали через целит и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного промежуточного соединения 188 (1,25 г, выход 87%). Дополнительной очистки не проводили.

Получение промежуточного соединения 189



Промежуточное соединение 188 (250 мг, 1,1 ммоль) и 37 вес.% раствор формальдегида в H_2O (0,09 мл, 1,21 ммоль) растворяли в THF (5 мл) и смесь перемешивали 30 мин. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (351,2 мг, 1,66 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и промывали с помощью насыщенного 1 М Na_2CO_3 (50 мл). Органический слой высушивали над MgSO_4 и фильтровали. Растворители выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного промежуточного соединения 189 (0,245 г, выход 90%), которое использовали как таковое без дополнительной очистки.

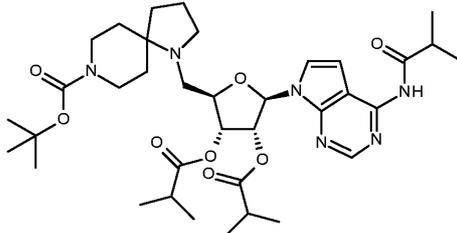
Получение промежуточного соединения 190



Промежуточное соединение 189 растворяли в DCM (15 мл) и охлаждали до 0°C . Суспензию обрабатывали по каплям с помощью TFA (3,1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворители выпаривали до сухого состояния и продукт растирали в порошок с эфиром с получением неочищенного промежуточного соединения 190 (0,273 г, выход 100%), которое использовали как таковое без дополнительной очистки.

Пример A27.

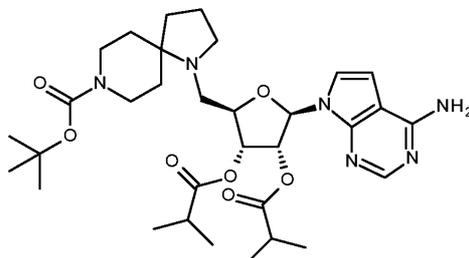
Получение промежуточного соединения 324



Изомасляный ангидрид (6,82 мл, 40,9 ммоль) добавляли в перемешанный раствор промежуточного соединения 210 (2 г, 4,1 ммоль) в пиридине (80 мл) при комнатной температуре. После добавления реак-

ционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли этилацетатом. Данную смесь промывали три раза водой и органический слой высушивали с помощью MgSO₄, фильтровали и растворители из фильтрата выпаривали. Остаток выпаривали совместно с толуолом с получением неочищенного промежуточного соединения 324 (4,11 г, выход: 127%).

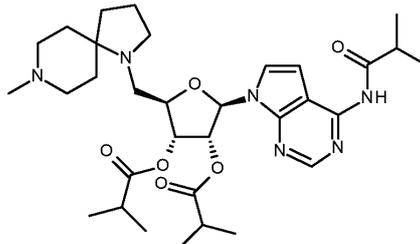
Получение промежуточного соединения 325



Раствор промежуточного соединения 324 (2,05 г, 2,6 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали и нагревали при 130°C с применением микроволнового излучения в течение 6 часов. Растворители выпаривали, после чего выполняли очистку посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,5% раствор NH₄Ac в воде+10% CH₃CN, CH₃CN). Органические растворители выпаривали. Продукт экстрагировали из оставшегося водного слоя три раза с помощью DCM. Объединенный органический слой промывали водой, промывали солевым раствором, высушивали с помощью MgSO₄, фильтровали и растворители из фильтрата выпаривали с получением промежуточного соединения 325 (0,89 г, выход: 27,0%).

Пример A28.

Получение промежуточного соединения 327

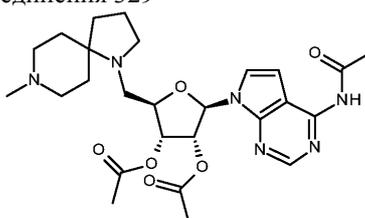


Изомасляный ангидрид (66,3 мл, 398 ммоль) добавляли в перемешанный раствор соединения 168 (18 г, 39,8 ммоль) в пиридине (500 мл) при комнатной температуре. После добавления реакцию перемешивали при 50°C в течение 6 часов. Растворители выпаривали. Остаток выпаривали совместно с толуолом. Оставшуюся жидкость разбавляли этилацетатом.

Полученную в результате суспензию фильтровали через дикалит. Подушку из дикалита промывали дважды этилацетатом. Объединенные фильтраты промывали три раза водой, один раз солевым раствором, высушивали с помощью MgSO₄, фильтровали и растворители из фильтрата выпаривали. Остаток очищали на колонке с SiO₂, тип Grace Reveleris SRC, 80 г, Si 40, на системе очистки Grace Reveleris X2 с применением дихлорметана и MeOH в качестве элюентов в градиенте, начиная с 100% DCM до 25% MeOH и 75% DCM. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворители выпаривали с получением 10,5 г неочищенного промежуточного соединения 327. Объединенные водные слои экстрагировали снова три раза с помощью DCM с некоторым количеством MeOH. Объединенный органический слой высушивали (MgSO₄), фильтровали и растворители из фильтрата выпаривали с получением 6,62 г неочищенного промежуточного соединения 327. Водный слой выпаривали с получением 12,3 г неочищенного промежуточного соединения 327. Три неочищенные фракции объединяли и очищали на колонке с SiO₂, тип Grace Reveleris SRC, 120 г, Si 40, на системе очистки Grace Reveleris X2 с устройством для загрузки твердого образца с применением DCM и MeOH в качестве элюентов в градиенте, начиная с 100% DCM до 25% MeOH и 75% DCM. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворители выпаривали с получением 18,1 г чистого промежуточного соединения 327 (выход: 72,7%).

Пример А29.

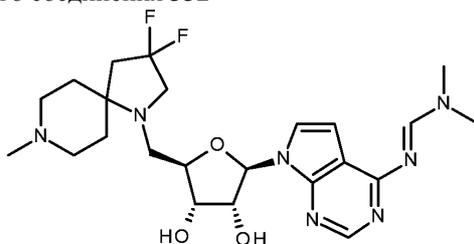
Получение промежуточного соединения 329



Добавляли As_2O_3 (54,8 мл, 579 ммоль) в перемешанный раствор соединения 168 (26,2 г, 57,9 ммоль) в пиридине (700 мл) при комнатной температуре. После добавления реакцию смесь перемешивали при 50°C в течение 18 часов. Растворители выпаривали. Остаток выпаривали совместно с толуолом и очищали на колонке с SiO_2 , тип Grace Reveleris SRC, 330 г, Si 40, которую нейтрализовали путем промывания с помощью 2% раствора Et_3N в DCM для 5 объемов колонки и затем с помощью DCM для 5 объемов колонки на системе очистки Grace Reveleris X2 с использованием DCM и MeOH в качестве элюентов в градиенте, начиная с 100% DCM до 100% MeOH. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворители выпаривали. Остаток повторно очищали на колонке с SiO_2 , тип Grace Reveleris SRC, 330 г, Si 40, которую нейтрализовали путем промывания с помощью 2% раствора Et_3N в DCM для 5 объемов колонки и затем с помощью DCM для 5 объемов колонки на системе очистки Grace Reveleris X2 с использованием DCM и MeOH в качестве элюентов в градиенте, начиная с 100% DCM до 100% MeOH. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворители выпаривали с получением промежуточного соединения 329 (29,5 г, выход: 93,5%).

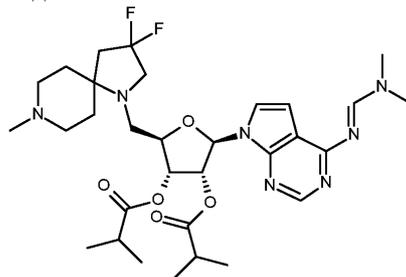
Пример А30.

Получение промежуточного соединения 332



Суспензию соединения 181 (1,14 г, 2,3 ммоль) в диметилацетале N,N-диметилформамида (3,8 мл) и DCM (200 мл) и DMF (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 50°C с обеспечением выпаривания DCM из реакционной смеси в потоке газообразного азота. Оставшийся раствор в DMF перемешивали и нагревали при 50°C в течение 3 часов и затем при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворители выпаривали. Остаток выпаривали совместно с толуолом с получением промежуточного соединения 332 (1,83 г).

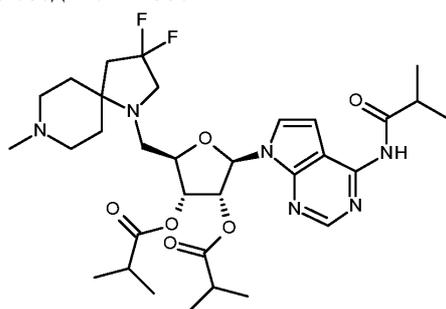
Получение промежуточного соединения 333



Изомасляный ангидрид (1,07 мл, 6,45 ммоль) добавляли в перемешанный раствор промежуточного соединения 332 (1,83 г, 2,15 ммоль) в пиридине (50 мл) при комнатной температуре. После добавления реакцию смесь перемешивали при 65°C в течение 3 дней. Растворители выпаривали. Остаток выпаривали совместно с толуолом. Остаток растворяли в EtOAc и промывали дважды насыщенным водным раствором NaHCO_3 , промывали водой, высушивали с помощью MgSO_4 , фильтровали и растворители из фильтрата выпаривали с получением промежуточного соединения 333 (1,10 г).

Пример А31.

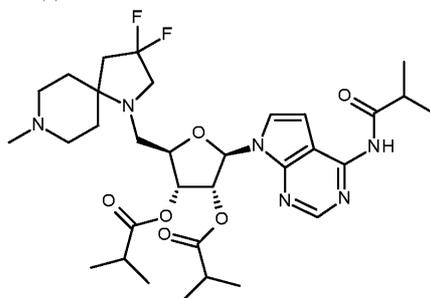
Получение промежуточного соединения 335



Изомаляный ангидрид (2,4 мл, 14,4 ммоль) добавляли в перемешанный раствор соединения 181 (0,68 г, 1,44 ммоль) в пиридине (30 мл) при комнатной температуре. После добавления реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворители выпаривали. Остаток выпаривали совместно с толуолом. Остаток растворяли в DCM и промывали дважды водой, один раз соевым раствором, высушивали с помощью $MgSO_4$, фильтровали и растворители из фильтрата выпаривали с получением промежуточного соединения 335 (0,71 г).

Пример А32.

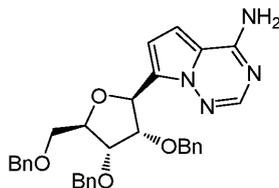
Получение промежуточного соединения 335



Изомаляный ангидрид (86,4 мл, 518,7 ммоль) добавляли в перемешанный раствор соединения 181 (29,7 г, 51,9 ммоль) в пиридине (1 л) при комнатной температуре. После добавления реакцию перемешивали при 50°C в течение 18 часов. Растворители выпаривали. Остаток выпаривали совместно с толуолом. Остаток растворяли в DCM и очищали на колонке с SiO_2 типа Grace Reveleris SRC, 330 г, Si 40, на системе очистки Armen Spot II Ultimate с применением DCM и MeOH в качестве элюентов в градиенте, начиная с 100% DCM и заканчивая 40% MeOH и 60% DCM. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворители выпаривали с получением неочищенного промежуточного соединения 335 (18,1 г, выход: 40,2%).

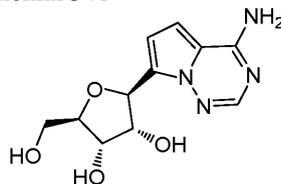
Пример А33.

Получение промежуточного соединения 340



Смесь промежуточного соединения 19 (10,5 г, 18,5 ммоль) в THF (50 мл), iPrOH (50 мл) и NH_4OH (100 мл) помещали в автоклав. Смесь перемешивали при 70°C в течение 72 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (0%-70% PE: EtOAc) с получением промежуточного соединения 340 (4,30 г, 8,0 ммоль, выход 43,3%) в виде желтого масла.

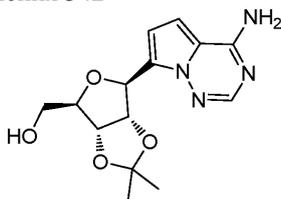
Получение промежуточного соединения 341



В раствор промежуточного соединения 340 (2,00 г, 3,7 ммоль) в уксусной кислоте (100 мл) добавляли Pd/C (2,0 г, 18,9 ммоль). Суспензию перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов/кв. дюйм) при 20°C в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенное

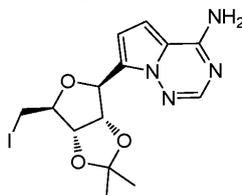
вещество добавляли в HCl/MeOH (10 мл) и концентрировали до сухого состояния. Промежуточное соединение 341 (900 мг, 2,53 ммоль, выход 67,7%) получали в виде желтого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения 342



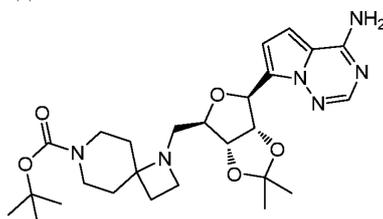
В раствор промежуточного соединения 341 (900 мг, 2,97 ммоль) в DMF (10 мл) и ацетона (10 мл) добавляли 2,2-диметоксипропан (3,1 г, 29,7 ммоль) и TsOH·H₂O (622 мг, 3,27 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 15 ч. В смесь добавляли NaHCO₃ и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (три раза по 50 мл). Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над MgSO₄. Неочищенное вещество очищали с помощью колонки (DCM:MeOH 20:1) с получением промежуточного соединения 342 (400 мг, 1,18 ммоль, выход 39,7%).

Получение промежуточного соединения 343



В раствор промежуточного соединения 342 (1,40 г, 4,57 ммоль) в THF (30 мл) добавляли имидазол (622 мг, 9,14 ммоль), I₂ (1,51 г, 5,94 ммоль) и PPh₃ (1,56 г, 5,94 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 15 ч. Добавляли 10% Na₂S₂O₃. Смесь разбавляли с помощью EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое очищали посредством колоночной хроматографии (DCM: EtOH 20:1) с получением промежуточного соединения 343 (800 мг, 1,92 ммоль, выход 42,0%).

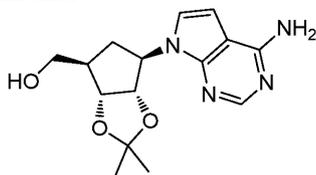
Получение промежуточного соединения 344



В раствор промежуточного соединения 343 (100 мг, 240,2 мкмоль, 1 экв.) в CH₃CN (5 мл) добавляли трет-бутил-1,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (109 мг, 480,5 мкмоль, 2 экв.) и K₂CO₃ (199 мг, 1,44 ммоль, 6 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 15 ч. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc и органический слой концентрировали до сухого состояния. Неочищенное вещество очищали посредством TLC (EtOAc) с получением промежуточного соединения 344 (40 мг, 54,4 мкмоль, выход 22,6%).

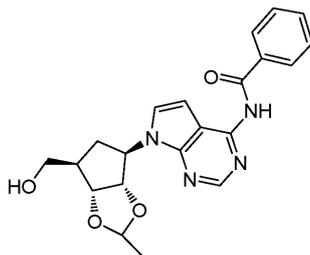
Пример А34.

Получение промежуточного соединения 345



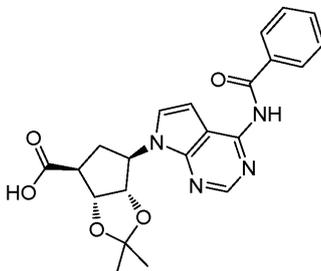
В смесь промежуточного соединения 14 (500 мг, 1,54 ммоль, 1 экв.) в THF (1,0 мл) и пропан-2-ола (3,0 мл) одной порцией добавляли NH₄OH (4,55 г, 129,8 ммоль, 84,3 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 85°C в течение 5 дней в герметизированной пробирке. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 г колонка для флэш-хроматографии на диоксиде кремния SepaFlash®, элюент 0-100% этилацетат/DCM, 0~5% 7 н. NH₃ в градиенте MeOH/DCM при 30 мл/мин.). Промежуточное соединение 345 (490 мг, 1,53 ммоль, выход 99,3%) получали в виде белого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения 346



В смесь промежуточного соединения 345 (490 мг, 1,61 ммоль, 1 экв.) в пиридине (10 мл) одной порцией добавляли TMSCl (875 мг, 8,0 ммоль, 5 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Затем добавляли бензоилхлорид (294 мг, 2,1 ммоль, 1,3 экв.) при 25°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до 0°C и разбавляли водой (0,33 мл) и через 10 мин добавляли NH_4OH (2,97 г, 84,85 ммоль, 52,7 экв.). Обеспечивали нагревание смеси до 25°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 г колонка для флэш-хроматографии на диоксиде кремния SepaFlash®, элюент в градиенте 0-50% этилацетата/DCM при 30 мл/мин.). Промежуточное соединение 346 (520 мг, 1,23 ммоль, выход 76,7%) получали в виде белого твердого вещества.

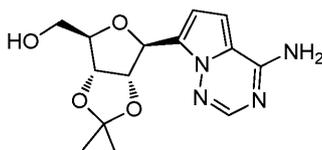
Получение промежуточного соединения 347



В смесь промежуточного соединения 346 (400 мг, 979 мкмоль, 1 экв.) в $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) (2,0 мл) одной порцией добавляли TEMPO (30,8 мг, 196 мкмоль, 0,2 экв.) и [ацетокси(фенил)йоданил]ацетат (694 мг, 2,15 ммоль, 2,2 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Смесь промывали с помощью $i\text{Pr}_2\text{O}$ (5 мл). Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Промежуточное соединение 347 (420 мг, неочищенное вещество) получали в виде светло-желтого твердого вещества.

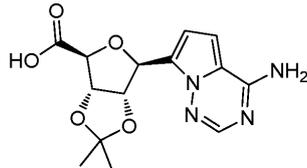
Пример A35.

Получение промежуточного соединения 348



Раствор промежуточного соединения 21 (500 мг, 1,48 ммоль, 1 экв.) в THF (4,0 мл) и $i\text{PrOH}$ (4,0 мл) помещали в герметизированную пробирку. В смесь добавляли NH_4OH (7,28 г, 51,9 ммоль, 35 экв.) и полученную в результате суспензию нагревали при 80°C в течение 2,5 дня. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 г колонка для флэш-хроматографии на диоксиде кремния SepaFlash®, элюент в градиенте 0~3% MeOH/DCM @ 18 мл/мин.) с получением промежуточного соединения 348 (442 мг, 1,37 ммоль, выход 92,6%) в виде белого пенистого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения 349

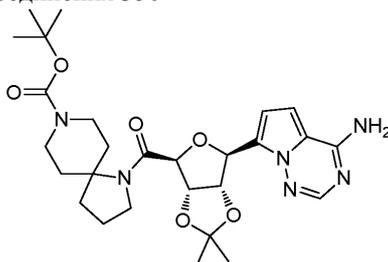


В раствор промежуточного соединения 348 (227 мг, 741 мкмоль, 1 экв.) в CH_3CN (800 мкл) и воды (800 мкл) добавляли TEMPO (25 мг, 159 мкмоль, 0,21 экв.) с последующим добавлением [ацетокси(фенил)йоданил]ацетата (478 мг, 1,48 ммоль, 2 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли МТВЕ (3 мл) и ее перемешивали в течение 16 часов. Полученную в результате суспензию фильтровали и твердое вещество собирали и растирали в порошок с МТВЕ, высушивали под высоким вакуумом с получением необходимого промежуточного соединения

349 (138 мг, 383 мкмоль, выход 51,7%) в виде белого твердого вещества, которое использовали как такое же на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Пример А36.

Получение промежуточного соединения 350



В раствор промежуточного соединения 349 (120 мг, 375 мкмоль, 1 экв.), трет-бутил-1,8-дизаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата, (110 мг, 458 мкмоль, 1,22 экв.) и DIPEA (150 мг, 1,16 ммоль, 3,1 экв.) в DMF (5 мл) добавляли HBTU (175 мг, 462 мкмоль, 1,23 экв.) при 20°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм, 4 мкм; подвижная фаза: от 29% MeCN в воде до 59% MeCN в воде, 0,1% TFA; время градиентного элюирования: 8 мин; скорость потока: 30 мл/мин; длина волны: 220 нм). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением промежуточного соединения 350 (180 мг, 260 мкмоль, выход 69,5%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Промежуточные соединения, указанные ниже, получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 350, с применением соответствующих исходных веществ (табл. 12).

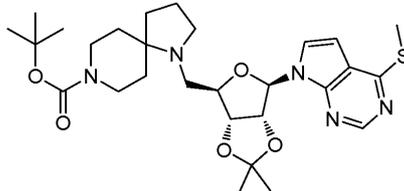
Таблица 12

Пром. соед.	Структура	Исходные вещества
351		Промежуточное соединение 347 Трет-бутил-1,8-дизаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат
352		Промежуточное соединение 349 (R)-2-(4,4-дифторпирролидин-2-ил)-N,N-димилэтанамин

Пример А37.

Способ А.

Получение промежуточного соединения 353

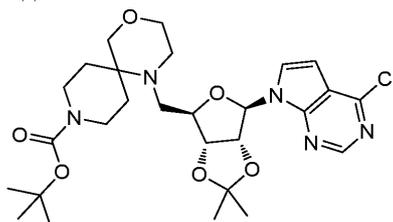


В перемешанный раствор трет-бутил-1,8-дизаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (110 мг, 458 мкмоль, 1 экв.) в CH₂Cl₂ (8 мл) добавляли раствор AcOH (28 мг, 466 мкмоль, 1,03 экв.) в CH₂Cl₂ (1 мл) при 0°C. В вышеуказанный раствор добавляли NaBH(OAc)₃ (195 мг, 920 мкмоль, 2 экв.). Раствор промежуточного соединения 37 (152 мг, 453 мкмоль, 1 экв.) в CH₂Cl₂ (6 мл) по каплям добавляли в реакционную смесь при 25°C на протяжении периода 1 часа. Смесь перемешивали при 25°C в течение дополнительных 1,5 часа. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃, затем экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (3 раза по 25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (силикагель, CH₂Cl₂: EtOAc 3:1) с получением необходимого

промежуточного соединения 353 (199 мг, 352 мкмоль, выход 77,7%) в виде желтой смолы.

Способ В.

Получение промежуточного соединения 354



В смесь соли HCl трет-бутил-4-окса-1,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-карбоксилата (406 мг, 1,39 ммоль, 0,9 экв.) в CH₂Cl₂ (20 мл) добавляли Et₃N (140 мг, 1,39 ммоль, 0,9 экв.) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем нагревали до 25°C. Одной порцией добавляли NaBH(OAc)₃ (653 мг, 3,08 ммоль, 2 экв.), затем по каплям очень медленно добавляли промежуточное соединение 29 (500 мг, 1,54 ммоль, 1 экв.) в DCM (10 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Добавляли насыщенный NaHCO₃ (20 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 раза по 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (два раза по 20 мл), высушивали с помощью безводного MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (высота колонки: 250 мм, диаметр: 20 мм, силикагель 100-200 меш, CH₂Cl₂/этилацетат=6/1, 2/1) с получением продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Gemini 150*25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: от 50% MeCN в воде до 80% MeCN в воде, 0,5% NH₃; время градиентного элюирования: 12 мин; скорость потока: 25 мл/мин; длина волны: 220 нм) с получением необходимого промежуточного соединения 354 (160 мг, 265 мкмоль, выход 17,2%) в виде светло-желтого масла.

Промежуточные соединения, указанные ниже, получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 354 или промежуточного соединения 353, с применением соответствующих исходных веществ (табл. 13).

Таблица 13

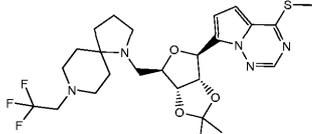
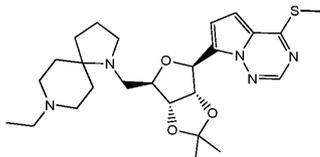
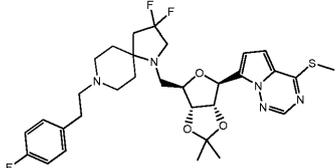
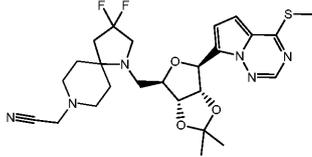
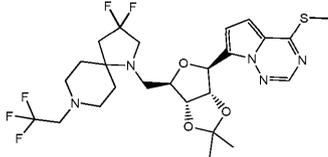
Пром. соед.	Структура	Исходные вещества	Способ
355		Промежуточное соединение 29 Трет-бутил-9-окса-2,6-диаза Spiro[4.5]декан-2-карбоксилат	Способ А

356		Промежуточное соединение 29	Трет-бутил-1,7- дiazаспиро[3.5]нона н-7-карбоксилат	Способ А
357		Промежуточное соединение 29	Трет-бутил-1,9- дiazаспиро[5.5]унде кан-9-карбоксилат	Способ А
358		Промежуточное соединение 29	Трет-бутил-2,9- дiazаспиро[5.5]унде кан-9-карбоксилат	Способ А
359		Промежуточное соединение 29	Сложный трет- бутиловый эфир 2- трифторметил-1,8- дiazаспиро[4.5]дека н-8-карбоновой кислоты	Способ А
360		Промежуточное соединение 29	Трет-бутил-1,8- дiazаспиро[4.6]унде кан-8-карбоксилат	Способ А
361		Промежуточное соединение 29	Трет-бутил-1,7- дiazаспиро[4.5]дека н-7-карбоксилат	Способ А

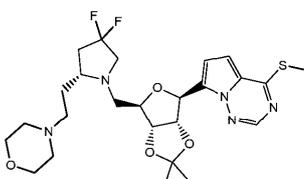
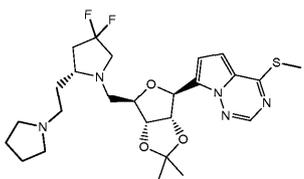
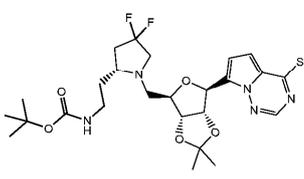
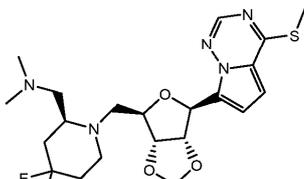
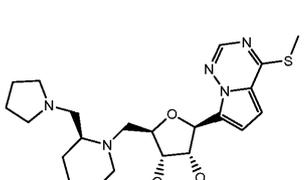
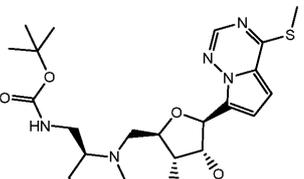
362		Промежуточное соединение 29	Трет-бутил-2,8- дiazаспиро[5.5]унде- кан-2-карбоксилат	Способ А
363		Промежуточное соединение 36	Соль 2HCl 3,3- дифтор-8-метил-1,8- diazаспиро[4.5]дека- на	Способ В
364		Промежуточное соединение 36	Трет-бутил-1,8- diazаспиро[4.5]дека- н-8-карбоксилат	Способ А
365		Промежуточное соединение 36	8-Метил-1,8- diazаспиро[4.5]дека- н	Способ А
366		Промежуточное соединение 36	Трет-бутил-3,3- дифтор-1,8- diazаспиро[4.5]дека- н-8-карбоксилат	Способ А
367		Промежуточное соединение 36	(S)-трет-бутил-2- (пирролидин-2- ил) этилкарбамат	Способ А

368		<p>Промежуточное соединение 37 Соль TFA (R)-трет- бутил (2-(4,4- дифторпиперидин-2- ил)этил) карбамата</p>	<i>Способ В</i>
369		<p>Промежуточное соединение 37 Соль 2HCl (R)-N,N- диметил-1- (морфолин-3- ил) метанамина</p>	<i>Способ В</i>
370		<p>Промежуточное соединение 37 (R)-3-((3,3- дифторпирролидин-1- ил)метил) морфолин</p>	<i>Способ А</i>
371		<p>Промежуточное соединение 37 (R)-3-(пирролидин- 1-илметил) морфолин</p>	<i>Способ А</i>
372		<p>Промежуточное соединение 37 (R)-трет-бутил- (морфолин-3- илметил) карбамат</p>	<i>Способ А</i>
373		<p>Промежуточное соединение 37 (R)-трет-бутил-(2- (морфолин-3- ил)этил) карбамат</p>	<i>Способ А</i>

374		<p>Промежуточное соединение 37 8-Метил-1,8- дiazаспиро[4.5]дека н</p> <p>Способ А</p>
375		<p>Промежуточное соединение 37 Трет-бутил-3,3- дифтор-1,8- дiazаспиро[4.5]дека н-8-карбоксилат</p> <p>Способ А</p>
376		<p>Промежуточное соединение 37 Сложный трет- бутиловый эфир 2- трифторметил-1,8- дiazаспиро[4.5]дека н-8-карбоновой кислоты</p> <p>Способ А</p>
377		<p>Промежуточное соединение 37 Трет-бутил-5-окса- 2,8- дiazаспиро[3.5]нона н-2-карбоксилат</p> <p>Способ А</p>
378		<p>Промежуточное соединение 37 Соль 2HCl 8-(4- фторфенэтил)-1,8- дiazаспиро[4.5]дека на</p> <p>Способ В</p>
379		<p>Промежуточное соединение 37 Соль 2HCl 2-(1,8- дiazаспиро[4.5]дека</p> <p>Способ В</p>

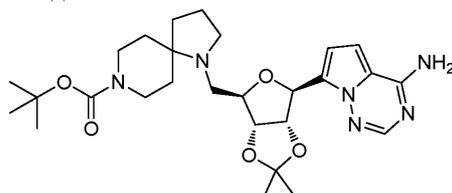
- 380  **Промежуточное
соединение 37**
Соль 2HCl 8-(2,2,2-трифторэтил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декана *Способ В*
- 381  **Промежуточное
соединение 37**
Соль 2HCl 8-этил-1,8-дiazаспиро[4.5]декана *Способ В*
- 382  **Промежуточное
соединение 37**
3,3-Дифтор-8-(4-фторфенэтил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декана *Способ А*
- 383  **Промежуточное
соединение 37**
2-(3,3-Дифтор-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)ацетонитрил *Способ А*
- 384  **Промежуточное
соединение 37**
Соль 2HCl 3,3-дифтор-8-(2,2,2-трифторэтил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декана *Способ В*

385		<p>Промежуточное соединение 37 8-Этил-3,3-дифтор- 1,8- дiazаспиро[4.5]дека- н</p> <p style="text-align: right;">Способ А</p>
386		<p>Промежуточное соединение 37 Соль 2HCl 3,3- дифтор-8-метил-1,8- diazаспиро[4.5]дека- на</p> <p style="text-align: right;">Способ В</p>
387		<p>Промежуточное соединение 37 Соль 2HCl (S)-N,N- диметил-2- (пирролидин-2- ил)этанамина</p> <p style="text-align: right;">Способ В</p>
389		<p>Промежуточное соединение 37 Соль 2HCl (S)-4-(2- (пирролидин-2- ил)этил)морфолина</p> <p style="text-align: right;">Способ В</p>
390		<p>Промежуточное соединение 37 Соль 2HCl (S)-1- (4,4- дифторпирролидин-2- ил)-N,N- диметилметанамина</p> <p style="text-align: right;">Способ В</p>
391		<p>Промежуточное соединение 37 Соль 2HCl (R)-2- (4,4- дифторпирролидин-2-</p>

- 393  ил) -N,N-
диметилэтанамина
**Промежуточное
соединение 37**
Соль 2HCl (R)-4-(2-
(4,4-
дифторпирролидин-2-
ил) этил) морфолина *Способ В*
- 394  **Промежуточное
соединение 37**
Соль 2HCl (R)-4,4-
дифтор-2-(2-
(пирролидин-1-
ил) этил) пирролидина *Способ В*
- 395  **Промежуточное
соединение 37**
(R)-трет-бутил-(2-
(4,4-
дифторпирролидин-2-
ил) этил) карбамат *Способ А*
- 396  **Промежуточное
соединение 37**
Соль 2HCl (S)-1-
(4,4-
дифторпиперидин-2-
ил) -N,N-
диметилметанамина *Способ В*
- 398  **Промежуточное
соединение 37**
Соль 2HCl (S)-4,4-
дифтор-2-
(пирролидин-1-
илметил) пиперидина *Способ В*
- 399  **Промежуточное
соединение 37**
(S)-трет-бутил-
(4,4-
дифторпиперидин-2-
ил) метил) карбамат *Способ А*

Пример А38.

Получение промежуточного соединения 400



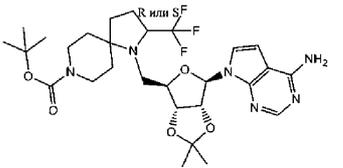
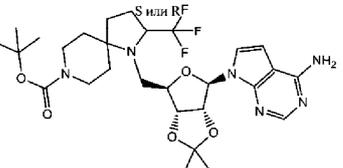
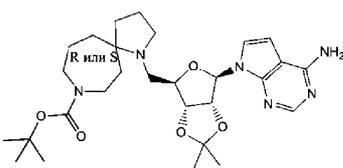
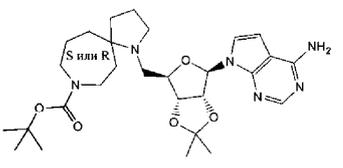
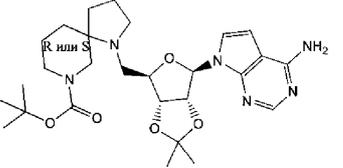
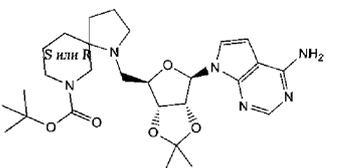
Раствор промежуточного соединения 353 (199 мг, 355,5 мкмоль, 1 экв.) в THF (1,5 мл) и ⁱPrOH (2,5 мл) помещали в герметизированную пробирку. В смесь добавляли NH₄OH (4,55 г, 32,5 ммоль, 91,2 экв.)

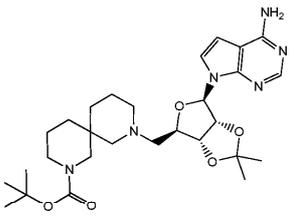
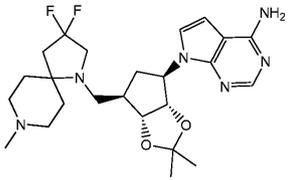
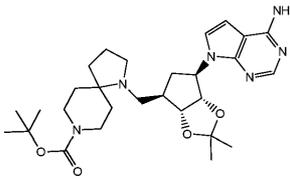
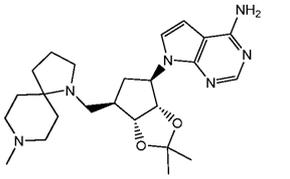
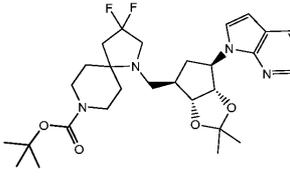
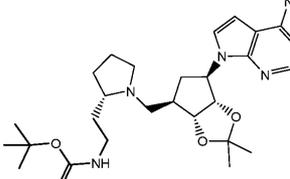
и полученную в результате суспензию нагревали при 80°C в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством препаративной TLC (силикагель, 100% EtOAc) с получением необходимого промежуточного соединения 400 (150 мг, 272,4 мкмоль, выход 76,6%) в виде желтого твердого вещества.

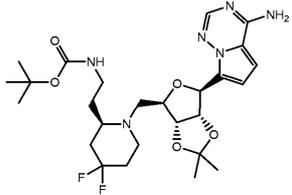
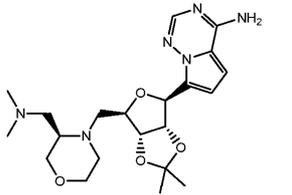
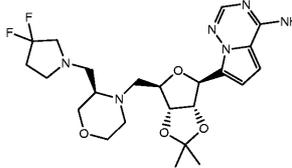
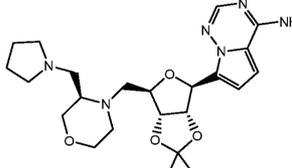
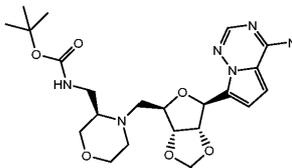
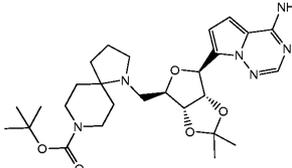
Промежуточные соединения, указанные ниже, получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 400, с применением соответствующих исходных веществ (табл. 14).

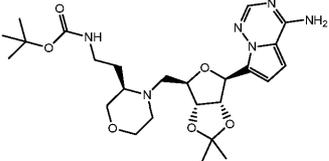
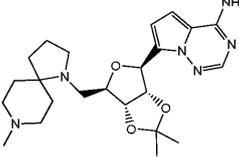
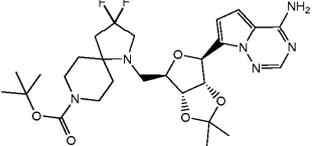
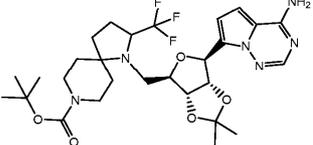
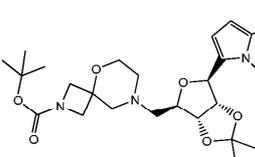
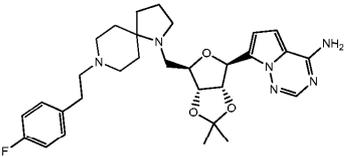
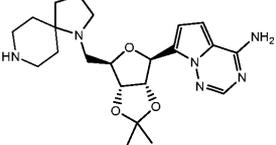
Таблица 14

Пром. соед.	Структура	Исходные вещества
401		Промежуточное соединение 354
402		Промежуточное соединение 355
403		Промежуточное соединение 355
404		Промежуточное соединение 356
405		Промежуточное соединение 357
406		Промежуточное соединение 358

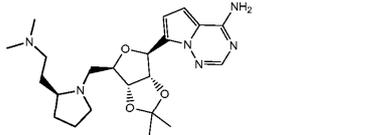
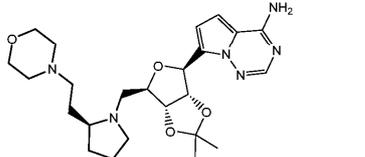
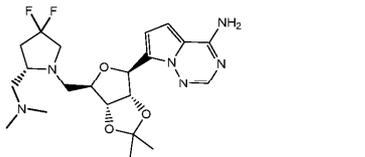
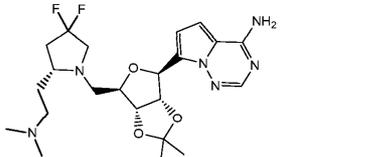
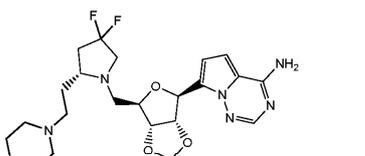
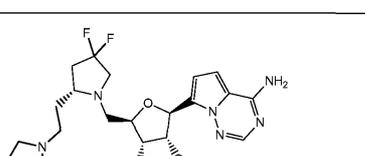
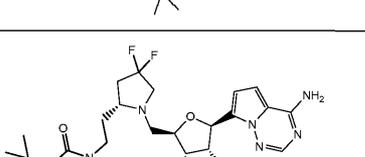
407		Промежуточное соединение 359
408		Промежуточное соединение 359
409		Промежуточное соединение 360
410		Промежуточное соединение 360
411		Промежуточное соединение 361
412		Промежуточное соединение 361

413		Промежуточное соединение 362
414		Промежуточное соединение 363
415		Промежуточное соединение 364
416		Промежуточное соединение 365
417		Промежуточное соединение 366
418		Промежуточное соединение 367

419		Промежуточное соединение 368
420		Промежуточное соединение 369
421		Промежуточное соединение 370
422		Промежуточное соединение 371
423		Промежуточное соединение 372
424		Промежуточное соединение 353

425		Промежуточное соединение 373
426		Промежуточное соединение 374
427		Промежуточное соединение 375
428		Промежуточное соединение 376
429		Промежуточное соединение 377
430		Промежуточное соединение 378
431A		Промежуточное соединение 379

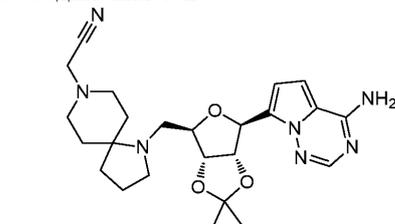
432		Промежуточное соединение 380
433		Промежуточное соединение 381
434		Промежуточное соединение 382
435A		Промежуточное соединение 383
436		Промежуточное соединение 384
437		Промежуточное соединение 385
438		Промежуточное соединение 386

439		Промежуточное соединение 387
441		Промежуточное соединение 389
442		Промежуточное соединение 390
443		Промежуточное соединение 391
445		Промежуточное соединение 393
446		Промежуточное соединение 394
447		Промежуточное соединение 395

448		Промежуточное соединение 396
450		Промежуточное соединение 398
451		Промежуточное соединение 399

Пример A39.

Получение промежуточного соединения 452



В смесь промежуточного соединения 431A (110 мг, 256,7 мкмоль, 1 экв.) в CH_2Cl_2 (20 мл) добавляли Et_3N (77,9 мг, 770 мкмоль, 3 экв.) и 2-хлорацетонитрил (23,26 мг, 308 мкмоль, 1,20 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Gemini 150*25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: от 25% MeCN в воде до 45% MeCN в воде, 0,5% NH_3 ; время градиентного элюирования: 12 мин; скорость потока: 25 мл/мин; длина волны: 220 нм). Промежуточное соединение 452 (70 мг, 143,1 мкмоль, выход 55,7%) получали в виде белого твердого вещества.

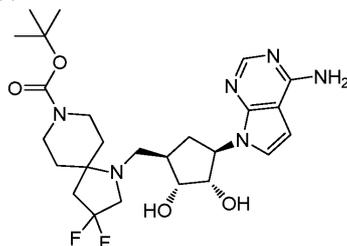
Промежуточные соединения, указанные ниже, получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 452, с применением соответствующих исходных веществ (табл. 15).

Таблица 15

Пром. соед.	Структура	Исходные вещества
453		Промежуточное соединение 435A

Пример A40.

Получение промежуточного соединения 454

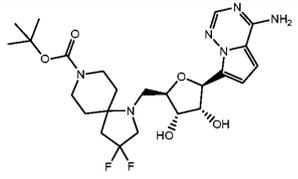


В смесь промежуточного соединения 417 (360 мг, 639,8 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) одной порцией добавляли PPTS (225 мг, 896 мкмоль, 1,4 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 50°C в течение 10 дней. Смесь концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения 454 (450 мг, не-

очищенное вещество) в виде желтого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

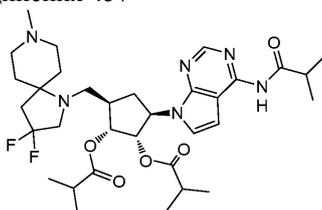
Промежуточные соединения, указанные ниже, получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 454, с применением соответствующих исходных веществ (табл. 16).

Таблица 16

Пром. соед.	Структура	Исходные вещества
455		Промежуточное соединение 427

Пример А41.

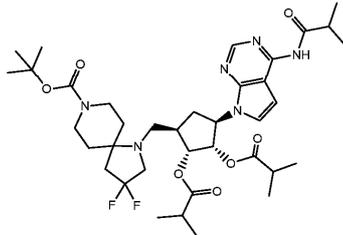
Получение промежуточного соединения 457



В смесь соединения 123 (60 мг, 137,5 мкмоль, 1 экв.) в пиридине (3 мл) одной порцией добавляли изомасляный ангидрид (217,5 мг, 1,37 ммоль, 10 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 20 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM: MeOH=10:1 с получением промежуточного соединения 457 (41 мг, 61,2 мкмоль, выход 44,5%) в виде белого твердого вещества.

Промежуточные соединения, указанные ниже, получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 457, с применением соответствующих исходных веществ (табл. 17).

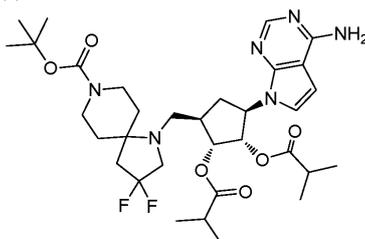
Таблица 17

Пром. соед.	Структура	Исходные вещества
458		Промежуточное соединение 454

459		Соединение 135
461		Промежуточное соединение 455
462		Соединение 147

Пример А42.

Получение промежуточного соединения 464



Смесь промежуточного соединения 458 (250 мг, 341,1 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (500 мкл) перемешивали при 120°C в течение 5 ч в герметизированной пробирке. Смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством TLC (DCM/этилацетат =1/2) с получением промежуточного соединения 464 (143 мг, 210,6 мкмоль, выход 61,7%) в виде белого твердого вещества.

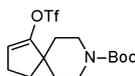
Конечные соединения, указанные ниже, получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения промежуточного соединения 464, с применением соответствующих исходных веществ (табл. 18).

Таблица 18

Пром. соед.	Структура	Исходные вещества
465		Промежуточное соединение 351

Пример А43.

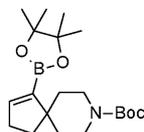
Синтез промежуточного соединения 525



Раствор 1 М LiHMDS в THF (63 мл, 63 ммоль, 2,0 экв.) по каплям добавляли в раствор 1,1-диметилэтилового сложного эфира 1-оксо-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоновой кислоты (8,0 г, 31,6 ммоль, 1,0 экв.) в безводном THF (200 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при -78°C, затем по каплям добавляли раствор N,N-бис(трифторметилсульфонил)анилина (22,6 г, 63,0 ммоль, 2,0 экв.) в безводном THF (60 мл). После завершения добавления охлаждающую баню заменяли на баню при 0°C и реакционную смесь поддерживали при 0°C в течение ночи. Реакцию гасили с помощью насыщ. Na₂CO₃ и затем добавляли диэтиловый эфир, воду и солевой раствор. Органическую фазу отделяли,

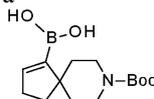
промывали дважды насыщ. Na_2CO_3 , один раз соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством нормально-фазовой флэш-хроматографии (330 г SiO_2) с применением EtOAc , содержащего 1% Et_3N , и гептана, содержащего 1% Et_3N в качестве элюента (градиент: от 0% до 10% EtOAc , содержащего 1% Et_3N ; изократический режим: 10% EtOAc , содержащий 1% Et_3N) с получением промежуточного соединения 525 в виде белого твердого вещества (9,4 г, 24 ммоль, выход: 78%).

Синтез промежуточного соединения 526



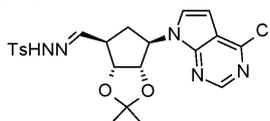
Суспензию промежуточного соединения 525 (9,4 г, 25,5 ммоль, 1 экв.), бис(пинаколато)дибора (6,8 г, 26,9 ммоль, 1,1 экв.), феноксида натрия (4,3 г, 36,7 ммоль, 1,5 экв.), KBr (4,4 г, 36,7 ммоль, 1,5 экв.) и трифенилфосфина (1,3 г, 4,9 ммоль, 0,2 экв.) в безводном толуоле (200 мл) перемешивали и продували с помощью N_2 в течение 20 мин. В продуваемый раствор добавляли дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (1,7 г, 2,5 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь снова продували в течение 5 мин с помощью N_2 и затем нагревали при 50°C . После перемешивания в течение 20 часов реакционную смесь фильтровали через целит и фильтр промывали с помощью EtOAc . Затем фильтрат промывали с помощью воды (3×), 1 М раствора NaOH (2×) и солевого раствора (1×), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного промежуточного соединения 526 в виде темного масла. Неочищенный продукт перемешивали в диизопропиловом эфире, осадок (главным образом трифенилфосфиноксид и неизвестный продукт) удаляли посредством фильтрации. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и полученный остаток очищали посредством нормально-фазовой флэш-хроматографии (SiO_2) с применением EtOAc и гептана в качестве элюента (изократический режим: 0% EtOAc , градиент: от 0% до 12%) с получением промежуточного соединения 526 в виде белого твердого продукта (5,6 г, 15,3 ммоль, выход 62%).

Синтез промежуточного соединения 527a



Сложный боронатный эфир промежуточного соединения 526 (5,7 г, 15,3 ммоль, 1 экв.) растворяли в смеси ацетона (200 мл) и воды (50 мл). В данную смесь затем добавляли NH_4OAc (7,1 г, 91,8 ммоль, 6,0 экв.) и периодат натрия (19,6 г, 91,8 ммоль, 6,0 экв.), полученную суспензию перемешивали в течение одной недели при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc , оставшийся осадок отфильтровывали. Органическую фазу отделяли, промывали три раза соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт перекристаллизовывали в EtOAc с получением первой партии промежуточного соединения 527a в виде белого твердого вещества (1,36 г, 4,8 ммоль). Фильтрат концентрировали и полученный продукт с примесями перекристаллизовывали в диизопропиловом эфире с добавлением EtOAc с получением второй партии промежуточного соединения 527a в виде белого твердого вещества (0,8 г, 2,8 ммоль). Продукт с примесями дополнительно очищали посредством растирания в порошок в диизопропиловом эфире, это осуществляли дважды с получением промежуточного соединения 527a в виде белого твердого вещества (0,6 г, 2,1 ммоль). Фильтраты концентрировали и оставшийся продукт с примесями очищали посредством нормально-фазовой флэш-хроматографии (SiO_2) с применением DCM , EtOAc и гептан в качестве элюента (изократический режим: 100% DCM), с последующим градиентным элюированием: начиная с 70:30 EtOAc : гептан до 100% EtOAc с получением промежуточного соединения 527a в виде твердого продукта (0,7 г, 2,4 ммоль). В целом получали 3,4 г промежуточного соединения 527a в виде бороновой кислоты (12,2 ммоль, выход 79%).

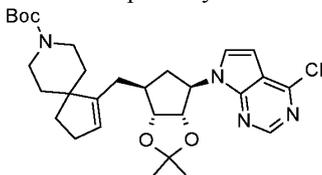
Синтез промежуточного соединения 527b



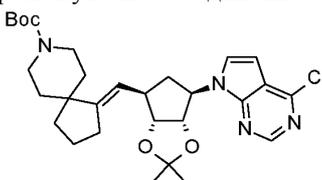
Раствор промежуточного соединения 14 (3,07 г, 9,5 ммоль, 1,0 экв.) в безводном DCM (45 мл) по каплям добавляли в суспензию периодинана Десса-Мартина (4,80 г, 11,40 ммоль, 1,2 экв.) в безводном DCM (45 мл) при 0°C . После добавления обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры, ее перемешивали в течение двух часов и затем добавляли дополнительное количество периодинана Десса-Мартина (0,20 г, 0,48 ммоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали еще полчаса, затем добавляли MeOH (приблизительно 50 мл) и *p*-толуолсульфоногидразид (2,30 г, 12,34 ммоль, 1,3 экв.). Через 2,5 часа перемешивания добавляли разбавленный насыщенный Na_2CO_3 /вода (50/50), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали один раз с помощью EtOAc . Органические фазы

объединяли, промывали с помощью насыщенного Na_2CO_3 и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством нормально-фазовой флэш-хроматографии с использованием DCM и MeOH в качестве элюента (колонка с SiO_2 , градиент: от 0% MeOH до 1,5% MeOH, изократический режим: 1,5% MeOH) с получением промежуточного соединения 527b в виде желтого/белого кристалла (4,16 г, 8,49 ммоль, выход: 89%).

Синтез промежуточного соединения 528 и промежуточного соединения 529



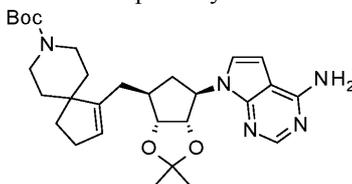
промежуточное соединение 528



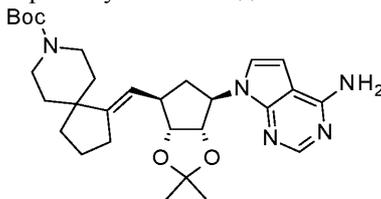
промежуточное соединение 529

Реакционную смесь с промежуточным соединением 527b (5,6 г, 11,4 ммоль, 1,0 экв.), промежуточным соединением 527a (3,2 г, 11,4 ммоль, 1,0 экв.), K_2CO_3 (4,7 г, 34,1 ммоль, 3,0 экв.) и 1,4-диоксаном (60 мл) нагревали при 110°C и перемешивали в течение шести часов. В реакционную смесь добавляли EtOAc, затем ее промывали три раза разбавленным насыщ. Na_2CO_3 /вода (50:50), один раз солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали посредством нормально-фазовой флэш-хроматографии с применением гептана и EtOAc в качестве элюента (колонка с SiO_2 , градиент: от 20% до 30% EtOAc) с получением основной фракции в виде смеси 87% промежуточного соединения 528 и 13% промежуточного соединения 529 (2,3 г, выход: 36%) и получали побочную фракцию чистого промежуточного соединения 529 (246 мг, выход: 4%).

Синтез промежуточного соединения 530 и промежуточного соединения 531



промежуточное соединение 530



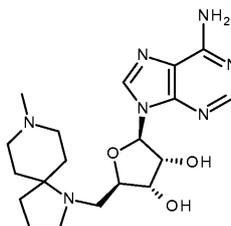
промежуточное соединение 531

Раствор смеси промежуточного соединения 528 и промежуточного соединения 529 (соотношение: 87:13, 2,3 г, 4,3 ммоль) в THF (20 мл) и аммиака в воде (25 вес.%, 20 мл) перемешивали в автоклаве при 100°C до полного превращения (четыре дня). После полного превращения реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в MeOH и полученный раствор снова концентрировали с получением неочищенной смеси промежуточного соединения 530 и промежуточного соединения 531, которую применяли на следующей стадии без какой-либо очистки.

В. Получение конечных соединений.

Пример В1.

Синтез конечного соединения 1

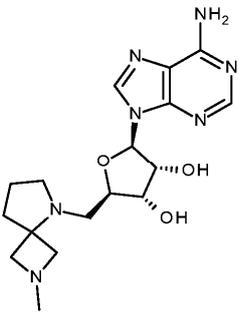
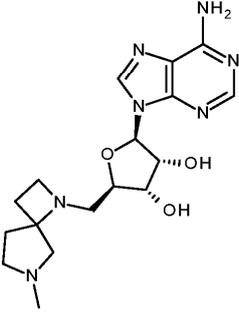
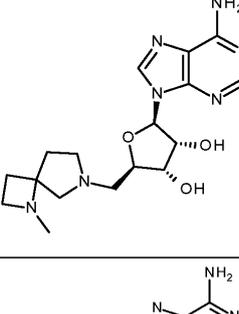
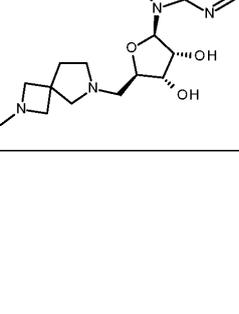


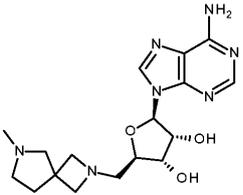
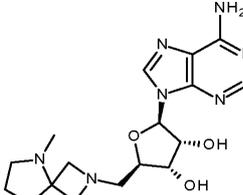
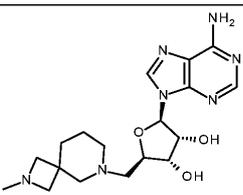
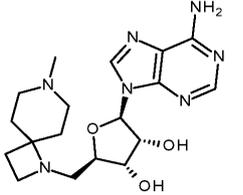
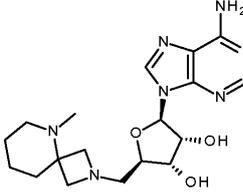
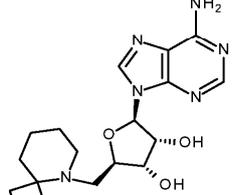
Промежуточное соединение 159 (0,18 г, 0,278 ммоль) и 37 вес.% раствор формальдегида в H_2O

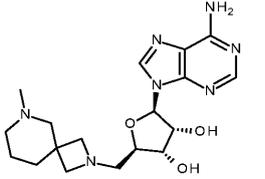
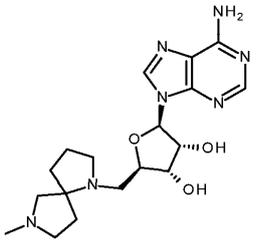
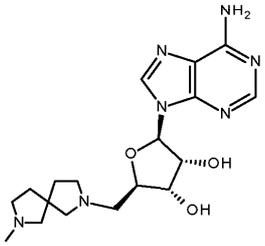
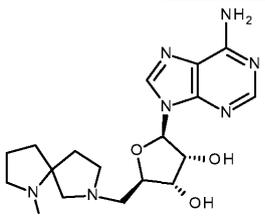
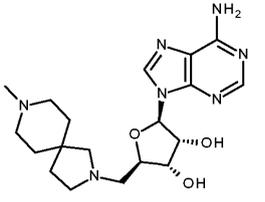
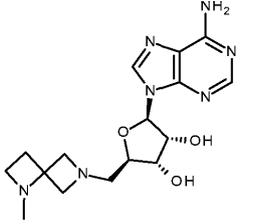
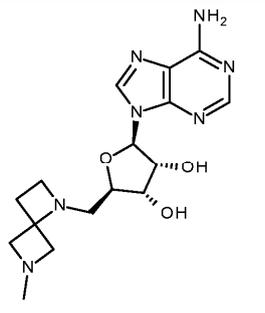
(0,023 мл, 0,305 ммоль) и ацетат натрия растворяли в THF (5 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,088 г, 0,42 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворители выпаривали до сухого состояния и к остатку в MeOH (3,4 мл) добавляли 7 н. раствор аммиака в MeOH (17 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Растворитель выпаривали до сухого состояния и затем остаток растворяли в трифторуксусной кислоте (16 мл) и воде (0,9 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворители выпаривали до сухого состояния и продукт очищали с помощью обращенной фазы (водная фаза: 25 mM NH₄HCO₃ органическая фаза: MeCN: 1:1 градиент от 95% [водная фаза] - 5% [органическая фаза] до 63% [водная фаза] - 37% [органическая фаза]) с получением конечного соединения 1 (0,037 г, выход: 31%).

Конечные соединения, указанные ниже, получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения конечного соединения 1, с применением соответствующих исходных веществ (табл. 19).

Таблица 19

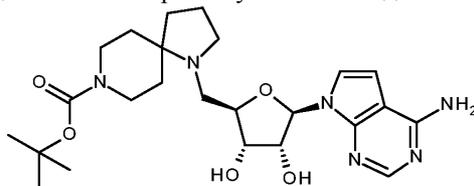
Соед.	Структура	Исходные вещества
2		а) Промежуточное соединение 174
3		а) Промежуточное соединение 173
4		а) Промежуточное соединение 171
5		а) Промежуточное соединение 172

6		a) Промежуточное соединение 170
7		a) Промежуточное соединение 169
8		a) Промежуточное соединение 168
9		a) Промежуточное соединение 167
10		a) Промежуточное соединение 166
11		a) Промежуточное соединение 165

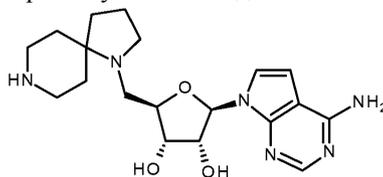
12		a) Промежуточное соединение 164
13		a) Промежуточное соединение 161
14		a) Промежуточное соединение 163
15		a) Промежуточное соединение 162
16		a) Промежуточное соединение 160
17		a) Промежуточное соединение 175
18		a) Промежуточное соединение 176

Пример В2.

Получение конечного соединения 19 и промежуточного соединения 210



промежуточное соединение 210

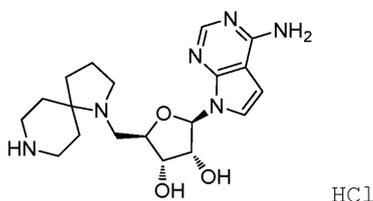


конечное соединение 19

Добавляли HCl (104 мл, 416 ммоль, 4 М в диоксане) в перемешанный раствор промежуточного соединения 114 (22,7 г, 41,6 ммоль) в MeOH (1800 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь выливали в 4 л DIPE. Полученную в результате суспензию перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали и промывали с помощью DIPE с получением осадка 1 и фильтрата 1. Осадок 1 растворяли в MeOH и слегка подщелачивали с помощью 7 н. раствора NH₃ в MeOH. Затем растворители выпаривали с получением 16,51 г неочищенного конечного соединения 19. Очистку проводили посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: Uptisphere C18 ODB - 10 мкм, 200 г, 5 см, подвижная фаза: 0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде, CH₃CN) с получением конечного соединения 19 (9,18 г, 23,631 ммоль, выход 56,8%). Фильтрат 1 слегка подщелачивали с помощью 7 н. раствора NH₃ в MeOH до выпадения осадка. Осадок отфильтровывали и растворители из фильтрата выпаривали с получением 10,7 г неочищенного промежуточного соединения 210. Очистку проводили посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: Uptisphere C18 ODB - 10 мкм, 200 г, 5 см, подвижная фаза: 0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде, CH₃CN) с получением промежуточного соединения 210 (2,11 г, выход 10,4%).

Пример В3.

Получение конечного соединения 20

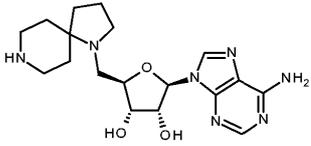
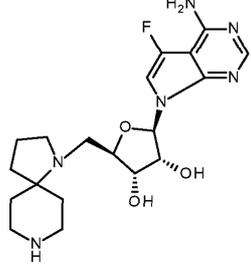
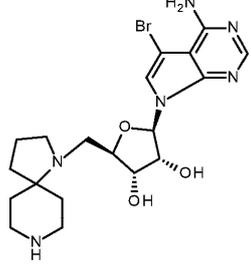
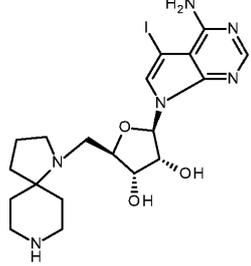
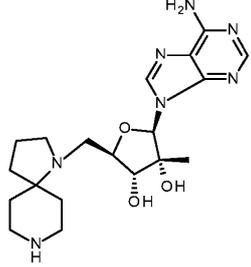


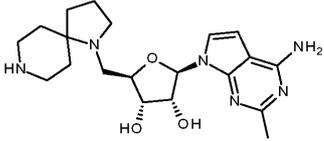
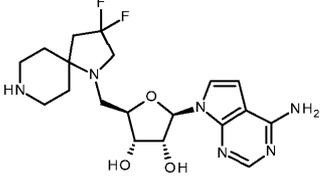
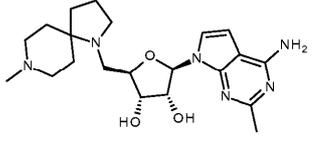
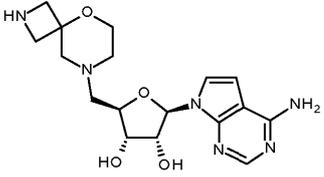
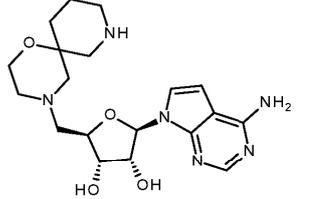
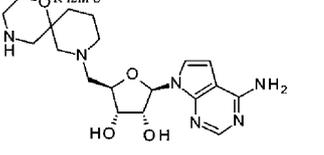
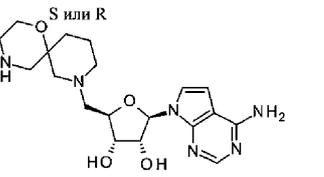
HCl

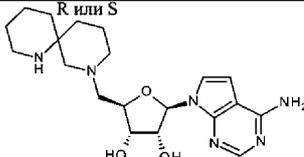
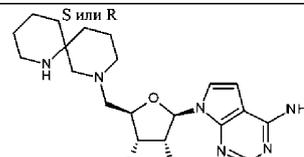
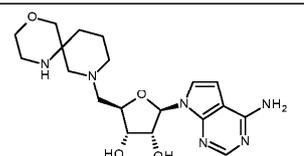
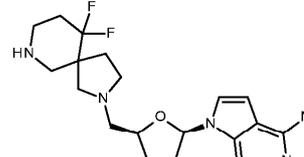
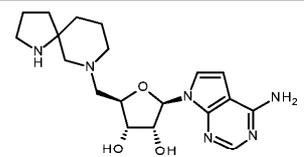
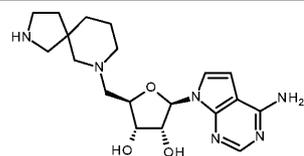
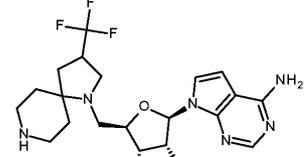
Добавляли HCl (86,5 мл, 345,8 ммоль, 4 М в диоксане) в перемешанный раствор промежуточного соединения 114 (18,28 г, 34,6 ммоль) в MeOH (1500 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Реакционную смесь выливали в 2 л DIPE. Полученную в результате суспензию перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Растворители декантировали таким образом, что оставался липкий осадок. Данный остаток растворяли в MeOH и слегка подщелачивали с помощью 7 н. раствора NH₃ в MeOH. Затем растворители выпаривали с получением конечного соединения 20 в виде соли HCl. (17,40 г).

Конечные соединения, указанные ниже, получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения конечного соединения 20, с применением соответствующих исходных веществ (табл. 20).

Таблица 20

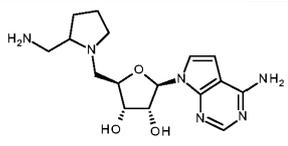
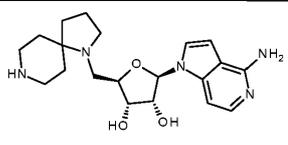
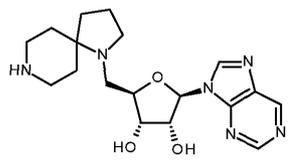
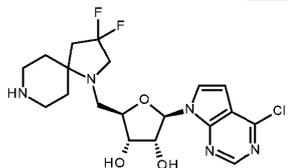
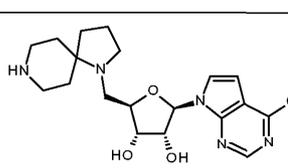
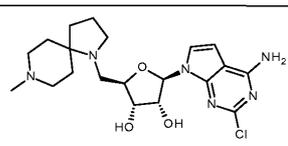
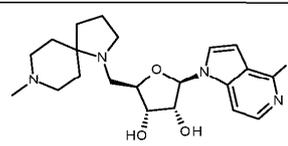
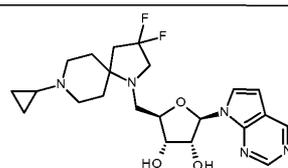
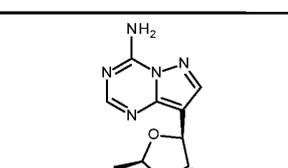
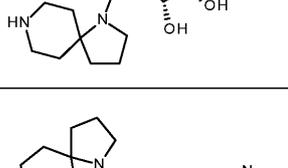
Соед.	Структура	Исходные вещества и условия
76		a) Промежуточное соединение 115 b) HCl (4 М в диоксане) в MeOH
24		a) Промежуточное соединение 117 b) HCl (4 М в диоксане) в MeOH
25	 <p data-bbox="408 1070 767 1099">Соль HCl (экв. не определен)</p>	a) Промежуточное соединение 118 b) HCl (4 М в диоксане) в MeOH
26		a) Промежуточное соединение 119 b) HCl (4 М в диоксане) в MeOH
27		a) Промежуточное соединение 120 b) HCl (4 М в диоксане) в MeOH

28		<p>a) Промежуточное соединение 121 b) HCl в MeOH</p>
29		<p>a) Промежуточное соединение 122 b) HCl (4 М в диоксане) в MeOH</p>
30		<p>a) Промежуточное соединение 123 b) HCl в MeOH</p>
31		<p>a) Промежуточное соединение 124 b) HCl (4 М в диоксане) в MeOH</p>
32		<p>a) Промежуточное соединение 125 b) HCl в MeOH</p>
33		<p>a) Промежуточное соединение 126 b) HCl (4 М в диоксане) в MeOH</p>
34		<p>a) Промежуточное соединение 126 b) HCl (4 М в диоксане) в MeOH</p>

35	 <p>R или S</p>	<p>a) Промежуточное соединение 127 b) HCl (4 М в диоксане) в MeOH</p>
36	 <p>S или R</p>	<p>a) Промежуточное соединение 128 b) HCl (4 М в диоксане) в MeOH</p>
37		<p>a) Промежуточное соединение 129 b) HCl (4 М в диоксане) в MeOH</p>
38		<p>a) Промежуточное соединение 130 b) HCl/MeOH в MeOH</p>
39	 <p>Соль HCl (экв. не определен)</p>	<p>a) Промежуточное соединение 131 b) HCl (4 М в диоксане) в MeOH</p>
40		<p>a) Промежуточное соединение 132 b) HCl (4 М в диоксане) в MeOH</p>
41		<p>a) Промежуточное соединение 133 b) HCl (4 М в диоксане) в MeOH</p>

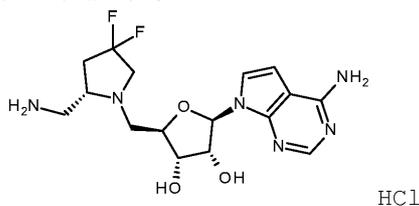
42	<p>R или S</p>	<p>a) Промежуточное соединение 134 b) HCl в MeOH</p>
43	<p>S или R</p>	<p>a) Промежуточное соединение 134 b) HCl в MeOH</p>
44	<p>R или S</p>	<p>a) Промежуточное соединение 134 b) HCl в MeOH</p>
45		<p>a) Промежуточное соединение 135 b) HCl (4 M в диоксане)</p>
47		<p>a) Промежуточное соединение 138 b) HCl (4 M в диоксане) в MeOH</p>
48		<p>a) Промежуточное соединение 139 b) HCl (4 M в диоксане) в MeOH</p>
49		<p>a) Промежуточное соединение 140 b) HCl (4 M в диоксане) в MeOH</p>
50		<p>a) Промежуточное соединение 182 b) HCl (4 M в диоксане) в MeOH</p>

51		a) Промежуточное соединение 144 b) HCl (4 M в диоксане) в MeOH
52		a) Промежуточное соединение 145 b) HCl (4 M в диоксане) в MeOH
53		a) Промежуточное соединение 146 b) HCl (4 M в диоксане) в MeOH
54		a) Промежуточное соединение 148 b) HCl (4 M в диоксане) в MeOH
55		a) Промежуточное соединение 149 b) HCl (4 M в диоксане) в MeOH
56		a) Промежуточное соединение 151 b) HCl (4 M в диоксане) в MeOH
57		a) Промежуточное соединение 152 b) HCl (4 M в диоксане) в MeOH
58		a) Промежуточное соединение 153a b) HCl (4 M в диоксане) в MeOH
59		c) Промежуточное соединение 153b d) HCl (4 M в диоксане) в MeOH

60		a) Промежуточное соединение 154 b) HCl (4 M в диоксане) в MeOH
61		a) Промежуточное соединение 155 b) HCl в MeOH
62		a) Промежуточное соединение 157 b) HCl (4 M в диоксане) в MeOH
63		a) Промежуточное соединение 59 b) TFA в DCM
64		a) Промежуточное соединение 48 b) HCl (4 M в диоксане)
65		a) Промежуточное соединение 61 b) HCl в MeOH
66		a) Промежуточное соединение 156 b) HCl в MeOH
67		a) Промежуточное соединение 186 b) HCl (4 M в диоксане) в MeOH
68		a) Промежуточное соединение 187 b) HCl (4 M в диоксане) в MeOH
270		a) Промежуточное соединение 158 b) HCl (4 M в диоксане) в MeOH

Пример В4.

Получение конечных соединений 71a и 71b



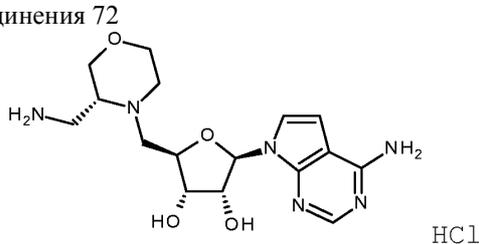
(соед. 71a), свободное основание (соед. 71b)

Добавляли HCl (5,37 мл, 21,5 ммоль, 4 М в диоксане) в перемешанный раствор промежуточного соединения 147 (1,15 г, 2,15 ммоль) в MeOH (90 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней, после чего смесь выливали в химический стакан с 200 мл DIPE. Полученную в результате суспензию перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Растворители декантировали таким образом, что оставался липкий осадок. Данный остаток растворяли в MeOH и слегка подщелачивали с помощью 7 н. раствора NH₃ в MeOH. Затем растворители выпаривали с получением конечного соединения 71a (моносоли HCl) (1,037 г).

50 мг очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде, MeOH) с получением 25,0 мг конечного соединения 71b в виде свободного основания.

Пример В5.

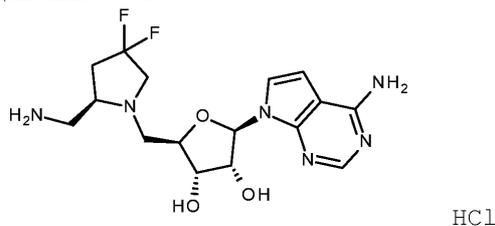
Получение конечного соединения 72



Добавляли HCl (0,106 мл, 0,4 ммоль, 4 М в диоксане) в перемешанный раствор промежуточного соединения 141 (24 мг, 0,04 ммоль) в MeOH (5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь разбавляли с помощью DIPE до 15 мл. Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Растворители декантировали из образовавшегося липкого осадка. Осадок растворяли в 10 мл MeOH и затем растворители выпаривали с получением конечного соединения 72 (15 мг, 0,0374 ммоль, выход 88,4%) в виде моносоли HCl.

Пример В6.

Получение конечных соединений 73a и 73b

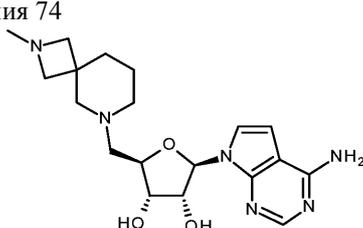


(соед. 73a), свободное основание (соед. 73b)

Добавляли HCl (5,1 мл, 4 М, 20,4 ммоль) в перемешанный раствор промежуточного соединения 150 (1,09 г, 2,04 ммоль) в MeOH (85 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, после чего смесь выливали в 200 мл DIPE. Полученную в результате суспензию перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Растворители декантировали таким образом, что оставался липкий осадок. Данный остаток растворяли в MeOH и растворители выпаривали с получением конечного соединения 73a (0,93 г, выход 103,9%) в виде моносоли HCl. 50 мг очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP Xbridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде и MeOH) с получением 29,9 мг конечного соединения 73b в виде свободного основания.

Пример В7.

Получение конечного соединения 74



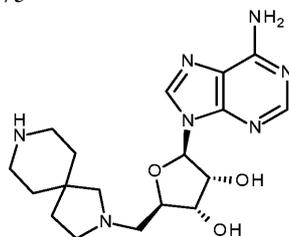
В раствор промежуточного соединения 177 (120,6 мг) в MeOH (7,8 мл) добавляли формальдегид (0,066 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем в реакционную смесь добавляли NaBH_3CN (73,15 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь разбавляли водой до получения 20 мл смеси воды и MeOH. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

Очистку проводили посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP SunFire Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH).

Вторую очистку выполняли посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2 , MeOH с 0,4% $i\text{PrNH}_2$) с получением 49 мг конечного соединения 74.

Пример В8.

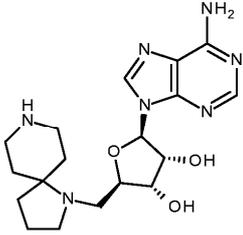
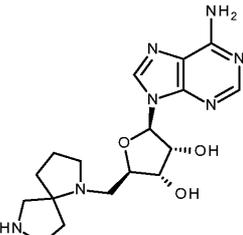
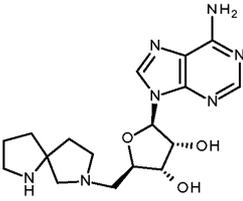
Получение конечного соединения 75

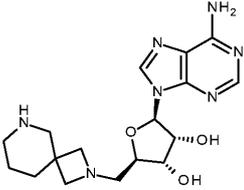
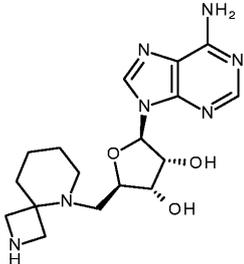
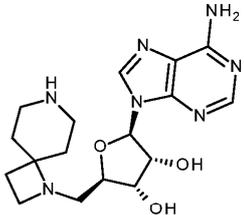
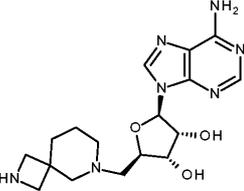
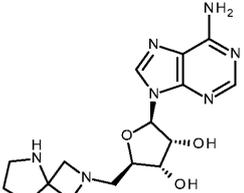
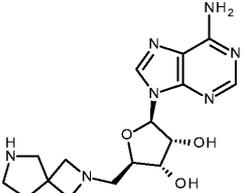


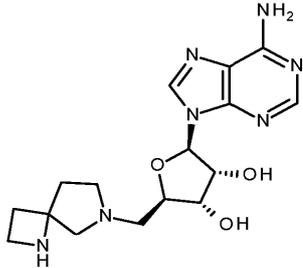
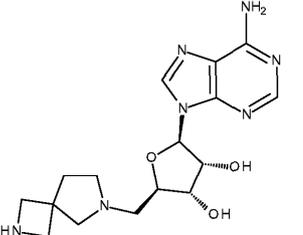
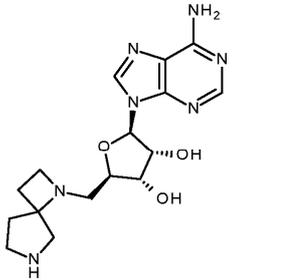
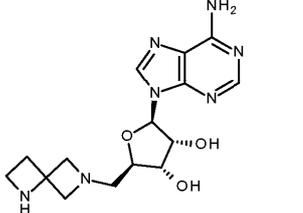
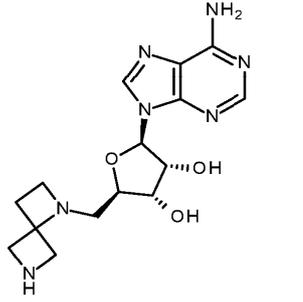
Промежуточное соединение 160 (100 мг, 0,154 ммоль) растворяли в MeOH (1,5 мл) и добавляли 7 н. раствор аммиака в MeOH (6 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворители выпаривали до сухого состояния и затем остаток растворяли в смеси TFA (5 мл) и воды (0,3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворители выпаривали до сухого состояния и продукт очищали с помощью обращенной фазы в градиенте 90% [0,4% NH_4OH в воде] - 10% [MeOH] 54% [0,4% NH_4OH в воде] - 46% [MeOH] с получением конечного соединения 75 (16 мг, выход: 26%).

Промежуточные соединения, указанные ниже, получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения конечного соединения 75, с применением соответствующих исходных веществ (табл. 21).

Таблица 21

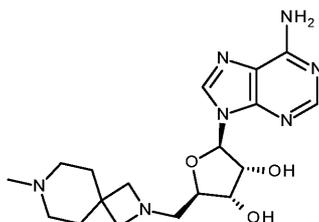
Соед.	Структура	Исходные вещества и условия
76		<p>a) Промежуточное соединение 159 b) 7 н. раствор аммиака в MeOH c) TFA в воде</p>
77		<p>a) Промежуточное соединение 161 b) 7 н. раствор аммиака в MeOH c) TFA в воде</p>
78		<p>a) Промежуточное соединение 162 b) 7 н. раствор аммиака в MeOH c) TFA в воде</p>

79		<p>a) Промежуточное соединение 164 b) 7 н. раствор аммиака в MeOH c) TFA в воде</p>
80		<p>a) Промежуточное соединение 165 b) 7 н. раствор аммиака в MeOH c) TFA в воде</p>
81		<p>a) Промежуточное соединение 167 b) 7 н. раствор аммиака в MeOH c) TFA в воде</p>
82		<p>a) Промежуточное соединение 168 b) 7 н. раствор аммиака в MeOH c) TFA в воде</p>
83		<p>a) Промежуточное соединение 169 b) 7 н. раствор аммиака в MeOH c) TFA в воде</p>
84		<p>a) Промежуточное соединение 170 b) 7 н. раствор аммиака в MeOH c) TFA в воде</p>

85		<p>a) Промежуточное соединение 171 b) 7 н. раствор аммиака в MeOH c) TFA в воде</p>
86		<p>a) Промежуточное соединение 172 b) 7 н. раствор аммиака в MeOH c) TFA в воде</p>
87		<p>a) Промежуточное соединение 173 b) 7 н. раствор аммиака в MeOH c) TFA в воде</p>
88		<p>a) Промежуточное соединение 175 b) 7 н. раствор аммиака в MeOH c) TFA в воде</p>
89		<p>a) Промежуточное соединение 176 b) 7 н. раствор аммиака в MeOH c) TFA в воде</p>

Пример В9.

Получение конечного соединения 90

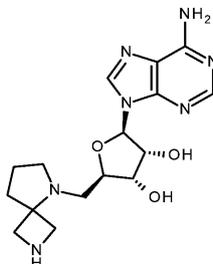


Промежуточное соединение 45 (396 мг, 0,93 ммоль), промежуточное соединение 190 (273 мг, 1,02 ммоль) и ацетат натрия (79,2 мг, 0,97 ммоль) растворяли в дихлорэтане (9 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (295 мг, 1,39 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и про-

мывали с помощью 1 M Na₂CO₃ (20 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄ и фильтровали. Растворители выпаривали до сухого состояния и к остатку добавляли 7 н. раствор аммиака в MeOH (50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворители выпаривали до сухого состояния и затем остаток растворяли в воде (2,5 мл) и трифторуксусной кислоте (47 мл) и перемешивали при 0°C в течение 5 ч. Растворители выпаривали до сухого состояния и продукт очищали с помощью обращенной фазы три раза при 90% [0,4% NH₄OH в воде] - 10% [MeOH] 54% [0,4% NH₄OH в воде] - 46% [MeOH]. Продукт растирали в порошок в ACN с получением конечного соединения 90 (4 мг, выход 1%).

Пример В10.

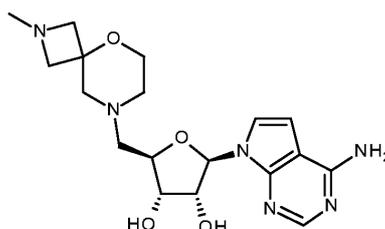
Получение конечного соединения 91



Промежуточное соединение 174 (45 мг, 0,097 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли в 7 н. раствор аммиака в MeOH (6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворители выпаривали до сухого состояния и продукт очищали с помощью обращенной фазы при 90% [0,4% NH₄OH в воде] - 10% [MeOH] 54% [0,4% NH₄OH в воде] - 46% [MeOH] с получением конечного соединения 91 (6 мг, выход: 16%).

Пример В11.

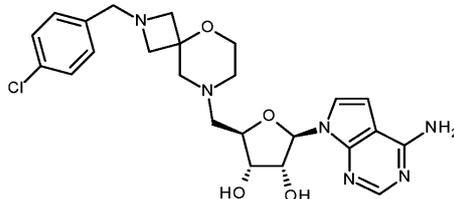
Получение конечного соединения 92



В раствор промежуточного соединения 178 (120,6 мг, 0,29 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли формальдегид (0,0435 мл, 0,579 ммоль, 37%) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. Затем добавляли NaBH₃CN (36,4 мг, 0,58 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавляли молекулярные сита и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердое вещество удаляли посредством фильтрации, после чего добавляли HCl в диоксане (0,0724 мл, 0,29 ммоль, 4 M) и смесь перемешивали в течение еще 2 часов. Применяли DIPE для осаждения соли продукта. Твердое вещество высушивали и очищали посредством RP-HPLC с получением конечного соединения 92 (52 мг, выход: 46%).

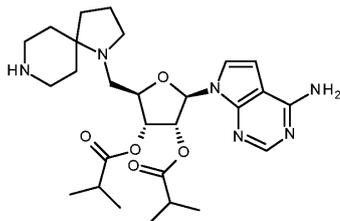
Пример В12.

Получение конечного соединения 93



В раствор промежуточного соединения 178 (120,6 мг, 0,29 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 4-хлорбензальдегид (0,041 г, 0,29 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем в реакционную смесь добавляли NaBH₃CN (36,4 мг, 0,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли молекулярные сита и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Твердое вещество удаляли посредством фильтрации. В реакционную смесь добавляли 4 н. HCl в диоксане, после чего смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Применяли DIPE для осаждения соли продукта. Твердое вещество высушивали и проводили очистку посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 ODB-5 мкм, 30×250 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде, CH₃CN) с получением конечного соединения 93 (73 мг, выход: 50,3%).

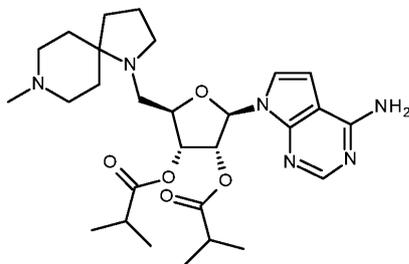
Получение конечного соединения 94



HCl

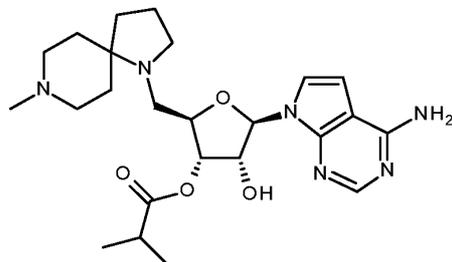
Добавляли HCl (4 М в диоксане) (2,31 мл, 4 М, 9,2 ммоль) в перемешанный раствор промежуточного соединения 325 (0,58 г, 0,92 ммоль) в MeOH (50 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Реакционную смесь выливали в 60 мл DIPE. Полученную в результате суспензию перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Растворители декантировали таким образом, что оставался липкий осадок. Данный остаток растворяли в MeOH и затем растворители выпаривали. Остаток растворяли в MeOH и добавляли гель SiO₂. Растворители выпаривали и остаток использовали в плунжере для загрузки твердого вещества для очистки на колонке с SiO₂, тип Grace Reveleris SRC, 12 г, Si 40, на системе очистки Armen Spot II Ultimate с применением DCM и MeOH в качестве элюентов в градиенте, начиная с 100% DCM и заканчивая 60% MeOH и 40% DCM. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворители выпаривали с получением конечного соединения 94 (154 мг, выход: 29,5%) в виде моносоли HCl.

Получение конечных соединений 95а, 95b, 96 и 97

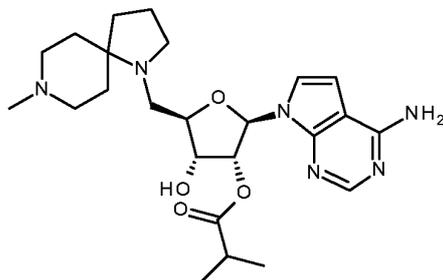


HCl

(соед. 95а), свободное основание (соед. 95b)



конечное соединение 96



конечное соединение 97

Раствор промежуточного соединения 327 (16,5 г, 26,4 ммоль) и изомасляной кислоты (24,5 мл, 263,9 ммоль) в MeOH (250 мл) перемешивали и нагревали при 110°C в автоклаве из нержавеющей стали в течение 4 часов. Растворители выпаривали. Остаток растворяли в DCM и очищали на колонке с SiO₂ типа Grace Reveleris SRC, 120 г, Si 40, на системе очистки Grace Reveleris X2 с применением DCM и MeOH в качестве элюентов в градиенте, начиная с 100% DCM до 40% MeOH и 60% DCM. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворители выпаривали с получением 12,18 г фракции 1, содержащей неочищенное конечное соединение 95а, и 1,9 г фракции 1, содержащей неочищенное конечное соединение 96.

Фракцию 1, содержащую неочищенное конечное соединение 95а, растворяли в DCM и очищали на колонке с SiO₂ типа Grace Reveleris SRC, 120 г, Si 40, на системе очистки Grace Reveleris X2 с приме-

нием DCM и MeOH в качестве элюентов в градиенте, начиная с 100% DCM до 40% MeOH и 60% DCM. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворители выпаривали с получением 4,55 г фракции 2, содержащей неочищенное конечное соединение 95а, и 5,43 г фракции 3, содержащей неочищенное конечное соединение 95а.

Добавляли 400 мл DIPE к фракции, представляющей собой фракцию 2, содержащую неочищенное конечное соединение 95а, с получением клейкой суспензии. Смесь перемешивали и добавляли HCl (6 М в iPrOH) (1,4 мл, 6 М, 8,4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов с получением в результате суспензии мелкодисперсного твердого вещества. Суспензию фильтровали и остаток промывали с помощью DIPE. Твердое вещество высушивали in vacuo при 30°C. Остаток растворяли в DCM и очищали на колонке с SiO₂ типа Grace Reveleris SRC, 40 г, Si 40, на системе очистки Grace Reveleris X2 с применением DCM и MeOH в качестве элюентов в градиенте, начиная с 100% DCM до 40% MeOH и 60% DCM. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворители выпаривали с получением 2,24 г фракции 1, содержащей чистое конечное соединение 95а в виде моносоли HCl.

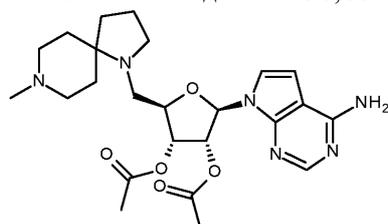
Добавляли 400 мл DIPE к фракции, представляющей собой фракцию 3, содержащую неочищенное конечное соединение 95а, с получением в результате суспензии мелкодисперсного твердого вещества. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Суспензию фильтровали и остаток промывали с помощью DIPE. Твердое вещество высушивали in vacuo при 30°C с получением 2,85 г фракции 2, содержащей конечное соединение 95а в виде моносоли HCl.

Растворители из фильтрата фракции 2, содержащей конечное соединение 95а, выпаривали. Остаток выпаривали совместно с DIPE. Твердое вещество высушивали in vacuo при 30°C с получением 2,22 г фракции 3, содержащей конечное соединение 95b в виде свободного основания.

Фракцию, представляющую собой фракцию 1, содержащую неочищенное конечное соединение 96, растворяли в DCM и очищали на колонке с SiO₂ типа Grace Reveleris SRC, 80 г, Si 40, на системе очистки Grace Reveleris X2 с применением DCM и MeOH в качестве элюентов в градиенте, начиная с 100% DCM до 40% MeOH и 60% DCM. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворители выпаривали с получением 0,46 г смеси 70% конечного соединения 96 в виде свободного основания и 30% конечного соединения 97 в виде свободного основания.

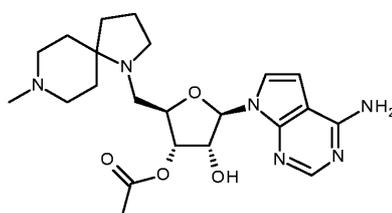
Пример В13.

Получение конечных соединений 98, 99 и 100



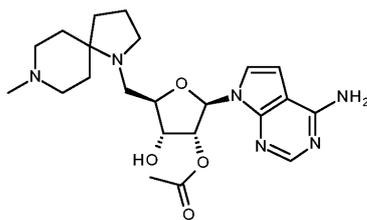
конечное соединение 98

HCl



конечное соединение 99

HCl



конечное соединение 100

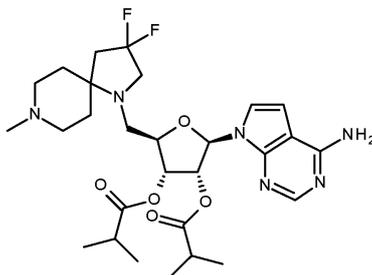
HCl

Раствор промежуточного соединения 329 (27 г, 49,5 ммоль) и изомасляной кислоты (45,9 мл, 495 ммоль) в MeOH (450 мл) перемешивали и нагревали в автоклаве из нержавеющей стали при 90°C в течение 4 часов. Растворители выпаривали. Остаток растирали в порошок в 400 мл DIPE. Добавляли HCl (6 М в iPrOH) (19,8 мл, 6 М, 119 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов с получением в результате суспензии вместе с некоторым количеством клейкого вещества. Данную смесь фильтровали и промывали с помощью DIPE. Остаток объединяли с оставшимся клейким веществом в колбе, растворяли в DCM и очищали на колонке с SiO₂ типа Grace Reveleris SRC, 330 г, Si 40, на системе очистки Armen Spot II Ultimate с применением DCM и MeOH в качестве элюентов в градиенте, начиная с 100% DCM и заканчивая 20% MeOH и 80% DCM. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворители выпаривали с получением 0,936 г конечного соединения 98 в виде моносоли HCl и 1,97 г неочищенной смеси конечных соединений 99 и 100. Неочищенную смесь конечных соединений 99 и 100 растворяли в DCM и очищали на колонке с SiO₂ типа Grace Reveleris SRC, 80 г, Si 40, на системе очистки Armen Spot II Ultimate, используя DCM и MeOH в качестве элюентов в градиенте, начиная со 100% DCM для 5 CV и заканчивая 20% MeOH и 80% DCM для 15 CV. Фракции, содержащие продукт, объединяли и

растворители выпаривали с получением 1,41 г смеси 65% конечного соединения 99 и 35% конечного соединения 100 в виде моносоли HCl.

Пример В14.

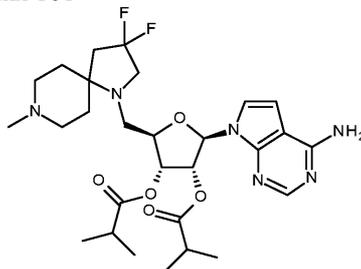
Получение конечного соединения 101



Добавляли фторид аммония (0,64 г, 17,4 ммоль) в перемешанный раствор промежуточного соединения 333 (1,1 г, 1,74 ммоль) в безводном MeOH (50 мл) и молекулярных сит (2,5 г). Реакционную смесь перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 5 часов. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и затем ее разбавляли с помощью 50 мл MeOH и 25 мл DCM. Полученную в результате суспензию фильтровали через подушку из целита. Подушку промывали два раза с помощью DCM. Объединенные растворители из фильтрата выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде, CH₃CN), после чего его снова очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде, CH₃CN). Остаток снова содержал примеси, и его очищали в третий раз посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,5% раствор NH₄OAc в воде+10% CH₃CN, CH₃CN) с получением конечного соединения 101 (1,8 мг, 0,00308 ммоль, выход: 0,18%).

Пример В15.

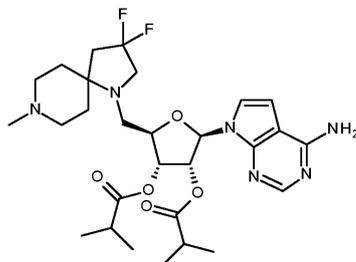
Получение конечного соединения 101



Раствор промежуточного соединения 335 (0,71 г, 1,0 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали и нагревали при 110°C с применением микроволнового излучения в течение 19 часов. Растворители выпаривали, после чего остаток растворяли в DCM и очищали на колонке с SiO₂ типа Grace Reveleris SRC, 12 г, Si 40, на системе очистки Grace Reveleris X2 с применением DCM и MeOH в качестве элюентов в градиенте, начиная с 100% DCM до 15% MeOH и 85% DCM. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворители выпаривали с получением конечного соединения 101 (0,34 г).

Пример В16.

Получение конечного соединения 103



2 HCl

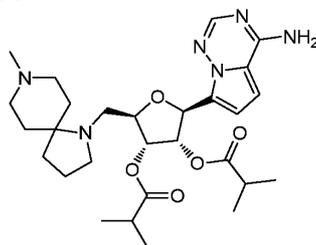
Раствор промежуточного соединения 335 (17,9 г, 20,6 ммоль) и SOCl₂ (1,5 мл, 20,6 ммоль) в MeOH (260 мл) перемешивали и нагревали при 110°C в герметизированном автоклаве из нержавеющей стали в течение 5 часов. Растворители выпаривали и остаток растворяли в DCM с некоторым количеством MeOH и очищали на колонке с SiO₂ типа Grace Reveleris SRC, 330 г, Si 40, на системе очистки Armen Spot II Ultimate с применением DCM и MeOH в качестве элюентов в градиенте, начиная с 100% DCM и заканчивая 40% MeOH и 60% DCM. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворители выпаривали с получением 9,77 г фракции 1, содержащей неочищенное конечное соединение 103. Фракцию 1, содер-

жашую неочищенное конечное соединение 103, растворяли в DCM с некоторым количеством MeOH и очищали на колонке с SiO₂ типа Grace Reveleris SRC, 120 г, Si 40, на системе очистки Armen Spot II Ultimate с применением DCM и MeOH в качестве элюентов в градиенте, начиная с 100% DCM и заканчивая 40% MeOH и 60% DCM. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворители выпаривали с получением 7,22 г светло-коричневого твердого вещества. Данный остаток перекристаллизовывали в ACN с получением белого осадка, который отфильтровывали, промывали с помощью ACN и затем высушивали *in vacuo* при 40°C с получением 3,57 г фракции 1, содержащей чистое конечное соединение 103 в виде бис-соли HCl.

Растворители из фильтрата фракции 1, содержащей чистое конечное соединение 103, выпаривали. Остаток растирали в порошок в DIPE. Осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе с получением 2,75 г фракции 2, содержащей неочищенное конечное соединение 103. Фракцию 2, содержащую неочищенное конечное соединение 103, растворяли в ACN. Добавляли воду и 1 эквивалент NaHCO₃ (0,35 г, 4,2 ммоль). Остаток перемешивали при комнатной температуре в течение 25 минут. Добавляли DCM и продукт экстрагировали из смеси. Органический слой отделяли, высушивали с помощью MgSO₄, фильтровали и растворители из фильтрата выпаривали. Остаток растирали в порошок в DIPE. Осадок отфильтровывали. Растворители из фильтрата выпаривали с получением 1,90 г фракции 3, содержащей неочищенное конечное соединение 103. Фракцию 3, содержащую неочищенное конечное соединение 103, растворяли в смеси 200 мл DIPE и 5 мл ACN. Добавляли раствор 1,64 мл 2 М HCl (3,28 ммоль) в диэтиловом эфире. Немедленно образовывался белый осадок. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Осадок отфильтровывали и промывали с помощью DIPE. Оставшийся остаток перекристаллизовывали в ACN с получением белого осадка, который отфильтровывали, промывали с помощью ACN и затем высушивали *in vacuo* при 40°C с получением 1,24 г фракции 2, содержащей чистое конечное соединение 103 в виде бис-соли HCl. Фильтрат фракции 2, содержащей чистое конечное соединение 103, выпаривали, растворяли в DCM и промывали три раза насыщенным водным раствором NaHCO₃ с получением продукта в виде свободного основания после отделения органического слоя, высушивания с помощью MgSO₄ и выпаривания растворителей. Остаток растворяли в смеси 200 мл DIPE и 25 мл ACN и затем подкисляли с помощью 1 эквивалента HCl с применением 2 М раствора HCl в Et₂O. Образовавшийся белый осадок отфильтровывали, промывали с помощью DIPE и высушивали. Полученное в результате твердое вещество перекристаллизовывали в 40 мл ACN. Осадок отфильтровывали и высушивали *in vacuo* при 45°C с получением 196,2 мг фракции 3, содержащей чистое конечное соединение 103 в виде бис-соли HCl.

Пример В17.

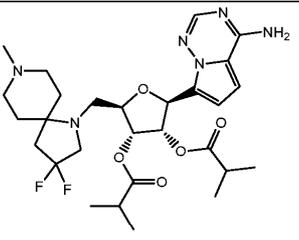
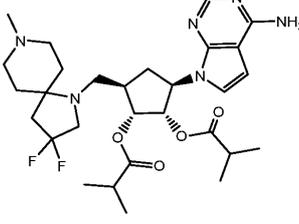
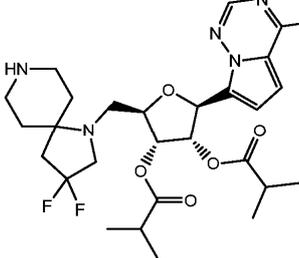
Получение конечного соединения 104



Смесь промежуточного соединения 459 (177 мг, 289 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) нагревали при 110°C в течение 3 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Gemini 150*45 мм, 5 мкм; подвижная фаза: от 25% MeCN в воде до 65% MeCN в воде, 0,5% NH₃; время градиентного элюирования: 12 мин; скорость потока: 25 мл/мин; длина волны: 220 нм). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением конечного соединения 104 (78 мг, 140,9 мкмоль, выход 48,8%) в виде белого твердого вещества.

Конечные соединения, указанные ниже, получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения конечного соединения 104, с применением соответствующих исходных веществ (табл. 22).

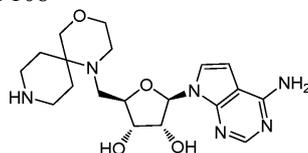
Таблица 22

Соед.	Структура	Исходные вещества
105		Промежуточное соединение 462
106		Промежуточное соединение 457
107		Промежуточное соединение 461

Пример В18.

Способ А.

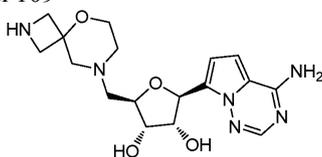
Получение конечного соединения 108



В раствор промежуточного соединения 401 (100 мг, 183,6 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли HCl/диоксан (2 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли и остаток растворяли в MeOH (5 мл) и повышали основность до pH 8 с помощью 25% водного аммиака. Неочищенное вещество очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Gemini 150*25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: от 5% MeCN в воде до 30% MeCN в воде, 0,5% NH₃; время градиентного элюирования: 12 мин; скорость потока: 25 мл/мин; длина волны: 220 нм). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением конечного соединения 108 (41,14 мг, 100,9 мкмоль, выход 54,9%) в виде белого твердого вещества.

Способ В.

Получение конечного соединения 109



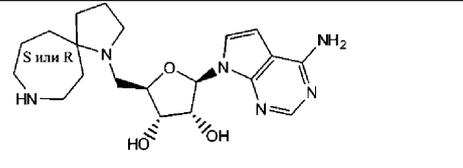
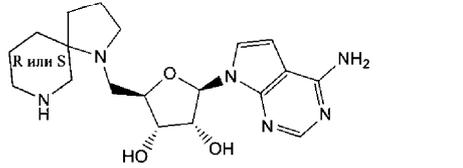
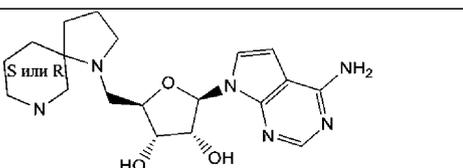
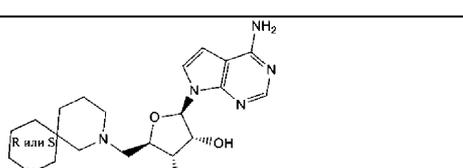
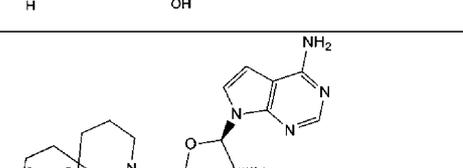
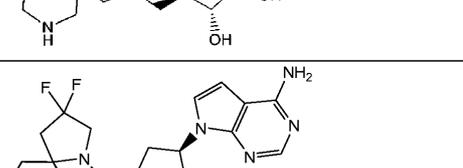
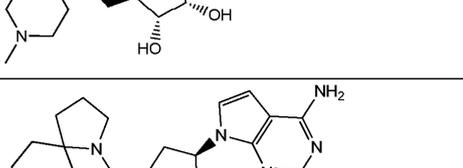
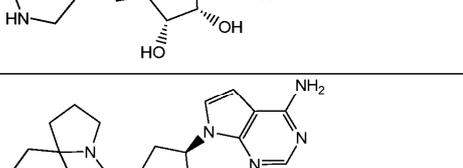
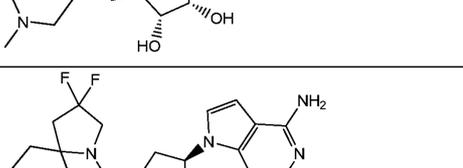
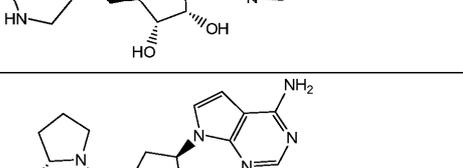
В перемешанный раствор промежуточного соединения 429 (142 мг, 275 мкмоль, 1 экв.) в CH₂Cl₂ (6 мл) добавляли TFA (1,5 мл) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Растворитель удаляли и остаток растворяли в MeOH (5 мл) и повышали основность до pH 8 с помощью 25% водного аммиака. Неочищенное вещество очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Gemini 150*25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: от 5% MeCN в воде до 25% MeCN в воде, 0,5% NH₃; время градиентного элюирования: 12 мин; скорость потока: 25 мл/мин; длина волны: 220 нм). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением конечного соединения 109 (58 мг, 147,92 мкмоль, выход 53,8%) в виде белого твердого вещества.

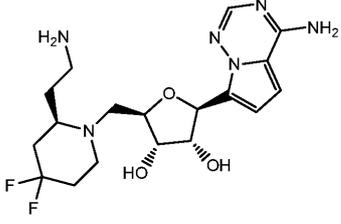
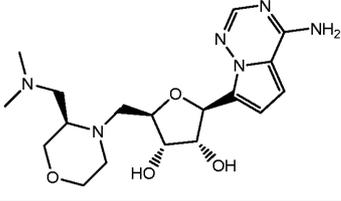
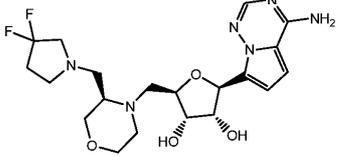
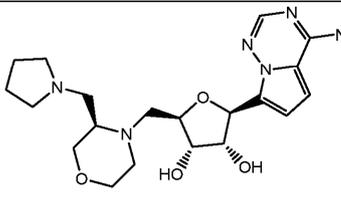
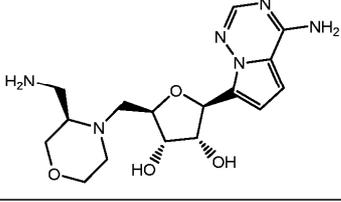
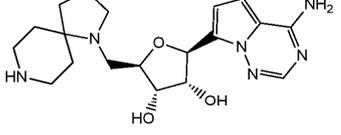
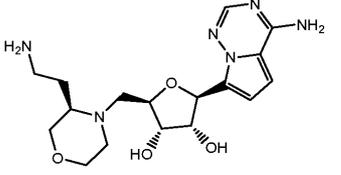
Конечные соединения, указанные ниже, получали с помощью протокола реакции, аналогичного

применяемому для получения конечного соединения 108 или конечного соединения 109, с применением соответствующих исходных веществ (табл. 23).

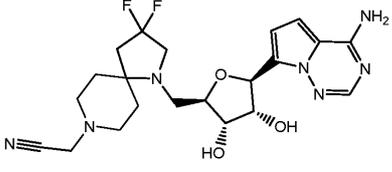
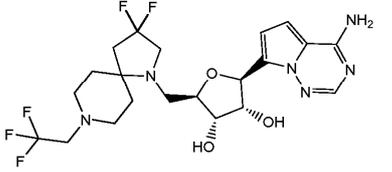
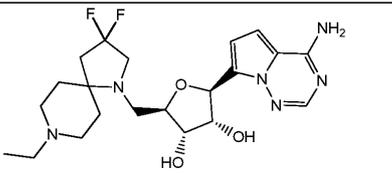
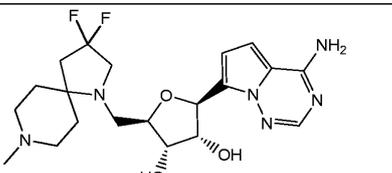
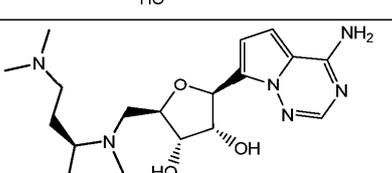
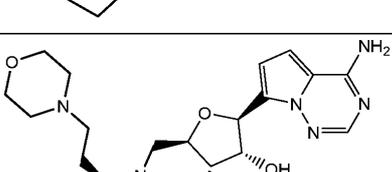
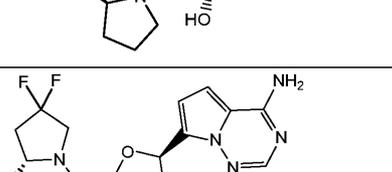
Таблица 23

Соед.	Структура	Исходные вещества	Способ
110		Промежуточное соединение 402	Способ А
111		Промежуточное соединение 403	Способ А
112		Промежуточное соединение 404	Способ В
113		Промежуточное соединение 405	Способ А
114		Промежуточное соединение 406	Способ А
115		Промежуточное соединение 407	Способ А
116		Промежуточное соединение 408	Способ А
117		Промежуточное соединение 409	Способ А

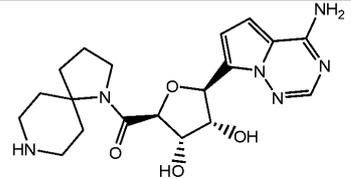
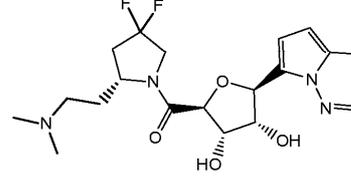
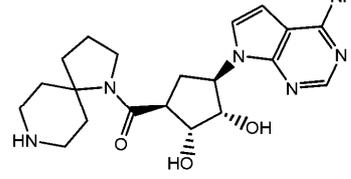
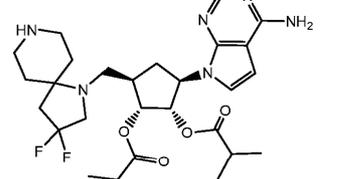
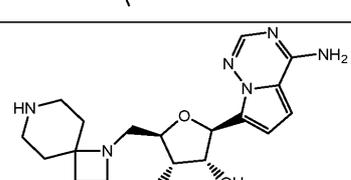
118		Промежуточное соединение 410	Способ А
119		Промежуточное соединение 411	Способ А
120		Промежуточное соединение 412	Способ А
121		Промежуточное соединение 413	Способ А
122		Промежуточное соединение 413	Способ А
123		Промежуточное соединение 414	Способ А
124		Промежуточное соединение 415	Способ А
125		Промежуточное соединение 416	Способ А
126		Промежуточное соединение 417	Способ А
127		Промежуточное соединение 418	Способ А

128		Промежуточное соединение 419	Способ А
129		Промежуточное соединение 420	Способ А
130		Промежуточное соединение 421	Способ А
131		Промежуточное соединение 422	Способ А
132		Промежуточное соединение 423	Способ А
133		Промежуточное соединение 424	Способ А
134		Промежуточное соединение 425	Способ А

135		Промежуточное соединение 426	Способ А
136		Промежуточное соединение 427	Способ А
137		Промежуточное соединение 428	Способ А
139		Промежуточное соединение 430	Способ А
140		Промежуточное соединение 431	Способ В
141		Промежуточное соединение 432	Способ А
142		Промежуточное соединение 433	Способ А
143		Промежуточное соединение 434	Способ А

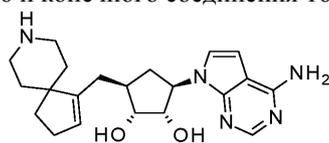
144		Промежуточное соединение 435	Способ В
145		Промежуточное соединение 436	Способ А
146		Промежуточное соединение 437	Способ А
147		Промежуточное соединение 438	Способ А
148		Промежуточное соединение 439	Способ А
150		Промежуточное соединение 441	Способ А
151		Промежуточное соединение 442	Способ А

152		Промежуточное соединение 443	Способ А
154		Промежуточное соединение 445	Способ А
155		Промежуточное соединение 446	Способ А
156		Промежуточное соединение 447	Способ А
157		Промежуточное соединение 448	Способ А
159		Промежуточное соединение 450	Способ А
160		Промежуточное соединение 451	Способ А

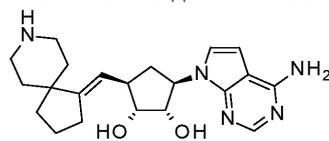
161		Промежуточное соединение 350	Способ А
162		Промежуточное соединение 352	Способ В
163		Промежуточное соединение 462	Способ В
164		Промежуточное соединение 461	Способ В
165		Промежуточное соединение 452	Способ А

Пример В19.

Синтез конечного соединения 166 и конечного соединения 167



конечное соединение 166



конечное соединение 167

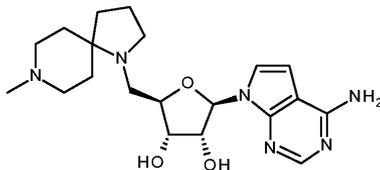
В раствор неочищенной смеси промежуточного соединения 530 и промежуточного соединения 531 в EtOH (50 мл) добавляли 1 М HCl в воде (54 мл, 54 ммоль, 12 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь нагревали до 40°C и добавляли дополнительное количество 1 М HCl в воде (23 мл, 23 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при 40°C с обеспечением полного превращения, затем нейтрализовали с помощью аммиака в воде (25 вес.%) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт растирали в порошок в воде с несколькими каплями EtOH и полученную суспензию фильтровали, оставляя продукт в виде остатка. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и снова растирали в порошок с водой и суспензию фильтровали. Остатки объединяли и очищали посредством препаративной обращенно-фазовой флэш-хроматографии (неподвижная фаза: Uptisphere C18 ODB - 10 мкм, 200 г, 5 см, подвижная фаза: 0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде, CH₃CN) с получением чистой фракции, содержащей конечное соединение 166, (354 мг, 0,92 ммоль, выход за две стадии: 21%) и фракции, содержащей неочищенное конечное соединение 167. Неочищенное конечное соединение 161 дополнительно очищали посредством препаративной обращенно-фазовой флэш-хроматографии (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 ODB- 5 мкм, 30×250 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде, MeOH) с получением конечного соединения 167 (16 мг, 40 ммоль, вы-

ход за две стадии: 1%).

С. Превращения конечных соединений.

Пример С1.

Получение конечного соединения 168

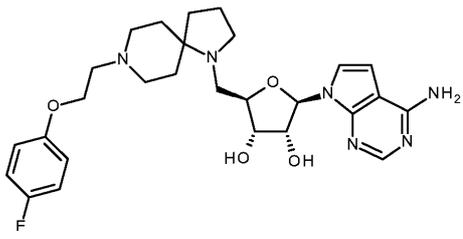
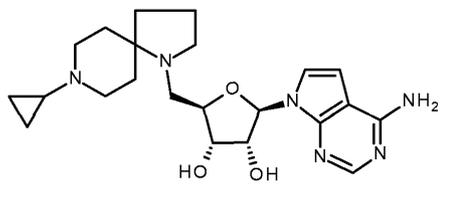
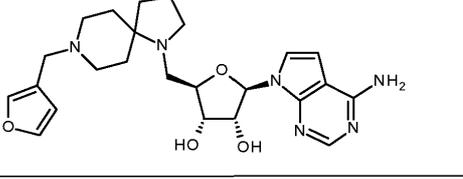
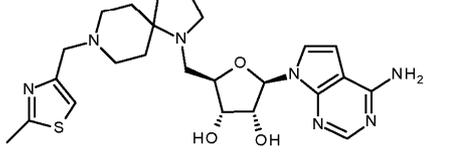
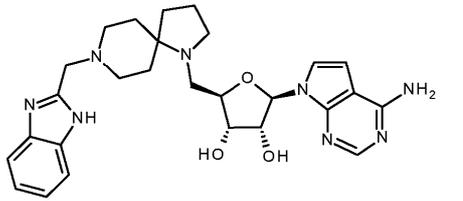
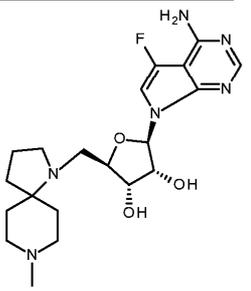


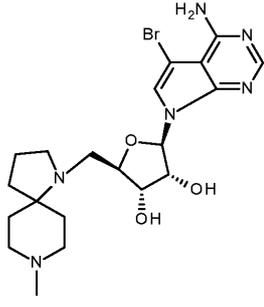
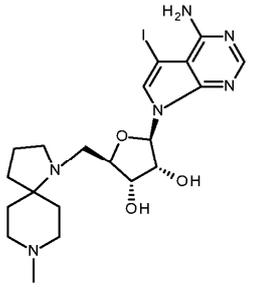
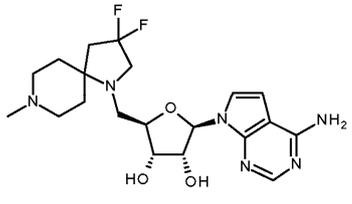
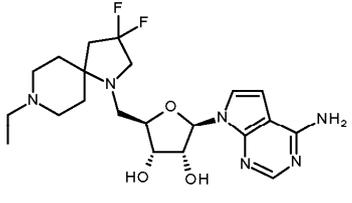
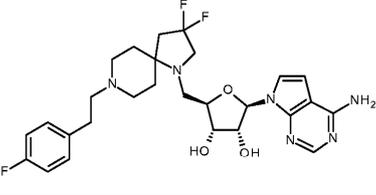
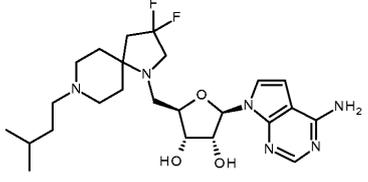
Цианоборогидрид натрия (17,04 г, 271 ммоль) добавляли в перемешанный раствор соединения 19 (60 г, 135,5 ммоль) и формальдегида (14,2 мл, 190 ммоль) в MeOH (3000 мл) при комнатной температуре. После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили путем добавления 10 мл воды и 5 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 и затем фильтровали через подушку из целита. Подушку промывали два раза с помощью MeOH. Растворители из фильтрата выпаривали и выпаривали совместно с толуолом с получением конечного соединения 168 (64,4 г, выход: 110,9%).

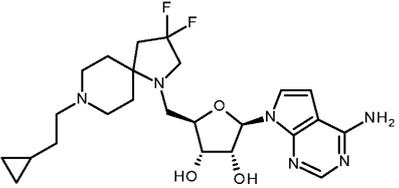
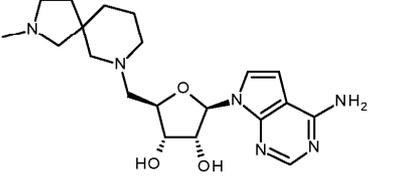
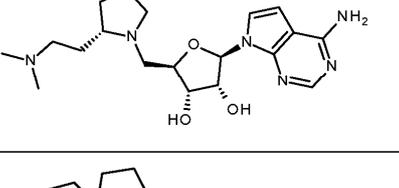
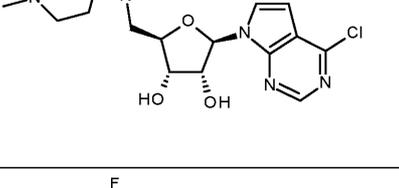
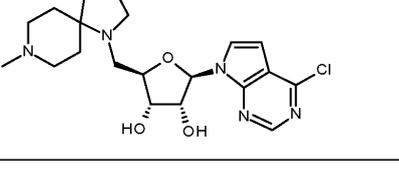
Конечные соединения, указанные ниже, получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения конечного соединения 168, с применением соответствующих исходных веществ (табл. 24).

Таблица 24

Соед.	Структура	Исходные вещества и способы
169		а) Соединение 19 б) 3,3,3-Трифторпропаналь в) Уксусная кислота, NaBH_3CN в MeOH
170		а) Соединение 19 б) Бензолацетальдегид, 4-фторуксусная кислота в) NaBH_3CN в MeOH
171		а) Соединение 19 б) 4-Фторбензальдегид в) Уксусная кислота, NaBH_3CN в MeOH
172		а) Соединение 19 б) 3-Пиридинкарбоксальдегид в) Уксусная кислота, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, DCM, MeOH

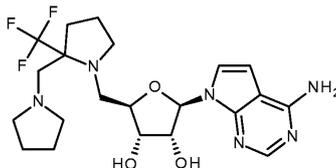
173		<p>a) Соединение 19</p> <p>b) 2-(4-Фторфенокси) ацетальдегид</p> <p>c) Уксусная кислота, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, DCM, MeOH</p>
174		<p>a) Соединение 19</p> <p>b) (1-Этоксциклопропокси) триметилсилан</p> <p>c) Уксусная кислота, NaBH_3CN в MeOH</p>
175		<p>a) Соединение 19</p> <p>b) 3-Фурановый альдегид</p> <p>c) Уксусная кислота, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, DCM, MeOH</p>
176		<p>a) Соединение 19</p> <p>b) 4-Формил-2-метилтиазол</p> <p>c) Уксусная кислота, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, DCM, MeOH</p>
177		<p>a) Соединение 19</p> <p>b) 1H-бензоимидазол-2-карбоксальдегид</p> <p>c) Уксусная кислота, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, DCM, MeOH</p>
178		<p>a) Соединение 24</p> <p>b) Параформальдегид</p> <p>c) Ацетат калия, NaBH_3CN в MeOH</p>

179		<p>a) Соединение 25 b) Параформальдегид c) Ацетат калия, NaBH_3CN в MeOH</p>
180		<p>a) Соединение 26 b) Параформ c) Ацетат калия, NaBH_3CN в MeOH</p>
181		<p>a) Соединение 29 b) Формальдегид c) NaBH_3CN в MeOH</p>
182		<p>a) Соединение 29 b) Ацетальдегид c) NaBH_3CN в MeOH</p>
183		<p>a) Соединение 29 b) (4-Фторфенил) ацетальдегид c) NaBH_3CN в MeOH</p>
184		<p>a) Соединение 29 b) Изовалериановый альдегид c) NaBH_3CN в MeOH</p>

185		a) Соединение 29 b) 2- Циклопропилацетальдегид: 50% (вес./вес.) в толуоле c) NaBH ₃ CN в MeOH
186		a) Соединение 40 b) Формальдегид c) NaBH ₃ CN в MeOH
187		a) Соединение 57 b) Формальдегид c) NaBH ₃ CN в MeOH
208		a) Соединение 64 b) Формальдегид c) NaBH ₃ CN в MeOH
188		a) Соединение 63 b) Формальдегид c) NaBH ₃ CN в MeOH

Пример С2.

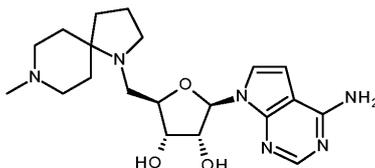
Получение конечного соединения 189



Смесь соединения 236 (210 мг, 0,46 ммоль), 1,4-дибромбутана (119 мг, 0,55 ммоль) и K₂CO₃ (317 мг, 2,3 ммоль) в 20 мл CAN перемешивали при 66°C в течение 24 часов. Твердое вещество отфильтровывали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, колонка: Waters Xbridge 150*25 5 мк, градиент: CH₃CN/10 мМ NH₄HCO₃ 20%~50%; время градиентного элюирования: 12 мин; скорость потока: 25 мл/мин с получением конечного соединения 189 (14,7 мг, выход 5%) в виде белого твердого вещества.

Пример С3.

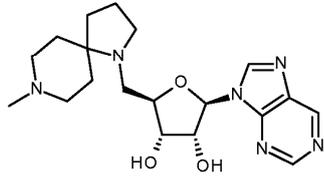
Получение конечного соединения 168



Pd/C_{10%} (50 мг, 0,047 ммоль) суспендировали в MeOH (40 мл) в атмосфере азота. Добавляли 0,4% раствор тиофена в DIPE (1 мл), конечное соединение 19 (0,5 г, 1,29 ммоль) и параформальдегид (0,116 г, 3,86 ммоль). Реакционную смесь гидрогенизировали в газообразном водороде при 1 атмосфере при 50°C. Катализатор отфильтровывали через подушку из целита и промывали несколько раз с помощью MeOH. Растворители из фильтрата выпаривали с получением конечного соединения 168 (0,52 г, выход: 94,3%).

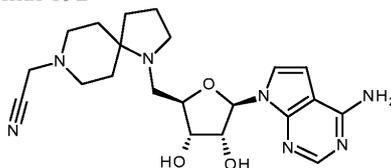
Конечные соединения, указанные ниже, получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения конечного соединения 168, с применением соответствующих исходных веществ (табл. 25).

Таблица 25

Соединение	Структура	Исходные вещества и способы
191		a) Соединение 62 b) Формальдегид

Пример С4.

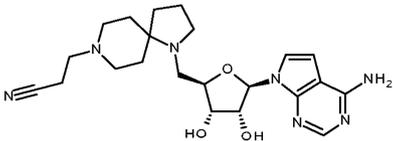
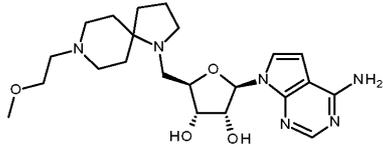
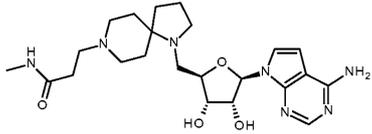
Получение конечного соединения 192



Смесь конечного соединения 19 (0,1 г, 0,26 ммоль), хлорацетонитрила (0,019 г, 0,26 ммоль) и Na_2CO_3 (0,03 г, 0,28 ммоль) в ACN (5 мл) перемешивали и нагревали при 80°C в течение 3 часов. Растворители выпаривали. Остаток растворяли в 20 мл MeOH и затем фильтровали. Фильтрат очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH) с получением конечного соединения 192 (35 мг, 0,082 ммоль, выход: 31,8%).

Конечные соединения, указанные ниже, получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения конечного соединения 192, с применением соответствующих исходных веществ (табл. 26).

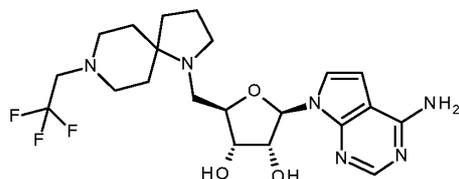
Таблица 26

Соед.	Структура	Исходные вещества и условия
193		a) Соединение 19 b) Акрилонитрил c) Карбонат натрия, ацетонитрил
194		a) Соединение 19 b) 2-Бромэтилметилловый эфир c) Карбонат натрия, ацетонитрил
195		a) Соединение 19 b) 3-Хлор-N-метилпропанамида c) Карбонат натрия, ацетонитрил

196		a) Соединение 19 b) 2-Йод-1,1-дифторэтан c) Карбонат натрия, ацетонитрил
197		a) Соединение 19 b) 2-Хлор-N-метилацетамид c) Карбонат натрия, ацетонитрил
198		a) Соединение 19 b) 3-Бромоксетан c) Карбонат натрия, ацетонитрил
199		a) Соединение 19 b) 3-(Бромметил) пиридазингидробромид c) Карбонат натрия, ацетонитрил
200		a) Соединение 19 b) 2-(Хлорметил) тиазол c) Карбонат натрия, ацетонитрил
201		a) Соединение 19 b) 1-(Бромметил)-3,4-дигидро-1H-2-бензопиран c) Карбонат натрия, ацетонитрил

Пример С5

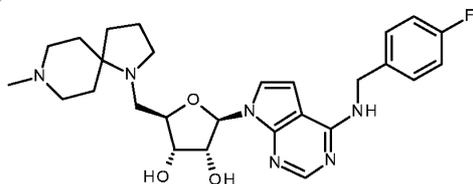
Получение конечного соединения 202



Добавляли 2,2,2-трифторэтилметансульфонат (0,46 г, 2,57 ммоль) в перемешанный раствор соединения 19 (125 мг, 0,32 ммоль) и Et₃N (0,36 мл, 2,57 ммоль) в THF (5 мл) при комнатной температуре. После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Растворители выпаривали. Остаток растворяли в 10 мл MeOH и затем очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде, MeOH с получением конечного соединения 202 (1 мг, 0,0021 ммоль, выход: 0,65%).

Пример С6

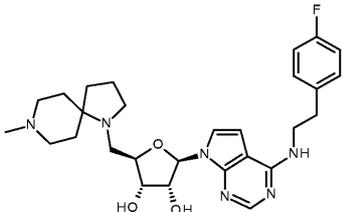
Получение конечного соединения 203



Соединение 208 (100 мг, 0,24 ммоль) и 4-фторбензиламин (29,7 мг, 0,24 ммоль) в EtOH (5 мл) перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Очистку проводили посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP SunFire Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде и MeCN) с получением конечного соединения 203 (27 мг, выход 22%).

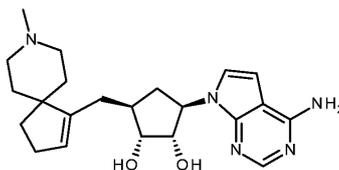
Конечные соединения, указанные ниже, получали с помощью протокола реакции, аналогичного применяемому для получения конечного соединения 203, с применением соответствующих исходных веществ (табл. 27).

Таблица 27

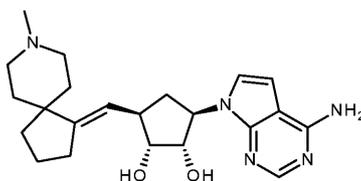
Соед.	Структура	Исходные вещества и условия
204		a) Соединение 208 b) 4-Фторфенэтиламин
205		a) Соединение 208 b) Этиламин

Пример С7.

Синтез конечного соединения 206 и конечного соединения 207



конечное соединение 206



конечное соединение 207

Добавляли NaBH(OAc)₃ (432,182 мг, 2,039 ммоль) в раствор смеси конечного соединения 166 и конечного соединения 167 (391 мг, 1 ммоль), формальдегида (0,107 мл, 1,43 ммоль), AcOH (0,058 мл, 1 ммоль) в MeOH (22 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. В раствор снова добавляли NaBH(OAc)₃ (216 мг, 1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. В раствор снова добавляли NaBH(OAc)₃ (216 мг, 1 ммоль) и формальдегид (0,038 мл, 0,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили с помощью воды/насыщ. NaHCO₃ (50/50). Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде, CH₃CN) с получением конечного соединения 206 (220 мг, 54,3%) и конечного соединения 207 (18,5 мг, 4,6%).

Аналитическая часть

LCMS (жидкостная хроматография/масс-спектрометрия).

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

Поток из колонки направляли в масс-спектрометр (МС), который был оснащен источником ионизации при атмосферном давлении. В компетенции специалиста в данной области техники находится установка настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, времени выдержки и т.п.) с целью

получения ионов, позволяющих определить номинальную моноизотопную молекулярную массу (MW) соединения. Сбор данных проводили с помощью соответствующего программного обеспечения.

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

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

Таблица: коды способов LCMS (скорость потока выражена в мл/мин; температура колонки (Т) в °С; время анализа в минутах)

Код способа	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Скорость	Время анализа
					потока ----- Т колонки	
1	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1*50 мм)	A: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN В: CH ₃ CN	От 95% А до 5% А за 1,3 мин, удерживание в течение 0,2 мин, до 95% А за 0,2 мин., удерживание в течение 0,1 мин.	0,7 ----- 70	1,8
				От 95% А до 5% А за 1,3 мин, удерживание в течение 0,1 мин.	0,7 ----- 70	
2	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1*50 мм)	A: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN В: CH ₃ CN	От 95% А до 5% А за 1,3 мин, удерживание в течение 0,2 мин, до 95% А за 0,2 мин., удерживание в течение 0,1 мин.	0,7 ----- 70	1,8
				От 100% А до 5% А за 2,10 мин., до 0% А за 0,90 мин., до 5% А за 0,5 мин.	0,7 ----- 55	
3	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1*100 мм)	A: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN В: CH ₃ CN	От 100% А до 5% А за 2,10 мин., до 0% А за 0,90 мин., до 5% А за 0,5 мин.	0,7 ----- 55	3,5
				От 100% А до 5% А за 2,10 мин., до 0% А за 0,90 мин., до 5% А за 0,5 мин.	0,7 ----- 55	

				От 96% А до 60% А за 2,10 мин.,		
4	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1*100 мм)	A: 0,2% NH ₄ HCO ₃ B: CH ₃ CN	до 0% А за 0,4 мин., удерживание 0,8 мин., до 95% А за 0,2 мин.	0,6 ----- 55	3,5
5	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	ВЕН колонка C18 (1,7 мкм, 2,1*50 мм; Waters Acquity)	ацетата аммония в H ₂ O/ацетони триле 95/5; B: ацетонитрил	А:10 мм От 95% А и 5% В до 5% А и 95% В за 1,3 минуты и удерживание в течение 0,7 минуты От 100% А до	0,8 ----- 55	2
6	Waters: Acquity® UPLC® -DAD и SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1*100 мм)	A: 10 мм CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	до 5% А за 2,10 мин., до 0% А за 0,90 мин., до 5% А за 0,5 мин.	0,7 ----- 55	3,5
7	Agilent: 1100/1200 - DAD и MSD	Waters: Atlantis® HILIC с диоксидом кремния (5 мкм, 4,6*150 мм)	A: 0,1% CF ₃ COOH в воде, B: 0,05% CF ₃ COOH в CH ₃ CN	10% А в течение 10 мин.	0,8 ----- 50	10
8	Agilent: 1100/1200 - DAD и MSD	Waters: Atlantis® HILIC с диоксидом кремния (5 мкм, 4,6*150 мм)	A: 0,1% CF ₃ COOH в воде, B: 0,05% CF ₃ COOH в CH ₃ CN	20% А в течение 10 мин.	0,8 ----- 50	10

045959

				От 100% А в течение 1 мин., до		
9	Agilent: 1100/1200 - DAD и MSD	Agilent: TC-C18 (5 мкм, 2,1×50 мм)	A: 0,1% CF ₃ COOH в воде, B: 0,05% CF ₃ COOH в CH ₃ CN	40% А за 4 мин., до 15% А за 2,5 мин., обратно до 100% А за 2 мин.	0,8 ----- 50	10,5
				от 100% А в течение 1 мин., до		
10	Agilent: 1100/1200 - DAD и MSD	Waters: XBridge™ Shield RP18 (5 мкм, 2,1×50 мм)	A: 0,05% NH ₄ OH в воде, B: CH ₃ CN	40% А за 4 мин., удерживание в течение 2,5 мин., обратно до 100% А за 2 мин.	0,8 ----- 40	10,5
				От 95% А до 5% А за 4,8 мин.,		
11	Agilent: 1100-DAD и MSD	YMC: Pack ODS-AQ (3 мкм, 4,6×50 мм)	A: 0,1% HCOOH в воде, B: CH ₃ CN	удерживание в течение 1 мин., обратно до 95% А за 0,2 мин.	2,6 ----- 35	6
				Система эмульсии ISET 2V1.0 для насоса		
12	Agilent 1290 Infinity DAD TOF-IC/MS G6224A	YMC-Pack ODS-AQ C18 (50×4,6 мм, 3 мкм)	A: 0,1% HCOOH в H ₂ O, B: CH ₃ CN	Agilent G1312A V1.0 От 94,51% А до 5% А за 4,8 мин., удерживание в течение 1,0 мин.,	2,6 ----- 35	6,0

до 95% А за
0,2 мин.

От 100% А

А: 10 мМ до
Waters: Waters: HSS CH₃COONH₄ 5% А за 0,7
Acquity® Т3 в 95% 2,10 мин., ----- 3,5
UPLC® – (1,8 мкм, Н₂О+5% до 0% А за 55
DAD и SQD 2,1*100 мм) CH₃CN 0,90 мин.,
В: CH₃CN до 5% А за
0,5 мин.

Таблица: № соед. означает номер соединения; время удерживания (R_t) в мин; н. о. означает не определено.

№ соед.	R _t	[M+H] ⁺	LCMS Способ				
91	0,33	362	11	80	0,33	376	12
14	0,25	390	12	82	0,26	376	12
2	0,35	376	11	8	0,23	390	11
84	0,22	362	11	87	0,26	362	12
88	0,24	348	12	18	0,30	362	12
89	0,27	348	12	90	0,27	390	11
1	0,24	404	11	10	0,28	390	11
78	0,24	376	11	58	0,35	364	2
13	0,28	390	11	59	1,17	364	4
6	0,25	376	12	62	0,87	375	6
17	0,24	362	11	19	0,81	389	3
76	1,21	390	4	20	0,80	389	3
11	0,33	390	11	168	0,39	403	5
12	0,22	390	11	74	1,41	389	4
3	0,85	376	11	45	1,23	375	4
5	0,22	376	11	31	1,11	377	4
86	0,26	362	11	92	1,34	391	4
75	0,22	390	11	93	1,42	501	3
83	0,29	362	11	57	1,27	363	4
9	0,23	390	11	29	0,90	425	3
79	0,22	376	11	67	0,97	484	5
4	0,24	376	11	170	1,42	511	3
16	0,23	404	11	174	2,42	429	4
7	0,26	376	11	169	1,36	485	3
81	0,27	376	12	187	0,79	391	6
				171	1,00	497	2
				270	0,91	430	6

045959

56	1,02	349	4
191	0,82	389	6
54	0,98	335	4
53	1,15	349	4
48	0,73	365	6
49	1,03	365	4
52	1,38	363	4
60	0,78	349	6
47	0,97	379	4
55	1,08	363	4
51	1,21	363	4
15	0,26	390	11
77	0,27	376	12
201	2,76	535	4
197	1,77	460	4
195	1,70	474	4
193	2,04	442	4
199	1,81	481	4
173	2,77	527	4
177	2,23	519	4
175	2,52	469	4
176	2,35	500	4
172	2,20	480	4
192	1,07	428	3
196	1,20	453	3
200	1,14	486	3
194	0,75	447	3
72	0,78	365	3
27	0,78	404	6
208	1,21	422	3
95b	1,60	543	3
95a	1,60	543	3
203	0,92	511	2
205	2,23	431	4
204	1,56	525	3
114	4,37	403	8
198	1,00	445	3
24	0,83	407	6
179	1,02	481	6
202	0,68	471	5
112	5,09	375	10

28	4,00	403	10
122	2,31	403	7
121	2,30	403	7
133	3,38	389	10
188	1,34	458	3
30	3,58	417	10
63	1,23	444	6
110	2,76	391	10
111	2,74	391	10
108	3,06	405	10
178	0,94	421	3
38	3,40	425	10
181	1,00	439	3
32	3,61	405	10
68	0,78	390	6
127	4,46	361	10
124	3,98	387	10
136	3,61	425	10
135	3,46	403	10
119	3,40	389	10
125	3,61	401	10
120	3,47	389	10
109	2,88	377	10
126	3,99	423	10
101	1,84	579	3
103	1,82	579	6
50	0,99	399	3
66	3,95	402	10
61	4,19	388	10
151	3,24	413	10
104	3,29	543	9
113	4,37	403	10
147	3,59	439	10
156	2,28	399	9
145	4,25	507	10
139	2,62	511	9
154	3,37	469	10
152	2,43	427	9
137	3,60	457	10
71b	0,86	385	3
71a	0,85	385	3

73b	0,84	385	3	37	0,34	405	5
73a	0,83	385	3	33	1,36	405	4
146	2,57	453	9	34	1,36	405	4
143	3,29	547	9	129	2,81	393	10
161	3,70	403	10	131	3,06	419	10
150	3,32	433	10	186	0,43	403	5
65	3,84	437	10	182	1,01	453	6
115	2,88	457	9	183	1,60	547	6
141	3,91	471	10	184	1,39	495	6
142	3,79	417	10	185	1,30	493	6
116	2,89	457	9	160	3,26	399	10
105	3,98	579	9	132	2,58	365	10
107	3,95	565	9	130	3,09	455	10
148	0,34	391	1	96	0,56	473	5
155	2,52	453	9	99	0,42	445	5
118	4,90	403	10	157	3,51	427	10
117	4,76	403	10	159	4,16	453	10
42	3,46	417	10	189	4,15	471	10
43	3,59	417	10	35	0,94	403	6
164	3,94	563	9	36	0,95	403	6
144	3,52	464	10	41	1,07	457	6
140	3,26	428	10	163	4,07	401	10
180	0,65	529	1	128	3,99	413	10
123	3,75	437	10	134	3,19	379	10
162	2,33	441	10	166	0,99	384	6
40	0,86	389	6	167	1,03	384	3
39	0,40	389	5	207	1,01	398	6
98	0,57	487	5	206	1,09	398	3
106	3,79	577	9	85	0,81	362	6
94	0,79	529	5				

Точки плавления.

Значения представляют собой пиковые значения, и их получали с экспериментальными погрешностями, которые обычно связаны с данным аналитическим способом.

DSC823e.

Для ряда соединений значения температуры плавления определяли с помощью DSC823e (Mettler-Toledo). Точки плавления измеряли при градиенте температуры, составляющем 10°C/минута. Максимальная температура составляла 300°C.

Соед. 183: 132,73°C Прибор Mettler Toledo MP50.

Для ряда соединений т. пл. определяли в открытых капиллярных трубках на приборе Mettler Toledo MP50. Т. п. определяли при температуре в диапазоне от 50°C до 300°C, с применением градиента 10°C/минута. Значение т. п. считывали с цифрового монитора.

Соед. 84: 115,1°C; Соед. 78: 132,4°C; Соед. 13: 121,6°C; Соед. 12: 109,8°C; Соед. 5: 219,8°C; Соед. 1: 140,1°C; Соед. 83: 127,0°C; Соед. 9: 219,0°C; Соед. 79: 172,8°C; Соед. 4: 107,7°C; Соед. 16: 106,0°C; Соед. 7: 181,3°C; Соед. 81: 115,8°C; Соед. 80: 102,8°C; Соед. 82: 240,2°C; Соед. 8: 118,9°C; Соед. 77: 223,9°C. ЯМР.

Для ряда соединений ¹H ЯМР-спектры регистрировали на спектрометре Bruker DPX-400, работающем при 400 МГц, на Bruker DPX-360, работающем при 360 МГц, на спектрометре Bruker Avance 600, работающем при 600 МГц. В качестве растворителей применяли ХЛОРОФОРМ-d (дейтерированный хлороформ, CDCl₃) или DMSO-d₆ (дейтерированный DMSO, диметилсульфоксид-d₆). Химические сдвиги (δ) указаны в частях на миллион (ppm) относительно тетраметилсилана (TMS), который применяли в качестве внутреннего стандарта.

Соед. 166: ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,24 (dq, J=13,6, 2,3 Гц, 1H), 1,30 (br dq, J=13,6, 2,3 Гц, 1H), 1,42 (ddd, J=12,9, 10,4, 8,5 Гц, 1H), 1,75-1,83 (m, 2H), 1,83-1,90 (m, 2H), 1,97 (br dd, J=15,7, 8,9 Гц,

1H), 2,11-2,17 (m, 1H), 2,17-2,21 (m, 2H), 2,21-2,25 (m, 1H), 2,25-2,30 (m, 1H), 2,87 (tt, J=13,1, 2,9 Гц, 2H), 3,15-3,21 (m, 2H), 3,69 (br t, J=4,5 Гц, 1H), 4,30 (br t, J=6,7 Гц, 1H), 4,66 (br s, 1H), 4,79 (dt, J=10,3, 8,4 Гц, 1H), 4,85 (br s, 1H), 5,46 (t, J=1,8 Гц, 1H), 6,53 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,90 (br s, 2H), 7,22 (d, J=3,5 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H).

Соед. 167: ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,19-1,31 (m, 2H), 1,35-1,49 (m, 2H), 1,49-1,68 (m, 5H), 2,20-2,32 (m, 2H), 2,35-2,41 (m, 1H), 2,52-2,60 (m, 2H), 2,64 (qd, J=8,7, 4,8 Гц, 1H), 2,79 (br t, J=12,9 Гц, 2H), 3,72 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,20 (dd, J=7,3, 5,9 Гц, 1H), 4,68 (br s, 1H), 4,78-4,88 (m, 2H), 5,27 (dt, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 6,54 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,90 (br s, 2H), 7,25 (d, J=3,5 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H).

Соед. 29: ¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,31 (br t, J=10, 6 Гц, 2H), 1,45-1,63 (m, 2H), 2,10-2,32 (m, 2H), 2,42 (br t, J=12,1 Гц, 2H), 2,61 (dd, J=13,7, 5,7 Гц, 1H), 2,78-2,96 (m, 3H), 3,05-3,25 (m, 2H), 3,84 (q, J=5,1 Гц, 1H), 4,05 (br s, 1H), 4,35 (br s, 1H), 5,13 (br s, 1H), 5,34 (br s, 1H), 6,03 (d, J=5,1 Гц, 1H), 6,60 (d, J=3,7 Гц, 1H), 7,02 (br s, 2H), 7,28 (d, J=3,7 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H).

Соед. 95b: ¹H ЯМР (360 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1,10 (dd, J=15,4, 7,0 Гц, 6H), 1,20 (dd, J=7,0, 1,1 Гц, 6H), 1,27-1,37 (m, 2H), 1,56-1,77 (m, 6H), 2,00 (br t, J=11,2 Гц, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,46-2,67 (m, 2H), 2,70-2,90 (m, 6H), 4,26 (q, J=4,6 Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 5,52 (t, J=5,3 Гц, 1H), 5,67 (t, J=5,5 Гц, 1H), 6,39-6,47 (m, 2H), 7,18 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H).

Соед. 94: ¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,98 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,03 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,12 (dd, J=6,8, 5,7 Гц, 6H), 1,35 (br d, J=13,5 Гц, 2H), 1,61-1,91 (m, 6H), 2,53-2,66 (m, 2H), 2,67-2,92 (m, 6H), 3,25 (br t, J=12,1 Гц, 2H), 4,14 (q, J=5,1 Гц, 1H), 5,51 (t, J=5,3 Гц, 1H), 5,74 (t, J=5,7 Гц, 1H), 6,21 (d, J=5,5 Гц, 1H), 6,65 (d, J=3,7 Гц, 1H), 7,14 (br s, 2H), 7,34 (d, J=3,7 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,91 (br s, 2H).

Соед. 207: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,14-1,39 (m, 2H), 1,48-1,63 (m, 7H), 1,87-2,02 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,20-2,42 (m, 3H), 2,57-2,68 (m, 3H), 3,71 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,19 (dd, J=7,5, 5,7 Гц, 1H), 4,64-4,90 (m, 3H), 5,23-5,32 (m, 1H), 6,54 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,88 (br s, 2H), 7,25 (d, J=3,5 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H).

Соед. 19: ¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,08-1,19 (m, 2H), 1,39 (td, J=12,5, 4,6 Гц, 1H), 1,46-1,73 (m, 5H), 2,40-2,48 (m, 2H), 2,52-2,57 (m, 1H), 2,61-2,72 (m, 1H), 2,75-2,93 (m, 4H), 3,79-3,89 (m, 1H), 4,03 (t, J=4,6 Гц, 1H), 4,37 (t, J=5,3 Гц, 1H), 5,11 (br s, 1H), 5,32 (br s, 1H), 6,04 (d, J=5,9 Гц, 1H), 6,60 (d, J=3,7 Гц, 1H), 7,02 (br s, 2H), 7,33 (d, J=3,7 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H).

Соед. 206: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,02-1,15 (m, 2H), 1,32-1,43 (m, 1H), 1,63-1,79 (m, 4H), 1,87-2,00 (m, 3H), 2,05-2,31 (m, 8H), 2,61-2,70 (m, 2H), 3,61-3,74 (m, 1H), 4,27 (dd, J=8,1, 5,5 Гц, 1H), 4,41-5,00 (m, 3H), 5,38 (br s, 1H), 6,53 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,88 (br s, 2H), 7,24 (d, J=3,5 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H).

Соед. 181: ¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (br t, J=11,2 Гц, 2H), 1,59-1,81 (m, 2H), 1,81-1,92 (m, 2H), 1,98-2,25 (m, 5H), 2,58 (dd, J=13,5, 5,5 Гц, 1H), 2,73 (br d, J=11,3 Гц, 2H), 2,85 (dd, J=13,4, 4,9 Гц, 1H), 2,97-3,26 (m, 2H), 3,84 (q, J=5,1 Гц, 1H), 4,04 (t, J=4,8 Гц, 1H), 4,13 (br s, 1H), 4,36 (t, J=5,3 Гц, 1H), 5,47 (br s, 1H), 6,03 (d, J=5,5 Гц, 1H), 6,60 (d, J=3,7 Гц, 1H), 7,02 (br s, 2H), 7,31 (d, J=3,7 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H).

Соед. 101: ¹H ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1,09 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,13 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,19 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,20 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,49-1,57 (m, 1H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,78 (br s, 1H), 1,92 (br t, J=11,2 Гц, 1H), 1,99-2,08 (m, 2H), 2,09-2,19 (m, 1H), 2,27-2,32 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,48-2,56 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 1H), 2,76 (dd, J=14,2, 3,6 Гц, 1H), 2,93 (br t, J=13,6 Гц, 2H), 2,98 (dd, J=14,4, 3,4 Гц, 1H), 3,08 (td, J=15,1, 11,6 Гц, 1H), 3,34-3,41 (m, 1H), 4,20-4,23 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,52 (t, J=5,4 Гц, 1H), 5,66 (t, J=5,9 Гц, 1H), 6,43 (d, J=5,9 Гц, 1H), 6,45 (d, J=3,7 Гц, 1H), 7,17 (d, J=3,8 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H).

Соед. 179: ¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,15 (br t, J=11,7 Гц, 2H), 1,47-1,73 (m, 6H), 1,85-1,96 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,45-2,48 (m, 1H), 2,58-2,68 (m, 1H), 2,72 (br d, J=10,6 Гц, 2H), 2,76-2,88 (m, 2H), 3,86 (dt, J=6,3, 4,3 Гц, 1H), 4,02 (br q, J=4,0 Гц, 1H), 4,34 (q, J=5,1 Гц, 1H), 5,08 (br d, J=4,4 Гц, 1H), 5,32 (d, J=6,2 Гц, 1H), 6,07 (d, J=5,5 Гц, 1H), 6,78 (br s, 2H), 7,78 (s, 1H), 8,11 (s, 1H).

Соед. 168: ¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,10-1,20 (m, 2H), 1,50-1,76 (m, 6H), 1,87-1,98 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,44-2,48 (m, 1H), 2,59-2,86 (m, 5H), 3,80-3,89 (m, 1H), 3,98-4,07 (m, 1H), 4,37 (t, J=5,3 Гц, 1H), 5,08 (br s, 1H), 5,27 (br s, 1H), 6,04 (d, J=5,9 Гц, 1H), 6,60 (d, J=3,7 Гц, 1H), 7,01 (br s, 2H), 7,35 (d, J=3,7 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H).

Соед. 108: ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 1,57-1,81 (m, 4H), 2,68 (br t, J=12,3 Гц, 2H), 2,74-2,91 (m, 4H), 2,96 (br d, J=13,1 Гц, 2H), 3,67 (br d, J=4,8 Гц, 4H), 4,00 (q, J=5,5 Гц, 1H), 4,27 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,40 (t, J=4,8 Гц, 1H), 6,15 (d, J=4,3 Гц, 1H), 6,65 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7,36 (d, J=3,8 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H).

Соед. 74: ¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,31-1,53 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,30 (br s, 2H), 2,44 (br dd, J=13,4, 6,4 Гц, 3H), 2,64 (dd, J=13,4, 4,2 Гц, 1H), 2,76 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,91-2,98 (m, 2H), 3,87-3,98 (m, 1H), 4,02 (t, J=5,3 Гц, 1H), 4,29 (t, J=5,1 Гц, 1H), 5,16 (br s, 1H), 5,34 (br s, 1H), 6,03 (d, J=4,8 Гц, 1H), 6,60 (d, J=3,7 Гц, 1H), 7,03 (br s, 2H), 7,30 (d, J=3,7 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H).

Экспериментальные процедуры *in vitro* анализа (анализ 1).

Реагенты. Фермент PRMT5-MEP50 приобретали у Charles River (Argenta). Ферментный комплекс получали в клетках насекомых (Sf9), инфицированных одновременно двумя бакуловирусами. Один вирус экспрессирует полноразмерный PRMT5 человека с Flag-меткой на N-конце, второй вирус экспресси-

рует полноразмерный MEP50 с сайтом расщепления His6-TEV на N-конце. Белок аффинно очищали с использованием частиц, покрытых антителом к Flag (M2), с последующим элюированием пептидом 3xFLAG, а затем His-Select, проводя элюирование 0,5 М имидазолом. Элюированный белок затем подвергали диализу против трис-буферного солевого раствора (TBS) (pH 8,0), содержащего 20% глицерина и 3 мМ дитиотреитол (DTT).

Полноразмерный немеченный рекомбинантный гистон H2A человека (остатки 1-130, номер доступа в Genbank NM_021052, MW=14,1 кДа), экспрессируемый в *E. coli*, приобретали в Reaction Biology Corporation, № по кат. НМТ-11-146. Приобретали реагенты, используемые для получения реакционного буфера или буфера для остановки реакции, в том числе основание Tris (№ по кат. Sigma T-1503), NaCl (№ по кат. Sigma RGF-3270), MgCl₂ (№ по кат. Sigma M0250), DTT (№ по кат. Invitrogen 15508-013) и муравьиную кислоту (№ по кат. Riedel deHaen 33015).

Анализ на высокопроизводительном масс-спектрометре. PRMT5 катализирует последовательные метилирования концевых атомов азота на гуанидиновых группах остатков аргинина в белках, используя субстратный кофактор S-аденозил-L-метионин (AdoMet, SAM), при этом образуется монометил (MMA), симметричный диметиларгинин (sDMA) и S-аденозил-L-гомоцистеин (AdoHcy, SAH). Ферментативную активность определяли после образования продукта SAH, используя высокопроизводительную масс-спектрометрию (система Agilent Rapidfire 300 с трехквadrupольным MS/MS Sciex 4000 серии QTrap®). Реакционный буфер представлял собой 20 мМ Tris-HCl, pH 8,5, 50 мМ NaCl, 5 мМ MgCl₂ и 1 мМ DTT. Реакцию останавливали с использованием 1% муравьиной кислоты (конечная концентрация).

Исследования ингибирования. Исследования в отношении IC₅₀ проводили с использованием одиннадцати точек доз, полученных для каждого соединения путем последовательного разведения 1:2 в диметилсульфоксиде (DMSO), причем точка 12 представляла собой DMSO в качестве контроля. Соединения сначала наносили на планшеты, а затем добавляли смесь растворов 2 мкМ SAM и 0,6 мкМ H2A (гистон H2A). Такой же объем ферментного раствора добавляли для инициации ферментативных реакций. Конечные концентрации реакционной смеси составляли 1 мкМ SAM, 0,3 мкМ H2A и 10 нМ фермента. Реакционную смесь инкубировали при 30°C в течение 60 минут (мин.) и затем гасили путем добавления муравьиной кислоты до конечной концентрации 1%. Ингибирования образования SAH в присутствии соединений рассчитывали как процент контроля относительно реакционной смеси без ингибитора в зависимости от концентрации ингибитора. Данные аппроксимировали следующим образом:

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

где IC₅₀ представляет собой концентрацию ингибитора (те же единицы, что и X) при 50% ингибировании, а h представляет собой угловой коэффициент Хилла. Y представляет процент ингибирования, X представляет собой концентрацию соединения. Нижнее значение и Верхнее значение представляют собой значения для плато в тех же единицах, что и Y.

Экспериментальная процедура анализа PD (анализ 2).

Реагенты.

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

Приобретали реагенты, используемые для буферов: фосфатно-солевой буферный раствор Дульбекко (DPBS) без Ca/Mg (Sigma, № по кат. D8537), фосфатно-солевой буферный раствор (PBS) 10X (Roche, № по кат. 11666789001), раствор формалина 10% (Sigma, HT50-1-128-4L), MeOH 100% (Sigma, № по кат. 32213-2.5L), Triton X-100 (Acros, № по кат. 215680010), альбумин бычьей сыворотки (BSA) (Sigma, № по кат. A2153), антитело козы к иммуноглобулину кролика, конъюгированное с Alexa Fluor 488 (Life Technologies, № по кат. A11034), темно-красный краситель HCS CellMask (Life Technologies, № по кат. H32721), краситель Hoechst (Life Technologies, № по кат. 33258), антитело к диметиларгинина, симметричное (SYM10) (Millipore, 07-412).

Процедура иммуногистохимического анализа.

Клетки высевали в планшет при 400 клеток/40 мкл/лунка в 384-луночных черных микропланшетах с прозрачным дном (Perkin Elmer) и в течение ночи инкубировали при 37°C, 5% CO₂. Исследования в отношении IC₅₀ проводили с использованием девяти точек доз в диапазоне от 10 мкМ до 1 пМ для каждого соединения. 80 нл соответствующего разведения соединений добавляли с использованием Labcyte POD 810 (Labcyte), достигая конечной концентрации DMSO 0,2% в культуре клеток. После периода инкубирования 48 ч при 37°C и 5% CO₂ клетки фиксировали в 10% растворе формалина в течение 15 мин при к. т. и 20 мин в ледяном MeOH, после чего их 3x промывали в DPBS. Затем клетки блокировали в течение 1 ч в блокирующем буфере (PBS+1% BSA и 0,5% Triton X-100) и инкубировали в течение ночи при 4°C с антителом к SYM10, разведенным 1/2000 в блокирующем буфере. Клетки 3x промывали промывочным буфером (PBS+0,1% Triton X-100) и инкубировали с антителом козы к иммуноглобулину кролика, конъюгированного с Alexa fluog 488, разведенного 1/200 в блокирующем буфере, в течение 1 ч при к. т. Затем их 3x промывали промывочным буфером и инкубировали в течение 30 мин при к. т. с PBS,

содержащим краситель Hoechst в разведении 1/5000 и темно-красный краситель HCS CellMask в разведении 1/5000. После последней промывки с использованием PBS планшеты визуально анализировали с помощью 10xW линзы Opera® system (Perkin Elmer Life Sciences), используя следующие настройки (значения в нм).

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

Проведение анализов.

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

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

В вышеуказанных уравнениях использовали следующие названия переменных значений.

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

В вышеуказанных уравнениях при нормализации использовали следующие контроли.

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

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

Значения IC₅₀ и pIC₅₀ (-logIC₅₀) рассчитывали с использованием соответствующего программного обеспечения.

Значения pIC₅₀ (№ соед. означает номер соединения; н. о. означает не определено).

В случае, если для одного и того же соединения проводили несколько измерений, все отдельные измерения показаны в таблице ниже.

№ соед.	pIC ₅₀ Анализ 1	pIC ₅₀ Анализ 2			
1	6,66	5,14	15	4,53	<5
2	6,11	<5	16	4,65	<5
3	5,78	<5	17	<4	н. о.
4	5,64	<5	18	5,07	<5
5	5,09	<5	19	7,36	6,93
6	<4	н. о.	19	7,94	7,24
7	4,18	<5	24	7,93	~7,17
8	6,81	5,82	27	5,87	<5
9	6,11	<5	28	7,58	5,94
10	4,41	<5	29	7,99	~7,22
10	4,61	<5	29	8,12	~7,35
11	4,91	<5	30	6,70	5,76
12	4,17	<5	31	7,40	~5,84
13	6,02	<5	32	5,35	5,04
14	6,01	<5	33	6,62	4,92
			34	5,40	<4,7
			35	6,98	~5,21

045959

36	5,72	~5,13	78	5,55	<5
37	6,77	5,27	79	4,67	<5
38	5,79	5,41	80	5,48	<5
39	7,17	4,95	81	6,45	5,09
40	8,20	6,39	82	6,90	5,63
41	5,24	<5	83	4,35	<5
42	7,22	~6,22	84	4,11	<5
43	5,47	<4,7	86	6,38	<5
45	7,08	~6,13	87	5,62	<5
47	6,16	<5	88	4,33	<5
48	6,84	~5,59	89	5,56	<5
49	6,92	~5,29	90	4,15	<5
50	7,35	5,82	91	5,91	<5
51	7,67	6,00	92	6,90	~5,86
52	7,99	~5,95	93	5,52	~5,61
53	7,54	6,05	94	<5	~7,3
54	5,81	<5	95b	<4	~7,34
55	6,51	5,21	95b	<5	7,05
56	6,73	~5	95a	<5	6,94
57	7,95	6,80	95a	<5	6,95
58	6,14	~5,16	96	6,20	7,69
59	7,35	5,62	99	6,76	6,69
60	7,54	5,94	101	<5	7,06
61	6,89	<5	101	6,92	7,08
62	6,30	<5	103	<5	6,46
65	7,25	6,02	104	<5	5,80
66	6,22	5,17	105	<5	5,18
67	5,73	~5,21	106	<5	4,71
68	6,64	~5,71	107	<5	6,90
71b	7,29	6,25	108	7,59	6,69
72	7,27	~5,45	109	5,65	<5
73b	6,68	5,61	110	5,91	<5
74	7,43	6,43	111	6,76	~5,26
74	7,45	~6,51	112	7,48	~5,75
75	4,40	<5	113	8,09	6,84
76	7,05	~5,65	114	7,47	~5,97
76	7,49	н. о.	115	7,63	~5,78
76	7,61	~5,97	116	6,82	5,53

045959

117	7,47	6,30	159	<5	<4,7
118	7,45	6,29	160	5,57	<4,7
119	6,81	~5,97	161	6,42	5,38
120	5,64	<5	162	5,42	<4,7
121	5,74	<5	163	8,07	6,90
122	7,60	6,18	164	<5	~5,19
123	7,65	6,79	165	6,06	<5
124	7,56	6,35	166	8,73	7,41
125	6,83	~6,06	166	8,80	7,92
126	7,76	7,35	166	9,20	7,87
127	7,21	~5,56	167	8,50	7,52
128	6,69	<5	167	8,80	7,68
129	<5	<4,7	168	7,58	6,69
130	<5	<4,7	168	7,76	~6,64
131	<5	<4,7	168	8,07	~6,7
132	5,81	<4,7	169	6,56	6,22
133	7,54	~5,98	170	7,37	~6,83
134	6,70	5,05	171	5,79	~5,39
135	6,21	~5,98	172	6,51	~6,04
136	7,30	~6,58	173	6,46	6,11
137	5,94	<5	174	6,30	~5,64
139	5,49	5,78	175	6,23	5,85
140	6,53	~5,52	176	5,95	5,22
141	<5	<5	177	6,72	6,34
142	5,71	<5	178	7,29	6,92
143	5,14	5,80	179	7,50	7,02
144	6,35	~6,03	180	7,99	6,57
145	<5	<5	181	7,71	7,18
146	5,40	5,33	182	7,81	6,30
147	6,73	6,22	183	7,65	~6,62
148	5,90	<5	184	7,17	~5,83
150	<5	<5	185	7,60	6,23
151	5,26	~5,21	186	7,87	6,21
152	5,53	5,39	187	7,20	5,77
154	<5	<5	188	6,43	6,15
155	5,60	<5	189	<5	н. о.
156	7,58	5,98	191	5,04	<5
157	<5	<4,7	192	7,16	7,08

193	6,73	6,33
194	6,37	~5,25
195	6,27	<5
196	5,94	5,49
197	5,19	<5
198	6,36	~5,96
199	6,05	5,73
200	5,32	<5
201	6,34	~4,99
202	5,70	~5,33
203	6,68	6,18
204	6,43	5,86
205	5,79	5,15
206	8,29	7,19
207	8,30	7,28
208	7,12	6,31
270	5,33	<5
270	5,37	<5
270	5,46	<5

Примеры композиций.

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

Типичными примерами рецептур для состава по настоящему изобретению являются следующие.

1. Таблетки:

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

2. Суспензия.

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

3. Инъекционная форма.

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

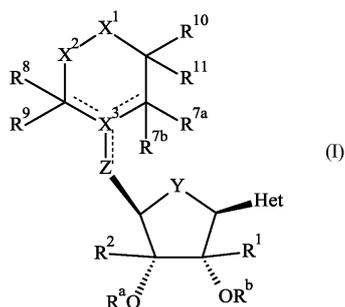
4. Мазь:

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

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



- где R^1 представляет собой водород или CH_3 ;
 R^2 представляет собой водород;
 R^a представляет собой водород или $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкил;
 R^b представляет собой водород или $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкил;
 Y представляет собой $-\text{O}-$ или $-\text{CH}_2-$;
 R^{7a} представляет собой водород;
 R^{7b} представляет собой водород или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;
 X^1 представляет собой ковалентную связь или $-\text{O}-$;
 X^2 представляет собой ковалентную связь, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CF}_2-$;
 при условии, что X^2 представляет собой ковалентную связь или $-\text{CH}_2-$, если X^1 представляет собой $-\text{O}-$;
 X^3 представляет собой N ; или в случае, если одна из пунктирных линий представляет собой дополнительную связь, X^3 представляет собой C ;
 каждый из R^8 и R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена;
 каждый из R^9 и R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-\text{NH}_2$ и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним $-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$;
 или R^8 и R^9 связаны вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, содержащего один или два атома N ; при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или двум атомам N в кольце заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкила; Het^{1a} ; C_{3-6} циклоалкила; $-\text{C}_{1-4}$ алкил- $\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$; C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-\text{OC}_{1-4}$ алкила, циано, C_{3-6} циклоалкила, Ag^{1a} , $-\text{O}-\text{Ag}^{1a}$ и Het^{2a} ;
 или R^{10} и R^{11} связаны вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, содержащего один или два атома N и необязательно один атом кислорода; при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода в кольце одним или несколькими заместителями галогена; и при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или двум атомам N в кольце заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним Ag^{1b} ;
 Z представляет собой $-\text{CH}_2-$ или $-\text{C}(=\text{O})-$; и в случае, если X^3 представляет собой C , Z также может представлять собой $=\text{CH}-$;
 пунктирные линии, присоединенные к X^3 , представляют собой необязательные связи, которые могут присутствовать, если X^3 представляет собой атом углерода, при условии, что максимум одна из пунктирных линий представляет собой необязательную связь;
 в случае, если одна из пунктирных линий, присоединенных к X^3 , представляет собой дополнительную связь, X^3 представляет собой C и (i) R^{7a} отсутствует, или (ii) R^8 отсутствует, или (iii) Z представляет собой $=\text{CH}-$;
 каждый из R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; или R^{9a} и R^{9b} связаны вместе с образованием вместе с общим атомом азота, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, который необязательно содержит один атом кислорода;
 каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;
 Het^{1a} присоединен к остальной части молекулы формулы (I) посредством любого доступного атома углерода в кольце;
 Het^{1a} представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл, содержащий один или

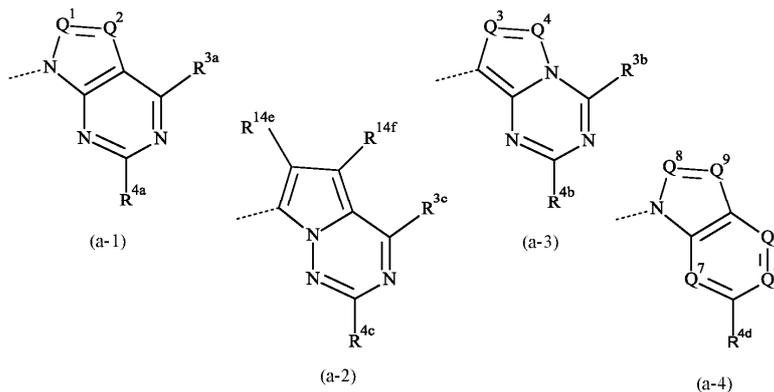
два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O;

каждый из Ar^{1a} и Ar^{1b} независимо представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями галогена;

Het^{2a} представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный моноциклический ароматический или неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, причем каждый независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; или конденсированный 8-, 9-, 10- или 11-членный бициклический ароматический или неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, причем каждый независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; при этом указанный моноциклический гетероцикл или указанный конденсированный бициклический гетероцикл необязательно являются замещенными одним или несколькими заместителями C₁₋₄алкила;

p равняется 1 или 2;

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



где каждый из R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и $-NR^{12a}R^{12b}$,

каждый из R^{12a} и R^{12b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₃₋₆циклоалкила, C₁₋₄алкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним фенилом, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями галогена;

каждый из R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} и R^{4d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила;

R^{4f} представляет собой водород;

Q^1 представляет собой CR^{14a},

Q^2 представляет собой N или CR^{14b};

Q^3 представляет собой CR^{14c};

Q^4 представляет собой N;

Q^8 представляет собой CR^{14g};

Q^9 представляет собой CR^{14h};

Q^5 представляет собой CR^{3d};

Q^6 представляет собой N; и

Q^7 представляет собой CR^{4f};

каждый из R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} , R^{14e} и R^{14f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R^{14g} и R^{14h} представляют собой водород;

при условии, что R^{10} и R^{11} могут быть не связаны вместе, если R^8 и R^9 связаны вместе;

и при этом по меньшей мере один из R^8 , R^9 , R^{10} и R^{11} содержит атом азота;

или его фармацевтически приемлемая соль присоединения или сольват.

2. Соединение по п.1, где Net представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из (a-1), (a-2) и (a-3).

3. Соединение по п.2, где

R^1 представляет собой водород;

Y представляет собой -O- или -CH₂-;

R^{7b} представляет собой водород или C₁₋₄алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

X^2 представляет собой ковалентную связь, -CH₂-, -CF₂CH₂- или -CH₂CF₂-;

при условии, что X^2 представляет собой ковалентную связь или -CH₂-, если X^1 представляет собой -O-;

X^3 представляет собой N; или в случае, если одна из пунктирных линий представляет собой дополнительную связь, X^3 представляет собой C;

каждый из R^8 и R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из R^9 и R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-NH_2$ и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним $-NR^{9a}R^{9b}$;

или R^8 и R^9 связаны вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, содержащего один или два атома N; при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или двум атомам N в кольце заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, Net^{1a} , C_{3-6} циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- $C(=O)-NR^{5a}R^{5b}$, C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OC_{1-4}$ алкила, циано, C_{3-6} циклоалкила, Ar^{1a} , $-O-Ar^{1a}$ и Net^{2a} ;

или R^{10} и R^{11} связаны вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, содержащего один или два атома N и необязательно один атом кислорода; при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода в кольце одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом галогена; и при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по одному или двум атомам N в кольце заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним Ar^{1b} ;

Z представляет собой $-CH_2-$ или $-C(=O)-$; и в случае, если X^3 представляет собой C, Z может также представлять собой $=CH-$;

пунктирные линии, присоединенные к X^3 , представляют собой необязательные связи, которые могут присутствовать, если X^3 представляет собой атом углерода, при условии, что максимум одна из пунктирных линий представляет собой необязательную связь;

в случае, если одна из пунктирных линий, присоединенных к X^3 , представляет собой дополнительную связь, X^3 представляет собой C и (i) R^{7a} отсутствует, или (ii) R^8 отсутствует, или (iii) Z представляет собой $=CH-$;

Net^{1a} присоединен к остальной части молекулы формулы (I) посредством любого доступного атома углерода в кольце;

Net^{1a} представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O;

каждый из Ar^{1a} и Ar^{1b} независимо представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом галогена;

Net^{2a} представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный моноциклический ароматический или неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, причем каждый независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и N; или конденсированный 8-, 9-, 10- или 11-членный бициклический ароматический или неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, причем каждый независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и N; при этом указанный моноциклический гетероцикл или указанный конденсированный бициклический гетероцикл необязательно являются замещенными одним или несколькими заместителями, представляющими собой C_{1-4} алкил;

каждый из R^{3a} , R^{3b} и R^{3c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и $-NR^{12a}R^{12b}$;

каждый из R^{12a} и R^{12b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним фенилом, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом галогена;

каждый из R^{4a} , R^{4b} и R^{4c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

Q^1 представляет собой CR^{14a} ;

Q^2 представляет собой N или CR^{14b} ;

Q^3 представляет собой CR^{14c} ;

Q^4 представляет собой N;

каждый из R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} , R^{14e} и R^{14f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

при условии, что R^{10} и R^{11} могут быть не связаны вместе, если R^8 и R^9 связаны вместе;

и при этом по меньшей мере один из R^8 , R^9 , R^{10} и R^{11} содержит атом азота.

4. Соединение по п.2, где

R^1 представляет собой водород;

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

R^{7b} представляет собой водород;

X^2 представляет собой ковалентную связь или $-CH_2-$;

X^3 представляет собой N; или в случае, если одна из пунктирных линий представляет собой дополнительную связь, X^3 представляет собой C;

каждый из R^8 и R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

каждый из R^9 и R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

или R^8 и R^9 связаны вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, содержащего один атом N; при этом

указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероциклil необязательно замещен по одному атому N в кольце C₁₋₆алкилом;

или R¹⁰ и R¹¹ связаны вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного гетероцикла, содержащего один атом N; при этом указанный 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероциклil необязательно замещен по одному атому N в кольце C₁₋₆алкилом;

при условии, что R¹⁰ и R¹¹ или R⁸ и R⁹ связаны вместе;

Z представляет собой -CH₂-; и в случае, если X³ представляет собой C, Z может также представлять собой =CH-;

пунктирные линии, присоединенные к X³, представляют собой необязательные связи, которые могут присутствовать, если X³ представляет собой атом углерода, при условии, что максимум одна из пунктирных линий представляет собой необязательную связь;

в случае, если одна из пунктирных линий, присоединенных к X³, представляет собой дополнительную связь, X³ представляет собой C и (i) R^{7a} отсутствует, или (ii) R⁸ отсутствует, или (iii) Z представляет собой =CH-;

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

R^{3a} и R^{3c} представляют собой NH₂;

R^{4a} и R^{4c} представляют собой водород;

Q¹ представляет собой CR^{14a};

Q² представляет собой CR^{14b};

каждый из R^{14a}, R^{14b}, R^{14c} и R^{14f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где R^a и R^b представляют собой -C(=O)-C₁₋₄алкил.

6. Соединение по любому из пп.1-4, где R^a и R^b представляют собой водород.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где R¹ и R² представляют собой водород.

8. Соединение по любому из пп.1-7, где X³ представляет собой C.

9. Соединение по любому из пп.1-7, где X³ представляет собой N.

10. Соединение по любому из пп.1-9, где Нет представляет собой бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему формулы (a-1).

11. Соединение по п.10, где R^{3a} представляет собой -NR^{12a}R^{12b}; и R^{12a} и R^{12b} представляют собой водород.

12. Соединение по любому из пп.1-11, где R¹⁰ и R¹¹ или R⁸ и R⁹ связаны вместе.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и, в качестве активного ингредиента, терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-12.

14. Применение соединения по любому из пп.1-12 в качестве лекарственного препарата, ингибирующего PRMT5.

