



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121255** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)
C07D 475/10 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61P 37/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

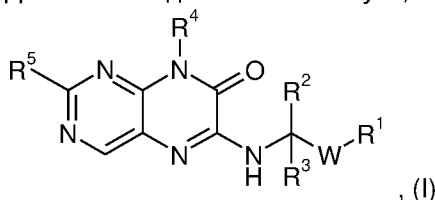
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2018 03569**
(22) Дата подання заявки: **10.04.2015**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **27.04.2020**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/979,231**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **14.04.2014**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **25.09.2018, Бюл.№ 18**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **27.04.2020, Бюл.№ 8**
(62) Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21): **а201610804, 10.04.2015**

(72) Винахідник(и):
**Баконі Йоханна (US),
Брюнетт Стівен Річард (US),
Коллін Дельфін (US),
Хьюз Роберт Оуен (US),
Лі Сян (US),
Лян Шуан (US),
Сіблі Роберт (US),
Тьорнер Майкл Роберт (US),
У Ліфень (US),
Чжан Цян (US)**
(73) Власник(и):
**БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ
ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ ГМБХ,
Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein,
Germany (DE)**
(74) Представник:
**Петров Андрій Володимирович, реєстр.
№139**
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
PASHA M. KHAN ET AL., "Small molecule amides as potent ROR-[gamma] selective modulators", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS (2013-01-01), vol. 23, no. 2, pages 532-536
HUGHES R.O. ET.AL., "Investigation of aminopyridiopyrazinones as PDE5 inhibitors: evaluation of modifications to central ring system", BIOORGANIC & MEDICAL CHEMISTRY LETTERS (2009), vol. 19, pages 4092-4096, table 1
WO 03/024966 A1, 27.03.2003
WO 2009/022185 A2, 19.02.2009

(54) СПОЛУКИ ЯК МОДУЛЯТОРИ ROR-ГАММА**(57) Реферат:**

Даний винахід охоплює сполуки, які описуються загальною формули (I)

**UA 121255 C2**

де змінні, визначені в описі, придатні для модуляції ROR-гамма і лікування захворювань, пов'язаних з модуляцією ROR-гамма. Даний винахід також охоплює способи одержання сполук формули (I) і фармацевтичні препарати, що їх містять.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

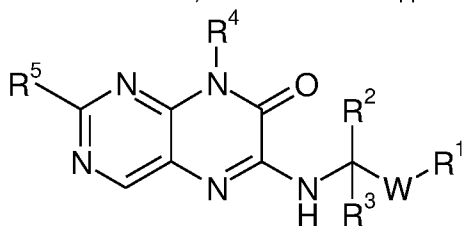
Винахід належить до нових сполук, які модулюють активність $ROR\gamma$, і їх застосування як лікарських засобів.

ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

5 $ROR\gamma$ (рецептор ретиноївої кислоти, зв'язаний з "сирітським" рецептором гамма) (також названий " $ROR\gamma^1$ ") являє собою фактор транскрипції, що належить до надродини стероїдних рецепторів гормонів (огляд в Jetten 2006. Adv. Dev Biol. 16: 313-355.). $ROR\gamma$ був ідентифікований як транскрипційний фактор, який необхідний для диференціювання Т-клітин і секреції інтерлейкіну 17 (IL-17) з підгрупи Т-клітин, які називаються клітини Th17 (Ivanov, Cell 2006, 126, 10 1121-1133). Логічне обґрунтування застосування $ROR\gamma$ цільової терапії для лікування хронічних запальних захворювань ґрунтується на нових даних, що клітини Th17 і цитокін IL-17 сприяють ініціації і прогресування патогенезу деяких аутоімунних захворювань, включаючи псоріаз, анкілозуючий спондиліт, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз і хворобу Крона (огляд в Miossec, Nature Drug Discovery 2012, 11, 763-776; див. також Khan et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 23 (2013), 532-536). Результати останніх клінічних випробувань з нейтралізуючими антитілами до IL-17 та його рецептора IL-17RA (Leonardi 2012, New England Journal of Medicine, 366, 1190-1199; Papp 2012, New England Journal of Medicine 366, 1181-1189) при псоріазі підкреслюють роль IL-17 в патогенезі цього захворювання. Як таке, послаблення секреції IL-17 з активованих Th17 Т-клітин через інгібування $ROR\gamma$ може запропонувати 20 подібний терапевтичний ефект.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Винахід включає в себе новий клас гетероароматичних сполук і способів для одержання і використання їх же, причому зазначені сполуки мають загальну структуру формули (I), де групи-замісники є такими, як визначено в даному описі:



. (I)

25 Ці сполуки можуть бути застосовані для лікування аутоімунних і алергічних розладів, в чому вони виявляють гарну модулюючу дію при $ROR\gamma$.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Використовувані визначення і умовні позначення

30 Терміни, які конкретно не визначені тут, мають значення, які повинні бути очевидні для спеціаліста в даній області в світлі загального опису та контексту в цілому.

Як використовується в даному описі, застосовуються наступні визначення, якщо не вказано інше:

35 Використання префікса C_{x-y} , де x і y кожен являє собою натуральне число, вказує на те, що ланцюгова або кільцева структура або поєднання ланцюгової і кільцевої структури в цілому, що зазначено і згадується в прямому зв'язку, може складатися максимум з y і мінімум x числа атомів вуглецю.

40 Загалом, для груп, що включають дві або більше підгрупи, якщо не вказано інше, остання названа підгрупа є точкою приєднання радикала, наприклад, замісник "арил- C_{1-3} -алкіл" означає арильну групу, яка прив'язана до C_{1-3} -алкільної групи, остання з яких зв'язана з ядром або з групою, до якої замісник приєднаний. Проте, якщо зв'язок зображується як раз перед першим ім'ям підгрупи, то, в першу чергу, названа підгрупа є точкою приєднання радикала, наприклад, замісник " $-S(O)_n C_{1-6}$ алкіл" означає C_{1-6} -алкільну групу, яка пов'язана з $S(O)_n$ групою, остання з яких зв'язана з ядром або з групою, до якої приєднаний замісник.

45 Алкіл позначає моновалентні насичені вуглеводневі ланцюги, які можуть бути присутніми як в прямоланцюговій (нерозгалуженій), так і розгалуженій формі. Якщо алкіл заміщений, то заміщення може відбуватися незалежно одне від одного, за допомогою моно- або полізаміщення в кожному випадку, на всіх водень-несучих атомах вуглецю.

50 Наприклад, термін " C_{1-5} алкіл" включає, наприклад H_3C- , H_3C-CH_2- , $H_3C-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ і $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$.

Додаткові приклади алкілу являють собою метил (Me; $-\text{CH}_3$), етил (Et; $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-пропіл (н-пропіл; н-Pr; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-пропіл (і-Pr; ізо-пропіл; $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-бутил (н-бутил; н-Bu; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-метил-1-пропіл (ізо-бутил; і-Bu; $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-бутил (втор-бутил; втор-Bu; $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-метил-2-пропіл (трет-бутил; т-Bu; $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-пентил (н-пентил; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3-метил-1-бутил (ізо-пентил; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-метил-2-бутил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-метил-2-бутил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,2-диметил-1-пропіл (нео-пентил; $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2-метил-1-бутил ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-гексил (н-гексил; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-гексил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-гексил ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-метил-2-пентил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-метил-2-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-метил-2-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-метил-3-пентил ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-метил-3-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-диметил-2-бутил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-диметил-2-бутил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,3-диметил-1-бутил ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$), 2,2-диметил-1-бутил ($-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,3-диметил-1-бутил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2-метил-1-пентил ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-метил-1-пентил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-гептил (н-гептил), 2-метил-1-гексил, 3-метил-1-гексил, 2,2-диметил-1-пентил, 2,3-диметил-1-пентил, 2,4-диметил-1-пентил, 3,3-диметил-1-пентил, 2,2,3-триметил-1-бутил, 3-етил-1-пентил, 1-октил (н-октил), 1-ноніл (н-ноніл); 1-децил (н-децил) і т.п.

Під термінами пропіл, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, ноніл, децил і т.д. без будь-якого додаткового визначення маються на увазі насичені вуглеводневі групи з відповідним числом атомів вуглецю, де включені всі ізомерні форми.

Вищевказане визначення також застосовується, якщо алкіл є частиною іншої алкільної (об'єднаної) групи, такої, як наприклад, C_x -алкіламіно або C_x -уалкокси.

На відміну від алкілу, алкеніл, коли його використовують окремо або в комбінації, складається принаймні з двох атомів вуглецю, де принаймні два сусідніх атоми вуглецю з'єднані один з одним подвійним зв'язком C-C і атом вуглецю може бути тільки частиною одного подвійного зв'язку C-C. Якщо в алкілі, як визначено вище, є принаймні два атоми вуглецю, два атоми водню на сусідніх атомах вуглецю, формально видаляються і вільні валентності насичуються з утворенням другого зв'язку, утворюється відповідний алкеніл. Алкеніл може необов'язково бути присутнім в цис- або транс- або E або Z орієнтації по відношенню до подвійного зв'язку(ам).

На відміну від алкілу, алкініл, при використанні окремо або в комбінації, складається принаймні з двох атомів вуглецю, де принаймні два сусідніх атоми вуглецю з'єднані між собою потрійним зв'язком C-C. Якщо в алкілі, як визначено вище, є принаймні два атоми вуглецю, два атоми водню в кожному випадку при сусідніх атомах вуглецю формально видаляються і вільні валентності насичуються, щоб сформулювати ще два зв'язки, і формується відповідний алкініл.

Галогеналкіл (галогеналкеніл, галогеналкініл), при використанні окремо або в комбінації, є похідною від раніше визначеного алкілу (алкеніл, алкініл) шляхом заміни одного або більше атомів водню у вуглеводневому ланцюзі, незалежно одне від одного за допомогою атомів галогену, які можуть бути однаковими або різними. Якщо галогеналкіл (галогеналкеніл, галогеналкініл) повинен бути додатково заміщений, то заміна може відбуватися незалежно одне від одного, у вигляді моно- або полізаміщень в кожному випадку, на всіх водень-несучих атомах вуглецю.

Приклади галогеналкілу (галогеналкіл, галогеналкіл) являють собою $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CHFCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}=\text{CF}_2$, $-\text{CCl}=\text{CH}_2$, $-\text{CBr}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$, $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$ і т.п.

Галоген належить до атомів фтору, хлору, брому і/або йоду.

Термін "циклоалкіл", який використовується окремо або в комбінації, належить до неароматичного від 3- до 12-членного (але переважно, від 3- до 6-членного) моноциклічного карбоциклічного радикала або неароматичного від 6- до 10-членного конденсованого біциклічного, місткового біциклічного пропелану або спіроциклічного карбоциклічного радикала. C_{3-12} циклоалкіл може бути або насиченим або частково ненасиченим, і карбоцикл може бути приєднаний будь-яким атомом циклу, що призводить до утворення стабільної структури. Необмежувальні приклади від 3- до 10-членних моноциклічних карбоциклів включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогексеніл, циклогептаніл, циклогептеніл і циклогексанон.

Необмежувальні приклади від 6- до 10-членних конденсованих біциклічних карбоциклічних радикалів включають біцикло[1.1.1]пентан, біцикло[3.3.0]октан, біцикло[4.3.0]нонан, і біцикло[4.4.0]деканіл (декагідронафталеніл). Необмежувальні приклади від 6- до 10-членних місткових біциклічних карбоциклічних радикалів включають біцикло[2.2.2]гептаніл,

біцикло[2.2.2]октаніл, і біцикло[3.2.1]октаніл. Необмежувальні приклади від 6- до 10-членних пропеланових карбоциклічних радикалів включають, але не обмежуються ними, [1.1.1.]пропелан, [3.3.3]пропелан і [3.3.1]пропелан. Необмежувальні приклади від 6- до 10-членних спіроциклічних карбоциклічних радикалів включають, але не обмежуються ними, спіро[3,3]гептаніл, спіро[3,4]октаніл і спіро[4,4]гептаніл.

Термін "гетероцикліл", який використовується окремо або в комбінації, належить до гетероциклічної кільцевої системи, яка містить 2-10 атомів вуглецю і від одного до чотирьох атомів кільцевих гетероатомів, вибраних з NH, NR', кисню і сірки, де R' являє собою C₁₋₆ алкіл і включає в себе стабільний неароматичний 4-8-членний моноциклічний гетероциклічний радикал або стабільний неароматичний від 6- до 11-членний конденсований біциклічний, містковий біциклічний або спіроциклічний гетероциклічний радикал. Гетероцикл може бути або повністю насиченим або частково ненасиченим. В одному варіанті здійснення гетероцикл являє собою C₃₋₆гетероцикл, тобто, від 3 до 6 атомів вуглецю в кільці.

Необмежувальні приклади неароматичних моноциклічних гетероциклічних радикалів включають тетрагідрофураніл, азетидиніл, піролідиніл, піраніл, тетрагідропіраніл, діоксаніл, тіоморфолініл, 1,1-діоксо-1-лямбда₆-тіоморфолініл, морфолініл, піперидиніл, піперазиніл і азепаїніл. Необмежувальні приклади неароматичних від 6- до 11-членних конденсованих біциклічних радикалів включають октагідроіндоліл, октагідробензофураніл і октагідробензотіофеніл. Необмежувальні приклади неароматичних від 6- до 11-членних місткових біциклічних радикалів включають 2-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексаніл, і 3-азабіцикло[3.2.1]октаніл. Необмежувальні приклади неароматичних від 6- до 11-членних спіроциклічних гетероциклічних радикалів включають 7-аза-спіро[3,3]гептаніл, 7-спіро[3,4]октаніл, і 7-аза-спіро[3,4]октаніл. Сірка і азот можуть не обов'язково бути присутніми у всіх можливих стадіях окислення (сірка → сульфоксид -SO-, сульфон -SO₂-; азот → N-оксид).

Термін "арил", який використовується окремо або в комбінації, належить до ароматичного вуглеводневого кільця, яке містить від шести до чотирнадцяти атомів вуглецю в кільці (наприклад, C₆₋₁₄арил, переважно C₆₋₁₀арил). Термін C₆₋₁₄арил включає моноциклічні кільця, конденсовані кільця і біциклічні кільця, де принаймні одне з кілець є ароматичним. Необмежувальні приклади з C₆₋₁₄ арилів включають феніл, інданіл, інденіл, бензоциклобутаніл, дигідронафтил, тетрагідронафтил, нафтил, бензоциклогептаніл і бензоциклопентеніл.

Використовуваний в даному описі термін "гетероарил", який використовується окремо або в комбінації, належить до гетероароматичної кільцевої системи, яка містить 2-10 атомів вуглецю і 1-4 атомів гетероатомів в кільці, вибраний із N, NH, NR', O і S, де R' являє собою C₁₋₆алкіл і містить ароматичні від 5- до 6-членні моноциклічні гетероарили і ароматичні від 7- до 11-членні гетероарильні або біциклічні конденсовані кільця, де принаймні одне з кілець є ароматичним. Необмежувальні приклади від 5- до 6-членних моноциклічних гетероарильних кілець включають фураніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазол, піраніл, тіазоліл, піразоліл, піроліл, імідазоліл, тетразоліл, триазоліл, тієніл, тіадіазол, піридиніл, піримідиніл, піридазин, піразиніл, триазиніл і пуриніл.

Необмежувальні приклади від 7- до 11-членних гетероарильних або біциклічних конденсованих кілець включають бензімідазоли, 1,3-дигідробензоімідазол-2-он, хінолініл, дигідро-2H-хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, індазоліл, тієно[2,3-d]піримідиніл, індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, бензотриазол, бензофураніл, бензодіоксоліл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, піроло[2,3-b]піридиніл, та імідазо[4,5-b]піридиніл. Сірка і азот можуть необов'язково бути присутніми у всіх можливих стадіях окислення (сірка → сульфоксид -SO-, сульфон -SO₂-; азот → N-оксид).

Сполуки відповідно до даного винаходу, являють собою лише ті, які передбачені хімічно стабільними, як буде зрозуміло спеціалістам в даній області. Наприклад, сполука, яке буде мати "підвішену валентність", або карбаніони не є сполуками, які розглядаються в способах винаходу, описаних в даному документі.

Якщо спеціально не вказано, по всьому тексту опису і прикладеної формули винаходу, дана хімічна формула або назва охоплює таутомери і все стерео, оптичні та геометричні ізомери (наприклад, енантіомери, діастереомери, ізомери E/Z і т.п.) і їх рацемати, а також суміші газів в різних пропорціях окремих енантіомерів, суміші діастереоізомерів або суміші будь-яких вищезгаданих форм, де існують такі ізомери та енантіомери, а також солі, в тому числі їх фармацевтично прийнятні солі, і відповідні їм несольватовані, а також в сольватованих формах з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол і т.п.

Сполуки відповідно до даного винаходу також включають свої мічені ізотопами форми. Мічена ізотопами форма активного агента комбінації відповідно до даного винаходу ідентична

вказаному активному агенту, але факт в тому, що один або більше атомів зазначеного активного агента був заміщений атомом або атомами, що мають атомну масу або масове число, яке відрізняється від атомної маси або масового числа зазначеного атома, що зазвичай зустрічається в природі. Приклади ізоотопів, які легко доступні комерційно і які можуть бути включені як активний агент комбінації відповідно до даного винаходу відповідно до добре відомих методик, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору і хлору, наприклад, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , і ^{36}Cl , відповідно. Активний агент комбінації відповідно до даного винаходу, його проліки, або його фармацевтично прийнятна сіль будь-якого з них, яка містить один або кілька із зазначених вище ізоотопів і/або інші ізотопи інших атомів, передбачено в межах об'єму даного винаходу.

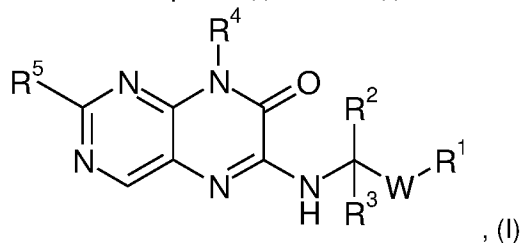
Фраза "фармацевтично прийнятний" використовується тут для позначення тих сполук, матеріалів, композицій і/або лікарських форм, які, в межах об'єму з медичної точки зору, підходять для використання в контакт з тканинами людини і тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції або іншої проблеми або ускладнення, і можна порівняти з розумним співвідношенням користь/ризик. Фармацевтично прийнятні солі включають солі, одержані з фармацевтично прийнятних неорганічних і органічних кислот і основ. Приклади відповідних кислот включають хлористоводневу, бромистоводневу, сірчану, азотну, хлорну, фумарову, малеїнову, фосфорну, гліколеву, молочну, саліцилову, бурштинову, толуол-п-сірчану, винну, оцтову, лимонну, метансульфонову, мурашину, бензойну, малонову, нафталін-2-сірчану і бензолсульфонову кислоти. Інші кислоти, такі як щавлева кислота, в той час як самі по собі не є фармацевтично прийнятними, можуть бути використані при одержанні солей, придатних як проміжні продукти при одержанні сполук і їх фармацевтично прийнятних солей з кислотами. Також їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути утворені з катіонами з металів, таких як алюміній, кальцій, літій, магній, калій, натрій, цинк і т.п. (також див. Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

Фармацевтично прийнятні солі відповідно до даного винаходу можуть бути синтезовані з вихідної сполуки, яка містить основну або кислотну групу, звичайними хімічними способами. Як правило, такі солі можуть бути одержані за допомогою реакції вільної кислоти або основи цих сполук з достатньою кількістю відповідної основи або кислоти у воді або в органічному розчиннику, такому як простий ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил, або їх суміші.

Під терапевтично ефективною кількістю сполуки для цілей цього винаходу мається на увазі кількість речовини, яка здатна лікувати симптоми хвороби або полегшити ці симптоми, або які продовжують виживання пацієнта, якого лікують.

Варіанти здійснення винаходу

Загальний варіант здійснення даного винаходу спрямований на сполуку формули (I) нижче:



де:

R¹ являє собою:

-CN;

-S(O)_nR⁶;

-S(O)_nNR⁷R⁸;

-S(O)(NR⁹)R⁶;

-N(R⁹)C(O)R⁶;

-N(R⁹)C(O)OR⁶;

-N(R⁹)S(O)_nR⁶;

-C(O)OR⁹;

-C(O)NR⁷R⁸; або

-C(O)R⁹; або

R⁶, R⁷, R⁸ або R⁹ від R¹ можуть бути циклізовані на W, щоб утворити кільце; і

R² і R³ кожен незалежно являє собою:

(A) -H;

(B) C₁-залкіл необов'язково заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними із наступних:

- a) C₃₋₆циклоалкіл;
b) -OR⁹;
c) -CN;
d) -CF₃;
5 e) -галоген;
f) -C(O)OR⁹;
g) -C(O)N(R⁹)₂;
h) -S(O)_nR⁹; і
i) -S(O)_nNR⁷R⁸; або
10 (C) C₃₋₆циклоалкіл;
(D) C₃₋₆гетероцикліл; або
R² і R³ беруть разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, щоб утворити C₃₋₆карбоциклічне кільце; або
R² і R³ беруть разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, щоб утворити C₃₋₆гетероциклічне кільце; або
15 R² або R³ можуть бути циклізовані на W, щоб утворити кільце;
R⁴ являє собою:
(A) C₁₋₆алкіл, необов'язково заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними із наступних:
20 a) C₃₋₆циклоалкіл;
b) C₃₋₆гетероцикліл;
c) -OR⁹;
d) -CN;
e) -S(O)_nR⁹;
25 f) -галоген; і
g) -CF₃; або
(B) C₃₋₁₂циклоалкіл, необов'язково заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними із наступних:
30 a) C₁₋₆алкіл;
b) -OR⁹;
c) -CN;
d) -S(O)_nR⁹;
e) -галоген; і
f) -CF₃; або
35 (C) арил, гетероарил або гетероцикліл, кожний необов'язково заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними із наступних:
a) C₁₋₆алкіл;
b) C₃₋₆циклоалкіл;
c) -OR⁹;
40 d) -CN;
e) -S(O)_nR⁹;
f) -галоген; і
g) -CF₃;
R⁵ являє собою арил, гетероарил, гетероцикліл або C₃₋₁₂циклоалкіл, кожний необов'язково заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними із наступних:
45 (A) C₁₋₆алкіл, C₃₋₆циклоалкіл або C₃₋₆гетероцикліл, кожний необов'язково заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними із наступних:
a) C₃₋₆циклоалкіл;
b) C₃₋₆гетероцикліл;
50 c) -OR⁹;
d) -CN;
e) -S(O)_nNR⁷R⁸;
f) -S(O)_nR⁹;
g) -галоген; і
55 h) -CF₃; або
(B) -OR⁹;
(C) -CN;
(D) -CF₃;
(E) -галоген;
60 (F) -S(O)_nNR⁷R⁸;

(G) $-S(O)_nR^9$; i

(H) $-NR^7R^8$;

W являє собою арил, гетероарил, гетероцикліл, C_{3-12} циклоалкіл, або алкініл, кожний необов'язково заміщений однією або двома групами, вибраними із наступних:

- 5 a) C_{1-6} алкіл;
b) C_{3-6} циклоалкіл;
c) $-OR^9$;
d) $-CN$;
e) $-CF_3$;

- 10 f) -галоген;
g) $-NR^7R^8$;
h) $-C(O)OR^9$; i
i) $-C(O)N(R^9)_2$;

R^6 є вибраним із наступних:

- 15 (A) $-OH$;
(B) C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами, вибраними із наступних:

- a) C_{3-6} циклоалкіл;
b) $-OR^9$;
c) $-CN$;
20 d) $-CF_3$; i
e) -галоген;

(C) C_{3-6} циклоалкіл; i

(D) $-CF_3$;

R^7 і R^8 є незалежно вибраними із наступних:

- 25 (A) $-H$;
(B) C_{1-3} алкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами, вибраними із наступних:

- a) C_{3-6} циклоалкіл;
b) $-OR^9$;
c) $-CN$;
30 d) -галоген; i

(C) C_{3-6} циклоалкіл; або

R^7 і R^8 , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичене кільце з 3-6 атомами вуглецю, де один атом вуглецю в зазначеному насиченому кільці може бути не обов'язково заміщений за допомогою $-O-$, $-NR^9-$ або $-S(O)_n-$;

- 35 R^9 є вибраним з наступних:

- (A) $-H$;
(B) C_{1-3} алкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами, вибраними із наступних:

- a) C_{3-6} циклоалкіл;
b) $-OR^9$;
40 c) $-CN$;
d) $-CF_3$; i
e) -галоген; або

(C) C_{3-6} циклоалкіл; i

n являє собою 0, 1 або 2;

- 45 або її фармацевтично прийнятну сіль.

Додаткові підваріанти здійснення в різних визначеннях замісників, включають в себе наступні:

Варіанти здійснення R^1 групи

(1) R^1 являє собою:

- 50 $-CN$,
 $-S(O)_nR^6$,
 $-S(O)_nNR^7R^8$;
 $-N(H)S(O)_nR^6$; або
 $-S(O)(NH)R^6$; i

- 55 де:

R^6 являє собою:

(A) C_{1-3} алкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами, вибраними із наступних:

- a) C_{3-6} циклоалкіл;
b) $-OR^9$; i
60 c) $-CN$; або

- (B) С₃₋₆циклоалкіл;
R⁷ і R⁸ кожен незалежно являє собою:
- 5 (A) -H; або
(B) С₁₋₃алкіл; і
R⁹ є вибраним із;
(A) -H;
(B) С₁₋₃алкіл; або
(C) С₃₋₆циклоалкіл; і
n являє собою 1 або 2.
- 10 (2) R¹ являє собою:
-S(O)_nR⁶,
-S(O)_nNR⁷R⁸, або
-S(O)(NH)R⁶; і
де:
R⁶ являє собою:
- 15 (A) С₁₋₃алкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами, вибраними із наступних:
a) С₃₋₆циклоалкіл;
b) -OR⁹; і
c) -CN; або
- 20 (B) С₃₋₆циклоалкіл;
R⁷ і R⁸ кожен незалежно являє собою:
(A) -H; або
(B) С₁₋₃алкіл; і
R⁹ є вибраним із наступних:
- 25 (A) -H;
(B) С₁₋₃алкіл; або
(C) С₃₋₆циклоалкіл; і
n являє собою 1 або 2.
- 30 (3) R¹ являє собою -S(O)_nR⁶, -S(O)_nNR⁷R⁸ або -S(O)(NH)R⁶; і
R⁶ являє собою С₁₋₃алкіл; і
R⁷ і R⁸ кожен незалежно являє собою:
(A) -H; або
(B) С₁₋₃алкіл; і
n являє собою 2.
- 35 Варіанти здійснення R² і R³ груп
(1) R² і R³ кожен незалежно являє собою вибраний із наступних:
(A) -H;
(B) С₁₋₃алкіл, необов'язково заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними із наступних:
- 40 a) С₃₋₆циклоалкіл;
b) -OR⁹; або
c) -галоген; і
R² і R³ взяті разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням С₃₋карбоциклічного кільця; або
- 45 R² і R³ взяті разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням С₃₋гетероциклічного кільця; і
R⁹ є вибраним із наступних:
(A) -H; і
(B) С₁₋₃алкіл.
- 50 (2) R² і R³ кожен незалежно являє собою вибраний із наступних:
(A) -H; і
(B) С₁₋₃алкіл;
(3) R² і R³ являють собою H.
- 55 Варіанти здійснення R⁴ групи
(1) R⁴ являє собою:
(A) С₁₋₆алкіл, необов'язково заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними із наступних:
- 60 a) С₃₋₆циклоалкіл;
b) 4-, 5- або 6-членний гетероцикліл;
c) -OR⁹;

- d) -CN;
 e) -галоген; і
 f) -CF₃; або
 (B) С₃₋₆циклоалкіл, необов'язково заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними
- 5 із наступних:
 a) С₁₋₆алкіл;
 b) -OR⁹;
 c) -CN;
 d) -галоген; і
- 10 e) -CF₃; і
 де один вуглець в зазначеному С₃₋₆циклоалкілі може бути необов'язково замінений на -О-;
 (C) феніл; або
 (D) 4-, 5- або 6-членний гетероцикліл;
 R⁹ є вибраним із наступних:
- 15 (A) -H; і
 (B) С₁₋₃алкіл.
 (2) R⁴ являє собою:
 (A) С₁₋₆алкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами, вибраними із наступних:
- 20 a) С₃₋₆циклоалкіл;
 b) 4-, 5- або 6-членний гетероцикліл;
 c) -OR⁹;
 d) -CN;
 e) -галоген; і
 f) -CF₃; або
- 25 (B) С₃₋₆циклоалкіл, необов'язково заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними
 із наступних:
 a) С₁₋₆алкіл;
 b) -OR⁹;
 c) -CN;
 d) -галоген; і
- 30 e) -CF₃; або
 (C) феніл; або
 (D) 5- або 6-членний гетероцикліл; і
 R⁹ являє собою С₁₋₃алкіл.
- 35 (3) R⁴ являє собою:
 (A) С₁₋₆алкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами, вибраними із С₃₋₆циклоалкілу, галогену, -CF₃, і С₁₋₃алкокси; або
 (B) С₃₋₆циклоалкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами, вибраними із С₁₋₆алкілу, -CF₃ і галогену; або
- 40 (C) 5-членний гетероцикліл.
 Варіанти здійснення R⁵ групи
 (1) R⁵ являє собою арил, гетероарил або гетероцикліл, кожний необов'язково заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними із наступних:
- 45 a) С₁₋₆алкіл;
 b) С₃₋₆циклоалкіл;
 c) -OR⁹;
 d) -CN;
 e) -CF₃;
 f) -галоген; і
- 50 g) -NR⁷R⁸; і
 R⁷, R⁸ і R⁹ кожен незалежно являє собою вибраний із:
 (A) -H; і
 (B) С₁₋₃алкіл.
- 55 (2) R⁵ являє собою:
 (A) феніл, необов'язково заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними із наступних:
 a) С₁₋₆алкіл;
 b) С₃₋₆циклоалкіл;
 c) -OR⁹;
 d) -CN;
- 60

е) $-\text{CF}_3$; і

ф) -галоген; або

(В) 5- або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними із наступних:

5

а) C_{1-6} алкіл;

б) C_{3-6} циклоалкіл;

с) $-\text{OR}^9$;

д) $-\text{CN}$;

е) $-\text{CF}_3$;

10

ф) -галоген; і

г) $-\text{NR}^7\text{R}^8$; і

R^7 , R^8 і R^9 кожен незалежно являє собою вибраний із наступних:

(А) $-\text{H}$; і

(В) C_{1-3} алкіл.

15

(3) R^5 являє собою піридиніл або піримідиніл, кожний необов'язково заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними із наступних:

а) C_{1-6} алкіл;

б) C_{3-6} циклоалкіл;

с) $-\text{OR}^9$;

20

д) $-\text{CF}_3$; і

е) $-\text{NR}^7\text{R}^8$; і

R^7 і R^8 кожен незалежно являє собою вибраний із наступних:

(А) $-\text{H}$;

(В) C_{1-3} алкіл; і

25

R^9 являє собою C_{1-3} алкіл.

(4) R^5 являє собою піримідиніл, необов'язково заміщений однією або двома групами, вибраними із наступних:

а) C_{1-3} алкіл;

б) C_{3-5} циклоалкіл;

30

с) C_{1-3} алкокси; і

д) $-\text{CF}_3$.

Варіанти здійснення W групи

(1) W являє собою феніл, піридиніл, піримідиніл, піперидиніл, піперизиніл, піразиніл або C_{3-12} циклоалкіл, кожний необов'язково заміщений однією або двома групами, вибраними із наступних:

35

а) C_{1-6} алкіл;

б) C_{3-6} циклоалкіл;

с) $-\text{OR}^9$;

д) $-\text{CN}$;

40

е) $-\text{CF}_3$;

ф) -галоген;

г) $-\text{NR}^7\text{R}^8$

h) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$; і

i) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$;

45

R^7 , R^8 і R^9 кожний є вибраним із наступних:

(А) $-\text{H}$; і

(В) C_{1-3} алкіл.

(2) W являє собою феніл, піридиніл, піримідиніл або піперидиніл.

Додаткові варіанти здійснення включають в себе будь-які можливі комбінації вищевказаних під-варіантів здійснення для R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , і W.

50

Додаткові субгенеричні варіанти здійснення формули (I)

Додаткові субгенеричні варіанти здійснення формули (I) вище включають:

(1) Сполуку формули (I), як описано вище, або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

R^1 являє собою:

55

$-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^6$,

$-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^7\text{R}^8$ або

$-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{R}^6$,

R^2 і R^3 кожен незалежно являє собою вибраний із наступних:

(А) $-\text{H}$; і

60

(В) C_{1-3} алкіл;

- R^4 являє собою:
- (A) C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами, вибраними із наступних:
- C_{3-6} циклоалкіл;
 - 4-, 5- або 6-членний гетероцикліл;
 - $-OR^9$;
 - $-CN$;
 - галоген; і
 - $-CF_3$;
- (B) C_{3-6} циклоалкіл, необов'язково заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними із наступних:
- C_{1-6} алкіл;
 - $-OR^9$;
 - $-CN$;
 - галоген; і
 - $-CF_3$;
- (C) феніл; або
- (D) 5- або 6-членний гетероцикліл;
- R^5 являє собою:
- (A) феніл, необов'язково заміщений однією або двома групами, вибраними із наступних:
- C_{1-6} алкіл;
 - C_{3-6} циклоалкіл;
 - $-OR^9$;
 - $-CN$;
 - $-CF_3$; і
 - галоген; або
- (B) піридиніл або піримідиніл, кожний необов'язково заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними із наступних:
- C_{1-6} алкіл;
 - C_{3-6} циклоалкіл;
 - $-OR^9$;
 - $-CN$;
 - $-CF_3$;
 - галоген; і
 - $-NR^7R^8$; і
- W являє собою феніл, піридиніл, піримідиніл, піперидиніл або C_{3-12} циклоалкіл, кожний необов'язково заміщений однією або двома групами, вибраними із наступних:
- C_{1-6} алкіл;
 - C_{3-6} циклоалкіл;
 - $-OR^9$;
 - $-CN$;
 - $-CF_3$;
 - галоген;
 - $-NR^7R^8$;
 - $-C(O)OR^9$; і
 - $-C(O)N(R^9)_2$;
- R^6 являє собою:
- (A) C_{1-3} алкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами, вибраними із наступних:
- C_{3-6} циклоалкіл;
 - $-OR^9$ і
 - $-CN$; або
- (B) C_{3-6} циклоалкіл;
- R^7 , R^8 і R^9 кожен незалежно являє собою:
- (A) -H; або
- (B) C_{1-3} алкіл; і
- n являє собою 2.
- (2) Сполуку формули (I), як описано вище, або її фармацевтично прийнятну сіль, де:
- R^1 являє собою $-S(O)_nR^6$ або $-S(O)_nNR^7R^8$; і
- R^2 і R^3 являють собою H;
- R^4 являє собою:

(A) C₁₋₆алкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами, вибраними із C₃₋₆циклоалкілу, -CF₃, і C₁₋₃алкокси; або

(B) C₃₋₆циклоалкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами, вибраними із C₁₋₆алкілу, -CN, і галогену; або

5 (C) 5-членний гетероцикліл;

R⁵ являє собою піримідиніл, необов'язково заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними із наступних:

a) C₁₋₆алкіл;

b) C₃₋₆циклоалкіл;

10 c) -OR⁹;

d) -CF₃; і

e) -NR⁷R⁸;

W являє собою феніл, піридиніл, піримідиніл або піперидиніл;

R⁶ являє собою C₁₋₃алкіл;

15 R⁷, R⁸, R⁹ кожен незалежно являє собою:

(A) -H; або

(B) C₁₋₃алкіл; і

n являє собою 2.

20 (3) Сполуку формули (I), як описано безпосередньо вище в (2), або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

R⁵ являє собою піримідиніл, необов'язково заміщений однією або двома групами, вибраними із наступних:

a) C₁₋₃алкіл;

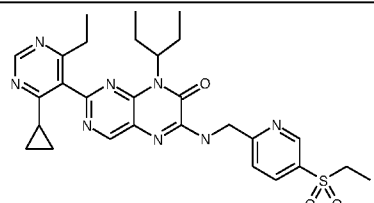
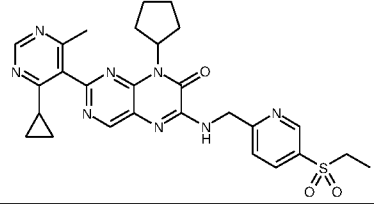
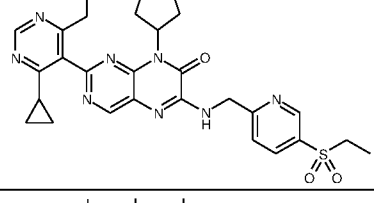
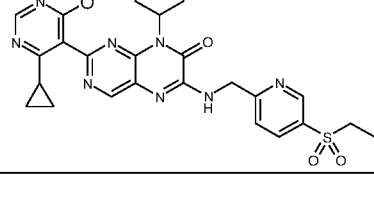
b) C₃₋₅циклоалкіл; і

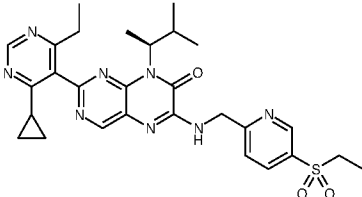
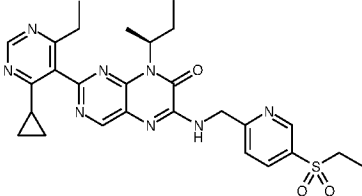
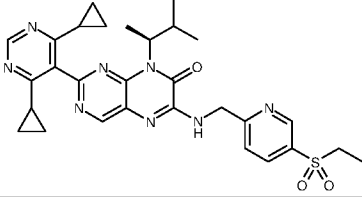
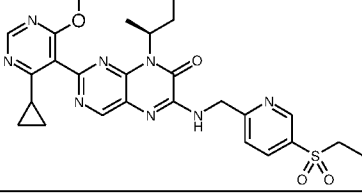
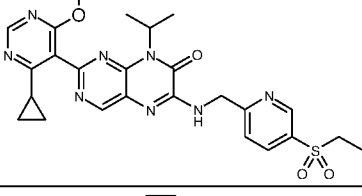
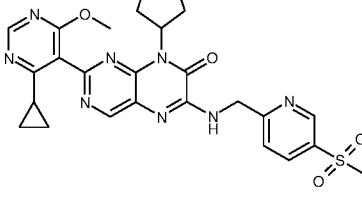
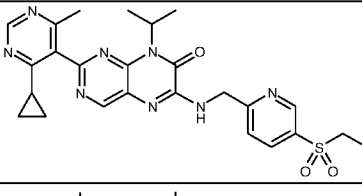
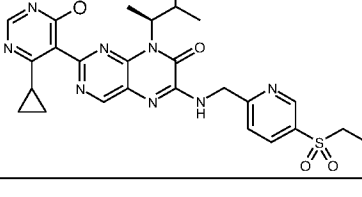
25 c) C₁₋₃алкокси; і

W являє собою феніл, піридиніл, піримідиніл або піперидиніл.

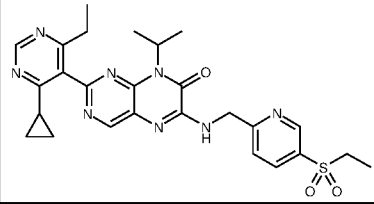
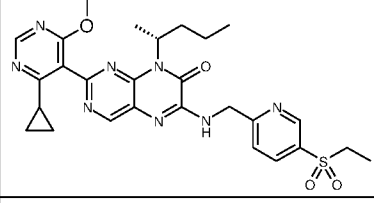
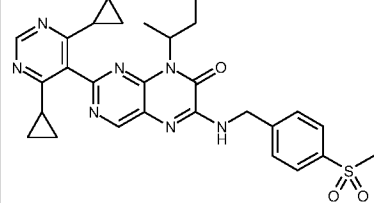
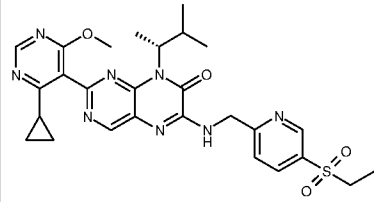
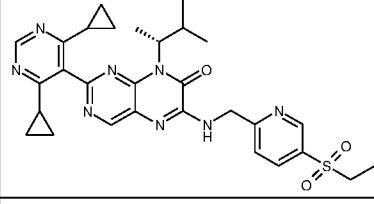
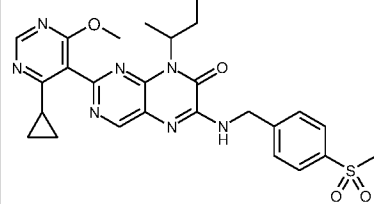
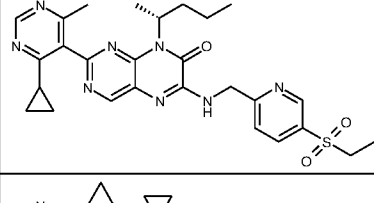
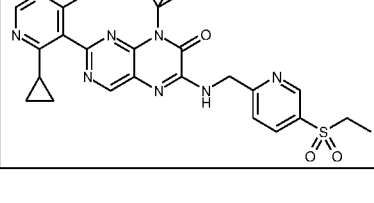
Конкретні сполуки, які підпадають під об'єм винаходу, включають сполуки, представлені в наступній Таблиці I, або їх фармацевтично прийнятні солі:

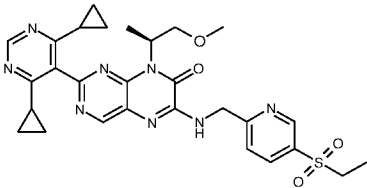
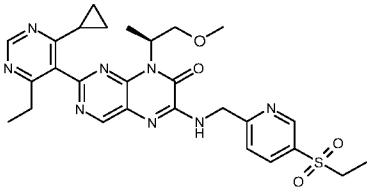
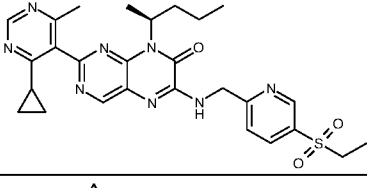
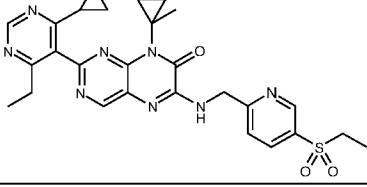
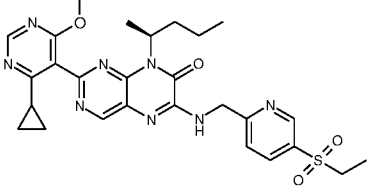
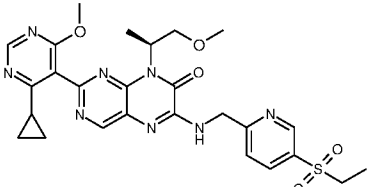
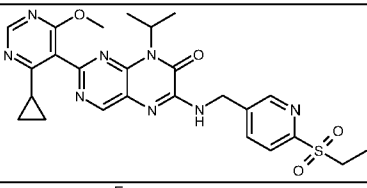
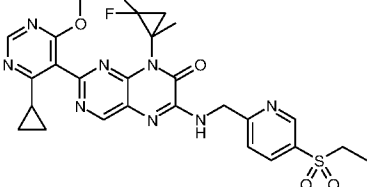
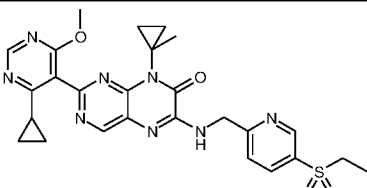
Таблиця I

Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
1		1.09	563.7		A
2		0.98	547.4		A
3		1.05	561.4		A
4		1.08	565.5		A

Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
5		1.08	563.4		A
6		1.05	549.3		A
7		1.14	575.4		A
8		1.01	551.4		A
9		1.03	537.2		A
10		1.04	563.4		A
11		0.91	521.4		A
12		1.07	565.4		A

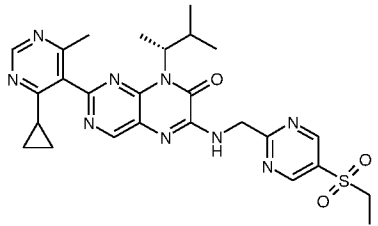
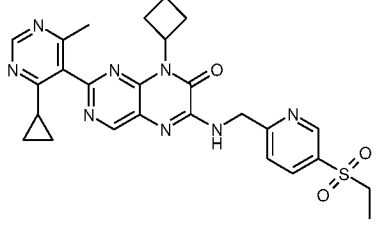
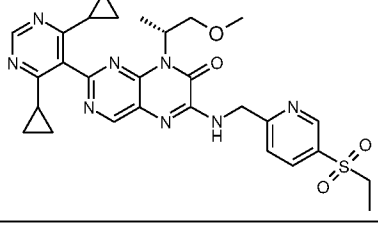
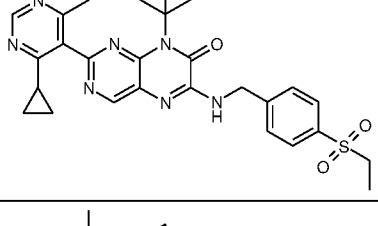
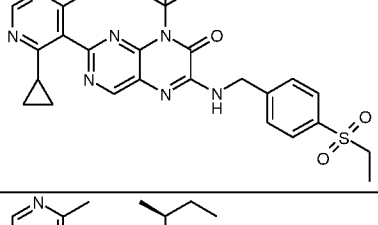
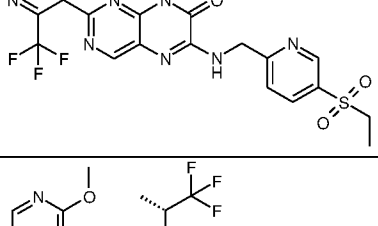
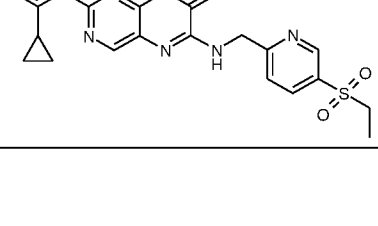
Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
13		1.11	573.4		A
14		1.01	520.3		A
15		1.02	547.4		A
16		1.15	575.4		A
17		1.01	551.4		A
18		1.07	563.4		A
19		1.12	561.3		A
20		0.99	535.2		A

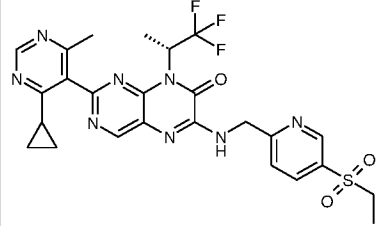
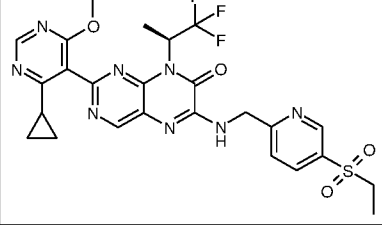
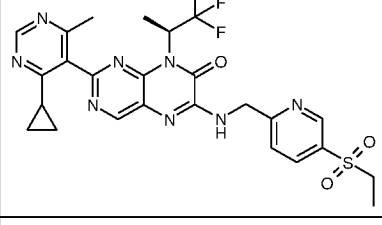
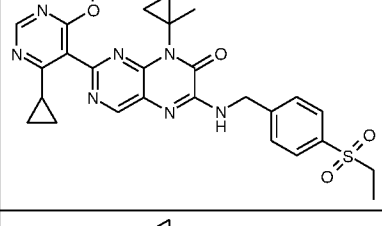
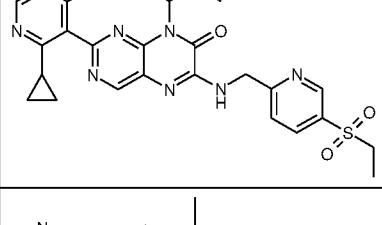
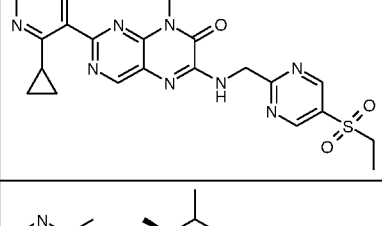
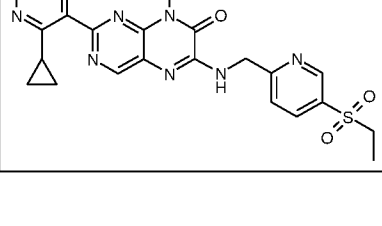
Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
21		0.97	535.4		A
22		1.09	565.3	563.3	A
23		1.14	547.4		A
24		1.07	565.4		A
25		1.14	575.4		A
26		1.03	536.2		A
27		1.03	549.2	547.1	A
28		2.06	559.4	557.4	B

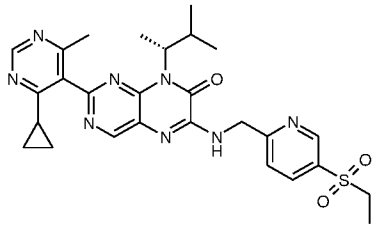
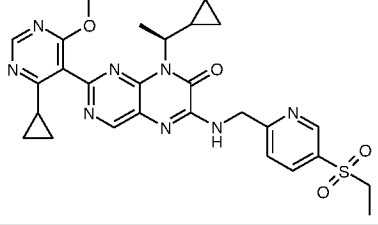
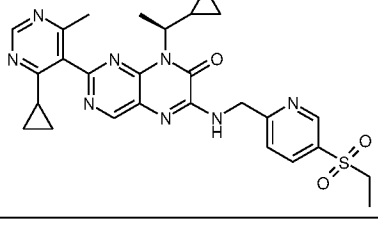
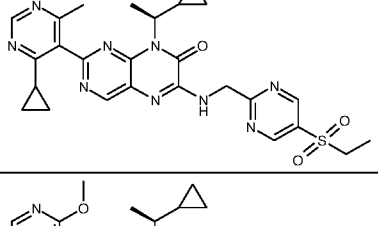
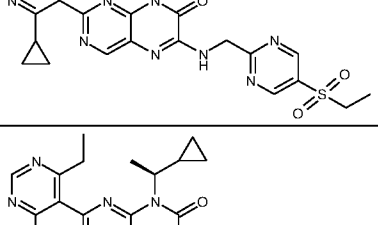
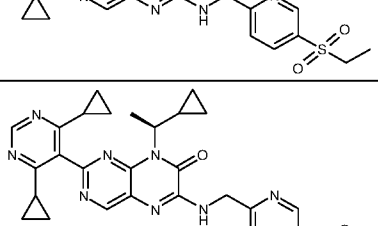
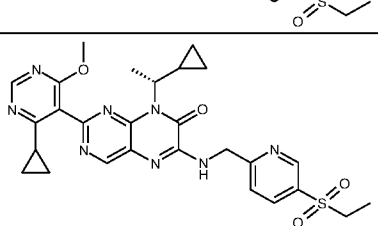
Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
29		0.97	577.4		A
30		0.91	565.4		A
31		1.03	549.2	547.0	A
32		1.89	547.4	545.4	B
33		1.09	565.3	563.3	A
34		0.90	567.4		A
35		1.05	537.2		A
36		0.93	585.3	583.3	A
37		1.85	549.4	547.4	B

Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
38		2.06	544.4	542.4	B
39		0.91	565.4		A
40		0.94	589.4		A
41		0.90	567.4		A
42		2.08	559.4	557.4	B
43		1.81	534.4	532.4	B
44		0.86	579.4		A
45		1.67	518.4	516.4	B

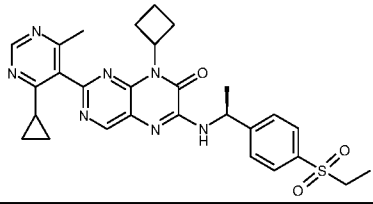
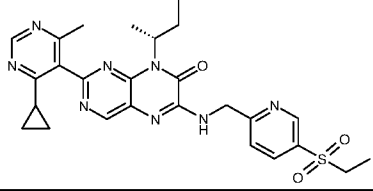
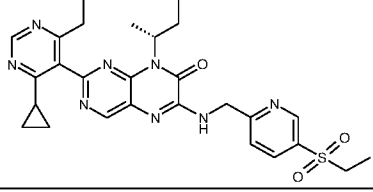
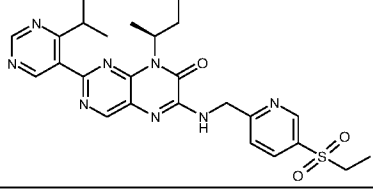
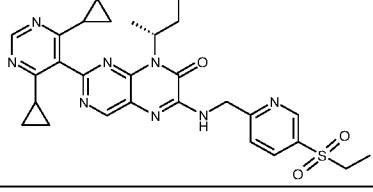
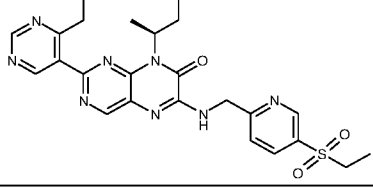
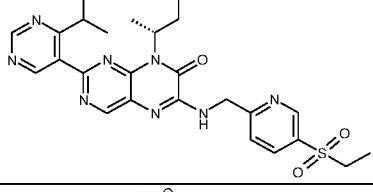
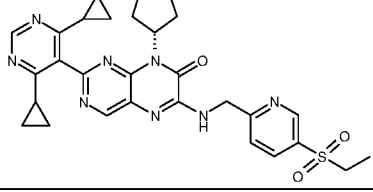
Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
46		1.89	530.4	528.4	B
47		0.85	545.1	543.2	A
48		0.99	555.3		A
49		0.94	521.1		A
50		0.82	560.3	558.4	A
51		0.85	544.7	543.1	A
52		1.01	548.8		A

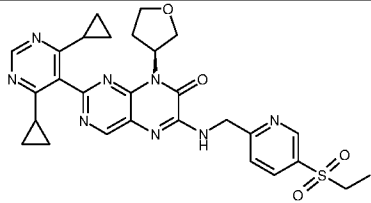
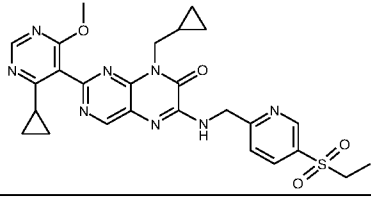
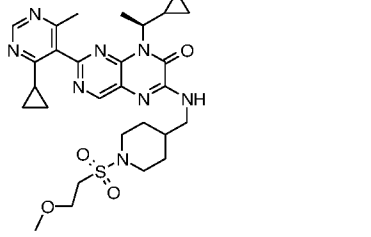
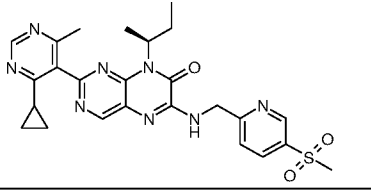
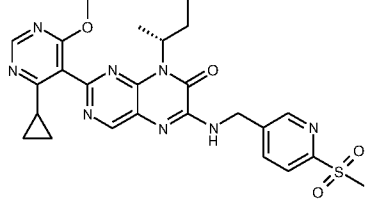
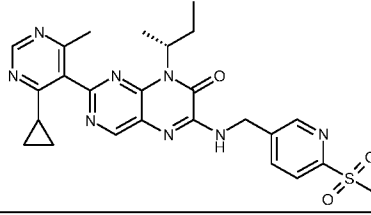
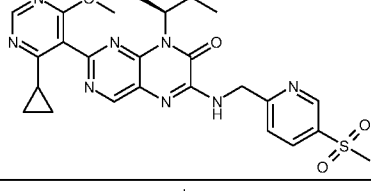
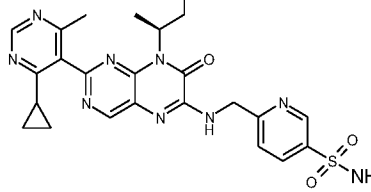
Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
53		1.01	549.9		A
54		0.94	532.8		A
55		0.97	577.4		A
56		1.96	532.1	530.1	B
57		2.17	546.1	544.1	B
58		1.03	563.1		A
59		1.01	591.1	589	A

Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
60		0.95	575.2	573	A
61		1.02	591.2	589	A
62		0.96	575.1	573	A
63		2.13	548.0	546.0	B
64		1.97	546.8	545.1	B
65		1.01	550.0		A
66		1.02	548.9		A

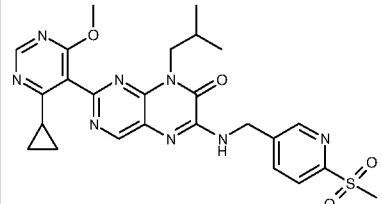
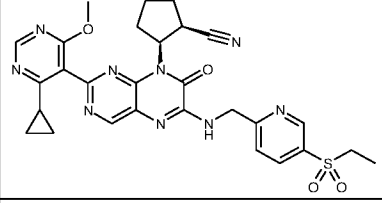
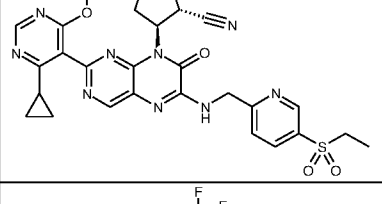
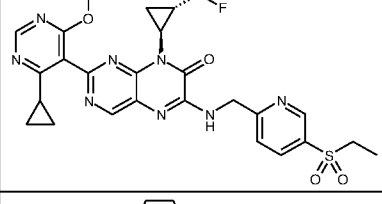
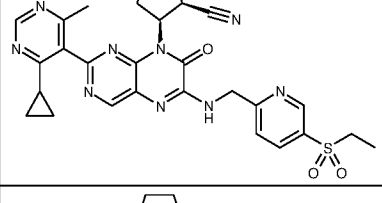
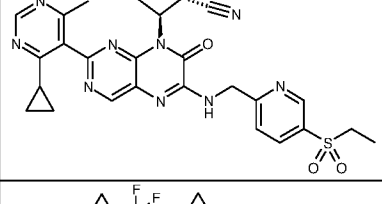
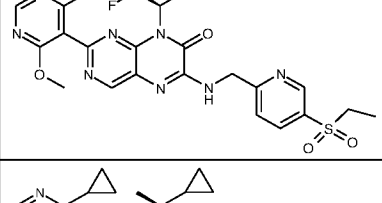
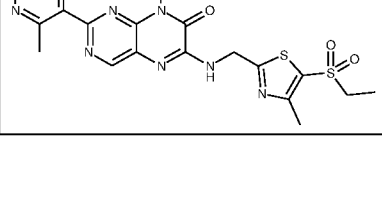
Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
67		1.02	548.9		A
68		1.04	563.0		A
69		0.98	547.3		A
70		0.98	548.0		A
71		1.04	564.0		A
72		1.05	560.8		A
73		1.05	573.0		A
74		1.05	563.0		A

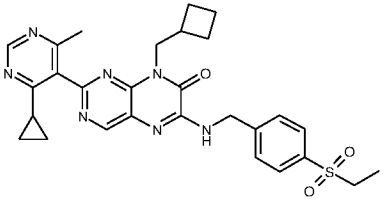
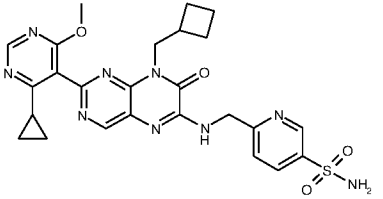
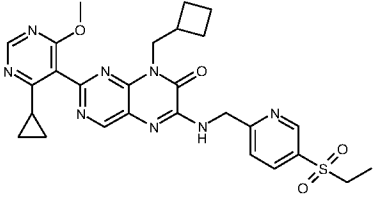
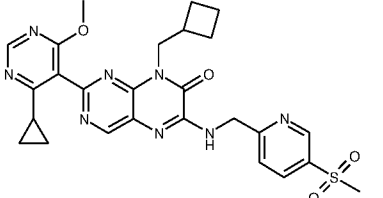
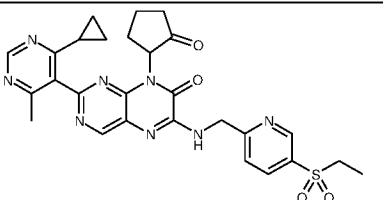
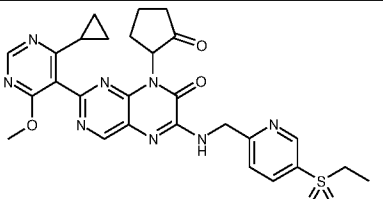
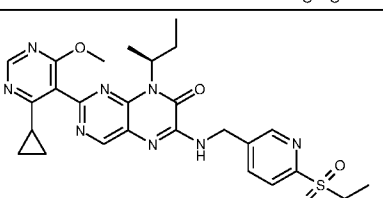
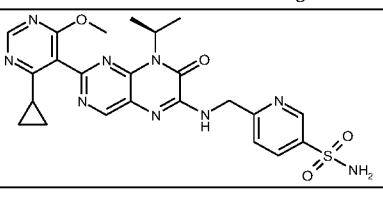
Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
75		0.98	546.7		A
76		1.11	568.8		A
77		0.97	547.7		A
78		1.04	563.8		A
79		0.99	547.7		A
80		1.05	563.7		A
81		0.94	533.8		A
82		1.07	545.8		A

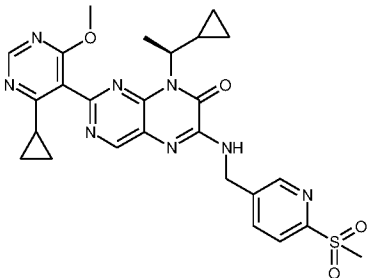
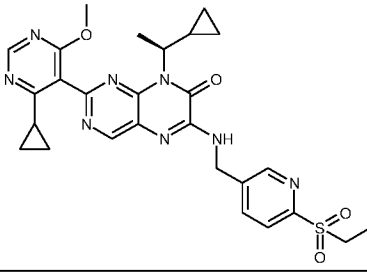
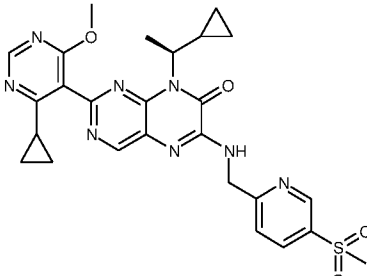
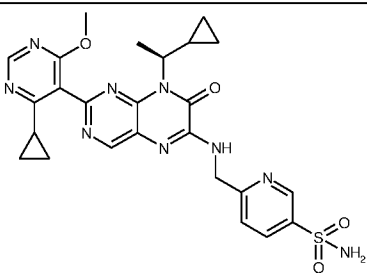
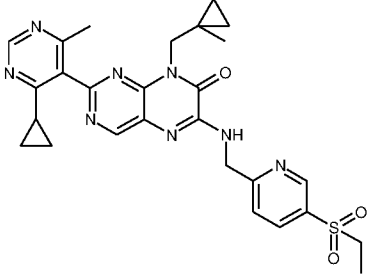
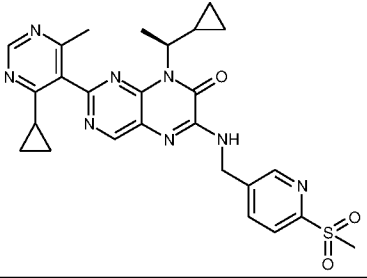
Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
83		1.07	545.9		A
84		0.97	535.2		A
85		1.04	549.2		A
86		1.05	523.2		A
87		1.11	561.2		A
88		0.94	509.2		A
89		1.04	523.2		A
90		0.89	575.2		A

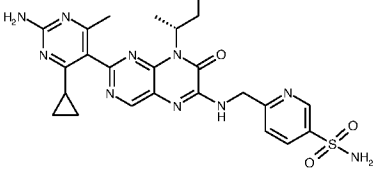
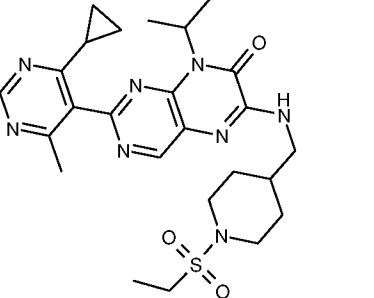
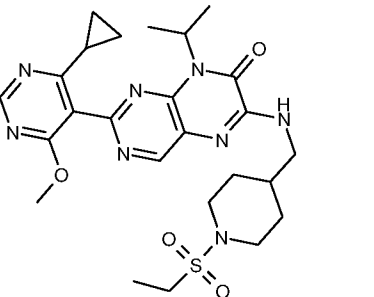
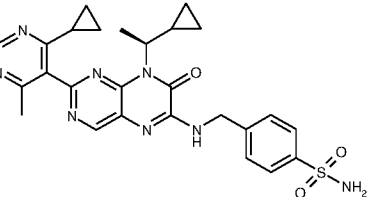
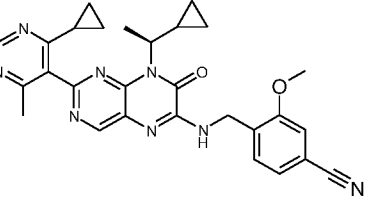
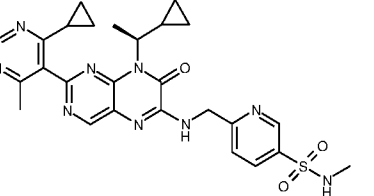
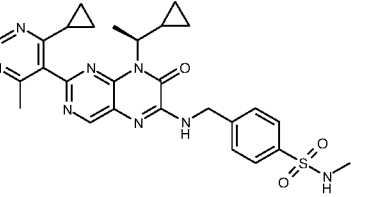
Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
91		0.89	575.2		A
92		0.98	549.0		A
93		1.03	584.0		A
94		0.89	521.5		A
95		0.95	537.3		A
96		0.89	521.5		A
97		0.95	537.5		A
98		0.83	522.5		A

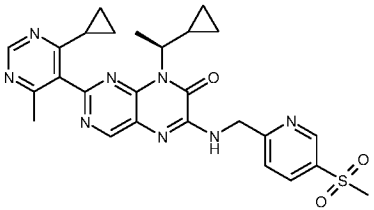
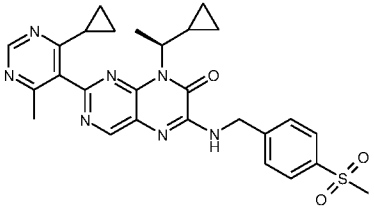
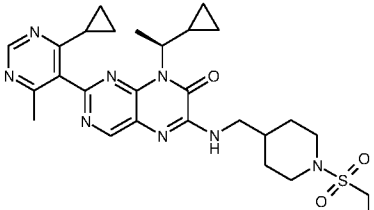
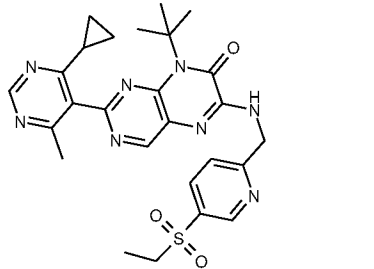
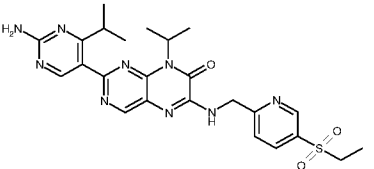
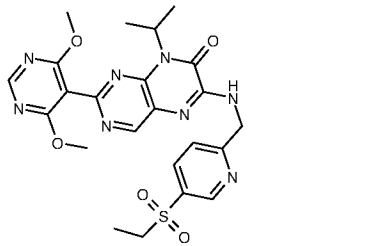
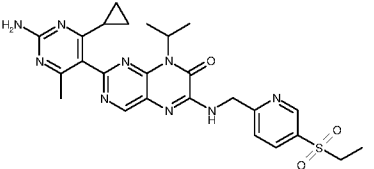
Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
99		0.89	521.5		A
100		0.93	535.5		A
101		0.98	589.4		A
102		0.95	537.5		A
103		2.18	553.3		B
104		1.67	507.0		B
105		1.80	553.5		B
106		1.99	569.5		B

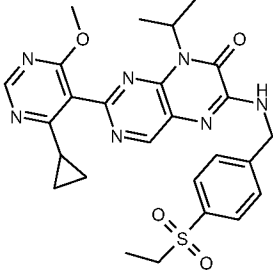
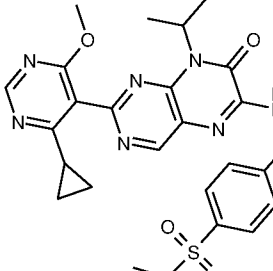
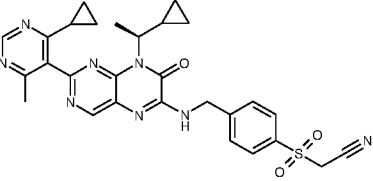
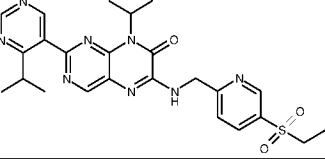
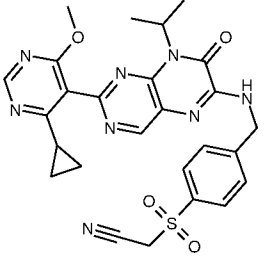
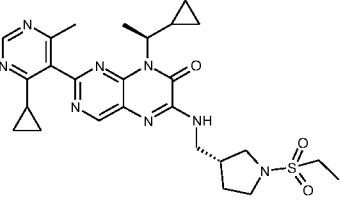
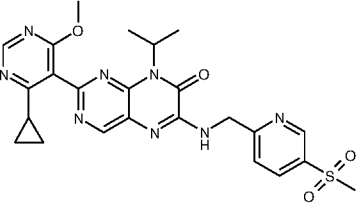
Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
107		0.94	537.5		A
108		0.87	588.1		A
109		0.91	588.0		A
110		0.88	603.1		A
111		0.81	572.5		A
112		0.81	572.5		A
113		1.05	617.5		A
114		2.28	567.5		B

Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
115		1.02	546.5		A
116		0.92	550.5		A
117		1.12	563.4		A
118		0.98	549.5		A
119		0.78	561.3		A
120		0.83	577.3		A
121		2.27	551.5		B
122		0.89	538.4		A

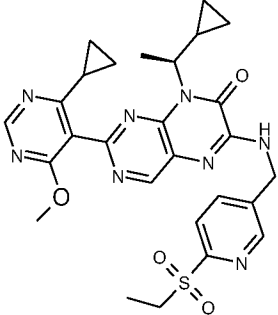
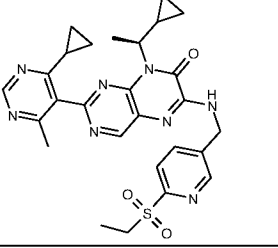
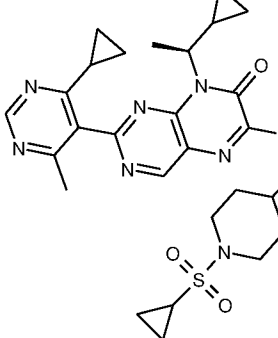
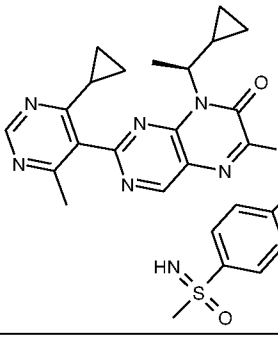
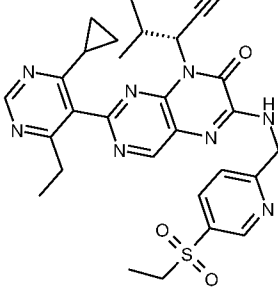
Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
123		0.99	549.0		A
124		1.03	563.2		A
125		0.99	549.2		A
126		0.93	550.2		A
127		0.96	547.5		A
128		0.91	533.4		A

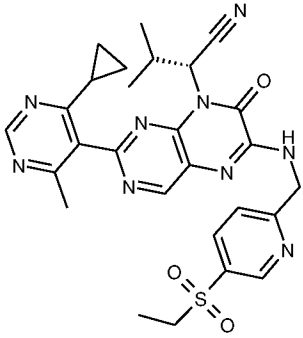
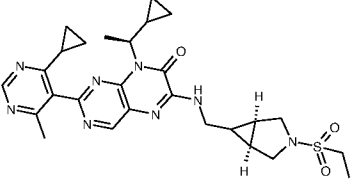
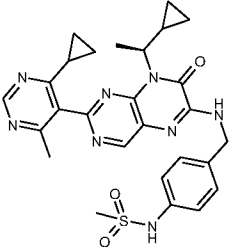
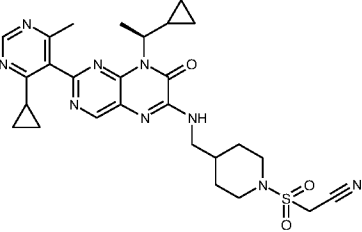
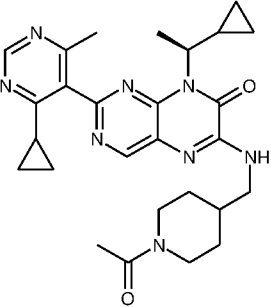
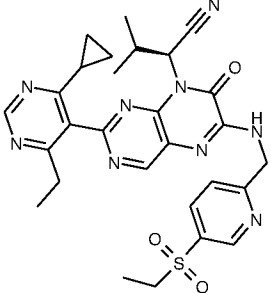
Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
129		0.56	537.1		A
130		0.96	526.8		A
131		1.01	542.7		A
132		0.90	532.9		A
133		1.16	509.1		A
134		0.94	547.9		A
135		0.99	546.9		A

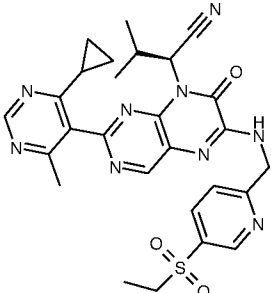
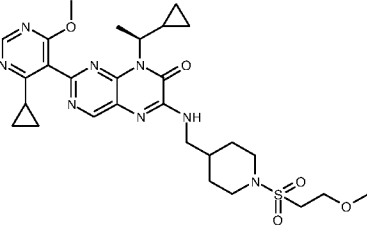
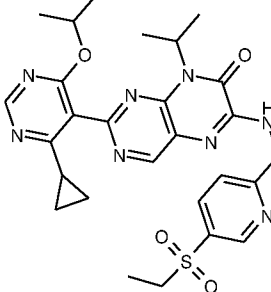
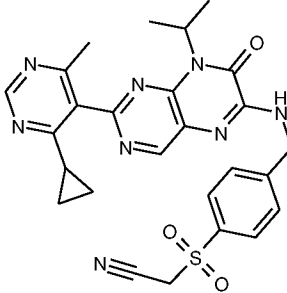
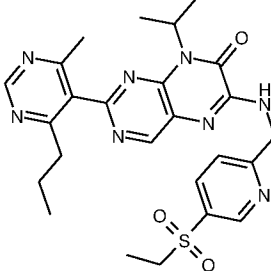
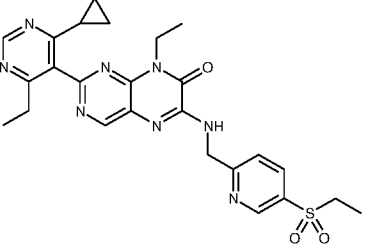
Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
136		0.92	533.0		A
137		0.98	531.9		A
138		1.04	552.9		A
139		0.96	534.7		A
140		1.77	524.0		B
141		0.89	527.1		A
142		1.26	536.1		B

Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
143		1.01	535.9		A
144		0.97	520.0		A
145		1.04	557.1		A
146		2.18	509.0		B
147		1.02	546.9		A
148		0.99	540.5		A
149		0.90	522.9		A

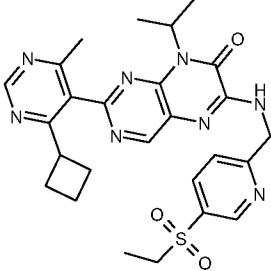
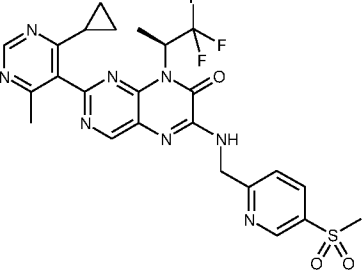
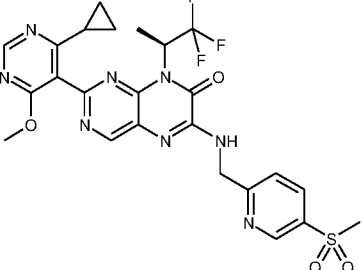
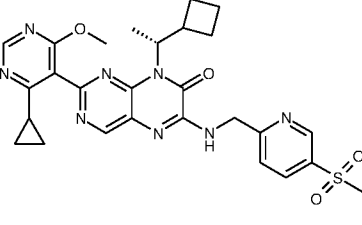
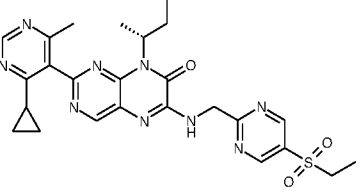
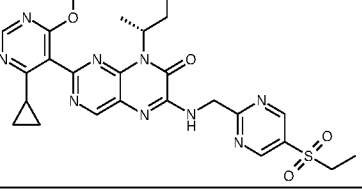
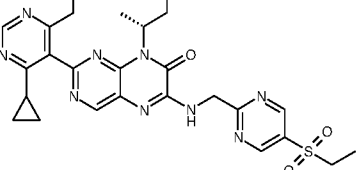
Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
150		0.96	522.0		A
151		0.90	522.9		A
152		2.57	580.9		B
153		1.07	564.9		A
154		0.98	550.9		A
155		0.90	537.9		A
156		1.00	536.1		A

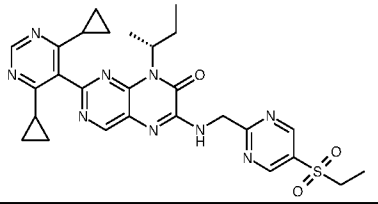
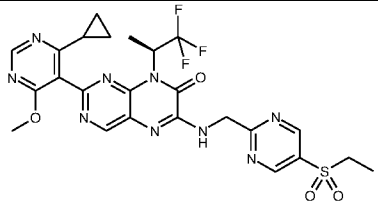
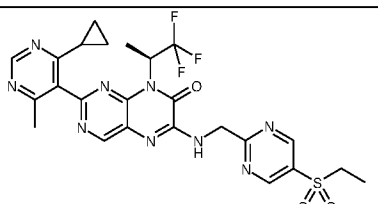
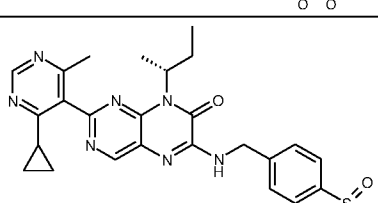
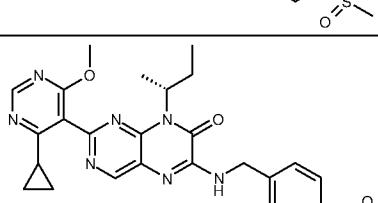
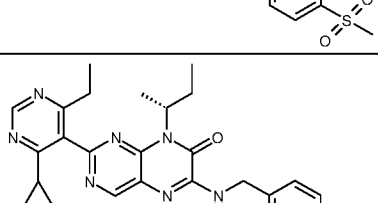
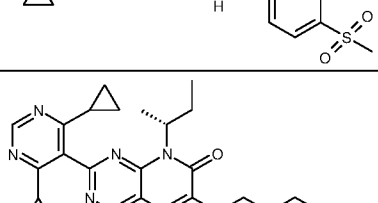
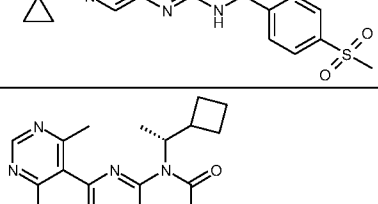
Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
157		0.95	546.9		A
158		0.98	539.3		A
159		1.05	564.8		A
160		0.84	531.0		A
161		0.96	575.3		A

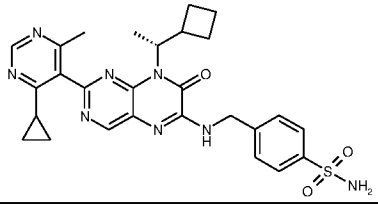
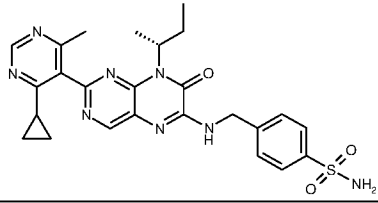
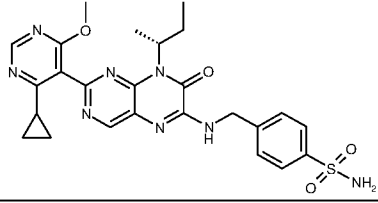
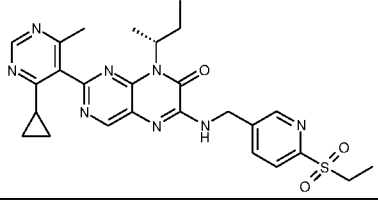
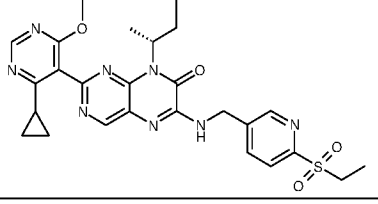
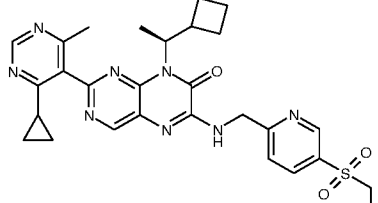
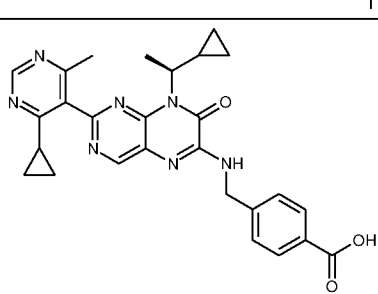
Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
162		0.89	561.2		A
163		1.01	550.7		A
164		0.97	547.0		A
165		1.03	563.8		A
166		0.93	504.0		A
167		0.93	574.0		A

Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
168		0.87	559.7		A
169		1.09	599.8		A
170		1.10	565.1		A
171		0.97	531.1		A
172		0.91	524		A
173		1.90	520.9		B

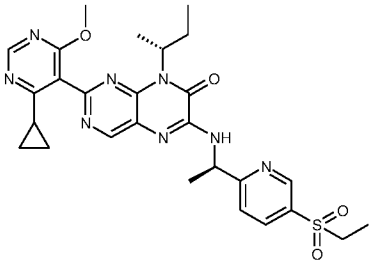
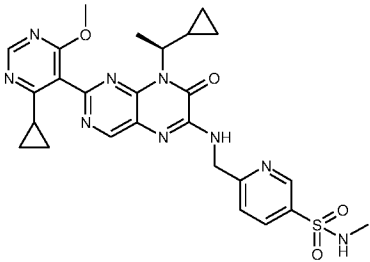
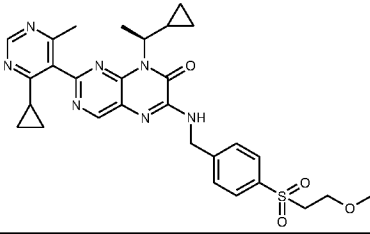
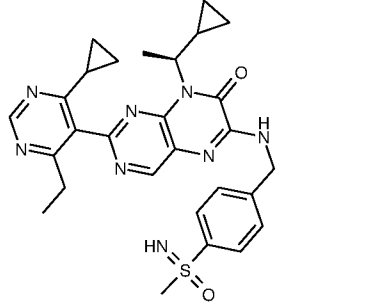
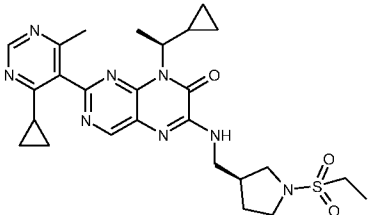
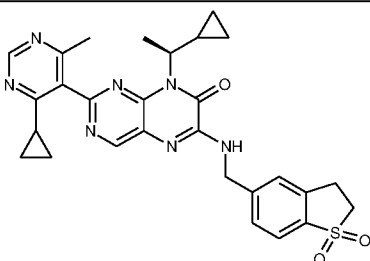
Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
174		0.96	574		A
175		0.87	561.9		A
176		0.86	563.9		A
177		1.00	573.0		A
178		0.91	523.0		A

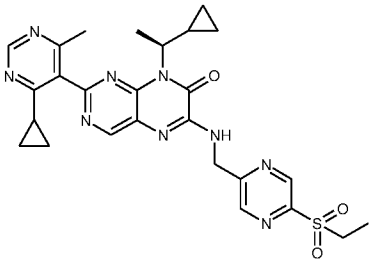
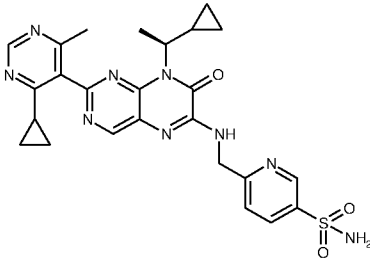
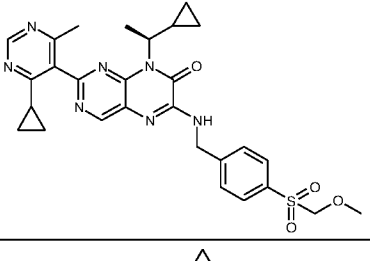
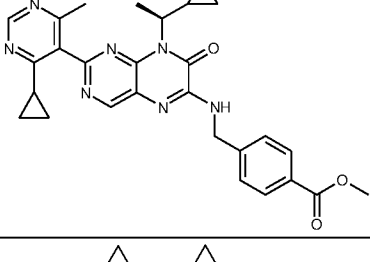
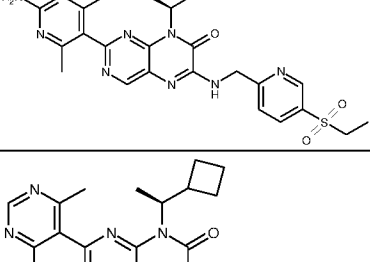
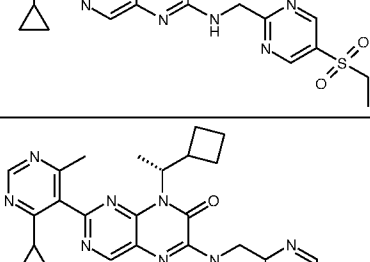
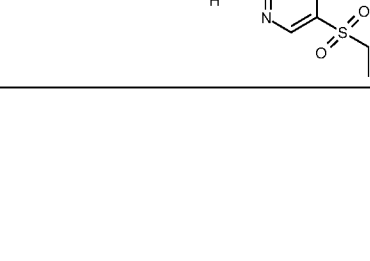
Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
179		0.96	535.1		A
180		1.90	560.8		B
181		2.16	577.1		B
182		1.11	577.2		A
183		0.95	536.0		A
184		1.01	552.2		A
185		1.08	550.1		A

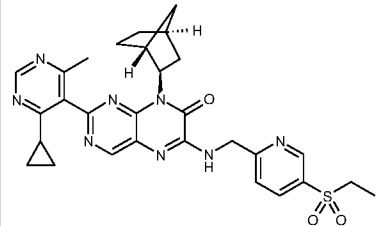
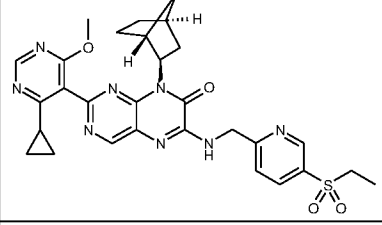
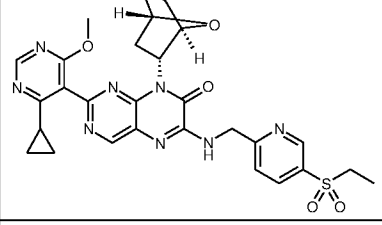
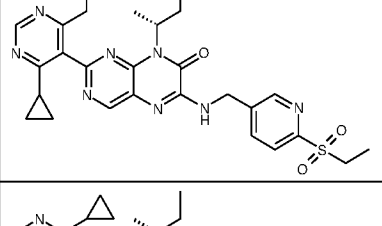
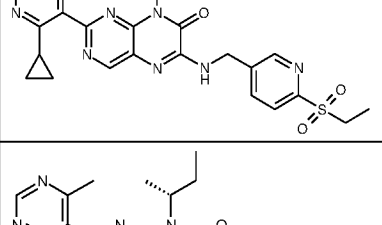
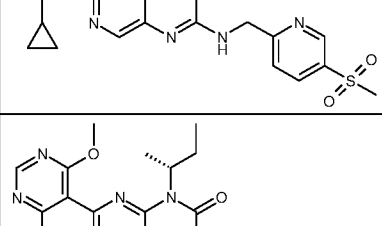
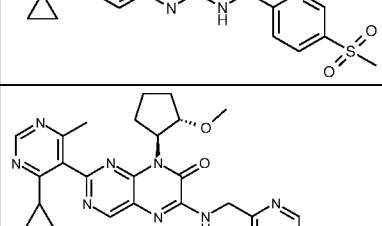
Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
186		1.08	561.9		A
187		2.28	592.1		B
188		2.08	576.0		B
189		0.95	519.9		A
190		1.02	536.0		A
191		1.00	533.2		A
192		1.09	545.2		A
193		1.06	546.4		A

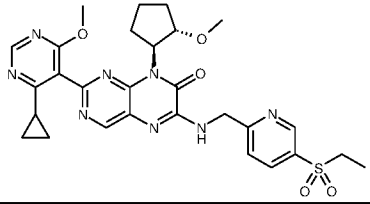
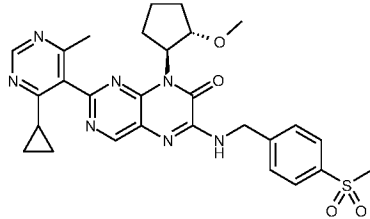
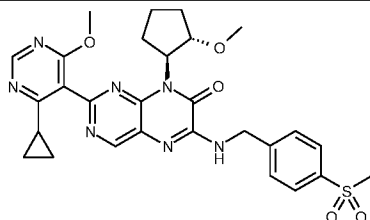
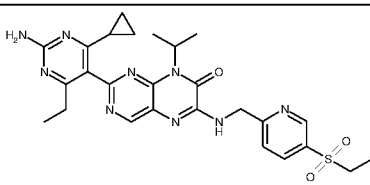
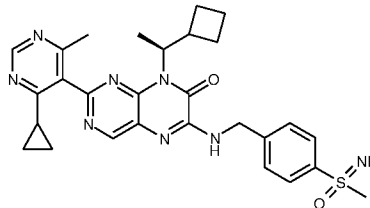
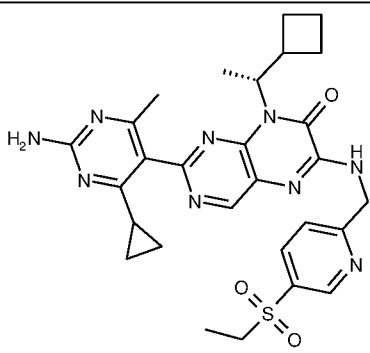
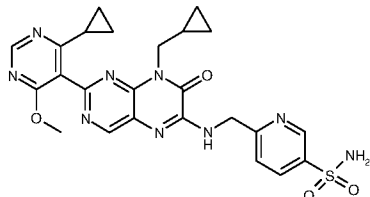
Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
194		0.99	547.4		A
195		0.89	521.0		A
196		0.95	537.0		A
197		0.95	535.4		A
198		1.00	551.4		A
199		1.04	561.4		A
200		1.09	498.3		A

Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
201		1.05	561.1		A
202		1.01	539.3		A
203		0.95	532.4		A
204		0.89	497.4		A
205		1.01	549.0		A
206		1.01	565.3		A

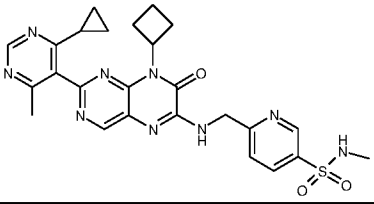
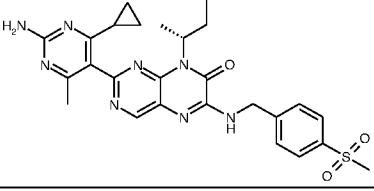
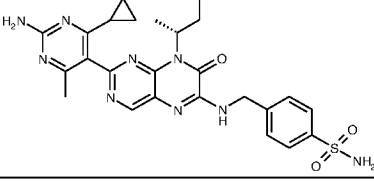
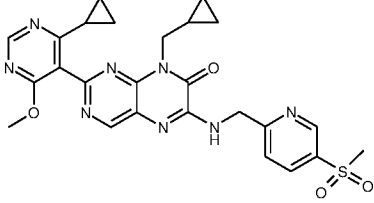
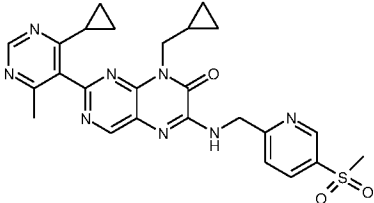
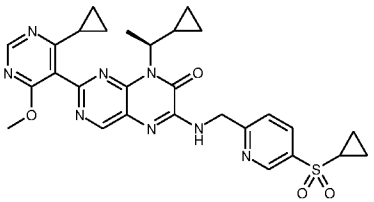
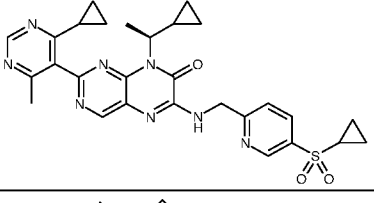
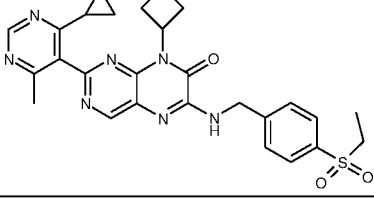
Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
207		1.20	565.3		A
208		1.07	564		A
209		1.07	575.8		A
210		0.91	545.0		A
211		0.98	539.0		A
212		1.05	543.8		A

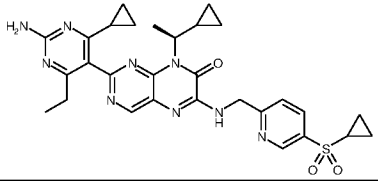
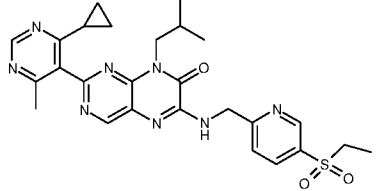
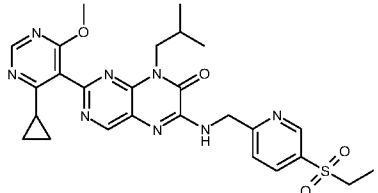
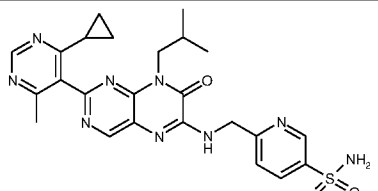
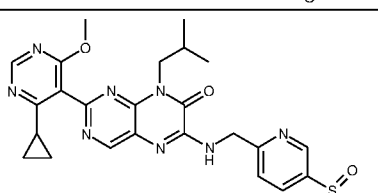
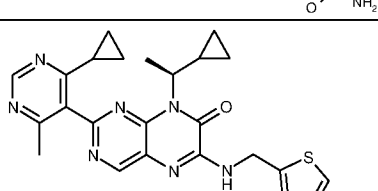
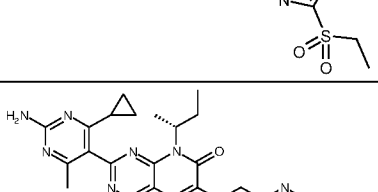
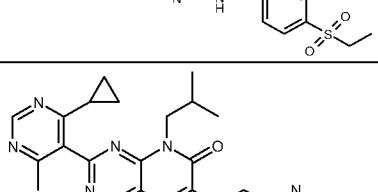
Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
213		1.03	547.9		A
214		0.91	533.9		A
215		1.10	561.8		A
216		1.22	511.9		A
217		1.49	562.4		B
218		2.40	562.4		B
219		1.04	563.4		A

Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
220		1.97	573.5		B
221		1.13	589.5		A
222		0.88	591.4		A
223		1.01	549.4		A
224		1.08	561.4		A
225		0.90	521.1		A
226		0.96	537.2		A
227		0.88	577.3		A

Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
228		0.95	593.4		A
229		0.91	562.2		A
230		0.96	578.1		A
231		1.41	550.2		B
232		2.14	545		B
233		1.76	576		B
234		0.85	536.4		A

Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
235		0.80	522.2		A
236		0.88	538.3		A
237		0.90	533.4		A
238		0.88	536.4		A
239		0.96	550.4		A
240		0.98	550.5		A
241		0.94	535.4		A
242		0.88	519.4		A

Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
243		0.89	534.5		A
244		0.70	535.3		A
245		0.65	536.3		A
246		0.91	535.5		A
247		0.84	519.4		A
248		2.44	575.5		B
249		2.25	559.5		B
250		0.99	532.5		A

Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
251		1.74	588.5		B
252		0.93	535.5		A
253		0.99	551.5		A
254		0.90	522.3		A
255		0.97	538.3		A
256		2.13	553.4		B
257		1.42	550.5		B
258		1.92	521.5		B

Приклад	Структура	ЧУ (хв)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЕРХ спосіб
259		0.95	537.5		A
260		0.69	550.3		A
261		0.64	536.2		A
262		0.86	579.3		A
263		0.86	579.3		A
264		0.89	607.3		A
265		0.89	521.5		A

У Таблиці I також вказані фізико-хімічні дані (тобто час утримування ВЕРХ і мас-спектр дані) для всіх одержаних сполук. Способи ВЕРХ визначено нижче в розділі Приклади синтезу.

Даний винахід також належить до фармацевтично прийнятної солі сполуки формули (I) з неорганічними або органічними кислотами або основами.

В іншому аспекті даний винахід належить до сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, як лікарських засобів.

В іншому аспекті даний винахід належить до сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, для застосування в способі лікування пацієнта.

5 В іншому аспекті даний винахід належить до сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, для застосування при лікуванні аутоімунних захворювань і алергічних захворювань.

10 В іншому аспекті даний винахід належить до застосування сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для лікування аутоімунних захворювань і алергічних захворювань.

В іншому аспекті даний винахід належить до способу лікування аутоімунних захворювань і алергічних розладів, який включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або однієї з її фармацевтично прийнятних солей - пацієнтові.

15 В іншому своєму аспекті даний винахід належить до фармацевтичної композиції, що містить як активну речовину одну або більше сполук формули (I), або її фармацевтично прийнятні солі, необов'язково в комбінації з традиційними ексципієнтами, і/або носіями.

Сполуки формули (I) можуть бути одержані з використанням звичайних методик синтезу, описаних нижче, які також є частиною цього винаходу.

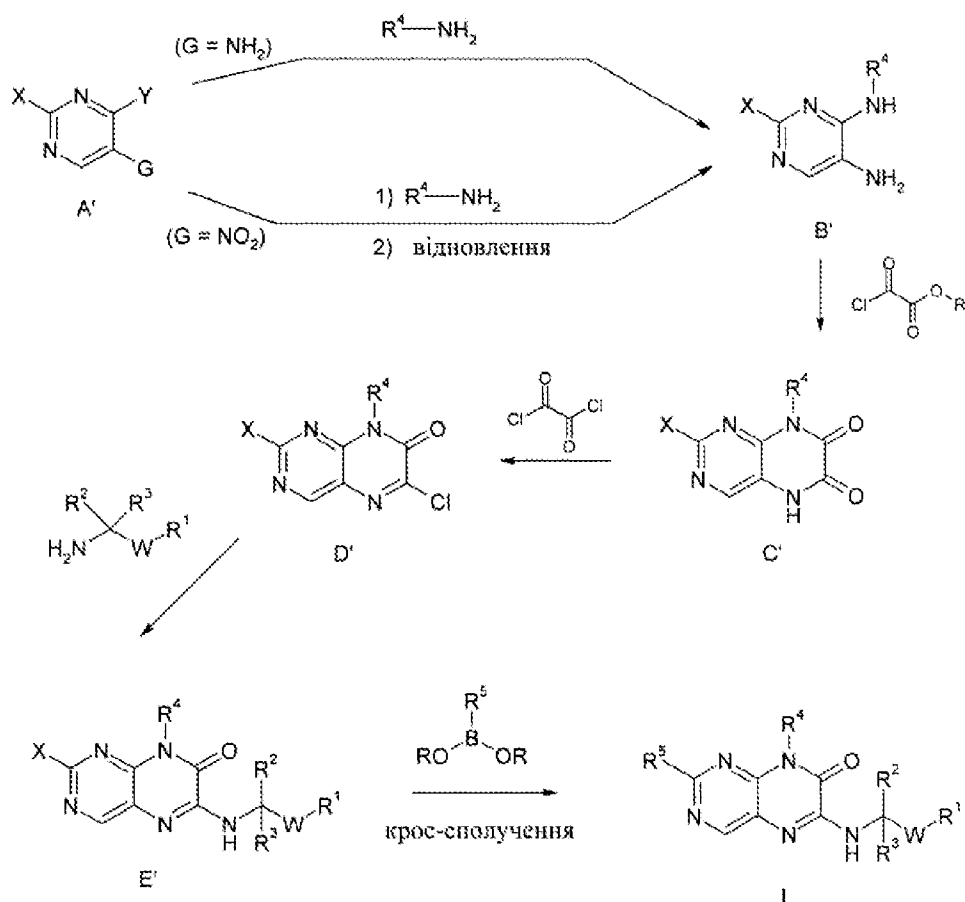
Загальні методики синтезу

20 Сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути одержані за допомогою методик синтезу, синтетичних прикладів, способів, відомих спеціалістам даної галузі, методів, відомих з хімічної літератури. У методах синтезу і прикладах описаних далі, замісники R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , і W мають значення, зазначені в докладному описі сполук формули I. Ці способи, описані тут, наведені як ілюстрації і для розкриття даного винаходу, не обмежуючи область його об'єкта, заявлені сполуки, і приклади. Якщо одержання вихідних сполук не описано, вони є комерційно
25 доступними, можуть бути одержані аналогічно сполукам або способам, описаним в даній заявці, або описаним в хімічній літературі. Якщо не вказано інше, розчинники, температура, тиск, і інші умови реакції можуть бути легко вибрані спеціалістом в даній області техніки.

30 Проміжні сполуки аміну формули $R^1-W-C(R^2)(R^3)-NH_2$ є або комерційно доступними, або можуть бути одержані відповідно до загальних методик, або посилань, описаних в US 7,879,873 і WO 2011/049917, або можуть бути одержані спеціалістом у цій галузі, з використанням методик, описаних в хімічній літературі.

Сполуки формули (I) можуть бути одержані з проміжної сполуки A' відповідно до Схеми I.

Схема I



- 5 Як показано на Схемі I, придатний піримідин формули A' , де G являє собою NH_2 , X являє собою придатну групу для паладій-опосередкованих реакцій крос-сполучення (наприклад, I , Br , Cl , або OSO_2CF_3), і Y являє собою придатну відхідну групу (наприклад, Cl), яка може бути піддана взаємодії з відповідним аміном або сіллю аміну (наприклад, гідрохлорид) формули R^4NH_2 , наприклад, ізопропіламіном в присутності відповідної основи (наприклад, $\text{i-Pr}_2\text{EtN}$, або Et_3N) у відповідному розчиннику (наприклад, n-бутанол) і при відповідних умовах реакції, таких як відповідна температура (наприклад, близько 120°C), щоб забезпечити сполуку формули B' . Як альтернатива, вказаний піримідин формули A' , де G являє собою відповідний синтетичний прекурсор для NH_2 (наприклад, нітрогрупа), можна піддати взаємодії з відповідним аміном або сіллю аміну (наприклад, гідрохлорид) формули R^4NH_2 , наприклад 1-метилциклопропіламіном в присутності відповідного реагенту і розчинника (наприклад, $\text{i-Pr}_2\text{EtN}$ і TGF , відповідно) і при відповідних умовах реакції, таких як, відповідна температура (наприклад, від приблизно -78°C до приблизно 25°C) з одержанням проміжної сполуки, яка може бути перетворена в сполуку формули B' при подальшій реакції з відповідними реагентами (наприклад, NO_2 група, яка може бути відновлена за допомогою відповідного реагенту, такого як SnCl_2). Вибір відповідного аміну формули R^4NH_2 і піридину формули A' для вищевказаної реакції спеціалістом в даній області можуть бути засновані на критеріях, таких як стерична і електронна природа аміну і піримідину. Діамінопіримідин формули B' можна піддати взаємодії з відповідним реагентом, таким як складний етиловий ефір хлор-оксо-оцтової кислоти, у відповідному розчиннику (наприклад, ацетон) і в присутності відповідної основи (наприклад, K_2CO_3) щоб представити сполуку формули C' . Дикарбонільну сполуку формули C' , можна піддати взаємодії з відповідним дегідрохлоруючим реагентом, таким як оксаліл хлорид в присутності придатної добавки (наприклад, каталітична кількість DMF) у відповідному розчиннику (наприклад, CH_2Cl_2), і при відповідних умовах реакції, таких як відповідна температура (наприклад, приблизно температура навколишнього середовища), щоб забезпечити сполуку формули D' . Хлорптеридінон формули D' може бути підданий реакції з відповідним аміном або сіллю аміну формули $\text{R}^1\text{—W—C(R}^2\text{)(R}^3\text{)—NH}_2$ наприклад, як 4-метилсульфонілбензиламін в присутності

відповідної основи (наприклад, Et₃N) у відповідному розчиннику (наприклад, ТГФ) і при відповідних умовах реакції, таких як відповідна температура (наприклад, приблизно температура навколишнього середовища) з виходом сполуки формули Е'. Піримідин формули Е' може бути нагрітий з відповідним партнером крос-сполучення (наприклад, борна кислота) і відповідною основою (наприклад, К₃РО₄), у відповідному розчиннику (наприклад, 1,4-діоксан), в присутності відповідного каталізатора крос-сполучення (наприклад, Pd(dppf)Cl₂), при відповідних умовах реакції, таких як сприятливий клімат (наприклад, аргон) і при відповідній температурі (наприклад, приблизно 100 °С), щоб забезпечити сполуку формули (І).

Приклади синтезу

Необмежувальні приклади, що демонструють одержання сполук відповідно до винаходу, представлені нижче. Оптимальні час і умови реакції можуть змінюватися залежно від конкретних використовуваних реагентів. Якщо не вказано інше, розчинники, температура, тиск і інші умови реакції можуть бути легко вибрані звичайним спеціалістом в даній області техніки. Конкретні методики представлені в розділі прикладів синтезу. Проміжні сполуки і продукти можуть бути очищені за допомогою хроматографії на силікагелі, перекристалізацією і/або ВЕРХ з оберненою фазою (RHPLC). Дискретні енантіомери можуть бути одержані шляхом поділу рацемічних продуктів з використанням хіральної високоефективної рідинної хроматографії, методів RHPLC очищення, що використовуються при будь-якому від 0-100% ацетонітрилу у воді, що містить 0,1% мурашиної кислоти або 0,1% ТФО і при використанні однієї з наступних колонок:

- а) Waters Sunfire OBD C18 5 мкм 30x150 мм колонка
- б) Waters XBridge OBD C18 5 мкм 30x150 мм колонка
- в) Waters ODB C8 5 мкм 19x150 мм колонка.
- г) Waters Atlantis ODB C18 5 мкм 19x50 мм колонка.
- д) Waters Atlantis T3 OBD 5 мкм 30x100 мм колонка
- е) Phenomenex Gemini Axia C18 5 мкм 30x100 мм колонка

ВЕРХ способи:

Аналітичний РХ/МС метод аналізу А:

Колонка: Waters BEH 2.1x50 мм C18 1.7 мкм колонка

Градiєнт:

Час (хв)	0.05% мурашина кислота у воді	0.05% мурашина кислота в ацетонітрилі	Потік (мл/хв)
0	90	10	0.8
1.19	0	100	0.8
1.77	0	100	0.8

Аналітичний РХ/МС метод аналізу В:

Колонка: Waters BEH 2.1x50 мм C18 1.7 мкм колонка

Градiєнт:

Час (хв)	0.05% мурашина кислота у воді	0.05% мурашина кислота в ацетонітрилі	Потік (мл/хв)
0	90	10	0.8
4.45	0	100	0.8
4.58	0	100	0.8

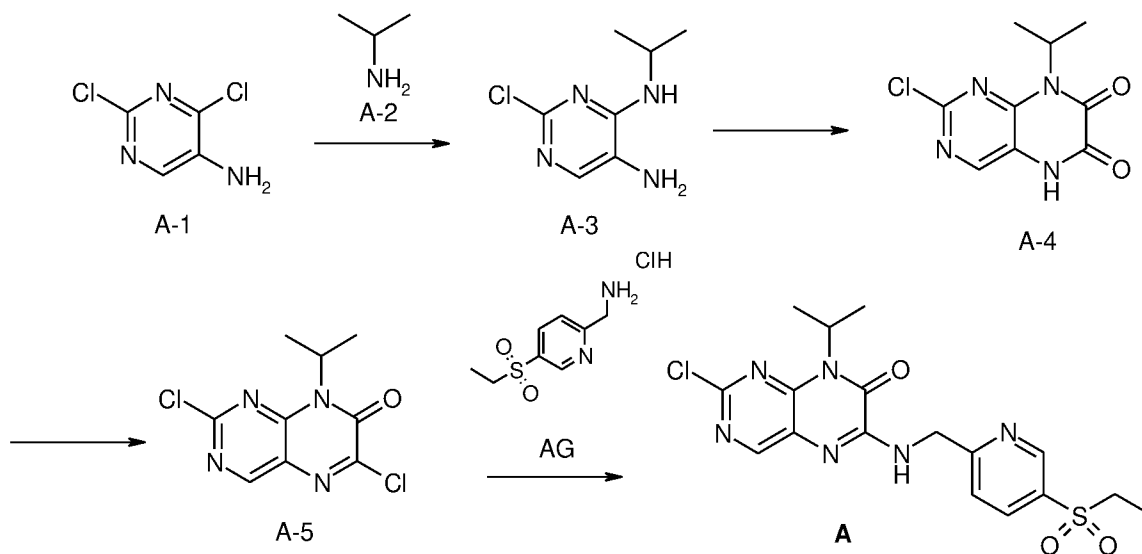
Список скорочень, що використовуються в прикладах синтезу:

Ac	ацетил
ACN	ацетонітрил
AcOH	оцтова кислота
AIBN	азобісізобутиронітрил
водн.	водний
Bu	бутил
Boc ₂ O	ди-трет-бутилдикарбонат
dba	добензабоденацетон
DCM	дихлорметан
DMA	N,N-диметилацетамід

DIEA	N,N-діізопропілетиламін
DME	1,2-диметоксіетан
DMAP	4-диметиламінопіридин
DMФ	N,N-диметилформаїд
dppe	(дифенілфосфін)етан
dppf	1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен
ee	енантімерний надлишок
ES+	електророзпилювальна позитивна іонізація
Et	етил
EtOAc	етилацетат
EtOH	етанол
Josiphos	(S)-1-[(R _p)-2-(дициклогексилфосфіно)фероцеїл]етил-ди-трет-бутилфосфін
год	година(и)
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
i	ізо
PX	рідинна хроматографія
Me	метил
MeOH	метанол
хв	хвилини
MPLC	рідинна хроматографія середнього тиску
МС	мас-спектрометрія
NBS	N-бром-сукцинімід
NCS	N-хлор-сукцинімід
NMP	N-метилпіролідінон
оксон	калійпероксимоносульфат
Pd/C	паладій на вуглеці
Ph	феніл
PPh ₃	трифенілфосфін
Pr	пропіл
RaNi	Нікель Ренея
ЧУ	час утримання (ВЕРХ)
кт	кімнатна температура
SFC	надкритична рідинна хроматографія
т	третичний
трет	третичний
Tf	трифлат
TBAF	тетрабутиламоній фторид
TEA	триетиламін
ТФУ	трифтороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
Xanphos	4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен

Спосіб 1:

Синтез проміжної сполуки А



До перемішуваної суспензії А-1 (3.00 г, 18.18 ммоль) в н-бутанолі (10 мл) додавали А-2 (10.80 г, 18.18 ммоль) з наступним додаванням DIEA (6.46 мл, 36.58 ммоль). Суміш перемішували протягом 17 год при 120 °С. Реакційну суміш охолоджували до кт, і гасили додаванням насиченого водного розчину NH_4Cl . Реакційну суміш потім розводили за допомогою EtOAc. Органічний шар відділяли і промивали водою, із наступним промиванням сольовим розчином. Органічний шар сушили (Na_2SO_4), декантували і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою SiO_2 флеш-хроматографії з виходом А-3.

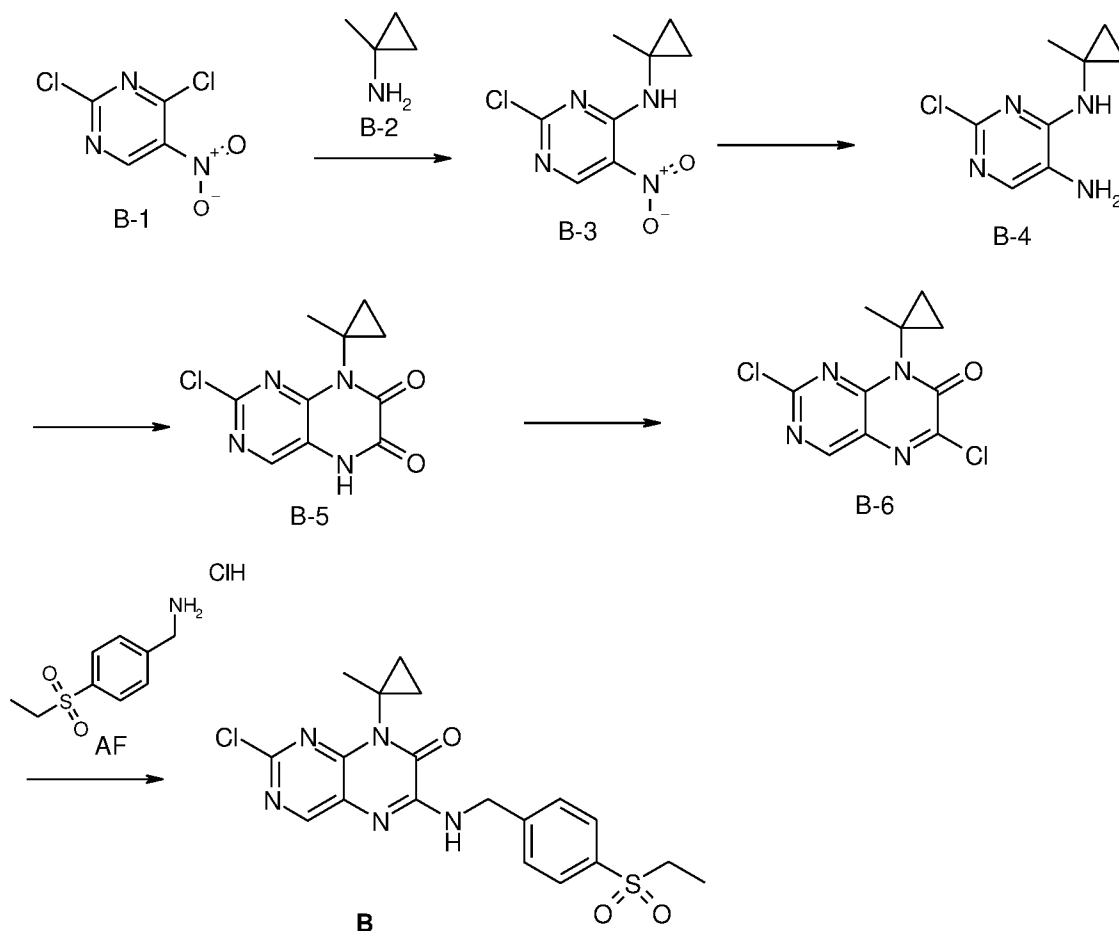
До перемішуваної суспензії А-3 (1.00 г, 5.00 ммоль) в ацетоні (100 мл) додавали етил хлороксоацетат (0.88 г, 6.43 ммоль) з наступним додаванням K_2CO_3 (1.85 г, 13.39 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 18 год, і твердий осад відділяли із одержанням виходу А-4.

До перемішуваної суспензії А-4 (1.14 г, 5.00 ммоль) в CH_2Cl_2 (250 мл) додавали оксаліл хлорид (1 мл) з наступним додаванням 5 крапель ДМФ. Реакційну суміш перемішували протягом 5 год при кт. Суміш потім концентрували при пониженому тиску з одержанням виходу А-5.

До перемішуваної суспензії А-5 (0.1 г, 0.39 ммоль) в ТГФ (4 мл) додавали ТЕА (0.16 мл, 1.16 ммоль) (або DIEA), з наступним додаванням АГ (91 мг, 0.38 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися протягом 18 год при кт. Реакцію гасили з додаванням насиченого водного розчину NH_4Cl і органічні шари екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4), декантували і концентрували в умовах вакууму. Одержаний залишок очищали за допомогою SiO_2 флеш-хроматографії з виходом проміжної сполуки А. МС (ES⁺): m/z 423.0 [M+H]⁺.

Спосіб 2:

Синтез проміжної сполуки В



5

До перемішуваної суспензії B-1 (1.80 г, 9.30 ммоль) і B-2 (1.00 г, 9.30 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C додавали DIEA (3.29 мл, 18.59 ммоль) і реакційній суміші дозволяли повільно нагрітися до 25°C . Леткі продукти видаляли при пониженому тиску, і неочищений продукт знову розчиняли в EtOAc і промивали за допомогою H_2O . Органічний шар відділяли і промивали ще два рази за допомогою H_2O . Органічний шар промивали за допомогою сольового розчину, сушили (Na_2SO_4), декантували і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії SiO_2 з виходом B-3.

10

До розчину B-3 (1.78 г, 7.79 ммоль) в EtOH (50 мл) додавали SnCl_2 (1.48 г, 7.79 ммоль) і нагрівали із зворотнім холодильником протягом 4 год. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, потім виливали на лід. Розчин обробляли за допомогою 1 н. NaOH (вод), щоб довести pH до ~ 9 , а потім фільтрували через шар кізельгуру. Органічну фазу відділяли і промивали H_2O із наступним промиванням сольовим розчином. Органічний шар сушили (Na_2SO_4), декантували і концентрували. Сирий продукт очищали за допомогою SiO_2 флеш-хроматографії з виходом B-4.

15

Як альтернативна методика для відновлення нітропіримідину до відповідного амінопіримідину наступна загальна методика була використана для аналогічних проміжних сполук: до розчину нітропіримідину в етанолі додавали каталітичний RaNi . Реакційну посудину вакуумували і продували за допомогою $\text{N}_2(\text{r})$, потім відкачували і продували $\text{H}_2(\text{r})$. Реакційну суміш витримували в атмосфері $\text{H}_2(\text{r})$ протягом 15 год. Посудину відкачували і продували $\text{N}_2(\text{r})$. Реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі, щоб видалити каталізатор Ni і концентрували фільтрат. Одержаний залишок очищали за допомогою на SiO_2 флеш-хроматографії з одержанням відповідного амінопіримідину.

20

25

До перемішуваного розчину B-4 (0.40 г, 2.01 ммоль) в ацетоні (10 мл) додавали K_2CO_3 (0.70 г, 5.06 ммоль) з наступним етилхлоркоацетатом (0.27 мл, 2.43 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 24 год. Реакційну суміш потім фільтрували, перерозчиняли в H_2O і екстрагували за допомогою EtOAc. Водну фазу відділяли і екстрагували ще два рази за

30

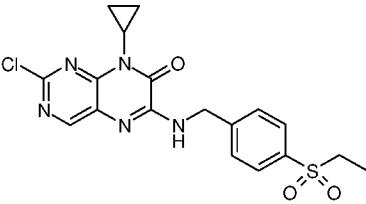
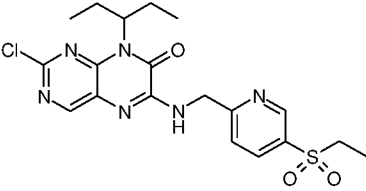
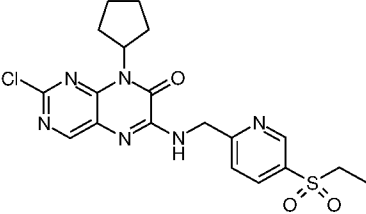
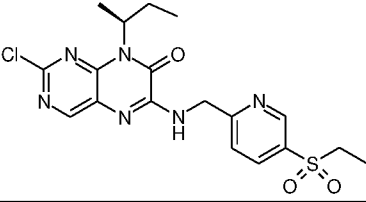
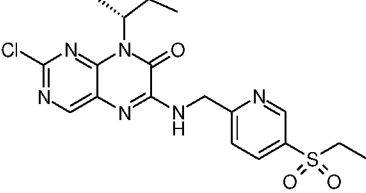
допомогою EtOAc. Органічні шари об'єднували, сушили (Na₂SO₄), декантували і концентрували з одержанням виходу В-5.

До розчину В-5 (0.70 г, 2.77 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) додавали оксалілхлорид (0.47 мл, 5.54 ммоль) з наступним додаванням 5 крапель ДМФ. Реакційну суміш залишали перемішуватися при кт протягом 18 год. Леткі продукти були видалені у вакуумі. Тверду речовину перерозчиняли в DCM і виливали в H₂O. Органічний шар відділяли, промивали за допомогою сольового розчину, сушили (Na₂SO₄), декантували і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом В-6.

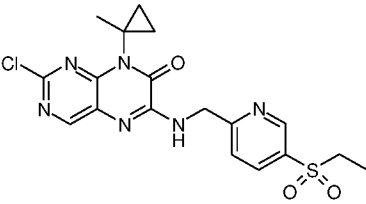
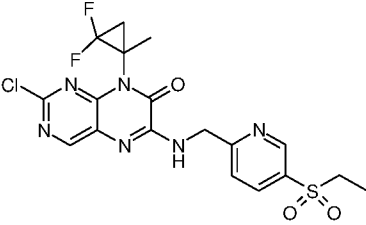
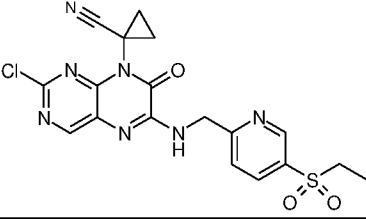
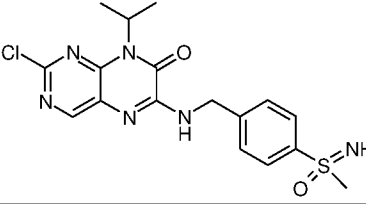
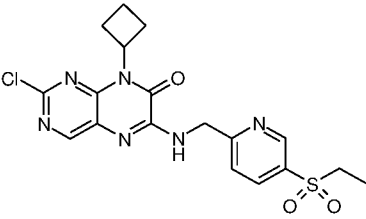
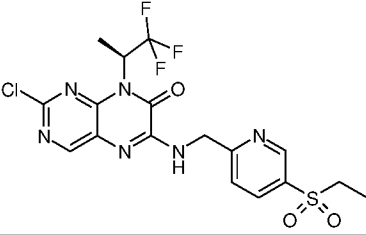
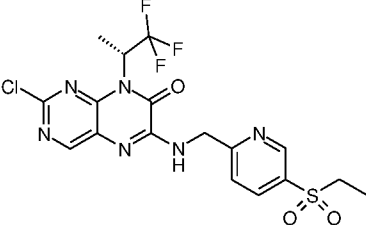
До перемішаного розчину В-6 (0.83 г, 3.06 ммоль) в ТГФ (10 мл) додавали DIEA (1.07 мл, 6.12 ммоль) з наступним додаванням AF (0.72 г, 3.06 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 18 год. Леткі продукти були видалені у вакуумі, твердий залишок пересушували в DCM, і виливали в H₂O. Водну фазу відділяли і екстрагували ще два рази за допомогою DCM. Органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину, сушили (Na₂SO₄), декантували і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з одержанням виходу проміжної сполуки В.

МС (ES⁺): m/z 434.1 [M+H]⁺.

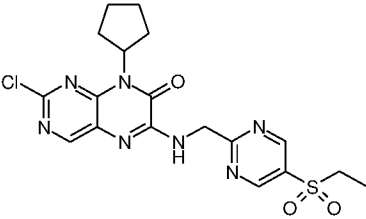
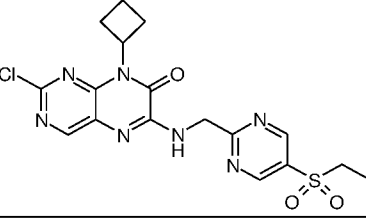
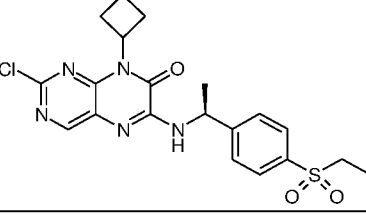
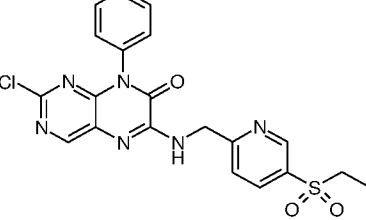
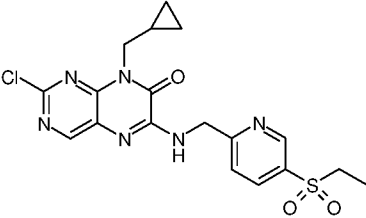
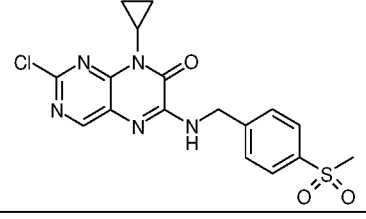
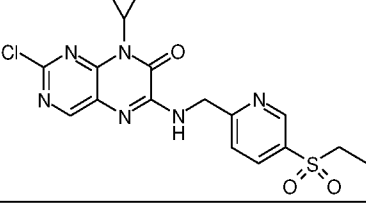
Примітка: як описано в способі 34, складний етиловий ефір оксамінової кислоти проміжних сполук генерований з реакцій А-3 (спосіб 1) і В-4 (спосіб 2) з етил хлороксоацетатом може бути виділений і нагрітий при відповідній температурі (наприклад, 130 °C), з відповідною основою, такою як TEA, у відповідному розчиннику, такому як EtOH, з одержанням відповідних проміжних сполук А-3 і В-5, відповідно.

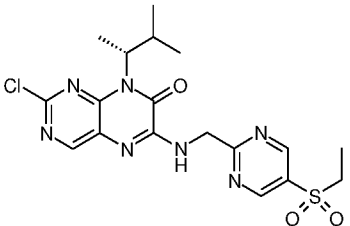
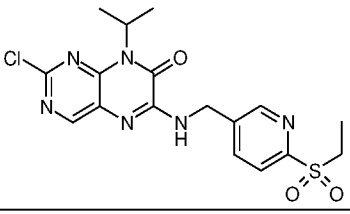
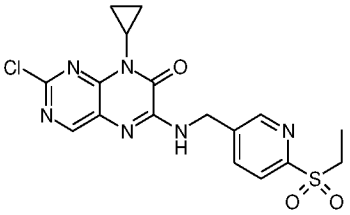
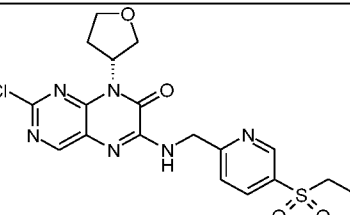
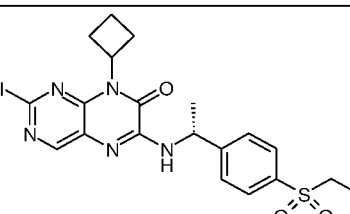
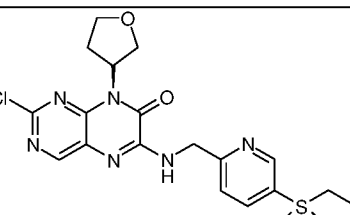
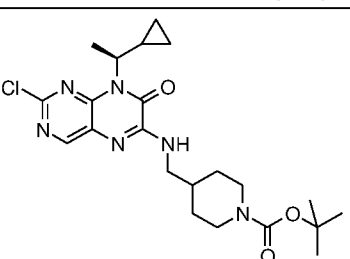
Проміжна сполука	Структура	Спосіб синтезу	m/z[M+H] ⁺
C		1	420.1
D		1	451.2
E		2	449.3
F		1	437.2
G		1	437.2

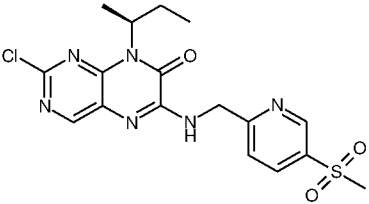
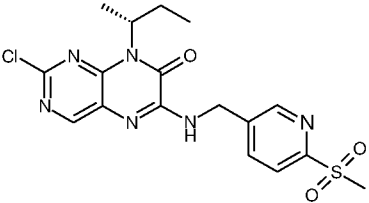
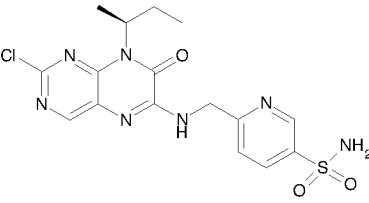
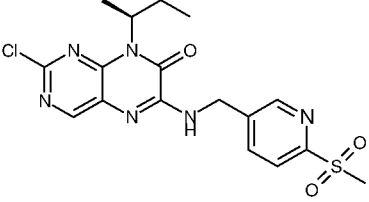
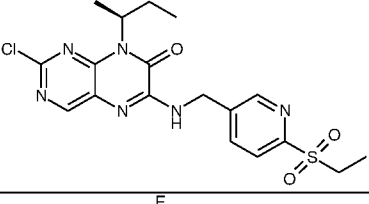
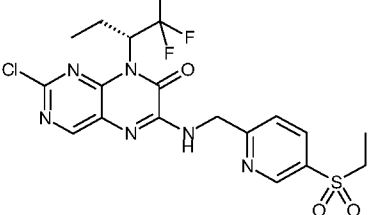
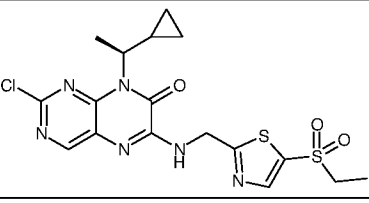
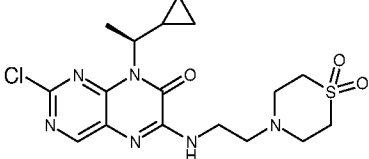
Проміжна сполука	Структура	Спосіб синтезу	m/z[M+H] ⁺
H		1	451.2
I		1	451.2
J		1	422.5
K		2	451.1
L		2	451.1
M		1	453.2
N		1	453.2
O		1	465.2

Проміжна сполука	Структура	Спосіб синтезу	m/z[M+H] ⁺
P		2	435.2
Q		2	471.1
R		2	466.2
S		1	409.1
T		1	434.9
U		2	477.0
V		2	476.9

Проміжна сполука	Структура	Спосіб синтезу	m/z[M+H] ⁺
W		2	449.1
X		1	451.9
Y		1	449.9
Z		1	448.9
AA		1	449.0
BB		1	449.9
CC		1	455.0

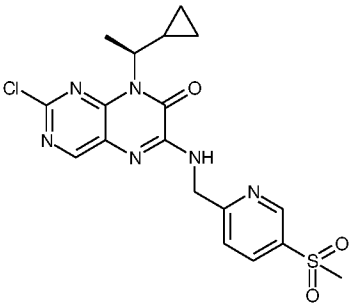
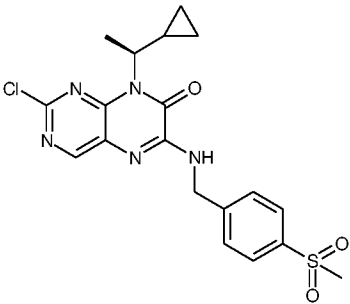
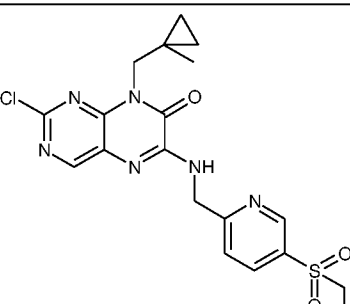
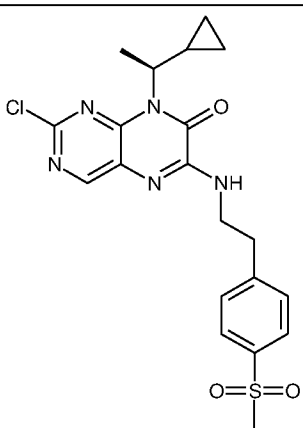
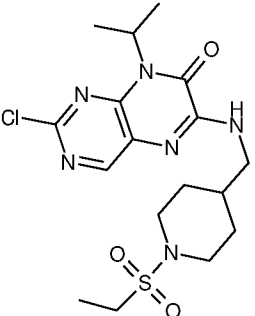
Проміжна сполука	Структура	Спосіб синтезу	m/z[M+H] ⁺
DD		1	449.9
EE		1	435.9
FF		1	447.9
GG		1	457.1
HH		1	434.9
II		1	406.0
JJ		1	421.0

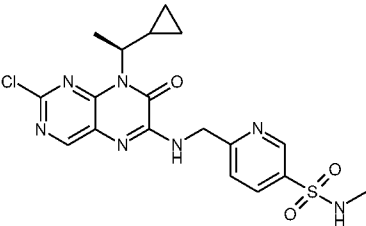
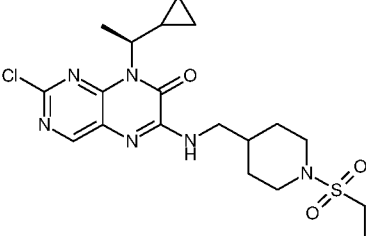
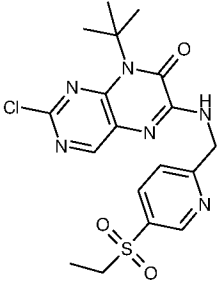
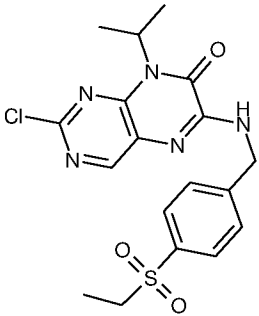
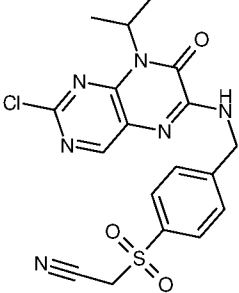
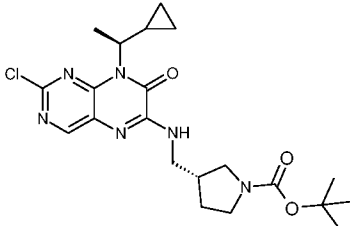
Проміжна сполука	Структура	Спосіб синтезу	m/z[M+H] ⁺
KK		1	451.2
LL		1	423.1
MM		1	421.0
NN		1	451.0
OO		1	447.9
PP		1	451.0
QQ		1	463.0

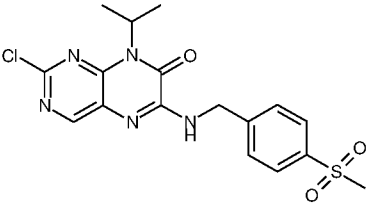
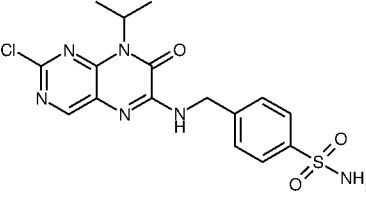
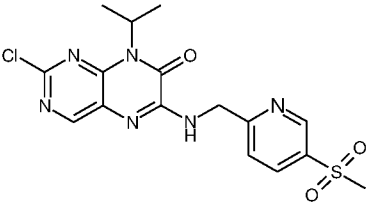
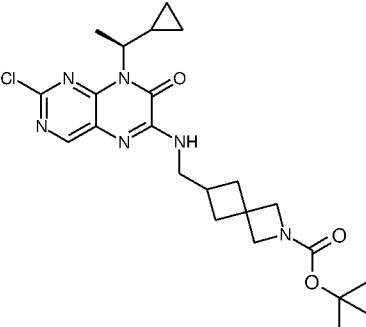
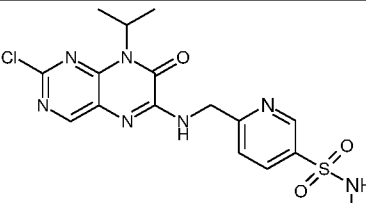
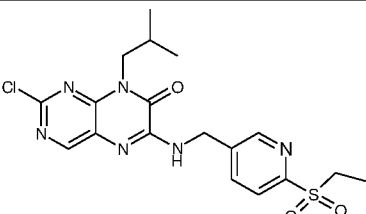
Проміжна сполука	Структура	Спосіб синтезу	m/z[M+H] ⁺
RR		1	423.3
SS		1	423.3
TT		1	424.3
UU		1	423.3
VV		1	437.3
WW		2	491.3
XX		1	455.3
YY		2	427.3

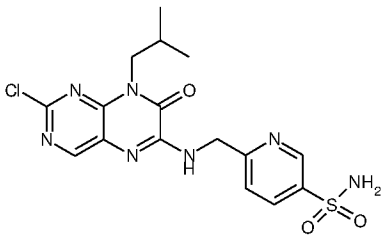
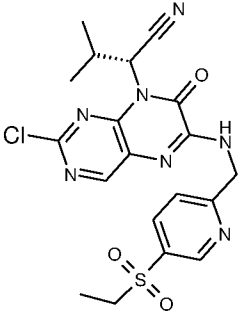
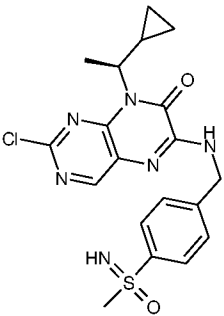
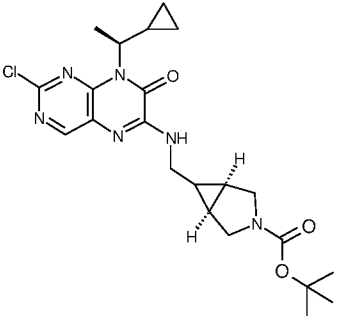
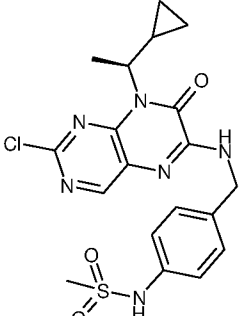
Проміжна сполука	Структура	Спосіб синтезу	m/z[M+H] ⁺
ZZ		1	455.4
AAA		1	423.3
BBB		1	474.1
CCC		1	474.1
DDD		2	489.1
EEE		2	503.3
FFF		1	469.3

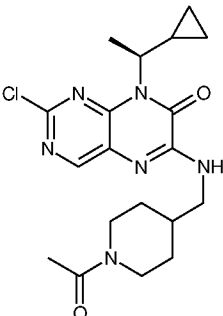
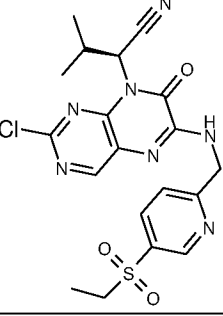
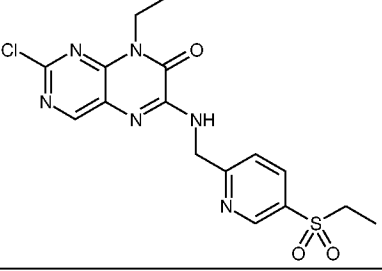
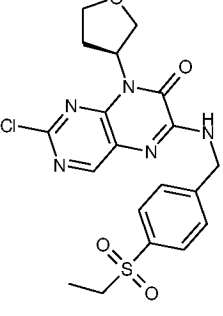
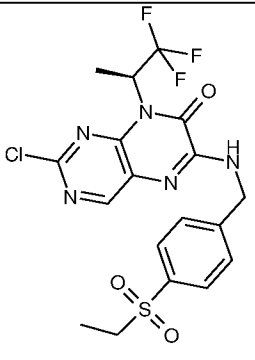
Проміжна сполука	Структура	Спосіб синтезу	m/z[M+H] ⁺
GGG		1	448.1
HHH		1	436.3
III		1	449.3
JJJ		1	435.3
KKK		1	463.1
LLL		1	435.2
MMM		1	448.9

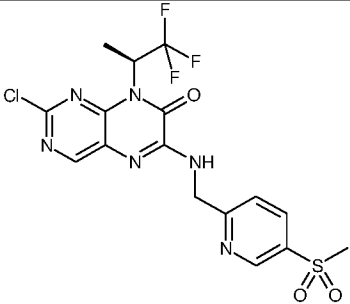
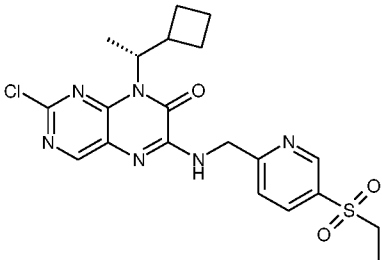
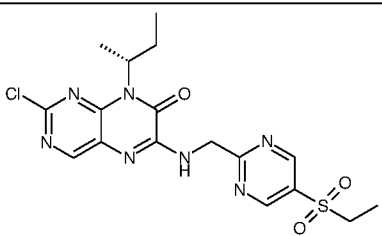
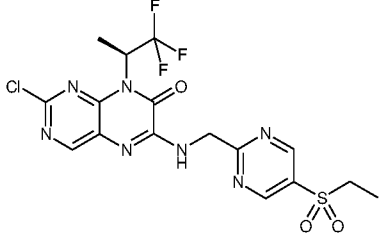
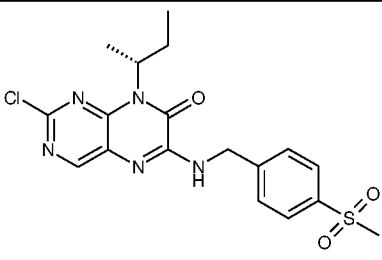
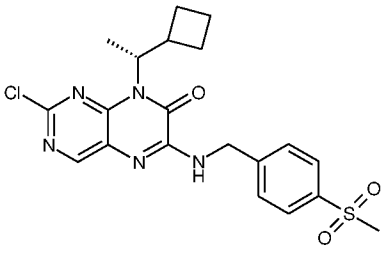
Проміжна сполука	Структура	Спосіб синтезу	m/z[M+H] ⁺
NNN		1	435.2
OOO		1	434.9
PPP		1	449.2
QQQ		1	448.2
RRR		1	429.0

Проміжна сполука	Структура	Спосіб синтезу	m/z[M+H] ⁺
SSS		1	450.0
TTT		1	441.2
UUU		1	436.9
VVV		1	422.0
WWW		1	432.9
XXX		1	449.0

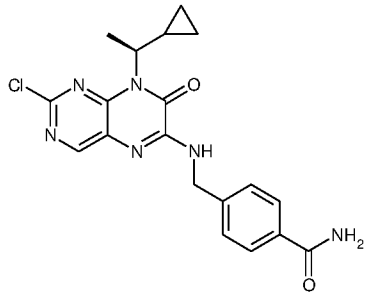
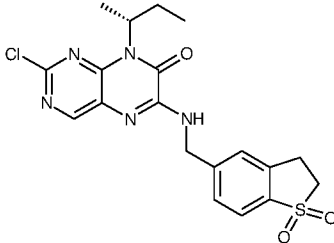
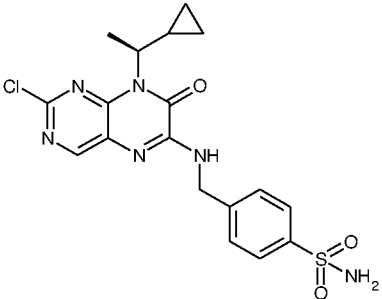
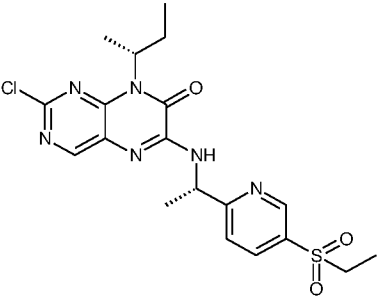
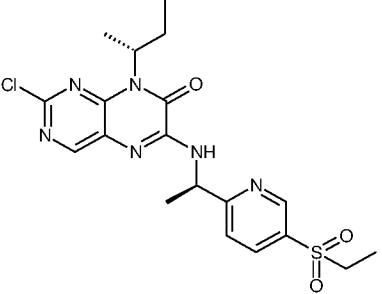
Проміжна сполука	Структура	Спосіб синтезу	m/z[M+H] ⁺
YYY		1	407.8
ZZZ		1	408.8
AAAA		1	408.9
BBBB		1	475.0
CCCC		1	423.9
DDDD		1	436.9

Проміжна сполука	Структура	Спосіб синтезу	m/z[M+H] ⁺
EEEE		1	424.3
FFFF		2	461.9
GGGG		1	433.0
HHHH		1	461.0
IIII		1	448.9

Проміжна сполука	Структура	Спосіб синтезу	m/z[M+H] ⁺
JJJJ		1	405.0
KKKK		2	461.9
LLLL		1	409.2
MMMM		1	449.9
NNNN		2	475.9

Проміжна сполука	Структура	Спосіб синтезу	m/z[M+H] ⁺
OOOO		2	463.2
PPPP		1	463.2
QQQQ		1	438.1
RRRR		2	477.9
SSSS		1	422.1
TTTT		1	448.2

Проміжна сполука	Структура	Спосіб синтезу	m/z[M+H] ⁺
UUUU		1	449.2
VVVV		1	423.1
WWWW		1	463.2
XXXX		1	414.0
YYYY		1	463.2
ZZZZ		1	449.3

Проміжна сполука	Структура	Спосіб синтезу	m/z[M+H] ⁺
AAAAA		1	399.3
BBBBB		1	433.9
CCCCC		1	435.9
DDDDD		1	451.0
EEEEEE		1	451.0

Проміжна сполука	Структура	Спосіб синтезу	m/z[M+H] ⁺
FFFFF		1	477.9
GGGGG		1	449.0
HHHHH		1	446.0
IIIII		1	450.0
JJJJJ		1	435.9
KKKKK		1	464.0

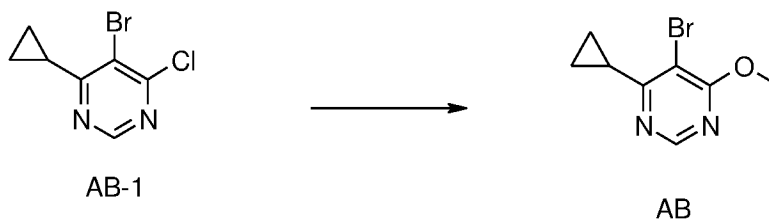
Проміжна сполука	Структура	Спосіб синтезу	m/z[M+H] ⁺
LLLLL		1	414.0
MMMMM		1	464.3
NNNNN		1	464.3
OOOOO		1	475.2
PPPPP		1	477.3
QQQQQ		1	437.2

Проміжна сполука	Структура	Спосіб синтезу	m/z[M+H] ⁺
RRRRR		1	423.2
SSSSS		1	479.3
TTTTT		1	464.1
UUUUU		1	447.3
VVVVV		1	422.2
WWWWW		1	424.1
XXXXX		1	422.2

Проміжна сполука	Структура	Спосіб синтезу	m/z[M+H] ⁺
YYYYYY		1	436.3
ZZZZZ		1	421.2
AAAAAA		1	421.2
BBBBBB		1	461.3
CCCCCC		1	434.3
DDDDDD		1	437.3
EEEEEE		1	455.3

Проміжна сполука	Структура	Спосіб синтезу	m/z[M+H] ⁺
FFFFFF		1	423.3
GGGGGG		1	465.1
HHHHHH		1	493.2

Спосіб 3:
Синтез проміжної сполуки АВ

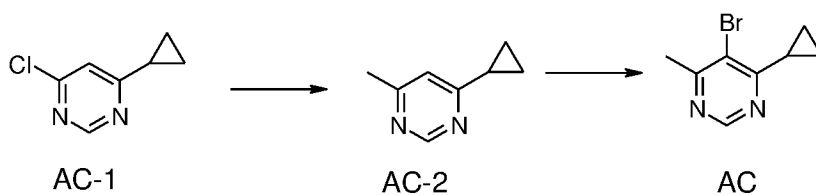


5

До розчину АВ-1 (300 мг, 1.29 ммоль) в безводному MeOH (15 мл) додавали NaOMe (208 мг, 3.86 ммоль). Суміш перемішували при кт протягом 1 год. Розчин фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом проміжної сполуки АВ. МС (ES⁺): m/z 230.8 [M+H]⁺.

10

Спосіб 4:
Синтез проміжної сполуки АС



15

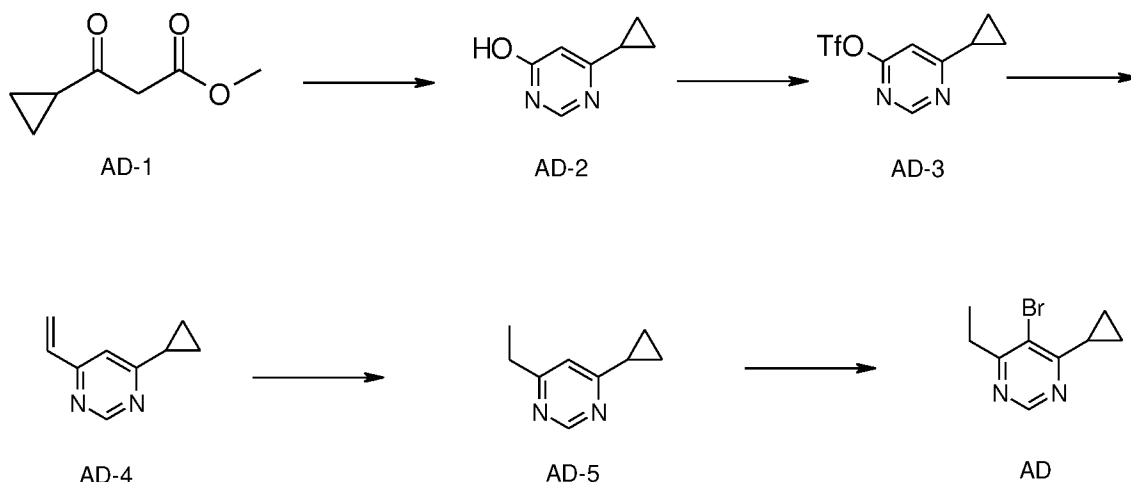
До розчину АС-1 (320 мг, 2.07 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинану (520 мг, 4.14 ммоль), і вод Na₂CO₃ (2М, 3.1 мл, 6.21 ммоль) в діоксані (10 мл) додавали дихлорпаладій 4-дитрет-бутилфосфаніл-N,N-диметил-анабон (73 мг, 0.10 ммоль). Суміш нагрівали до 130 °С протягом 40 хв в мікрохвильовому реакторі. Суміш розводили за допомогою

MeOH (5 мл), фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом AC-2.

До розчину AC-2 (363 мг, 2.71 ммоль) в EtOH (10 мл) при -10 °C додавали Br₂ (432 мг, 2.71 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 18 год. Розчин концентрували, і залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом проміжної сполуки AC. МС (ES⁺): m/z 214.3 [M+H]⁺.

Спосіб 5:

Синтез проміжної сполуки AD



Суміш AD-1 (100.0 г, 0.70 моль), формамідин ацетату (146 г, 1.4 моль) і NaOMe (266.0 г, 4.9 моль) в MeOH (2 л) перемішували при 16 °C протягом 2 днів. Реакційну суміш нейтралізували до значення pH 7 за допомогою оцтової кислоти, і фільтрували. Фільтрат концентрували при пониженому тиску і неочищений продукт очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом AD-2.

До перемішуваного розчину AD-2 (66.0 г, 0.48 моль) і TEA (145.1 г, 1.44 моль) в DCM (1.5 л) при 0 °C по краплях додавали розчин Tf₂O (164.2 г, 0.58 моль) в DCM (500 мл), і перемішували протягом 3 год. Реакційну суміш гасили додаванням H₂O (200 мл), і екстрагували за допомогою DCM (3 x 500 мл). Об'єднану органічну фазу промивали насиченим водним NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄), декантували і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом AD-3.

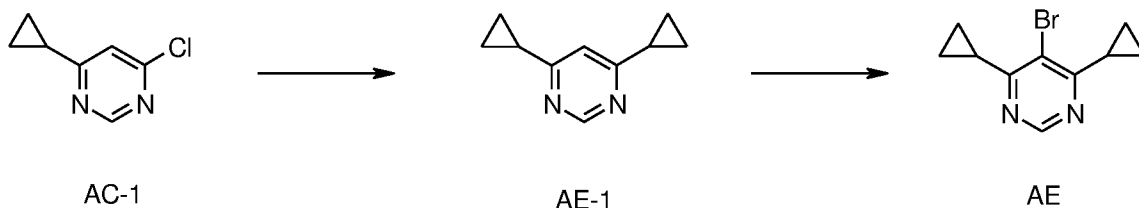
Суміш AD-3 (17.0 г, 0.06 моль), пінаколефіру вінілборонової кислоти (29.3 г, 0.09 моль), K₂CO₃ (26.3 г, 0.19 моль), Ag₂O (1.7 г, 10% мас) і Pd(dppf)Cl₂ (1.7 г, 10% мас) в безводному ТГФ (400 мл) перемішували з нагріванням із зворотнім холодильником при атмосфері N₂ протягом 18 год. Суміш охолоджували до кт і фільтрували. Фільтрат концентрували при пониженому тиску, і одержаний залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом AD-4.

Суміш AD-4 (27.3 г, 0.28 моль) і RaNi (30.0 г, 10% мас) в EtOH (500 мл) перемішували при атмосфері H₂ протягом 16 год. Сосуд продували за допомогою N₂ і вміст фільтрували. Фільтрат концентрували при пониженому тиску, і одержаний AD-5 (19.6 г) безпосередньо використовували.

До перемішуваного розчину AD-5 (19.6 г, 0.13 моль) в EtOH (300 мл) при -10 °C додавали Br₂ (52.9 г, 0.33 моль). Після додавання, суміш перемішували при кт протягом 30 хв. Реакційну суміш гасили за допомогою додавання 10% Na₂S₂O₃(вод) розчину і підлужували за допомогою 10% Na₂CO₃(вод) розчину з доведенням значення ~pH 8. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3 x 200 мл). Органічні шари об'єднували, сушили (Na₂SO₄), декантували і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом проміжної сполуки AD. МС (ES⁺): m/z 228.9 [M+H]⁺.

Спосіб 6:

Синтез проміжної сполуки АЕ



5

До розчину AC-1 (2.50 г, 16.17 ммоль), циклопропілборонової кислоти (4.17 г, 48.51 ммоль) і Na_2CO_3 (вод) (2М, 24.26 мл, 48.51 ммоль) в діоксані (30 мл) додавали біс(ди-трет-бутил(4-диметиламінофеніл)фосфін)дихлорпаладій(II) (572.5 мг, 0.81 ммоль). Посудину запечатували і нагрівали до 130 °С протягом 2 год. Посудину охолоджували до кт, розводили MeOH і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою SiO_2 флеш-хроматографії з виходом AE-1.

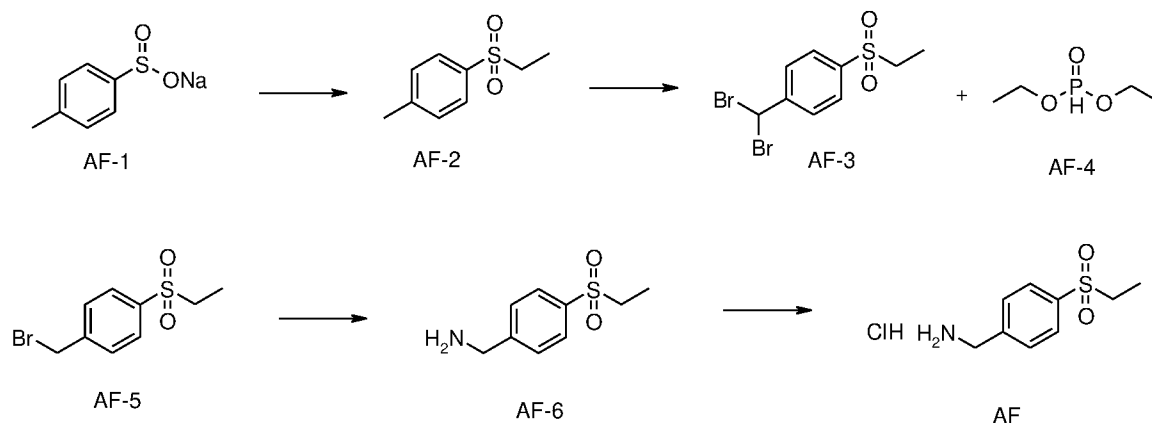
10

До розчину AE-1 (660 мг, 4.12 ммоль) в EtOH (15 мл) при -10 °С додавали Br_2 (658 мг, 4.12 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 3 год. NH_3 в MeOH розчині (2н., 1 мл) додавали, щоб нейтралізувати. Суміш концентрували і очищали за допомогою SiO_2 флеш-хроматографії з виходом проміжної сполуки AE. МС (ES+): m/z 240.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Спосіб 7:

Синтез проміжної сполуки AF



20

Суміш AF-1 (100 г, 561 ммоль), EtI (131 г, 842 ммоль) і TBAB (18 г, 56 ммоль) в H_2O (200 мл), ацетону (150 мл) і толуолу (150 мл) перемішували в запечатаній посудині при 80 °С протягом 18 год. Суміш розділяли між H_2O і EtOAc. Органічний шар сушили і концентрували. Залишок очищали за допомогою SiO_2 флеш-хроматографії з виходом AF-2.

25

Суміш AF-2 (200 г, 1.09 моль), NBS (425.02 г, 2.39 моль) і AIBN (17.82 г, 108.54 ммоль) в CCl_4 (1.40 л) нагрівали із зворотним холодильником протягом 18 год. Суміш розділяли між H_2O і DCM. Органічний шар сушили (Na_2SO_4), декантували і концентрували з одержанням виходу AF-3.

До розчину AF-3 (333 г, 974 ммоль) і DIEA (129 г, 1 моль) в ACN (500 мл) при 0 °С по краплях додавали AF-4 (138 г, 1 моль) в ACN (150 мл). Суміш перемішували протягом 5 год, і потім концентрували. Одержаний залишок кристалізували із MeOH з одержанням виходу AF-5.

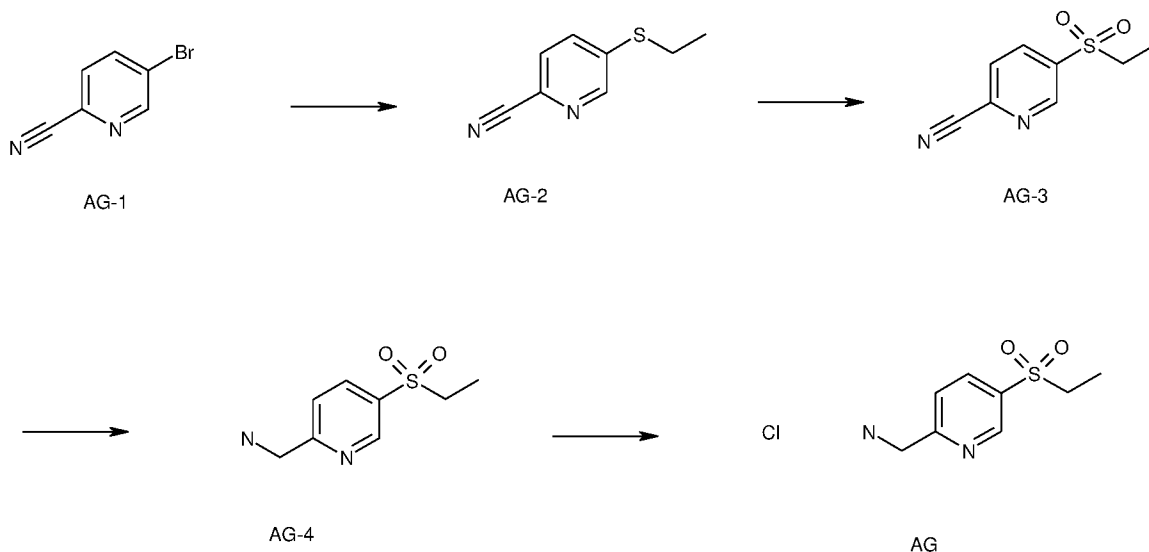
30

Розчин AF-5 (50 г, 190 ммоль) в MeOH (200 мл) додавали в розчин NH_3 в MeOH (2н., 800 мл) при -78 °С. Реакційну суміш перемішували при кт протягом 18 год, і потім концентрували. Одержаний залишок кристалізували із EtOAc з одержанням AF-6.

35

Розчин AF-6 (50 г, 250 ммоль) в HCl в MeOH (1н., 250 мл) перемішували при кт протягом 12 год, і потім концентрували з одержанням виходу проміжної сполуки AF у вигляді солі HCl. МС (ES+): m/z 200.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Спосіб 8:
Синтез проміжної сполуки AG



5

Суміш AG-1 (8.0 г, 43.96 ммоль), K_2CO_3 (7.88 г, 57.1 ммоль) і етантіолату натрію (4.06 г, 48.3 ммоль) в NMP (60.0 мл) при N_2 перемішували при кт протягом 18 год. Реакційну суміш виливали в H_2O , і фільтрували. Тверді речовини промивали за допомогою H_2O , і сушили в умовах вакууму з одержанням виходу AG-2.

10

До суспензії AG-2 (6.0 г, 36.6 ммоль) в $AcOH$ (2.63 г, 43.8 ммоль) додавали розчин $KMnO_4$ (5.78 г, 36.6 ммоль) в H_2O (20.0 мл) по краплях. Реакційну суміш перемішували при кт протягом 15 год. Суміш розводили водою і екстрагували за допомогою $EtOAc$. Органічний шар сушили (Na_2SO_4), декантували і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою SiO_2 флеш-хроматографії з виходом AG-3.

15

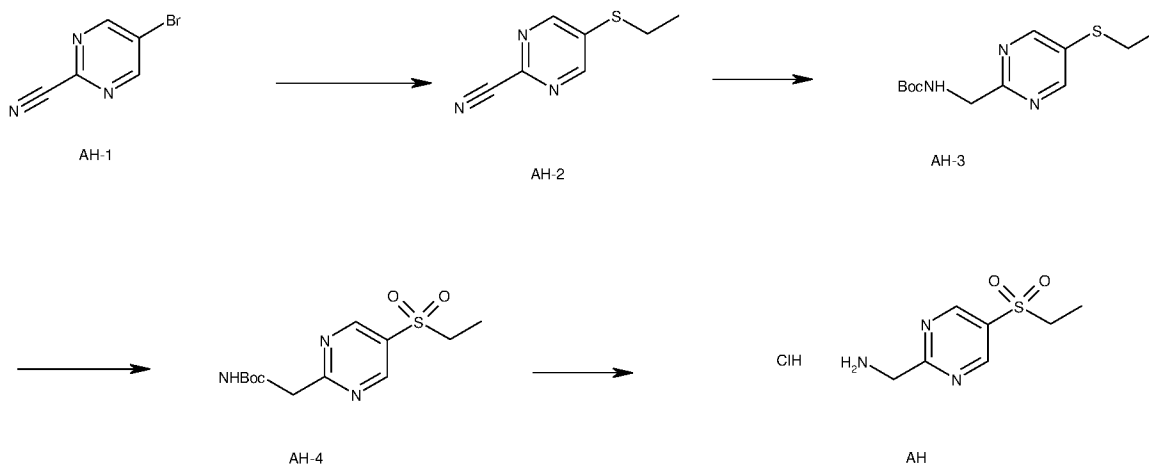
Розчин AG-3 (3.3 г, 16.8 ммоль) і Pd/C (500 мг, 10% на вуглецевому каталізаторі) в $MeOH$ (30 мл) перемішували при кт при H_2 (50 фунт/кв.д) протягом 8 год. Сосуд продували за допомогою N_2 , фільтрували, і фільтрат концентрували з одержанням виходу AG-4.

20

До перемішаного розчину AG-4 (2.5 г, 12.5 ммоль) в $EtOAc$ (30 мл) додавали HCl в $EtOAc$ (2н., 20.0 мл). Розчин перемішували при кт протягом 5 год, і потім фільтрували з одержанням виходу проміжної сполуки AG. МС (ES+): m/z 201.2 $[M+H]^+$.

20

Спосіб 9:
Синтез проміжної сполуки AH



25

Суміш AH-1 (113 г, 0.62 моль), K_2CO_3 (171 г, 1.24 моль) і етантіолату натрію (67 г, 0.80 моль) в ДМФ (2 л) перемішували при кт при N_2 протягом 18 год. Суміш розводили H_2O , і екстрагували

за допомогою EtOAc. Органічні шари сушили (Na_2SO_4), декантували і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою SiO_2 флеш-хроматографії з виходом АН-2.

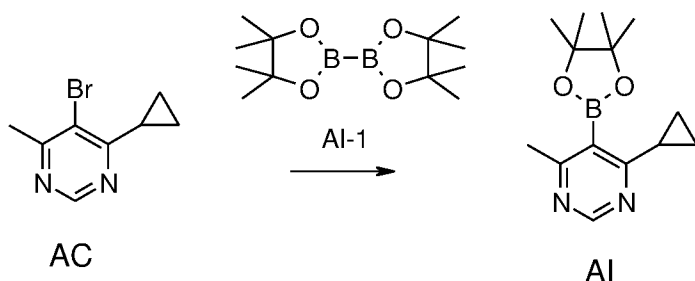
Розчин АН-2 (20.0 г, 0.12 моль), RaNi (40 г), Woc_2O (31.7 г, 0.14 моль) і TEA (24.5 г, 0.24 моль) в ТГФ (600 мл) перемішували при кт при H_2 (50 фунт/кв.д) протягом 12 год. Суміш фільтрували, і
5 фільтрат концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою SiO_2 флеш-хроматографії з виходом АН-3.

До суспензії АН-3 (65 г, 0.24 моль) в AcOH (200 мл) при -10°C додавали по краплях розчин KMnO_4 (45.8 г, 0.29 мл) в воді (500 мл). Після повного додавання, реакційну суміш перемішували при кт протягом 30 хв. Суміш розбавляли H_2O і підлужували за допомогою
10 водного Na_2CO_3 до значення $\sim\text{pH}$ 8, і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили (Na_2SO_4), декантували, і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою кристалізації з одержанням виходу АН-4.

До перемішаного розчину сполуки АН-4 (46.5 г, 0.15 моль) в MeOH (300 мл) додавали 4M HCl в MeOH (300 мл) при кт і перемішували протягом 15 год. Суміш концентрували при
15 пониженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою кристалізації з одержанням виходу проміжної сполуки АН. МС (ES+): m/z 202.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Спосіб 10:

Синтез проміжної сполуки AI

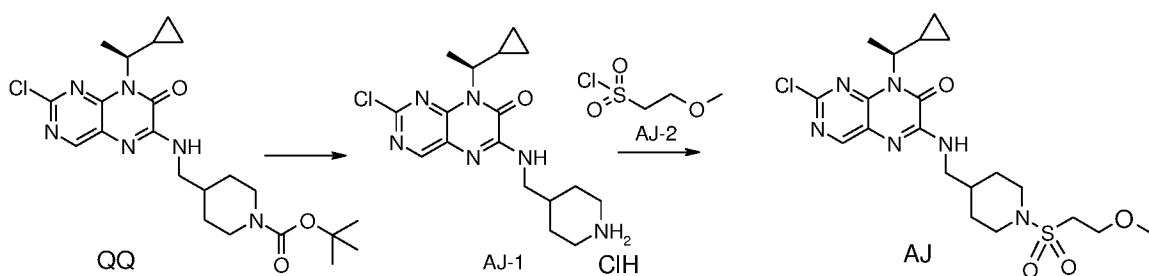


20

Суспензію AC (2 г, 9.4 ммоль), AI-1 (4.8 г, 18.8 ммоль), KOAc (2.8 г, 28.2 ммоль), і $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1.15 г, 0.15 ммоль) в 1,4-діоксані (40 мл) перемішували при 100°C протягом 18 год. Після охолодження до кт, суміш розводили водою (10 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (2x50
25 мл). Об'єднану органічну фазу сушили (Na_2SO_4), декантували і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою SiO_2 флеш-хроматографії з виходом AI. МС (ES+): m/z 262.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Спосіб 11:

Синтез проміжної сполуки AJ



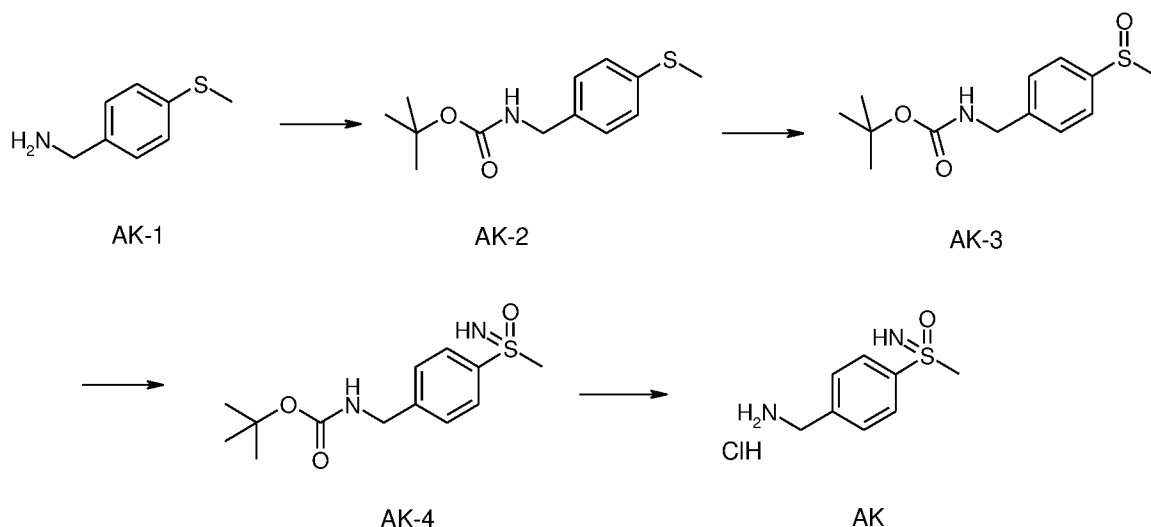
30

До розчину QQ (509 мг, 1.1 ммоль) в MeOH (4 мл) додавали HCl в діоксані (4н., 1.1 мл, 4.4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 18 год. Суміш концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок розтирали за допомогою діетилового ефіру і
35 фільтрували з одержанням виходу проміжної сполуки AJ-1.

До розчину AJ-1 (200 мг, 0.55 ммоль) в DCM (3 мл) додавали TEA (0.77 мл, 5.51 ммоль), з наступним AJ-2 (175 мг, 1.10 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 1 год, потім розводили за допомогою води (5 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл). Органічний шар сушили (Na_2SO_4), декантували і концентрували. Одержаний залишок очищали
40 за допомогою SiO_2 флеш-хроматографії з виходом проміжної сполуки AJ. МС (ES+): m/z 485.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Спосіб 12:

Синтез проміжної сполуки АК



5

До розчину АК-1 (2.00 г, 13.1 ммоль) в ТГФ (25 мл) додавали Woc_2O (3.45 мл, 15.0 ммоль) і TEA (3.64 мл, 26.1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 18 год, і потім розводили за допомогою H_2O і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічні шари концентрували з одержанням виходу АК-2.

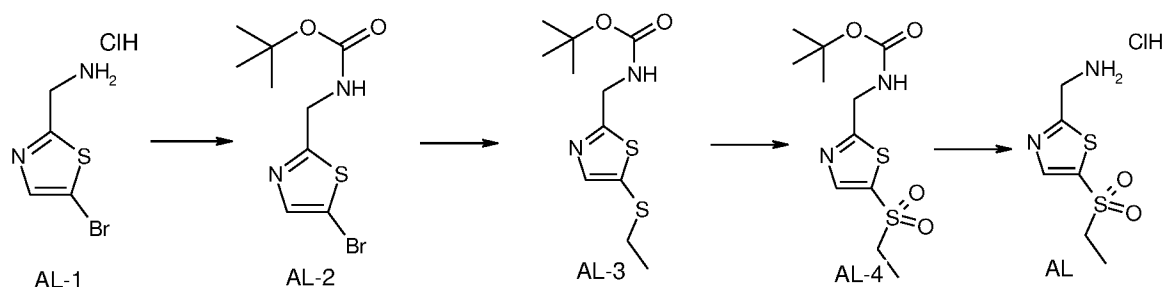
10 До розчину АК-2 (3.3 г, 13.1 ммоль) в AcOH (10 мл) повільно додавали H_2O_2 (1.37 мл, 13.7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 3 год, і потім гасили за допомогою насиченого $\text{Na}_2\text{SO}_3(\text{вод})$ і нейтралізували за допомогою 1н. $\text{NaOH}(\text{вод})$. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc, і концентрували з одержанням виходу АК-3.

15 До суміші АК-3 (1.0 г, 3.7 ммоль), MgO (600 мг, 14.9 ммоль), трифторацетаміду (839 мг, 7.4 ммоль), і Rh(II) оцтового димера (115 мг, 0.26 ммоль) в DCM (10 мл) додавали (діацетоксид)бензол (1.79 г, 5.6 ммоль). Суміш перемішували при кт протягом 18 год, і потім концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок розчиняли в MeOH, фільтрували через набивку кізельгуру і до цього додавали K_2CO_3 (2.55 г, 18.6 ммоль). Суміш перемішували при кт протягом 18 год і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою SiO_2 флеш-хроматографії з виходом АК-4.

20 До перемішаного розчину сполуки АК-4 (585 мг, 2.1 ммоль) в DCM (2 мл) додавали HCl в діоксані (4н., 2 мл). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 15 год, і потім концентрували з одержанням виходу проміжної сполуки АК. MC (ES⁺): m/z 185.0 [M+H]⁺.

Спосіб 13:

25 Синтез проміжної сполуки AL



30 До розчину AL-1 (500 мг, 2.18 ммоль) в ACN (12 мл) додавали DIEA (0.46 мл, 2.61 ммоль), Woc_2O (1.02 г, 4.68 ммоль), з наступним додаванням DMAP (13.3 мг, 0.11 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 2.5 год. Реакційну суміш концентрували і залишок розбавляли EtOAc і промивали за допомогою H_2O , потім сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою SiO_2 флеш-хроматографії з виходом AL-2.

35 Суміш AL-2 (250 мг, 0.85 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (39 мг, 0.043 ммоль) Ханфос (41 мг, 0.071 ммоль), Josiphos (13 мг, 0.024 ммоль) і TEA (0.83 мл, 0.97 ммоль) в толуолі (17 мл) дегазували і

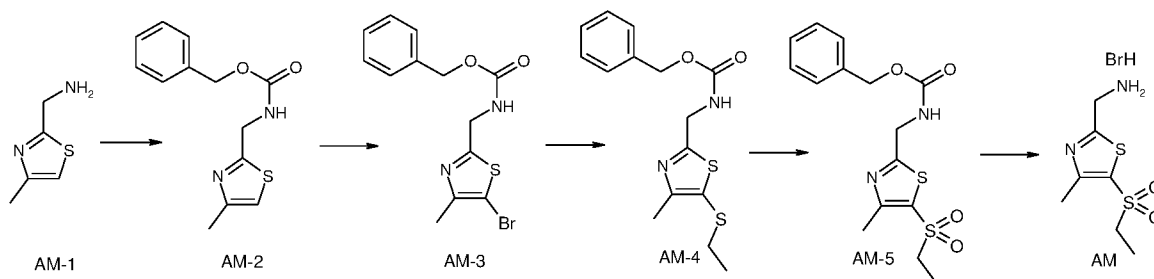
нагрівали до 115 °C протягом 1 год. Реакційну суміш потім охолоджували до кт і додавали етантіол (0.076 мл, 1.02 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 115 °C протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували і залишок очищали за допомогою SiO_2 флеш-хроматографії з виходом AL-3.

До розчину AL-3 (200 мг, 0.71 ммоль) в ацетоні (14 мл) додавали розчин оксону (961 мг, 1.56 ммоль) у воді (7 мл). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 18 год. Суміш концентрували, потім розводили за допомогою H_2O і екстрагували за допомогою DCM двічі. Органічні шари об'єднували і промивали за допомогою сольового розчину, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували з одержанням виходу AL-4.

До розчину AL-4 (206 мг, 0.67 ммоль) в DCM (4 мл) додавали HCl в діоксані (4н., 1.68 мл, 6.73 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували з одержанням виходу AL у вигляді солі HCl. МС (ES+): m/z 207.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Спосіб 14:

Синтез проміжної сполуки AM



До розчину AM-1 (1 г, 7.80 ммоль) в ТГФ (40 мл) при 0 °C додавали DIEA (4.08 мл, 23.40 ммоль) із наступним покрпельним додаванням бензилхлорформіату (1.52 мл, 10.14 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кт і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш потім концентрували, розводили водою, і потім екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар потім промивали нас. вод. NaHCO_3 (2X), H_2O (2X), і сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою SiO_2 флеш-хроматографії з виходом AM-2.

До розчину AM-2 (1 г, 3.81 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0 °C додавали по краплях Br_2 (0.30 мл, 5.91 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кт і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розводили водою і потім екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар потім промивали нас. вод. NaHCO_3 (2X), водою (2X) і сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою SiO_2 флеш-хроматографії з виходом AM-3.

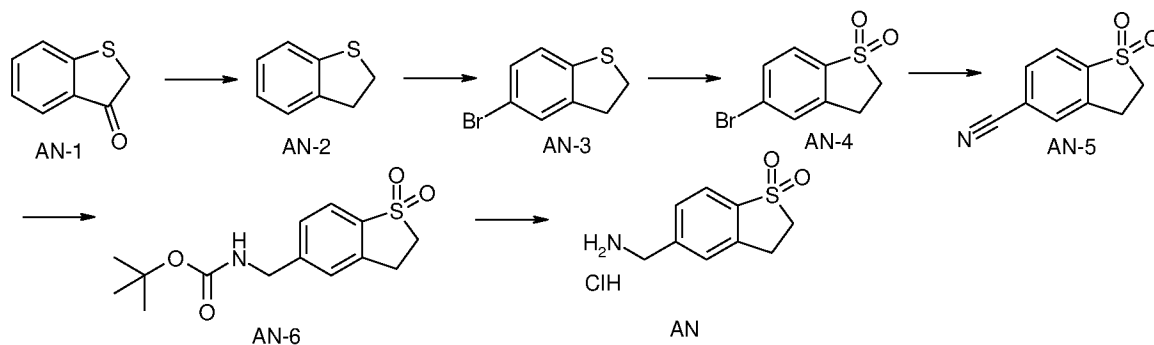
AM-4 синтезували за аналогією методики для проміжної сполуки AL-3.

AM-5 синтезували за аналогією методики для проміжної сполуки AL-4.

До розчину AM-5 (146 мг, 0.41 ммоль) в EtOH (10 мл) додавали 10% Pd/C (150 мг) і суміш перемішували при кт в атмосфері H_2 протягом 18 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали за допомогою EtOAc. Фільтрат концентрували і потім HBr в оцтовій кислоті (1.5 мл, 33 мас. %) додавали. Суміш перемішували при кт протягом 2.5 год, і потім фільтрували з одержанням виходу AM у вигляді солі HCl. МС (ES+): m/z 221.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Спосіб 15:

Синтез проміжної сполуки AN



До розчину AN-1 (6 г, 3.99 ммоль) в EtOH (60 мл) додавали N₂H₄ гідрат (31.1 мл). Н₄ гідрат (31.1 мл). Суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 45 хв. Суміш охолоджували до кт, і потім концентрували. Залишок розчиняли в діетиленгліколі (20 мл) і додавали KOH (6.72 г, 120 ммоль). Суміш перемішували при 120 °C протягом 18 год. Суміш охолоджували до кт, розводили за допомогою EtOAc і значення pH доводили за допомогою 1н. HCl до pH < 4. Органічні шари промивали за допомогою сольового розчину, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом AN-2.

До розчину AN-2 (1.3 г, 9.54 ммоль) в DCM (20 мл) додавали по краплях Br₂ (1.53 г, 9.57 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при кт протягом 12 год. Суміш гасили за допомогою вод. NaHSO₃ і екстрагували за допомогою DCM двічі. Органічні шари об'єднували і промивали за допомогою сольового розчину, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом AN-3.

AN-4 синтезували за аналогією методики для проміжної сполуки AN-4.

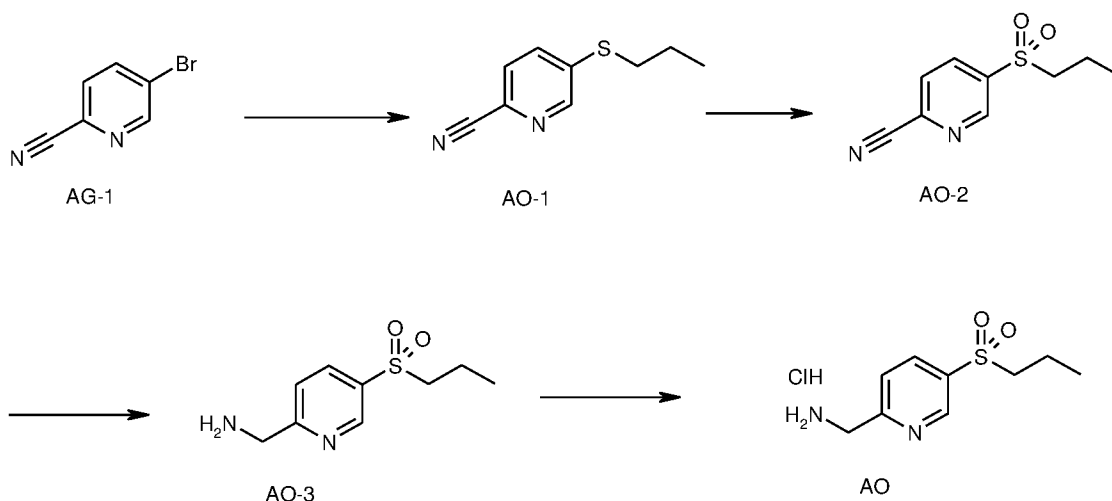
До розчину AN-4 (800 мг, 3.24 ммоль) в NMP (10 мл) додавали CuI (920 мг, 4.83 ммоль) і CuCN (397 мг, 4.43 ммоль). За допомогою мікрохвиль реакційну суміш нагрівали при 200 °C протягом 3 год. Суміш виливали в H₂O, екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали за допомогою сольового розчину, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали за допомогою перекристалізації з одержанням виходу AN-5.

AN-6 синтезували за аналогією методики для проміжної сполуки AN-3.

AN синтезували за аналогією методики для проміжної сполуки AN. MS (ES⁺): m/z 198.0 [M+H]⁺.

Спосіб 16:

Синтез проміжної сполуки AO



До розчину 1-пропантіолату натрію (12.8 г, 130 ммоль) в ACN (150 мл) при нижче 20 °C додавали по порціях AG-1 (19.8 г, 108 ммоль). Суміш потім перемішували при кт протягом 16 год, виливали у воду (300 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (300 мл). Об'єднану органічну фазу сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом AO-1.

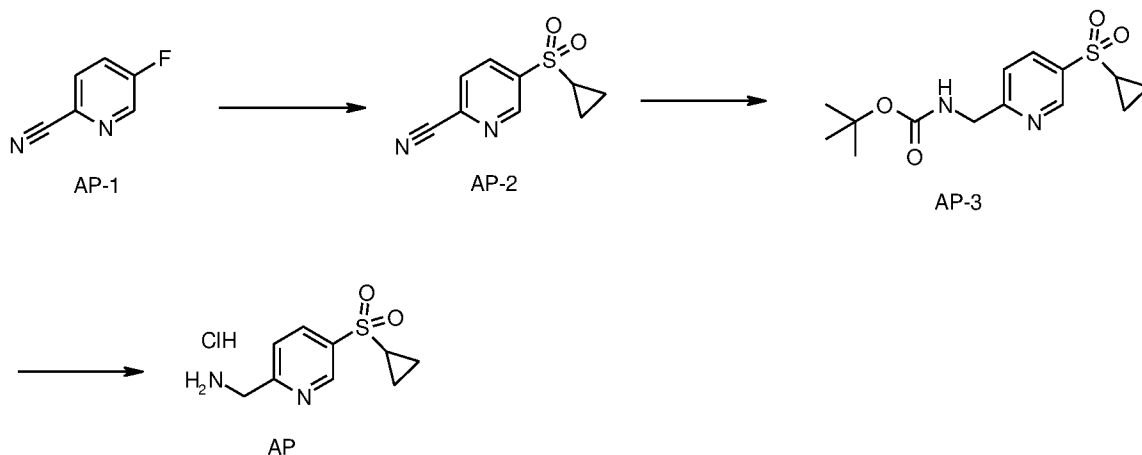
До перемішаного розчину AO-1 (16.5 г, 83.0 ммоль) в AcOH (150 мл) при нижче 10 °C додавали розчин KMnO₄ (14.5 г, 92.0 ммоль) в H₂O (150 мл) по краплях. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. Суміш розводили водою, підлужували додаванням нас. вод. Na₂CO₃ і екстрагували за допомогою EtOAc. Розчин концентрували і залишок очищали за допомогою SFC з одержанням AO-2.

Суміш AO-2 (7.80 г, 37.0 ммоль) і Ra Ni (8.00 г) в MeOH (100 мл) перемішували при кт при H₂ протягом 18 год. Після фільтрації і концентрації залишок очищали за допомогою MPLC з одержанням виходу AO-3.

До твердого AO-3 (7.40 г, 35.0 ммоль) додавали етиловий ефір оцтової кислоти (2 мл) і HCl в EtOAc (100 мл). Розчин перемішували при кт протягом 5 год і тверді речовини фільтрували з одержанням проміжної сполуки AO.

Спосіб 17:

Синтез проміжної сполуки AP



5

Суміш AP-1 (12.8 г, 130 ммоль), циклопропансульфонату натрію (53.1 г, 369 ммоль) і CuI (23.3 г, 123 ммоль) в ДМСО (150 мл) перемішували при 110 °С протягом 2 год. Після охолодження до кт, розчин виливали у воду і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднану органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою MPLC з одержанням виходу AP-2.

10

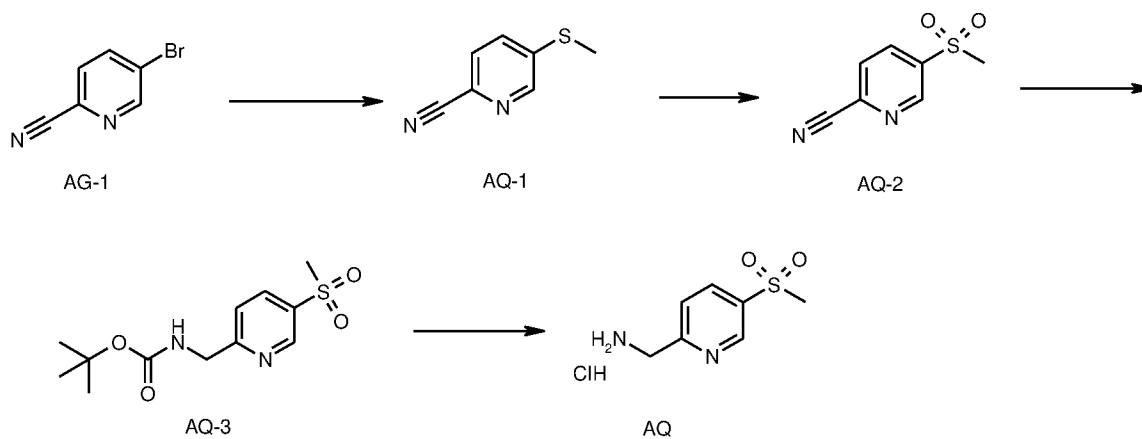
Суміш AP-2 (10.3 г, 49 ммоль), Ra Ni (25.0 г), Вос₂O (16.2 г, 74 ммоль) і TEA (10.0 г, 99 ммоль) в MeOH (250 мл) перемішували при атмосфері H₂ при кт протягом 18 год. Після фільтрації і концентрації залишок очищали за допомогою MPLC до AP-3.

15

До розчину AP-3 (6.90 г, 22 ммоль) в MeOH (60 мл) додавали HCl в EtOH (60 мл). Розчин перемішували при кт протягом 3 год і концентрували і перекристалізовували з одержанням виходу проміжної сполуки AP.

Спосіб 18:

Синтез проміжної сполуки AQ



20

До розчину AG-1 (82.0 г, 448 ммоль) в ACN (1.0 L) додавали трет-бутоксид натрію (64.5 г). Суміш охолоджували до кт 0 °С і метантіолат натрію (172.5 г, 20% в H₂O) додавали по краплях. Реакційну суміш потім залишали перемішуватися при кт протягом 16 год. Воду (800 мл) додавали, і суміш екстрагували за допомогою DCM. Об'єднані органічні фази промивали за допомогою сольового розчину, сушили (Na₂SO₄) і концентрували. Залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом AQ-1.

25

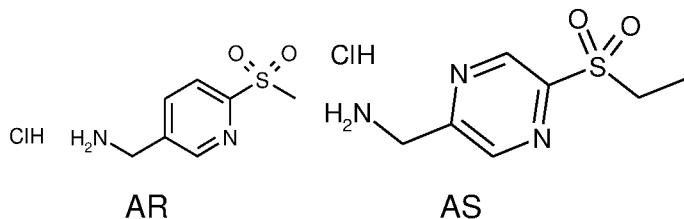
До суспензії AQ-1 (51.5 г, 343 ммоль) в AcOH (500 мл) додавали розчин KMnO₄ (59.7 г, 36.6 ммоль) в H₂O (500.0 мл) по краплях при 5 °С. Реакційну суміш перемішували при кт протягом 1 год. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc, промивали за допомогою вод. NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄) і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою перекристалізації з одержанням виходу AQ-2.

30

До розчину AQ-2 (15.0 г, 82 ммоль) в MeOH (200 мл) додавали Ra Ni (10.0 г), TEA (34.4 мл) і Woc_2O (17.8 г). Суміш перемішували при кт в атмосфері H_2 (50 фунт на кв.м) протягом 12 год. Посудину продували за допомогою N_2 , фільтрували і фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою SiO_2 флеш-хроматографії з виходом AQ-3.

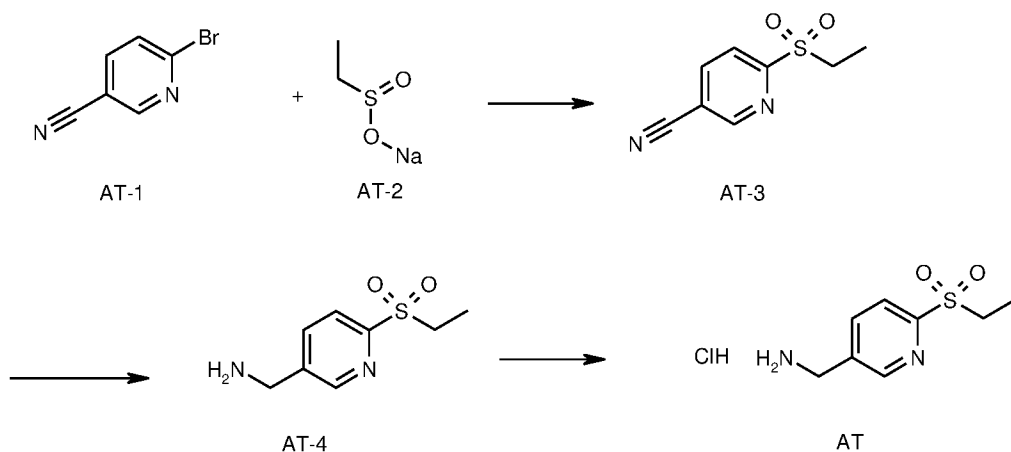
Розчин AQ-3 (30.0 г, 105 ммоль) в HCl в MeOH (500 мл) перемішували при кт протягом 12 год. Суміш концентрували і перекристалізовували з одержанням виходу проміжної сполуки AQ. MC (ES+): m/z 187 [M+H]⁺.

Проміжну сполуку AR і Проміжну сполуку AS (у вигляді солі HCl. MC (ES+): m/z 202.1 [M+H]⁺) синтезували за аналогічною методикою, що і проміжну сполуку AQ.



Спосіб 19:

Синтез проміжної сполуки AT



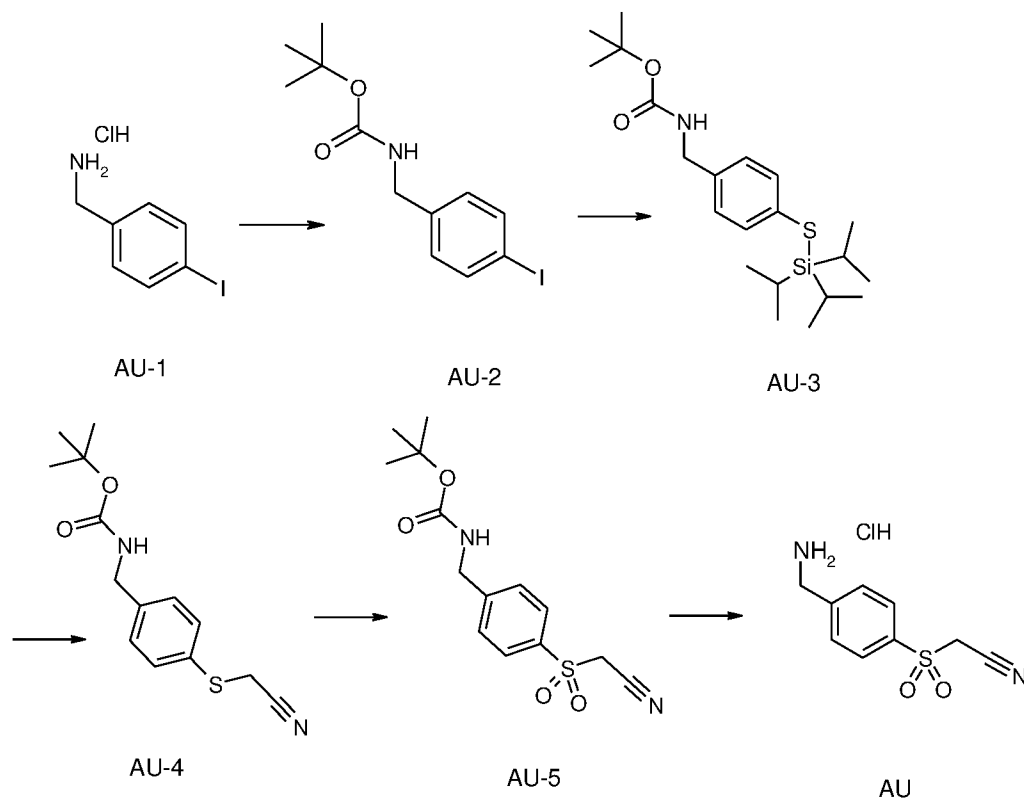
До суміші AT-1 (10.0 г, 55 ммоль), N,N-диметил-етан-1,2-діаміну (0.96 г, 11 ммоль) і мідь(II) трифторметансульфонату (1.98, 5 ммоль) в ДМСО (100 мл) додавали AT-2 (8.27 г, 98 ммоль) при кт. Суміш потім нагрівали до 120 °C протягом 30 хв, гасили за допомогою H_2O і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили, концентрували і очищали за допомогою SiO_2 флеш-хроматографії з виходом AT-3.

Суміш AT-3 (32.3 г, 165 ммоль) і Pd (3.50 г, 33 ммоль) в NH_4OH (30 мл)/EtOH (200 мл) перемішували при кт в атмосфері H_2 (15 фунт/кв.м) протягом 15 год. Суміш фільтрували, концентрували і очищали за допомогою SiO_2 флеш-хроматографії з виходом AT-4.

До перемішаного розчину AT-4 (17.5 г, 87 ммоль) в EtOH (100 мл) додавали HCl в EtOH (100 мл). Розчин перемішували при кт протягом 3 год і потім концентрували і перекристалізовували з одержанням виходу проміжної сполуки AT. MC (ES+): m/z 201 [M+H]⁺.

Спосіб 20:

Синтез проміжної сполуки AU



5

До розчину AU-1 (7.15 г, 26.5 ммоль) в ТГФ (50 мл) додавали Woc_2O (6.70 мл, 29.2 ммоль) і TEA (7.40 мл, 53.1 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися при кт протягом 72 год. Розчин концентрували з одержанням виходу AU-2.

Суміш AU-2 (5.25 г, 15.8 ммоль), трет-бутоксиду натрію (1.82 г, 18.9 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (177 мг, 0.79 ммоль), і 1,1'-біс(діізопропілфосфін)фероцену (396 мг, 0.95 ммоль) додавали в запечатану посудину, яку продували аргонном. Діоксан (35 мл) додавали і суміш перемішували при кт протягом 1 год. Тріізопропілсілантіол (3.72 мл, 17.3 ммоль) додавали і розчин нагрівали до 100 °C протягом 1 год. Реакційну суміш потім виливали в EtOAc і воду. Органічний шар концентрували і залишок очищали за допомогою SiO_2 флеш-хроматографії з виходом AU-3.

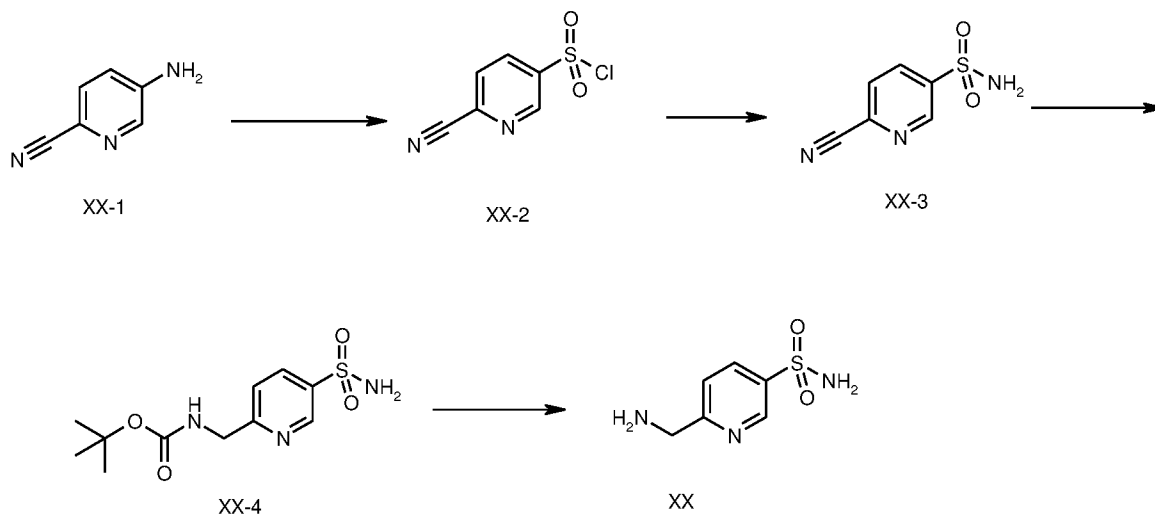
Розчин AU-3 (2.50 г, 6.32 ммоль) в ТГФ (25 мл) охолоджували до 0 °C і дегазували за допомогою аргону. Терабутиламонійбромід (2.12 г, 7.58 ммоль) потім додавали, і розчин перемішували при 0 °C протягом 1 год. Бромацетонітрил (660 мкл, 9.48 ммоль) потім додавали і розчин перемішували при 0 °C протягом 5 хв. Розчин концентрували і розділяли між діетиловим ефіром і водою. Органічний шар концентрували з одержанням виходу AU-4 який використовували далі без додаткових дій.

До розчину AU-4 (1.80 г, 6.47 ммоль) в ACN/ H_2O (10 мл) додавали періодат натрію (4.18 г, 19.5 ммоль) з наступним додаванням рутеній(III) хлориду (7.87 мг, 0.038 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 30 хв і потім концентрували. Залишок очищали за допомогою SiO_2 флеш-хроматографії з виходом AU-5.

До перемішаного розчину AU-5 (470 мг, 1.51 ммоль) в DCM (3 мл) додавали HCl в діоксані (2.00 мл, 8.00 ммоль). Розчин перемішували при кт протягом 1 год і концентрували з одержанням виходу проміжної сполуки AU. МС (ES⁺): m/z 211.1 [M+H]⁺.

Спосіб 21:

Синтез проміжної сполуки AV



5

AV-1 (20.0 г, 168 ммоль) додавали до конц. HCl (200 мл) при 0 °C з наступним додаванням по краплях вод. NaNO₂ (25.5 г в 25 мл H₂O) підтримуючи внутрішню температуру < 5 °C. Розчин залишали перемішуватися при 0 °C протягом 15 хв і потім повільно додавали до суміші SO₂ (108 г) і CuCl (84 мг) в AcOH (200 мл, > 5 екв) при 5 °C. Розчин перемішували протягом 90 хв при 5 °C. Реакційну суміш екстрагували за допомогою DCM (2 x 500 мл), сушили (Na₂SO₄), і органічний розчин AV-2 використовували безпосередньо на наступній стадії.

10

До розчину AV-2 (20.0 г, 99 ммоль) в DCM (200 мл) додавали розчин амонію в MeOH (100 мл) при 0 °C, і перемішували при кт протягом 30 хв. Суміш концентрували до сухого стану і одержаний залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом AV-3.

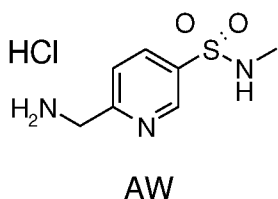
15

До розчину AV-3 (15.0 г, 82 ммоль) в MeOH (200 мл) додавали Ra Ni (10.0 г), TEA (34.4 мл) і Woc₂O (17.8 г). Суміш перемішували при кт в атмосфері H₂ (50 фунт/кв.м) протягом 12 год. Посудину продували за допомогою N₂, фільтрували і фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом AV-4.

20

Розчин AV-4 (30.0 г, 105 ммоль) в HCl в MeOH (500 мл) перемішували при кт протягом 12 год. Суміш концентрували і перекристалізовували з одержанням проміжної сполуки AV. МС (ES⁺): m/z 188.1 [M+H]⁺.

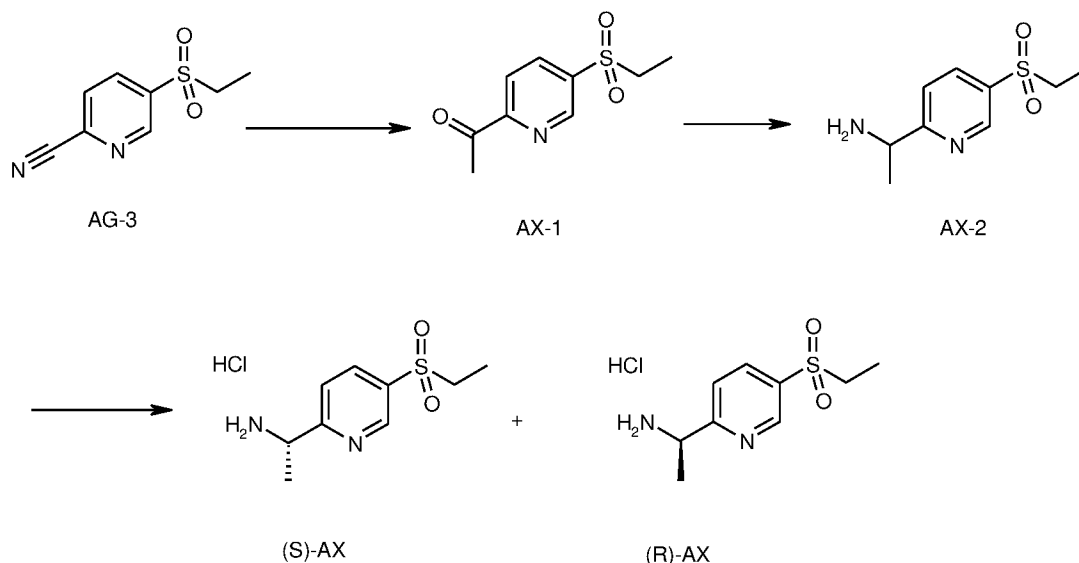
Проміжну сполуку AW синтезували за аналогічною методикою, що і проміжну сполуку AV.



25

Спосіб 22:

Синтез проміжних сполук (S)-AX і (R)-AX



5

До розчину AG-3 (2.40 г, 12 ммоль) в ТГФ (30 мл) додавали по краплях MeMgBr (30 мл) при -30 °С. Після додавання, суміш перемішували при кт протягом 4 год. Реакційну суміш гасили шляхом додавання нас. вод. NH₄Cl (100 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (3 x 100 мл). Органічну фазу промивали за допомогою сольового розчину, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом AX-1.

10

До розчину AX-1 (200 мг, 1.0 ммоль) в MeOH (2 мл) додавали NH₄OAc (723 мг) і NaBH₃CN (41 мг) при 0 °С. Суміш перемішували при кт протягом 16 год. Розчинник видаляли при пониженому тиску, додавали воду (50 мл), і суміш доводили до значення pH > 12, і потім екстрагували за допомогою DCM (50 мл). Органічну фазу сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали за допомогою преп-TLC з одержанням виходу AX-2.

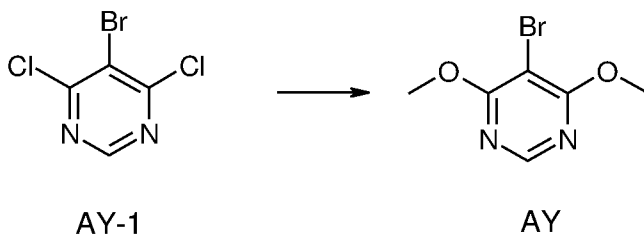
15

AX-2 відділяли за допомогою SFC з одержанням (S)-AX (67.9%ee) і (R)-AX (95.5%ee).

Спосіб 23:

Синтез проміжних сполук AY

20



AY-1

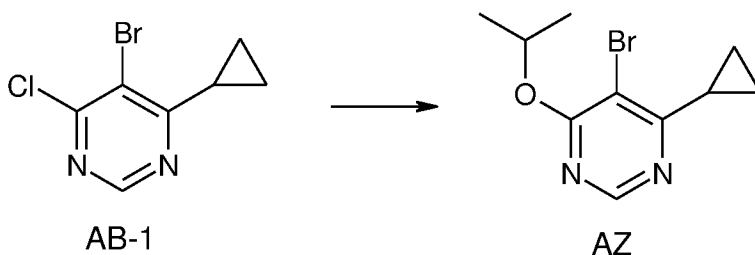
AY

До розчину AY-1 (1.25 г, 5.49 ммоль) в безводному MeOH (15 мл) додавали NaOMe (2.37 г, 43.89 ммоль). Суміш перемішували при кт протягом 1 год. Розчин фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом проміжної сполуки AY. МС (ES⁺): m/z 218.9 [M+H]⁺.

25

Спосіб 24:

Синтез проміжних сполук AZ



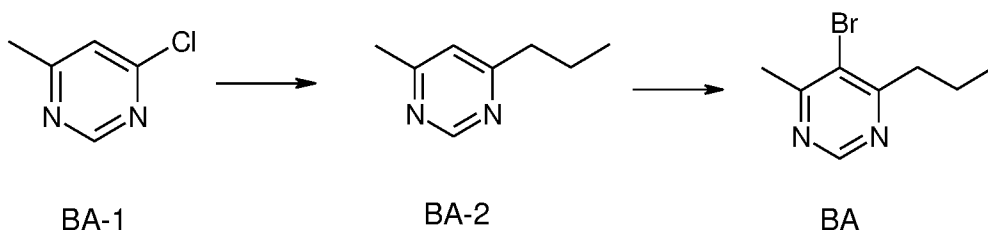
5

До розчину гідриду натрію (342 мг, (60%), 8.57 ммоль) в ДМФ (10 мл) додавали безводний ізопропанол (360 мкл, 4.71 ммоль). Суміш перемішували при кт протягом 1 год. AB-1 (1.00 г, 4.28 ммоль) потім додавали і суміш перемішували ще додатково 1 год перед тем, як вилити її на лід. Суміш потім екстрагували за допомогою EtOAc і концентрували. Залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом проміжної сполуки AZ. МС (ES⁺): m/z 258.8 [M+H]⁺.

10

Спосіб 25:

Синтез проміжних сполук BA



15

Розчин BA-1 (1.00 г, 7.78 ммоль), і Ni(dppe)Cl₂ (82 мг, 0.16 ммоль) в безводному Et₂O (5 мл) охолоджували до -10 °С. Потім, н-пропілмагнійбромід додавали по краплях і суміш перемішували протягом 2 год при -10 °С. Суміш гасили за допомогою насиченого NH₄Cl, екстрагували за допомогою DCM і концентрували. Неочищений BA-2 використовували далі без додаткових дій.

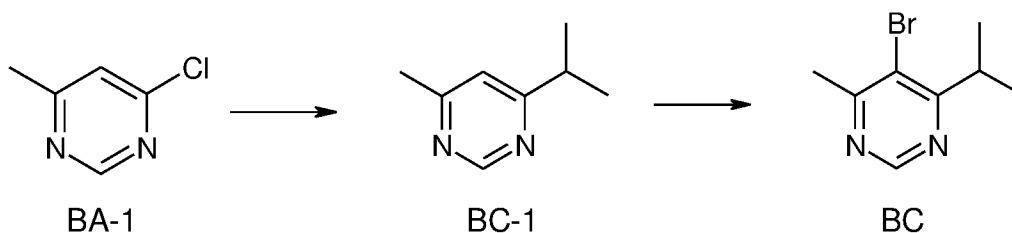
20

До розчину BA-2 (1.0 г, 7.34 ммоль) в EtOH (10 мл) при 0 °С додавали Br₂ (379 мкл, 7.34 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 2 год. Розчин концентрували і залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом проміжної сполуки BA. МС (ES⁺): m/z 217.4 [M+H]⁺.

25

Спосіб 26:

Синтез проміжних сполук BC



30

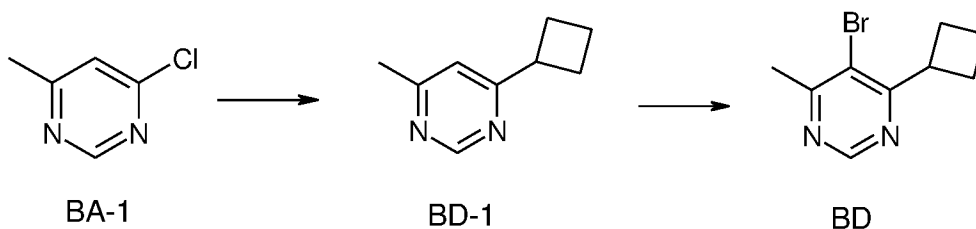
Розчин BA-1 (1.00 г, 7.78 ммоль), і Ni(dppe)Cl₂ (82 мг, 0.16 ммоль) в безводному Et₂O (5 мл) охолоджували до -10 °С. Розчин ізопропілмагнійброміду (3.22 мл, 9.33 ммоль) додавали по краплях і суміш перемішували протягом 1 год при -10 °С. Суміш гасили за допомогою нас. NH₄Cl, екстрагували за допомогою DCM і концентрували. Неочищений BC-1 використовували як такий.

35

До розчину BC-1 (1.0 г, 7.34 ммоль) в EtOH (10 мл) при 0 °С додавали Br₂ (378 мкл, 7.34 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 2 год. Розчин концентрували і залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом проміжної сполуки BC. МС (ES⁺): m/z 216.4 [M+H]⁺.

Спосіб 27:

Синтез проміжних сполук BD



5

Розчин BA-1 (1.00 г, 7.78 ммоль), і Ni(dppe)Cl₂ (82 мг, 0.16 ммоль) в безводному Et₂O (5 мл) охолоджували до -10 °С. Розчин циклопропілмагнійброміду (1.36 г, 8.56 ммоль) додавали по краплях і суміш перемішували протягом 2 год при -10 °С. Суміш гасили за допомогою насиченого водного NH₄Cl, екстрагували за допомогою DCM і концентрували. Неочищений BD-1 використовували далі без додаткових дій.

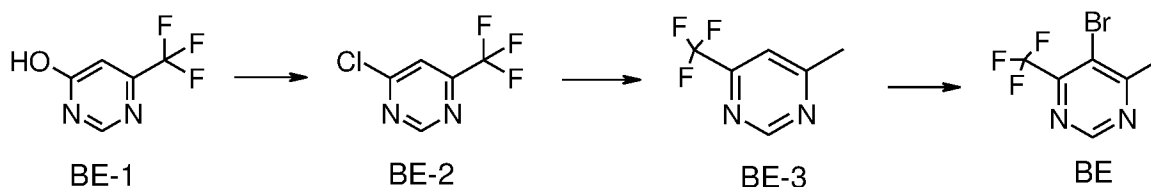
10

До розчину BD-1 (1.0 г, 6.74 ммоль) в EtOH (10 мл) при 0 °С додавали Br₂ (347 мкл, 6.74 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 18 год. Розчин концентрували і залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом проміжної сполуки BD. МС (ES⁺): m/z 229.2 [M+H]⁺.

15

Спосіб 28:

Синтез проміжної сполуки BE



20

До розчину BE-1 (40.0 г, 244 ммоль) в ТГФ (800 мл) додавали PPh₃ (98.0 г) і NCS (160.0 г). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 10 год. Суміш потім гасили водою і екстрагували за допомогою EtOAc. Розчин концентрували і залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом BE-2.

25

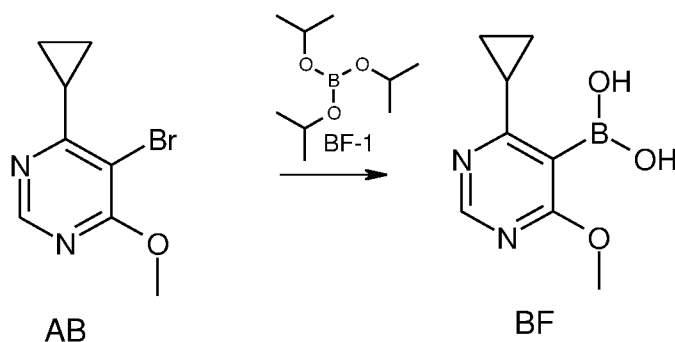
До перемішаного розчину BE-2 (3.00 г, 14.79 ммоль) в толуолі і ДМФ додавали Pd(PPh₃)₄ (600 мг), Pd(dppf)Cl₂ (600 мг) і Na₂CO₃ (6.27 г, 59.17 ммоль). Суміш перемішували при 90 °С протягом 5 год. Суміш гасили водою, екстрагували за допомогою EtOAc. Розчин концентрували і залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом BE-3.

30

До розчину BE-3 (860 мг, 5.0 ммоль) в EtOH (5 мл) при -10 °С додавали Br₂ (347 мкл, 6.74 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 18 год. Розчин концентрували і залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом проміжної сполуки BE. МС (ES⁺): m/z 267 [M+H]⁺.

Спосіб 29:

Синтез проміжної сполуки BF

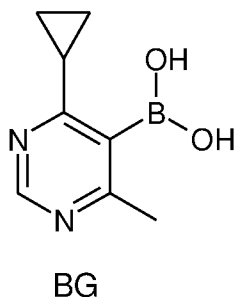


35

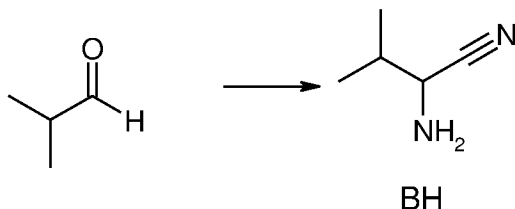
До розчину AB (6.00 г, 26.2 ммоль) і BF-1 (7.86 мл, 34.1 ммоль) в толуолі (60 мл) і ТГФ (18 мл) при -78 °С додавали н-бутиллітій (12.6 мл, 31.4 ммоль), по краплях, протягом більше 30 хв.

Розчин перемішували при -78 °С протягом 30 хв і потім повільно нагрівали до -20 °С. Розчин гасили за допомогою 1 н. HCl (40 мл). Шари потім відділяли і водний шар доводили до значення pH ~8 за допомогою 2М NaOH. Біла тверда речовина почала осаджуватися і суміш охолоджували в холодильнику протягом 1 год. Тверді речовини фільтрували з одержанням виходу проміжної сполуки BF. Водний шар екстрагували за допомогою MeTHF і концентрували з одержанням додаткової проміжної сполуки BF. МС (ES+): m/z 195.1 [M+H]⁺.

Проміжну сполуку BG синтезували за аналогічною методикою, що і проміжну сполуку BF.

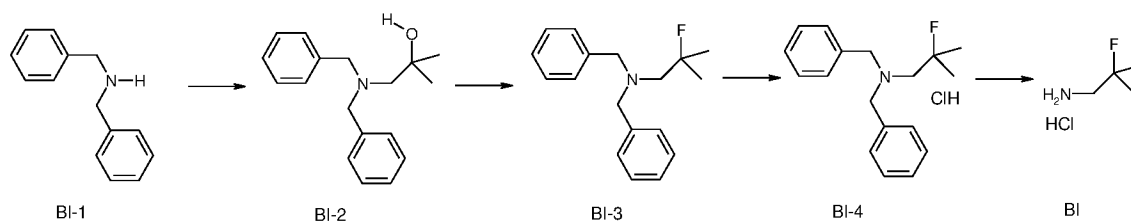


Спосіб 30:
Синтез проміжної сполуки BH



До суміші 2-метилпропіональдегіду (5 г, 69.34 ммоль) і NH₄Cl (7.42 г, 138.69 ммоль) у воді (50 мл) додавали NaCN (4.08 г, 83.2 ммоль). Суміш перемішували при кт протягом 18 год. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3х). Органічні шари об'єднували, сушили над Na₂SO₄, концентрували з одержанням неочищеної проміжної сполуки BH, яку використовували далі без додаткових дій.

Спосіб 31:
Синтез проміжної сполуки BI



До суміші BI-1 (20 мл, 104 ммоль) і 2,2-диметилоксирану (15 мл, 17 ммоль) додавали LiBr (1.86 г, 21.4 ммоль) однією порцією. Реакційну суміш перемішували при кт протягом 16 год. Додатково 2,2-диметилоксиран (2.0 мл, 23 ммоль) додавали і суміш нагрівали при 60 °С протягом 2 год. Реакційну суміш гасили водою і потім екстрагували за допомогою EtOAc двічі. Органічні шари об'єднували і промивали за допомогою сольового розчину, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з одержанням виходу BI-2.

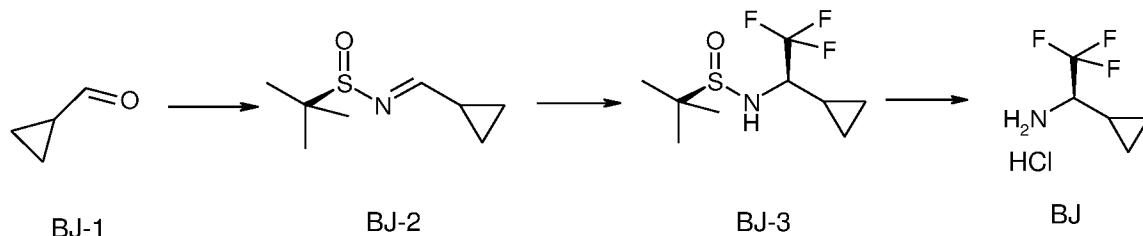
До розчину BI-2 (2.0 г, 7.4 ммоль) в DCM (20 мл) при -21 °С додавали Deoxo-Fluor (1.51 мл, 8.17 ммоль). Після додавання, реакційну суміш перемішували при -21 °С протягом 5 хв і потім гасили за допомогою нас. вод. NaHCO₃ до значення pH~8. Слои відділяли і водний шар екстрагували за допомогою DCM. Об'єднані органічні шари промивали нас. вод. NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з одержанням виходу BI-3.

До розчину BI-3 (1.5 г, 5.5 ммоль) в толуолі (30 мл) додавали по краплях HCl в діоксані (4н., 1.45 мл, 5.80 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 2 год і потім фільтрували з одержанням виходу BI-4.

Суміш BI-4 (500 мг, 1.62 ммоль), 5% Pd/C (103 мг) і MeOH (3 мл) гідрували на Endeavor (60 °C, 400 фунт/кв.м) протягом 5 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали за допомогою MeOH. Фільтрат концентрували з одержанням виходу проміжної сполуки BI у вигляді солі HCl. MS (ES+): m/z 92.3 [M+H]⁺.

5 Спосіб 32:

Синтез проміжної сполуки BJ



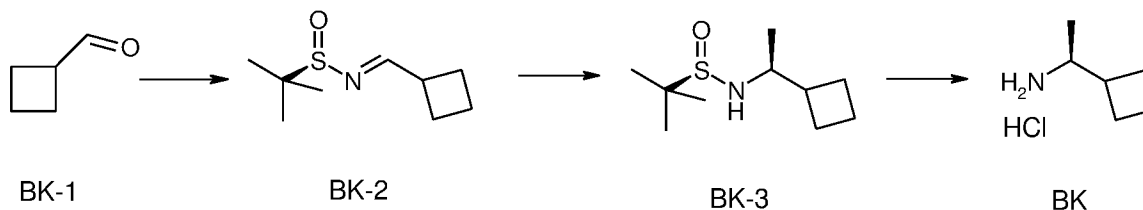
10 До розчину BJ-1 (7.40 мл, 99.0 ммоль) в DCM (100 мл) додавали (R)-2-метил-2-пропансульфінамід (10.0 г, 82.5 ммоль), MgSO₄ (49.66 г, 412 ммоль) і піримідинію п-толуолсульфонат (1.04 г, 4.13 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися при кт протягом 72 год. Реакційну суміш потім фільтрували і залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом BJ-2.

15 До розчину BJ-2 (9.72 г, 56.1 ммоль) в ТГФ (200 мл) додавали тетраметиламонію фторид (6.27 г, 67.3 ммоль). Розчин дегазували за допомогою аргону і потім охолоджували до -55 °C. Розчин трифторметилтриметилсилану (12.4 мл, 84.1 ммоль) в ТГФ (250 мл) додавали по краплях з додатковою воронкою і реакційну суміш залишали перемішуватися при -55 °C протягом 2 год. Реакційну суміш потім повільно нагрівали до -10 °C і гасили за допомогою нас. вод. NH₄Cl. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc і об'єднані органічні шари концентрували з одержанням виходу BJ-3, що використовували далі без додаткових дій.

20 До розчину BJ-3 (9.00 г, 37.0 ммоль) в MeOH (30 мл) додавали 4M HCl в діоксані (18.5 мл, 74.0 ммоль). Розчин залишали перемішуватися при кт протягом 1 год. Реакційну суміш потім концентрували до половини об'єму і розводили діетиловим ефіром, доки не утворювався осад білого кольору. Тверду речовину потім фільтрували з одержанням виходу проміжної сполуки BJ.

25 Спосіб 33:

Синтез проміжної сполуки BK

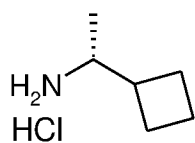


30 До розчину BK-1 (9.47 г, 113 ммоль) в DCM (100 мл) додавали (R)-2-метил-2-пропансульфінамід (10.5 г, 86.6 ммоль), MgSO₄ (52.1 г, 433 ммоль) і піримідинію п-толуолсульфонат (1.09 г, 4.33 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися при кт протягом 18 год. Реакційну суміш потім фільтрували і залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом BK-2.

35 До розчину BK-2 (8.60 г, 45.9 ммоль) в DCM (350 мл) при -50 °C, додавали метилмагнію бромід (36.0 мл, 108 ммоль). Розчин перемішували при -50 °C протягом 3 год. Реакційну суміш потім залишали нагрітися до кт і перемішували протягом 18 год. Розчин гасили за допомогою нас. вод. NH₄Cl і екстрагували за допомогою EtOAc (2X). Органічний шар концентрували з одержанням виходу BK-3, що використовували далі без додаткових дій.

40 До розчину BK-3 (5.00 г, 24.6 ммоль) в MeOH (20 мл) додавали 4M HCl в діоксані (12.3 мл, 49.2 ммоль). Розчин залишали перемішуватися при кт протягом 1 год. Реакційну суміш потім концентрували і залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом проміжної сполуки BK.

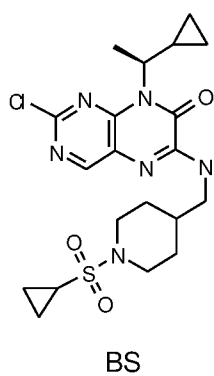
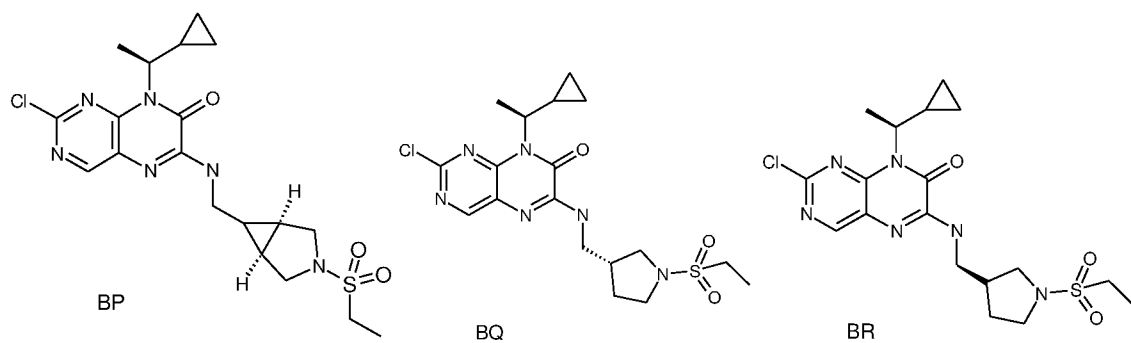
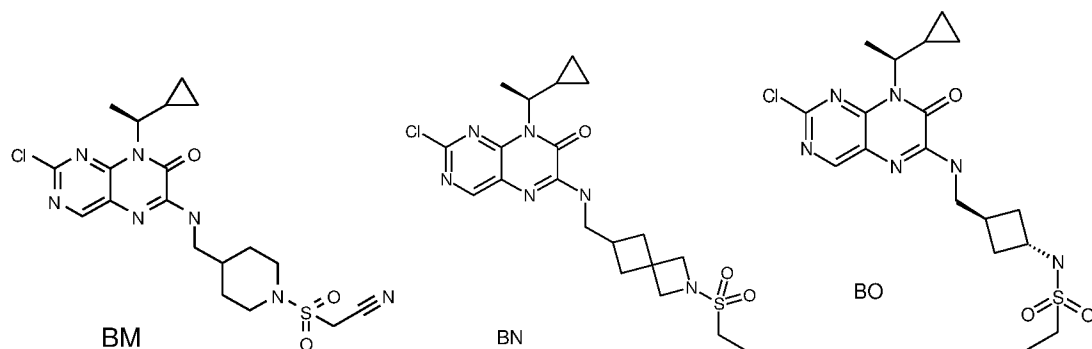
45 Проміжну сполуку BL синтезували за аналогічною методикою, що і проміжну сполуку BK.



BL

Проміжні сполуки BM, BN, BO, BP, BQ, BR, BS синтезували за аналогічною методикою, що і проміжну сполуку AJ.

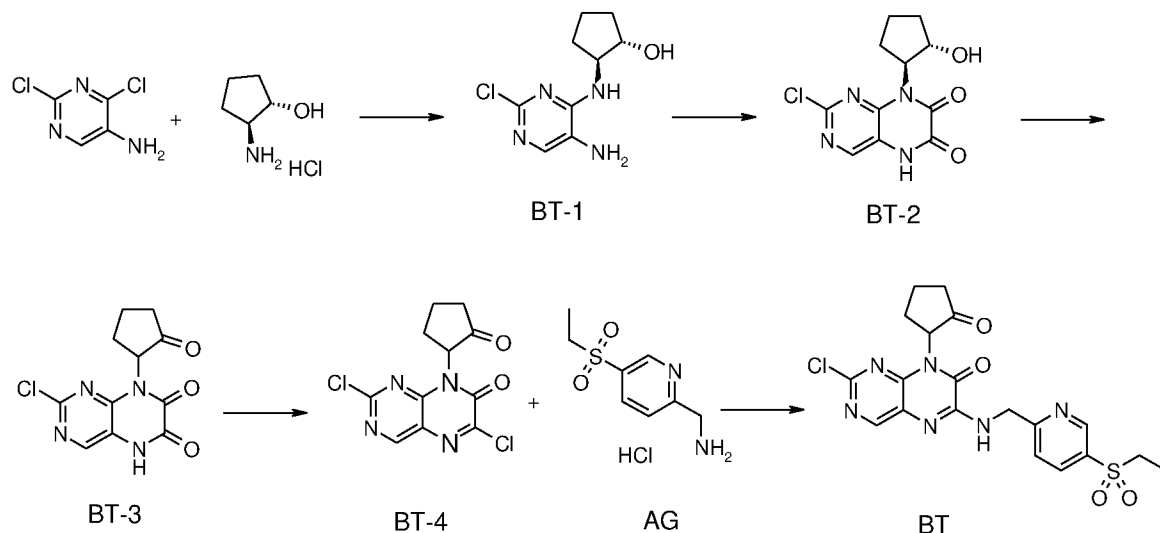
5



10

Спосіб 34:

Синтез проміжних сполук ВТ



5

До перемішуваної суспензії 2,4-дихлорпіримідин-5-іламіну (3.03 г, 18.1 ммоль) в н-BuOH (40 мл) додавали (1S,2S)-2-аміноциклопентанол гідрохлорид (2.50 г, 17.2 ммоль) і DIEA (9.20 мл, 51.8 ммоль). Суміш перемішували при 130 °С протягом 4 год. Реакційну суміш потім концентрували при пониженому тиску і неочищений продукт перетирали на тверду речовину в EtOAc і гептані, і фільтрували з одержанням виходу ВТ-1.

10

До перемішуваного розчину ВТ-1 (3.61 г, 15.5 ммоль) в ацетоні (200 мл) додавали K₂CO₃ (5.34 г, 38.6 ммоль) і складний етиловий ефір хлороксооцтової кислоти (1.94 мл, 17.0 ммоль). Суміш перемішували при кт протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Неочищений кетоефір розчиняли в абсолютному EtOH (50 мл), поміщали в колбу под тиском, і додавали TEA (5.43 мл, 38.6 ммоль). Цю суміш нагрівали до 130 °С протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і розчиняли в EtOAc (100 мл). Органічний шар промивали водою (2 x 20 мл) і потім сольовим розчином (20 мл) і сушили (Na₂SO₄), декантували і концентрували. Одержаний залишок розтирали до твердої речовини в EtOAc і гептані з виходом ВТ-2.

15

До суміші ВТ-2 (500 мг, 1.73 ммоль) в DCM (100 мл) додавали періодинан Десс-Мартіна (2.25 г, 5.20 ммоль) і суміш перемішували при кт протягом 96 год. Суміш промивали нас. NaHCO₃ (50 мл) і органічний шар сушили (Na₂SO₄) і концентрували при пониженому тиску. Твердий залишок двічі суспендували в DCM (50 мл), обробляли ультразвуком, і фільтрували. Одержану тверду речовину пере-суспендували в EtOAc (20 мл) і обробляли ультразвуком. Твердий продукт фільтрували з одержанням виходу ВТ-3.

20

До суміші ВТ-3 (124 мг, 0.442 ммоль) в DCM (6 мл) при кт додавали оксалілу хлорид (0.076 мл, 0.88 ммоль) з наступним додаванням по краплях сухого ДМФ (0.30 мл, 3.9 ммоль) до розчинення твердої речовини. Суміш перемішували при кт протягом 30 хв, після чого РХМС вказує на непрореаговану вихідну речовину. До суміші додавали ще оксалілу хлорид (0.048 мл, 0.55 ммоль) і суміш перемішували додаткові 10 хв. Реакційну суміш концентрували при потоці азоту при 35 °С протягом 1 год і одержаний залишок ВТ-4 безпосередньо використовували.

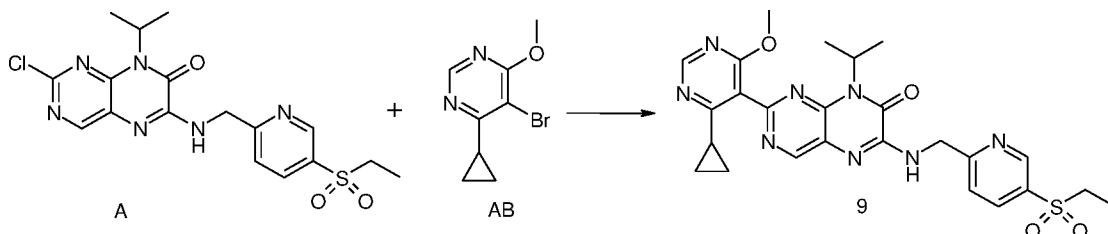
25

До перемішуваного розчину ВТ-4 (132 мг, 0.442 ммоль) і АГ (105 мг, 0.442 ммоль) в ДМФ (2 мл) при кт додавали TEA (0.311 мл, 2.21 ммоль) і суміш перемішували при кт протягом 15 хв. До реакційної суміші додавали воду (50 мл) і її екстрагували за допомогою EtOAc (3 x 50 мл). Органічні шари об'єднували, сушили (Na₂SO₄), декантували і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом проміжної сполуки ВТ. МС (ES⁺): m/z 463.1 [M+H]⁺.

35

Спосіб 35:

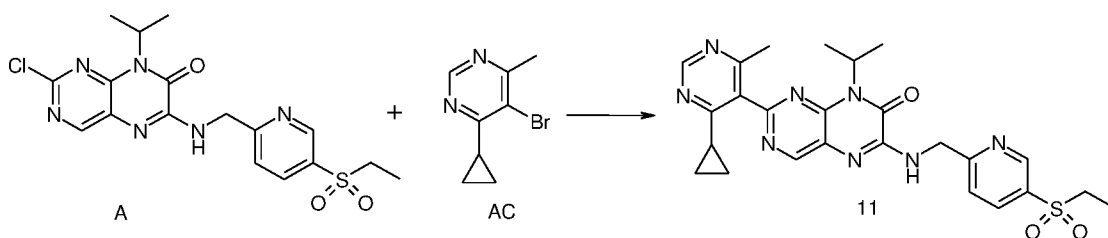
Синтез прикладу 9.



5

Проміжну сполуку АВ (27 мг, 0.12 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (30 мг, 0.12 ммоль), ацетат калію (35 мг, 0.36 ммоль) і [1,1'-бісдифенілфосфінофероцен]-паладій(II) дихлорид (9 мг, 0.011 ммоль) об'єднували в суміші дегазованого толуолу/DME/етанолу/води (3:2:2:1, 3 мл). Посудину нагрівали до 90 °С протягом 20 хв в мікрохвильовому реакторі. В окремій посудині, проміжну сполуку А (50 мг, 0.12 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (30 мг, 0.12 ммоль), KOAc (35 мг, 0.36 ммоль) і біс(ди-трет-бутил(4-диметиламінофеніл)фосфін)дихлорпаладій(II) (8 мг, 0.011 ммоль) об'єднували в дегазованому 1,4 діоксані (3 мл). Реакційну суміш нагрівали до 90 °С протягом 20 хв в мікрохвильовому реакторі. Вміст двох посудин об'єднували і Na₂CO₃(вод) (2М, 1 мл) додавали. Реакційну суміш нагрівали до 120 °С протягом 30 хв в мікрохвильовому реакторі. Посудину охолоджували до кт і вміст фільтрували і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом Прикладу 9. МС (ES⁺): m/z 537.2 [M+H]⁺.

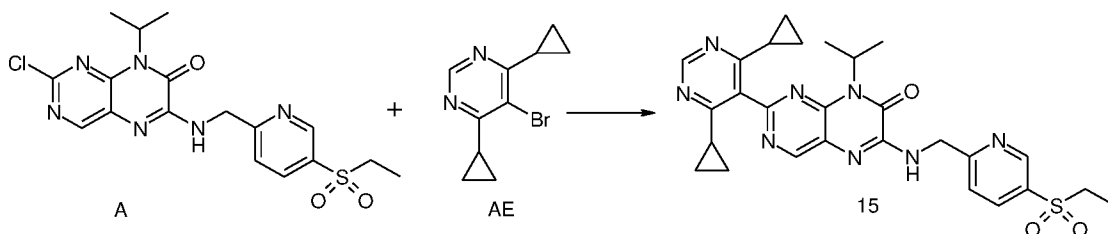
Синтез прикладу 11.



20

Проміжну сполуку АС (252 мг, 1.18 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (600 мг, 2.36 ммоль), ацетат калію (348 мг, 2.36 ммоль) і [1,1'-бісдифенілфосфінофероцен]-паладій(II) дихлорид (95 мг, 0.118 ммоль) об'єднували в розчині дегазованого толуолу/DME/етанолу/води (3:2:2:1, 3 мл). Посудину нагрівали до 90 °С протягом 20 хв в мікрохвильовому реакторі. В окремій посудині, проміжну сполуку А (500 мг, 1.18 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (600 мг, 2.36 ммоль), ацетат калію (348 мг, 2.36 ммоль) і біс(ди-трет-бутил(4-диметиламінофеніл)фосфін)дихлорпаладій(II) (84 мг, 0.118 ммоль) об'єднували в дегазованому 1,4 діоксані (3 мл). Реакційну суміш нагрівали до 90 °С протягом 20 хв в мікрохвильовому реакторі. Вміст двох посудин об'єднували і додавали Na₂CO₃(вод) (2М, 1 мл). Реакційну суміш нагрівали до 120 °С протягом 30 хв в мікрохвильовому реакторі. Посудину охолоджували до кт і вміст фільтрували і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом Прикладу 11. МС (ES⁺): m/z 521.4 [M+H]⁺.

Синтез прикладу 15.

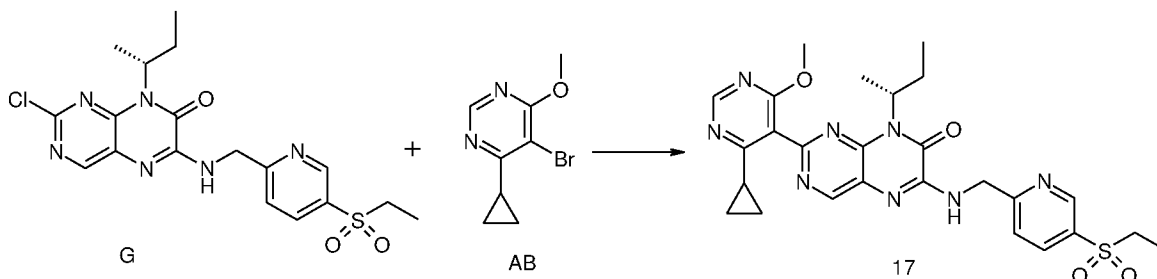


40

Проміжну сполуку АЕ (283 мг, 1.18 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (600 мг, 2.36 ммоль), ацетат калію (348 мг, 3.54 ммоль) і [1,1'-бісдифенілфосфінофероцен]-паладій(II) дихлорид (95 мг, 0.12 ммоль) об'єднували в розчині дегазованого толуолу/DME/етанолу/води (3:2:2:1, 3 мл).

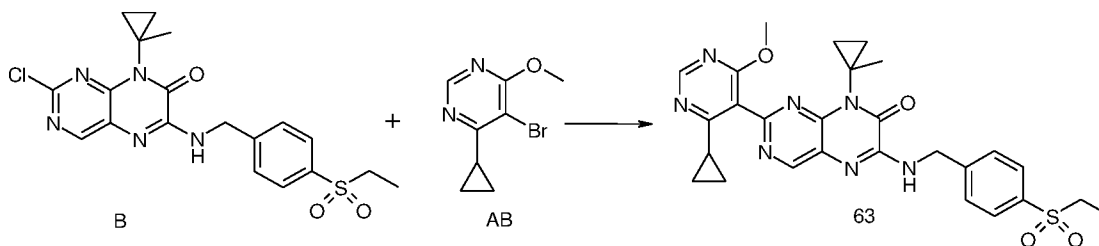
Посудину нагрівали до 90 °С протягом 20 хв в мікрохвильовому реакторі. В окремій посудині, проміжну сполуку А (500 мг, 1.18 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (600 мг, 2.36 ммоль), ацетат калію (348 мг, 3.54 ммоль) і біс(ди-трет-бутил(4-диметиламінофеніл)фосфін)дихлорпаладій(II) (84 мг, 0.12 ммоль) об'єднували в дегазованому 1,4 діоксані (3 мл). Реакційну суміш нагрівали до 90 °С протягом 20 хв в мікрохвильовому реакторі. Вміст двох посудин об'єднували і 2М бікарбонату натрію (1 мл) додавали. Реакційну суміш нагрівали до 120 °С протягом 30 хв в мікрохвильовому реакторі. Посудину охолоджували до кт і вміст фільтрували і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом Прикладу 15. МС (ES⁺): m/z 547.4 [M+H]⁺.

Синтез прикладу 17.



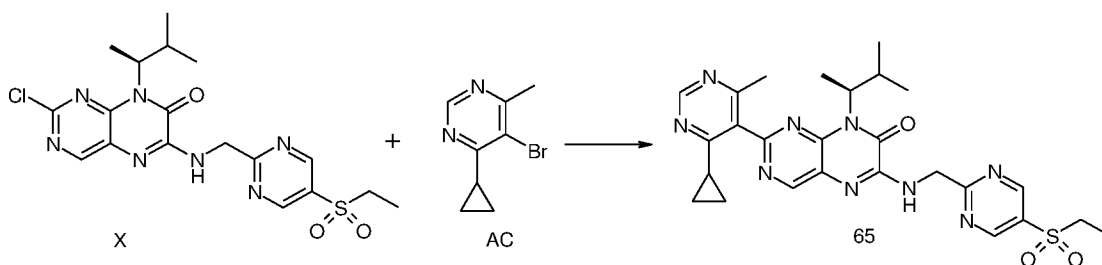
Проміжну сполуку АВ (52 мг, 0.23 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (58 мг, 0.23 ммоль), КОАс (67 мг, 0.23 ммоль) і [1,1'-бісдифенілфосфінофероцен]-паладій(II) дихлорид (18 мг, 0.23 ммоль) об'єднували в розчині дегазованого толуолу/DME/етанолу/води (3:2:2:1, 3 мл). Посудину нагрівали до 90 °С протягом 20 хв в мікрохвильовому реакторі. В окремій посудині, проміжну сполуку G (100 мг, 0.23 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (58 мг, 0.23 ммоль), КОАс (67 мг, 0.69 ммоль) і біс(ди-трет-бутил(4-диметиламінофеніл)фосфін)дихлорпаладій(II) (16 мг, 0.023 ммоль) об'єднували в дегазованому 1,4 діоксані (3 мл). Реакційну суміш нагрівали до 90 °С протягом 20 хв в мікрохвильовому реакторі. Вміст двох посудин об'єднували і Na₂CO₃(вод) (2М, 1 мл) додавали. Реакційну суміш нагрівали до 120 °С протягом 30 хв в мікрохвильовому реакторі. Посудину охолоджували до кт і вміст фільтрували і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом Прикладу 17. МС (ES⁺): m/z 551.4 [M+H]⁺.

Синтез прикладу 63.



Проміжну сполуку АВ (105 мг, 0.46 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (175 мг, 0.69 ммоль), ацетат калію (67 мг, 0.69 ммоль) і [1,1'-бісдифенілфосфінофероцен]-паладій(II) дихлорид (18 мг, 0.045 ммоль) об'єднували в розчині дегазованого толуолу/DME/етанолу/води (3:2:2:1, 3 мл). Посудину нагрівали до 90 °С протягом 20 хв в мікрохвильовому реакторі. В окремій посудині, проміжну сполуку В (100 мг, 0.23 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (175 мг, 0.69 ммоль), КОАс (67 мг, 0.69 ммоль) і біс(ди-трет-бутил(4-диметиламінофеніл)фосфін)дихлорпаладій(II) (16 мг, 0.045 ммоль) об'єднували в дегазованому 1,4 діоксані (3 мл). Реакційну суміш нагрівали до 90 °С протягом 20 хв в мікрохвильовому реакторі. Вміст двох посудин об'єднували і додавали 2М бікарбонату натрію (1 мл). Реакційну суміш нагрівали до 120 °С протягом 30 хв в мікрохвильовому реакторі. Посудину охолоджували до кт і вміст фільтрували і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом Прикладу 63. МС (ES⁺): m/z 548.0 [M+H]⁺.

Синтез прикладу 65.



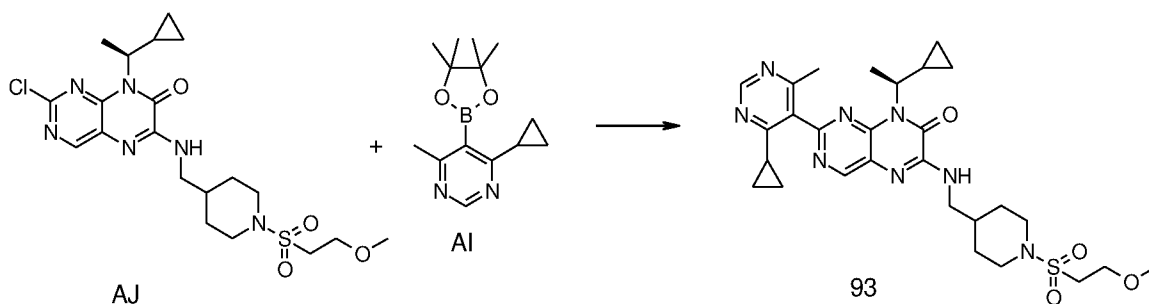
Проміжну сполуку AC (174 мг, 0.820 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (277 мг, 1.093 ммоль), ацетат калію (161 мг, 1.64 ммоль) і [1,1'- бісдифенілфосфінофероцен]-паладій(II) дихлорид (43 мг, 0.055 ммоль) об'єднували в розчині дегазованого толуолу/DME/етанолу/води (3:2:2:1, 3 мл). Посудину нагрівали до 90 °C протягом 20 хв в мікрохвильовому реакторі. В окремій посудині, проміжну сполуку X (247 мг, 0.547 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (277 мг, 0.820 ммоль), ацетат калію (161 мг, 1.64 ммоль) і біс(ди-трет-бутил(4-диметиламінофеніл)фосфін)дихлорпаладій(II) (43 мг, 0.055 ммоль) об'єднували в дегазованому 1,4 діоксані (3 мл). Реакційну суміш нагрівали до 90 °C протягом 20 хв в мікрохвильовому реакторі. Вміст двох посудин об'єднували і $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{вод})$ (2М, 1 мл) додавали. Реакційну суміш нагрівали до 120 °C протягом 30 хв в мікрохвильовому реакторі. Посудину охолоджували до кт і вміст фільтрували і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою SiO_2 флеш-хроматографії з виходом Прикладу 65. МС (ES⁺): m/z 550.0 [M+H]⁺.

Наступні сполуки одержували аналогічним способом:

Приклади 1-8, 10, 12-14, 16, 18-62, 64, 66-92, 129.

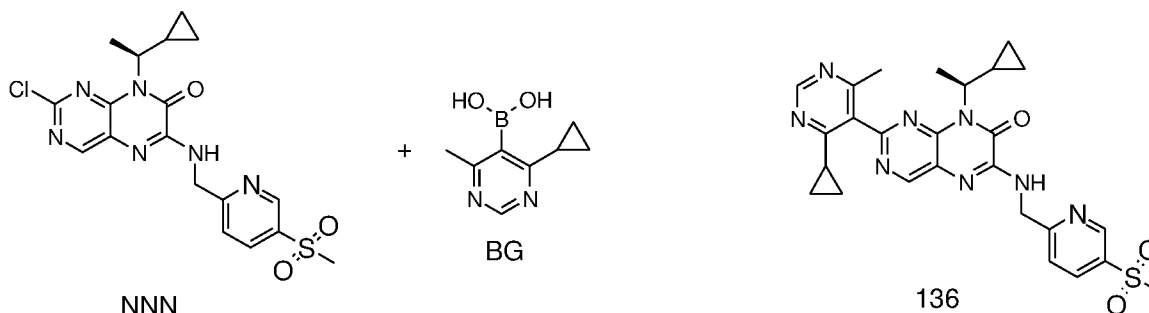
Спосіб 14:

Синтез прикладу 93.



Суміш AJ (100 мг, 0.21 ммоль), проміжну сполуку AI (83.7 мг, 0.32 ммоль), K_3PO_4 (91 мг, 0.43 ммоль), і $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (26 мг, 0.03 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) продували аргонном, і потім додавали H_2O (0.25 мл). Суміш перемішували при 100 °C протягом 18 год. Після охолодження до кт, суміш розводили водою (2 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (2x5 мл). Об'єднану органічну фазу сушили (Na_2SO_4), декантували і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою оберненої ВЕРХ з одержанням виходу Прикладу 93. МС (ES⁺): m/z 584.0 [M+H]⁺.

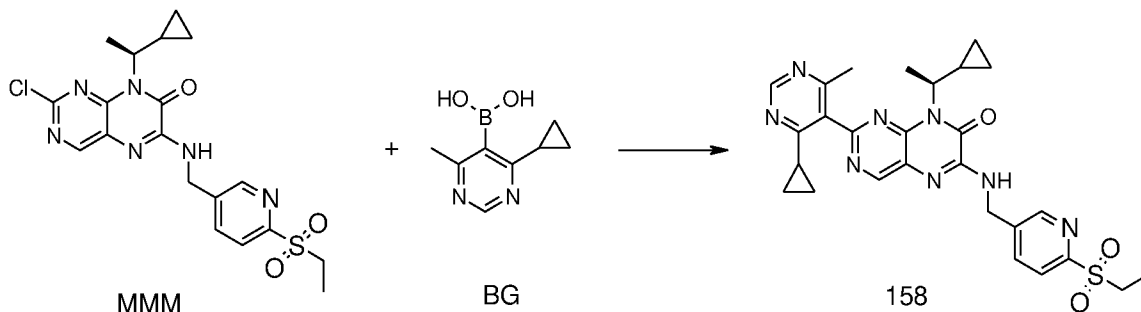
Синтез прикладу 136.



Суміш NNN (3500 мг, 8.05 ммоль), проміжну сполуку BG (2149 мг, 12.07 ммоль), K_3PO_4 (3417 мг, 16.09 ммоль), і $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (986 мг, 1.21 ммоль) в 1,4-діоксані (60 мл) продували аргонном, і потім додавали H_2O (6 мл). Суміш перемішували при 100 °C протягом 18 год. Після

охолодження до кт, суміш розводили водою (2 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (2x5 мл). Об'єднану органічну фазу сушили (Na₂SO₄), декантували і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою оберненої ВЕРХ з одержанням виходу Прикладу 136. МС (ES⁺): m/z 533.0 [M+H]⁺.

5 Синтез прикладу 158

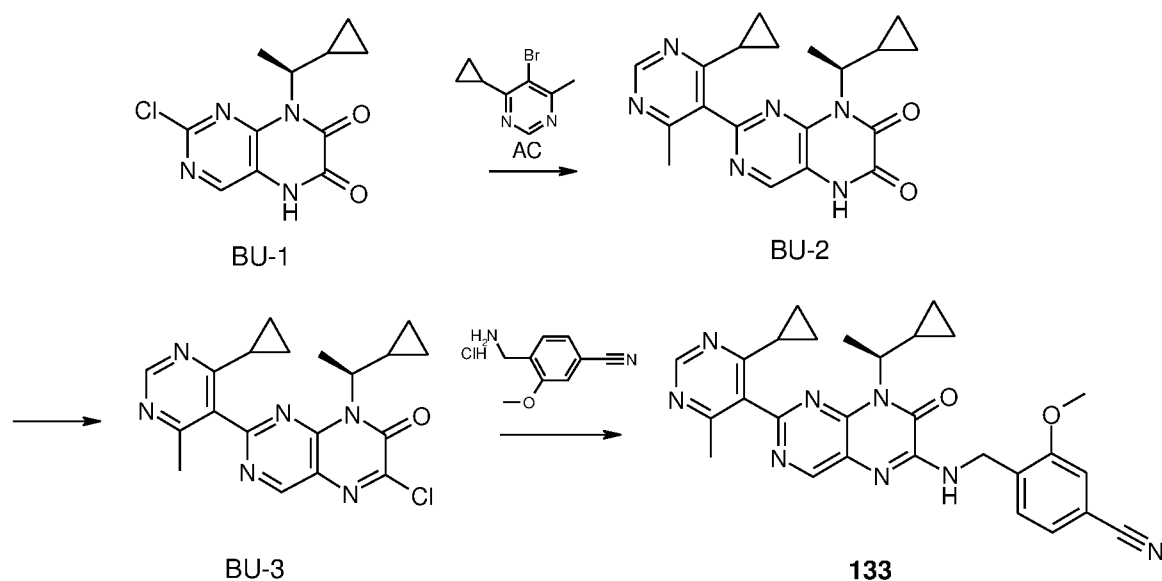


10 Суміш MMM (3360 мг, 7.49 ммоль), проміжну сполуку BG (2664 мг, 14.97 ммоль), K₃PO₄ (3177 мг, 14.97 ммоль), і Pd(dppf)Cl₂ (916 мг, 1.12 ммоль) в 1,4-діоксані (60 мл) продували аргон, а потім додавали H₂O (6 мл). Суміш перемішували при 100 °С протягом 18 год. Після охолодження до кт, суміш розводили водою (2 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (2x5 мл). Об'єднану органічну фазу сушили (Na₂SO₄), декантували і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою оберненої ВЕРХ з одержанням виходу Прикладу 158. МС (ES⁺): m/z 539.3.0 [M+H]⁺.

15 Наступні сполуки одержували аналогічним способом:

Приклади 94-128, 130-132, 134, 137-144, 146-157, 159-199, 201-265.

Синтез прикладу 133:



20

25

30

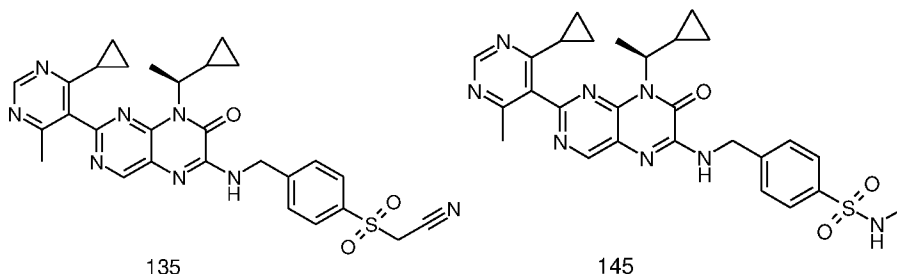
Суміш AC (5.39 г, 25.3 ммоль), біс(пінаcolato)диборону (10.4 г, 40.5 ммоль), ацетату калію (3.98 г, 40.5 ммоль), і Pd(dppf)Cl₂ DCM комплексу (0.83 г, 1.01 ммоль) в DME/Tol/EtOH/H₂O (10:6:3:1) продували аргон, запечатували, і перемішували при 80 °С протягом 30 хв. Цю суміш додавали до продукту аргону суміші BU-1 (2.70 г, 10.1 ммоль) і Pd(amphos)Cl₂ (0.71 г, 1.01 ммоль) і запечатану суміш нагрівали до 110 °С протягом 2 год. Суміш потім концентрували, розводили EtOAc, фільтрували і потім концентрували знову. Тверду речовину очищали за допомогою SiO₂ флеш-хроматографії з виходом BU-2.

До розчину BU-2 (856 мг, 2.35 ммоль) в DCM (15 мл) додавали оксалілу хлорид (596 мг, 4.70 ммоль) з наступним додаванням 5 крапель ДМФ. Реакційну суміш залишали перемішуватися

протягом 18 год. Реакційну суміш потім концентрували і залишок давав вихід BU-3, який використовували як такий.

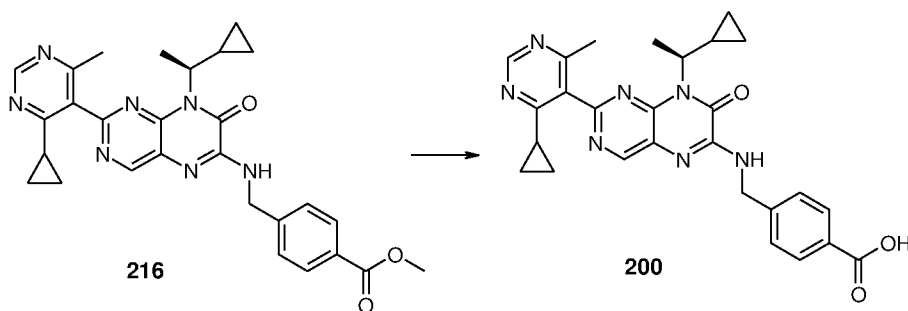
До перемішаного розчину BU-3 (150 мг, 0.36 ммоль) в ДМФ додавали DIEA (196 мкл, 1.41 ммоль) при кт. Через 10 хв BU-4 (84.1 мг, 0.42 ммоль) додавали і реакційну суміш перемішували при кт протягом 10 хв. Суміш потім концентрували і очищали за допомогою оберненої ВЕРХ (NH₄CO₃) з одержанням виходу Прикладу 133. МС (ES⁺): m/z 509.1 [M+H]⁺.

Приклад 135 і 145 синтезували за аналогічною методикою, що і Приклад 133.



Спосіб XX:

Синтез прикладу 200:



До розчину 216 (100 мг, 0.195 ммоль) в діоксані (2 мл)/вода (1 мл) додавали LiOH (28.0 мг, 1.17 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 16 год. Суміш концентрували і розчиняли у воді, підкислювали за допомогою 1н. HCl до значення pH~5, фільтрували, промивали водою, і сушили у вакуумній пічці до одержання виходу 200. МС (ES⁺): m/z 498.1 [M+H]⁺

Біологічна дія

Сполуки відповідно до даного винаходу мають дію модуляторів ROR γ (рецептор ретиноевої кислоти, пов'язаний з "сирітським" рецептором γ).

Аналіз гена-репортера (RGA)

Ядерний аналіз трансактивації рецептора виконується для кількісної оцінки здатності тестованих сполук пригнічувати ROR γ трансактивацію люциферази репортера. Аналогічний аналіз описаний в: Khan et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 23 (2013), 532-536. Система використовує трансфіковані клітини HEK 293 трансфіковані з двома плазмідами (pGL4.3, luc2P/GAL4UAS/Hygro, і pBIND, Gal4DBD hRORC LBD1-3). Позитивний контроль спільно трансфікований з обома плазмідами, і негативний контроль містить послідовність pGL4.3 промотору. Проби збирають в 384-лункових планшетах, де транзитивно трансфіковані клітини і випробувані сполуки в різних концентраціях інкубують протягом 20-24 год. На наступний день, аналізовані пластини виймають і врівноважують при кт протягом 20-30 хв. Система аналізу люциферази Bright-Glo[™] використовується для виявлення формування люциферази. Після додавання реагенту виявлення Bright GLO, планшети інкубують при кт протягом 20 хв. Планшети прочитують на планшеті-ридері Envision для вимірювання сигналу люмінесценції. Сигнал RLU перетворюється в РОС в порівнянні з контрольними і порожніми лунками.

Середовище посіву клітин:

RPMI 1640-Invitrogen #11875135), 2.5% FBS-Invitrogen # 26140, 1xPenicillin-Streptomycin-Gibco # 15140

Сполука буфера для розведення:

1X HBSS-Invitrogen #14025126

Планшети для аналізу: Greiner #781080-020

Система аналізу люциферази Bright Glo: Promega #E2620

Талий буфер для лізису, забезпечений в наборі, додавання 100 мл буфера для лізису до порошкового субстрату.

- 5 У наведеній нижче таблиці представлені результати, одержані, коли сполуки відповідно до даного винаходу були випробувані в наведеному вище аналізі, демонструючи свою дію як модулятори ROR γ :

Таблиця II

Таблиця біологічної дії в аналізі гена-репортера

Приклад	RGA IC ₅₀ (нМ)	Приклад	RGA IC ₅₀ (нМ)	Приклад	RGA IC ₅₀ (нМ)
1	210	101	115	201	75
2	230	102	250	202	455
3	230	103	82	203	800
4	250	104	3000	204	665
5	260	105	1600	205	80
6	260	106	1150	206	777
7	280	107	560	207	1400
8	290	108	300	208	125
9	300	109	790	209	75
10	300	110	1350	210	150
11	300	111	460	211	225
12	300	112	920	212	120
13	300	113	108	213	155
14	310	114	107	214	220
15	310	115	67	215	330
16	320	116	300	216	1385
17	330	117	155	217	160
18	330	118	225	218	170
19	330	119	720	219	280
20	330	120	420	220	390
21	360	121	130	221	350
22	360	122	150	222	1250
23	390	123	135	223	135
24	390	124	97	224	120
25	410	125	175	225	230
26	420	126	119	226	155
27	420	127	570	227	455
28	440	128	160	228	595
29	470	129	2500	229	530
30	550	130	285	230	270
31	560	131	205	231	195
32	640	132	243	232	180
33	670	133	1035	233	155
34	730	134	400	234	590
35	870	135	240	235	425
36	880	136	255	236	185
37	930	137	278	237	265
38	1100	138	160	238	400
39	1100	139	700	239	205
40	1400	140	730	240	600
41	1400	141	925	241	310
42	1500	142	333	242	395
43	2600	143	134	243	230
44	2800	144	162	244	475
45	2900	145	95	245	1700

Приклад	RGA IC ₅₀ (нМ)	Приклад	RGA IC ₅₀ (нМ)	Приклад	RGA IC ₅₀ (нМ)
46	3000	146	435	246	645
47	3200	147	250	247	385
48	3800	148	505	248	540
49	4300	149	305	249	530
50	4400	150	230	250	190
51	7600	151	255	251	158
52	420	152	470	252	325
53	680	153	375	253	340
54	420	154	295	254	455
55	1400	155	185	255	285
56	1400	156	275	256	1900
57	560	157	92	257	155
58	420	158	106	258	210
59	850	159	91	259	190
60	750	160	285	260	515
61	470	161	375	261	470
62	990	162	795	262	4000
63	930	163	160	263	4300
64	920	164	410	264	5900
65	590	165	157	265	4800
66	410	166	1600		
67	370	167	270		
68	330	168	435		
69	320	169	145		
70	630	170	235		
71	480	171	200		
72	250	172	440		
73	290	173	690		
74	410	174	275		
75	590	175	380		
76	1600	176	550		
77	1600	177	73		
78	2400	178	240		
79	610	179	675		
80	1100	180	235		
81	1700	181	175		
82	380	182	130		
83	2200	183	325		
84	400	184	295		
85	290	185	175		
86	550	186	150		
87	310	187	255		
88	3400	188	315		
89	750	189	120		
90	4100	190	130		
91	1800	191	86		
92	850	192	83		
93	110	193	99		
94	125	194	180		
95	355	195	183		
96	320	196	157		
97	101	197	225		
98	195	198	225		
99	265	199	120		
100	130	200	855		

Способи терапевтичного застосування

На основі своїх біологічних властивостей сполуки формули (I) відповідно до даного винаходу, або їх таутомери, рацемати, енантіомери, діастереомери, їх суміші та солі всіх зазначених вище форм придатні для лікування аутоімунних і алергічних захворювань, у чому вони мають хороший модуляторний ефект при ROR γ .

Даний винахід, таким чином, належить до сполук загальної формули (I), і їх фармацевтично прийнятних солей, і всіх таутомерів, рацематів, енантіомерів, діастереомерів, їх сумішей, які корисні в лікуванні захворювання і/або стану, де дія ROR γ модуляторів має терапевтичне значення, в тому числі, але не обмежуючись ними, лікування аутоімунних або алергічних захворювань.

Такі розлади, які можна лікувати за допомогою сполук відповідно до винаходу, включають наприклад, такі: ревматоїдний артрит, псоріаз, системний червоний вовчак, вовчаковий нефрит, системний склероз, васкуліт, склеродермія, астма, алергічний риніт, алергічний екзема, розсіяний склероз, ювенільний ревматоїдний артрит, ювенільний ідіопатичний артрит, діабет типу I, хвороба Крона, виразковий коліт, трансплантат проти господаря, псоріатичний артрит, реактивний артрит, анкілозуючий спондиліт, атеросклероз, увеїт і нерадіографічна спондилоартропатія.

Для лікування зазначених вище захворювань і станів, терапевтично ефективна доза зазвичай знаходиться в діапазоні від приблизно 0,01 мг до приблизно 10 мг/кг маси тіла на дозу сполуки відповідно до даного винаходу; переважно, від приблизно 0,1 мг до приблизно 5 мг/кг маси тіла на дозу. Наприклад, для введення людині вагою 70 кг діапазон доз становитиме від приблизно 0,7 мг до приблизно 750 мг на дозу сполуки відповідно до винаходу, переважно, від приблизно 7,0 мг до приблизно 350 мг на дозу. Деяка ступінь стандартної оптимізації дози може знадобитися для визначення оптимальної моделі та рівня дозування. Активний компонент можна вводити від 1 до 6 разів на день.

Загальне введення і фармацевтичні композиції

При використанні як лікарських засобів, сполуки відповідно до даного винаходу зазвичай вводять в формі фармацевтичної композиції. Такі композиції можуть бути одержані з використанням методик, добре відомих у фармацевтичній галузі і в загальному випадку містять принаймні одну сполуку відповідно до винаходу і принаймні один фармацевтично прийнятний носій. Сполуки відповідно до даного винаходу також можуть бути введені окремо або в поєднанні з допоміжними речовинами, які підвищують стабільність сполук відповідно до винаходу, полегшують введення фармацевтичних композицій, що містять їх, в деяких варіантах здійснення, забезпечують посилене розчинення або диспергування, підвищують активність антагоніста, забезпечують допоміжну терапію, і тому подібне.

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути використані самі по собі або в поєднанні з іншими активними речовинами, відповідно до винаходу, можливо, також в поєднанні з іншими фармакологічно активними речовинами. Загалом, сполуки відповідно до даного винаходу вводять в терапевтично або фармацевтично ефективній кількості, але можуть бути введені в більш низьких кількостях для діагностичних або інших цілей.

Введення сполук відповідно до винаходу, в чистому вигляді або у вигляді відповідної фармацевтичної композиції, може бути здійснено з використанням будь-якого з прийнятих способів введення фармацевтичних композицій. Таким чином, введення може бути, наприклад, в оральній формі, трансбукально (наприклад, сублінгвально), назально, парентерально, місцевим шляхом, трансдермально, вагінально або ректально, у вигляді твердої речовини, напівтвердого тіла, ліофілізованого порошку або рідких лікарських форм, таких, як, таблетки, наприклад, супозиторії, таблетки, м'які еластичні і тверді желатинові капсули, порошки, розчини, суспензії або аерозолі і т.п., переважно у вигляді стандартних лікарських форм, придатних для простого введення точних доз.

Фармацевтичні композиції, як правило, будуть включати звичайний фармацевтичний носій або ексципієнт, і сполуку відповідно до винаходу як активний агент, і, крім того, можуть включати інші лікарські засоби, лікарські засоби, носії, ад'юванти, розчинники, транспортні засоби або їх комбінації. Такі фармацевтично прийнятні наповнювачі, носії або добавки, а також способи виготовлення фармацевтичних композицій для різних режимів або введення добре відомі спеціалістам в даній області. Стан рівня техніки можна подивитися, наприклад, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; Handbook of Pharmaceutical Additives, Michael & Irene Ash (eds.), Gower, 1995; Handbook of Pharmaceutical Excipients, A. H. Kibbe (ed.), American Pharmaceutical Ass'n, 2000; H. C. Ansel and N. G. Popovich, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5th ed., Lea and Febiger, 1990; кожний з яких включений в даний опис як посилання у всій їх

повноті, щоб краще описати стан рівня техніки. Як спеціаліст в даній області може очікувати, будуть вибрані форми сполук відповідно до даного винаходу, що використовують в конкретній фармацевтичній препаративній формі (наприклад, солі), які володіють відповідними фізичними характеристиками (наприклад, розчинність в воді), які потрібні для того, щоб композиція була ефективною.

Всі патентні і непатентні документи або література, вказані в даній заявці, включені в даний опис як посилання у всій їх повноті.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, вибрана з:

Приклад	Структура	Приклад	Структура
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

Приклад	Структура	Приклад	Структура
13			
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
24		25	
27		28	
29		30	

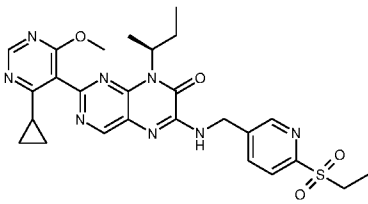
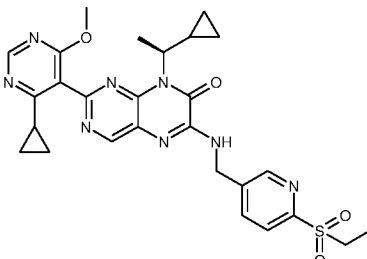
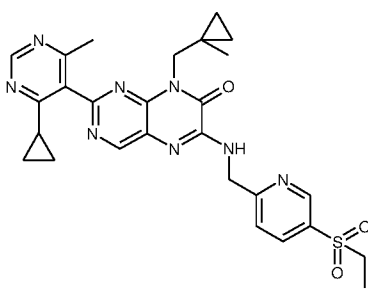
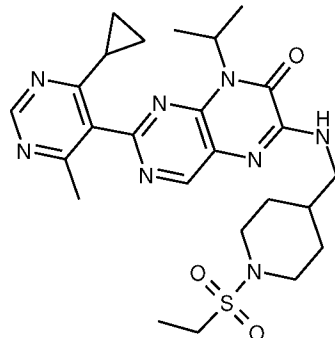
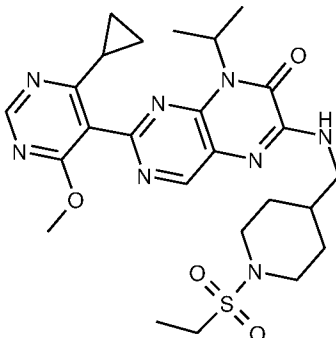
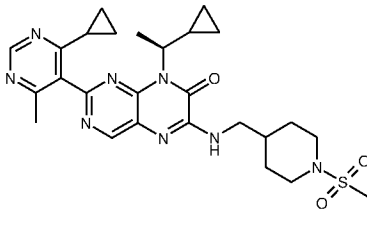
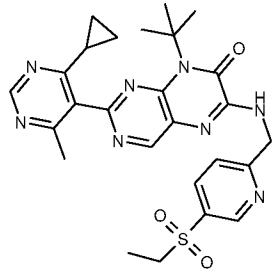
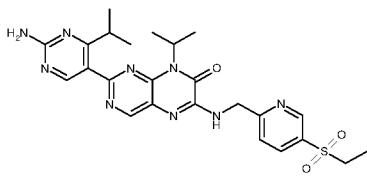
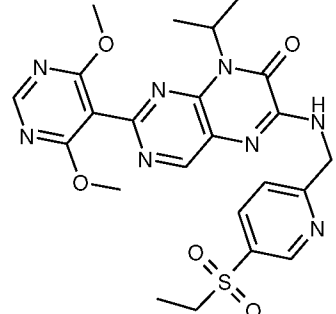
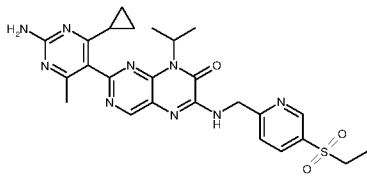
Приклад	Структура	Приклад	Структура
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		47	

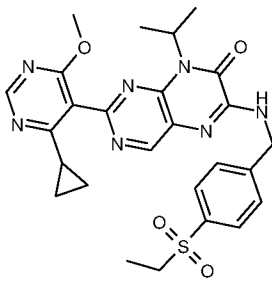
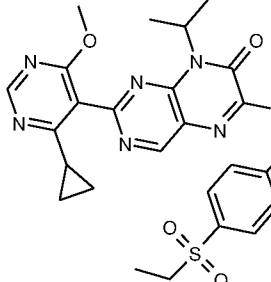
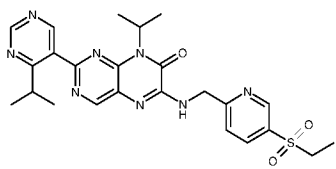
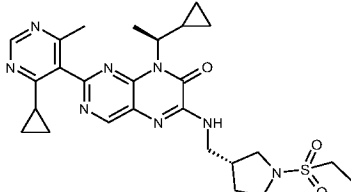
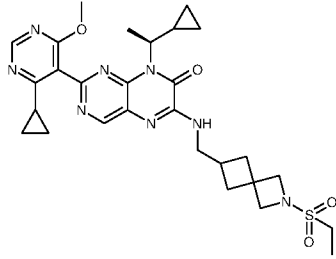
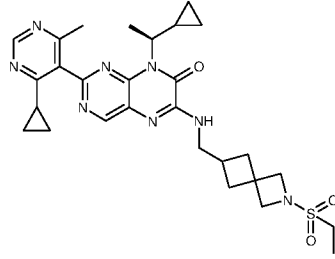
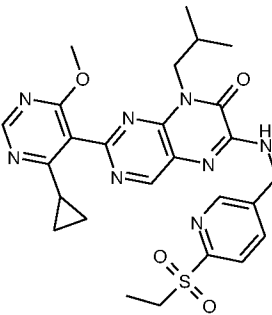
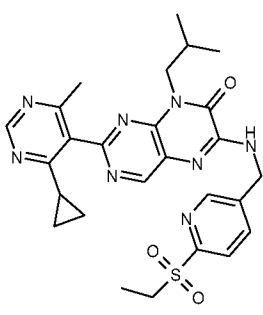
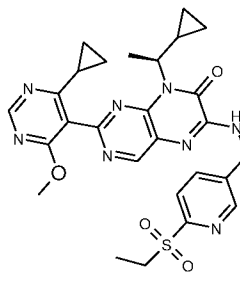
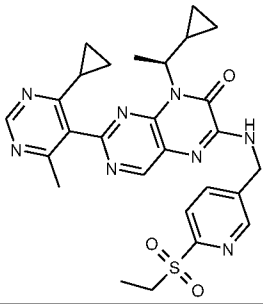
Приклад	Структура	Приклад	Структура
48		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	

Приклад	Структура	Приклад	Структура
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	

Приклад	Структура	Приклад	Структура
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
100		101	

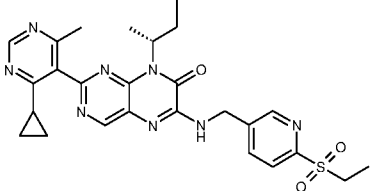
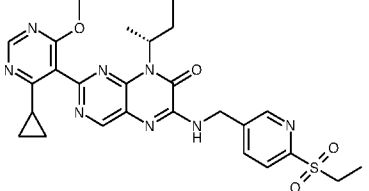
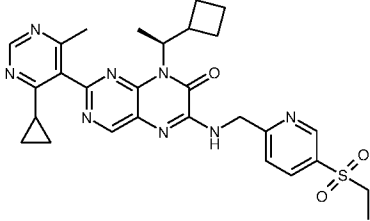
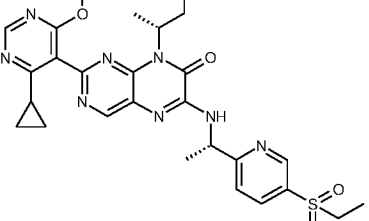
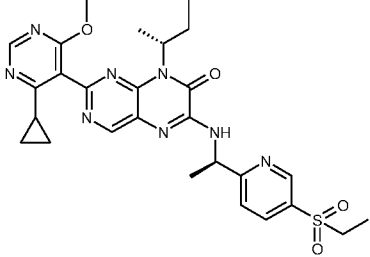
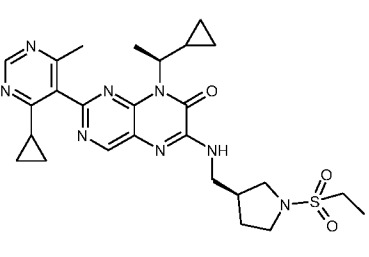
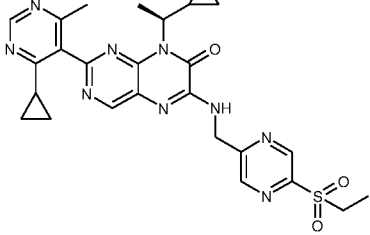
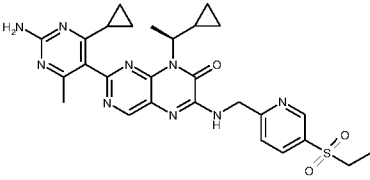
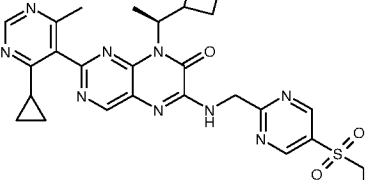
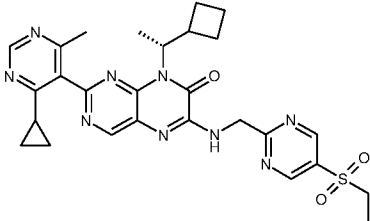
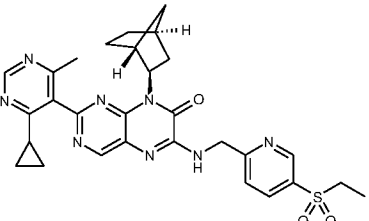
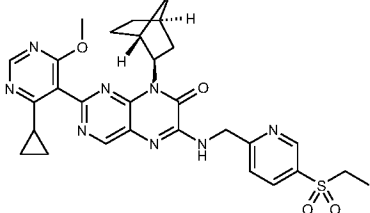
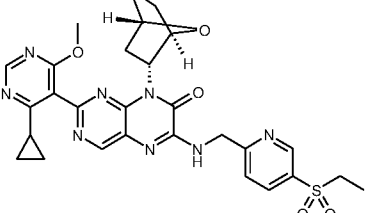
Приклад	Структура	Приклад	Структура
103		104	
105		106	
		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		117	
119		120	

Приклад	Структура	Приклад	Структура
121		124	
127		130	
131		138	
139		140	
141		142	

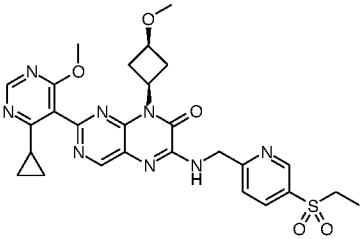
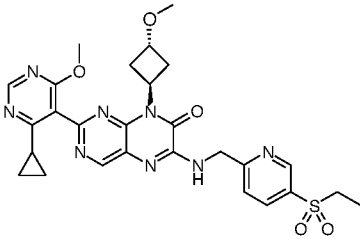
Приклад	Структура	Приклад	Структура
143		144	
146		148	
152		153	
154		156	
157		158	

Приклад	Структура	Приклад	Структура
161		162	
163			
167		168	
170		172	
173		174	

Приклад	Структура	Приклад	Структура
175		176	
177		178	
179		182	
183		184	
185		186	
187		188	

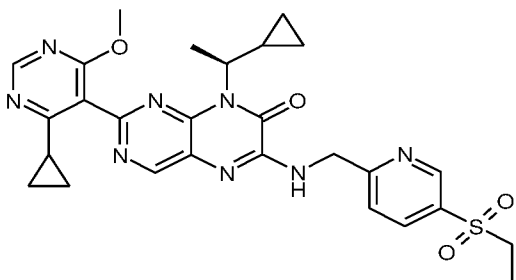
Приклад	Структура	Приклад	Структура
197		198	
199		206	
207		211	
213			
217		218	
219		220	
221		222	

Приклад	Структура	Приклад	Структура
223		224	
227		228	
231		233	
237		240	
250		252	
253		256	
257		260	

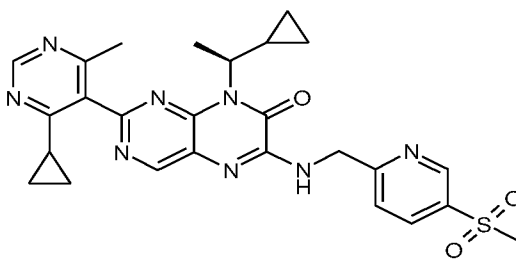
Приклад	Структура	Приклад	Структура
262		263	

або її фармацевтично прийнятна сіль.

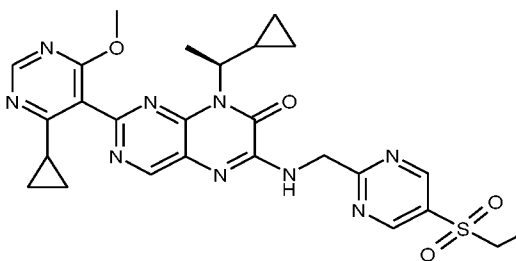
2. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



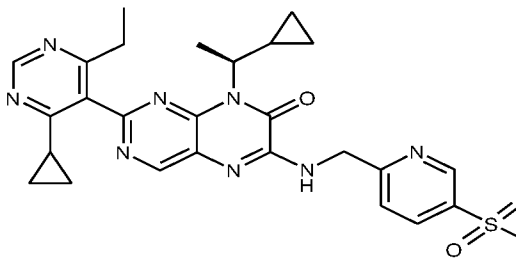
5 3. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



4. Сполука за п. 1, де сполука являє собою

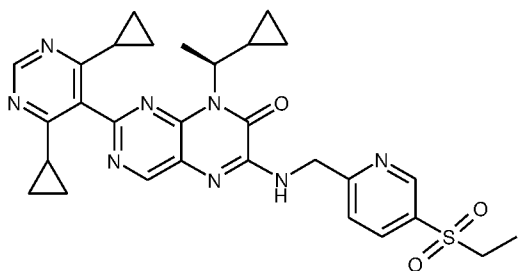


5. Сполука за п. 1, де сполука являє собою

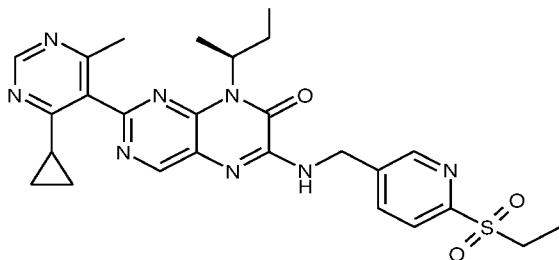


10

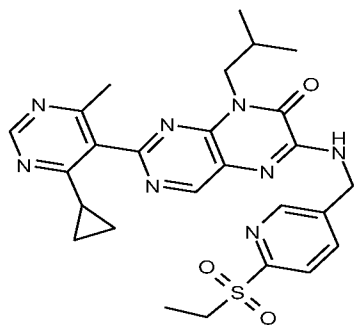
6. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



7. Сполука за п. 1, де сполука являє собою

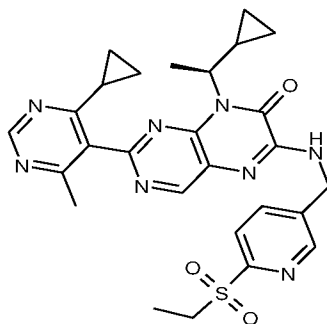


8. Сполука за п. 1, де сполука являє собою

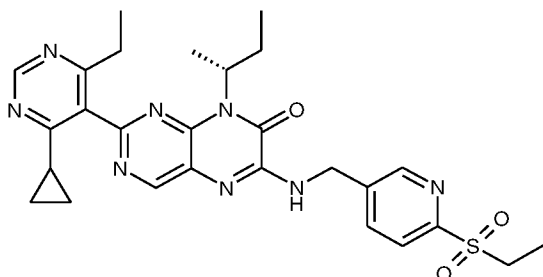


5

9. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



10. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



- 10 11. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп.1-10 або її фармацевтично прийнятну сіль і принаймні один фармацевтично прийнятний носій.
12. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятої солі як лікарського засобу, що має активність модуляторів ROR-гамма.
- 15 13. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятої солі для лікування аутоімунного захворювання або алергічного розладу у пацієнта.

14. Застосування за п. 13, де аутоімунне захворювання або алергічний розлад є вибраним із наступних: ревматоїдний артрит, псоріаз, системний червоний вовчак, вовчаковий нефрит, склеродермія, астма, алергічний риніт, алергічна екзема, розсіяний склероз, ювенільний ревматоїдний артрит, ювенільний ідіопатичний артрит, діабет типу I, запальне захворювання

5

кишечнику, реакція трансплантат проти хазяїна, псоріатичний артрит, реактивний артрит, анкілозуючий спондиліт, хвороба Крона, виразковий коліт, увеїт і нерадіографічна спондилоартропатія.

15. Спосіб лікування аутоімунного захворювання або алергічного розладу у пацієнта, який

10

полягає у введенні зазначеному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятної солі.

16. Спосіб за п. 15, де аутоімунне захворювання або алергічний розлад є вибраним із наступних: ревматоїдний артрит, псоріаз, системний червоний вовчак, вовчаковий нефрит, склеродермія, астма, алергічний риніт, алергічна екзема, розсіяний склероз, ювенільний ревматоїдний артрит, ювенільний ідіопатичний артрит, діабет типу I, запальне захворювання

15

кишечнику, реакція трансплантат проти хазяїна, псоріатичний артрит, реактивний артрит, анкілозуючий спондиліт, хвороба Крона, виразковий коліт, увеїт і нерадіографічна спондилоартропатія.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601