

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046212**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.02.16

(21) Номер заявки
201991448

(22) Дата подачи заявки
2017.12.14

(51) Int. Cl. **C07D 495/04** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **АЗЕПАНОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕНИН–MLL**

(31) **62/434,549; 17150502.7**

(32) **2016.12.15; 2017.01.06**

(33) **US; EP**

(43) **2019.12.30**

(86) **PCT/EP2017/082826**

(87) **WO 2018/109088 2018.06.21**

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

(72) Изобретатель:
**Анжибо Патрик Рене (FR), Панде
Винет, Херкерт Барбара (BE), Кроски
Дэниел Джейсон (US), Керолль
Оливье Алексис Жорж (FR), Патрик
Аарон Натаниэль (US), Пилатт
Изабель Ноэльль Констанс (FR)**

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

(56) **WO-A1-2011029054
WO-A1-2014164543
WO-A1-2015191701
WO-A1-2016081732**

(57) Изобретение относится к фармацевтическим средствам, пригодным для терапии и/или профилактики у млекопитающего и, в частности, к азепановым соединениям, фармацевтической композиции, содержащей такие соединения, и к их применению в качестве ингибиторов белок-белковых взаимодействий менин-MLL, пригодных для лечения заболеваний, таких как рак, миелодиспластический синдром (MDS) и диабет.

B1

046212

**046212
B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим средствам, пригодным для терапии и/или профилактики у млекопитающего и, в частности, к азепановым соединениям, фармацевтической композиции, содержащей такие соединения, и к их применению в качестве ингибиторов белок-белковых взаимодействий менин-MLL, пригодных для лечения заболеваний, таких как рак, миелодиспластический синдром (MDS) и диабет.

Уровень техники изобретения

Хромосомные перегруппировки, влияющие на ген, ассоциированный с лейкозом смешанного происхождения (MLL; MLL1; KMT2A), приводят в результате к агрессивным видам острого лейкоза среди всех возрастных групп, и все еще представляют собой практически неизлечимые заболевания, что подчеркивает срочную необходимость в новых терапевтических подходах. Виды острого лейкоза, предусматривающие такие хромосомные транслокации MLL, представляют собой лимфоидное, миелоидное или бифенотипное заболевание и составляют от 5 до 10% видов острого лейкоза у взрослых людей и примерно 70% у детей (Marschalek, Br J Haematol 2011. 152(2), 141-54; Tomizawa et al., *Pediatr Blood Cancer* 2007. 49(2), 127-32).

MLL представляет собой гистон-метилтрансферазу, которая метилирует гистон H3 по лизину 4 (H3K4) и выполняет функции в мультибелковых комплексах. Применение индуцибельных аллелей с потерей функции Mll1 продемонстрировало, что Mll1 играет важную роль в поддержании гемопоэтических стволовых клеток (HSC) и развитии В-клеток, хотя его гистон-метилтрансферазная активность является не существенной для кроветворения (Mishra et al., *Cell Rep* 2011. 7(4), 1239-47).

На сегодняшний день сообщалось о слиянии MLL с более 60 различными партнерами, и оно было ассоциировано с образованием/прогрессированием лейкоза (Meyer et al., *Leukemia* 2013. 27, 2165-2176). Интересно, что домен SET (Su(var)3-9, энхансер zeste и trithorax) MLL не сохраняется в химерных белках, но заменяется партнером по слиянию (Thiel et al., *Bioessays* 2012. 34, 771-80). Рекрутирование ферментов, модифицирующих хроматин, таких как Dot1L и/или комплекс pTEFb, партнером по слиянию приводит к усиленной транскрипции и транскрипционной элонгации генов-мишеней MLL, в том числе генов HOXA (например, HOXA9) и кофактора HOX MEIS1, как наиболее значимых. Аберрантная экспрессия данных генов, в свою очередь, блокирует дифференциацию гемопоэтических клеток и усиливает пролиферацию.

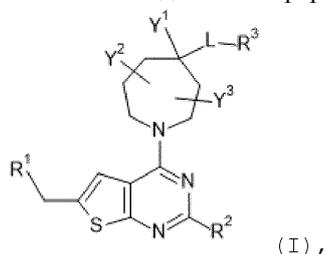
Менин, который кодируется геном, ассоциированным с множественной эндокринной неоплазией 1 типа (MEN1), экспрессируется повсеместно и преимущественно локализуется в ядре. Было показано, что он взаимодействует с многочисленными белками и, следовательно, вовлекается во множество клеточных процессов. Наиболее изученной функцией менина является его роль в качестве онкогенного кофактора белков слияния на основе MLL. Менин взаимодействует с двумя мотивами в N-концевом фрагменте MLL, который сохраняется во всех белках слияния, MBM1 (связывающий менин мотив 1) и MBM2 (Thiel et al., *Bioessays* 2012. 34, 771-80). Взаимодействие менин-MLL приводит к образованию новой поверхности взаимодействия для фактора роста эпителия хрусталика глаза (LEDGF). Хотя MLL непосредственно связывается с LEDGF, присутствие менина является обязательным для стабильного взаимодействия между MLL и LEDGF и ген-специфичного рекрутирования на хроматин комплекса MLL посредством домена PWWP LEDGF (Cermakova et al., *Cancer Res* 2014. 15, 5139-51; Yokoyama & Cleary, *Cancer Cell* 2008. 8, 36-46). Кроме того, многочисленные генетические исследования показали, что менин явно необходим для онкогенной трансформации с помощью белков слияния на основе MLL, что указывает на взаимодействие менин-MLL как на привлекательную терапевтическую мишень. Например, условная делеция Men1 предупреждает лейкомогенез в клетках-предшественниках костного мозга, эктопически экспрессирующих продукты слияния MLL (Chen et al., *Proc Natl Acad Sci* 2006. 103, 1018-23). Подобным образом, генетическое нарушение взаимодействия менин-продукт слияния MLL посредством мутаций с потерей функции подавляет онкогенные свойства белков слияния на основе MLL, блокирует развитие лейкоза *in vivo* и снимает блок дифференциации MLL-трансформированных лейкозных бластных клеток. Данные исследования также показали, что менин необходим для поддержания экспрессии гена HOX с помощью белков слияния на основе MLL (Yokoyama et al., *Cell* 2005. 123, 207-18). Кроме того, были разработаны низкомолекулярные ингибиторы взаимодействия менин-MLL, демонстрирующие, что данное белок-белковое взаимодействие является применимым в качестве мишени лекарственного средства, а также была продемонстрирована эффективность в доклинических моделях AML (Borkin et al., *Cancer Cell* 2015. 27, 589-602; Cierpicki and Grembecka, *Future Med Chem* 2014. 6, 447-462). Вместе с наблюдением, что менин не является необходимым кофактором MLL1 во время нормального кроветворения (Li et al., *Blood* 2013. 122, 2039-2046), такие данные обосновывают нарушение взаимодействия менин-MLL как перспективный новый терапевтический подход для лечения лейкоза с перестройкой MLL и других видов рака с активным профилем экспрессии гена HOX/MEIS1. Например, внутренняя частичная tandemная дупликация (PTD) в 5'-области гена MLL представляет собой другую основную aberrацию, которую обнаруживают преимущественно *de novo* и при вторичном AML, а также миелодиспластических синдромах. Хотя молекулярный механизм и биологическая функция MLL-PTD недостаточно хорошо понятны, новые терапевтические стратегии целенаправленного воздействия, влияющие на взаимодействие менин-

MLL также могут оказаться эффективными в лечении связанных с MLL-PTD видов лейкоза. Кроме того, было показано, что кастрационно-резистентный рак предстательной железы зависит от взаимодействия менин-MLL (Malik et al., Nat Med 2015. 21, 344-52).

В нескольких литературных источниках описаны ингибиторы, целенаправленно воздействующие на взаимодействие менин-MLL: в WO 2011029054, J Med Chem 2016, 59, 892-913 описано получение производных тиенопиримидина и бензодиазепина; в WO 2014164543 описаны производные тиенопиримидина и тиенопиридина; в Nature Chemical Biology March 2012, 8, 277-284 и Ren, J.; et al. Bioorg Med Chem Lett (2016), 26(18), 4472-4476 описаны производные тиенопиримидина; в J Med Chem 2014, 57, 1543-1556 описаны производные гидрокси- и аминотетрагидропиридина; в Future Med Chem 2014, 6, 447-462 рассмотрены низкомолекулярные и пептидомиметические соединения; в WO 2016/195776 описаны производные фуро[2,3-d]пиримидина, 9H-пурина, [1,3]оксазоло[5,4-d]пиримидина, [1,3]оксазоло[4,5-d]пиримидина, [1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидина, тиено[2,3-b]пиридина и тиено[2,3-d]пиримидина; и в WO 2016/197027 описаны производные 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидина, пиридо[2,3-d]пиримидина и хинолина. В WO 2017112768 описаны ингибиторы взаимодействия менин-MLL. В WO 2017161002 описаны ингибиторы менин-MLL. В WO 2017161028 описаны ингибиторы менин-MLL.

Описание изобретения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I),



(I),

и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R^1 выбран из группы, состоящей из CH_3 , CH_2F , CHF_2 и CF_3 ;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и CH_3 ;

Y^1 выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы, необязательно замещенный заместителем, представляющим собой C_{1-4} алкил или циклопропил; и C_{1-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$, фенила, $-OR^{1Y}$ и $-NR^{2Y}R^{2YY}$;

где R^{1Y} выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$ и $-C(=O)NR^{1Y}R^{2Y}$; C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{3Y}$ и $-NR^{1Y}R^{2Y}$; и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

каждый из R^{2Y} и R^{2YY} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой $-C(=O)NR^{1Y}R^{2Y}$;

C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{3Y}$ и $-NR^{1Y}R^{2Y}$; и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

каждый из Y^2 и Y^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода; OH ; NH_2 ; $-C(=O)NR^{1Y}R^{2Y}$; C_{1-6} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$, $-OR^{3Y}$ и $-NR^{4Y}R^{4YY}$; при условии, что если как Y^2 , так и Y^3 являются заместителями при одном и том же атоме углерода и один из Y^2 или Y^3 представляет собой OH или NH_2 , то другой Y^3 или Y^2 представляет собой H , C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкил, замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора и $-CN$, или C_{2-4} алкил, замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{3Y}$ и $-NR^{4Y}R^{4YY}$; где

R^{3Y} выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$ и $-C(=O)NR^{4Y}R^{5Y}$; C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{6Y}$ и $-NR^{4Y}R^{5Y}$; и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

каждый из R^{4Y} и R^{4YY} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$ и $-C(=O)NR^{1Y}R^{2Y}$; C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{6Y}$ и $-NR^{4Y}R^{5Y}$; и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы; где

каждый из R^{1Y} , R^{2Y} , R^{3Y} , R^{4Y} , R^{5Y} и R^{6Y} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы; и

--L-R³ выбран из (a), (b), (c), (d), (e) или (f):

(a) --L-R³ представляет собой -NHR^{1A}, где R^{1A} выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора; и C₂₋₆алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR^{1a} и -NR^{2a}R^{2aa}, где каждый из R^{1a}, R^{2a} и R^{2aa} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄алкила и циклопропила; при условии, что если R^{1A} представляет собой водород, то Y¹ не является водородом; или

(b) L выбран из группы, состоящей из -O-, -O-CR^{1B}R^{1BB}-, -N(R^B)-, -N(R^B)-CR^{1B}R^{1BB}- и -(NR^B)-CHR^{1B}-CHR^{2B}-; и

R³ выбран из группы, состоящей из Ar; Het¹; Het² и 7-10-членной насыщенной спирокарбобициклической системы; где

R^B выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, фенила и -CN; и C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR^{1b} и -NR^{2b}R^{2bb}; где

каждый из R^{1b}, R^{2b} и R^{2bb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄алкила и циклопропила;

R^{1B} выбран из группы, состоящей из водорода; -C(=O)NR^{3B}R^{3BB};

C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, фенила, Het¹ и -CN; C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR^{4B} и -NR^{5B}R^{5BB}; и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы; и R^{1BB} выбран из группы, состоящей из водорода и метила; или R^{1B} и R^{1BB} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют связанный по С 4-7-членный неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

R^{2B} выбран из группы, состоящей из водорода; -OR^{6B}; -NR^{7B}R^{7BB}; -C(=O)NR^{8B}R^{8BB}; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -CN, -OR^{4B} и -NR^{5B}R^{5BB}; и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы; где

каждый из R^{3B}, R^{3BB}, R^{4B}, R^{5B}, R^{5BB}, R^{6B}, R^{7B}, R^{7BB}, R^{8B} и R^{8BB} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -CN и -C(=O)NR^{9B}R^{9BB}; и C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR^{10B} и -NR^{11B}R^{11BB}; где

каждый из R^{9B}, R^{9BB}, R^{10B}, R^{11B} и R^{11BB} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы; или

(c) --L-R³ выбран из группы, состоящей из -N(R^C)-CHR^{1C}-CO₂R^{2C}; -N(R^C)-CHR^{3C}-CONR^{4C}R^{4CC}; -N(R^C)-COR^{5C}; -N(R^C)-SO₂-NR^{6C}R^{6CC}; где

R^C выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, фенила и -CN; и C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR^{1c} и -NR^{2c}R^{2cc};

каждый из R^{1c} и R^{3c} выбран из группы, состоящей из водорода;

-C(=O)NR^{3c}R^{3cc}; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, фенила, Het¹ и -CN; C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR^{4c} и -NR^{5c}R^{5cc}; и

связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

каждый из R^{4c} и R^{6c} выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из NR^{6c}R^{6cc}, Ar и Het¹;

R^{2c} выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного Ar или Het¹; Ar; Het¹; Het² и 7-10-членной насыщенной спирокарбобициклической системы;

R^{5c} выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного -NR^{2c}R^{2cc}, Ar или Het¹; Ar; Het¹; Het² и 7-10-членной насыщенной спирокарбобициклической системы; где

каждый из R^{1c}, R^{2c}, R^{2cc}, R^{3c}, R^{3cc}, R^{4c}, R^{5c} и R^{5cc} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила; и

каждый из R^{6c} и R^{6cc} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -NHC₁₋₄алкила и циклопропила;

и каждый из R^{4cc} и R^{6cc} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного Ar или Het¹; Ar; Het¹; Het² и 7-10-членной насыщенной спирокарбобициклической системы; или R^{4c} и R^{4cc} или R^{6c} и R^{6cc} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют связанный по N Het²; или

(d) L выбран из -N(R^D)-CR^{1D}R^{1DD}- и -N(R^D)-CR^{1D}R^{1DD}-CR^{2D}R^{2DD}-; где

R^D выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем;

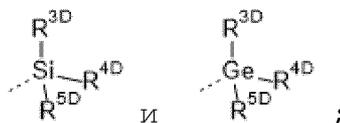
лем, выбранным из группы, состоящей из фтора и -CN; и C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из -OR^{1d} и

-NR^{2d}R^{2dd}, где

каждый из R^{1d}, R^{2d} и R^{2dd} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила;

каждый из R^{1D}, R^{1DD}, R^{2D} и R^{2DD} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила;

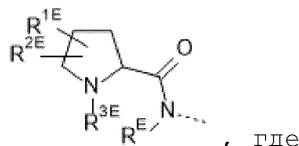
и



R³ выбран из группы, состоящей из

где каждый из R^{3D}, R^{4D} и R^{5D} независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой -OH, -OC₁₋₆алкил или -NH₂; или

(e) --L-R³ представляет собой



R^E выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила;

R^{1E} выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и C₁₋₄алкила; и

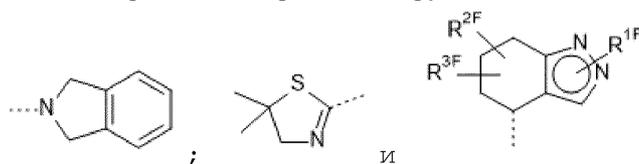
R^{2E} выбран из группы, состоящей из фтора, -OC₁₋₄алкила и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой атом фтора; или R^{1E} и R^{2E} связаны с одним и тем же атомом углерода и вместе образуют C₃₋₅циклоалкил или связанный по С 4-6-членный гетероцикл, содержащий атом кислорода; и

R^{3E} выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой атом фтора или -CN; и C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR^{4E} и -NR^{5E}R^{5EE}; где

каждый из R^{4E}, R^{5E} и R^{5EE} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -CN и -C(=O)NR^{6E}R^{6EE}; C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR^{7E} и -NR^{8E}R^{8EE}, и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы; где

каждый из R^{6E}, R^{6EE}, R^{7E}, R^{8E} и R^{8EE} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила; или

(f) --L-R³ представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из



где R^{1F} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄алкила и -C₂₋₄алкил-NR^fR^{ff}; и

каждый из R^{2F} и R^{3F} независимо выбран из водорода и C₁₋₄алкила;

где каждый из R^f и R^{ff} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила;

и где

Ag представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OR⁴, -NR⁵R⁵, -C(=O)NR⁵R⁵ и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -CN, -OR⁶, -NR⁷R⁷ и -C(=O)NR⁸R⁸;

Net¹ представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиримидинила, пиазинила, пиридазинила, фуридила, тиенила, пирролила, пиразолила, имидазолила, 4- или 5-тиазолила, изотиазолила и изоксазолила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OR⁴, -NR⁵R⁵ и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -CN, -OR⁶, -NR⁷R⁷ и -C(=O)NR⁸R⁸; и

Net² представляет собой неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OR⁴, -NR⁵R⁵ и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -CN, -OR⁶, -NR⁷R⁷ и -C(=O)NR⁸R⁸; где

каждый из R⁴, R⁵, R⁵, R⁶, R⁷, R⁷, R⁸ и R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора и -C(=O)NR⁹R⁹; и C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR¹⁰ и -

NR¹¹R^{11'}; где

каждый из R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R¹¹ и R^{11'} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

Кроме того, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения в качестве лекарственного препарата и к соединению формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения в лечении или предупреждении рака, миелодиспластического синдрома (MDS) и диабета.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения в лечении или в предупреждении рака.

В конкретном варианте осуществления указанный рак выбран из видов лейкоза, миеломы или рака, представляющего собой солидную опухоль (например, рака предстательной железы, рака легкого, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака толстой кишки, рак печени, меланомы и глиобластомы и т.д.). В некоторых вариантах осуществления виды лейкоза включают виды острого лейкоза, виды хронического лейкоза, виды миелоидного лейкоза, виды миелогенного лейкоза, виды лимфобластного лейкоза, виды лимфоцитарного лейкоза, виды острого миелогенного лейкоза (AML), виды хронического миелогенного лейкоза (CMML), виды острого лимфобластного лейкоза (ALL), виды хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), виды Т-клеточного пролимфоцитарного лейкоза (T-PLL), лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов, волосатоклеточный лейкоз (HCL), виды лейкоза с перестройкой MLL, виды лейкоза, ассоциированные с MLL-PTD, виды лейкоза с амплификацией MLL, виды MLL-положительного лейкоза, виды лейкоза, характеризующиеся профилями экспрессии генов HOX/MEIS1 и т.д.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в комбинации с дополнительным фармацевтическим средством для применения в лечении или предупреждении рака, миелодиспластического синдрома (MDS) и диабета.

Дополнительно, настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением, который характеризуется тем, что фармацевтически приемлемый носитель тщательно перемешивают с терапевтически эффективным количеством соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Настоящее изобретение также относится к продукту, содержащему соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль или сольват и дополнительное фармацевтическое средство, в виде объединенного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении или предупреждении рака, миелодиспластического синдрома (MDS) и диабета.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения заболевания, обусловленного пролиферацией клеток, у теплокровного животного, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, определенных в данном документе, или фармацевтической композиции или комбинации, определенных в данном документе.

Подробное описание изобретения

Термины "галогено" или "галоген", применяемые в данном документе, означают фтор, хлор, бром и йод.

Приставка "C_{x-y}" (где x и y представляют собой целые числа), применяемая в данном документе, относится к числу атомов углерода в данной группе. Таким образом, C₁₋₆алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода и т.д.

Термин "C₁₋₄алкил", применяемый в данном документе в качестве группы или части группы, означает насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил и т.п.

Термин "C₂₋₄алкил", применяемый в данном документе в качестве группы или части группы, означает насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 2 до 4 атомов углерода, такой как этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил и т.п.

Термин "C₁₋₆алкил", применяемый в данном документе в качестве группы или части группы, означает насыщенный углеводородный радикал с прямой 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.

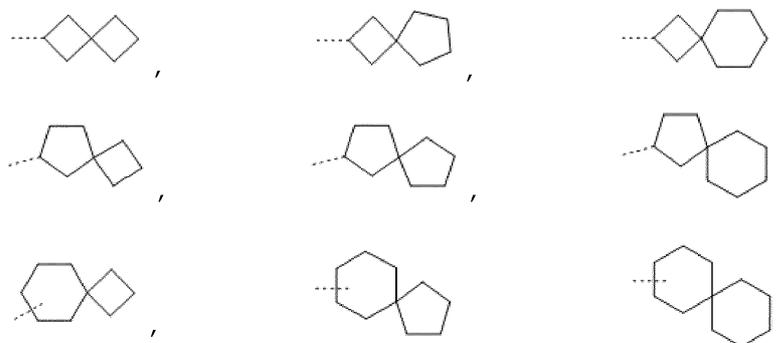
Термин "C₂₋₆алкил", применяемый в данном документе в качестве группы или части группы, означает насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 2 до 6 атомов углерода, такой как группы, определенные для C₂₋₄алкила, и н-пентил, н-гексил, 2-метилбутил и

т.п.

Специалисту в данной области техники будет очевидно, что $S(=O)_2$, (SO_2) или SO_2 представляют собой сульфонильный фрагмент.

Специалисту в данной области техники будет очевидно, что CO или $C(=O)$ представляют собой карбонильный фрагмент.

Применяемое в данном документе выражение "спиробициклические" системы означает циклические системы, где два цикла соединены при одном атоме. Примеры 7-10-членных насыщенных спиробициклических систем включают без ограничения



и т.п.

В целом, во всех случаях применения в настоящем изобретении термин "замещенный" предназначен для обозначения, если не указано иное или четко не следует из контекста, что один или несколько атомов водорода, в частности, от 1 до 4 атомов водорода, более конкретно от 1 до 3 атомов водорода, предпочтительно 1 или 2 атома водорода, более предпочтительно 1 атом водорода, на атоме или радикале, обозначенном выражением с применением "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 до пригодной степени чистоты из реакционной смеси.

Комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в случае, если такие комбинации приводят в результате к получению химически стабильных соединений. Подразумевается, что "стабильное соединение" означает соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение до пригодной степени чистоты из реакционной смеси.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что если атом или радикал замещен "заместителем", то подразумевается, что указанные атом или радикал замещены одним заместителем, выбранным из указанной группы.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что термин "необязательно замещенный" означает, что атом или радикал, обозначенные с использованием выражения "необязательно замещенный", могут быть замещены или не замещены (это означает соответственно замещенный или незамещенный).

Специалисту в данной области техники будет очевидно, что если, например, L представляет собой $N(R^B)-CR^{1B}R^{1BB}$ в варианте (b) $-L-R^3$, то это означает, что атом азота, замещенный R^B , присоединен к азепановому кольцу. Это аналогично для других определений L , таких как, например, $-O-CR^{1B}R^{1BB}$ (кислород присоединен к азепановому кольцу), $-(NR^B)-CHR^{1B}-CHR^{2B}$ (атом азота, замещенный R^B , присоединен к азепановому кольцу), $-N(R^D)-CR^{1D}R^{1DD}$ (атом азота, замещенный R^D , присоединен к азепановому кольцу), $-N(R^D)-CR^{1D}R^{1DD}-CR^{2D}R^{2DD}$ (атом азота, замещенный R^D , присоединен к азепановому кольцу) или другие подобные определения L в объеме настоящего изобретения.

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

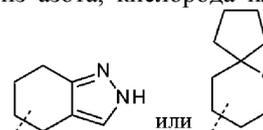
Специалисту в данной области техники будет очевидно, что, если не указано иное или четко не следует из контекста, заместитель при гетероциклической группе может заменять любой атом водорода при атоме углерода кольца или при гетероатоме кольца (например, водород при атоме азота можно заменять заместителем).

В контексте настоящего изобретения "насыщенный" означает "полностью насыщенный", если не указано иное.

"Неароматическая группа" охватывает ненасыщенные кольцевые системы не ароматического характера, частично насыщенные и полностью насыщенные карбоциклические и гетероциклические кольцевые системы. Термин "частично насыщенный" относится к кольцам, где кольцевая(кольцевые) структура(структуры) содержит(содержат) по меньшей мере одну кратную связь, например, связь $C=C$, $N=C$. Термин "полностью насыщенный" относится к кольцам, где кратные связи между атомами кольца отсутствуют. Таким образом, "неароматический гетероцикл" представляет собой неароматическую моноциклическую или бициклическую систему, если не указано иное, содержащую, например, 3-12 членов

кольца, в более типичном случае 5-10 членов кольца. Примерами моноциклических групп являются группы, содержащие 4-7 членов кольца, в более типичном случае 5 или 6 членов кольца. Примерами бициклических групп являются группы, содержащие 8-12, в более типичном случае 9 или 10 членов кольца.

Неограничивающие примеры моноциклических гетероциклических систем, содержащих по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода или серы (N, O, S), включают без ограничения 4-7-членные гетероциклические системы, такие как азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, пиранил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил и тетрагидро-2Н-тиопиранил-1,1-диоксид, в частности азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, пиранил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, морфолинил и тиоморфолинил. Неограничивающие примеры бициклических гетероциклических систем, содержащих по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода или серы (N, O, S),



включают без ограничения октагидро-1Н-индолил, индолинил,

Если не указано иное, каждый может быть связан с остальной частью молекулы формулы (I) посредством любого доступного атома углерода в кольце (связанный с C) или атома азота (связанный с N), и необязательно они могут быть замещены, если возможно, по атомам углерода и/или азота в соответствии с вариантами осуществления.

Термин "связанный по C 4-7-членный гетероциклический, содержащий по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы", применяемый в данном документе отдельно или в качестве части другой группы, означает насыщенный циклический углеводородный радикал, содержащий по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы, который содержит от 4 до 7 членов кольца, как определено выше, связанный посредством доступного атома углерода. Будет очевидно, что аналогичный термин "связанный по C 4-6-членный гетероциклический, содержащий атом кислорода", применяемый в данном документе отдельно или в качестве части другой группы, означает насыщенный циклический углеводородный радикал, содержащий один атом кислорода, который содержит от 4 до 6 членов кольца, как определено выше, связанный посредством доступного атома углерода (такого как, например, оксетанил, тетрагидрофуранил и тетрагидропиранил).

Во всех случаях, когда заместители представлены химической структурой, "---" означает связь для присоединения к остатку молекулы формулы (I).

Линии (такие как "---"), проведенные к кольцевым системам, указывают на то, что связь может быть присоединена к любому из подходящих атомов кольца.

Net¹ и Net² могут быть присоединены к остальной части молекулы формулы (I) посредством любого доступного атома углерода или азота в кольце, при необходимости, если не указано иное.

Будет очевидно, что насыщенный циклический фрагмент, если возможно, может содержать заместители при атомах как углерода, так и азота, если не указано иное или четко не следует из контекста.

Если какая-либо переменная встречается более одного раза в любой составной части, то каждая определяется независимо.

Если какая-либо переменная встречается более одного раза в любой формуле (например, формуле (I)), то каждая определяется независимо.

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

Термин "терапевтически эффективное количество", применяемый 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, который 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", применяемый 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 термины "соединение (соединения) по (настоящему) изобретению" или "соединение (соединения) в соответствии с (настоящим) изобретением", применяемые в данном документе, включают соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Любая химическая формула, применяемая в данном документе, связи в которой показаны только в виде сплошных линий, а не в виде сплошных клиновидных или пунктирных клиновидных связей, или

иным образом показанная как имеющая конкретную конфигурацию (например, R, S) возле одного или нескольких атомов, предусматривает каждый возможный стереоизомер или смесь двух или более стереоизомеров.

Выше и ниже в данном документе подразумевается, что термин "соединение (соединения) формулы (I)" включает его (их) таутомеры и его (их) стереоизомерные формы.

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

Настоящее изобретение включает все стереоизомеры соединений по настоящему изобретению либо в виде чистого стереоизомера, либо в виде смеси двух или более стереоизомеров.

Энанτιомеры 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 представляют собой энантиомеры, т.е. они не соотносятся как зеркальные отображения. Если соединение содержит двойную связь, то заместители могут находиться в E- или Z-конфигурации.

Заместители при двухвалентных циклических насыщенных или 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, в 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 в соответствии с системой Кана-Ингольда-Прелога. Конфигурацию при асимметрическом атоме определяют либо как R, либо как S. Выделенные стереоизомеры, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут обозначаться как (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскость поляризации света. Например, выделенные энантиомеры, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут обозначаться как (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскость поляризации света.

Если идентифицирован конкретный стереоизомер, это означает, что указанный 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.

Некоторые соединения в соответствии с формулой (I) также могут существовать в их таутомерной форме. Предполагается, что такие формы, ввиду того, что они могут существовать, хотя явно и не показаны в вышеприведенной формуле (I), включены в объем настоящего изобретения. Из этого следует, что одно соединение может существовать как в стереоизомерной, так и в таутомерной форме.

Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислоты и соли присоединения основания. Такие соли можно получать с помощью традиционных способов, например, при реакции формы свободной кислоты или свободного основания с одним или несколькими эквивалентами соответствующего основания или кислоты, 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 получать путем обмена противоиона соединения по настоящему изобретению в форме соли с другим противоионом, например, с применением подходящей ионообменной смолы.

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

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

сульфоная, бензолсульфоная, п-толуолсульфоная, цикламовая, салициловая, п-аминосалициловая, палмовая и подобные кислоты. И наоборот, указанные формы солей можно превращать путем обработки соответствующим основанием в форму свободного основания.

Соединения формулы (I) и их сольваты, содержащие кислотный протон, также можно превращать в формы их нетоксичных солей с металлами или аминами 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, цезия, магния, кальция и т.п., соли с органическими основаниями, например, первичными, вторичными и третичными алифатическими и ароматическими аминами, такими как метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, четыре изомера бутиламина, диметиламин, диэтиламин, диэтанолламин, дипропиламин, диизопропиламин, ди-н-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, форму соли можно превращать путем обработки кислотой в форму свободной кислоты.

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

Соединения по настоящему изобретению, полученные в описанных ниже способах, можно синтезировать в виде 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 и сольватов включает жидкостную хроматографию с применением хиральной неподвижной фазы. Указанные чистые стереохимически изомерные формы также можно получать из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм соответствующих исходных веществ при условии, что реакция протекает стереоспецифически. Если необходим конкретный стереоизомер, то предпочтительно, чтобы указанное соединение синтезировали с помощью стереоспецифических способов получения. В данных способах будут преимущественно 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, как встречающиеся в природе, так и полученные синтетическим путем, как с природным изотопным составом, так и в изотопно-обогащенной форме. Иллюстративные изотопы, которые могут быть включены в соединения по 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) могут быть пригодными, например, в анализах распределения 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 обеспечивать определенные терапевтические преимущества вследствие более высокой метаболической стабильности (например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или уменьшение необходимой дозы) и, следовательно, могут быть предпочтительными в некоторых случаях. Таким образом, в конкретном варианте осуществления настоящего изобретения R^2 выбран из водорода или дейтерия, в частности дейтерия. Позитронно-активные изотопы, такие как ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F , пригодны для исследований с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Визуализация посредством ПЭТ при раке находит применение, помогая локализовать и идентифицировать опухоли, стадию заболевания и определять подходящее лечение. Раковые клетки человека сверхэкспрессируют множество рецепторов или белков, которые являются потенциальными молекулярными мишенями для конкретного заболевания. Меченные радиоактивным изотопом метки, которые связываются с высокой аффинностью и специфичностью с такими рецепторами или белками на опухолевых клетках, обладают большим потенциалом для диагностической визуализации и целенаправленной радионуклидной терапии (Charron, Carlie L. et al. *Tetrahedron Lett.* 2016, 57(37), 4119-4127). Дополнительно, мишень-специфические радиоактивные метки для ПЭТ можно применять в качестве биомаркеров для изучения и оценки патологии, например, посредством измерения экспрессии мишени и ответа на лечение (Austin R. et al. *Cancer Letters* (2016), doi:10.1016/j.canlet.2016.05.008).

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), определенным в данном документе, и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R^1 выбран из группы, состоящей из CH_3 , CH_2F , CHF_2 и CF_3 ;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и CH_3 ;

Y^1 выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} -алкила; связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы, необязательно замещенный заместителем, представляющим собой C_{1-4} -алкил или циклопропил; и C_{1-4} -алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-\text{CN}$, фенила, $-\text{OR}^{1Y}$ и $-\text{NR}^{2Y}\text{R}^{2YY}$; где каждый из R^{1Y} , R^{2Y} и R^{2YY} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} -алкила; каждый из Y^2 и Y^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} -алкила; и

$-\text{L}-\text{R}^3$ выбран из (a), (b), (c), (e) или (f):

(a) $-\text{L}-\text{R}^3$ представляет собой $-\text{NHR}^{1A}$, где R^{1A} выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} -алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора; и C_{2-6} -алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-\text{OR}^{1a}$ и $-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2aa}$, где каждый из R^{1a} , R^{2a} и R^{2aa} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} -алкила и циклопропила; или

(b) L выбран из группы, состоящей из $-\text{N}(\text{R}^B)-$, $-\text{N}(\text{R}^B)-\text{CR}^{1B}\text{R}^{1BB}$ -и $-(\text{NR}^B)-\text{CHR}^{1B}-\text{CHR}^{2B}-$; и R^3 выбран из группы, состоящей из Ar ; Het^1 и Het^2 ; где

R^B выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} -алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, фенила и $-\text{CN}$; и C_{2-4} -алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-\text{OR}^{1b}$ и $-\text{NR}^{2b}\text{R}^{2bb}$; где

каждый из R^{1b} , R^{2b} и R^{2bb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} -алкила и циклопропила;

R^{1B} выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} -алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, фенила, Het^1 и $-\text{CN}$; и C_{2-4} -алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-\text{OR}^{4B}$ и $-\text{NR}^{5B}\text{R}^{5BB}$; и R^{1BB} выбран из группы, состоящей из водорода и метила; или R^{1B} и R^{1BB} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют связанный по С 4-7-членный неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом азота или атом кислорода;

R^{2B} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} -алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{4B}$ и $-\text{NR}^{5B}\text{R}^{5BB}$; где

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

(c) $-\text{L}-\text{R}^3$ выбран из группы, состоящей из $-\text{N}(\text{R}^C)-\text{CHR}^{1C}-\text{CO}_2\text{R}^{2C}$; $-\text{N}(\text{R}^C)-\text{CHR}^{3C}-\text{CONR}^{4C}\text{R}^{4CC}$; $-\text{N}(\text{R}^C)-\text{COR}^{5C}$; $-\text{N}(\text{R}^C)-\text{SO}_2-\text{NR}^{6C}\text{R}^{6CC}$; где

R^C выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} -алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, фенила и $-\text{CN}$; и C_{2-4} -алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-\text{OR}^{1C}$ и $-\text{NR}^{2C}\text{R}^{2CC}$;

каждый из R^{1C} и R^{2C} выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} -алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, фенила, Het^1 и $-\text{CN}$; и C_{2-4} -алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-\text{OR}^{4C}$ и $-\text{NR}^{5C}\text{R}^{5CC}$;

каждый из R^{4C} и R^{6C} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} -алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $\text{NR}^{6C}\text{R}^{6CC}$, Ar и Het^1 ;

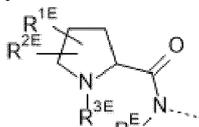
R^{2C} выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} -алкила, необязательно замещенного Ar или Het^1 ; Ar ; Het^1 и Het^2 ;

R^{5C} выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} -алкила, необязательно замещенного $-\text{NR}^{2C}\text{R}^{2CC}$, Ar или Het^1 ; Ar ; Het^1 и Het^2 ; где

каждый из R^{1C} , R^{2C} , R^{2CC} , R^{4C} , R^{5C} и R^{5CC} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} -алкила; и

каждый из R^{6C} и R^{6CC} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} -алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-\text{NH}_{\text{C}_{1-4}\text{алкила}}$ и циклопропила; и

каждый из R^{4CC} и R^{6CC} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} -алкила, необязательно замещенного Ar или Het^1 ; Ar ; Het^1 и Het^2 ; или R^{4C} и R^{4CC} или R^{6C} и R^{6CC} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют связанный по N Het^2 ; или



(e) $-\text{L}-\text{R}^3$ представляет собой

R^E выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} -алкила;

R^{1E} выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и C_{1-4} -алкила; и

R^{2E} выбран из группы, состоящей из фтора, $-\text{OC}_{1-4}\text{алкила}$ и C_{1-4} -алкила, необязательно замещенного

1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой атом фтора; или R^{1E} и R^{2E} связаны с одним и тем же атомом углерода и вместе образуют C_{3-5} -циклоалкил или связанный по С 4-6-членный гетероциклический, содержащий атом кислорода; и

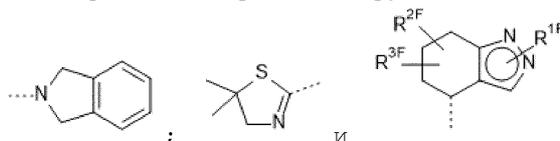
R^{3E} выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} -алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой атом фтора или $-CN$; и C_{2-4} -алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{4E}$ и $-NR^{5E}R^{5EE}$; где

каждый из R^{4E} , R^{5E} и R^{5EE} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} -алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$ и $-C(=O)NR^{6E}R^{6EE}$; C_{2-4} -алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{7E}$ и $-NR^{8E}R^{8EE}$; и

связанного по С 4-7-членного неароматического гетероциклического, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы; где

каждый из R^{6E} , R^{6EE} , R^{7E} , R^{8E} и R^{8EE} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} -алкила; или

(f) $-L-R^3$ представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из



где R^{1F} выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} -алкила и $-C_{2-4}$ -алкил- NR^{1F} ; и каждый из R^{2F} и R^{3F} независимо выбран из водорода и C_{1-4} -алкила, в частности водорода; где каждый из R^f и R^{ff} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} -алкила;

и где

Ag представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^4$, $-NR^5R^5$, $-C(=O)NR^5R^5$ и C_{1-4} -алкила;

Net¹ представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, пирролила, пиразолила, имидазолила и 4- или 5-тиазолила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-4} -алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$, $-OR^6$, $-NR^7R^7$ и $-C(=O)NR^8R^8$; и

Net² представляет собой неароматический гетероциклический, выбранный из азетидинила, пирролидинила и пиперидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^4$, $-NR^5R^5$ и C_{1-4} -алкила; где

каждый из R^4 , R^5 , R^5 , R^6 , R^7 , R^7 , R^8 и R^8 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} -алкила;

и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), определенным в данном документе, и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R^1 выбран из группы, состоящей из CH_3 , CH_2F , CHF_2 и CF_3 ;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и CH_3 ;

Y^1 выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} -алкила; связанного по С 4-7-членного неароматического гетероциклического, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы, необязательно замещенный заместителем, представляющим собой C_{1-4} -алкил или циклопропил; и C_{1-4} -алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$, фенила, $-OR^{1Y}$ и $-NR^{2Y}R^{2YY}$;

где R^{1Y} выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} -алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$ и

$-C(=O)NR^{1Y}R^{2Y}$; C_{2-4} -алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{3Y}$ и $-NR^{1Y}R^{2Y}$; и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероциклического, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

каждый из R^{2Y} и R^{2YY} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} -алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой $-C(=O)NR^{1Y}R^{2Y}$;

C_{2-4} -алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{3Y}$ и $-NR^{1Y}R^{2Y}$; и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероциклического, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

каждый из Y^2 и Y^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода; OH ; NH_2 ; $-C(=O)NR^{1Y}R^{2Y}$; C_{1-6} -алкила и C_{1-4} -алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$, $-OR^{3Y}$ и $-NR^{4Y}R^{4YY}$; при условии, что если как Y^2 , так и Y^3 являются заместителями при одном и том же атоме углерода и один из Y^2 или Y^3 представляет собой OH или NH_2 , то другой Y^3 или Y^2 представляет собой H , C_{1-6} -алкил, C_{1-4} -алкил, замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора и

-CN, или C₂₋₄алкил, замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR^{3Y} и -NR^{4Y}R^{4YY};
 где R^{3Y} выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -CN и -C(=O)NR^{4Y}R^{5Y}; C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR^{6Y} и -NR^{4Y}R^{5Y}; и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

каждый из R^{4Y} и R^{4YY} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -CN и -C(=O)NR^{1Y}R^{2Y}; C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR^{6Y} и -NR^{4Y}R^{5Y}; и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы; где

каждый из R^{1Y}, R^{2Y}, R^{3Y}, R^{4Y}, R^{5Y} и R^{6Y} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы; и

--L-R³ выбран из (a), (b), (c), (d) или (e):

(a) --L-R³ представляет собой -NHR^{1A}, где R^{1A} выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора; и C₂₋₆алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR^{1a} и -NR^{2a}R^{2aa}, где каждый из R^{1a}, R^{2a} и R^{2aa} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄алкила и циклопропила; при условии, что если R^{1A} представляет собой водород, то Y¹ не является водородом; или

(b) L выбран из группы, состоящей из -N(R^B)-, -N(R^B)-CR^{1B}R^{1BB}- и -(NR^B)-CHR^{1B}-CHR^{2B}-; и

R³ выбран из группы, состоящей из Ar; Het¹; Het² и 7-10-членной насыщенной спирокарбобиклической системы; где

R^B выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, фенила и -CN; и C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR^{1b} и -NR^{2b}R^{2bb}; где

каждый из R^{1b}, R^{2b} и R^{2bb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄алкила и циклопропила;

R^{1B} выбран из группы, состоящей из водорода; -C(=O)NR^{3B}R^{3BB};

C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, фенила, Het¹ и -CN; C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR^{4B} и -NR^{5B}R^{5BB}; и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы; и

R^{1BB} выбран из группы, состоящей из водорода и метила; или

R^{1B} и R^{1BB} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют связанный по С 4-7-членный неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

R^{2B} выбран из группы, состоящей из водорода; -OR^{6B}; -NR^{7B}R^{7BB}; -C(=O)NR^{8B}R^{8BB}; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -CN, -OR^{4B} и -NR^{5B}R^{5BB}; и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы; где

каждый из R^{3B}, R^{3BB}, R^{4B}, R^{5B}, R^{5BB}, R^{6B}, R^{7B}, R^{7BB}, R^{8B} и R^{8BB} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -CN и -C(=O)NR^{9B}R^{9BB}; и C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR^{10B} и -NR^{11B}R^{11BB}; где

каждый из R^{9B}, R^{9BB}, R^{10B}, R^{11B} и R^{11BB} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы; или

(c) --L-R³ выбран из группы, состоящей из -N(R^C)-CHR^{1C}-CO₂R^{2C}; -N(R^C)-CHR^{3C}-CONR^{4C}R^{4CC}; -N(R^C)-COR^{5C}; - (R^C)-SO₂-NR^{6C}R^{6CC}; где

R^C выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, фенила и -CN; и C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR^{1c} и -NR^{2c}R^{2cc};

каждый из R^{1c} и R^{3c} выбран из группы, состоящей из водорода;

-C(=O)NR^{3c}R^{3cc}; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, фенила, Het¹ и -CN; C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR^{4c} и -NR^{5c}R^{5cc}; и

связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

каждый из R^{4c} и R^{6c} выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из NR^{6c}R^{6cc}, Ar и Het¹;

R^{2c} выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного Ar или Het¹;

Ar; Het¹; Het² и 7-10-членной насыщенной спирокарбобидициклической системы;

R^{5c} выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного -NR^{2c}R^{2cc}, Ar или Het¹; Ar; Het¹; Het² и 7-10-членной насыщенной спирокарбобидициклической системы; где

каждый из R^{1c}, R^{2c}, R^{2cc}, R^{3c}, R^{3cc}, R^{4c}, R^{5c} и R^{5cc} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила; и

каждый из R^{6c} и R^{6cc} независимо выбран из группы состоящей из водорода и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -NHC₁₋₄алкила и циклопропила;

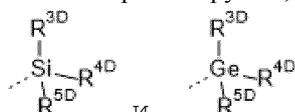
и каждый из R^{4cc} и R^{6cc} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного Ar или Het¹; Ar; Het¹; Het² и 7-10-членной насыщенной спирокарбобидициклической системы; или R^{4c} и R^{4cc} или R^{6c} и R^{6cc} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют связанный по N Het²; или

(d) L выбран из -N(R^D)-CR^{1D}R^{1DD}- и -N(R^D)-CR^{1D}R^{1DD}-CR^{2D}R^{2DD}-; где

R^D выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора и -CN; и C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из -OR^{1d} и -NR^{2d}R^{2dd}; где

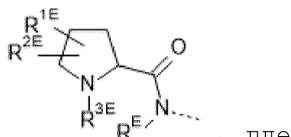
каждый из R^{1d}, R^{2d} и R^{2dd} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила;

каждый из R^{1D}, R^{1DD}, R^{2D} и R^{2DD} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила;



и R³ выбран из группы, состоящей из

каждый из R^{3D}, R^{4D} и R^{5D} независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой -OH, -OC₁₋₆алкил или -NH₂; или



(e) --L-R³ представляет собой

R^E выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила;

R^{1E} выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и C₁₋₄алкила; и

R^{2E} выбран из группы, состоящей из фтора, -OC₁₋₄алкила и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой атом фтора; или

R^{1E} и R^{2E} связаны с одним и тем же атомом углерода и вместе образуют C₃₋₅циклоалкил или связанный по C 4-6-членный гетероцикл, содержащий атом кислорода; и

R^{3E} выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой атом фтора или -CN; и C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR^{4E} и -NR^{5E}R^{5EE}; где

каждый из R^{4E}, R^{5E} и R^{5EE} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -CN и -C(=O)NR^{6E}R^{6EE}; C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR^{7E} и -NR^{8E}R^{8EE}; и связанного по C 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы; где

каждый из R^{6E}, R^{6EE}, R^{7E}, R^{8E} и R^{8EE} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила;

и где Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OR⁴, -NR⁵R^{5'}, -C(=O)NR⁵R^{5'} и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -CN, -OR⁶, -NR⁷R^{7'} и -C(=O)NR⁸R^{8'};

Het¹ представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиримидинила, пирозина, пиридазинила, фуранила, тиенила, пирролила, пиразолила, имидазолила, 4- или 5-тиазолила, изотиазолила и изоксазолила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OR⁴, -NR⁵R^{5'} и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -CN, -OR⁶, -NR⁷R^{7'} и -C(=O)NR⁸R^{8'}; и

Het² представляет собой неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OR⁴, -NR⁵R^{5'} и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -CN, -OR⁶, -NR⁷R^{7'} и -C(=O)NR⁸R^{8'};

где

каждый из R⁴, R⁵, R^{5'}, R⁶, R⁷, R^{7'}, R⁸ и R^{8'} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора и

$-C(=O)NR^9R^{10}$; и C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{10}$ и $-NR^{11}R^{11'}$; где

каждый из R^9 , R^9 , R^{10} , R^{11} и $R^{11'}$ независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), определенным в данном документе, и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R^1 представляет собой CF_3 ;

R^2 представляет собой водород;

Y^1 представляет собой водород;

каждый из Y^2 и Y^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

--L- R^3 выбран из (a), (b), (c), (e) или (f):

(a) --L- R^3 представляет собой $-NHR^{1A}$, где R^{1A} выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора; и C_{2-6} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{1a}$ и $-NR^{2a}R^{2aa}$, где каждый из R^{1a} , R^{2a} и R^{2aa} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; или

(b) L выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-O-CR^{1B}R^{1BB}$ -, $-N(R^B)-$ и $-N(R^B)-CR^{1B}R^{1BB}$ -; и R^3 выбран из группы, состоящей из Ar; Het¹ и Het²; где

R^B выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного фенилом; и C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{1b}$ и $-NR^{2b}R^{2bb}$; где

каждый из R^{1b} , R^{2b} и R^{2bb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

R^{1B} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; и

R^{1BB} представляет собой водород; или

(c) --L- R^3 выбран из группы, состоящей из $-N(R^C)-CHR^{3C}-CONR^{4C}R^{4CC}$ и $-N(R^C)-COR^{5C}$; где

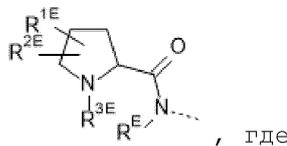
R^C представляет собой водород;

R^{3C} представляет собой C_{1-4} алкил;

R^{4C} представляет собой водород;

R^{5C} представляет собой Het²; и

R^{4CC} представляет собой C_{1-4} алкил; или

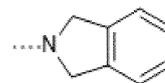


(e) --L- R^3 представляет собой

R^E представляет собой водород;

R^{1E} и R^{2E} связаны с одним и тем же атомом углерода и вместе образуют C_{3-5} циклоалкил; и

R^{3E} представляет собой водород; или



(f) --L- R^3 представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из

и где Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-OR^4$, $-C(=O)NR^5R^5$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^6$ и $-NR^7R^7$;

Het¹ представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиримидинила, пиридазинила и пиразолила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой $-OR^6$; и

Het² представляет собой неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой C_{1-4} алкил; где

каждый из R^4 , R^5 , R^5 , R^6 , R^7 и R^7 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), определенным в данном документе, и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R^1 представляет собой CF_3 ;

R^2 представляет собой водород;

Y^1 представляет собой водород;

каждый из Y^2 и Y^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

--L- R^3 выбран из (a), (b), (c), (e) или (f):

(a) --L-R³ представляет собой -NHR^{1A}, где R^{1A} выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора; и C₂₋₆алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR^{1a} и -NR^{2a}R^{2aa}, где каждый из R^{1a}, R^{2a} и R^{2aa} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила; или

(b) L выбран из группы, состоящей из -N(R^B)- и -N(R^B)-CR^{1B}R^{1BB}-;

и R³ выбран из группы, состоящей из Ar; Het¹ и Het²; где

R^B выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного фенилом; и C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR^{1b} и -NR^{2b}R^{2bb}; где каждый из R^{1b}, R^{2b} и R^{2bb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила;

R^{1B} выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила; и

R^{1BB} представляет собой водород; или

(c) --L-R³ выбран из группы, состоящей из -N(R^C)-CHR^{3C}-CONR^{4C}R^{4CC} и -N(R^C)-COR^{5C}; где

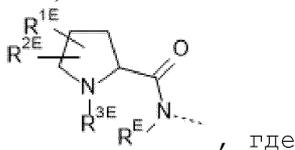
R^C представляет собой водород;

R^{3C} представляет собой C₁₋₄алкил;

R^{4C} представляет собой водород;

R^{5C} представляет собой Het²; и

R^{4CC} представляет собой C₁₋₄алкил; или



(e) --L-R³ представляет собой

R^E представляет собой водород;

R^{1E} и R^{2E} связаны с одним и тем же атомом углерода и вместе образуют C₃₋₅циклоалкил; и

R^{3E} представляет собой водород; и где

Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OR⁴, -C(=O)NR⁵R^{5'} и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR⁶ и -NR⁷R^{7'};

Het¹ представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиримидинила, пиридазинила и пиразолила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой -OR⁶; и

Het² представляет собой неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой C₁₋₄алкил; где

каждый из R⁴, R⁵, R^{5'}, R⁶, R⁷ и R^{7'} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила;

и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), определенным в данном документе, и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R¹ представляет собой CF₃;

R² представляет собой водород;

Y¹ представляет собой водород;

Y² и Y³ представляют собой водород;

--L-R³ выбран из (a) или (b):

(a) --L-R³ представляет собой -NHR^{1A}, где R^{1A} представляет собой C₁₋₆алкил; или

(b) L представляет собой -N(R^B)-CR^{1B}R^{1BB}-;

и R³ выбран из группы, состоящей из Ar; Het¹ и Het²; где

R^B представляет собой водород;

R^{1B} выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила; и

R^{1BB} представляет собой водород; и где

Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный одним C₁₋₄алкилом;

Het¹ представляет собой пиразолил; и

Het² представляет собой неароматический гетероцикл; в частности 3-азетидинил;

и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), определенным в данном документе, и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R¹ выбран из группы, состоящей из CH₃, CH₂F, CHF₂ и CF₃;

R² выбран из группы, состоящей из водорода и CH₃;

Y¹ выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₆алкила; связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, необязательно замещенный за-

местителем, представляющим собой C₁₋₄алкил или циклопропил; и C₁₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фенила, -OR^{1Y} и -NR^{2Y}R^{2YY}; где

каждый из R^{1Y}, R^{2Y} и R^{2YY} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила;

Y² и Y³ представляют собой водород; и

--L-R³ выбран из (a), (b), (c), (e) или (f):

(a) --L-R³ представляет собой -NHR^{1A}, где R^{1A} выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора; и C₂₋₆алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR^{1a} и -NR^{2a}R^{2aa}, где каждый из R^{1a}, R^{2a} и R^{2aa} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄алкила и циклопропила; или

(b) L выбран из группы, состоящей из -N(R^B)-, -N(R^B)-CR^{1B}R^{1BB}- и -(NR^B)-CHR^{1B}-CHR^{2B}-; и R³ выбран из группы, состоящей из Ar; Het¹ и Het²; где

R^B выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, фенила и -CN; и C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR^{1b} и -NR^{2b}R^{2bb}; где

каждый из R^{1b}, R^{2b} и R^{2bb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄алкила и циклопропила;

R^{1B} выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой фенил или Het¹; и C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OH и -NH₂; и

R^{1BB} представляет собой водород; или R^{1B} и R^{1BB} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксетанильное кольцо; и

R^{2B} представляет собой водород; или

(c) --L-R³ выбран из группы, состоящей из -N(R^C)-CHR^{3C}-CONR^{4C}R^{4CC}; -N(R^C)-COR^{5C}; -N(R^C)-SO₂-NR^{6C}R^{6CC}; где

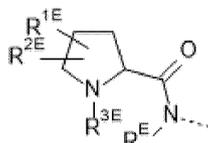
R^C выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой фенил;

R^{3C} представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

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

R^{5C} представляет собой C₁₋₄алкил, необязательно замещенный -NR^{2c}R^{2cc}; где каждый из R^{2c} и R^{2cc} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила; и

каждый из R^{4CC} и R^{6CC} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила; или R^{4C} и R^{4CC} или R^{6C} и R^{6CC} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют связанный по N Het²; или



(e) --L-R³ представляет собой

R^E выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила;

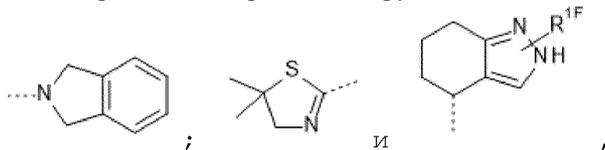
R^{1E} выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и C₁₋₄алкила; и

R^{2E} выбран из группы, состоящей из фтора, -OC₁₋₄алкила и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой атом фтора; или

R^{1E} и R^{2E} связаны с одним и тем же атомом углерода и вместе образуют C₃₋₅циклоалкил; и

R^{3E} выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила; или

(f) --L-R³ представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из



где R^{1F} представляет собой водород или C₁₋₄алкил; и где

Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -C(=O)NR⁵R^{5'} и C₁₋₄алкила; где каждый из R⁵ и R^{5'} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила;

Het¹ представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, пирролила, пирозолила и имидазолила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C₁₋₄алкила; и

Het² представляет собой неароматический гетероцикл, выбранный из азетидинила, пирролидинила и пиперидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя за-

местителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-4} алкила; и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), определенным в данном документе, и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R^1 представляет собой CF_3 ;

R^2 представляет собой водород;

Y^1 выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, необязательно замещенный заместителем, представляющим собой C_{1-4} алкил; и C_{1-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фенила, -ОН и - OC_{1-4} алкила;

Y^2 и Y^3 представляют собой водород; и

-- $L-R^3$ выбран из (a), (b), (c), (e) или (f):

(a) -- $L-R^3$ представляет собой $-NHR^{1A}$, где R^{1A} выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора; и C_{2-6} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{1a}$ и $-NR^{2a}R^{2aa}$, где каждый из R^{1a} , R^{2a} и R^{2aa} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и циклопропила; или

(b) L выбран из группы, состоящей из $-N(R^B)-$ и $-N(R^B)-CR^{1B}R^{1BB}-$; и

R^3 выбран из группы, состоящей из Ar; Het¹ и Het²; где

R^B выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой фенил или -CN; и C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{1b}$ и $-NR^{2b}R^{2bb}$, где

каждый из R^{1b} , R^{2b} и R^{2bb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

R^{1B} выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой фенил или Het¹; и C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, представляющим собой -ОН; и

R^{1BB} представляет собой водород; или

R^{1B} и R^{1BB} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксетанильное кольцо; или

(c) -- $L-R^3$ выбран из группы, состоящей из $-N(R^C)-CHR^{3C}-CONR^{4C}R^{4CC}$; $-N(R^C)-COR^{5C}$ и $-N(R^C)-SO_2-NR^{6C}R^{6CC}$; где

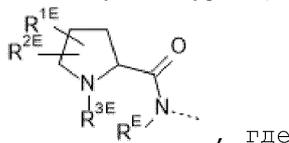
R^C выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой фенил;

каждый из R^{3C} , R^{4C} и R^{6C} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

R^{5C} представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный $-NR^{2c}R^{2cc}$; где

каждый из R^{2c} и R^{2cc} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; и

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



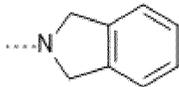
(e) -- $L-R^3$ представляет собой

R^E выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

каждый из R^{1E} и R^{2E} представляет собой независимо выбранный заместитель, представляющий собой C_{1-4} алкил; или

R^{1E} и R^{2E} связаны с одним и тем же атомом углерода и вместе образуют C_{3-5} циклоалкил; и

R^{3E} представляет собой водород; или



(f) -- $L-R^3$ представляет собой ; и где

Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-C(=O)NR^5R^5$ и C_{1-4} алкила; где каждый из R^5 и R^5 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

Het¹ представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиримидинила, пирозина, пиридазинила, пирролила, пирозолила и имидазолила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-4} алкила; и

Het² представляет собой неароматический гетероцикл, выбранный из азетидинила, пирролидинила и пиперидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен заместителем, представляющим собой C_{1-4} алкил;

и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), определенным в данном документе, и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R^1 представляет собой CF_3 ;

R^2 представляет собой водород;

Y^1 , Y^2 и Y^3 представляют собой водород; и

--L- R^3 выбран из (a), (b), (c), (e) или (f):

(a) --L- R^3 представляет собой $-NHR^{1A}$, где R^{1A} выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора; и C_{2-6} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{1a}$ и $-NR^{2a}R^{2aa}$, где каждый из R^{1a} , R^{2a} и R^{2aa} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и циклопропила; или

(b) L представляет собой $-N(R^B)-CR^{1B}R^{1BB}$, и R^3 выбран из группы, состоящей из Ar и Net^1 ; где R^B выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой фенил или $-CN$; и C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{1b}$ и $-NR^{2b}R^{2bb}$; где

каждый из R^{1b} , R^{2b} и R^{2bb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

R^{1B} выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой Net^1 ; и C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, представляющим собой $-OH$; и R^{1BB} представляет собой водород; или R^{1B} и R^{1BB} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксетанильное кольцо; или

(c) --L- R^3 выбран из группы, состоящей из $-N(R^C)-CHR^{3C}-CONR^{4C}R^{4CC}$; $-N(R^C)-COR^{5C}$ и $-N(R^C)-SO_2-NR^{6C}R^{6CC}$; где

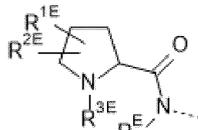
R^C выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой фенил;

каждый из R^{3C} , R^{4C} и R^{6C} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

R^{5C} представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный $-NR^{2c}R^{2cc}$; где

каждый из R^{2c} и R^{2cc} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; и

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

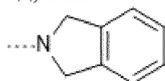


(e) --L- R^3 представляет собой

R^E выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

каждый из R^{1E} и R^{2E} представляет собой независимо выбранный заместитель, представляющий собой C_{1-4} алкил; или R^{1E} и R^{2E} связаны с одним и тем же атомом углерода и вместе образуют C_{3-5} циклоалкил; и

R^{3E} представляет собой водород; или



(f) --L- R^3 представляет собой ; и где

Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-C(=O)NR^5R^5$ и C_{1-4} алкила; где

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

Net^1 представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиримидинила, пиазанила, пиридазинила, пирролила, пиазолила и имидазолила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-4} алкила;

и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

R^1 представляет собой CF_3 ;

R^2 представляет собой водород;

Y^1 представляет собой водород;

каждый из Y^2 и Y^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

--L- R^3 выбран из (a), (b), (c), (d) или (e).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы

(I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где --L-R³ представляет собой (a).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где --L-R³ представляет собой (b).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где --L-R³ представляет собой (c).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где --L-R³ представляет собой (d).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где --L-R³ представляет собой (e).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где --L-R³ представляет собой (f).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

--L-R³ выбран из (a), (b), (c), (d) или (e); где (a), (c), (d) и (e) определены в соответствии с любым из других вариантов осуществления; и где (b) определен как

(b) L выбран из группы, состоящей из -N(R^B)-, -N(R^B)-CR^{1B}R^{1BB}- и -(NR^B)-CHR^{1B}-CHR^{2B}-; и R³ выбран из группы, состоящей из Ar; Het¹; Het² и 7-10-членной насыщенной спирокарбобифидической системы; где

R^B выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, фенила и -CN; и C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR^{1b} и -NR^{2b}R^{2bb}; где

каждый из R^{1b}, R^{2b} и R^{2bb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄алкила и циклопропила;

R^{1B} выбран из группы, состоящей из водорода; -C(=O)NR^{3B}R^{3BB};

C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, фенила, Het¹ и -CN; C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR^{4B} и -NR^{5B}R^{5BB}; и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы; и R^{1BB} выбран из группы, состоящей из водорода и метила; или R^{1B} и R^{1BB} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют связанный по С 4-7-членный неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

R^{2B} выбран из группы, состоящей из водорода; -OR^{6B}; -NR^{7B}R^{7BB}; -C(=O)NR^{8B}R^{8BB}; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -CN, -OR^{4B} и -NR^{5B}R^{5BB}; и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы; где

каждый из R^{3B}, R^{3BB}, R^{4B}, R^{5B}, R^{5BB}, R^{6B}, R^{7B}, R^{7BB}, R^{8B} и R^{8BB} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -CN и -C(=O)NR^{9B}R^{9BB}; и C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR^{10B} и -NR^{11B}R^{11BB}; где

каждый из R^{9B}, R^{9BB}, R^{10B}, R^{11B} и R^{11BB} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

--L-R³ выбран из (a), (b), (c), (d) или (e); и при условии, что L в варианте (b) не представляет собой -O- или -O-CR^{1B}R^{1BB}-.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

--L-R³ выбран из (a), (b), (c), (d), (e) или (f); где (a), (c), (d) и (e) определены в соответствии с любым из других вариантов осуществления;

где (b) определен как

(b) L выбран из группы, состоящей из -N(R^B)-, -N(R^B)-CR^{1B}R^{1BB}- и -(NR^B)-CHR^{1B}-CHR^{2B}-; и R³ выбран из группы, состоящей из Ar; Het¹; Het² и 7-10-членной насыщенной спирокарбобифидической системы;

темы; где

R^B выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, фенила и $-CN$; и C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{1b}$ и $-NR^{2b}R^{2bb}$; где

каждый из R^{1b} , R^{2b} и R^{2bb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и циклопропила;

R^{1B} выбран из группы, состоящей из водорода; $-C(=O)NR^{3B}R^{3BB}$;

C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, фенила, Het^1 и $-CN$; C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{4B}$ и $-NR^{5B}R^{5BB}$; и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы; и R^{1BB} выбран из группы, состоящей из водорода и метила; или R^{1B} и R^{1BB} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют связанный по С 4-7-членный неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

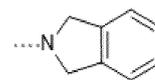
R^{2B} выбран из группы, состоящей из водорода; $-OR^{6B}$; $-NR^{7B}R^{7BB}$;

$-C(=O)NR^{8B}R^{8BB}$; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$, $-OR^{4B}$ и $-NR^{5B}R^{5BB}$; и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы; где

каждый из R^{3B} , R^{3BB} , R^{4B} , R^{5B} , R^{5BB} , R^{6B} , R^{7B} , R^{7BB} , R^{8B} и R^{8BB} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$ и $-C(=O)NR^{9B}R^{9BB}$; и C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{10B}$ и $-NR^{11B}R^{11BB}$; где

каждый из R^{9B} , R^{9BB} , R^{10B} , R^{11B} и R^{11BB} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

и где (f) определен как

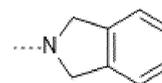


(f) $--L-R^3$ представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

$--L-R^3$ выбран из (a), (b), (c), (d), (e) или (f); где (a), (b), (c), (d) и (e) определены в соответствии с любым из других вариантов осуществления;

где (f) определен как



(f) $--L-R^3$ представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из

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

(i) R^1 представляет собой CF_3 ;

(ii) R^2 представляет собой водород;

(iii) Y^1 представляет собой водород;

(iv) Y^2 и Y^3 представляют собой водород;

(v) $--L-R^3$ выбран из (a) или (b):

(a) $--L-R^3$ представляет собой $-NHR^{1A}$, где R^{1A} представляет собой C_{1-6} алкил; или

(b) L представляет собой $-N(R^B)-CR^{1B}R^{1BB}$; и R^3 выбран из группы, состоящей из Ar; Het^1 и Het^2 ;

(vi) R^B представляет собой водород;

(vii) R^{1B} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; и

(viii) R^{1BB} представляет собой водород;

(ix) Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный одним C_{1-4} алкилом;

(x) Het^1 представляет собой пирозолил;

(xi) Het^2 представляет собой неароматический гетероцикл; в частности 3-азетидинил.

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

(i) R^1 представляет собой CF_3 ;

(ii) R^2 представляет собой водород;

(iii) Y^1 , Y^2 и Y^3 представляют собой водород;

(iv) $--L-R^3$ выбран из (a), (b), (c) или (e):

(a) $--L-R^3$ представляет собой $-NHR^{1A}$, где R^{1A} выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора; и C_{2-6} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{1a}$ и $-NR^{2a}R^{2aa}$, где каждый из R^{1a} , R^{2a} и R^{2aa} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и циклопропила; или

(b) L представляет собой $-N(R^B)-CR^{1B}R^{1BB}$, и R^3 выбран из группы, состоящей из Ar и Het¹; где R^B выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой фенил или $-CN$; и C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{1b}$ и $-NR^{2b}R^{2bb}$; где каждый из R^{1b} , R^{2b} и R^{2bb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

R^{1B} выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой Het¹; и C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, представляющим собой $-OH$; и R^{1BB} представляет собой водород; или R^{1B} и R^{1BB} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксетанильное кольцо; или

(c) $--L-R^3$ выбран из группы, состоящей из $-N(R^C)-CHR^{3C}-CONR^{4C}R^{4CC}$; $-N(R^C)-COR^{5C}$ и $-N(R^C)-SO_2-NR^{6C}R^{6CC}$; где

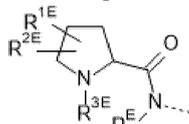
R^C выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой фенил;

каждый из R^{3C} , R^{4C} и R^{6C} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

R^{3C} представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный $-NR^{2c}R^{2cc}$; где

каждый из R^{2c} и R^{2cc} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; и

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



(e) $--L-R^3$ представляет собой

R^E выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

каждый из R^{1E} и R^{2E} представляет собой независимо выбранный заместитель, представляющий собой C_{1-4} алкил; или R^{1E} и R^{2E} связаны с одним и тем же атомом углерода и вместе образуют C_{3-5} циклоалкил; и

R^{3E} представляет собой водород;

(v) $--L-R^3$ выбран из (a), (b), (c) или (e):

(a) $--L-R^3$ представляет собой $-NHR^{1A}$, где R^{1A} выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора; и

C_{2-6} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{1a}$ и $-NR^{2a}R^{2aa}$, где каждый из R^{1a} , R^{2a} и R^{2aa} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и циклопропила; или

(b) L представляет собой $-NH-CR^{1B}R^{1BB}$, и R^3 выбран из группы, состоящей из Ar и Het¹; где R^{1B} выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой Het¹; и C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, представляющим собой $-OH$; и R^{1BB} представляет собой водород; или R^{1B} и R^{1BB} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксетанильное кольцо; или

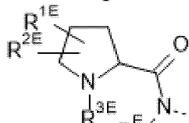
(c) $--L-R^3$ выбран из группы, состоящей из $-N(R^C)-CHR^{3C}-CONR^{4C}R^{4CC}$; $-N(R^C)-COR^{5C}$ и $-N(R^C)-SO_2-NR^{6C}R^{6CC}$; где

R^C выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой фенил;

каждый из R^{3C} , R^{4C} и R^{6C} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

R^{3C} представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный $-NR^{2c}R^{2cc}$; где каждый из R^{2c} и R^{2cc} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; и

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



(e) $--L-R^3$ представляет собой

R^E выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

каждый из R^{1E} и R^{2E} представляет собой независимо выбранный заместитель, представляющий собой C_{1-4} алкил; или R^{1E} и R^{2E} связаны с одним и тем же атомом углерода и вместе образуют C_{3-5} циклоалкил; и

R^{3E} представляет собой водород;

(vi) --L- R^3 выбран из (a), (b), (c) или (e):

(a) --L- R^3 представляет собой -NHR^{1A}, где R^{1A} выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора; и C₂₋₆алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR^{1a} и -NR^{2a}R^{2aa}, где каждый из R^{1a}, R^{2a} и R^{2aa} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄алкила и циклопропила; или

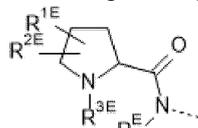
(b) L представляет собой -NH-CR^{1B}R^{1BB}-, и R³ выбран из группы, состоящей из Ar и Het¹; где R^{1B} выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой Het¹; и C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, представляющим собой -OH; и R^{1BB} представляет собой водород; или

(c) --L- R^3 выбран из группы, состоящей из -N(R^C)-CHR^{3C}-CONR^{4C}R^{4CC}-, -N(R^C)-COR^{5C} и -N(R^C)-SO₂-NR^{6C}R^{6CC}-, где

R^C выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой фенил;

каждый из R^{3C}, R^{4C} и R^{6C} выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила;

R^{5C} представляет собой C₁₋₄алкил, необязательно замещенный -NR^{2c}R^{2cc}-, где каждый из R^{2c} и R^{2cc} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила; и каждый из R^{4CC} и R^{6CC} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила; или



(e) --L- R^3 представляет собой

R^E выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

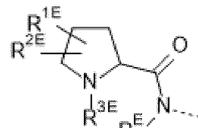
каждый из R^{1E} и R^{2E} представляет собой независимо выбранный заместитель, представляющий собой C₁₋₄алкил; или R^{1E} и R^{2E} связаны с одним и тем же атомом углерода и вместе образуют C₃-циклоалкил; и

R^{3E} представляет собой водород;

(vii) --L- R^3 выбран из (a), (b) или (e):

(a) --L- R^3 представляет собой -NHR^{1A}, где R^{1A} выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора; и C₂₋₆алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR^{1a} и -NR^{2a}R^{2aa}, где каждый из R^{1a}, R^{2a} и R^{2aa} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄алкила и циклопропила; или

(b) L представляет собой -NH-CR^{1B}R^{1BB}-, и R³ выбран из группы, состоящей из Ar и Het¹; где R^{1B} выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой Het¹; и C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, представляющим собой -OH; и R^{1BB} представляет собой водород; или



(e) --L- R^3 представляет собой

R^E выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

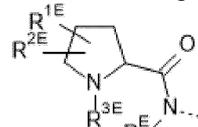
каждый из R^{1E} и R^{2E} представляет собой независимо выбранный заместитель, представляющий собой C₁₋₄алкил; или R^{1E} и R^{2E} связаны с одним и тем же атомом углерода и вместе образуют C₃₋₅-циклоалкил; и

R^{3E} представляет собой водород;

(vii) --L- R^3 выбран из (a), (b) или (e):

(a) --L- R^3 представляет собой -NHR^{1A}, где R^{1A} выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора; и C₂₋₆алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR^{1a} и -NR^{2a}R^{2aa}, где каждый из R^{1a}, R^{2a} и R^{2aa} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄алкила и циклопропила; или

(b) L представляет собой -NH-CH₂-, и R³ выбран из группы, состоящей из Ar и Het¹; или



(e) --L- R^3 представляет собой

R^E выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

каждый из R^{1E} и R^{2E} представляет собой независимо выбранный заместитель, представляющий собой C_{1-4} алкил; или R^{1E} и R^{2E} связаны с одним и тем же атомом углерода и вместе образуют C_{3-5} циклоалкил; и

R^{3E} представляет собой водород;

(viii) Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-C(=O)NR^5R^{5'}$ и C_{1-4} алкила; где каждый из R^5 и $R^{5'}$ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

(ix) Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-4} алкила;

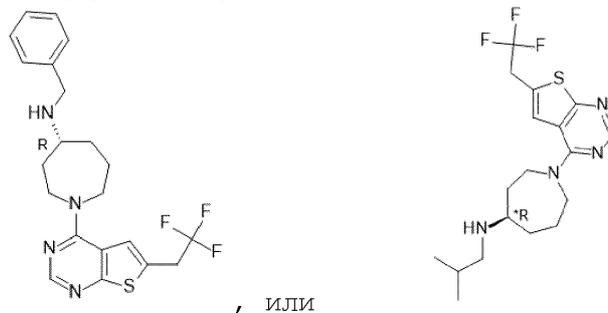
(x) Het¹ представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиримидинила, пиазинила, пиридазинила, пирролила, пиразолила и имидазолила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-4} алкила;

(xi) Het¹ представляет собой пиразолил, необязательно замещенный заместителем, представляющим собой C_{1-4} алкил;

(xii) Het² представляет собой неароматический гетероцикл, выбранный из азетидинила, пирролидинила и пиперидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен заместителем, представляющим собой C_{1-4} алкил.

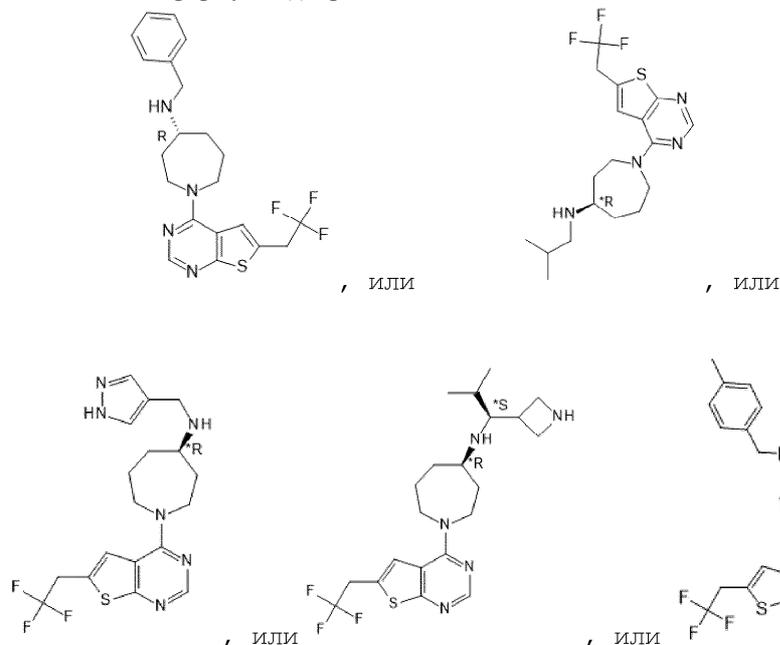
Предполагается, что все возможные комбинации вышеуказанных вариантов осуществления попадают в объем настоящего изобретения.

Конкретные соединения формулы (I) представляют собой:



в том числе их стереоизомерные формы, фармацевтически приемлемые соли, в частности их гидрохлоридные соли, и их сольваты.

Конкретные соединения формулы (I) представляют собой:



в том числе их стереоизомерные формы, фармацевтически приемлемые соли, в частности их гидрохлоридные соли, и их сольваты.

Способы получения соединений формулы (I).

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 дан-

ном 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, приведенных ниже, в комбинации со стандартными способами синтеза, обычно применяемыми специалистами в области органической химии.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что в реакциях, описанных на схемах, хотя это не всегда явно показано, может потребоваться защита реакционноспособных функциональных групп (например гидрокси-, amino- или карбоксигрупп), если они необходимы в конечном продукте, для того, чтобы избежать их нежелательного участия в реакциях. Например, на схеме 5 NH-фрагмент на азепанильном кольце может быть защищен с помощью трет-бутоксикарбонильной защитной группы. В целом, можно применять традиционные защитные группы в соответствии со стандартной практикой. Защитные группы можно удалять на подходящей последующей стадии с применением способов, известных из уровня техники. 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 .

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

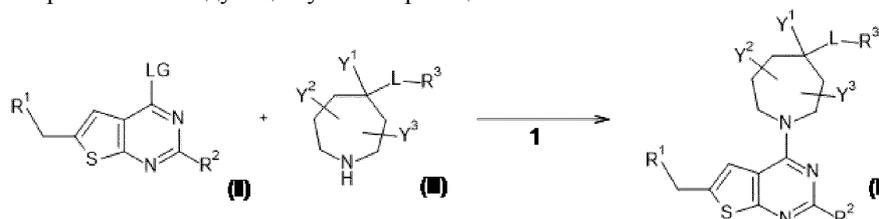
Специалисту в данной области техники будет понятно, что другая последовательность химических реакций, показанная на схемах ниже, может также обеспечивать в результате необходимое соединение формулы (I).

Специалисту в данной области техники будет понятно, что промежуточные соединения и конечные соединения, показанные на схемах ниже, можно дополнительно функционализировать в соответствии со способами, хорошо известными специалисту в данной области техники. Промежуточные соединения и соединения, описанные в данном документе, можно выделять в свободной форме или в виде соли.

Схема 1

В целом, соединение формулы (I), где все переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения, можно получать в соответствии со следующей схемой реакции 1. На схеме 1 LG представляет собой уходящую группу, такую как, например, галоген. Все остальные переменные на схеме 1 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

На схеме 1 применены следующие условия реакции:

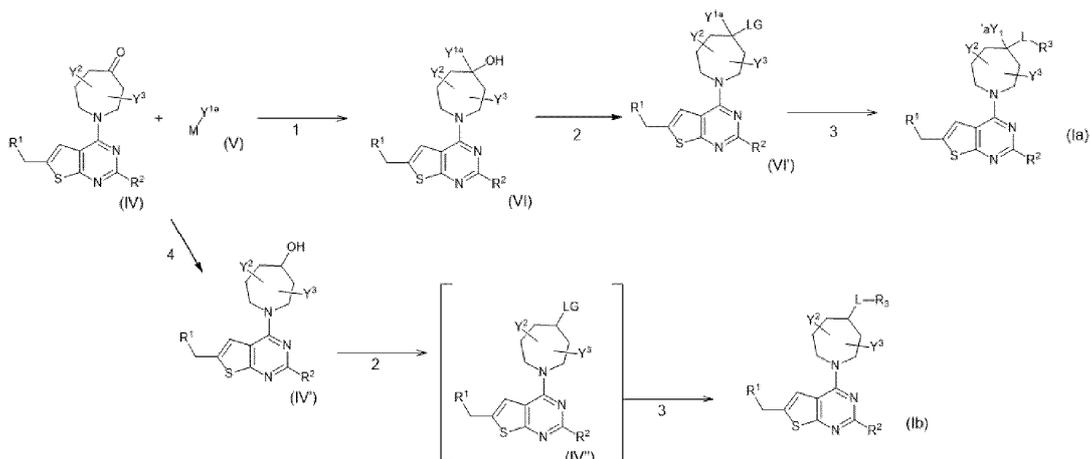


1: при подходящей температуре, такой как, например, при комнатной температуре, в присутствии подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил.

Схема 2.

В качестве альтернативы, соединения формулы (I), где все переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения, можно получать в соответствии со следующей схемой реакции 2. На схеме 2 Y^1 представляет собой водород в соединениях формулы (IV), (IV'') и (Ib), и Y^{1a} имеет такое же значение, что и Y^1 , определенный в объеме настоящего изобретения, за исключением водорода в соединениях формулы (VI), (VI') и (Ia), и все другие переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

На схеме 2 применены следующие условия реакции:



1: путем добавления реактива Гриньяра к кетону при подходящей температуре, такой как, например, при -78°C , в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран (THF);

2: путем превращения гидроксильного фрагмента в уходящую группу, такую как, например, мезилат, или с применением реакции Мицунобу, посредством способов, известных специалисту в данной области техники;

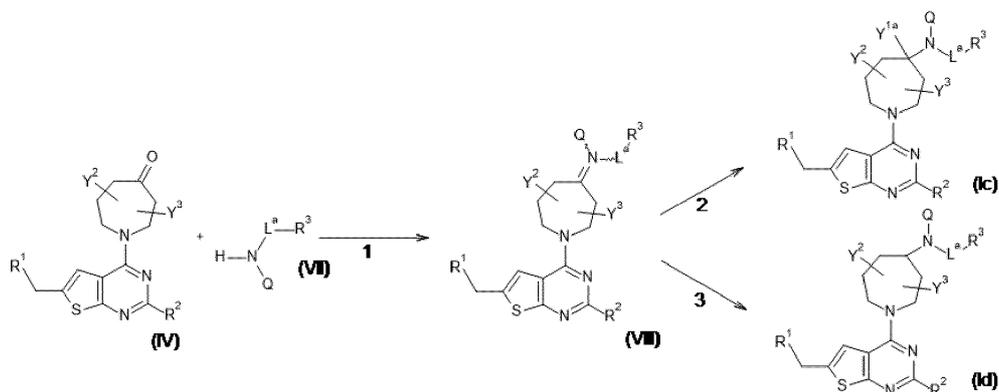
3: при подходящих условиях реакции, таких как, например, условия для нуклеофильного замещения, путем взаимопревращения подходящих функциональных групп с использованием реагентов, которые либо являются коммерчески доступными, либо их можно получать посредством способов, известных специалисту в данной области техники, с получением соединения формулы (I), где Y^{1a} имеет такое же значение, что и Y^1 , за исключением водорода;

4: при подходящих условиях для восстановления, таких как, например, с применением NaBH_4 , в подходящем растворителе, таком как спирт, при подходящей температуре.

Схема 3.

В качестве альтернативы, соединения формулы (I), где все переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения, можно получать в соответствии со следующей схемой реакции 3. На схеме 3 Y^1 представляет собой водород в соединении формулы (Id), и Y^{1a} имеет такое же значение, что и Y^1 , определенный в объеме настоящего изобретения, за исключением водорода в соединении формулы (Ic), $-L-R^3$ представляет собой $-\text{N}(\text{R}^B)-\text{R}^3$, $-\text{N}(\text{R}^B)-\text{CR}^{1B}\text{R}^{1BB}-\text{R}^3$ или $-\text{N}(\text{R}^B)-\text{CHR}^{1B}-\text{CHR}^{2B}-\text{R}^3$, как определено в (b), или $-L-R^3$ определен в (c) или (d), в данном документе называемый $-\text{NQ}-\text{L}^a-\text{R}^3$, и все другие переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения. Будет очевидно, что Q представляет собой R^B , R^C или R^D соответственно, и L^a представляет собой остальную часть определения L, кроме $-\text{NQ}-$.

На схеме 3 применены следующие условия реакции:



1: при подходящей температуре, например 80°C , в подходящем растворителе, таком как этанол;

2: при подходящих условиях реакции путем взаимопревращения подходящих функциональных групп с подходящим литийорганическим реагентом ($Y^{1a}-\text{Li}$) или реагентом Гриньяра ($Y^{1a}-\text{Mg}$ -галоген), которые либо являются коммерчески доступными, либо их можно получать посредством способов, известных специалисту в данной области техники, с получением соединения формулы (I), где Y^{1a} имеет такое же значение, что и Y^1 , за исключением водорода;

3: при подходящей температуре, например, комнатной температуре, в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, в подходящем растворителе, таком как этанол; с получением соединения формулы (I), где Y^1 представляет собой водород.

Схема 3В.

В качестве альтернативы, соединения формулы (I), где

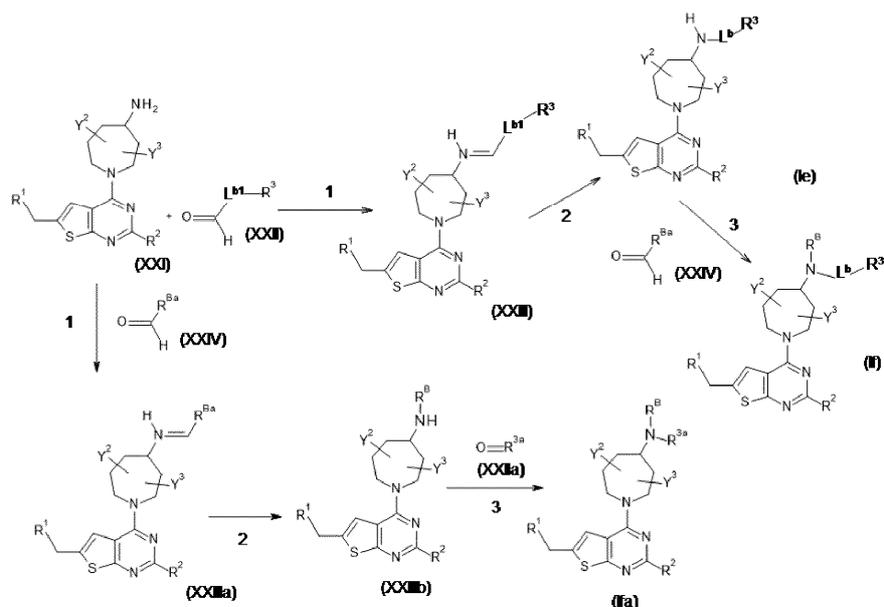
L^b представляет собой C_{1-2} алкил, необязательно замещенный R^{2B} ;

L^{b1} представляет собой C_{0-1} алкил, необязательно замещенный R^{2B} ;

R^{3a} выбран из Het^2 или 7-10-членной насыщенной спироциклической системы;

R^{Ba} выбран из группы, состоящей из водорода; C_{0-3} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, фенила и $-CN$; и C_{1-3} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{1b}$ и $-NR^{2bb}R^{2bb}$; можно получать в соответствии со схемой 3В.

Все другие переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения. Специалисту в данной области техники будет понятно, что в случае, если R^B представляет собой водород, некоторые реакции схемы 3В можно исключить.



1: при подходящей температуре, например, комнатной температуре, в подходящем растворителе, таком как этанол, THF, дихлорэтан (DCE), с уксусной кислотой (AcOH) или без нее.

2 и 3: при подходящей температуре, например, комнатной температуре, в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, $NaBH(OAc)_3$, в подходящем растворителе, таком как этанол, THF, DCE, с уксусной кислотой (AcOH) или без нее, с получением соединения формулы (I), где Y^1 представляет собой водород.

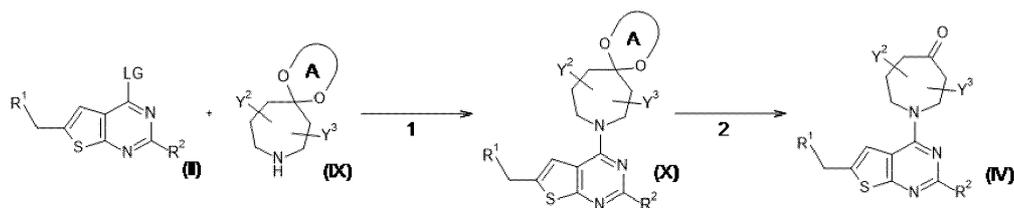
Специалисту в данной области техники будет понятно, что при получении соединений порядок стадий 1 и 2 можно менять со стадией 3 и что, например, для получения соединений (If) реагент ((XXIV)) можно использовать до реагента (XXII).

Схема 4.

Промежуточные соединения формулы (IV) можно получать в соответствии со следующей схемой

реакции 4, где  представляет собой подходящую защитную группу, такую как, например, ацетальная защитная группа, и все другие переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

На схеме 4 применены следующие условия реакции:



1: при подходящей температуре, такой как, например, при $80^\circ C$, в присутствии подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, изопропанол.

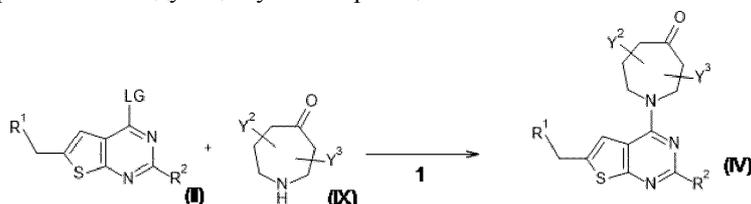
2: при подходящих условиях реакции для расщепления защитной группы, таких как, например, в присутствии кислоты, такой как хлористоводородная кислота, при нагревании с обратным холодильником.

В качестве альтернативы, промежуточные соединения формулы (IX), которые защищены или не защищены, могут быть коммерчески доступными.

Схема 4В.

В качестве альтернативы, дополнительные промежуточные соединения формулы (IV) можно получать в соответствии со следующей схемой реакции 4В.

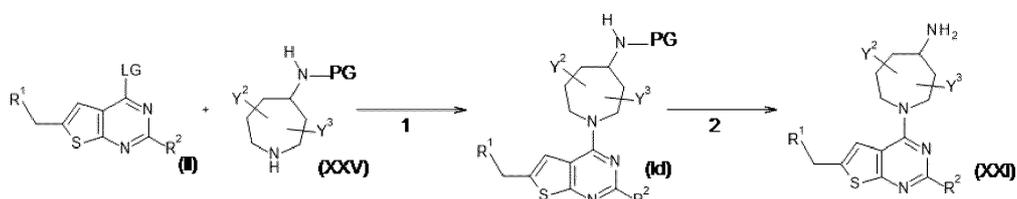
На схеме 4В применены следующие условия реакции:



1: при подходящей температуре, такой как, например, при 80°C, в присутствии подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, изoproпанол.

Схема 4С.

Промежуточные соединения формулы (XXI) можно получать в соответствии со следующей схемой реакции 4b.



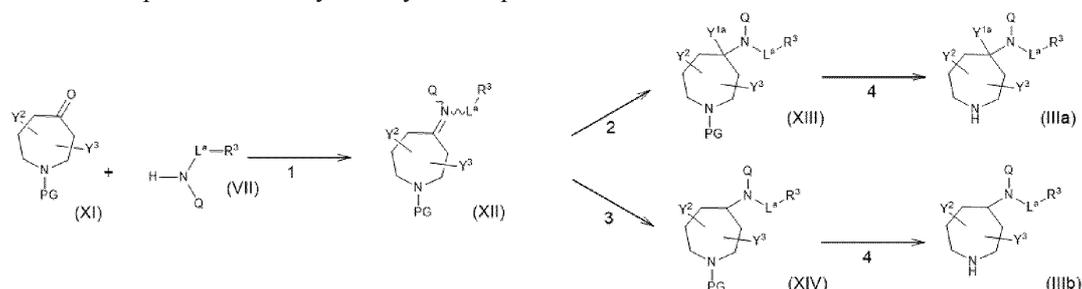
1: при подходящей температуре, такой как, например, при 80°C, в присутствии подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, изoproпанол. Подходящей PG (защитной группой) для соединения (XXV) является, такая как, например, трет-бутилоксикарбонил.

2: при подходящих условиях реакции для расщепления защитной группы, таких как, например, в присутствии кислоты, такой как хлористоводородная кислота или трифторуксусная кислота, при комнатной температуре.

Схема 5.

Промежуточные соединения формулы (III) можно получать в соответствии со следующей схемой реакции 5, где Y¹ представляет собой водород в соединении формулы (IIIb), и Y^{1a} имеет такое же значение, что и Y¹, определенный в объеме настоящего изобретения, за исключением водорода в соединении формулы (IIIa), -L-R³ представляет собой -N(R^B)-R³, -N(R^B)-CR^{1B}R^{1BB}-R³ или -N(R^B)-CHR^{1B}-CHR^{2B}-R³, как определено в (b), или -L-R³ определен в (c) или (d), в данном документе называемый -NQ-L^a-R³ или -NH-L^a-R³, и все другие переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

На схеме 5 применены следующие условия реакции:



1: при подходящей температуре, например 80°C, в подходящем растворителе, таком как этанол;

2: при подходящих условиях реакции путем взаимопревращения подходящих функциональных групп с подходящим литийорганическим реагентом (Y^{1a}-Li) или реагентом Гриньяра (Y^{1a}-Mg-галоген), которые либо являются коммерчески доступными, либо их можно получать посредством способов, известных специалисту в данной области техники, с получением соединения формулы (XIII), где Y^{1a} имеет такое же значение, что и Y¹, за исключением водорода;

3: при подходящей температуре, например, комнатной температуре, в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, NaBH(OAc)₃, в подходящем растворителе, таком как этанол, с получением соединения формулы (XIV), где Y¹ представляет собой водород;

4: при подходящей температуре, такой как, например, от 0°C до комнатной температуры, при наличии подходящих условий для расщепления, таких как, например, кислота, такая как хлористоводородная

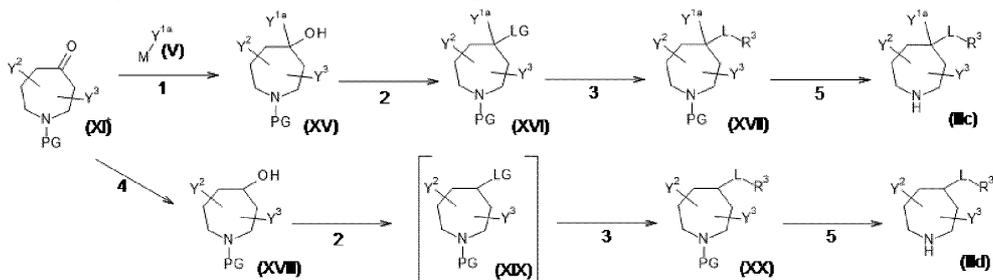
кислота в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, если PG представляет собой трет-бутилоксикарбонил.

В качестве альтернативы, промежуточные соединения формулы (III) могут быть коммерчески доступными.

Схема 5В.

В качестве альтернативы, дополнительные промежуточные соединения формулы (III), называемые в данном документе (IIIc) и (IIId), можно получать в соответствии со следующей схемой реакции 5В. На схеме 5В Y^1 представляет собой водород в соединениях формулы (IIId), (XIX) и (XX), и Y^{1a} имеет такое же значение, что и Y^1 , определенный в объеме настоящего изобретения, за исключением водорода в соединениях формулы (IIIc), (XV), (XVI) и (XVII), и все другие переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

На схеме 5В применены следующие условия реакции:



1: путем добавления реактива Гриньяра к кетону при подходящей температуре, такой как, например, при -78°C , в подходящем растворителе, таком как, например, THF;

2: путем превращения гидроксильного фрагмента в уходящую группу, такую как, например, мезилат, или с применением реакции Мицунобу, посредством способов, известных специалисту в данной области техники;

3: при подходящих условиях реакции, таких как, например, условия для нуклеофильного замещения, путем взаимопревращения подходящих функциональных групп с использованием реагентов, которые либо являются коммерчески доступными, либо их можно получать посредством способов, известных специалисту в данной области техники, с получением соединения формулы (XVII), где Y^{1a} имеет такое же значение, что и Y^1 , за исключением водорода, или соединения формулы (XX);

4: при подходящих условиях для восстановления, таких как, например, с применением NaBH_4 , в подходящем растворителе, таком как спирт, при подходящей температуре;

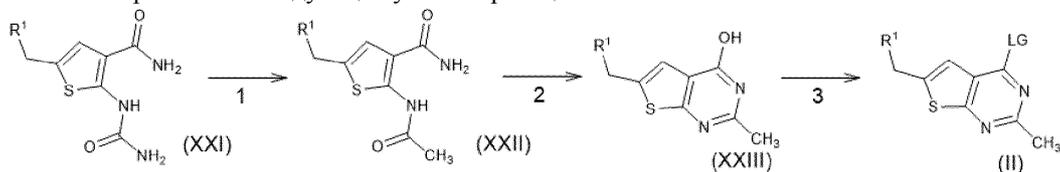
5: при подходящей температуре, такой как, например, от 0°C до комнатной температуры, при наличии подходящих условий для расщепления, таких как, например, кислота, такая как хлористоводородная кислота в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, если PG представляет собой трет-бутилоксикарбонил.

В качестве альтернативы, промежуточные соединения формулы (IIIc) и (IIId) могут быть коммерчески доступными.

Схема 6.

Промежуточные соединения формулы (II), где R^2 представляет собой метил, можно получать в соответствии со следующей схемой реакции 6, где LG представляет собой подходящую уходящую группу, такую как, например, галоген или метансульфонил. Все остальные переменные на схеме 6 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

На схеме 6 применены следующие условия реакции:



1: при подходящей температуре, такой как, например, температура образования флегмы, в присутствии уксусного ангидрида и подходящего основания, такого как, например, триметиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, толуол;

2: при подходящей температуре, такой как, например, температура образования флегмы, в присутствии подходящего основания, такого как гидроксид калия, в подходящем растворителе, таком как, например, этанол;

3: при подходящих условиях реакции для образования уходящей группы, такой как, например, хлор, например, посредством проведения реакции с трихлоридом фосфора при подходящей температуре, такой как при 110°C .

В качестве альтернативы, промежуточные соединения формулы (II) могут быть коммерчески дос-

тупными.

Следует понимать, что если имеются соответствующие функциональные группы, соединения различных формул или какие-либо промежуточные соединения, используемые для их получения, можно дополнительно дериватизировать с помощью одного или нескольких стандартных способов синтеза с применением реакций конденсации, замещения, окисления, восстановления или расщепления. Определенные подходы относительно замещения включают традиционные процедуры алкилирования, арилирования, гетероарилирования, ацилирования, сульфонилирования, галогенирования, нитрования, формилирования и сочетания.

Соединения формулы (I) можно синтезировать в виде рацемических смесей энантиомеров, которые можно отделить друг от друга, следуя известным из уровня техники процедурам разделения. Рацемические соединения формулы (I), содержащие основной атом азота, можно превращать в соответствующие формы диастереомерных солей посредством реакции с подходящей хиральной кислотой. Указанные формы диастереомерных солей затем разделяют, например, с помощью селективной или фракционной кристаллизации, а энантиомеры выделяют оттуда с помощью щелочи. Альтернативный способ разделения энантиомерных форм соединений формулы (I) включает жидкостную хроматографию с применением хиральной неподвижной фазы. Указанные чистые стереохимически изомерные формы также можно получать из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм соответствующих исходных веществ при условии, что реакция протекает стереоспецифически.

При получении соединений по настоящему изобретению может быть необходимым обеспечение защиты удаленной функциональной группы (например, первичного или вторичного амина) промежуточных соединений. Потребность в обеспечении такой защиты будет изменяться в зависимости от природы отдельной функциональной группы и от условий способов получения. Подходящие амино-защитные группы (NH-PG) включают ацетил, трифторацетил, трет-бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz) и 9-флуоренилметиленоксикарбонил (Fmoc). Необходимость такой защиты легко определит специалист в данной области техники. Для общего описания защитных групп и их применения см. T.W. Greene and P. G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., Wiley, Hoboken, New Jersey, 2007.

Фармакология.

Было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению блокируют взаимодействие менина с белками MLL и онкогенными белками слияния на основе MLL. Следовательно, соединения в соответствии с настоящим изобретением и фармацевтические композиции, содержащие данные соединения, могут быть пригодными для лечения или предупреждения, в частности лечения, заболеваний, таких как рак, миелодиспластический синдром (MDS) и диабет.

В частности, соединения в соответствии с настоящим изобретением и фармацевтические композиции на их основе могут быть пригодными в лечении или предупреждении рака. В соответствии с одним вариантом осуществления виды рака, для которых лечение с помощью ингибиторов менин-MLL по настоящему изобретению может быть целесообразным, включают виды лейкоза, миелому или рак, представляющий собой солидную опухоль (например, рак предстательной железы, рак легкого, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак печени, меланому и глиобластому и т.д.). В некоторых вариантах осуществления виды лейкоза включают виды острого лейкоза, виды хронического лейкоза, виды миелоидного лейкоза, виды миелогенного лейкоза, виды лимфобластного лейкоза, виды лимфоцитарного лейкоза, виды острого миелогенного лейкоза (AML), виды хронического миелогенного лейкоза (CML), виды острого лимфобластного лейкоза (ALL), виды хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), виды T-клеточного пролимфоцитарного лейкоза (T-PLL), лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов, волосатоклеточный лейкоз (HCL), виды лейкоза с перестройкой MLL, виды лейкоза, ассоциированные с MLL-PTD, виды лейкоза с амплификацией MLL, виды MLL-положительного лейкоза, виды лейкоза, характеризующиеся профилями экспрессии генов HOX/MEIS1 и т.д.

Следовательно, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, а также к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам для применения в качестве лекарственного препарата.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), его таутомера или стереоизомерной формы, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением для изготовления лекарственного препарата.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), его таутомеру или стереоизомерной форме, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, или к фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением для применения в лечении, предупреждении, уменьшении интенсивности, контроле или снижении риска развития нарушений, ассоциированных с взаимодействием менина с белками MLL и онкогенными белками слияния на основе MLL, у млекопитающего, в том числе у человека, лечение или предупреждение которых зависит от блокирования взаимодействия менина с белками MLL и онкогенными белками слияния на основе MLL или облегчается им.

Также, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I), его таутомера или стереоизомерной формы, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением для изготовления лекарственного препарата

для лечения, предупреждения, уменьшения интенсивности, контроля или снижения риска развития нарушений, ассоциированных с взаимодействием менина с белками MLL и онкогенных белков слияния на основе MLL, у млекопитающего, в том числе человека, лечение или предупреждение которых зависит от блокирования взаимодействия менина с белками MLL и онкогенными белками на основе MLL или облегчается им.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), его таутомеру или стереоизомерной форме или к его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения в лечении или предупреждении какого-либо из заболеваний, упомянутых в данном документе выше.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), его таутомеру или стереоизомерной форме или к его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения в лечении или предупреждении какого-либо из заболеваний, упомянутых в данном документе выше.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), его таутомера или стереоизомерной формы или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для изготовления лекарственного препарата для лечения или предупреждения какого-либо из болезненных состояний, упомянутых в данном документе выше.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить млекопитающим, предпочтительно людям, для лечения или предупреждения любого из заболеваний, упомянутых выше в данном документе.

С учетом применимости соединений формулы (I), их таутомеров и стереоизомерных форм и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов, предусмотрен способ лечения теплокровных животных, в том числе людей, страдающих каким-либо из заболеваний, упомянутых выше в данном документе.

Указанный способ включает введение, т.е. системное или местное введение, предпочтительно пероральное введение, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), его таутомера или стереоизомерной формы или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата теплокровным животным, в том числе людям.

Вследствие этого настоящее изобретение также относится к способу лечения или предупреждения какого-либо из заболеваний, упомянутых в данном документе выше, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением нуждающемуся в этом пациенту.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что терапевтически эффективным количеством соединений по настоящему изобретению является количество, достаточное для обладания терапевтической активностью, и что это количество изменяется *inter alia* в зависимости от типа заболевания, концентрации соединения в терапевтическом составе и состояния пациента. Как правило, количество соединения по настоящему изобретению, подлежащего введению в качестве терапевтического средства для лечения нарушений, указанных в данном документе, будет определяться в каждом конкретном случае лечащим врачом.

Специалисты в области лечения таких заболеваний смогут определить эффективное терапевтическое суточное количество из результатов испытаний, представленных ниже в данном документе. Эффективное суточное терапевтическое количество будет составлять от приблизительно 0,005 до 100 мг/кг, в частности, от 0,005 до 50 мг/кг, в частности, от 0,01 до 50 мг/кг веса тела, более конкретно от 0,01 до 25 мг/кг веса тела, предпочтительно от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг, более предпочтительно от приблизительно 0,01 до приблизительно 10 мг/кг, еще более предпочтительно от приблизительно 0,01 до приблизительно 1 мг/кг, наиболее предпочтительно от приблизительно 0,05 до приблизительно 1 мг/кг веса тела. Конкретное эффективное суточное терапевтическое количество может составлять 1 мг/кг веса тела, 2 мг/кг веса тела, 4 мг/кг веса тела или 8 мг/кг веса тела. Количество соединения в соответствии с настоящим изобретением, также называемого в данном документе как активный ингредиент, которое необходимо для достижения терапевтического эффекта, может изменяться в каждом конкретном случае, например, для определенного соединения, пути введения, возраста и состояния реципиента, а также конкретного нарушения или заболевания, подлежащего лечению. Способ лечения может также включать 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.

В настоящем изобретении также предусмотрены композиции для предупреждения или лечения нарушений, указанных в настоящем документе. Указанные композиции содержат терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), его таутомера или стереоизомерной формы или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Хотя активный ингредиент можно вводить отдельно, предпочтительно, если он представлен в виде фармацевтической композиции. Следовательно, в настоящем изобретении дополнительно предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с настоящим изобретением вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Носитель или разбавитель должны

быть "приемлемыми" с точки зрения совместимости с остальными ингредиентами композиции и не должны являться вредными для получающих их пациентов.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно получать любыми способами, хорошо известными в области фармации, например с помощью таких способов, как описанные в Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, см. в особенности Part 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture).

Терапевтически эффективное количество конкретного соединения, в форме основания или в форме соли, в качестве активного ингредиента объединяют в однородную смесь с фармацевтически приемлемым носителем, который может принимать ряд форм в зависимости от формы препарата, необходимого для введения. Желательно, чтобы данные фармацевтические композиции находились в стандартной лекарственной форме, предпочтительно подходящей для системного введения, такого как пероральное, чрескожное или парентеральное введение; или для местного введения, как, например, с помощью ингаляции, назального спрея, глазных капель или с помощью крема, геля, шампуня и т.п. Например, при получении композиций в виде лекарственной формы для перорального введения можно использовать любые обычные фармацевтические среды, такие как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п., в случае жидких препаратов для перорального введения, таких как суспензии, сиропы, настойки и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т.п., в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Благодаря своей простоте введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее преимущественные стандартные лекарственные формы для перорального введения, в случае которых, несомненно, используют твердые фармацевтические носители. В случае композиций для парентерального введения носитель обычно будет содержать стерильную воду, по меньшей мере в значительной степени, хотя может включать и другие ингредиенты, например, для улучшения растворимости. Например, можно получать растворы для инъекций, в которых носитель содержит физиологический раствор, раствор глюкозы или смесь физиологического раствора и раствора глюкозы. Также можно получать суспензии для инъекций, в случае которых можно использовать соответствующие жидкие носители, суспендирующие средства и т.п. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель необязательно содержит средство, улучшающее проникновение, и/или подходящее смачивающее средство, необязательно в комбинации с подходящими добавками любой природы в минимальных пропорциях, при этом добавки не оказывают никаких существенных вредных воздействий на кожу. Указанные добавки могут облегчать введение в кожу и/или могут быть полезными для получения требуемых композиций. Данные композиции можно вводить различными путями, например, посредством трансдермального пластыря, путем точечного нанесения или в виде мази.

Особенно преимущественно для простоты введения и однородности дозирования составлять вышеупомянутые фармацевтические композиции в виде стандартной лекарственной формы. Стандартные лекарственные формы в контексте данного описания и формулы изобретения относятся к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единиц дозирования, при этом каждая единица содержит заранее определенное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения необходимого терапевтического эффекта, совместно с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких стандартных лекарственных форм являются таблетки (в том числе делимые таблетки или таблетки, покрытые оболочкой), капсулы, пилюли, пакеты с порошкообразным продуктом, пластинки, растворы или суспензии для инъекций, чайные ложки с верхом, столовые ложки с верхом и т.п., а также их отдельные кратные количества.

Соединения по настоящему изобретению можно применять для системного введения, такого как пероральное, чрескожное или парентеральное введение; или для местного введения, как, например, с помощью ингаляции, назального спрея, глазных капель или с помощью крема, геля, шампуня или т.п. Соединения предпочтительно вводят перорально. Точная доза и частота введения зависят от конкретного применяемого соединения формулы (I), конкретного состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, подлежащего лечению, возраста, массы, пола, степени тяжести нарушения и общего физического состояния конкретного пациента, а также от другого медикаментозного лечения, которое индивидуум может получать, что хорошо известно специалистам в данной области. Более того, очевидно, что указанное эффективное суточное количество может быть снижено или увеличено в зависимости от реакции подвергаемого лечению субъекта и/или в зависимости от оценки врача, назначающего соединения по настоящему изобретению.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить сами по себе или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Комбинированная терапия включает введение единого дозированного фармацевтического состава, который содержит соединение в соответствии с настоящим изобретением и одно или несколько дополнительных терапевтических средств, а также введение соединения в соответствии с настоящим изобретением и каждого дополнительного терапевтического средства в своем собственном отдельном дозированном фармацевтическом составе. Например, соединение в соответствии с настоящим изобретением и терапевтическое средство можно вводить пациенту вместе, в единой пероральной дозированной композиции, такой как таблетка или капсула, или каждое средство можно вводить по отдельности в дозированных составах для перорального введе-

ния.

Следовательно, вариант осуществления настоящего изобретения относится к продукту, содержащему в качестве первого активного ингредиента соединение в соответствии с настоящим изобретением, а 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 введены на протяжении периода и в количестве и способом, которые являются достаточными для гарантирования того, что достигнут преимущественный или синергический эффект. Следует понимать, что предпочтительный способ и порядок введения и соответствующие величины доз и режимы для каждого компонента комбинации будут зависеть от конкретного другого медицинского средства и соединения по настоящему изобретению, подлежащих введению, их пути введения, конкретного состояния, в частности опухоли, подлежащего 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, точная дозировка и частота введения зависят от конкретного применяемого соединения в соответствии с настоящим изобретением и другого противоракового (противораковых) средства (средств), конкретного состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, подлежащего лечению, возраста, массы тела, пола, рациона, времени введения и общего физического состояния конкретного пациента, способа введения, а также от другого медикаментозного лечения, которые индивидуум может получать, что хорошо известно специалистам в данной области. Более того, очевидно, что эффективное суточное количество можно уменьшать или увеличивать в зависимости от реакции субъекта, подвергаемого лечению, и/или в зависимости от оценки лечащего врача, назначающего соединения по настоящему изобретению. Конкретное весовое соотношение для данного соединения формулы (I) и другого противоракового средства может находиться в диапазоне от 1/10 до 10/1, более конкретно, от 1/5 до 5/1, еще более конкретно, от 1/3 до 3/1.

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение.

Примеры

Некоторые способы получения соединений по настоящему изобретению проиллюстрированы в следующих примерах. Если не указано иное, то все исходные вещества получали от коммерческих поставщиков и применяли без дополнительной очистки.

Далее в данном документе термины: "ACN" или "CAN" означает ацетонитрил, "DCM" означает дихлорметан, "DCE" означает дихлорэтан, "DIEA" означает N,N-диизопропилэтиламин, "DIAD" означает диизопропилдиазодикарбоксилат, "ч." означает час(-ы), "мин." означает минуту(-ы), "DMF" означает диметилформамид, "DSC" означает дифференциальную сканирующую калориметрию, "EtOAc" или "AcOEt" означает этилацетат, "Et₂O" означает диэтиловый эфир, "EtOH" означает этанол, "THF" означает тетрагидрофуран, "HPLC" означает высокоэффективную жидкостную хроматографию, "NBUTU" означает 1-бис(диметиламино)метилбензотриазолийгексафторфосфат(1-)-3-оксид, "iPrOH" означает изопропиловый спирт, TFA означает трифторуксусную кислоту, NaBH₄ означает борогидрид натрия, TBAF означает фторид тетрабутиламмония, K₂CO₃ означает карбонат калия, MgSO₄ означает сульфат магния, Na₂SO₄ означает сульфат натрия, Et₃N означает триэтиламин, PPh₃ означает трифенилфосфин, NaHCO₃ означает бикарбонат натрия, "LC/MS" означает жидкостную хроматографию/масс-спектрометрию, "MeOH" означает метанол, "ЯМР" означает ядерный магнитный резонанс, "к.т." означает комнатную температуру, "SFC" означает сверхкритическую флюидную хроматографию, "М.Р." или "т. пл." означает точку плавления, "OR" означает оптическое вращение.

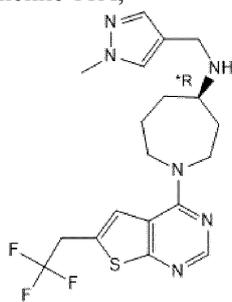
Специалисту в данной области техники будет понятно, что соединения, синтезируемые с использованием указанных протоколов, могут существовать в виде сольвата, например, гидрата, и/или могут содержать остаточный растворитель или незначительные примеси. Соединения, выделенные в форме соли, могут иметь целочисленную стехиометрию, т.е. моно- или дисоли, или промежуточную стехиометрию.

Если стереоцентр обозначается "RS", то это означает, что получали рацемическую смесь с указанным центром, если не указано иное.

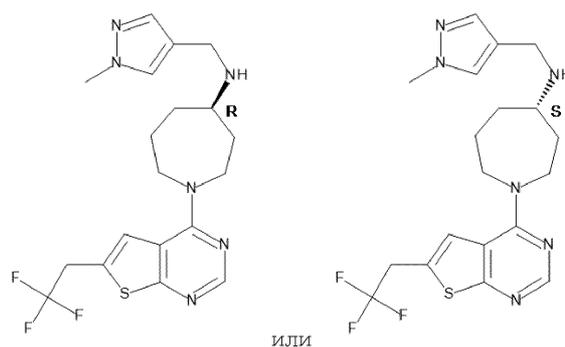
Стереохимическую конфигурацию для центров в некоторых соединениях можно обозначать "R" или "S", если смесь(смеси) разделяли; для некоторых соединений стереохимическая конфигурация при указанных центрах была обозначена как "*R" (элюированный первым из колонки в случае описанных в протоколе синтеза условий для колонки и если присутствует только один стереоцентр) или "*S" (элюированный вторым из колонки в случае описанных в протоколе синтеза условий для колонки и если присутствует только один стереоцентр), если абсолютная стереохимия не определена (даже если связи нари-

сованы стереоспецифично), хотя соединение само по себе было выделено в виде одного стереоизомера и является энантимерно чистым.

Например, будет понятно, что соединение 11А,



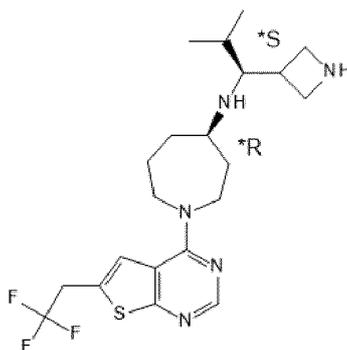
представляет собой



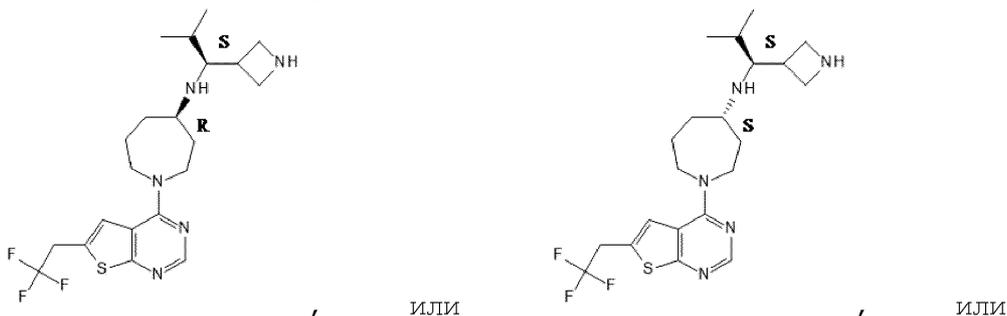
Соединения, характеризующиеся двумя стереоцентрами, у которых только одна стереохимическая конфигурация одного стереоцентра указана с помощью * (например, *R или *S) (см., например, соединение 14А или 14В), следуют аналогичному правилу, указанному выше. Это означает, что абсолютная стереохимическая конфигурация стереоцентра, указанная с помощью *, не определена (даже если связи нарисованы стереоспецифично), хотя соединение является энантимерно чистым при указанном центре.

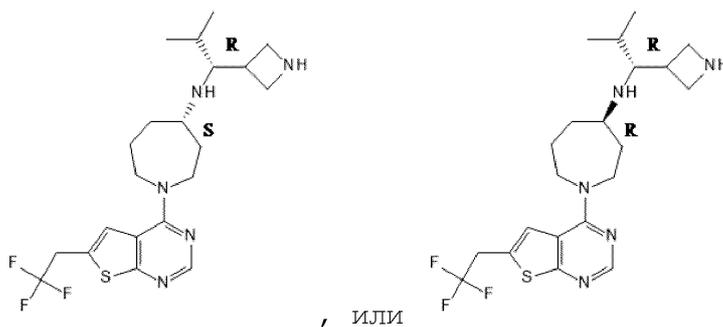
Для соединений, таких как, например, 31, 32, 35, 36, 54А, 54В, 54С, 54D, 66А, 66В, 66С, 66D, 68А и 68В, где стереохимическая конфигурация двух стереоцентров указана с помощью * (например, *R или *S), абсолютная стереохимия стереоцентров не определена (даже если связи нарисованы стереоспецифично), хотя соединение само по себе было выделено в виде одного стереоизомера и является энантимерно чистым. В данном случае конфигурация первого стереоцентра не зависит от конфигурации второго стереоцентра в том же соединении.

Например, для соединения 31,



это означает, что соединение представляет собой





Абзацы выше про стереохимические конфигурации также применимы к промежуточным соединениям.

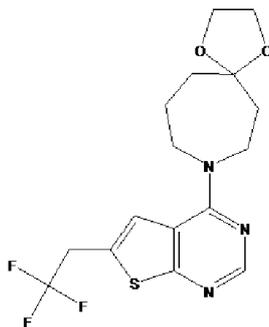
Термин "энантимерно чистый", применяемый в данном документе, означает, что продукт содержит по меньшей мере 80% по весу одного энантиомера и 20% по весу или меньше другого энантиомера. Предпочтительно продукт содержит по меньшей мере 90% по весу одного энантиомера и 10% по весу или меньше другого энантиомера. В наиболее предпочтительном варианте осуществления термин "энантимерно чистый" означает, что композиция содержит по меньшей мере 99% по весу одного энантиомера и 1% или меньше другого энантиомера.

Если промежуточное соединение или соединение в экспериментальной части ниже указано как "соль HCl" или "соль TFA" без указания числа эквивалентов HCl или TFA, это означает, что число эквивалентов HCl или TFA не определяли.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что, даже если это не указано явно в экспериментальных протоколах ниже, как правило, после очистки посредством колоночной хроматографии необходимые фракции собирали и растворитель выпаривали.

А. Получение промежуточных соединений

Получение промежуточного соединения 1:

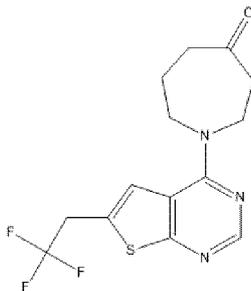


Смесь 1,4-диоксан-8-азаспиро[4.6]ундекана (1 г, 6,36 ммоль) (CAS [16803-07-9]); 4-хлор-6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидина (CAS [1628317-85-0]) (1,46 г, 5,78 ммоль), полученного как описано в Journal of Medicinal Chemistry (2016), 59(3), 892-913; и DIEA (3 мл, 17,35 ммоль) в iPrOH (60 мл) нагревали при 80°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до к.т., выливали в ледяную воду, дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г, подвижная фаза: 97% DCM, 3% MeOH (+ 10% NH₄OH)). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 2,28 г (выход 106%) 8-(6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.6]ундекана (I-1), который применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

Соединение, приведенное в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения выше, начиная с соответствующих исходных веществ.

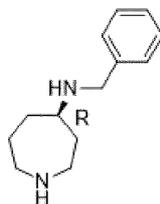
Номер промежуточного соединения	Структура	Выход
Промежуточное соединение 2		98%

Получение промежуточного соединения 3:



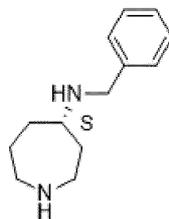
Промежуточное соединение 1 (90 мг, 0,24 ммоль) в HCl (1 мл, 6н.) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., выливали в ледяную воду, повышали основность с помощью раствора NaOH (3н.) и продукт экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением 58 мг (выход 73%) 1-(6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)азепан-4-она.

Получение промежуточного соединения 4:

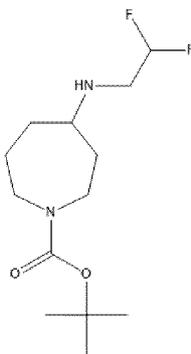


Смесь (R)-трет-бутил-4-(бензиламино)азепан-1-карбоксилата (160 мг, 0,53 ммоль) (CAS [1391730-07-6]) и раствора HCl в диоксане (1,5 мл/4н., 6 ммоль) в MeOH (3 мл) перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Смесь выпаривали до сухого состояния с получением 129 мг промежуточного соединения 4, которое применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

Подобным образом получали из (S)-трет-бутил-4-(бензиламино)азепан-1-карбоксилата (CAS[1391730-08-7]) промежуточное соединение 5.

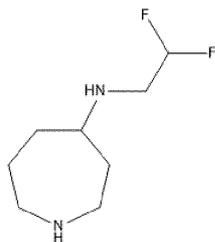


Получение промежуточного соединения 6:



В потоке N₂ 2,2-дифторэтиламин (0,39 мл, 5,51 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-оксоазепан-1-карбоксилата (350 мг, 1,38 ммоль), (CAS [188975-88-4]) и уксусной кислоты (0,17 мл, 3,03 ммоль) в THF (5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, затем добавляли NaBH(OAc)₃ (643 мг, 3,03 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь выливали в ледяную воду и декантировали, водный слой экстрагировали с помощью DCM (×2). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, затем высушивали над MgSO₄ и выпаривали с получением 380 мг промежуточного соединения 6, представляющего собой трет-бутил-4-((2,2-дифторэтил)амино)азепан-1-карбоксилат. Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии без какой-либо очистки.

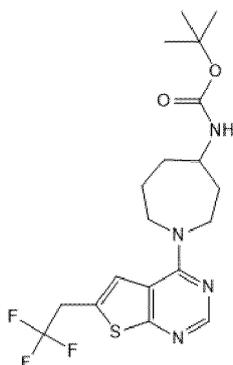
Получение промежуточного соединения 7:



в виде соли HCl

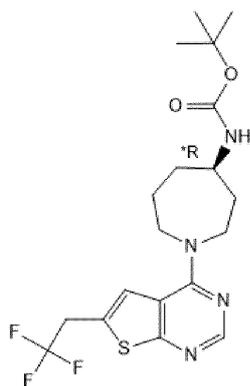
При 5°C раствор HCl в диоксане (3,4 мл/4н., 13,65 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 5 (380 мг, 1,37 ммоль) в DCM (10 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния, остаток поглощали с помощью Et₂O и белый осадок отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением 350 мг промежуточного соединения 7 в виде соли HCl.

Получение промежуточного соединения 8:

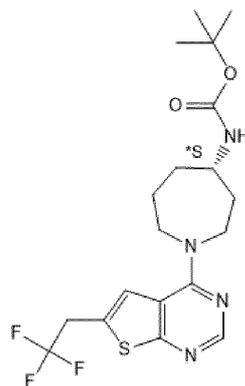


Смесь 4-хлор-6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидина (CAS [1628317-85-0]) (3 г, 11,87 ммоль), трет-бутил-N-(азепан-4-ил)карбамата (CAS [454451-28-6]) (3,05 г, 14,25 ммоль) и DIEA (8,2 мл, 47,5 ммоль) в iPrOH (75 мл) нагревали при 90°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т., затем выливали в воду и продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г, GRACE, подвижная фаза: градиент от 100% DCM до 0,1% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 4,8 г (выход 94%) промежуточного соединения 8.

Получение промежуточного соединения 8a и промежуточного соединения 8b:



I-8A,



I-8B

Энантиомеры рацемической смеси промежуточного соединения 8 разделяли с применением хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 82% CO₂, 18% EtOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 1,35 г (выход 26%) первого элюированного энантиомера 8A (промежуточное соединение 8A; I-8A) ([α] = +4,78° (589 нм, с 0,293 вес/об. %, DMF, 20°C)) и 1,47 г (выход 29%) второго элюированного энантиомера 8B (промежуточное соединение 8B; I-8B) ([α] = -4,95° (589 нм, с 0,364 вес/об.%, DMF, 20°C)).

Получение промежуточного соединения 9:



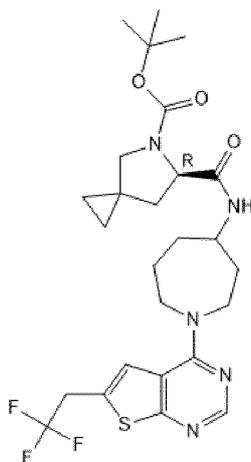
в виде соли HCl

При 5°C HCl (11,6 мл, 46,46 ммоль, 4 М раствор в диоксане) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 8 (2 г, 4,65 ммоль) в DCM (50 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния. Остаток поглощали с помощью Et₂O и дважды выпаривали до сухого состояния с получением 1,8 г промежуточного соединения 9 в виде соли HCl, которую применяли без какой-либо дополнительной очистки на следующей стадии.

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 9 выше, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер промежуточного соединения	Структура
Промежуточное соединение 10 (из промежуточного соединения 8А)	<p>в виде соли HCl</p>
Промежуточное соединение 11 (из промежуточного соединения 8В)	<p>в виде соли HCl</p>

Получение промежуточного соединения 12а:



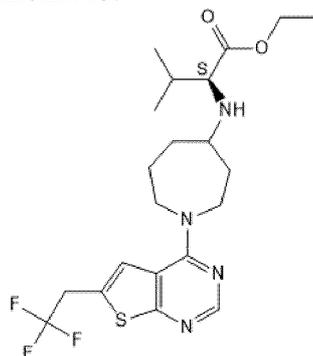
В потоке N₂ при 10°C HBTU (188 мг, 0,5 ммоль) добавляли к раствору (R)-5-Вос-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновой кислоты (CAS [1129634-44-1]) (120 мг, 0,66 ммоль) и DIEA (0,43 мл, 2,49 ммоль) в DMF (5 мл). Раствор перемешивали при 10°C в течение 30 мин. Затем добавляли промежуточное соединение 9 (200 мг, 0,55 ммоль) и раствор перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Затем реакционную смесь выливали в охлажденную воду и 10% K₂CO₃. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза:

SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г, подвижная фаза: градиент от 0,1% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH до 0,1% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 100 мг (выход 36%) промежуточного соединения 12А.

Соединение, приведенное в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 12А выше, начиная с соответствующих исходных веществ

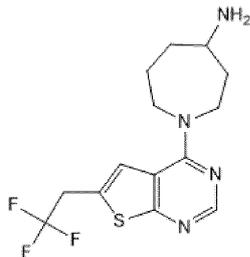
Номер промежуточного соединения	Структура	Выход
Промежуточное соединение 12В из (S)-5-Вос-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновой кислоты		54%

Получение промежуточного соединения 13:



В потоке N₂ раствор промежуточного соединения 3 (223 мг, 0,68 ммоль), гидрохлорида сложного этилового эфира L-валина (CAS: [17609-47-1]), (308 мг, 1,70 ммоль) и уксусной кислоты (78 мкл, 1,35 ммоль) в THF (6 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Добавляли NaBH(OAc)₃ (308 мг; 1,7 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь выливали в ледяную воду, разделяли и водный слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г, MERCK, подвижная фаза: 97% DCM, 3% MeOH (+ 10% NH₄OH)). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 176 мг промежуточного соединения 13 (выход 26%). Продукт дополнительно очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г, подвижная фаза: 60% гептан, 35% AcOEt, 5% MeOH (+ 10% NH₄OH)). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 82 мг промежуточного соединения 13.

Получение промежуточного соединения 14:

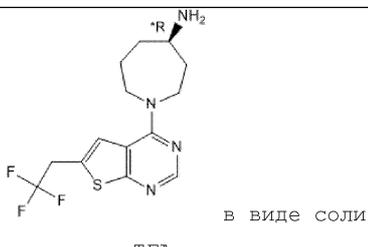
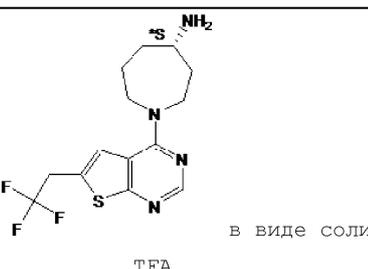


в виде соли TFA

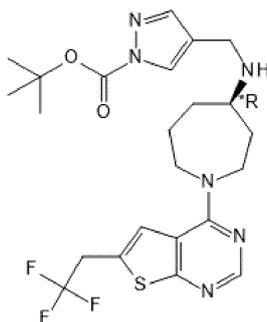
TFA (1,6 мл, 20,9 ммоль) добавляли при к.т. к раствору промежуточного соединения 8 (0,9 г, 2,1 ммоль) в DCM (9 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния с получением 1,5 г промежуточного соединения 14 в виде соли TFA, которую приме-

няли без какой-либо дополнительной очистки на следующей стадии.

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 14 выше, начиная с соответствующих исходных веществ.

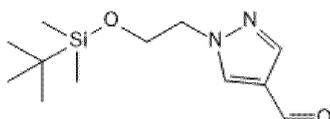
Номер промежуточного соединения	Структура
Промежуточное соединение 15 (из промежуточного соединения 8А)	 <p>в виде соли TFA</p>
Промежуточное соединение 16 (из промежуточного соединения 8В)	 <p>в виде соли TFA</p>

Получение промежуточного соединения 17:



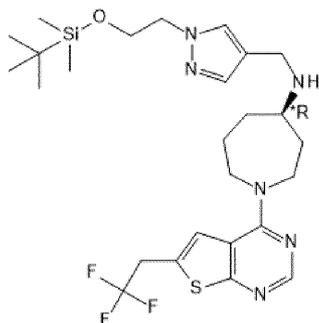
Трет-бутил-4-формил-1Н-пирозол-1-карбоксилат (CAS [821767-61-7]), (122 мг, 0,62 ммоль) добавляли при 10°C в атмосфере N₂ к раствору промежуточного соединения 15 (183 мг, 0,55 ммоль) в MeOH (7 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Затем порциями добавляли NaBH₄ (31 мг, 0,83 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Смесь выливали в ледяную воду, экстрагировали с помощью DCM. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением 0,35 г неочищенного соединения. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г, подвижная фаза: градиент от 0,1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH до 0,1% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 150 мг (выход 39%) промежуточного соединения 17.

Получение промежуточного соединения 18:



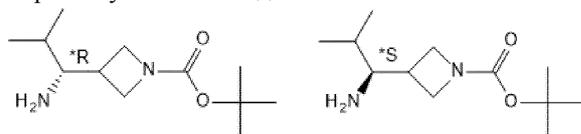
Раствор 2-бромэтокси-трет-бутилдиметилсилана (CAS [86864-60-0]), (2,44 мл; 11,37 ммоль), 1Н-пирозол-4-карбальдегида (CAS [35344-95-7]), (0,91 г; 9,5 ммоль) и K₂CO₃ (1,57 г; 11,37 ммоль) в ACN (18 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждали, выливали в ледяную воду и насыщенный раствор NaHCO₃, водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного соединения, которое очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 120 г, подвижная фаза: градиент от 100% DCM, 0% MeOH до 95% DCM, 5% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 1,56 г (выход 65%) промежуточного соединения 18.

Получение промежуточного соединения 19:



Соединение получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 17, начиная с соответствующих исходных веществ, представляющих собой промежуточное соединение 15 и промежуточное соединение 18.

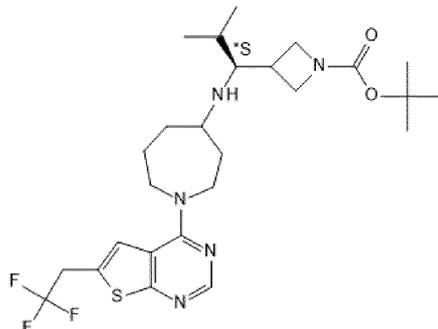
Получение промежуточного соединения 20А и 20В:



Промежуточное соединение 20А Промежуточное соединение 20В

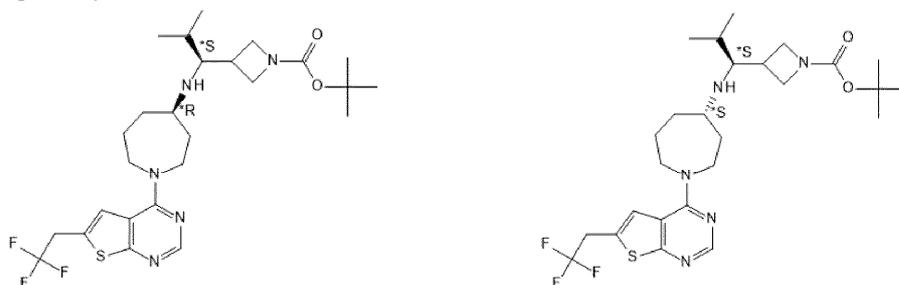
Энантимеры рацемической смеси трет-бутил-3-(1-амино-2-метилпропил)азетидин-1-карбоксилата (CAS [1782590-67-3]), (900 мг, 3,94 ммоль) разделяли с применением хиральной SFC (неподвижная фаза: Lux Cellulose-2, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 85% CO₂, 15% MeOH (0,3% iPrNH₂)). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 390 мг (выход 43%) первого элюированного энантиомера 20А и 331 мг (выход 37%) второго элюированного энантиомера 20В.

Получение промежуточного соединения 21



В потоке N₂ раствор промежуточного соединения 3 (473 мг, 1,44 ммоль), промежуточного соединения 20В (331 мг, 1,45 ммоль) и уксусной кислоты (85 мкл, 1,49 ммоль) в THF (19 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Затем частями добавляли NaBH(OAc)₃ (918 мг, 4,33 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Смесь осторожно выливали в ледяную воду, повышали основность с помощью NaOH и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением 1,1 г неочищенного соединения. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г, подвижная фаза: 65% гептан, 5% MeOH, 35% EtOAc). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 565 мг промежуточного соединения 21 (выход 72%).

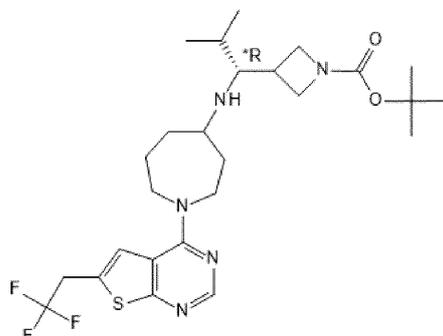
Получение промежуточного соединения 21А и 21В:



Промежуточное соединение 21А Промежуточное соединение 21В

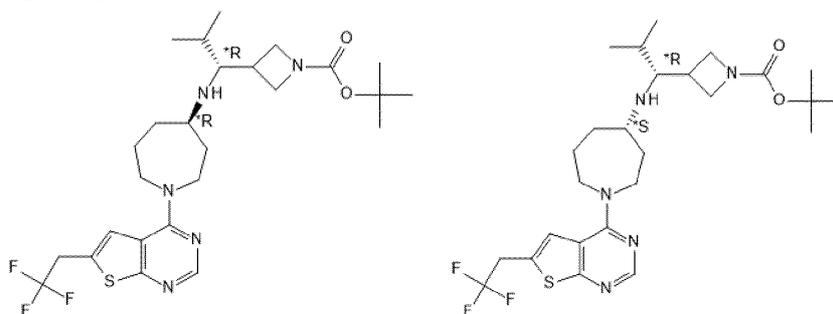
Смесь диастереомеров в виде промежуточного соединения 21 (240 мг, 0,44 ммоль), разделяли с применением хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRACEL OJ-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 85% CO₂, 15% MeOH (0,3% iPrNH₂)). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 84 мг (выход 11%) первого элюированного изомера 21А и 97 мг (выход 13%) второго элюированного изомера 21В.

Получение промежуточного соединения 22:



Соединение получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 21, начиная с соответствующих исходных веществ, представляющих собой промежуточное соединение 3 и промежуточное соединение 20А.

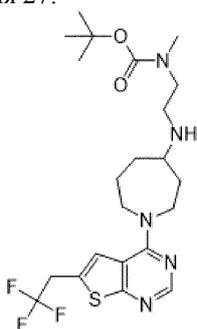
Получение промежуточного соединения 22А и 22В:



Промежуточное соединение 22А Промежуточное соединение 22В

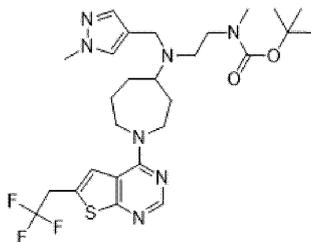
Смесь диастереомеров в промежуточном соединении 22 (240 мг, 0,44 ммоль) разделяли с применением хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK-AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 70% CO₂, 30% iPrOH (0,3% iPrNH₂)). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 96 мг (выход 11%) первого элюированного изомера 22А и 110 мг (выход 12%) второго элюированного изомера 22В.

Получение промежуточного соединения 27:



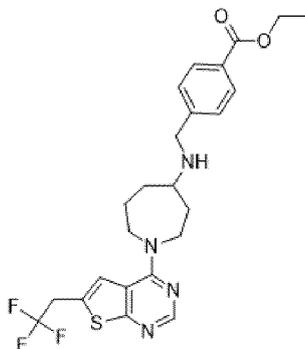
В атмосфере азота уксусную кислоту (139 мкл, 2,43 ммоль) добавляли при к.т. к раствору промежуточного соединения 3 (400 мг; 1,21 ммоль) в THF (15 мл) с последующим добавлением N-вос-N-метилэтилендиамина (CAS [121492-06-6]) (423 мг; 2,43 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем добавляли NaBH(OAc)₃ (772 мг; 3,64 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Смесь выливали в смесь ледяной воды и 10% раствора K₂CO₃, затем экстрагировали с помощью EtOAc, промывали солевым раствором и органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением 0,6 г или остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 300 г, MERCK, подвижная фаза: 0,1% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 460 мг (72%) промежуточного соединения 27.

Получение промежуточного соединения 28:



Уксусную кислоту (101 мкл; 1,76 ммоль) добавляли в атмосфере азота при к.т. к раствору промежуточного соединения 27 (430 мг; 0,88 ммоль) и 1-метил-1H-пирозол-4-карбальдегида (CAS [25016-11-9]) (194 мг; 1,76 ммоль) в THF (15 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Затем порциями добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (561 мг; 2,65 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Смесь выливали в смесь воды и 10% раствора K_2CO_3 . Добавляли EtOAc, и перемешивали при к.т. в течение 15 мин, и экстрагировали с помощью EtOAc ($\times 2$). Органические слои объединяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г, GRACE, подвижная фаза: градиент от 0,1% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH до 0,1% NH_4OH , 95% DCM, 5% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 420 мг (82%) промежуточного соединения 28.

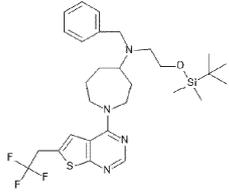
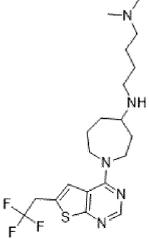
Получение промежуточного соединения 33:



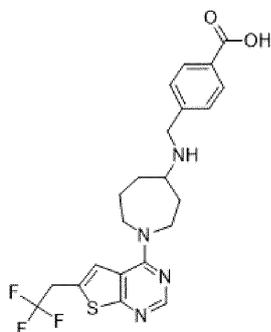
В атмосфере N_2 раствор промежуточного соединения 3 (255 мг; 0,78 ммоль), этил-4-(аминометил)бензоата (277 мг; 1,55 ммоль) в смеси THF (7 мл) и уксусной кислоты (67 мкл; 1,16 ммоль) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Затем добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (361 мг; 1,7 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь выливали в ледяную воду и разделяли. Водный слой экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, затем высушивали над MgSO_4 , выпаривали.

Неочищенное вещество (350 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г, MERCK, подвижная фаза: градиент от 97% DCM, 3% MeOH (+ 10% NH_4OH) до 95% DCM, 5% MeOH (+10% NH_4OH)). Фракции, содержащие продукт, смешивали с получением с получением 81 мг (21%) промежуточного соединения 33.

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 33, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер промежуточного соединения	Структура	Выход
Промежуточное соединение 32 из промежуточного соединения 3 и N-бензил-2-([трет-бутил(диметил)силил]окси)этанамин (CAS : [227805-74-5])		47%
Промежуточное соединение 34 из промежуточного соединения 3 и диметиламинобутил амина (CAS : [3529-10-0])		78%

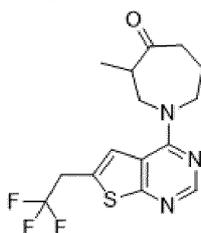
Получение промежуточного соединения 35:



в виде соли HCl

Раствор гидрата LiOH (33 мг; 0,79 ммоль) добавляли при к.т. к раствору промежуточного соединения 33 (65 мг; ммоль) в смеси THF (4,6 мл) и воды (0,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 24 ч. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния. Остаток разбавляли водой, подкисляли с помощью 1н. HCl и выпаривали до сухого состояния с получением 107 мг промежуточного соединения 35 в виде соли HCl.

Получение промежуточного соединения 42:



Смесь 4-хлор-6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидина (полученного как описано в Journal of Medicinal Chemistry (2016), 59(3), 892-913) (CAS [1628317-85-0]) (466 мг, 1,82 ммоль), 3-метилазепанона (CAS [748712-34-7]) (255 мг, 2 ммоль) и DIEA (0,94 мл, 5,47 ммоль) в iPrOH (10 мл) нагревали при 90°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до к.т., затем выливали в воду и продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г, подвижная фаза: градиент от 99% DCM, 1% MeOH (+ 10% NH₄OH)). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 65 мг (выход 10%) чистого соединения. Данную фракцию лиофилизировали из смеси ACN/вода с получением 44 мг промежуточного соединения 42 в виде белого порошка.

Промежуточное соединение, приведенное в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения, приведенного выше, начиная с соответствующих исходных веществ.

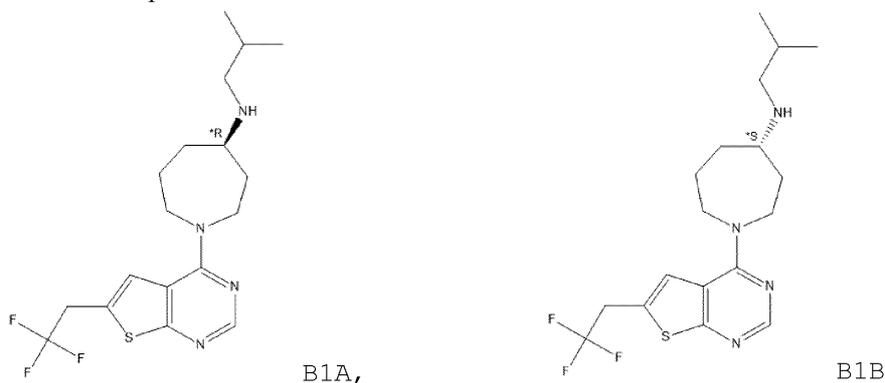
Номер промежуточного соединения	Структура
Промежуточное соединение 43 (из 4-хлор-6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидина и 5-метилазепан-4-она)	

Получение промежуточного соединения 44: трет-бутил-4-(бензилокси)азепан-1-карбоксилата NaH (60% дисперсия в минеральном масле) (89 мг; 2,23 ммоль) добавляли при комнатной температуре к раствору 1Н-азепин-1-карбоновой кислоты, сложного гексагидро-4-гидрокси-1,1-диметилэтилового эфира (CAS [478832-21-2]) (0,4 г; 1,86 ммоль) в DMF (7,6 мл). Через 30 мин одной порцией добавляли бензилбромид (0,221 мл; 1,86 ммоль) и поддерживали перемешивание реакционной смеси при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в лед и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 40 г, элюент: гептан/EtOAc: от 100/0 до 0/100). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 0,394 г (69%) промежуточного соединения 44. Получение промежуточного соединения 45, 4-(бензилокси)азепана в виде соли HCl HCl (4н., в диоксане) (1,88 мл; 7,5 ммоль) добавляли по каплям при 0°C к раствору промежуточного соединения 44 (0,382 г; 1,25 ммоль) в DCM (8 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния, остаток поглощали с помощью Et₂O и белый осадок отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением 0,285 г (94%) промежуточного соединения 45 в виде соли HCl.

В. Получение соединений.

Пример В1.

Получение энантимеров В1А и В1В:



В потоке N₂ раствор промежуточного соединения 3 (158 мг, 0,48 ммоль), изобутиламина ([CAS: 78-81-9]) (191 мкл, 1,9 ммоль) и уксусной кислоты (60 мкл, 1,1 ммоль) в THF (3 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Порциями добавляли NaBH(OAc)₃ (224 мг, 1,06 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь выливали в ледяную воду и смесь разделяли, водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (×2). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, затем высушивали над MgSO₄ и выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г, MERCK, подвижная фаза: градиент от 96% DCM, 4% MeOH (+ 10% NH₄OH) до 90% DCM, 10% MeOH (+ 10% NH₄OH)). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 123 мг (выход 66%) рацемического N-изобутил-1-(6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)азепан-4-амина.

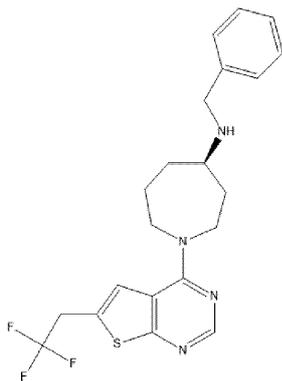
Два энантиомера разделяли посредством хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 90% CO₂, 10% iPrOH (0,3% iPrNH₂)). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 47 мг (выход 10%) первого элюированного энантиомера А и 48 мг (выход 10%) второго элюированного энантиомера В.

Оба энантиомера по отдельности лиофилизировали с помощью смеси ACN/вода 20/80 с получением соединения В1А (энантиомер А) (0,041 г) и соединения В1В (энантиомер В) (0,051 г).

Данные ЯМР для соединения В1А: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,33 (s, 1H) 7,60 (s, 1H) 4,08 (q, J=11,0 Гц, 2H) 3,86-3,98 (m, 2H) 3,69-3,85 (m, 2H) 2,61 (br s, 1H) 2,46 (br s, 1H) 2,29 (br d, J=6,6 Гц, 2H) 2,00 (br d, J=6,6 Гц, 2H) 1,51-1,78 (m, 4H) 1,34-1,45 (m, 1H) 0,83 (dd, J=6,5, 3,6 Гц, 6H).

Пример В2.

Получение соединения 3:



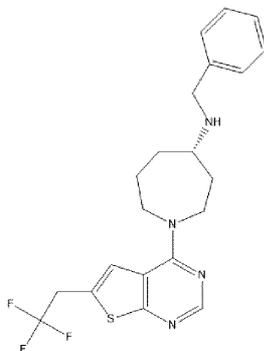
в виде соли HCl

Смесь (R)-N-бензилазепан-4-амина, представляющего собой промежуточное соединение 4 (129 мг, 0,465 ммоль), 4-хлор-6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидина (CAS [1628317-85-0]), (118 мг, 0,465 ммоль), полученного как описано в Journal of Medicinal Chemistry (2016), 59(3), 892-913, и DIEA (0,32 мл, 1,86 ммоль) в ACN (5 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Раствор охлаждали и остаток выливали в охлажденную воду. Добавляли K_2CO_3 (твердое вещество) и смесь экстрагировали с помощью DCM, органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 40 г, подвижная фаза: градиент от 100% DCM, 0% MeOH до 97% DCM, 3% MeOH, 0,1% NH_4OH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 117 мг (выход 60%) (R)-N-бензил-1-(6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)азепан-4-амина. Данный остаток растворяли в ацетоне и превращали в соль хлористоводородной кислоты посредством обработки с помощью HCl (4н., в диоксане), осадок фильтровали и твердое вещество высушивали с получением 115 мг (выход 48,5%) соединения 3, представляющего собой $C_{21}H_{23}F_3N_4S \cdot 1,7HCl \cdot 1,4H_2O$, т. пл.: 134°C (по Кофлеру), оптическое вращение: +59,1° (365 нм, DMF, 20°C, c=3,03 мг/мл).

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 9,22 (br s, 2H) 8,44 (s, 1H) 7,67 (s, 1H) 7,52-7,58 (m, 2H) 7,37-7,44 (m, 3H) 4,07-4,19 (m, 5H) 3,99-4,06 (m, 1H) 3,75-3,86 (m, 2H) 3,20 (br s, 1H) 2,47 (br s, 1H) 2,24 (br d, J=12,3 Гц, 1H) 2,03-2,13 (m, 1H) 1,97 (q, J=9,9 Гц, 1H) 1,80 (br d, J=11,0 Гц, 1H) 1,59-1,71 (m, 1H).

Пример В3.

Получение соединения 4:

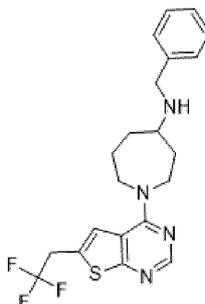


в виде соли HCl

Подобно соединению 3, начиная с (S)-N-бензилазепан-4-амина, и промежуточному соединению 5 получали (S)-N-бензил-1-(6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)азепан-4-амин (97 мг, выход 50%). Данное соединение растворяли в ацетоне и превращали в соль хлористоводородной кислоты посредством обработки с помощью HCl (4н., в диоксане), осадок фильтровали и твердое вещество высушивали с получением 80 мг (выход 34%) соединения 4, представляющего собой $C_{21}H_{23}F_3N_4S \cdot 1,6HCl \cdot 1H_2O$, т. пл.: 230°C (по Кофлеру), оптическое вращение: -60,6° (365 нм, DMF, 20°C, c=2,84 мг/мл).

Пример В4.

Получение соединения 3а:



и альтернативное получение соединений 3 и 4.

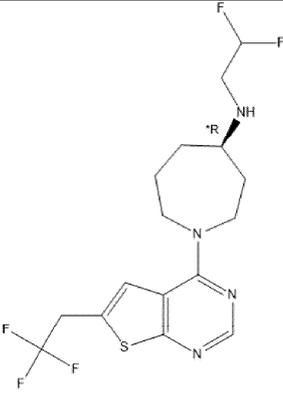
Смесь N-бензилазепан-4-амина (166 мг, 0,81 ммоль), (CAS [1565450-95-4]), 4-хлор-6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидина (CAS [1628317-85-0]), (186 мг, 0,74 ммоль), полученного как описано в Journal of Medicinal Chemistry (2016), 59(3), 892-913, и DIPEA (0,26 мл, 1,48 ммоль) в iPrOH (5 мл) нагревали при 90°C в течение ночи. Раствор охлаждали до к.т., затем концентрировали и остаток поглощали с помощью DCM, органический слой промывали водой, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г, MERCK, подвижная фаза: градиент 95% DCM, 5% MeOH (+ 10% NH₄OH)). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 223 мг (выход 72%) рацемического N-бензил-1-(6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)азепан-4-амина, представляющего собой соединение 3А. Два энантиомера разделяли посредством хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 80% CO₂, 20% EtOH (0,3% iPrNH₂)). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением соответственно 103 мг (выход 33%) первого элюированного энантиомера А, который соответствует соединению 3 абсолютной конфигурации (R), и 102 мг (выход 33%) второго элюированного энантиомера В, который соответствует соединению 4 абсолютной конфигурации (S).

Каждый энантиомер по отдельности растворяли в ацетоне и превращали в соль хлористоводородной кислоты посредством обработки с помощью HCl (4н., в диоксане), осадок фильтровали и твердое вещество высушивали с получением 100 мг соединения 3, представляющего собой C₂₁H₂₃F₃N₄S · 3,4HCl · 2,7H₂O, т. пл.: 130°C (по Кофлеру; смола) и 98 мг соединения 4 C₂₁H₂₃F₃N₄S · 2,4HCl · 1H₂O, т. пл.: 224°C (по Кофлеру).

Альтернативное получение соединения 3А.

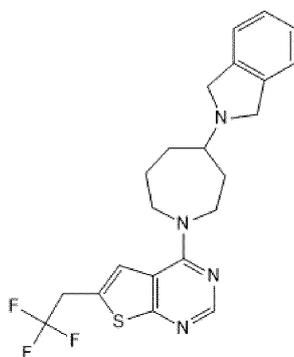
В потоке N₂ при к.т. раствор промежуточного соединения 3 (1,5 г, 4,55 ммоль), бензиламина, (1,49 мл, 13,66 ммоль) и уксусной кислоты (0,52 мл; 9,11 ммоль) в MeOH (15 мл) и DCE (15 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Затем добавляли NaBH(OAc)₃ (2,12 г, 10,02 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 48 ч. Раствор выливали в охлажденную воду, повышали основность с помощью 3н. NaOH. Продукт экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г, подвижная фаза: 96% DCM, 4% MeOH (+ 10% NH₄OH)). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 1,9 г соединения 3А (выход 99%).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения выше, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура
Соединение 5 и 5a (из промежуточного соединения 7)	 <p data-bbox="715 645 1189 748">получали в виде свободного основания (соединение 5a) и в виде соли HCl (соединение 5) (.2,5 HCl . 1,2 H₂O)</p>

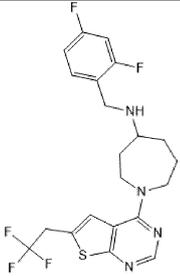
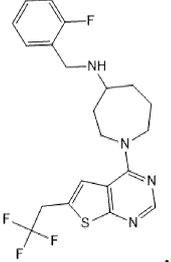
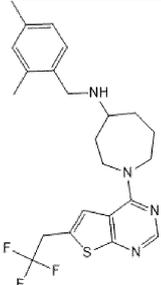
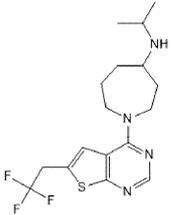
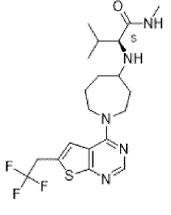
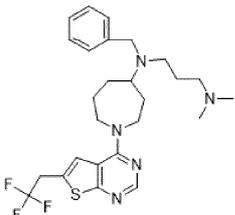
Пример В5.

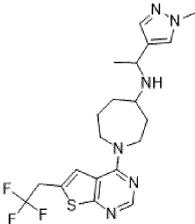
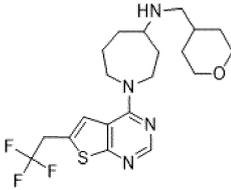
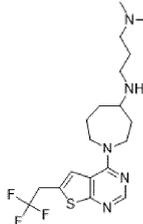
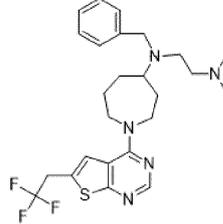
Получение соединения 6:

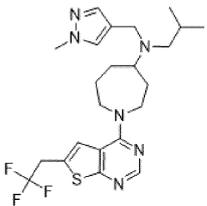
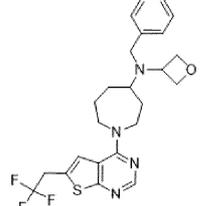
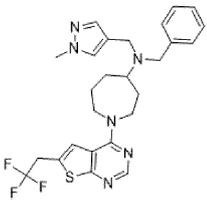
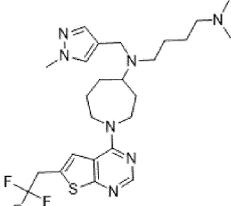
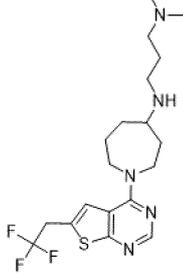
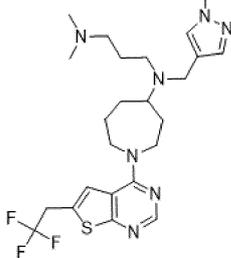


В потоке N₂ раствор промежуточного соединения 3 (250 мг, 0,76 ммоль), изоиндолина (CAS[496-12-8]) (361 мг, 3,04 ммоль) и уксусной кислоты (96 мкл, 1,67 ммоль) в THF (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Затем добавляли NaBH(OAc)₃ (354 мг, 1,67 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь осторожно выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г, MERCK, подвижная фаза: градиент от 0,1% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH до 0,1% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 130 мг соединения 6 (выход 40%). Данную фракцию кристаллизовали из Et₂O, осадок отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением 40 мг соединения 6, М.Р. = 111°C (DSC).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения выше, начиная с соответствующих исходных веществ.

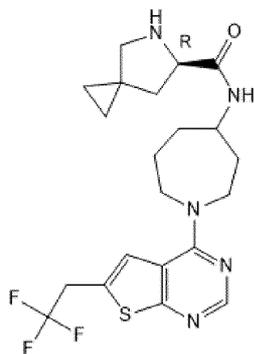
Номер соединения	Структура	Выход
Соединение 7 (из промежуточного соединения 3)	 <p>в виде соли HCl</p>	
Соединение 8 (из промежуточного соединения 3)	 <p>. В виде соли HCl</p>	
Соединение 9 (из промежуточного соединения 3)	 <p>в виде соли HCl</p>	
Соединение 12 (из промежуточного соединения 3) М.Р. = 94°C (по Кофлеру)		53%
Соединение 52 (из промежуточного соединения 3 и 2S-2-амино-N,3-диметилбутанамид а CAS [87105-26-8])		47%
Соединение 53 (из промежуточного соединения 3 и бензил[3-(диметиламино)пропил]амина, CAS : [32857-22-0])		7%

<p>Соединение 54 (из промежуточного соединения 3 и 1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)этиламина, CAS : [911788-33-5])</p>		85%
<p>Соединение 55 (из промежуточного соединения 3 и 1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илметанамина, CAS : [130290-79-8])</p>	 <p>в виде соли HCl</p>	
<p>Соединение 56 (из промежуточного соединения 3 и N'-бензил-N,N-диметилендиамина, CAS : [109-55-7])</p>	 <p>в виде соли HCl</p>	
<p>Соединение 57 (из промежуточного соединения 3 и N'-бензил-N,N-диметилендиамина, CAS : [103-55-9])</p>		54%

<p>Соединение 58 (из соединения 11 и изобутиральдегида, CAS : [78-84-2])</p>		62%
<p>Соединение 59 (из соединения 3А и оксетан-3-она, CAS : [6704-31-0])</p>		34%
<p>Соединение 60 (из соединения 3А и 1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида, CAS [25016-11-9])</p>	 <p style="text-align: center;">в виде соли HCl</p>	
<p>Соединение 61 (из промежуточного соединения 34 и 1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида, CAS : [25016-11-9])</p>	 <p style="text-align: center;">в виде соли HCl</p>	
<p>Соединение 62 (из промежуточного соединения 3 и 3-диметиламинопропиламина, CAS [109-55-7])</p>	 <p style="text-align: center;">в виде соли HCl</p>	
<p>Соединение 63 (из соединения 62 и 1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида, CAS [25016-11-9])</p>	 <p style="text-align: center;">в виде соли HCl</p>	

Пример В6.

Получение соединения 10а:



в виде соли HCl

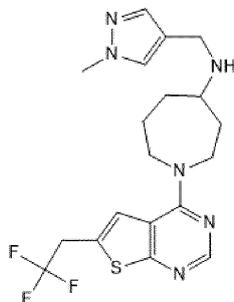
HCl (0,45 мл, 1,81 ммоль, 4 М раствор в диоксане) добавляли по каплям при 5°C к раствору промежуточного соединения 12А (100 мг, 0,18 ммоль) в DCM (3 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния, остаток поглощали с помощью Et₂O и растворитель снова выпаривали до сухого состояния (×2) с получением твердого остатка (60 мг) соединения 10А в виде соли HCl (М.Р.=220°C по Кофлеру).

Соединение, приведенное в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения выше, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура
Соединение 10В (из промежуточного соединения 12В) М.Р. = 205°C (по Кофлеру)	<p>в виде соли HCl</p>

Пример В7.

Получение соединения 11:



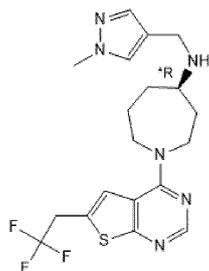
1-Метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид (CAS: [25016-11-9]) (100 мг, 0,9 ммоль) добавляли по каплям при 20°C к раствору промежуточного соединения 9 (300 мг, 0,9 ммоль) и Et₃N (0,23 мл, 1,64 ммоль) в MeOH (5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Смесь охлаждали до 0°C, затем порциями добавляли NaBH₄ (47 мг, 1,23 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Смесь выливали в ледяную воду, содержащую 10% NH₄Cl, и три раза экстрагировали с помощью DCM. Органические слои собирали, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г, GRACE, подвижная фаза: градиент от 0,1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH до 0,1% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 140 мг (выход 40%) соединения 11.

Соединение, приведенное в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 11, начиная с соответствующего исходного вещества.

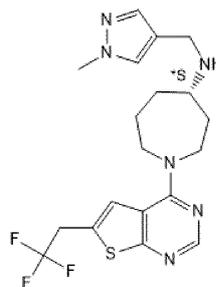
Номер соединения	Структура
Соединение 69 (из промежуточного соединения 14 и 4-пиримидинкарбоксальдегида CAS [2435-50-9])	

Пример В8.

Получение соединений 11a и 11b:



Соед. № 11A



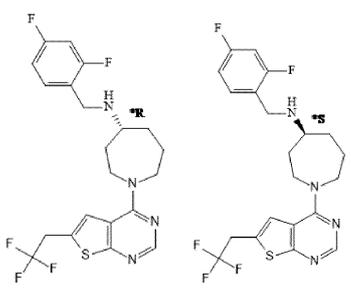
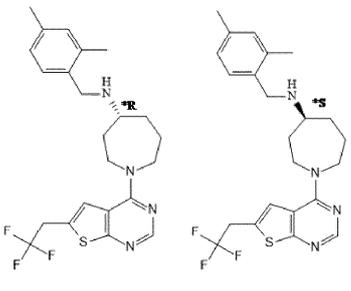
Соед. № 11B (в виде соли HCl)

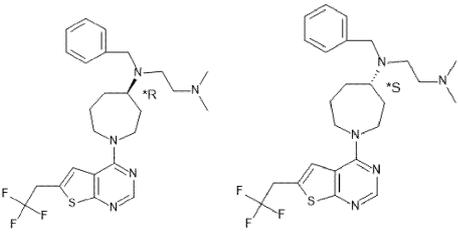
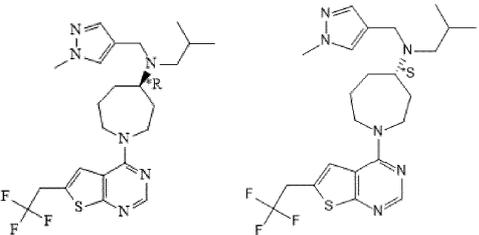
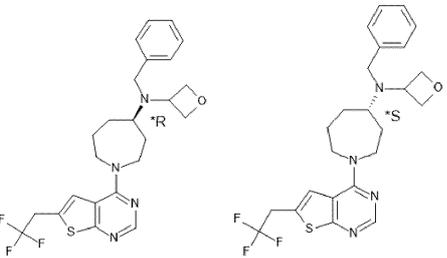
Энанτιомеры рацемической смеси соединения 11 (135 мг) разделяли с применением хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 60% CO₂, 40% iPrOH (0,3% iPrNH₂)). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 62 мг (выход 46%) первого элюированного энантиомера, представляющего собой соединение 11A, и 65 мг (выход 48%) второго элюированного энантиомера (соединения 11B в виде свободного основания).

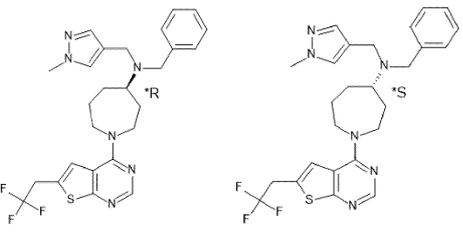
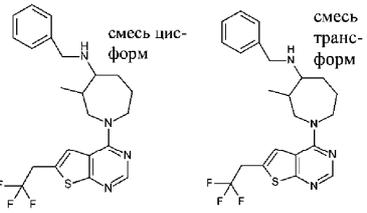
Соединение 11A лиофилизировали со смесью ацетонитрил/вода (20/80) с получением 46 мг соединения 11A. Соединение 11B в виде свободного основания растворяли в 2 мл ACN, добавляли по каплям бн. HCl в iPrOH (2 экв.) при 10°C, затем Et₂O. Смесь растирали, фильтровали и высушивали с получением 25 мг соединения 11B (в виде соли HCl).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения выше, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура
Соединение 13A (из промежуточного соединения 3)	
Соединение 13B (из промежуточного соединения 3)	

<p>Соединение 7А и соединение 7В из реакции основной нейтрализации и разделения посредством SFC соединения 7 (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 55% CO₂, 45% iPrOH (0,3% iPrNH₂))</p>	 <p>Соединение 7А Соединение 7В</p>
<p>Соединение 9А и соединение 9В из реакции основной нейтрализации и разделения посредством SFC соединения 9 (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 55% CO₂, 45% iPrOH (0,3% iPrNH₂))</p>	 <p>Соединение 9А Соединение 9В (в виде соли HCl) (в виде соли HCl)</p>

<p>Соединение 57A и соединение 57B из разделения посредством SFC соединения 57 (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 80% CO₂, 20% iPrOH (0,3% iPrNH₂))</p>	 <p>Соединение 57A Соединение 57B (в виде соли HCl) (в виде соли HCl)</p>
<p>Соединение 58A и соединение 58B из разделения посредством SFC соединения 58 (неподвижная фаза: Lux Cellulose-2, 5 мкм, 250*21,2 мм, подвижная фаза: 60% CO₂, 40% MeOH (0,3% iPrNH₂))</p>	 <p>Соединение 58A Соединение 58B (в виде соли HCl) (в виде соли HCl)</p>
<p>Соединение 59A и соединение 59B из разделения посредством SFC соединения 59 (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 60% CO₂, 40% MeOH (0,3% iPrNH₂))</p>	 <p>Соединение 59A Соединение 59B</p>

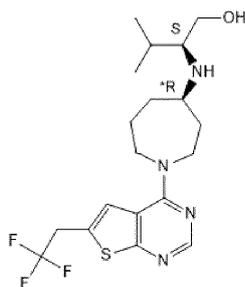
<p>Соединение 60А и соединение 60В из разделения посредством SFC соединения 60 (неподвижная фаза: Lux Cellulose-2, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 50% CO₂, 50% MeOH (0,3% iPrNH₂))</p>	 <p>Соединение 60А Соединение 60В (в виде соли HCl) (в виде соли HCl)</p>
<p>Соединение 67А и соединение 67В из разделения посредством SFC соединения 67 (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 150*30 мм, подвижная фаза: 87% CO₂, 13% MeOH (0,3% iPrNH₂))</p>	 <p>Соединение 67А Соединение 67В (в виде соли HCl) (в виде соли HCl)</p>

Данные ЯМР для соединения 9В: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,90 (br s, 2H) 8,41 (s, 1H) 7,67 (s, 1H) 7,35 (d, J=7,6 Гц, 1H) 6,96-7,15 (m, 2H) 3,97-4,25 (m, 6H) 3,81-3,91 (m, 2H) 3,33 (br s, 1H) 2,46 (br s, J=1,9 Гц, 1H) 2,32 (s, 3H) 2,27 (s, 4H) 2,06-2,15 (m, 1H) 1,98 (q, J=10,1 Гц, 1H) 1,84 (br d, J=9,5 Гц, 1H) 1,66 (q, J=11,2 Гц, 1H).

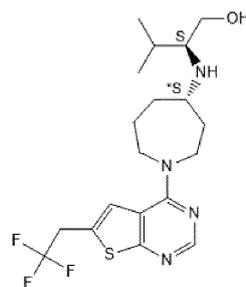
Данные ЯМР для соединения 7В: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,60 (br s, 2H) 8,56 (br s, 1H) 7,83 (br d, J=6,6 Гц, 1H) 7,74 (br s, 1H) 7,34 (br t, J=8,8 Гц, 1H) 7,18 (br s, 1H) 3,99-4,29 (m, 6H) 3,85 (br s, 2H) 3,30 (br s, 1H) 2,41-2,49 (m, 1H) 2,26 (br s, 1H) 1,93-2,17 (m, 2H) 1,84 (br d, J=8,8 Гц, 1H) 1,71 (br d, J=11,3 Гц, 1H).

Пример В9.

Получение соединения 14а и соединения 14b:



Соед. № 14А,



Соед. № 14В

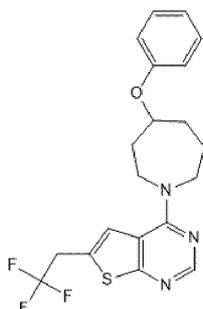
В потоке N₂ раствор промежуточного соединения 13 (82 мг, 0,18 ммоль) в THF (3 мл) добавляли по каплям к раствору алюмогидрида лития (6,8 мг, 0,18 ммоль) в THF (2 мл) при 5°C. Смесь перемешивали в течение 4 ч при 5°C. EtOAc добавляли по каплям к раствору с последующим медленным добавлением воды. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой промывали водой, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 24 г, подвижная фаза: 0,5% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 29 мг (выход 39%) рацемической смеси. Смесь разделяли с применением хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 75% CO₂, 25% iPrOH (0,3% iPrNH₂)). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 10 мг (выход 46%) первого элюированного изомера А и 10 мг (выход 48%) второго элюированного изомера В.

Изомер А лиофилизировали со смесью ACN/вода 20/80 с получением 0,009 г (12%) соединения 14А.

Изомер В лиофилизировали со смесью ACN/вода 20/80 с получением 0,008 г (11%) соединения 14В.

Пример В10.

Получение соединения 15:

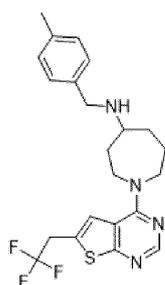


В потоке N_2 при $0^\circ C$ DIAD (0,219 мл; 1,11 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 2 (0,3 г, 0,905 ммоль), фенола (CAS: [108-95-2]), (102 мг, 1,09 ммоль) и PPh_3 (371 мг; 1,42 ммоль) в THF (8 мл). Обеспечивали достижение смеси к.т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния.

Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: гептан/EtOAc от 1/0 до 3/1). Необходимую фракцию собирали и концентрировали с получением 0,211 г неочищенного соединения, которое очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (неподвижная фаза: YMC-actus Triart-C18, 10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: градиент от 40% NH_4HCO_3 , 0,2%, 60% ACN до 0% NH_4HCO_3 , 0,2%, 100% ACN). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 0,145 г (выход 39%) продукта, который кристаллизовали из DIPE при обработке ультразвуком, осадок фильтровали и высушивали с получением: 0,095 г (выход 26%) соединения 15.

Пример В11.

Получение соединения 16:

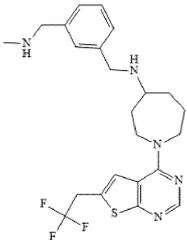
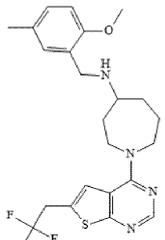
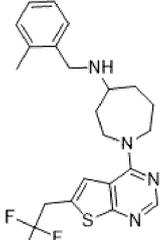
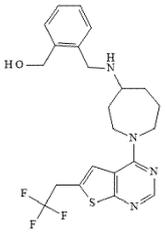
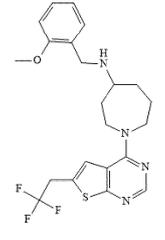


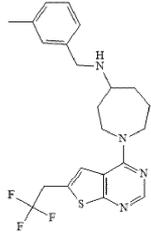
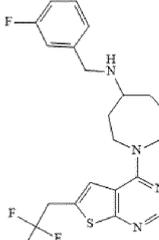
в виде соли HCl

В потоке N_2 раствор промежуточного соединения 3 (200 мг, 0,544 ммоль), 4-метилбензиламина (CAS[104-84-7]) (66 мг, 0,544 ммоль), и $NaBH(OAc)_3$ (224 мг, 1,06 ммоль) в DCE (10 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (10 мл) и DCM (10 мл), смесь разделяли, водный слой экстрагировали с помощью DCM (10 мл × 2). Органические слои объединяли, промывали водой, затем высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали с получением 300 мг неочищенного соединения. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: Kromasil, 150×25 мм×10 мкм, подвижная фаза: градиент от 47% воды (0,05% гидроксида аммония, об./об.), 53% ACN до 37% воды (0,05% гидроксида аммония, об./об.), 63% ACN). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния, остаток растворяли в ACN (3 мл), последовательно медленно добавляли воду (20 мл) и HCl (12 M, 0,15 мл). Чистый растворитель лиофилизировали с получением 250 мг (выход 97%) соединения 16 в виде соли HCl (т. пл.: 262-264°C).

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 9,55 (br s, 2H), 8,57 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,46 (br d, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,17 (br d, $J=7,5$ Гц, 2H), 4,15 (br d, $J=11,0$ Гц, 6H), 3,83 (br d, $J=9,7$ Гц, 2H), 3,14 (br d, $J=13,2$ Гц, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,28 (s, 4H), 2,14-1,96 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 2H).

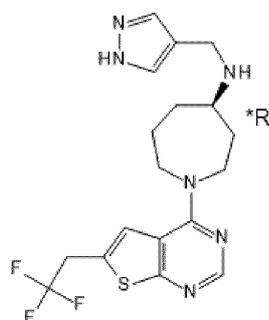
Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения выше, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура
Соединение 17 (из промежуточного соединения 3 и 3-(метиламинометил)бензиламина, CAS [1035316-05-2])	 <p style="text-align: right;">в виде соли HCl</p>
Соединение 18 (из промежуточного соединения 3 и гидрохлорида 2-метокси-5-метилфенил)метанамина, CAS : [102439-19-0])	 <p style="text-align: right;">в виде соли HCl</p>
Соединение 19 (из промежуточного соединения 3 и 2-метилбензиламина, CAS : [100-81-2])	 <p style="text-align: right;">в виде соли HCl</p>
Соединение 21 (из промежуточного соединения 3 и 2-гидроксибензиламина, CAS : [932-30-9])	 <p style="text-align: right;">в виде соли HCl</p>
Соединение 22 (из промежуточного соединения 3 и 2-метоксибензиламина, CAS [6850-57-3])	 <p style="text-align: right;">в виде соли HCl</p>

<p>Соединение 23 (из промежуточного соединения 3 и 3-метилбензиламина, CAS : [100-81-2])</p>	 <p>в виде соли HCl</p>
<p>Соединение 24 (из промежуточного соединения 3 и 3-фторбензиламина, CAS [100-82-3])</p>	 <p>в виде соли HCl</p>

Пример В12.

Получение соединения 26:



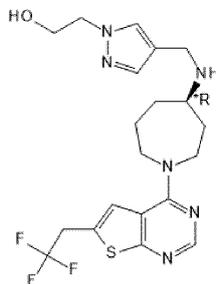
в виде соли HCl

HCl (0,74 мл, 2,94 ммоль, 4 М раствор в диоксане) добавляли по каплям при 5°C к раствору промежуточного соединения 17 (150 мг, 0,29 ммоль) в DCM (5 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния, остаток поглощали с помощью Et₂O, отфильтровывали и высушивали под вакуумом в течение ночи с получением осадка (69 мг) соединения 26 в виде соли HCl (т. пл. = 156°C (по Кофлеру), оптическое вращение: +40,24° (365 нм, DMF, 20°C, c=2,79 мг/мл)).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,18 (br s, 2H) 8,52 (s, 1H) 7,79 (s, 2H) 7,71 (s, 1H) 3,95-4,25 (m, 6H) 3,62-3,91 (m, 2H) 3,15 (br s, 1H) 2,43 (br s, 1H) 2,15-2,26 (m, 1H) 2,03-2,13 (m, 1H) 1,74-1,99 (m, 2H) 1,55-1,72 (m, 1H).

Пример В13.

Получение соединения 27:



При к.т. TBAF (0,35 мл; 0,35 ммоль, 1 М в THF) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 19 (200 мг; 0,35 ммоль) в THF (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч.

Реакционную смесь выливали в 10% водный раствор K₂CO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали с помощью 10% водного раствора K₂CO₃ (2×30 мл), воды (30 мл) и солевого раствора (30 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением 150 мг неочищенного соединения. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 24 г, подвижная фаза: градиент от 0,1% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH до 0,1% NH₄OH, 90% DCM, 10% MeOH). Фракции, содержащие продукт,

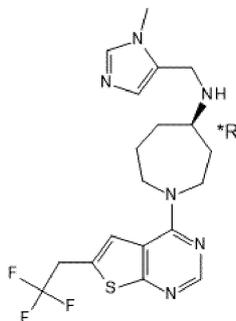
собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 34 мг (выход 21%) продукта, который очищали с помощью обращенной фазы (неподвижная фаза: YMC-actus Triart-C18, 10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: градиент от 75% NH₄HCO₃ (0,2%), 25% ACN до 35% NH₄HCO₃ (0,2%), 65% ACN). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 25 мг (выход 16%) соединения, которое лиофилизировали со смесью ACN/вода с получением 17 мг (выход 11%) соединения 27.

Соединение, приведенное в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения выше, начиная с соответствующего исходного вещества.

Номер соединения	Структура
Соединение 50 (из промежуточного соединения 32)	

Пример В14.

Получение соединения 28:



1-Метил-1H-имидазол-5-карбоксальдегид (CAS [39021-62-0]), (100 мг, 0,91 ммоль) добавляли при 10°C в потоке N₂ к раствору промежуточного соединения 15 (150 мг, 0,45 ммоль) в MeOH (6 мл).

Смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Затем добавляли NaBH₄ (26 мг, 0,68 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Смесь выливали в ледяную воду, экстрагировали с помощью DCM.

Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением 350 мг неочищенного соединения.

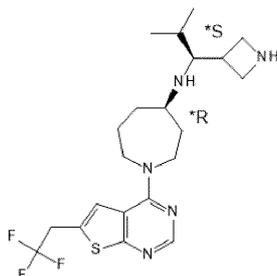
Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г, подвижная фаза: градиент 0,5% NH₄OH, 93% DCM, 7% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 113 мг (выход 59%) соединения, которое лиофилизировали со смесью ACN и воды с получением 66 мг соединения 28.

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения выше, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура	Выход
Соединение 29 (из промежуточного соединения 15)		
Соединение 30 (из промежуточного соединения 15)		25%

Пример В15.

Получение соединения 31:

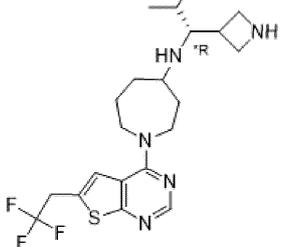
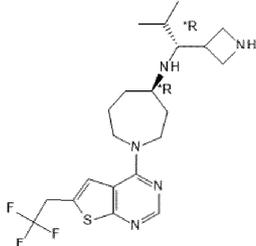
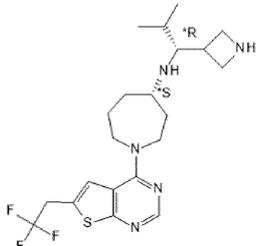


HCl (0,4 мл, 1,6 ммоль, 4 М раствор в диоксане) добавляли по каплям при 5°C к раствору промежуточного соединения 21А (84 мг, 0,16 ммоль) в MeOH (4 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния, охлаждали с помощью бани с ледяной водой, остаток поглощали с помощью Et₂O, осадок отфильтровывали и высушивали под вакуумом в течение ночи с получением соединения, представляющего собой твердое вещество, (67 мг,), соединения 31 в виде соли HCl, т. пл. = 184°C (по Кофлеру), (оптическое вращение: +13,97° (589 нм, DMF, 20°C, с=3,15 мг/мл)).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,44 (s, 1H) 8,23-8,36 (m, 1H) 7,68 (s, 1H) 4,12-4,27 (m, 5H) 3,91 (br d, J=7,3 Гц, 4H) 3,58-3,70 (m, 2H) 3,39-3,46 (m, 1H) 3,22 (br s, 1H) 2,43 (br s, 1H) 2,20 (br d, J=12,3 Гц, 1H) 1,83-2,13 (m, 4H) 1,60 (q, J=11,2 Гц, 1H) 0,93 (d, J=6,6 Гц, 3H) 0,88 (d, J=7,3 Гц, 3H).

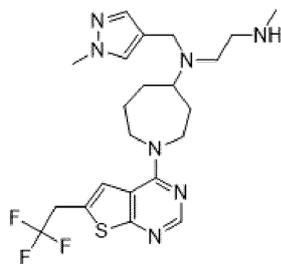
Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения выше, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура
Соединение 32 (из промежуточного соединения 21В)	<p data-bbox="869 1243 1061 1265">в виде соли HCl</p>
Соединение 33 (из промежуточного соединения 21)	<p data-bbox="869 1579 1061 1601">в виде соли HCl</p>

<p>Соединение 34 (из промежуточного соединения 22)</p>	 <p>в виде соли HCl</p>
<p>Соединение 35 (из промежуточного соединения 22А)</p>	 <p>в виде соли HCl</p>
<p>Соединение 36 (из промежуточного соединения 22В)</p>	 <p>в виде соли HCl</p>

Пример В18.

Получение соединения 39:

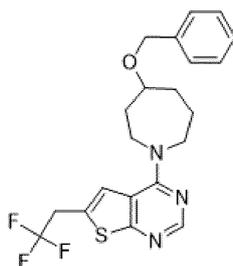


в виде соли HCl

TFA (1,05 мл; 13,75 ммоль) добавляли по каплям при 5°C к раствору промежуточного соединения 28 (200 мг; 0,34 ммоль) в DCM (12 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 48 ч. Затем смесь выпаривали до сухого состояния, затем остаток поглощали с помощью DCM и H₂O, повышали его основность с помощью 3н. NaOH. Органический слой экстрагировали (3 раза), высушивали над MgSO₄ и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 40 г, подвижная фаза: 1% NH₄OH, 90% DCM, 10% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 110 мг (66%). Данную фракцию растворяли в ACN (2 мл) и превращали с помощью HCl (4 M, в диоксане) в соль HCl (75 мг).

Пример В20.

Получение соединения 44:



Смесь 4-хлор-6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидина, полученного как описано в Journal of Medicinal Chemistry (2016), 59(3), 892-913 (CAS[1628317-85-0]) (0,248 г; 0,98 ммоль), промежуточного соединения 45 (соль 4-бензилоксиазепана и HCl) (0,285 г), TEA (0,51 мл; 2,95 ммоль) в iPrOH (8 мл) нагревали при 90°C в течение 1 ч 30 мин. Раствор охлаждали до к.т., концентрировали и остаток поглощали с помощью DCM, органический слой промывали водой, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (40 г, 15-40 мкм, элюент: DCM/MeOH: от 100/0 до 90/10). Фракции, содержащие продукт, собирали, выпаривали до сухого состояния. Остаток лиофилизировали со смесью ацетонитрил/вода 20/80 с получением: 0,308 г соединения 44 (74%).

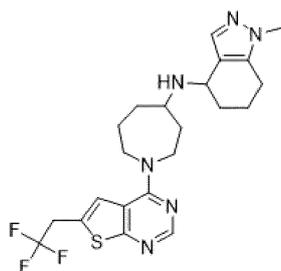
Пример В23.

Получение соединения 49.

Соединение 49 в таблице ниже получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения промежуточных соединений 12A и 12B, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура
Соединение 49 (из промежуточного соединения 35 и гидрохлорида метиламина, CAS [593-51-1])	

Пример В24.



Получение соединения 65.

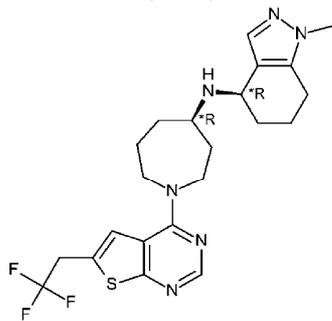
В потоке N₂ при к.т. добавляли этюксид титана(IV) (CAS[3087-36-3]), (0,52 мл; 2,52 ммоль) к раствору промежуточного соединения-3 (410 мг, 1,25 ммоль) и 1-метил-4,5,6,7-тетрагидроиндазол-4-амина (CAS [927803-64-3]), (205 мг, 1,36 ммоль) в MeOH (8 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем добавляли NaBH(OAc)₃ (804 мг, 3,79 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 2 дней. Раствор выливали в охлажденную воду, повышали основность с помощью порошка K₂CO₃, добавляли DCM и смесь фильтровали через подушку из Celite®. Продукт экстрагировали с помощью DCM. Органический слой объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г, подвижная фаза: градиент от 100% DCM, 0% MeOH до 0,2% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 417 мг (выход 72%) соединения 65.

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному выше, начиная с соответствующих исходных веществ.

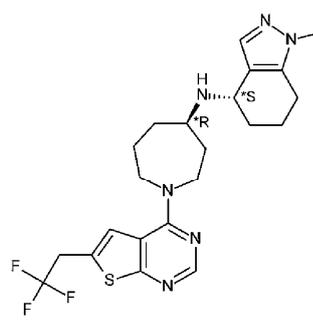
Номер соединения	Структура	Выход
Соединение 66 (из промежуточного соединения 3 и 2 <i>H</i> -индазол-4-амина, 4,5,6,7-тетрагидро-2-метил-, гидрохлорида (CAS [1803561-52-5]))		78%
Соединение 67 (из промежуточного соединения 42 и бензиламина (CAS [100-46-9]))		69% в виде неочищенного продукта
Соединение 68 (из промежуточного соединения 43 и бензиламина (CAS [100-46-9]))		110% в виде неочищенного продукта

Пример В25.

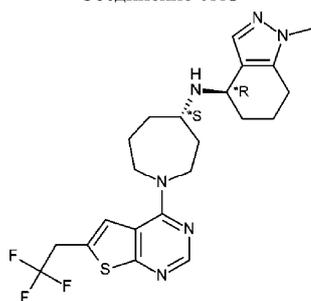
Получение соединения 65A, 65B, 65C и 65D:



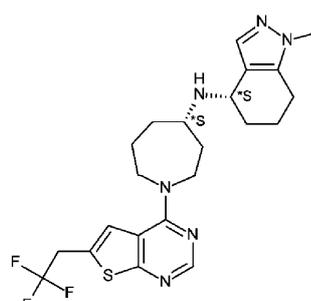
Соединение 65A



Соединение 65B



Соединение 65C

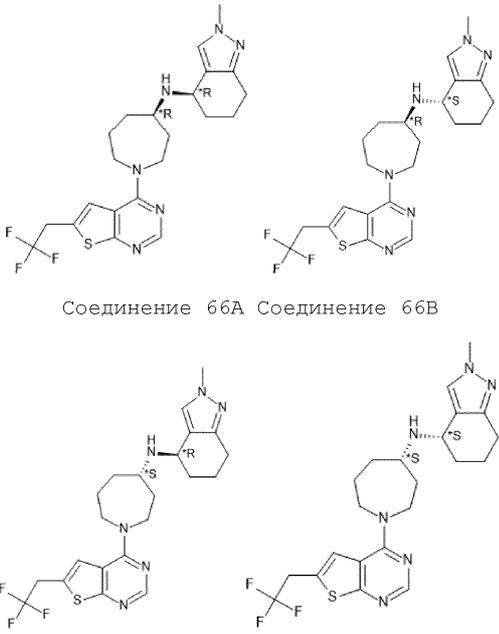


Соединение 65D

Соединение 65 (417 мг; 0,9 ммоль) разделяли с применением хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 65% CO₂, 35% EtOH (0,3% *i*PrNH₂)). Фракции, со-

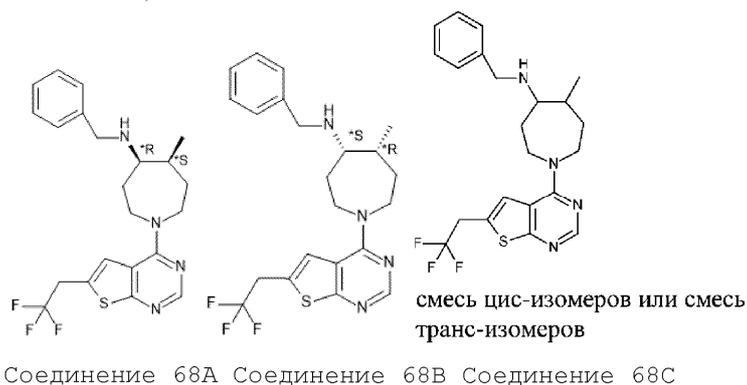
держащие продукты, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 81 мг (выход 14%) первого элюированного диастереомера А. Данную фракцию лиофилизировали из смеси АСN/вода с получением 79 мг соединения 65А в виде белого порошка (оптическое вращение = -20° (589 нм, $c=2,60$ мг/мл, DMF, 20°C)) и с получением 67 мг (выход 12%) второго элюированного диастереомера В. Данную фракцию лиофилизировали из смеси АСN/вода с получением 60 мг соединения 65В в виде белого порошка (оптическое вращение = $-21,72^\circ$ (589 нм, $c=2,44$ мг/мл, DMF, 20°C)) и с получением 84 мг (выход 15%) третьего элюированного диастереомера С. Данную фракцию лиофилизировали из смеси АСN/вода с получением 83 мг соединения 65С в виде белого порошка (оптическое вращение = $+10,74^\circ$ (589 нм, $c=2,42$ мг/мл, DMF, 20°C)) и с получением 50 мг (выход 9%) четвертого элюированного диастереомера D. Данную фракцию лиофилизировали из смеси АСN/вода с получением 44 мг соединения 65D в виде белого порошка (оптическое вращение = $+11,34^\circ$ (589 нм, $c=2,38$ мг/мл, DMF, 20°C)).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения выше, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура
Соединение 66А, соединение 66В, соединение 66С и соединение 66D из разделения посредством SFC соединения 66 (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 65% CO ₂ , 35% EtOH (0,3% iPrNH ₂))	 <p>Соединение 66А Соединение 66В</p> <p>Соединение 66С Соединение 66D</p>

Пример В26.

Получение соединения 68А, 68В и 68С:



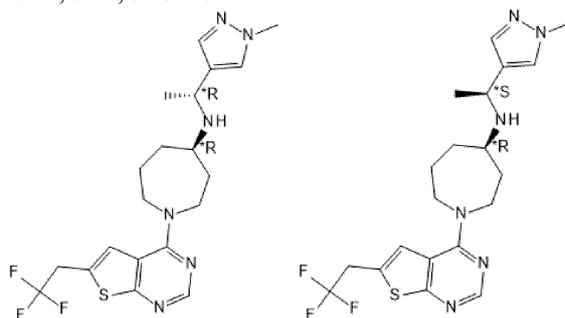
Соединение 68 (214 мг) очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г, подвижная фаза: 0,2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH). Фракции, содержащие первое элюированное соединение, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 92 мг (выход 47%) первой смеси диастереоизомеров А и В, и фракции, содержащие второе элюированное соединение, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 35 мг второй смеси диастереоизомеров С. Первую смесь диастереоизомеров А и В (92 мг) разделяли с применением хиральной SFC (неподвижная фаза: Lux Cellulose-2,5 мкм, 250×21,2 мм, подвижная фаза: 60% CO₂, 40% EtOH (0,3% iPrNH₂)). Фракции, содержащие первый элюированный диастереоизомер А, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 41 мг соединения (выход 14%), которое растворя-

ли в 2 мл ACN, добавляли по каплям 3 экв. 4н. HCl в диоксане (71 мкл; 0,28 ммоль) при 10°C, добавляли Et₂O и через 30 мин раствор выпаривали до сухого состояния, добавляли Et₂O и осадок фильтровали и высушивали с получением 20 мг соединения 68А (MP=136°C/по Кофлеру). Фракции, содержащие второй элюированный диастереоизомер В, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 42 мг (выход 22%), которые растворяли в 2 мл ACN, добавляли по каплям 3 экв. 4н. HCl в диоксане (210 мкл; 0,84 ммоль) при 10°C, добавляли Et₂O, и через 30 мин раствор выпаривали до сухого состояния, добавляли Et₂O и осадок фильтровали и высушивали с получением 18 мг соединения 68В (MP=150°C/по Кофлеру).

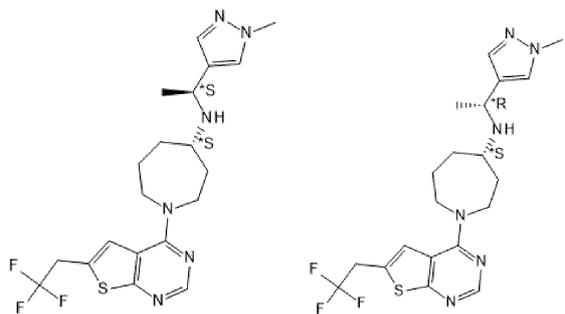
Вторую смесь диастереоизомеров С, которую получали во время первой очистки на силикагеле, очищали с применением SFC (неподвижная фаза: NH₂ 5 мкм, 150×30 мм, подвижная фаза: 90% CO₂, 10% MeOH (0,3% iPrNH₂)). Фракции, содержащие диастереоизомеры С, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 14 мг (выход 7%) соединения 68С (смесь цис-изомеров или смесь транс-изомеров).

Пример В27.

Получение соединений 54А, 54В, 54С и 54D:



Соединение 54А соединение 54В



Соединение 54С соединение 54D

Соединение 54 (570 мг) очищали с применением хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 80% CO₂, 20% EtOH (0,3% iPrNH₂)) с получением 237 мг первой элюированной смеси диастереоизомеров А и В, 112 мг второго элюированного диастереоизомера С и 93 мг третьего элюированного диастереоизомера D. Второе разделение проводили со смесью диастереоизомеров А и В с применением CHIRALPAK IC, 5 мкм, 250×21,2 мм, подвижная фаза: 60% CO₂, 40% EtOH (0,3% iPrNH₂)) с получением 116 мг первого элюированного диастереоизомера А и 100 мг второго элюированного диастереоизомера В. Диастереоизомер А растворяли в 5 мл MeOH, добавляли по каплям 2 экв. 4н. HCl в диоксане (133 мкл; 0,53 ммоль) при 10°C, добавляли Et₂O и через 30 мин раствор выпаривали до сухого состояния, добавляли Et₂O и осадок фильтровали и высушивали с получением 116 мг соединения 54А в виде соли HCl (MP=160°C/по Кофлеру).

Диастереоизомер В растворяли в 5 мл MeOH, добавляли по каплям 2 экв. 4н. HCl в диоксане (114 мкл; 0,46 ммоль) при 10°C, добавляли Et₂O и через 30 мин раствор выпаривали до сухого состояния, добавляли Et₂O и осадок фильтровали и высушивали с получением 104 мг соединения 54В в виде соли HCl (MP=160°C/по Кофлеру).

Диастереоизомер С растворяли в 5 мл MeOH, добавляли по каплям 2 экв. 4н. HCl в диоксане (128 мкл; 0,51 ммоль) при 10°C, добавляли Et₂O и через 30 мин раствор выпаривали до сухого состояния, добавляли Et₂O и осадок фильтровали и высушивали с получением 123 мг (выход 17%) соединения 54С в виде соли HCl (MP=160°C/по Кофлеру).

Диастереоизомер D растворяли в 5 мл MeOH, добавляли по каплям 2 экв. 4н. HCl в диоксане (106 мкл; 0,42 ммоль) при 10°C, добавляли Et₂O и через 30 мин раствор выпаривали до сухого состояния, добавляли Et₂O и осадок фильтровали и высушивали с получением 95 мг (выход 13%) соединения 54D в виде соли HCl (MP=160°C/по Кофлеру).

Аналитическая часть

ЯМР.

ЯМР-эксперименты проводили с применением спектрометра Bruker Avance 500, оснащенного головкой датчика BBFO Bruker на 5 мм с z-градиентами и работающего при 500 МГц для протонов и 125 МГц для атомов углерода, или с применением спектрометра Bruker Avance DRX 400, использующего внутренний дейтериевый лок и оснащенного головкой датчика обратного двойного резонанса (^1H , ^{13}C , SEI) с z-градиентами и работающего при 400 МГц для протонов и 100 МГц для атомов углерода. Химические сдвиги (δ) регистрировали в частях на миллион (ppm). Величины J выражены в Гц.

LCMS (жидкостная хроматография/масс-спектрометрия).

Общая процедура.

Измерения в ходе высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) осуществляли 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 осуществляли с помощью соответствующего программного обеспечения.

Соединения описывали по их значениям экспериментального времени удерживания (R_t) и ионам. Если в таблице данных не указано иное, то указанный молекулярный ион соответствует $[\text{M}+\text{H}]^+$ (протонированной молекуле) и/или $[\text{M}-\text{H}]^-$ (депротонированной молекуле). В случае, если соединение не было непосредственно способно к ионизации, указывали тип аддукта (т.е. $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$ и т.д.). Для молекул со сложными изотопными распределениями (Br, Cl и т.п.) указанное значение является таким 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, "КТ" означает комнатную температуру, "ВЕН" означает мостиковый гибрид этилсилоксана/диоксида кремния, "HSS" означает диоксид кремния повышенной прочности, "DAD" означает детектор на диодной матрице.

Таблица 1a

Коды способов LCMS (скорость потока выражена в мл/мин; температура колонки (Т) в °C; время анализа в минутах)

Код способа	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Скорость потока	Время анализа
					Т колонки	
1	Waters: Acquity UPLC® – DAD и Quattro Micro™	Waters: ВЕН C18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм)	А: 95% $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ / мм/5% CH_3CN , В: CH_3CN	От 84,2% А в течение 0,49 мин. до 10,5% А за 2,18 мин., удерживание в	0,343 ---- 40	6,2

				течение 1,94 мин., обратно до 84,2% А за 0,73 мин., удерживание в течение 0,73 мин.		
2	Waters: Acquity® H-Class - DAD и SQD2™	Waters: ВЕН C18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм)	А: 95% CH ₃ COONH ₄ 7 мм/5% CH ₃ CN, В: CH ₃ CN	От 84,2% А до 10,5% А за 2,18 мин., удерживание в течение 1,96 мин., обратно до 84,2% А за 0,73 мин., удерживание в течение 0,73 мин.	0,343 ---- 40	6,1
3	Waters: Acquity UPLC® H-Class - DAD и QDa	ВЕН®-C18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм)	А: 95% CH ₃ COONH ₄ 7 мм/5% CH ₃ CN, В: CH ₃ CN	От 95% А до 5% А за 1 мин., удерживание в течение 1,6 мин., обратно до 95% А за 0,2 мин., удерживание в течение 0,5 мин.	0,5 ---- 40	3, 3
4	Waters: Acquity UPLC® H-Class - DAD и SQD 2	Waters ВЕН®C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм)	А: 95% CH ₃ COONH ₄ 7 мм/5% CH ₃ CN, В: CH ₃ CN	От 95% А до 5% А за 1 мин., удерживание в течение 1,6 мин., обратно до 95% А за 0,2 мин., удерживание в течение 0,5 мин.	0,5 ---- 40	3, 3

5	Agilent: 1200 - DAD и MSD6110	Phenomenex : Luna-C18 (5 мкм, 2×50 мм)	А: 0,1% CF ₃ COOH в воде, В: 0,05% CF ₃ COOH в CH ₃ CN	От 100% А в течение 1 мин. до 40% А за 4 мин., до 15% А за 2,5 мин., обратно до 100% А за 2 мин.	0,8 ---- 50	10
6	Agilent: 1200 - DAD и MSD6110	Phenomenex : Luna-C18 (5 мкм, 2×50 мм)	А: 0,1% CF ₃ COOH в воде, В: 0,05% CF ₃ COOH в CH ₃ CN	От 90% А в течение 0,8 мин. до 20% А за 3,7 мин., выдерживание в течение 3 мин., обратно до 90% А за 2 мин.	0,8 ---- 50	10

Точки плавления.

Для ряда соединений точки плавления (MP) определяли с помощью DSC1 (Mettler-Toledo). Точки плавления измеряли при градиенте температуры 10°C/минута. Максимальная температура составляла 300°C. Значения представляют собой пиковые значения.

Для ряда соединений точки плавления получали с помощью термостола Кофлера (указанного как (К)), состоящего из нагреваемой пластины с линейным температурным градиентом, скользящего указателя и температурной шкалы в градусах Цельсия.

Таблица 1b

Данные о LCMS и точках плавления. "№ соед." означает номер соединения;
"R_t" означает время удерживания в мин

№ соед.	Т. пл. (°C)	R _t (мин.)	% площади уф	[M+H] ⁺	Аддукт	Способ LCMS
I-13		1,46	88%	459,5		3
3A		1,2		421,3		3
3*	134°C (К)	2,75	100	421,1	479,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
4*	230°C (К)	2,74	100	421,1	479,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
I-1		1,24	93,84	374,4		3
I-2		2,4	97,56	332	330	1

046212

I-3		1,12	100	330,1	328,1	3
5*	244°C (K)	2,67	100	395,4	453,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
5a		2,67	97,56	395,4	453,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
B1A		2,35	100	387,1	445,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
B1B		2,35	100	387,1	445,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
I 10*		1,8	100	331,4	389,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
I 11*		1,86	100	331,4	389,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
10B*		2,32	100	454,4	512,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
6	111,41 °C / - 27,83 J/g ^(a)	3,3	96,53	433,2	491,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
7A*	176°C (K)	3,11	98,39	457,1	515,3 [M+CH ₃ COO] ⁻ ; 455,2 [M+H] ⁻	1
7B*	180°C (K)	3,1	100	457,1	515,3 [M+CH ₃ COO] ⁻ ; 455,1 [M+H] ⁻	1
9A*	156°C (K)	3,15	97,46	449,1	507,3 [M+CH ₃ COO] ⁻ ; 447,1 [M+H] ⁻	1
9B*	160°C (K)	3,15	100	449,1	507,4 [M+CH ₃ COO] ⁻ ; 447,6 [M+H] ⁻	1
14		3,48	100	408,1	406,1	1
I-8		1,39	98,28	431,4	489,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	4
I-12A		1,31	100	554,6	612,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
10A*	220°C (K)	2,43	100	454,2	512,5 [M+CH ₃ COO] ⁻	1

046212

10B*	205°C (K)	2,32	100	454,4	512,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	4
11		2,13	97,17	425,1	483,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
11B*		2,1	96,63	425,1	483,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
11A		2,1	98,27	425,1	483,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
14A		2,37	98,19	417,1	475,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
14B		2,38	98,13%	417,1	475,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
12	94°C (K)	2,04	99,36	373,4	431,2 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
15	110°C (K)	3,48	100	408,1		1
16*		3,04	99,85	435		6
17*		3,18	99,05	464		5
18*		3,01	99,96	465		6
19*		2,83	99,84	435		6
21*		3,72	99,01	451		5
22*		2,93	99,19	451		6
23*		3,00	99,85	435		6
24*		3,56	99,93	385		5
26*	156°C (K)	2,07	100	411	469,3 [M+CH ₃ COO-]	1
27		2,02	97,57	455,2	513,4 [M+CH ₃ COO-]	1
28		2,28	98,25	425,1	483,3 [M+Ch ₃ COO-]	1
29*		2,39	95,58	422,1	480,2 [M+CH ₃ COO-]	1
30		2,32	96,07	423,1	481,3 [M+CH ₃ COO-]	1
31*	184°C (K)	2,53	100	442,2	500,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
32*	190°C (K)	2,51	100	442,2	500,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	1

046212

33*	200°C (K)	2,52	95,36	442,1	500,2 [M+CH3COO]-	1
34*	188°C (K)	2,53	100	442,1	500,2 [M+CH3COO]-	1
35*	193°C (K)	2,53	100	442,2	500,4 [M+CH3COO]-	1
36*	208°C (K)	2,51	100	442,1	500,4 [M+CH3COO]-	1
39*		2,26	100	482,2	540,5 [M+CH3COO-]	1
Int. 42	92°C (K)	2,8	96,61	344	402,1 [M+CH3COO]-	1
44		3,54	100	100		1
49		2,33	72,15	478,2	536,6 [M+CH3COO]-	1
50		3,13	95,25	465,2	523,4 [M+CH3COO]-	1
52		2,67, 2,69	42,17, 56,50	444,2	502,4 [M+CH3COO]-	1
53		2,86	95,8	506,2	564,5 [M+CH3COO-]	1
54A	160°C (K)	2,17	98,28	439,1	497,3 [M+CH3COO]-	1
54B	160°C (K)	2,18	99,45	439,1	497,3 [M+CH3COO]-	1
54C	178°C (K)	2,17	100	439,1	497,3 [M+CH3COO]-	1
54D	160°C (K)	2,17	100	439,1	497,3 [M+CH3COO]-	1
55*	110°C (K)		100	429,1	487,3	1
57A*	150°C (K)	2,73	1,05	492,3	550,4 [M+CH3COO]-	1
57B*		2,8	95,73	495,3	550,4 [M+CH3COO]-	1
58A*		3,24	100	481,2	539,4 [M+CH3COO-]	1
58B*		3,24	98,24	481,2	539,4	1

046212

					[M+CH ₃ COO ⁻]	
58A*		3,24	100	481,2	539,4 [M+CH ₃ COO ⁻]	1
58B*		3,24	98,24	481,2	539,4 [M+CH ₃ COO ⁻]	1
59A		3,32	97,49	477,2	535,3 [M+CH ₃ COO ⁻]	1
59B		3,32	98,01	477,2	535,2 [M+CH ₃ COO ⁻]	1
60A*		3,33	99,34	515,3	573,5 [M+CH ₃ COO ⁻]	1
60B*		3,33	98,73	515,3	573,5 [M+CH ₃ COO ⁻]	1
61*	110°C (K)	2,21	99,37	524,3	582,5 [M+CH ₃ COO ⁻]	1
62*	130°C (K)	2,11	99,27	416,1	474,3 [M+ CH ₃ COO ⁻]	1
63*		2,29	100	510,3	568,5 [M+ CH ₃ COO ⁻]	1
65A		2,33	98,72	465,1	523,2 [M+CH ₃ COO ⁻]	1
65B		2,33	99,22	465,1	523,3 [M+CH ₃ COO ⁻]	1
65C		2,32	99,27	465,2	523,4 [M+CH ₃ COO ⁻]	1
65D		2,33	98,61	465,1	523,3 [M+CH ₃ COO ⁻]	1
66A		2,31	97,71	465,2	523,3 [M+CH ₃ COO ⁻]	1
66B		2,31	97,51	465,2	523,4 [M+CH ₃ COO ⁻]	1
66C		2,31	97,4	254,9	523,4 [M+CH ₃ COO ⁻]	1
66D		2,31	97,49	465,2	523,3 [M+CH ₃ COO ⁻]	1
67A	164°C (K)	3,11	100	435,1	493,3 [M+CH ₃ COO ⁻]	1
67B	180°C	3,37	100	435,1	493,3	1

	(K)				[M+CH ₃ COO] ⁻	
68A*	134 °C (K)	3,26	99,21	435,2	493,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
68B*	150 °C (K)	3,26	99,36	435,2	493,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
68C		3,34	95,32	435,2	493,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
69		2,24	97,62	423,1	481,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
I 17		1,22	99,06	511,1	569,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	
I 28		1,32	98,42	582,3	640,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
I 34		0,87	87,31	430,4	488,2 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
I 35*		0,92	85,27	465,5		3

(a) (от 25 °C до 300 °C/10 °C мин/40 мкл Al).

* означает хлористоводородную соль.

Способы SFCMS.

Общая процедура для способов SFC-MS.

Измерения в ходе SFC проводили с применением аналитической системы для сверхкритической жидкостной хроматографии, укомплектованной насосом для двухкомпонентных смесей для доставки диоксида углерода (CO₂) и модификатора, автоматическим дозатором, термостатом для колонок, детектором на диодной матрице, оснащенным проточной кюветой для работы под высоким давлением, выдерживающей значения до 400 бар. В случае оснащения масс-спектрометром (MS) поток из колонки направлялся в (MS). В компетенции специалиста в данной области находится установка настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, времени выдержки и т.п.) с целью получения ионов, позволяющих определить номинальную мономерную массу (MW) соединения. Сбор данных осуществляли с помощью соответствующего программного обеспечения.

Таблица 2а

Аналитические способы SFC-MS (скорость потока выражена в мл/мин; температура колонки (Т) в °С; время анализа в минутах, противодавление (BPR) в барах

Код способа	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Скорость потока	Время анализа
				Т кол.	BPR
1	Колонка Phenomenex Luxcellulose-2 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A:CO ₂ B: MeOH (+0,3% iPrNH ₂)	40% B, удерживание 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 103
2	Колонка Daicel Chiralpak® AD-3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A:CO ₂ B: EtOH	15% B, удерживание 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 103
3	Колонка Daicel Chiralcel® OJ-3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A:CO ₂ B: EtOH (+0,3% iPrNH ₂)	20% B, удерживание 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 103
4	Колонка Daicel Chiralcel® OJ-3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A:CO ₂ B: iPrOH (+0,3% iPrNH ₂)	10% B, удерживание 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 103
5	Колонка Daicel Chiralpak® AD-3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A:CO ₂ B: iPrOH	30% B, удерживание 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 103
6	Phenomenex Lux Cellulose 2 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A:CO ₂ B: EtOH (0,3% iPrNH ₂)	40% B, удерживание 3 мин.,	3,5 ----- 35	3 ----- 105
7	Phenomenex Lux Cellulose 2 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A:CO ₂ B: MeOH (0,3% iPrNH ₂)	30% B, удерживание 3 мин.,	3,5 ----- 35	3 ----- 105
8	Phenomenex Lux Cellulose 2 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A:CO ₂ B: MeOH (0,3% iPrNH ₂)	15% B, удерживание 3 мин.,	3,5 ----- 35	3 ----- 105

9	Daicel Chiralpak® AD- 3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A:CO ₂ B: MeOH/iPrOH 50/50(0,3% iPrNH ₂)	30% B, удерживан ие 3 мин.,	3,5 ----- 35	3 ----- 105
10	Daicel Chiralpak® AD- 3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	B: MeOH(+0,3% iPrNH ₂)	20% B, удерживан ие 3 мин.,	3,5 ----- 35	3 ----- 105
11	Daicel Chiralpak® AD- 3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	B: MeOH(+0,3% iPrNH ₂)	30% B, удерживан ие 3 мин.,	3,5 ----- 35	4 ----- 105
12	Колонка Daicel Chiralpak® AD- 3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A:CO ₂ B: EtOH	30% B, удерживан ие 3 мин.	3,5 ----- 35	6 ----- 103
13	Daicel Chiralcel® OJ- 3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A:CO ₂ B: EtOH (0,3% iPrNH ₂)	10% B, удерживан ие 3 мин.,	3,5 ----- 35	6 ----- 105
14	Колонка Daicel Chiralpak® AD- 3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A:CO ₂ B: IPOH	30% B, удерживан ие 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 103
15	Daicel Chiralcel® OD- 3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A:CO ₂ B: EtOH(+0,3% iPrNH ₂)	25% B, удерживан ие 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 105
16	Daicel Chiralpak® AD- 3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A:CO ₂ B: MeOH/iPrOH 50/50(0,3% iPrNH ₂)	20% B, удерживан ие 3 мин.,	3,5 ----- 35	10 ----- 105

17	Колонка Daicel Chiralpak® AD-3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A:CO ₂ B: EtOH	30% B, удерживан ие 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 103
19	Daicel Chiralpak® IC-3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A:CO ₂ B: EtOH(+0,3% iPrNH ₂)	40% B, удерживан ие 3 мин.,	3,5 ----- 35	3 ----- 105
20	Колонка Daicel Chiralpak® AD-3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A:CO ₂ B: EtOH	20% B, удерживан ие 3 мин.	3,5 ----- 35	6 ----- 103

Таблица 2b

Данные SFC-MS (элюирование изомеров в порядке "А" происходит до "В", "В" происходит до "С", "С" происходит до "D")

№ соед.	% площади УФ	Порядок элюирования изомеров	Способ SFCMS
I10*	100	А	1
I11*	100	В	1
I-8А	100	А	2
I-8В	99,56	В	2
3*	99,72	А	3
4*	99,68	В	3
В1А	99,63	А	4
В1В	96,23	В	4
13А	100	А	5
13В	100	В	5
68А*	100	А	6
68В*	100	В	6
I20А	100	А	8
I20В	98,8	В	8

34*	100	А и D	9
33*	100	В и С	9
57*	100	А	10
57B*	100	В	10
59A	100	А	11
59B	100	В	11
65A	100	А	12
65B	100	В	12
65C	100	С	12
65D	100	D	12
I21A	100	А	13
I21B	100	В	13
58A*	100	А	1
58B*	99,73	В	1
I 22A	100	А	14
I 22B	99,04	В	14
60A*	99,84	А	15
60B*	98,01	В	15
66A	100	А	16
66B	100	В	16
66C	99,05	С	16
66D	100	D	16
31*	100	А	17
32*	99,60	В	17
35*	98,64	А	17
36*	100	В	17
54A	100	А	19
54B	99,18	В	19
54C	100	С	20
54D	100	D	20

* означает хлористоводородную соль.

Оптическое вращение (OR).

Величину оптического вращения измеряли с помощью поляриметра Perkin Elmer 341. Поляризованный свет пропускали через образец при длине пробега 1 дециметр и концентрации образца 0,2-0,4 грамма на 100 миллилитров. Взвешивали 2-4 мг продукта в сосуде, затем растворяли в 1-1,2 мл растворителя для спектроскопии (например, DMF). Кювету наполняли раствором и помещали в поляриметр при температуре 20°C. Величину OR считывали с точностью до 0,004°.

Расчет концентрации: вес в граммах × 100/объем в мл.

$[\alpha] d^{20}$: (считанная величина вращения × 100)/(1,000 дм × концентрация).

^d означает D-линию натрия (589 нанометров), если не указана другая длина волны.

Таблица 3
 Данные об OR: растворитель: DMF; температура: 20°C; "конц." Означает
 концентрацию (г/100 мл); "OR" означает оптическое вращение

№ соед.	OR (°)	Длина волны (нм)	Конц.
5*	+3,85	546	0,286
I10*	+42,01	365	0,288
I11*	-45,2	365	0,25
I-8A	+4,78	589	0,293
I-8B	-4,95	589	0,364
B1A	-3,73	589	0,295
B1B	-4,81	589	0,27
3*	+59,08	365	0,303
4*	-60,56	365	0,284
11B	-5,76	589	0,243
11A	+4,94	589	0,324
13A	+3,19	589	0,313
13B	-4,66	589	0,279
68A*	+72,79	365	0,294
68B*	-68,05	365	0,266
57A*	+13,67	589	0,300
57B*	-18,21	589	0,280
59A	+8,33	589	0,264
59B	-14,17	589	0,247

34*	-25	589	0,260
33*	+18,04	589	0,388
65A	-20	589	0,260
65B	-21,72	589	0,244
65C	+10,74	589	0,242
65D	+11,34	589	0,238
58A*	+5,81	589	0,241
58B*	-6,67	589	0,285
60A*	+22,87	589	0,328
60B*	-23,36	589	0,274
52	-8,98	589	0,245
66A	-10,81	589	0,259
66B	-14,16	589	0,219
66C	+8,27	589	0,266
66D	+4,03	589	0,248
31*	+13,97	589	0,315
32*	+26,85	589	0,365
35*	-15,16	589	0,31
36*	-26,87	589	0,335
54A	-46,38	589	0,345
54B	+16,99	589	0,312
54C	+49,15	589	0,352
54D	-24,35	589	0,382
26*	+46,24	365	0,279

* означает хлористоводородную соль.

Фармакологическая часть.

1. Флуоресцентный поляризационный анализ взаимодействия менин-MLL.

В черный 384-луночный титрационный микропланшет с несвязывающей поверхностью добавляли 50 нл 160X тестируемого соединения в DMSO и 4 мкл 2X менина в аналитическом буфере (40 mM Трис-HCl, pH 7,5, 50 mM NaCl, 1 mM DTT и 0,001% Tween 20). После инкубирования тестируемого соединения и менина в течение 10 мин при температуре окружающей среды добавляли 4 мкл 2X пептида MBM1, меченного FITC (FITC-β-аланин-SARWRFPARPGT-NH₂), в аналитическом буфере, титрационный микропланшет центрифугировали при 1000 об./мин в течение 1 мин, и анализируемые смеси инкубировали в течение 15 мин при температуре окружающей среды. Относительное количество комплекса менин-FITC-MBM1, присутствующего в анализируемой смеси, определяли путем измерения поляризации флуоресценции (FP) FITC-метки с помощью планшет-ридера BMG PHERAstar (возбуждение при 485 нм/испускание при 520 нм) при температуре окружающей среды. Конечные концентрации реагентов в анализе связывания составляют 100 нМ менина, 5 нМ пептида MBM1, меченного FITC, и 0,625% DMSO в аналитическом буфере. Процедуры титрования тестируемых соединений для исследования их дозозависимого эффекта проводили с использованием схемы трехкратных серийных разведений с 11 точками, начиная с 31 мкМ.

Действенность соединений определяли путем первоначального расчета % ингибирования для каждой концентрации соединения в соответствии с уравнением 1:

$$\% \text{ ингибирования} = ((\text{HC} - \text{LC}) - (\text{FP}^{\text{соединение}} - \text{LC})) / (\text{HC} - \text{LC})$$

$$* 100 \text{ (уравн. 1)},$$

где LC и HC представляют собой значения FP в анализе в присутствии или в отсутствие насыщающей концентрации соединения, которое конкурирует с FITC-MBM1 за связывание с менином, и $\text{FP}^{\text{соединение}}$ представляет собой измеренное значение FP в присутствии тестируемого соединения. Значения FP HC и LC представляют собой средние значения для по меньшей мере 16 повторностей на планшет. Для каждого тестируемого соединения значения % ингибирования откладывали на графике в зависимости от логарифма концентрации тестируемого соединения, и значение IC₅₀ получали в результате аппроксимации этих данных в соответствии с уравнением 2:

$$\% \text{ ингибирования} = \text{нижнее} + (\text{верхнее} - \text{нижнее}) / (1 + 10^{((\log IC_{50} - \log[\text{смпд}]) * h))} \quad (\text{уравн. 2}),$$

где нижнее и верхнее представляют собой соответственно нижнюю и верхнюю асимптоты кривой зависимости доза-эффект, IC_{50} представляет собой концентрацию соединения, которая дает 50% ингибирование сигнала, и h представляет собой коэффициент Хилла.

2. Анализ взаимодействия менин-MLL методом гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF).

В необработанный белый 384-луночный титрационный микропланшет добавляли 40 нл 200X тестируемого соединения в DMSO и 4 мкл 2X менина, меченного хелатом тербия (см. ниже получение), в аналитическом буфере (40 mM Трис-НСl, pH 7,5, 50 mM NaCl, 1 mM DTT и 0,05% Pluronic F-127). После инкубирования тестируемого соединения и менина, меченного хелатом тербия, в течение 5 мин при температуре окружающей среды добавляли 4 мкл 2X пептида MBM1, меченного FITC (FITC- β -аланин-SARWRFPARPGT-NH₂), в аналитическом буфере, титрационный микропланшет центрифугировали при 1000 об./мин в течение 1 мин, и анализируемые смеси инкубировали в течение 15 мин при температуре окружающей среды. Относительное количество комплекса менин · FITC-MBM1, присутствующего в анализируемой смеси, определяли путем измерения гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF) для донорно-акцепторной пары флуорофоров тербий/FITC с помощью планшет-ридера BMG PHERAstar (возбуждение при 337 нм/испускание тербия при 490 нм/испускание FITC при 520 нм) при температуре окружающей среды. Степень резонансного переноса энергии флуоресценции (значение HTRF) выражается в виде соотношения значений интенсивности испускания флуоресценции для флуорофоров FITC и тербия ($F^{em} 520 \text{ нм} / F^{em} 490 \text{ нм}$). Конечные концентрации реагентов в анализе связывания составляют 100 пМ менина, меченного хелатом тербия, 75 нМ пептида MBM1, меченного FITC, и 0,5% DMSO в аналитическом буфере. Процедуры титрования тестируемых соединений для исследования их дозозависимого эффекта проводили с использованием схемы трехкратных серийных разведений с 11 точками, как правило, начиная с 25 мкМ.

Действенность соединений определяли путем первоначального расчета % ингибирования для каждой концентрации соединения в соответствии с уравнением 1:

$$\% \text{ ингибирования} = ((\text{НС} - \text{LC}) - (\text{HTRF}^{\text{соединение}} - \text{LC})) / (\text{НС} - \text{LC}) * 100 \quad (\text{уравн. 1});$$

где LC и НС представляют собой значения HTRF в анализе в присутствии или в отсутствие насыщающей концентрации соединения, которое конкурирует с FITC-MBM1 за связывание с менином, и $\text{HTRF}^{\text{соединение}}$ представляет собой измеренное значение HTRF в присутствии тестируемого соединения. Значения HTRF НС и LC представляют собой средние значения для по меньшей мере 16 повторностей на планшет. Для каждого тестируемого соединения значения % ингибирования откладывали на графике в зависимости от логарифма концентрации тестируемого соединения, и значение IC_{50} получали в результате аппроксимации этих данных в соответствии с уравнением 2:

$$\% \text{ ингибирования} = \text{нижнее} + (\text{верхнее} - \text{нижнее}) / (1 + 10^{((\log IC_{50} - \log[\text{смпд}]) * h))} \quad (\text{уравн. 2});$$

где нижнее и верхнее представляют собой соответственно нижнюю и верхнюю асимптоты кривой зависимости доза-эффект, IC_{50} представляет собой концентрацию соединения, которая дает 50% ингибирование сигнала, и h представляет собой коэффициент Хилла.

Получение менина, меченного криплатом тербия. Менин (аминокислоты 1-610-6xHis-метка) метили криплатом тербия следующим образом. Буфер для 2 мг менина заменяли на 1x фосфатно-солевой буферный раствор. Инкубировали 16 мкМ менина с NHS-криплат тербия (Cisbio Bioassays, Бедфорд, Массачусетс) в 4-кратном молярном избытке в течение 2 ч при комнатной температуре. Меченый белок очищали от свободной метки путем прогона реакционной смеси через колонку Superdex 200 Increase 10/300 GL при 0,75 мл/мин. Пиковые фракции собирали, разделяли на аликвоты и замораживали при -80°C.

Последовательность белка менина (SEQ ID NO: 1).

MGLKAAQKTLFPLRSIDDDVRLFAAELGREEPDLVLLSLVLFVVEHFLAVNRVPTNPV
 ELTFQPSAPDPPGGTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELVKKVS
 VIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGTCLDSSGVAFVAVGACQALGLRDVHLALSEDHAWVFG
 PNGEQTA EVTWHGKGNEDRRGQTVNAGVAERSWLYLKGSYMRCDRKMVAFMVCAINPSIDLHT
 DSLELLQLQKLLWLLYDLGHLERYPMALGNLADLEELEPTPGRPDPLTYHKGIASAKTYIRD
 ENIYPYMYLAGYHCRNRNVREALQAWADTATVIQDYNCREDEEITYKEFFEVDVPIPNLLKEA
 ASLLEAGEERPGEQSQGTQSQGSALQDPECFAHLLRFYDGIKWEESPTPVLHVGWATFLVQS
 LGRFEGQVRQKVRIVSREAEAAEAEPWGEAEAREGRRRGPRRESKPEEPPPKPALDKGLGTG
 QGAVSGPPRKPPTVAGTARGPEGGSTAQVPAPAASPPPEGPVLTQSEKMKGMKELLVATKIN
 SSAIKLQLTAQSQVQMKKQKVSTPDSYTLSFLKRQRKGLHNNNNH

3. Анализ пролиферации.

Антипролиферативный эффект тестируемых соединений, ингибирующих белок-белковое взаимодействие менин-MLL, оценивали в линиях лейкозных клеток человека. Линии клеток MV-4-11 и MOLM14 содержат транслокации MLL и экспрессируют слитые белки на основе MLL MLL-AF4 и MLL-AF9 соответственно, а также белок дикого типа со второго аллеля. Следовательно, линии клеток MV-4-11 и MOLM14 с перестройкой MLL характеризуются профилями экспрессии генов HOXA/MEIS1, сходными с таковыми в стволовых клетках. K562 применяли в качестве контрольной линии клеток, содержащей два аллеля MLL дикого типа, с целью исключения соединений, демонстрирующих общие цитотоксические эффекты.

MV-4-11 и MOLM14 культивировали в RPMI-1640 (Sigma Aldrich), дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой (HyClone), 2 mM L-глутамин (Sigma Aldrich) и 50 мкг/мл гентамицина (Gibco). K562 размножали в RPMI-1640 (Sigma Aldrich), дополненной 20% фетальной бычьей сывороткой (HyClone), 2 mM L-глутамин (Sigma Aldrich) и 50 мкг/мл гентамицина (Gibco). Клетки поддерживали при 0,3-2,5 миллиона клеток на мл во время культивирования, и количество пассажей не превышало 25.

С целью оценки антипролиферативных эффектов 1500 клеток MV-4-11, 300 клеток MOLM14 или 750 клеток K562 высевали в 200 мкл среды на лунку в 96-луночные круглодонные планшеты со сверхнизкой адгезией (Costar, номер по каталогу 7007). Количество клеток для посева выбирали с учетом кризиса роста для обеспечения линейного роста на протяжении эксперимента. Добавляли тестируемые соединения в различных концентрациях, и содержание DMSO нормализовали до 0,3%. Клетки инкубировали в течение 8 дней при 37°C и 5% CO₂. Рост сфероидоподобных структур отслеживали в режиме реального времени путем визуализации живых клеток (IncuCyteZOOM, Essenbio, объектив с увеличением 4x) с получением одного изображения каждые четыре часа в течение 8 дней. Конфлюэнтность (%) в качестве показателя размера сфероидов определяли с помощью инструмента комплексного анализа.

С целью определения кумулятивного эффекта тестируемых соединений с течением времени рассчитывали площадь под кривой (AUC) на графике зависимости конфлюэнтности от времени.

Конфлюэнтность в начале эксперимента (t=0) использовали в качестве исходного уровня для расчета AUC.

Абсолютные значения IC₅₀ рассчитывали в соответствии со следующей процедурой:

$$\% \text{ от контроля} = (\text{AUC образца} / \text{AUC контроля}) * 100$$

AUC контроля = среднее значение AUC для контрольных образцов (клетки без соединения/с DMSO в качестве контроля растворителем)

В отношении графика зависимости % от контроля от концентрации соединения применяли подбор нелинейной кривой, используя для подбора (обычный) метод наименьших квадратов. На основании этого рассчитывали абсолютное значение IC₅₀ (полумаксимальную ингибирующую концентрацию тестируемого соединения, обуславливающую 50% антипролиферативный эффект относительно контроля растворителем).

Таблица 4

Биологические данные из анализа поляризации флуоресценции (FP) менина (1), анализа взаимодействия менин-MLL методом гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF) (2) и анализа пролиферации (3)

№ соед.	(1) Анализ FP менина (IC ₅₀ (мкМ))	(2) Анализ HTRF менина (IC ₅₀ (нМ))	(3) Анализ сфероидов MV-4-11 (IC ₅₀ (мкМ))	(3) Анализ сфероидов MOLM14 (IC ₅₀ (мкМ))	(3) Анализ сфероидов K562
B1A	0,054	50	2,5	11,3	NT
B1B	0,44	788	8,9	>15	NT
3	0,038	14	0,44	3,1	9,7
4	0,23	330	2,9	7,6	8,8
5	6,36	9532	NT	NT	NT
5a	6,15	8285	NT	NT	NT
6	NT	60	2,2	NT	NT
7	NT	55	1,6	NT	NT
8	NT	64	1,6	NT	NT
9	NT	36	1,4	NT	NT
10B	NT	1315	5,0	14,2	NT
11	NT	69	2,0	NT	NT
10A	NT	1532	NT	NT	NT

046212

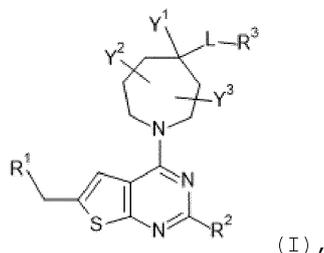
9A	NT	548	NT	NT	NT
9B	NT	22	0,9	NT	NT
11B	NT	1469	NT	NT	NT
11A	NT	55	1,6	NT	NT
12	NT	5790	NT	NT	NT
13A	NT	5269	NT	NT	NT
13B	NT	2456	NT	NT	NT
14A	NT	4468	NT	NT	NT
14B	NT	767	NT	NT	NT
15	NT	606	NT	NT	NT
16	NT	21	0,8	4,9	NT
17	NT	33	1,3	NT	NT
18	NT	563	4,7	NT	NT
19	NT	41	2,0	NT	NT
21	NT	97	1,0	6,1	NT
22	NT	78	2,5	9,9	NT
23	NT	150	3,1	9,4	NT
24	NT	53	1,2	NT	NT
26	NT	27	NT	NT	NT
27	NT	NT	NT	NT	NT
28	NT	149	3,4	NT	NT
29	NT	40	2,1	NT	NT
30	NT	186	4,45	NT	NT
31	NT	34	1,4	NT	NT
32	NT	758	NT	NT	NT
33	NT	27	2	NT	NT
34	NT	216	3,2	NT	NT
35	NT	1012	NT	NT	NT
36	NT	170	2,5	NT	NT
39	NT	852	NT	NT	NT
44	NT	137	4,3	NT	NT
49	NT	45	1,1	NT	NT
50	NT	185	2,3	NT	NT
52	NT	20820	NT	NT	NT
53	NT	204	2,1	NT	NT
54A	NT	11888	NT	NT	NT
54B	NT	13225	NT	NT	NT

54C	NT	1488	NT	NT	NT
54D	NT	6764	NT	NT	NT
55	NT	227	NT	NT	NT
56	NT	724	NT	NT	NT
57A	NT	194	2, 8	NT	NT
57B	NT	222	4, 4	NT	NT
58A	NT	1552	NT	NT	NT
58B	NT	888	NT	NT	NT
59A	NT	709	NT	NT	NT
59B	NT	1150	NT	NT	NT
60A	NT	493	5, 5	NT	NT
60B	NT	295	2, 4	NT	NT
61	NT	181	NT	NT	NT
62	NT	724	NT	NT	NT
63	NT	369	NT	NT	NT
65A	NT	3496	NT	NT	NT
65B	NT	284	4, 3	NT	NT
65C	NT	686	NT	NT	NT
65D	NT	8694	NT	NT	NT
66A	NT	7437	NT	NT	NT
66B	NT	164	3, 8	NT	NT
66C	NT	5378	NT	NT	NT
66D	NT	880	NT	NT	NT
67A	NT	396	3, 6	NT	NT
67B	NT	348	3, 7	NT	NT
68A	NT	103	1, 9	NT	NT
68B	NT	522	NT	NT	NT
68C	NT	282	4, 4	7, 7	NT
69	NT	598	NT	NT	NT

NT: не тестировали.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



или его таутомер или стереоизомерная форма, где

R^1 выбран из группы, состоящей из CH_3 , CH_2F , CHF_2 и CF_3 ;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и CH_3 ;

Y^1 выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы, необязательно замещенный заместителем, представляющим собой C_{1-4} алкил или циклопропил; и C_{1-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$, фенила, $-OR^{1Y}$ и $-NR^{2Y}R^{2YY}$;

где R^{1Y} выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$ и $-C(=O)NR^{1Y}R^{2Y}$; C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{3Y}$ и $-NR^{1Y}R^{2Y}$; и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

каждый из R^{2Y} и R^{2YY} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила, необязательно

тельно замещенного заместителем, представляющим собой $-C(=O)NR^{1y}R^{2y}$; $C_{2,4}$ алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{3y}$ и $-NR^{1y}R^{2y}$; и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

каждый из Y^2 и Y^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода; OH ; NH_2 ; $-C(=O)NR^{1y}R^{2y}$; $C_{1,6}$ алкила и $C_{1,4}$ алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$, $-OR^{3y}$ и $-NR^{4y}R^{4yy}$; при условии, что если как Y , так и Y^3 являются заместителями при одном и том же атоме углерода и один из Y^2 или Y^3 представляет собой OH или NH_2 , то другой Y^3 или Y^2 представляет собой H , $C_{1,6}$ алкил, $C_{1,4}$ алкил, замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора и $-CN$, или $C_{2,4}$ алкил, замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{3y}$ и $-NR^{4y}R^{4yy}$;

где R^{3y} выбран из группы, состоящей из водорода; $C_{1,4}$ алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$ и $-C(=O)NR^{4y}R^{5y}$; $C_{2,4}$ алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{6y}$ и $-NR^{4y}R^{5y}$; и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

каждый из R^{4y} и R^{4yy} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; $C_{1,4}$ алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$ и $-C(=O)NR^{1y}R^{2y}$; $C_{2,4}$ алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{6y}$ и $-NR^{4y}R^{5y}$; и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы; где

каждый из R^{1y} , R^{2y} , R^{3y} , R^{4y} , R^{5y} и R^{6y} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; $C_{1,4}$ алкила и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы; и

$-L-R^3$ выбран из (a), (b), (c), (d) или (e):

(a) $-L-R^3$ представляет собой $-NHR^{1A}$, где R^{1A} выбран из группы, состоящей из водорода; $C_{1,6}$ алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора; и $C_{2,6}$ алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{1a}$ и $-NR^{2a}R^{2aa}$, где каждый из R^{1a} , R^{2a} и R^{2aa} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, $C_{1,4}$ алкила и циклопропила; при условии, что если R^{1A} представляет собой водород, то Y^1 не является водородом; или

(b) L выбран из группы, состоящей из $-N(R^B)-$, $-N(R^B)-CR^{1B}R^{1BB}$ и $-(NR^B)-CHR^{1B}-CHR^{2B}-$; и R^3 выбран из группы, состоящей из Ar ; Het^1 ; Het^2 и 7-10-членной насыщенной спирокарбобифидической системы; где

R^B выбран из группы, состоящей из водорода; $C_{1,4}$ алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, фенила и $-CN$; и $C_{2,4}$ алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{1b}$ и $-NR^{2b}R^{2bb}$; где

каждый из R^{1b} , R^{2b} и R^{2bb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, $C_{1,4}$ алкила и циклопропила;

R^{1B} выбран из группы, состоящей из водорода; $-C(=O)NR^{3B}R^{3BB}$; $C_{1,4}$ алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, фенила, Het^1 и $-CN$; $C_{2,4}$ алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{4B}$ и $-NR^{5B}R^{5BB}$; и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы; и R^{1BB} выбран из группы, состоящей из водорода и метила; или R^{1B} и R^{1BB} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют связанный по С 4-7-членный неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

R^{2B} выбран из группы, состоящей из водорода; $-OR^{6B}$; $-NR^{7B}R^{7BB}$; $-C(=O)NR^{8B}R^{8BB}$; $C_{1,4}$ алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$, $-OR^{4B}$ и $-NR^{5B}R^{5BB}$; и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы; где

каждый из R^{3B} , R^{3BB} , R^{4B} , R^{5B} , R^{5BB} , R^{6B} , R^{7B} , R^{7BB} , R^{8B} и R^{8BB} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; $C_{1,4}$ алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$ и $-C(=O)NR^{9B}R^{9BB}$; и $C_{2,4}$ алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{10B}$ и $-NR^{11B}R^{11BB}$; где

каждый из R^{9B} , R^{9BB} , R^{10B} , R^{11B} и R^{11BB} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; $C_{1,4}$ алкила и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы; или

(c) $-L-R^3$ выбран из группы, состоящей из $-N(R^C)-CHR^{1C}-CO_2R^{2C}$; $-N(R^C)-CHR^{3C}-CONR^{4C}R^{4CC}$; $-N(R^C)-COR^{5C}$; $-N(R^C)-SO_2-NR^{6C}R^{6CC}$; где

R^C выбран из группы, состоящей из водорода; $C_{1,4}$ алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, фенила и $-CN$; и $C_{2,4}$ алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{1c}$ и $-NR^{2c}R^{2cc}$;

каждый из R^{1c} и R^{3c} выбран из группы, состоящей из водорода; $-C(=O)NR^{3c}R^{3cc}$; $C_{1,4}$ алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, фенила, Het^1 и $-CN$; $C_{2,4}$ алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{4c}$ и $-NR^{5c}R^{5cc}$; и связан-

ного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

каждый из R^{4C} и R^{6C} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из NR^{6CC} , Ag и Het^1 ;

R^{2C} выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного Ag или Het^1 ; Ar ; Het^1 ; Het^2 и 7-10-членной насыщенной спирокарбобидициклической системы;

R^{5C} выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного $NR^{2c}R^{2cc}$, Ag или Het^1 ; Ar ; Het^1 ; Het^2 и 7-10-членной насыщенной спирокарбобидициклической системы; где каждый из R^{1c} , R^{2c} , R^{2cc} , R^{3c} , R^{3cc} , R^{4c} , R^{5c} и R^{5cc} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; и

каждый из R^{6c} и R^{6cc} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-NHC_{1-4}$ алкила и циклопропила;

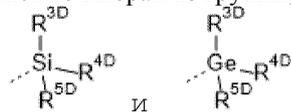
и каждый из R^{4CC} и R^{6CC} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного Ag или Het^1 ; Ar ; Het^1 ; Het^2 и 7-10-членной насыщенной спирокарбобидициклической системы; или R^{4C} и R^{4CC} или R^{6C} и R^{6CC} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют связанный по N Het^2 ; или

(d) L выбран из $-N(R^D)-CR^{1D}R^{1DD}$ - и $-N(R^D)-CR^{1D}R^{1DD}-CR^{2D}R^{2DD}$ -; где

R^D выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора и $-CN$; и C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из $-OR^{1d}$ и $-NR^{2d}R^{2dd}$, где

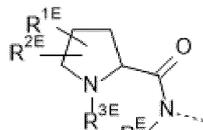
каждый из R^{1d} , R^{2d} и R^{2dd} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

каждый из R^{1D} , R^{1DD} , R^{2D} и R^{2DD} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;



и R^3 выбран из группы, состоящей из

каждый из R^{3D} , R^{4D} и R^{5D} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой $-OH$, $-OC_{1-6}$ алкил или $-NH_2$; или



(e) $-L-R^3$ представляет собой

R^E выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

R^{1E} выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и C_{1-4} алкила; и

R^{2E} выбран из группы, состоящей из фтора, $-OC_{1-4}$ алкила и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой атом фтора; или R^{1E} и R^{2E} связаны с одним и тем же атомом углерода и вместе образуют C_{3-5} циклоалкил или связанный по С 4-6-членный гетероцикл, содержащий атом кислорода; и

R^{3E} выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой атом фтора или $-CN$; и C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{4E}$ и $-NR^{5E}R^{5EE}$; где

каждый из R^{4E} , R^{5E} и R^{5EE} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$ и $-C(=O)NR^{6E}R^{6EE}$; C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{7E}$ и $-NR^{8E}R^{8EE}$, и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы; где

каждый из R^{6E} , R^{6EE} , R^{7E} , R^{8E} и R^{8EE} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; и где

Ag представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^4$, $-NR^5R^5$, $-C(=O)NR^5R^5$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$, $-OR^6$, $-NR^7R^7$ и $-C(=O)NR^8R^8$;

Het^1 представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиримидинила, пиазинила, пиридазинила, фуридила, тиенила, пирролила, пиразолила, имидазолила, 4- или 5-тиазолила, изотиазолила и изоксазолила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^4$, $-NR^5R^5$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$, $-OR^6$, $-NR^7R^7$ и $-C(=O)NR^8R^8$; и

Het^2 представляет собой неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^4$, $-NR^5R^5$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, со-

стоящей из фтора, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^6$, $-\text{NR}^7\text{R}^7$ и $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$; где

каждый из R^4 , R^5 , R^5 , R^6 , R^7 , R^7 , R^8 и R^8 независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора и $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$; и C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-\text{OR}^{10}$ и $-\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$; где

каждый из R^9 , R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила и связанного по С 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

2. Соединение по п.1, где

R^1 представляет собой CF_3 ;

R^2 представляет собой водород;

Y^1 представляет собой водород;

каждый из Y^2 и Y^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

$-\text{L}-\text{R}^3$ выбран из (а), (б), (с) или (е):

(а) $-\text{L}-\text{R}^3$ представляет собой $-\text{NHR}^{1\text{A}}$, где $\text{R}^{1\text{A}}$ выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора; и C_{2-6} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-\text{OR}^{1\text{a}}$ и $-\text{NR}^{2\text{a}}\text{R}^{2\text{a}}$, где каждый из $\text{R}^{1\text{a}}$, $\text{R}^{2\text{a}}$ и $\text{R}^{2\text{a}}$ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; или

(б) L выбран из группы, состоящей из $-\text{N}(\text{R}^{\text{B}})-$ и $-\text{N}(\text{R}^{\text{B}})-\text{CR}^{1\text{B}}\text{R}^{1\text{BB}}-$; и

R^3 выбран из группы, состоящей из Ar ; Het^1 и Het^2 ; где

R^{B} выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного фенилом; и C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-\text{OR}^{1\text{b}}$ и $-\text{NR}^{2\text{b}}\text{R}^{2\text{bb}}$; где каждый из $\text{R}^{1\text{b}}$, $\text{R}^{2\text{b}}$ и $\text{R}^{2\text{bb}}$ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

$\text{R}^{1\text{B}}$ выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; и

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

(с) $-\text{L}-\text{R}^3$ выбран из группы, состоящей из $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}})-\text{CHR}^{3\text{C}}-\text{CONR}^{4\text{C}}\text{R}^{4\text{CC}}$ и $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}})-\text{COR}^{5\text{C}}$; где

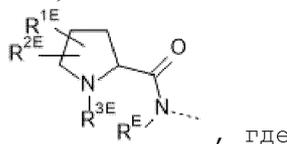
R^{C} представляет собой водород;

$\text{R}^{3\text{C}}$ представляет собой C_{1-4} алкил;

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

$\text{R}^{5\text{C}}$ представляет собой Het^2 ; и

$\text{R}^{4\text{CC}}$ представляет собой C_{1-4} алкил; или



(е) $-\text{L}-\text{R}^3$ представляет собой

R^{E} представляет собой водород;

$\text{R}^{1\text{E}}$ и $\text{R}^{2\text{E}}$ связаны с одним и тем же атомом углерода и вместе образуют C_{3-5} циклоалкил; и

$\text{R}^{3\text{E}}$ представляет собой водород; и где

Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{OR}^4$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-\text{OR}^6$ и $-\text{NR}^7\text{R}^7$;

Het^1 представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиримидинила, пиридазинила и пирозолила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой $-\text{OR}^6$; и

Het^2 представляет собой неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой C_{1-4} алкил; где

каждый из R^4 , R^5 , R^5 , R^6 , R^7 и R^7 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила.

3. Соединение по п.1, где

R^1 представляет собой CF_3 ;

R^2 представляет собой водород;

Y^1 представляет собой водород;

Y^2 и Y^3 представляют собой водород;

$-\text{L}-\text{R}^3$ выбран из (а) или (б):

(а) $-\text{L}-\text{R}^3$ представляет собой $-\text{NHR}^{1\text{A}}$, где $\text{R}^{1\text{A}}$ представляет собой C_{1-6} алкил; или

(б) L представляет собой $-\text{N}(\text{R}^{\text{B}})-\text{CR}^{1\text{B}}\text{R}^{1\text{BB}}-$;

и R^3 выбран из группы, состоящей из Ar ; Het^1 и Het^2 ; где

R^{B} представляет собой водород;

- R^{1B} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; и
 R^{1BB} представляет собой водород; и где
Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный одним заместителем, представляющим собой C_{1-4} алкил;
- Het¹ представляет собой пиразолил; и
Het² представляет собой неароматический гетероцикл; в частности 3-азетидинил.
4. Соединение по п.1, где
--L-R³ представляет собой (a).
5. Соединение по п.1, где
--L-R³ представляет собой (b).
6. Соединение по п.1, где
--L-R³ представляет собой (c).
7. Соединение по п. 1, где
--L-R³ представляет собой (d).
8. Соединение по п.1, где
--L-R³ представляет собой (e).
9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-8 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.
10. Способ получения фармацевтической композиции по п.9, включающий смешивание фармацевтически приемлемого носителя с терапевтически эффективным количеством соединения по любому из пп.1-8.
11. Применение соединения по любому из пп.1-8 или фармацевтической композиции по п.9 в качестве лекарственного препарата.
12. Применение соединения по любому из пп.1-8 или фармацевтической композиции по п.9 для предупреждения или лечения рака, миелодиспластического синдрома (MDS) и диабета.
13. Применение по п.12, где рак выбран из видов лейкоза, миеломы или рака, представляющего собой солидную опухоль, такого как рак предстательной железы, рак легкого, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак печени, меланома и глиобластома.
14. Применение по п.13, где лейкоз выбран из видов острого лейкоза, видов хронического лейкоза, видов миелоидного лейкоза, видов миелогенного лейкоза, видов лимфобластного лейкоза, видов лимфоцитарного лейкоза, видов острого миелогенного лейкоза (AML), видов хронического миелогенного лейкоза (CMML), видов острого лимфобластного лейкоза (ALL), видов хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), видов Т-клеточного пролимфоцитарного лейкоза (Т-PLL), лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов, волосатоклеточного лейкоза (HCL), видов лейкоза с перестройкой MLL, видов лейкоза, ассоциированных с MLL-PTD, видов лейкоза с амплификацией MLL, видов MLL-положительного лейкоза и видов лейкоза, характеризующихся профилями экспрессии генов *HOX/MEIS1*.

