

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045404**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.11.23

(21) Номер заявки
201990700

(22) Дата подачи заявки
2017.09.13

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

(54) **КОНДЕНСИРОВАННЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
МЕНИН-MLL**

(31) **62/394,291; 16192424.6; 17180228.3**

(32) **2016.09.14; 2016.10.05; 2017.07.07**

(33) **US; EP; EP**

(43) **2019.08.30**

(86) **PCT/EP2017/073001**

(87) **WO 2018/050684 2018.03.22**

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

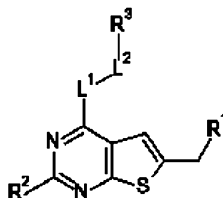
(72) Изобретатель:
**Анжибо Патрик Рене (FR), Панде
Винет, Херкерт Барбара (BE), Кроски
Дэниел Джейсон (US), Керолль
Оливье Алексис Жорж (FR), Патрик
Аарон Натаниэль (US)**

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

(56) **US-A1-2014275070**

REN JING ET AL.: "Design and
synthesis of benzylpiperidine inhibitors targeting
the menin-MLL1 interface", **BIOORGANIC
& MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS**,
PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 26, №
18, 2 August 2016 (2016-08-02), p. 4472-4476,
XP029695064, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/
J.BMCL.2016.07.074, fig. 2

(57) Изобретение относится к конденсированным бициклическим соединениям формулы (I)



фармацевтической композиции, содержащей данные соединения, и их применению в качестве ингибиторов белок-белковых взаимодействий менин-MLL, пригодных для лечения заболеваний, таких как рак, миелодиспластический синдром (MDS) и диабет.

B1**045404****045404****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

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

Уровень техники изобретения

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

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

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

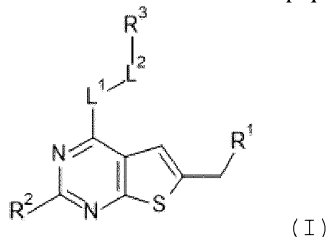
Менин, который кодируется геном, ассоциированным с множественной эндокринной неоплазией 1 типа (MEN1), экспрессируется повсеместно и преимущественно локализуется в ядре. Было показано, что он взаимодействует с многочисленными белками и, следовательно, вовлекается во множество клеточных процессов. Наиболее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

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

В нескольких литературных источниках описаны ингибиторы, целенаправленно воздействующие на взаимодействие менин-MLL: в WO 2011029054, J. Med. Chem., 2016, 59, 892-913 описано получение производных тиенопиримидина и бензодиазепина; в WO 2014164543 описаны производные тиенопиримидина и тиенапиридина; в Nature Chemical Biology March, 2012, 8, 277-284; и Ren, J. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/i.bmcl.2016.07.074> описаны производные тиенопиримидина; в J Med Chem 2014, 57, 1543-1556 описаны производные гидрокси- и аминометилпиперидина; и в Future Med Chem 2014, 6, 447-462 рассмотрены низкомолекулярные и пептидомиметические соединения.

Описание изобретения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I)

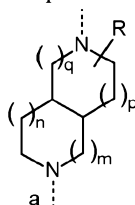


и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где

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

R² выбран из группы, состоящей из водорода и CH₃;

L¹ представляет собой 7-9-членный конденсированный гетероцикл формулы (a),



(a)

где a представляет собой положение связывания с тиенопиримидиновым гетероциклом;

m равняется 0 или 1;

n равняется 0 или 1;

p равняется 0, 1 или 2;

q равняется 0 или 1;

R выбран из группы, состоящей из водорода и оксо; и

--L²-R³ выбран из (a), (b), (c), (d) или (e), где

(a) L² выбран из группы, состоящей из >SO₂, >CR^{4a}R^{4b} и -CHR^{4a}CHR⁵-,

где R^{4a} выбран из группы, состоящей из водорода; -C(=O)NR^{7a}R^{7b}; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -CN, -OR⁸ и -NR^{9a}R^{9b}; и связанного с C₄₋₇-членного неароматического гетероциклила, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

R^{4b} выбран из группы, состоящей из водорода и метила; или

R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₅циклоалкил или связанный с C₄₋₆-членный гетероциклил, содержащий атом кислорода;

R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода; -OR⁶; -NR^{7a}R^{7b}; -C(=O)NR^{7a}R^{7b}; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -CN, -OR⁸ и -NR^{9a}R^{9b}; и связанного с C₄₋₇-членного неароматического гетероциклила, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы,

где каждый из R⁶, R^{7a}, R^{7b}, R⁸, R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -CN и -C(=O)NR^{10a}R^{10b}; и C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR¹¹ и -NR^{10a}R^{10b},

где каждый из R^{10a}, R^{10b} и R¹¹ независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила и связанного с C₄₋₇-членного неароматического гетероциклила, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы; и

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

(b) L² выбран из >CR^{4c}R^{4d} и -CHR^{4c}CHR^{5a}-,

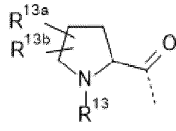
где каждый из R^{4c} , R^{4d} и R^{5a} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; и



R^3 выбран из группы, состоящей из
где каждый из R^{12a} , R^{12b} и R^{12c} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой -ОН или -NH₂; и

-OC₁₋₆алкила; или

(с) --L²-R³ представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора или -ОН; или



(d) --L²-R³ представляет собой

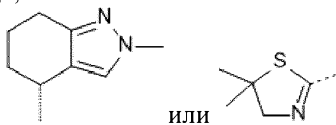
где R^{13} выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой атом фтора или -CN; и C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR¹⁴ и -NR^{15a}R^{15b},

где каждый из R^{14} , R^{15a} и R^{15b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -CN и -C(=O)NR^{16a}R^{16b}; C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR¹⁷ и -NR^{16a}R^{16b}; и связанного с C_{4-7} -членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы,

где каждый из R^{16a} , R^{16b} и R^{17} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; и

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

R^{13b} выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, -OC₁₋₄алкила и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой атом фтора; или R^{13a} и R^{13b} связаны с одним и тем же атомом углерода и вместе образуют C_{3-5} циклоалкил или связанный с C_{4-6} -членный гетероцикл, содержащий атом кислорода; или



(е) --L²-R³ представляет собой

где Ag представляет собой фенил или нафтил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OR¹⁸, -NR^{19a}R^{19b} и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -CN, OR²⁰, -NR^{21a}R^{21b} и -C(=O)NR^{21a}R^{21b};

Net¹ представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиридиныла, пирозинала, пиридазинила, фуранила, тиенила, пирролила, пирозолила, имидазолила, 4- или 5-тиазолила, изотиазолила и изоксазолила; или бициклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из имидазотиазолила, имидазоимидазолила, бензофуранила, бензотиофенила, бензимидазолила, бензоксазолила, изобензоксазолила, бензизоксазолила, бензотиазолила, бензизотиазолила, изобензофуранила, индолила, изоиндолила, индолизинила, индолинила, изоиндолинила, индазолила, пирозолопиридиныла, пирозолопиримидиныла, имидазопиридиныла, имидазопиразинила, имидазопиридазинила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OR¹⁸, -NR^{19a}R^{19b}, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -CN, OR²⁰, -NR^{21a}R^{21b} и -C(=O)NR^{21a}R^{21b}; и

Net² представляет собой неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OR¹⁸, -NR^{19a}R^{19b}, -C(=O) C_{1-6} алкила, -C(=O)-O- C_{1-6} алкила, -C(=O)- C_{3-6} циклоалкила, -C(=O)-Ar², -C(=O)-Net³, -C(=O)-Net⁴ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -CN, -OR²⁰, -NR^{21a}R^{21b} и -C(=O)NR^{21a}R^{21b};

Ar² представляет собой фенил;

Net³ представляет собой пиридил;

Net⁴ представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил,

где каждый из R^{18} , R^{19a} , R^{19b} , R^{20} , R^{21a} и R^{21b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора и -C(=O)NR^{22a}R^{22b}; и C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR²³ и -NR^{22a}R^{22b},

где каждый из R^{22a} , R^{22b} и R^{23} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила и связанного с C_{4-7} -членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

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

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

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

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

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

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

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

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

Подробное описание изобретения

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

Приставка "C_{x-y}" (где x и y представляют собой целые числа), применяемая в данном документе, относится к числу атомов углерода в данной группе. Таким образом, C₁₋₆алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода, C₃₋₆циклоалкильная группа содержит от 3 до 6 атомов углерода и т.п.

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

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

Термин "C₁₋₆алкил", применяемый в данном документе в качестве группы или части группы, означает насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, такой как группы, определенные для C₁₋₄алкила, и н-пентил, н-гексил, 2-метилбутил и т.п.

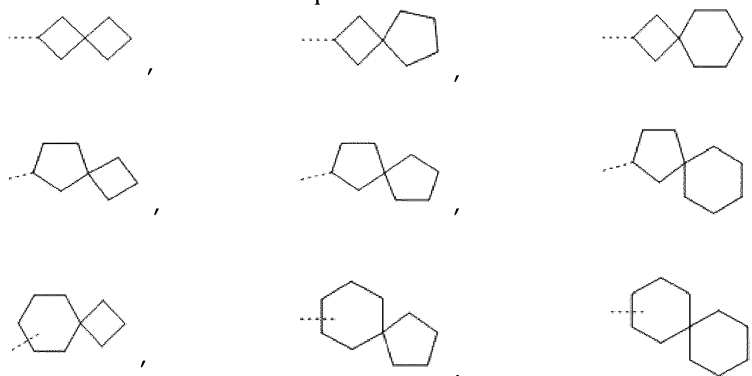
Термин "C₃₋₅циклоалкил", применяемый в данном документе в качестве группы или части группы, означает насыщенный циклический углеводородный радикал, содержащий от 3 до 5 атомов углерода, такой как циклопропил, циклобутил и цикlopентил.

Термин "C₃₋₆циклоалкил", применяемый в данном документе в качестве группы или части группы, означает насыщенный циклический углеводородный радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода, такой как циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил.

"Оксо" представляет собой =O.

Применяемое в данном документе выражение "спиробициклические" системы означает цикличе-

ские системы, где два цикла соединены при одном атоме. Примеры 7-10-членных насыщенных спирокарбобициклических систем включают без ограничения



и т.п.

В целом во всех случаях применения в настоящем изобретении термин "замещенный" предназначен для обозначения, если не указано иное или четко не следует из контекста, что один или несколько атомов водорода, в частности, от 1 до 4 атомов водорода, более конкретно от 1 до 3 атомов водорода, предпочтительно 1 или 2 атома водорода, более предпочтительно 1 атом водорода, на атоме или радикале, обозначенном выражением с применением "замещенный", заменены выбранным из указанной группы, при условии, что не превышает нормальная валентность, и что в результате замещения образуется химически стабильное соединение, т.е. соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение до пригодной степени чистоты из реакционной смеси.

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

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

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

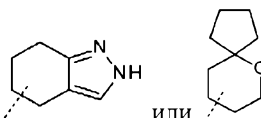
Если при фрагменте находятся два или более заместителей, то они могут, если возможно и если не указано иное или четко не следует из контекста, замещать атомы водорода при одном и том же атоме или они могут замещать атомы водорода при разных атомах во фрагменте.

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

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

"Неароматическая группа" охватывает ненасыщенные кольцевые системы не ароматического характера, частично насыщенные и полностью насыщенные карбоциклические и гетероциклические кольцевые системы. Термин "частично насыщенный" относится к кольцам, где кольцевая(кольцевые) структура(ы) содержит(ат) по меньшей мере одну кратную связь, например, связь C=C, N=C. Термин "полностью насыщенный" относится к кольцам, где кратные связи между атомами кольца отсутствуют. Таким образом, "неароматический гетероцикл" представляет собой неароматическую моноциклическую или бициклическую систему, если не указано иное, содержащую, например, 3-12 членов кольца, в более типичном случае 5-10 членов кольца. Примерами моноциклических групп являются группы, содержащие 4-7 членов кольца, в более типичном случае 5 или 6 членов кольца. Примерами бициклических групп являются группы, содержащие 8-12, в более типичном случае 9 или 10 членов кольца.

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



ничения октагидро-1Н-индолил, индолинил, или . Если не указано иное, каждый может быть связан с остальной частью молекулы формулы (I) посредством любого доступного атома углерода в кольце (связанный с C) или атома азота (связанный с N), и необязательно они могут быть замещены, если возможно, по атомам углерода и/или азота в соответствии с вариантами осуществления.

Примеры связанного с C₄₋₇-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, включают без ограничения азетидинил, пирролидинил и пиперидинил, связанные с остальной частью молекулы посредством доступного атома углерода.

Термин "связанный с C₄₋₆-членный гетероцикл, содержащий атом кислорода", применяемый в данном документе отдельно или в качестве части другой группы, означает насыщенный циклический углеводородный радикал, содержащий атом кислорода, который содержит от 4 до 6 членов кольца, такой как оксетанил, тетрагидрофуранил и тетрагидропиранил.

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

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

Het¹, Het² и Het³ могут быть присоединены к остальной части молекулы формулы (I) посредством любого доступного атома углерода или азота в кольце, при необходимости, если не указано иное.

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

Будет очевидно, что если L² представляет собой >SO₂, то это эквивалентно тому, что L² представляет собой -SO₂-. Будет очевидно, что если L² представляет собой >CR^{4a}R^{4b}, то это эквивалентно тому, что

L представляет собой . Например, в соединении 1 L² представляет собой >CR^{4a}R^{4b}, где как R^{4a}, так и R^{4b} представляют собой водород.

Аналогично будет очевидно, что если L² представляет собой >CR^{4c}R^{4d}, то это эквивалентно тому,

что L представляет собой .

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

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

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

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

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

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

Подразумевается, что термины "соединение(соединения) по (настоящему) изобретению" или "соединение(соединения) в соответствии с (настоящим) изобретением", применяемые в данном документе, включают соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Любая химическая формула, применяемая в данном документе, связи в которой показаны только в виде сплошных линий, а не в виде сплошных клиновидных или пунктирных клиновидных связей, или иным образом показанная как имеющая конкретную конфигурацию (например, R, S) возле одного или нескольких атомов, предусматривает каждый возможный стереоизомер или смесь двух или более стереоизомеров.

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

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

Настоящее изобретение включает все стереоизомеры соединений по настоящему изобретению либо

в виде чистого стереоизомера, либо в виде смеси двух или более стереоизомеров.

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

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

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

Заместители при двухвалентных циклических насыщенных или частично насыщенных радикалах могут находиться либо в цис-, либо в транс-конфигурации; например, если соединение содержит двузамещенную циклоалкильную группу, то заместители могут находиться в цис- или транс-конфигурации.

Таким образом, настоящее изобретение включает энантиомеры, атропизомеры, диастереомеры, рацематы, E-изомеры, Z-изомеры, цис-изомеры, транс-изомеры и их смеси, в случаях, когда это возможно с химической точки зрения.

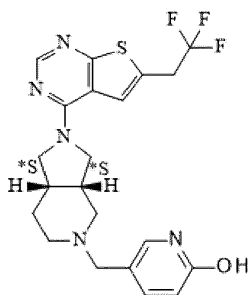
Значения всех этих терминов, т.е. энантиомеров, атропизомеров, диастереомеров, рацематов, E-изомеров, Z-изомеров, цис-изомеров, транс-изомеров и их смесей, известны специалисту в данной области техники.

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

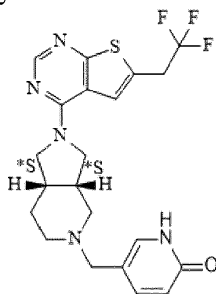
Если идентифицирован конкретный стереоизомер, это означает, что указанный стереоизомер практически не содержит других стереоизомеров, т.е. связан с менее 50%, предпочтительно с менее 20%, более предпочтительно с менее 10%, еще более предпочтительно с менее 5%, в частности с менее 2% и наиболее предпочтительно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

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

Например,



также охватывает таутомерную форму



Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислоты и соли присоединения основания. Такие соли можно получать с помощью традиционных способов, например, при реакции формы свободной кислоты или свободного основания с одним или несколькими эквивалентами соответ-

ствующего основания или кислоты, необязательно в растворителе или в среде, в которой соль является нерастворимой, с последующим удалением указанного растворителя или указанной среды с применением стандартных методик (например, *in vacuo*, с помощью сублимационной сушки или фильтрации). Соли также можно получать путем обмена противоиона соединения по настоящему изобретению в форме соли с другим противоионом, например, с применением подходящей ионообменной смолы.

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

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

Соединения формулы (I) и их сольваты, содержащие кислотный протон, также можно превращать в формы их нетоксичных солей с металлами или аминами путем обработки соответствующими органическими и неорганическими основаниями.

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

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

Соединения по настоящему изобретению, полученные в описанных ниже способах, можно синтезировать в виде смесей энантиомеров, в частности, рацемических смесей энантиомеров, которые можно отделить друг от друга, следуя известным из уровня техники процедурам разделения. Способ разделения энантиомерных форм соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов включает жидкостную хроматографию с применением хиральной неподвижной фазы. Указанные чистые стереохимически изомерные формы также можно получать из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм соответствующих исходных веществ при условии, что реакция протекает стереоспецифически. Если необходим конкретный стереоизомер, то предпочтительно, чтобы указанное соединение синтезировали с помощью стереоспецифических способов получения. В данных способах будут преимущественно применять энантиомерно чистые исходные вещества.

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

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

Определенные меченные изотопами соединения по настоящему изобретению (например, меченные ^3H и ^{14}C) могут быть пригодными, например, в анализах распределения субстрата в тканях. Изотопы трития (^3H) и углерод-14 (^{14}C) являются пригодными благодаря простоте их получения и возможности выявления. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ^2H), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества вследствие более высокой метаболической стабильности (например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или уменьшение необходимой дозы) и, следовательно, могут быть предпочтительными в некоторых случаях. Таким образом, в конкретном ва-

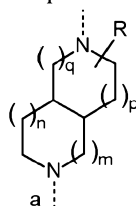
рианте осуществления настоящего изобретения R^2 выбран из водорода или дейтерия, в частности дейтерия. В другом варианте осуществления L^2 может представлять собой $>(^2H)_2$. Позитронно-активные изотопы, такие как ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F , пригодны для исследований с помощью позитронно-эмиссионной томографии (PET). Визуализация посредством PET при раке находит применение, помогая локализовать и идентифицировать опухоли, стадию заболевания и определять подходящее лечение. Раковые клетки человека сверхэкспрессируют множество рецепторов или белков, которые являются потенциальными молекулярными мишенями для конкретного заболевания. Меченные радиоактивным изотопом метки, которые связываются с высокой аффинностью и специфичностью с такими рецепторами или белками на опухолевых клетках, обладают большим потенциалом для диагностической визуализации и целенаправленной радионуклидной терапии (Charron, Carlie L. et al., Tetrahedron Lett, 2016, 57(37), 4119-4127). Дополнительно мишень-специфические радиоактивные метки для PET можно применять в качестве биомаркеров для изучения и оценки патологии, например, посредством измерения экспрессии мишени и ответа на лечение (Austin R. et al., Cancer Letters (2016), DOI: 10.1016/j.canlet.2016.05.008).

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

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

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

L^1 представляет собой 7-9-членный конденсированный гетероцикл формулы (a)



(a)

где a представляет собой положение связывания с тиенопиримидиновым гетероциклом;

m равняется 0 или 1;

n равняется 0 или 1;

p равняется 0, 1 или 2;

q равняется 0 или 1;

R выбран из группы, состоящей из водорода и оксо; и

-- L^2 - R^3 выбран из (a), (b), (c), (d) или (e), где (a) L^2 выбран из группы, состоящей из $>SO_2$, $>CR^{4a}R^{4b}$ и $-CHR^{4a}CHR^{5a}$;

где R^{4a} выбран из группы, состоящей из водорода; $-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$;

C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$, $-OR^8$ и $-NR^{9a}R^{9b}$; и связанного с C_{4-7} -членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

R^{4b} выбран из группы, состоящей из водорода и метила; или

R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкил или связанный с C_{4-6} -членный гетероцикл, содержащий атом кислорода;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода; $-OR^6$; $-NR^{7a}R^{7b}$; $-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$, $-OR^8$ и $-NR^{9a}R^{9b}$; и связанного с C_{4-7} -членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы,

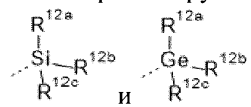
где каждый из R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^8 , R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$ и $-C(=O)NR^{10a}R^{10b}$; и C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы,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

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

R^3 выбран из группы, состоящей из Ar; Het¹; Het² и 7-10-членной насыщенной спирокарбобиклической системы; или

(b) L^2 выбран из $>CR^{4c}R^{4d}$ и $-CHR^{4c}CHR^{5a}$,

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



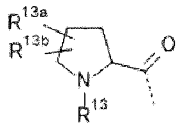
R^3 выбран из группы, состоящей из

где каждый из R^{12a} , R^{12b} и R^{12c} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, необязатель-

но замещенного заместителем, представляющим собой -ОН или -NH₂; и

-OC₁₋₆алкила; или

(с) --L²-R³ представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора; или



(d) --L²-R³ представляет собой

где R¹³ выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой атом фтора или -CN; и C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR¹⁴ и -NR^{15a}R^{15b},

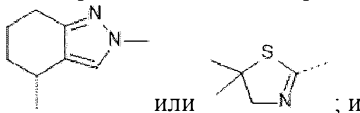
где каждый из R¹⁴, R^{15a} и R^{15b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -CN и -C(=O)NR^{16a}R^{16b}; C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR¹⁷ и -NR^{16a}R^{16b}, и связанного с C₄₋₇-членным неароматическим гетероциклом, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы,

где каждый из R^{16a}, R^{16b} и R¹⁷ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила; и

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

R^{13b} выбран из группы, состоящей из фтора, -OC₁₋₄алкила и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой атом фтора; или

R^{13a} и R^{13b} связаны с одним и тем же атомом углерода и вместе образуют C₃₋₅циклоалкил или связанный с C₄₋₆-членным гетероциклом, содержащим атом кислорода; или



(е) --L²-R³ представляет собой

где Ag представляет собой фенил или нафтил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OR¹⁸, -NR^{19a}R^{19b} и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -CN, OR²⁰, -NR^{21a}R^{21b} и -C(=O)NR^{21a}R^{21b};

Net¹ представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиримидинила, пиазинила, пиридазинила, фуридила, тиенила, пирролила, пиазолила, имидазолила, 4- или 5-тиазолила, изотиазолила и изоксазолила; или бициклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из имидазотиазолила, имидазоимидазолила, бензофуридила, бензотиофенила, бензимидазолила, бензоксазолила, изобензоксазолила, бензизоксазолила, бензотиазолила, бензизотиазолила, изобензофуридила, индолила, изоиндолила, индолизинила, индолинила, изоиндолинила, индазолила, пиазолопиридинила, пиазолопиримидинила, имидазопиридинила, имидазопиазинила, имидазопиридазинила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OR¹⁸, -NR^{19a}R^{19b} и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -CN, -OR²⁰, -NR^{21a}R^{21b} и -C(=O)NR^{21a}R^{21b}; и

Net² представляет собой неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OR¹⁸, -NR^{19a}R^{19b} и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -CN, -OR²⁰, -NR^{21a}R^{21b} и -C(=O)NR^{21a}R^{21b};

где каждый из R¹⁸, R^{19a}, R^{19b}, R²⁰, R^{21a} и R^{21b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора и -C(=O)NR^{22a}R^{22b}; и C₂₋₄алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR²³ и -NR^{22a}R^{22b};

где каждый из R^{22a}, R^{22b} и R²³ независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила и связанного с C 4-7-членным неароматическим гетероциклом, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

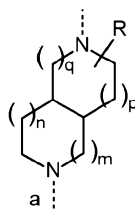
и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

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

R¹ выбран из группы, состоящей из CF₃;

R² выбран из группы, состоящей из водорода;

L¹ представляет собой 7-9-членный конденсированный гетероцикл формулы (а),



(a)

где а представляет собой положение связывания с тиенопиримидиновым гетероциклом;

m равняется 0 или 1;

n равняется 0 или 1;

p равняется 0, 1 или 2;

q равняется 0 или 1;

R выбран из группы, состоящей из водорода и оксо; и --L²-R³ выбран из (a), (b), (c) или (d), где

(a) L² выбран из группы, состоящей из >SO₂, >CR^{4a}R^{4b} и -CHR^{4a}CHR⁵-,

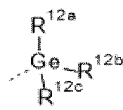
где R^{4a} выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила; R^{4b} представляет собой водород;

R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила; и R³ выбран из группы, состоящей из Ar;

Het¹ и Het²; или

(b) L² представляет собой >CR^{4c}R^{4d},

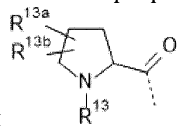
где R^{4c} и R^{4d} представляют собой водород; и



R³ представляет собой

где R^{12a}, R^{12b} и R^{12c} представляют собой C₁₋₆алкил; или

(c) --L²-R³ представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора или -ОН; или



(d) --L²-R³ представляет собой

где R¹³ представляет собой водород; и

R^{13a} представляет собой водород;

R^{13b} представляет собой водород; или

R^{13a} и R^{13b} связаны с одним и тем же атомом углерода и вместе образуют C₃₋₅циклоалкил;

Ar представляет собой фенил, который может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена;

Het¹ представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиримидинила, пиазинила, пиридазинила, пирролила, пиазолила, имидазолила, 4- или 5-тиазолила, изотиазолила и изоксазолила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OR¹⁸, -NR^{19a}R^{19b}, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR²⁰ и -NR^{21a}R^{21b}; и

Het² представляет собой неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OR¹⁸,

-C(=O)-O-C₁₋₆алкила, -C(=O)-Ar², -C(=O)-Het³ и -C(=O)-Het⁴;

Ar² представляет собой фенил;

Het³ представляет собой пиридил;

Het⁴ представляет собой оксетанил или тетрагидропиранил;

где каждый из R¹⁸, R²⁰, R^{21a} и R^{21b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила;

и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

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

(a) L² выбран из группы, состоящей из >SO₂, >CR^{4a}R^{4b} и -CHR^{4a}CHR⁵-,

где R^{4a} выбран из группы, состоящей из водорода; -C(=O)NR^{7a}R^{7b}; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -CN, -OR⁸ и -NR^{9a}R^{9b}; и связанного с C 4-7-членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы;

R^{4b} выбран из группы, состоящей из водорода и метила; или

R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} -циклоалкил или связанный с C_{4-6} -членным гетероциклом, содержащий атом кислорода;

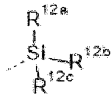
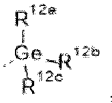
R^5 выбран из группы, состоящей из водорода; $-OR^6$; $-NR^{7a}R^{7b}$; $-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$; C_{1-4} -алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$, $-OR^8$ и $-NR^{9a}R^{9b}$; и связанного с C_{4-7} -членным неароматическим гетероциклом, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы,

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

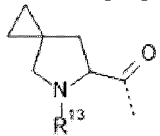
где каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} -алкила; и R^3 выбран из группы, состоящей из Ar; Het¹; Het² и 7-10-членной насыщенной спирокарбобициклической системы; или

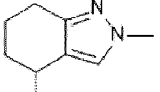
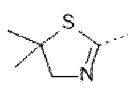
(b) L^2 выбран из $>CR^{4c}R^{4d}$ и $-CHR^{4c}CHR^{5a}$,

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

R^3 выбран из группы, состоящей из  и , где каждый из R^{12a} , R^{12b} и R^{12c} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} -алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой $-OH$ или $-NH_2$; или

(c) $--L^2-R^3$ представляет собой C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора; или

(d) $--L^2-R^3$ представляет собой , где R^{13} представляет собой водород; или

(e) $--L^2-R^3$ представляет собой  или ; и

где Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$ и C_{1-4} -алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$, $-OR^{20}$, $-NR^{21a}R^{21b}$ и $-C(=O)NR^{21a}R^{21b}$;

Het¹ представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиридирила, пирозина, пиридазина, фуридила, тиенила, пирролила, пирозола, имидазола, 4- или 5-тиазола, изотиазола и изоксазола; каждый из которых может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$ и C_{1-4} -алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$, $-OR^{20}$, $-NR^{21a}R^{21b}$ и $-C(=O)NR^{21a}R^{21b}$; и

Het² представляет собой неароматический гетероцикл, выбранный из азетидина, пирролидина и пиперидина,

где каждый из R^{20} , R^{21a} и R^{21b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} -алкила; и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

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

где R^1 представляет собой CF_3 ; (a) L^2 представляет собой $>CR^{4a}R^{4b}$

где R^{4a} выбран из группы, состоящей из водорода; $-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$; C_{1-4} -алкила и связанного с C_{4-7} -членным неароматическим гетероциклом, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы; и

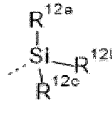
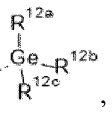
R^{4b} выбран из группы, состоящей из водорода и метила,

где каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} -алкила и C_{2-4} -алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{11}$ и $-NR^{10a}R^{10b}$,

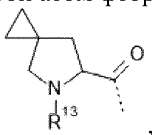
где каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} -алкила; и

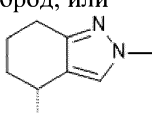
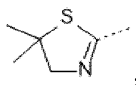
R^3 выбран из группы, состоящей из Ar; Het¹ и 7-10-членной насыщенной спирокарбобициклической системы; или

(b) L^2 представляет собой $>CR^{4c}R^{4d}$, где каждый из R^{4c} и R^{4d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} -алкила; и

R^3 выбран из группы, состоящей из  и , где каждый из R^{12a} , R^{12b} и R^{12c} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой $-NH_2$; или

(с) $--L^2-R^3$ представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора; или

(d) $--L^2-R^3$ представляет собой , где R^{13} представляет собой водород; или

(е) $--L^2-R^3$ представляет собой  или , и где Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный заместителем, представляющим собой атом галогена; и

Net¹ представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиримидинила, пиазинила, пиридазинила, пирролила, пиазолила, имидазолила и 4- или 5-тиазолила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-CN$, $-OR^{20}$, $-NR^{21a}R^{21b}$ и $-C(=O)NR^{21a}R^{21b}$, где каждый из R^{20} , R^{21a} и R^{21b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

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

где R^1 представляет собой CF_3 ;

L^1 представляет собой 7-9-членный конденсированный гетероцикл формулы (a), описанный в данном документе,

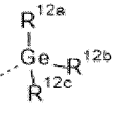
где m равняется 0 или 1;

n равняется 0 или 1;

p равняется 1 и q равняется 0;

R представляет собой водород; и

(a) L^2 представляет собой $>CH_2$; и R^3 представляет собой Ar или Net¹; или

(b) L^2 представляет собой $>CH_2$; и R^3 представляет собой , где каждый из R^{12a} , R^{12b} и R^{12c} независимо выбран из C_{1-6} алкила; или

(с) $--L^2-R^3$ представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора,

где Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный заместителем, представляющим собой атом галогена; и

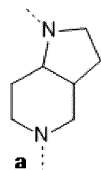
Net¹ представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиримидинила, пиазинила, пиридазинила, пирролила, пиазолила и 4- или 5-тиазолила; каждый из которых может быть необязательно замещен заместителем, представляющим собой атом галогена или C_{1-4} алкил; и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

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

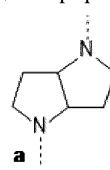
где R^1 представляет собой CF_3 ;

R^2 представляет собой водород;

L^1 представляет собой 8-9-членный конденсированный гетероцикл формулы (a-1) или (a-2)



(a-1),



(a-2),

(a) L^2 представляет собой $>CH_2$; и R^3 представляет собой Ar или Het^1 ; или

(b) L^2 представляет собой $>CH_2$; и R^3 представляет собой $-Ge(CH_3)_3$,

где Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный заместителем, представляющим собой атом галогена; и

Het^1 представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиримидинила, пирролила, пиразолила и 4- или 5-тиазолила; каждый из которых может быть необязательно замещен заместителем, представляющим собой атом галогена или C_{1-4} алкил;

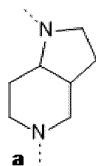
и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

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

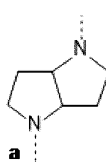
где R^1 представляет собой CF_3 ;

R^2 представляет собой водород;

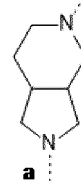
L^1 представляет собой 8-9-членный конденсированный гетероцикл формулы (a-1), (a-2) или (a-3):



(a-1),



(a-2),



(a-3),

(a) L^2 представляет собой $>CH_2$; и

R^3 представляет собой Ar; Het^1 или Het^2 ; или

(b) L^2 представляет собой $>CH_2$; и

R^3 представляет собой $-Ge(CH_3)_3$; или

(c) $-L^2-R^3$ представляет собой C_{1-6} алкил,

где Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный заместителем, представляющим собой атом галогена; и

Het^1 представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиримидинила, пирролила, пиразолила и 4- или 5-тиазолила; каждый из которых может быть необязательно замещен заместителем, представляющим собой атом галогена, OR^{18} или C_{1-4} алкил;

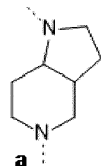
Het^2 представляет собой неароматический гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из 4-пиперидинила и 4-тетрагидропиранила;

R^{18} представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

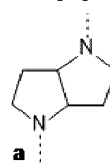
и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

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

L^1 представляет собой 8-9-членный конденсированный гетероцикл формулы (a-1) или (a-2)



(a-1),

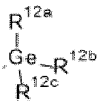


(a-2),

L^2 представляет собой $>CH_2$; и

R^3 представляет собой Ar или Het^1 ; или

L^2 представляет собой $>CH_2$; и

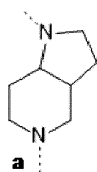


R^3 представляет собой

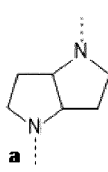
где каждый из R^{12a} , R^{12b} и R^{12c} независимо выбран из C_{1-6} алкила.

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

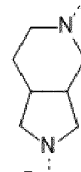
где L^1 представляет собой 8-9-членный конденсированный гетероцикл формулы (a-1), (a-2) или (a-3):



(a-1),



(a-2),



(a-3),

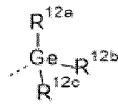
L^2 представляет собой $>CH_2$; и

R^3 представляет собой Ar, Het¹ или Het²; или

L^2 представляет собой $>CH_2$, и R^3 представляет собой

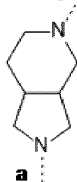
где каждый из R^{12a} , R^{12b} и R^{12c} независимо выбран из C_{1-6} алкила; или

-- L^2 - R^3 представляет собой C_{1-6} алкил.



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

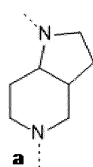
где L^1 представляет собой 8-9-членный конденсированный гетероцикл формулы (a-3)



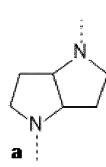
(a-3)

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

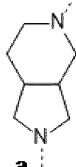
где L^1 представляет собой 8-9-членный конденсированный гетероцикл формулы (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9), (a-10) или (a-11):



(a-1),



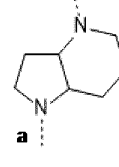
(a-2),



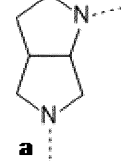
(a-3),



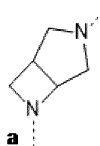
(a-4),



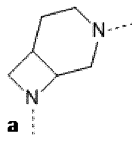
(a-5),



(a-6),



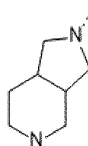
(a-7),



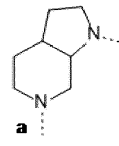
(a-8),



(a-9),



(a-10),



(a-11)

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

(a) R^1 представляет собой CF_3 ;

(b) R^2 представляет собой водород;

(c) m равняется 0 или 1; n равняется 1; p равняется 1 и q равняется 0;

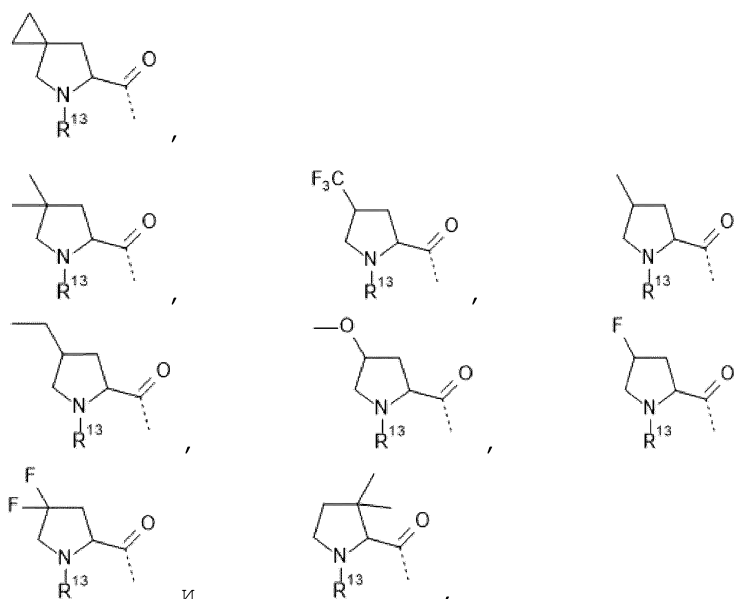
(d) L^1 представляет собой (a-1);

(e) L^1 представляет собой (a-2);

(f) L^2 представляет собой $>CH_2$;

(g) R^3 представляет собой Ar или Het¹;

(h) -- L^2 - R^3 выбран из группы, состоящей из



где R^{13} выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, представляющим собой атом фтора или $-CN$; и C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{14}$ и $-NR^{15a}R^{15b}$,

где каждый из R^{14} , R^{15a} и R^{15b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$ и $-C(=O)NR^{16a}R^{16b}$; C_{2-4} алкила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{17}$ и $-NR^{16a}R^{16b}$; и связанного с C_{4-7} -членного неароматического гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы,

где каждый из R^{16a} , R^{16b} и R^{17} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

(i) $-L^2R^3$ представляет собой $--CH_2R^3$, где R^3 выбран из группы, состоящей из $\begin{matrix} R^{12a} \\ | \\ \text{---Si---}R^{12b} \\ | \\ R^{12c} \end{matrix}$ и $\begin{matrix} R^{12a} \\ | \\ \text{---Ge---}R^{12b} \\ | \\ R^{12c} \end{matrix}$, где каждый из R^{12a} , R^{12b} и R^{12c} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного $-NH_2$;

(j) Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-CN$, $-OR^{20}$, $-NR^{21a}R^{21b}$ и $-C(=O)NR^{21a}R^{21b}$, где каждый из R^{20} , R^{21a} и R^{21b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

(k) Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, представляющими собой атом галогена;

(l) Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный заместителем, представляющим собой атом галогена;

(m) Net^1 представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пирозолила, имидазолила, пирролила, 4- или 5-тиазолила, пиридила, пиридазинила, 4-, 5- или 6-пиримидинила и пиразинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-CN$, $-OR^{20}$, $-NR^{21a}R^{21b}$ и $-C(=O)NR^{21a}R^{21b}$, где каждый из R^{20} , R^{21a} и R^{21b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

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

(o) Net^1 представляет собой моноциклический гетероарил, выбран из группы, состоящей из пирозолила, пирролила, 4- или 5-тиазолила, пиридила и 4-, 5- или 6-пиримидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-4} алкила;

(p) Net^1 представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пирозолила, пирролила, 4- или 5-тиазолила, пиридила и 4-, 5- или 6-пиримидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен галогеном или C_{1-4} алкилом.

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

ком-либо из других вариантов осуществления, где $-L^2-R^3$ соответствует (a); R^3 представляет собой Het^1 .

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

Ag представляет собой фенил, который может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^{18}$, $-NR^{19a}R^{19b}$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$, $-OR^{20}$, $-NR^{21a}R^{21b}$ и $-C(=O)NR^{21a}R^{21b}$;

Het^1 представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиримидинила, пиазанила, пиридазинила, фуранила, тиенила, пирролила, пиазолила, имидазолила, 4- или 5-тиазолила, изотиазолила и изоксазолила; каждый из которых может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^{18}$, $-NR^{19a}R^{19b}$, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$, $-OR^{20}$, $-NR^{21a}R^{21b}$ и $-C(=O)NR^{21a}R^{21b}$; и

Het^2 представляет собой неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^{18}$, $-NR^{19a}R^{19b}$, $-C(=O)C_{1-6}$ алкила, $-C(=O)-O-C_{1-6}$ алкила, $-C(=O)-C_{3-6}$ циклоалкила, $-C(=O)-Ar^2$, $-C(=O)-Het^3$, $-C(=O)-Het^4$ и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-CN$, $-OR^{20}$, $-NR^{21a}R^{21b}$ и $-C(=O)NR^{21a}R^{21b}$.

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

где R^1 представляет собой CF_3 ;

R^2 представляет собой водород;

m равняется 1;

n равняется 0;

p равняется 1;

q равняется 1;

R представляет собой водород.

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

где R^1 представляет собой CF_3 ;

R^2 представляет собой водород;

m равняется 1;

n равняется 0;

p равняется 1;

q равняется 1;

R представляет собой водород;

L^2 представляет собой $>CR^{4a}R^{4b}$;

R^3 представляет собой Het^1 или Het^2 ; или

$-L^2-R^3$ представляет собой C_{1-6} алкил.

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

где R^1 представляет собой CF_3 ;

R^2 представляет собой водород;

m равняется 1;

n равняется 0;

p равняется 1;

q равняется 1;

R представляет собой водород;

L^2 представляет собой $>CR^{4a}R^{4b}$;

R^3 представляет собой Het^1 или Het^2 ; или

$-L^2-R^3$ представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{4a} и R^{4b} представляют собой водород.

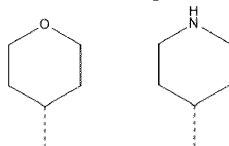
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где Het^2 представляет собой пиперидинил или тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, описанными в других вариантах осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I)

и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где Het² представляет собой моноциклический гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, описанными в других вариантах осуществления.

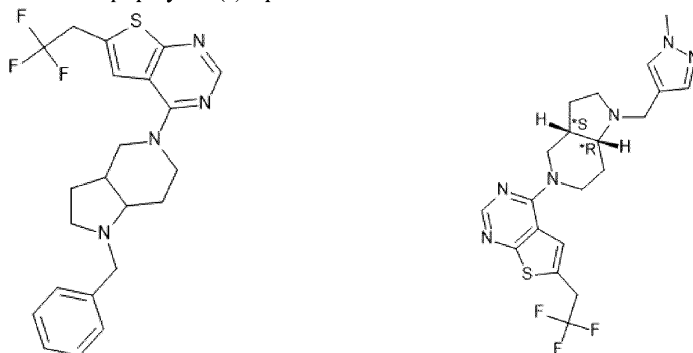
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления,

где Het² представляет собой неароматический гетероцикл, выбранный из



каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, описанными в других вариантах осуществления.

Конкретные соединения формулы (I) представляют собой



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

Конкретные соединения формулы (I) представляют собой соединения 70, 71B, 36, 87 и 102, в том числе их стереоизомерные формы, фармацевтически приемлемые соли, в частности их гидрохлоридные соли, и их сольваты.

Конкретные соединения формулы (I) представляют собой соединения 70, 71B, 36, 87 и 102.

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

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

Способы получения соединений формулы (I).

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

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

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

Специалисту в данной области техники будет понятно, что в реакциях, описанных на схемах, хотя это не всегда явно показано, может потребоваться защита реакционноспособных функциональных групп (например гидроксигрупп, аминогрупп или карбоксигрупп), если они необходимы в конечном продукте, для того, чтобы избежать их нежелательного участия в реакциях. Например, на схеме 1, NH-фрагмент на L¹, 7-9-конденсированном гетероцикле, можно защищать с помощью трет-бутоксикарбонильной защитной группы. В целом можно применять традиционные защитные группы в соответствии со стандартной практикой. Защитные группы можно удалять на подходящей последующей стадии с применением способов, известных из уровня техники. Это проиллюстрировано в конкретных примерах.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что в реакциях, описанных на схемах, возможно будет целесообразно или необходимо проводить реакцию в инертной атмосфере, такой как, например, в атмосфере газообразного N₂.

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

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

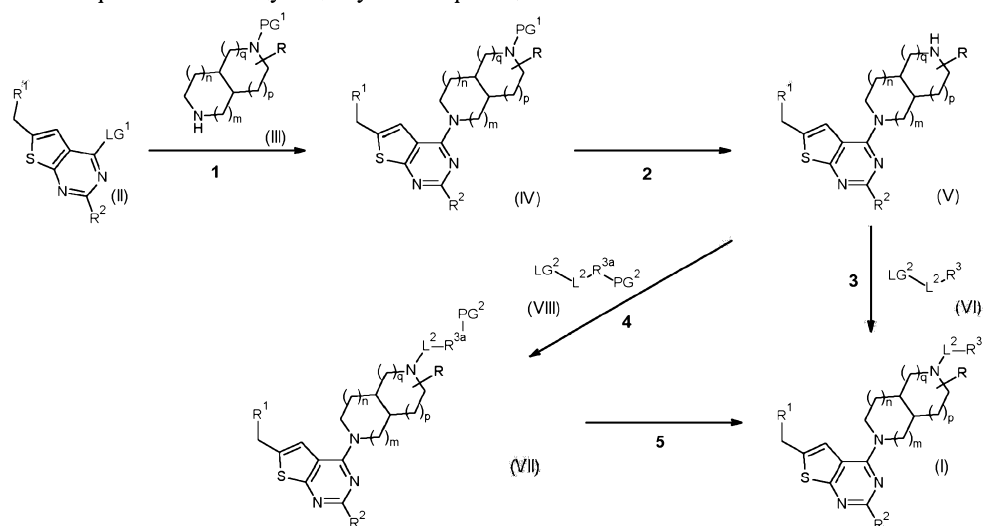
Специалисту в данной области техники будет понятно, что другая последовательность химических реакций, показанная на схемах ниже, может также обеспечивать в результате необходимое соединение формулы (I).

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

Схема 1.

В целом соединения формулы (I), где все переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения, можно получать в соответствии со следующей схемой реакции 1. На схеме 1 каждый из LG^1 и LG^2 представляет собой подходящую уходящую группу, такую как, например, галоген; PG^1 представляет собой подходящую защитную группу, такую как, например, трет-бутилоксикарбонил; R^{3a} - PG^2 представляет собой R^3 , определенный в формуле (I), с подходящей защитной группой, такой как, например, трет-бутилоксикарбонил, если заместитель, представляющий собой R^3 , содержит аминогруппу. Все остальные переменные на схеме 1 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

На схеме 1 применены следующие условия реакции:



1: при подходящей температуре, такой как, например, при 90°C, в присутствии подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил или изопропанол;

2: при подходящей температуре, находящейся в диапазоне, таком как, например, от 0°C до комнатной температуры, в присутствии подходящих условий расщепления, таких как, например, кислота, такая как HCl или трифторуксусная кислота, в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, или дихлорметан, или метанол, если PG^1 представляет собой трет-бутилоксикарбонил;

3: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в присутствии подходящего основания, такого как, например, карбонат калия или диазацикло[5.4.0]ундец-7-ен, в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил, диметилформамид или диметилсульфоксид;

4: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в присутствии подходящего основания, такого как, например, карбонат калия или диазацикло[5.4.0]ундец-7-ен, в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил, диметилформамид или диметилсульфоксид;

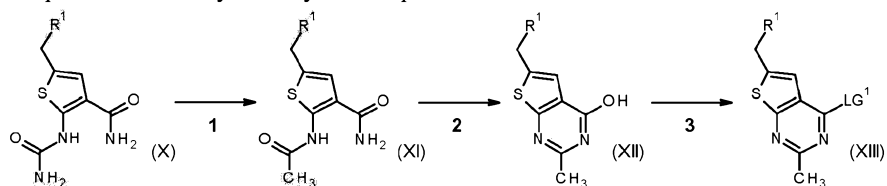
5: при подходящей температуре реакции, находящейся в диапазоне, таком как, например, от 0°C до комнатной температуры, в присутствии подходящих условий расщепления, таких как, например, кислота, такая как HCl или трифторуксусная кислота, в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, диоксан или метанол, если PG^2 представляет собой трет-бутилоксикарбонил.

Схема 2.

Промежуточные соединения формулы (II), где R^2 представляет собой метил, можно получать в соответствии со следующей схемой реакции 2, где LG^1 представляет собой подходящую уходящую группу,

такую как, например, галоген или метансульфонил. Все остальные переменные на схеме 2 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

На схеме 2 применены следующие условия реакции:



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

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

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

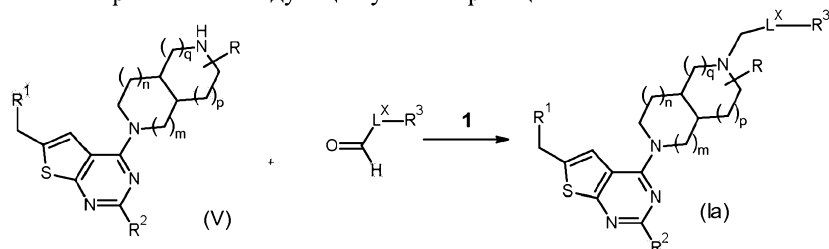
Следует понимать, что если имеются соответствующие функциональные группы, соединения различных формул или какие-либо промежуточные соединения, используемые для их получения, можно дополнительно дериватизировать с помощью одного или нескольких стандартных способов синтеза с применением реакций конденсации,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

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

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

Схема 3.

В целом соединения формулы (I), где все переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения, можно получать в соответствии со следующей схемой реакции 3. На схеме 3 L^x представляет собой L^2 , который присоединен к L^1 посредством группы CH_2 (которая также является частью L^2). Все остальные переменные на схеме 3 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения. На схеме 3 применены следующие условия реакции:



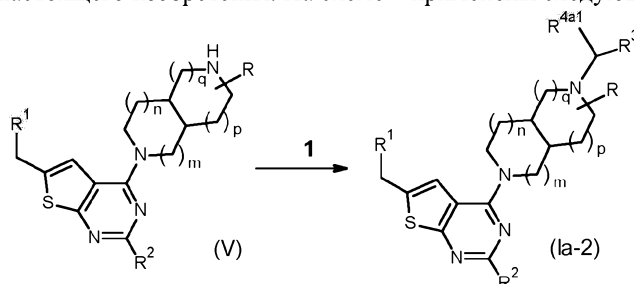
1: при подходящей температуре, например, комнатной температуре, необязательно в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, уксусная кислота, в подходящем растворителе, таком как THF или дихлорметан или смесь дихлорметана и метанола, с последующим добавлением подходящего восстановителя, такого как, например, $NaBH(OAc)_3$, при подходящей температуре, например, комнатной

температуре, в подходящем растворителе, таком как THF или дихлорметан или смесь дихлорметана и метанола, с получением соединения формулы (Ia).

В качестве альтернативы, стадию 1 можно осуществлять в присутствии подходящего катализатора, такого как оксид платины, в подходящем растворителе, таком как, например, этанол, при подходящей температуре, такой как, например, 60°C.

Схема 4.

В целом соединения формулы (Ia-2), где все переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения, можно получать в соответствии со следующей схемой реакции 4. На схеме 4 R^{4a1} определен как C_{1-4} алкил или связанный с C_{4-7} -членный неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы. Все остальные переменные на схеме 4 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения. На схеме 4 применены следующие условия реакции:

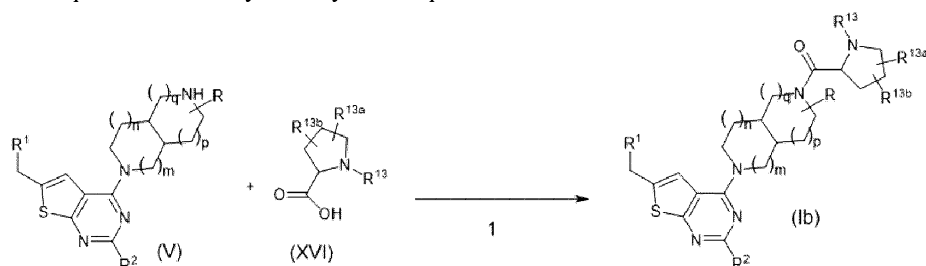


1: при подходящей температуре, например, комнатной температуре, в присутствии этоксида титана (IV), в подходящем растворителе, таком как THF, с последующим добавлением подходящих литийорганических реагентов (R^{4a1} -Li) или реагентов Гриньяра (R^{4a1} -Mg-галоген), которые либо являются коммерчески доступными, либо их можно получить посредством способов, известных специалисту в данной области техники, с получением соединения формулы (Ia-2).

Схема 5.

В целом соединения формулы (I), где все переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения, называемые в данном документе соединениями формулы (Ib), можно получать в соответствии со следующей схемой реакции 5. Все переменные на схеме 5 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

На схеме 5 применены следующие условия реакции:

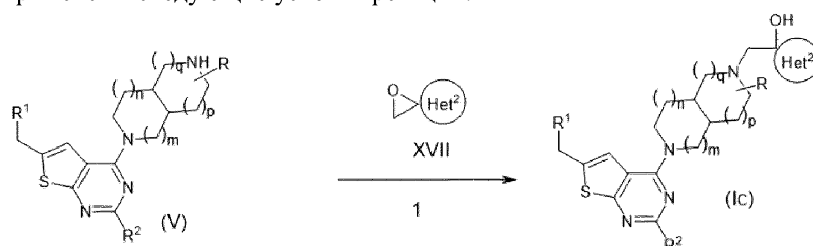


1: при подходящей температуре, например, комнатной температуре, в присутствии подходящего средства для кислотного сочетания, такого как, например, 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-бензотриазолийгексафторфосфат(1-)-3-оксид (HBTU), в подходящем растворителе, таком как N,N-диметилформамид (DMF); с подходящим основанием, таким как N-этил-N-(1-метилэтил)-2-пропанамин (DIPEA), с получением соединения формулы (Ib).

Схема 6.

В целом соединения формулы (Ic), где L^2 показан на схеме 6, и R^3 ограничен Het², можно получать в соответствии со следующей схемой реакции 6. Все остальные переменные на схеме 6 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

На схеме 6 применены следующие условия реакции:

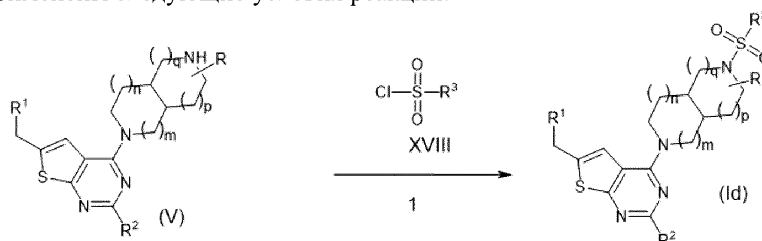


1: при подходящей температуре, например 65°C, в присутствии подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, метанол.

Схема 7.

В целом соединения формулы (Id), где L^2 показан на схеме 7 и где все переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения, можно получать в соответствии со следующей схемой реакции 7.

На схеме 7 применены следующие условия реакции:

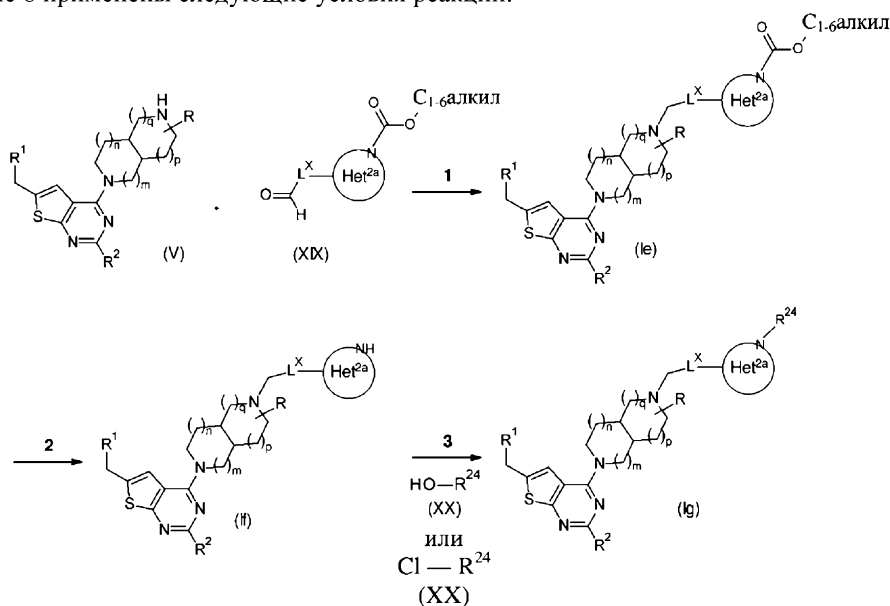


1: при подходящей температуре, например, комнатной температуре, в присутствии подходящего основания, такого как, например, карбонат калия, в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил.

Схема 8.

В целом соединения формулы (Ie), (If) и (Ig), где R^3 ограничен Het^{2a} , необязательно замещенным неароматическим гетероциклилом, содержащим атом азота, можно получать в соответствии со следующей схемой реакции 8. На схеме 8 R^{24} определен как представляющий собой $-C(=O)C_{1-6}$ алкил, $-C(=O)-O-C_{1-6}$ алкил, $-C(=O)-C_{3-6}$ циклоалкил, $-C(=O)-Ar^2$, $-C(=O)-Het^3$, $-C(=O)-Het^4$. L^X представляет собой связь или $-CHR^{5a}-$, где R^{5a} представляет собой H или C_{1-4} алкил. Все остальные переменные на схеме 8 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

На схеме 8 применены следующие условия реакции:



Фармакология.

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

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

циированные с MLL-PTD, виды лейкоза с амплификацией MLL, виды MLL-положительного лейкоза, виды лейкоза, характеризующиеся профилями экспрессии генов HOX/MEIS1 и т.д.

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

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

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

Также настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I), его таутомера или стереоизомерной формы, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением для изготовления лекарственного препарата для лечения, предупреждения, уменьшения интенсивности, контроля или снижения риска развития нарушений, ассоциированных с взаимодействием менина с белками MLL и онкогенных белков слияния на основе MLL, у млекопитающего, в том числе человека, лечение или предупреждение которых зависит от блокирования взаимодействия менина с белками MLL и онкогенными белками на основе MLL или облегчается им.

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

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

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

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

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

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

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

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

Специалисты в области лечения таких заболеваний смогут определить эффективное терапевтическое суточное количество из результатов испытаний, представленных ниже в данном документе. Эффективное суточное терапевтическое количество будет составлять от приблизительно 0,005 до 100 мг/кг, в частности от 0,005 до 50 мг/кг, в частности от 0,01 до 50 мг/кг веса тела, более конкретно от 0,01 до 25 мг/кг веса тела, предпочтительно от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг, более предпочтительно от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, еще более предпочтительно от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг, наиболее предпочтительно от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг веса тела. Конкретное эффективное суточное терапевтическое количество может составлять 1 мг/кг веса тела, 2 мг/кг веса тела, 4 мг/кг веса тела или 8 мг/кг веса

тела. Количество соединения в соответствии с настоящим изобретением, также называемого в данном документе как активный ингредиент, которое необходимо для достижения терапевтического эффекта, может изменяться в каждом конкретном случае, например, для определенного соединения, пути введения, возраста и состояния реципиента, а также конкретного нарушения или заболевания, подлежащего лечению. Способ лечения может также включать введение активного ингредиента согласно схеме от одного до четырех введений в сутки. В данных способах лечения соединения в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно составляют перед введением. Как описано в данном документе ниже, подходящие фармацевтические составы получают с помощью известных процедур с применением хорошо известных и общедоступных ингредиентов.

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

Хотя активный ингредиент можно вводить отдельно, предпочтительно, если он представлен в виде фармацевтической композиции. Следовательно, в настоящем изобретении дополнительно предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с настоящим изобретением вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Носитель или разбавитель должны быть "приемлемыми" с точки зрения совместимости с остальными ингредиентами композиции и не должны являться вредными для получающих их пациентов.

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

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

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

Соединения по настоящему изобретению можно применять для системного введения, такого как пероральное, чрескожное или парентеральное введение; или для местного введения, как, например, с помощью ингаляции, назального спрея, глазных капель или с помощью крема, геля, шампуня или т.п.

Соединения предпочтительно вводят перорально. Точная доза и частота введения зависят от конкретного применяемого соединения формулы (I), конкретного состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, подлежащего лечению, возраста, массы, пола, степени тяжести нарушения и общего физического состояния конкретного пациента, а также от другого медикаментозного лечения, которое индивидуум может получать, что хорошо известно специалистам в данной области. Более того, очевидно, что указанное эффективное суточное количество может быть снижено или увеличено в зависимости от реакции подвергаемого лечению субъекта и/или в зависимости от оценки врача, назначающего соединения по настоящему изобретению.

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

Следовательно, вариант осуществления настоящего изобретения относится к продукту, содержащему в качестве первого активного ингредиента соединение в соответствии с настоящим изобретением, а в качестве дополнительного активного ингредиента - одно или несколько противораковых средств, в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении пациентов, страдающих раком.

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

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

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение.

Примеры

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

Далее в данном документе термины

"AcN" или "ACN" означает ацетонитрил;

"DCM" означает дихлорметан;

"DIEA" или "DIPEA" означает N,N-диизопропилэтиламин;

"ч" означает час(ы);

"мин" означает мину(т)у(ы);

"DMF" означает диметилформамид;

"DSC" означает дифференциальную сканирующую калориметрию;

"Et₃N" или "TEA" означает триэтиламин;

"EtOAc" или "EA" означает этилацетат;
 "Et₂O" означает диэтиловый эфир;
 "EtOH" означает этанол;
 "FA" означает муравьиную кислоту;
 "HOBt" или "HOBT" означает 1-гидрокси-1H-бензотриазол;
 "HPLC" означает высокоэффективную жидкостную хроматографию;
 "prep-HPLC" означает препаративную HPLC;
 "prep-TLC" означает препаративную тонкослойную хроматографию;
 "IPA", или "iPrOH", или "PrOH" означает изопропиловый спирт;
 "IBX" означает 2-йодоксibenзойную кислоту;
 "LC/MS" или "LC-MS" означает жидкостную хроматографию/масс-спектрометрию;
 "MeOH" означает метанол;
 "ЯМР" означает ядерный магнитный резонанс;
 "к. т." означает комнатную температуру;
 "SFC" означает сверхкритическую флюидную хроматографию;
 "Т. пл." или "т. пл." означает точку плавления;
 "OR" означает оптическое вращение;
 "iPrNH₂" означает изопропиламин;
 "THF" означает тетрагидрофуран;
 "EDCI" означает моногидрохлорид N'-этилкарбонимидоил)-N,N-диметил-1,3-пропандиамина;
 "BOC" или "boc" означает трет-бутилоксикарбонил;
 "DEA" означает диэтиламин;
 "OCE" означает дихлорэтан;
 "NaBH(OAc)₃" означает триацетоксидоборгидрид натрия;
 "пром. соед." означает промежуточное соединение;
 "DBU" означает 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундекан-7;
 "HBTU" означает 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-бензотриазолийгексафторфосфат(1-)-3-оксид;
 "TBAF" означает фторид тетрабутиламмония;
 "TFA" означает трифторуксусную кислоту;
 "PE" означает петролейный эфир;
 "мин" означает минуту(минуты);
 "Pd(dppf)Cl₂" означает [1,1'-бис(дифенилфосфино-κP)ферроцен]дихлорпалладий;
 "PE" означает петролейный эфир;
 "LAN" означает алюмогидрид лития;
 "об./об." означает отношение объема к объему.

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

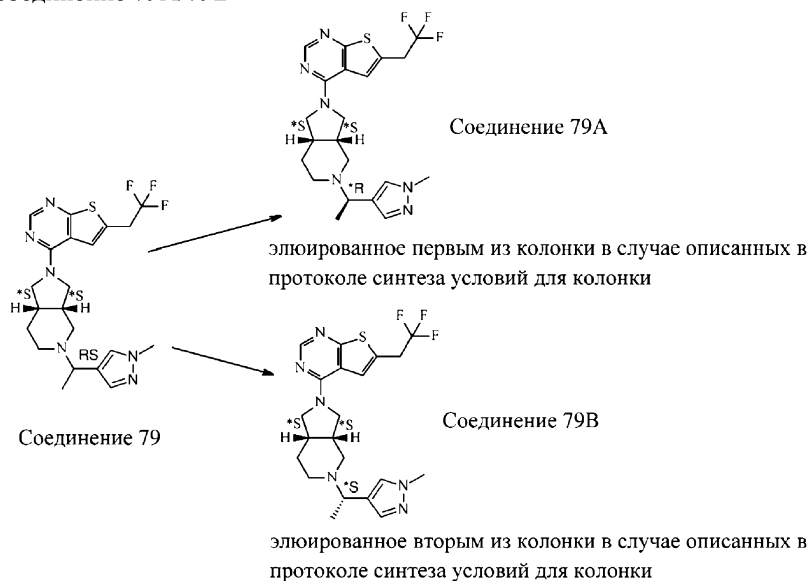
Если стереоцентр обозначается "RS", то это означает, что получали рацемическую смесь при указанном центре, если не указано иное.

Стереохимическую конфигурацию для центров в некоторых соединениях можно обозначать "R" или "S", если смесь(и) разделяли; для некоторых соединений стереохимическая конфигурация при указанных центрах была обозначена как "*R" (элюированное первым из колонки в случае описанных в протоколе синтеза условий для колонки и если присутствует только один стереоцентр) или "*S" (элюированное вторым из колонки в случае описанных в протоколе синтеза условий для колонки и если присутствует только один стереоцентр), если абсолютная стереохимия не определена (даже если связи нарисованы стереоспецифично), хотя соединение само по себе было выделено в виде одного стереоизомера и является энантиомерно чистым.

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

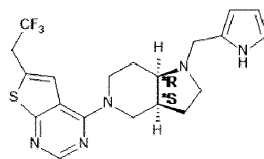
Аналогичным образом, стереохимическая конфигурация при указанных центрах также была обозначена "*R" или "*S", если присутствует один стереоцентр в комбинации с 2 смежными хиральными мостиковыми атомами в конденсированном гетероцикле L¹, и если абсолютная стереохимия одного стереоцентра не определена (даже если связи нарисованы стереоспецифично), но он является энантиомерно чистым.

Например, соединение 79A/79B

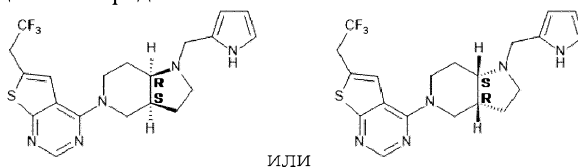


В случае стереохимии 2 смежных хиральных мостиковых атомов в конденсированном гетероцикле L^1 она известна только относительно друг друга, а не абсолютно для каждого центра, стереохимическая конфигурация двух стереоцентров указана с помощью * (например, *R или *S). Даже если связи нарисованы стереоспецифично *R и *S указывают, что конфигурация первого стереоцентра известна только относительно второго стереоцентра в конденсированном гетероцикле L^1 , хотя соединение само по себе было выделено в виде одного стереоизомера.

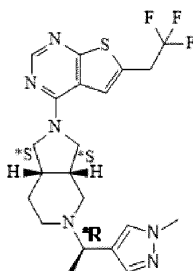
Например, для соединения 85



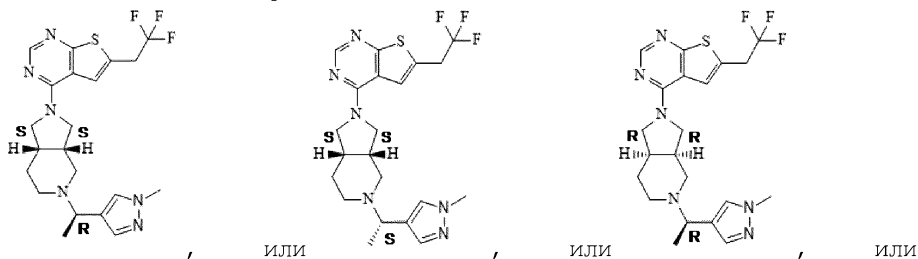
это означает, что соединение представляет собой

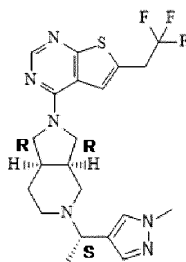


Например, для соединения 79A



это означает, что соединение представляет собой





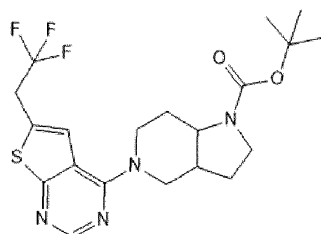
Абзацы выше про стереохимические конфигурации также применимы к промежуточным соединениям.

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

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

А. Получение промежуточных соединений.

Получение промежуточного соединения 1.

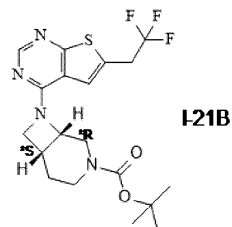
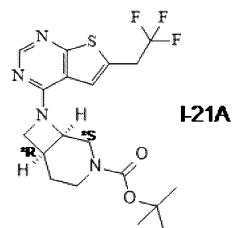


В герметизированной пробирке трет-бутилоктагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилат (3 г, 13,3 ммоль) в виде смеси цис-изомеров (CAS[848410-13-9]), полученной как описано в Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2005,15(4), 977-982; 4-хлор-6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидин (CAS[1628317-85-0]) (3,5 г, 13,9 ммоль), полученный как описано в Journal of Medicinal Chemistry (2016), 59(3), 892-913; DIEA (6,9 мл, 39,8 ммоль) в iPrOH (60 мл) нагревали при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к. т., выливали в ледяную воду, затем добавляли EtOAc и экстрагировали с помощью EtOAc (×2). Органический слой отделяли, промывали водой, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением 9 г остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 40 мкм, 120 г, подвижная фаза: 70% гептана, 30% EtOAc). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 5 г (выход 85%) трет-бутил-5-(6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)октагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилата (I-1) в виде смеси цис-изомеров.

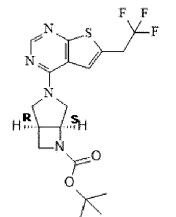
Промежуточное соединение, приведенное в таблице ниже, получали с применением способа, аналогичного описанному для получения I-1, начиная с указанного исходного вещества.

Номер промежуточного соединения	Структура
Промежуточное соединение 2 (из CAS[1628317-85-0] и CAS[885277-81-6], коммерчески доступных)	
Промежуточное соединение 20 (из CAS[185693-02-1])	

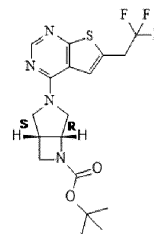
Промежуточное соединение
21A и промежуточное
соединение 21B (из *цис*-3-*вос*-
3,7-
диазабицикло[4.2.0]октана,
CAS [1250993-51-1]) в
относительной конфигурации



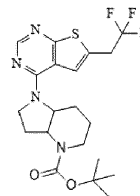
Промежуточное соединение
23 (из (1*R*,5*S*)-6-*вос*-3,6-
диазабицикло[3.2.0]гептана,
CAS [799279-81-5])



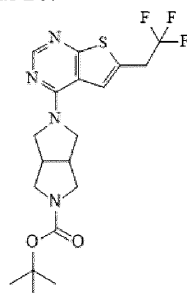
Промежуточное соединение
24 (из (1*S*,5*R*)-6-*вос*-3,6-
диазабицикло[3.2.0]гептана,
CAS [799279-81-5])



Промежуточное соединение
25 (из 5-*Вос*-
октагидропирроло[3,2-
b]пиридина, CAS [1277168-52-
1])



Получение промежуточного соединения 26.



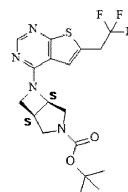
трет-Бутилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат (3 г, 13,3 ммоль), (CAS[141449-85-6]), 4-хлор-6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-*d*]пиримидин (CAS[1628317-85-0]) (3,5 г, 13,9 ммоль) (полученный как описано в Journal of Medicinal Chemistry (2016), 59(3), 892-913); DIEA (2 мл, 11,9 ммоль) в ACN (10 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к. т., выливали в ледяную воду, затем добавляли EtOAc и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (1,83 г) кристаллизовали из Et₂O, осадок фильтровали и высушивали с получением 1,6 г промежуточного соединения 26.

Промежуточное соединение, приведенное в таблице ниже, получали с применением способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 26, начиная с указанных исходных веществ.

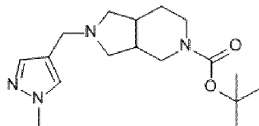
Номер промежуточного
соединения

Структура

Промежуточное соединение
27 (из (1S, 5S)-3-Вос-3,6-
диазабицикло[3.2.0]гептана
(CAS [956276-42-9]))

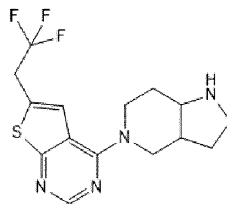


Получение промежуточного соединения 28.



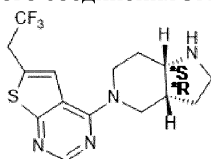
В потоке N_2 раствор 5-Вос-октагидропирроло[3,4-с]пиридина (CAS[351370-99-5]) (339 мг; 1,5 ммоль) и 1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида (CAS[25016-11-9]) (150 мг; 1,4 ммоль) в DCE (5 мл) перемешивали при к. т. Через 10 мин. добавляли $NaBH(OAc)_3$ (867 мг; 4,1 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь выливали в ледяную воду, повышали ее основность с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$ и добавляли DCM. Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (500 мг) очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: силикагель с частицами неправильной формы, 12 г, подвижная фаза: градиент от 100% петролейного эфира, 0% EtOAc до 0% петролейного эфира, 100% EtOAc, затем от 100% EtOAc, 0% MeOH до 90% EtOAc, 10% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 230 мг (27%) промежуточного соединения 28.

Получение промежуточного соединения 3.



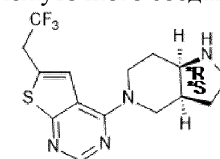
При 0°C 4 н. раствор HCl в диоксане (25 мл, 113 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 1 (5 г; 11,3 ммоль) в ACN (40 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали, затем выливали в ледяную воду, повышали основность с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$ и продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой собирали, промывали соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением 3 г (выход 78%) промежуточного соединения 3.

Получение промежуточного соединения 3А и промежуточного соединения 3В.



3А

и

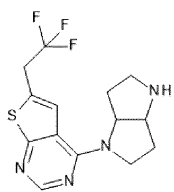
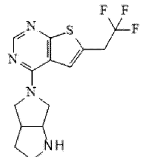
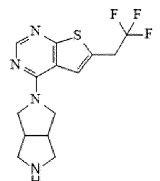
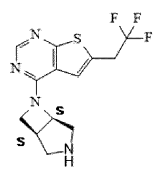
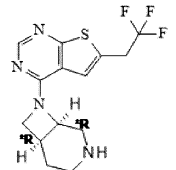
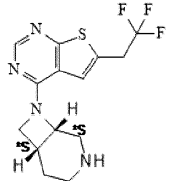
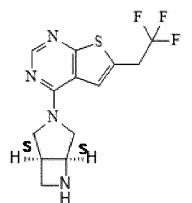
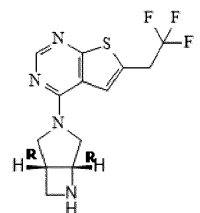


3В

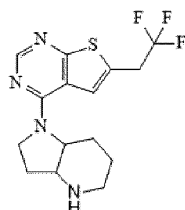
При 0°C 4 н. раствор HCl в диоксане (38,5 мл, 154 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 1 (6,81 г; 15,4 ммоль) в ACN (50 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали, а затем выливали в ледяную воду, повышали основность с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$ и продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой собирали, промывали соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением 3,1 г (выход 59%) промежуточного соединения 3 (в виде желтого масла).

Водный слой насыщали с помощью $NaHCO_3$, затем экстрагировали с помощью DCM (3 раза), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением дополнительной партии 2,2 г (выход 41%) промежуточного соединения 3 (в виде желтого масла). Две партии подвергали хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 78% CO_2 , 22% MeOH (0,50% $iPrNH_2$)). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 2,15 г (выход 42%) промежуточного соединения 3А и 2,23 г (выход 42%) промежуточного соединения 3В.

Промежуточные соединения, приведенные в таблице ниже, получали с применением способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 3, начиная с указанных исходных веществ.

Номер промежуточного соединения	Структура
Промежуточное соединение 4 (из промежуточного соединения 2)	
Промежуточное соединение 29 (из промежуточного соединения 20)	
Промежуточное соединение 30 (из промежуточного соединения 26)	
Промежуточное соединение 31 (из промежуточного соединения 27)	
Промежуточное соединение 32 (из промежуточного соединения 21A)	
Промежуточное соединение 33 (из промежуточного соединения 21B)	
Промежуточное соединение 34 (из промежуточного соединения 23)	
Промежуточное соединение 35 (из промежуточного соединения 24)	

Получение промежуточного соединения 36.



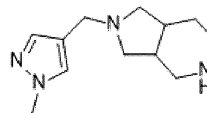
При 0°C 4 н. раствор HCl в диоксане (10 мл, 40 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежу-

точного соединения 25 (530 мг; 1,2 ммоль) в DCM (2 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали с получением 500 мг промежуточного соединения 36.

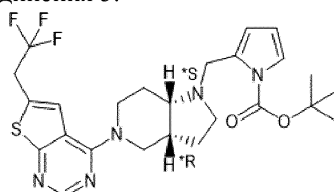
Промежуточное соединение, приведенное в таблице ниже, получали с применением способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 36, начиная с указанных исходных веществ.

Номер промежуточного
соединения
Промежуточное
соединение 37 (из
промежуточного соединения
28)

Структура

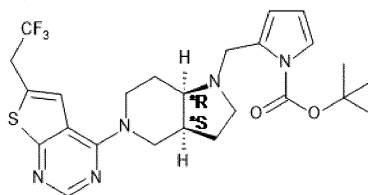


Получение промежуточного соединения 5.



Промежуточное соединение 3A (100 мг, 0,29 ммоль), трет-бутил-2-(хлорметил)-1H-пиррол-1-карбоксилат (CAS[1420899-93-9], полученный как описано в Chemical Communications 2015, 51(18), 3842-3845) (95 мг, 0,44 ммоль) и K₂CO₃ (121 мг, 0,88 ммоль) в ACN (8 мл) перемешивали при к. т. в течение 48 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением остатка (0,15 г). Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г, подвижная фаза: 98% DCM, 2% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 40 мг (выход 26%) промежуточного соединения 5.

Получение промежуточного соединения 45.

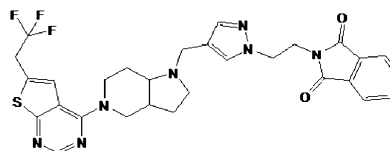


В потоке N₂ промежуточное соединение 3B (300 мг; 0,9 ммоль) и N-вос-пиррол-2-карбоксальдегид (CAS[161282-57-1]) (206 мг; 1,0 ммоль) в DCM (12 мл) перемешивали при к. т. Через 4 ч смесь охлаждали до 5°C и добавляли NaBH(OAc)₃ (372 мг; 1,7 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Смесь выливали в ледяную воду, добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ и DCM. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (500 мг) очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: силикагель с частицами неправильной формы, 24 г, подвижная фаза: 0,1% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 140 мг промежуточного соединения 45.

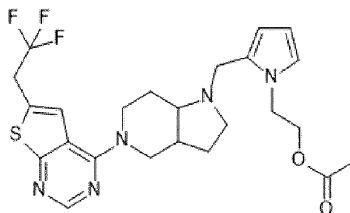
Промежуточное соединение, приведенное в таблице ниже, получали с применением способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 45, начиная с указанных исходных веществ.

Номер промежуточного
соединения
Промежуточное соединение
38 (из промежуточного
соединения 3 и 1H-пиразол-
4-карбоксальдегида, 1-[2-
(1,3-дигидро-1,3-диоксо-
2H-изоиндол-2-ил)этил]
(CAS [1899833-28-3])

Структура



Получение промежуточного соединения 39.



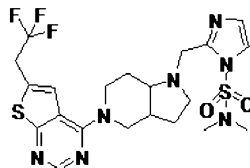
В потоке азота 2-(2-формил-1H-пиррол-1-ил)этилацетат (274 мг, 1,35 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 3 (500 мг, 1,23 ммоль) в сухом DCM (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (520 мг, 2,45 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и смесь разделяли. Водный слой дважды экстрагировали с помощью DCM.

Органические слои объединяли, затем промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 и выпаривали с получением 250 мг (выход 67%) промежуточного соединения 39.

Промежуточное соединение, приведенное в таблице ниже, получали с применением способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 39, начиная с указанных исходных веществ.

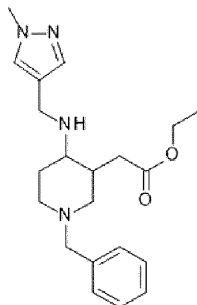
Номер промежуточного соединения	Структура
Промежуточное соединение 40 (из промежуточного соединения 3В)	

Получение промежуточного соединения 41.



2-(Хлорметил)-N,N-диметил-1H-имидазол-1-сульфонамид (CAS[935862-81-0]) (67 мг, 0,51 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 3 (300 мг, 0,9 ммоль) и K_2CO_3 (363 мг, 2,6 ммоль) в ACN (10 мл). Раствор нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (500 мг) очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 24 г, подвижная фаза: 0,1% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 250 мг промежуточного соединения 41.

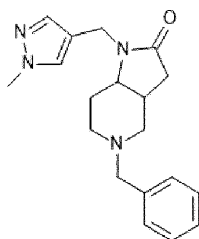
Получение промежуточного соединения 42.



В потоке N_2 раствор сложного этилового эфира (1-бензил-4-оксопиперидин-3-ил)уксусной кислоты (CAS[6947-75-7]) (3,7 г; 10 ммоль) и (1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанамина (CAS[400877-05-6]) (1,4 г; 12 ммоль) и уксусной кислоты (300 мг; 5 ммоль) в DCE (70 мл) перемешивали при к. т. Через 30 мин. добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (10,6 г; 50 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь выливали в ледяную воду и повышали основность с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 (pH=8). Добавляли DCM и органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (5 г) очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 80 г, подвижная фаза: градиент от 100% DCM, 0% MeOH до 75% DCM, 25% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния и высушивали с получением 3,34 г (выход 90%)

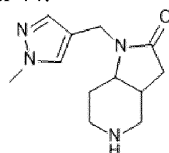
промежуточного соединения 42.

Получение промежуточного соединения 43.



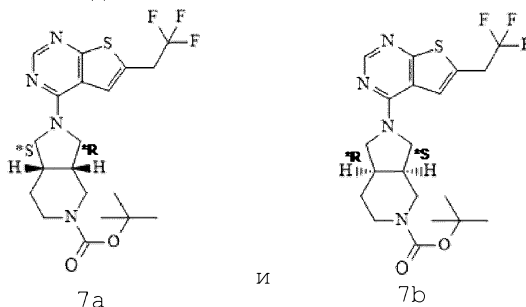
В потоке N_2 NaH (1,1 г; 27 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 42 (3,34 г; 9 ммоль) в THF (100 мл) при к. т. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. Смесь выливали в ледяную воду, добавляли раствор NH_4Cl и EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (3,5 г) очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы 80 г, подвижная фаза: градиент от 100% DCM, 0% MeOH до 85% DCM, 15% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния и высушивали с получением 2,37 г (выход 81%) промежуточного соединения 43.

Получение промежуточного соединения 44.



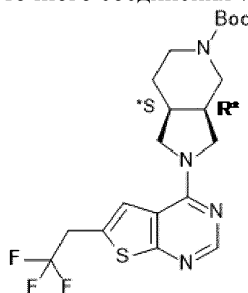
Смесь промежуточного соединения 43 (2,37 г; 7,3 ммоль) в MeOH (50 мл) гидрогенизировали при 20°C (50 фунтов/кв. дюйм) с помощью палладия на активированном угле (2 г; 1,9 ммоль). После поглощения водорода (1 экв.) катализатор отфильтровывали и фильтрат выпаривали с получением 1,5 г (выход 88%) промежуточного соединения 44.

Получение промежуточного соединения 7a и 7b.



(3aR,7aS)-Октагидропирроло[3,4-с]пиримидин-5-карбоксилат в виде смеси цис-изомеров (CAS[1257389-94-8]) (5,1 г; 22,5 ммоль); 4-хлор-6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидин (CAS[1628317-85-0]) (5,2 г, 20,5 ммоль), DIEA (10,7 мл, 61,5 ммоль) в iPrOH (150 мл) нагревали при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к. т., затем концентрировали. Остаток выливали в ледяную воду, затем добавляли DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (10,64 г) очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 40 мкм, 220 г, подвижная фаза: 60% гептана, 35% EtOAc). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния. Полученный в результате осадок (7,3 г) разделяли посредством хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 76% CO_2 , 24% i-PrOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 3,54 г энантиомера, представляющего собой промежуточное соединение 7A, и 3,71 г энантиомера, представляющего собой промежуточное соединение 7B.

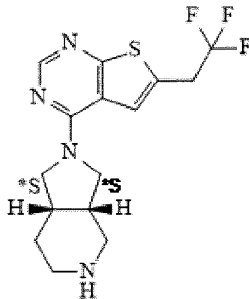
Альтернативное получение промежуточного соединения 7A.



К раствору 4-хлор-6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидина (4,00 г, 15,0 ммоль) в ⁱPrOH (30 мл) добавляли трет-бутилоктагидро-5H-пирроло[3,4-c]-пиридин-5-карбоксилат (3,90 г, 17,3 ммоль) и DIPEA (6,20 г, 48,0 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч растворитель удаляли с получением неочищенного продукта. Вещество очищали посредством флэш-хроматографии. Полученную смесь разделяли посредством SFC: колонка SFC80 (Waters) (AD 2,5×25 см, 10 мкм); подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: IPA/ACN/DEA=80/20/0,2, градиент А:В=65/35, удерживание; расход 70 мл/мин.; температура колонки 25°C; многократный ввод; противодавление 100 бар. Необходимые фракции объединяли и растворитель выпаривали.

Выход: 3,00 г промежуточного соединения 7А (6,78 ммоль; выход 42,8%).

Получение промежуточного соединения 8.



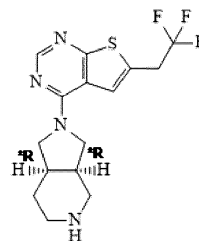
При 0°C 4 н. раствор HCl в диоксане (18,6 мл, 74,6 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 7А (3,3 г; 7,4 ммоль) в DCM (25 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Смесь концентрировали, затем выливали в ледяную воду, повышали основность с помощью насыщенного 3 н. раствора NaOH и продукт экстрагировали с помощью DCM. Органический слой собирали, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (3,2 г) очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 40 мкм, 40 г, подвижная фаза: 90% DCM, 10% MeOH (+10% NH₄OH)). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 2,17 г (выход 85%) промежуточного соединения 8.

Промежуточное соединение, приведенное в таблице ниже, получали с применением способа, аналогичного описанному для получения соединения 8, начиная с указанных исходных веществ.

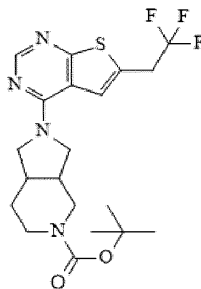
Номер промежуточного
соединения

Структура

Промежуточное соединение 9
(из промежуточного соединения
7b)

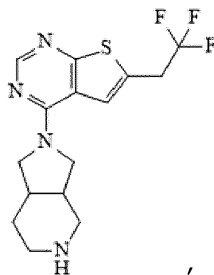


Получение промежуточного соединения 10.



5-Вос-октагидропирроло[3,4-c]пиридин (CAS[351370-99-5]) (1,2 г; 5,4 ммоль); 4-хлор-6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидин (CAS[1628317-85-0]) (1,3 г, 5, ммоль), DIEA (2,7 мл, 15,2 ммоль) в ⁱPrOH (20 мл) нагревали при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к. т., затем концентрировали. Остаток (2,5 г) очищали посредством хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: градиент от 100% петролейного эфира, 0% EtOAc до 10% петролейного эфира, 90% EtOAc). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 200 мг промежуточного соединения 10 и 600 мг фракции промежуточного соединения 10 с примесями (не чистой).

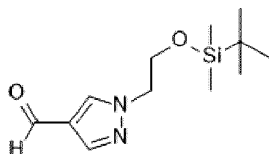
Получение промежуточного соединения 11.



соль HCl.

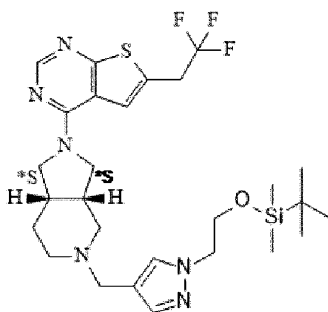
При 0°C 4 н. раствор HCl в диоксане (8 мл, 32 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 10 (600 мг; 1,4 ммоль) в DCM (1 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. Смесь выпаривали до сухого состояния с получением 720 мг промежуточного соединения 11 в виде соли HCl.

Получение промежуточного соединения 12.



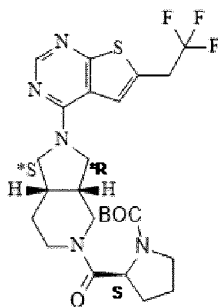
2-Бромэтокситрет-бутилдиметилсилан (CAS[86864-60-0]) (2,4 мл; 11,4 ммоль) добавляли к раствору 1H-пиразол-4-карбальдегида (CAS[35344-95-7]) (910 мг; 9,5 ммоль) и K₂CO₃ (1,6 г; 11,4 ммоль) в ACN (18 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разделяли между насыщенным раствором NaHCO₃ и EtOAc. Органический слой разделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 40 мкм, 120 г, подвижная фаза: градиент от 100% DCM, 0% MeOH до 95% DCM, 5% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 1,6 г (65%) промежуточного соединения 12.

Получение промежуточного соединения 13.



В потоке N₂ раствор промежуточного соединения 8 (112 мг; 0,3 ммоль) и промежуточного соединения 12 (100 мг; 0,4 ммоль) в THF (5 мл) перемешивали при к. т. Через 3 ч добавляли NaBH(OAc)₃ (139 мг; 0,7 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь выливали в ледяную воду, повышали ее основность с помощью 3 н. раствора NaOH и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (170 г) очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: силикагель с частицами неправильной формы, 12 г, подвижная фаза: градиент от 0,1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH до 0,1% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 71 мг промежуточного соединения 13.

Получение промежуточного соединения 16.



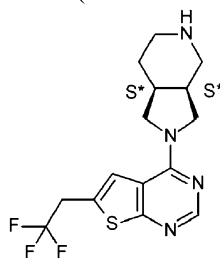
В потоке N₂ при 10°C HBTU (101 мг; 0,3 ммоль) добавляли к раствору Boc-L-пролин (CAS[15761-39-4]) (57 мг; 0,3 ммоль) и DIEA (0,2 мл; 1,3 ммоль) в DMF (3 мл). Раствор перемешивали при 10°C в

течение 30 мин, затем добавляли промежуточное соединение 8 (100 мг; 0,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 ч. Раствор выливали в охлажденную воду, добавляли 10% раствор K_2CO_3 и EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением 114 мг промежуточного соединения 16. Промежуточное соединение применяли без какой-либо очистки для следующей стадии.

Промежуточные соединения, приведенные в таблице ниже, получали с применением способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 16, начиная с указанных исходных веществ.

Номер промежуточного соединения	Структура
Промежуточное соединение 17 (из промежуточного соединения 8 и (S)-5-бос-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновой кислоты (CAS [1129634-44-1]))	
Промежуточное соединение 18 (из промежуточного соединения 9 и (S)-5-бос-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновой кислоты (CAS [1129634-44-1]))	
Промежуточное соединение 19 (из промежуточного соединения 9 и бос-L-пролина (CAS [15761-39-4]))	

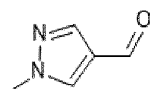
Получение промежуточного соединения 47 (соли TFA и промежуточного соединения 8).



Соль TFA

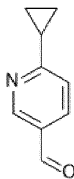
К раствору промежуточного соединения 7A (3,00 г, 6,78 ммоль) в CH_3OH (100 мл) добавляли TFA (10 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи растворитель удаляли с получением промежуточного соединения 47 (2,70 г, 4,26 ммоль, соль TFA), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение промежуточного соединения 48.



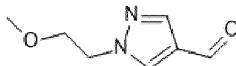
К раствору 1H-пиразол-4-карбальдегида (1,00 г, 10,4 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли йодметан (1,48 г, 10,4 ммоль) и Cs_2CO_3 (10 г, 31,2 ммоль). После перемешивания при 60°C в течение ночи к реакционной смеси добавляли воду (20 мл) и ее экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл×3). Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением промежуточного соединения 48 (1,00 г, выход 87%).

Получение промежуточного соединения 49.



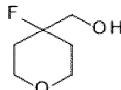
К раствору 6-бромникотинальдегида (500 мг, 2,70 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли циклопропилбороновую кислоту (258 мг, 8,10 ммоль), Cs_2CO_3 (2,616 г, 8,10 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (50 мг, 10%). Смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. Затем смесь разбавляли с помощью H_2O и дважды экстрагировали с помощью ЕА. Объединенные экстракты концентрировали под вакуумом и очищали с помощью ргеп-TLC с получением промежуточного соединения 49 (300 мг, выход 75,2%).

Получение промежуточного соединения 50.



К раствору 1Н-пиразол-4-карбальдегида (500 мг, 5,20 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (713 мг, 5,2 ммоль) и Cs_2CO_3 (3,40 г, 10,4 ммоль). После перемешивания при 60°C в течение ночи к смеси добавляли воду (20 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл×3). Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением промежуточного соединения 50 (520 мг, выход 65%).

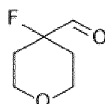
Получение промежуточного соединения 51.



К смеси метил-4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксилата (840 мг, 5,18 ммоль) в THF (20 мл) добавляли ЛАН (394 мг, 10,36 ммоль) в атмосфере N_2 при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Осторожно добавляли 10 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl . Смесь фильтровали и экстрагировали с помощью ЕА (10 мл×2). Объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением промежуточного соединения 51 ((4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол) (550 мг, 4,10 ммоль, выход 80%) в виде масла, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

^1H ЯМР CD_3OD (400 МГц) δ 3,81-3,85 (m, 2H), 3,70-3,76 (m, 2H), 3,64 (s, 1H), 3,59 (s, 1H), 1,67-1,90 (m, 4H).

Получение промежуточного соединения 52.

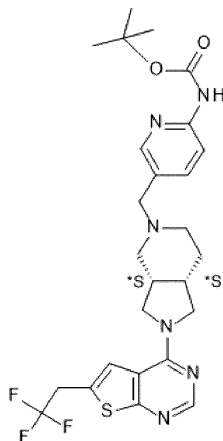


К смеси промежуточного соединения 51 (550 мг, 4,10 ммоль) в ацетоне (50 мл) добавляли IBX (4,59 г, 16,4 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Раствор концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент:ЕА:РЕ=10:1) с получением промежуточного соединения 52 (250 мг, 1,896 ммоль, выход 45%) в виде масла.

Получение промежуточного соединения 53.

См. таблицу для примера В10.

Получение промежуточного соединения 54.

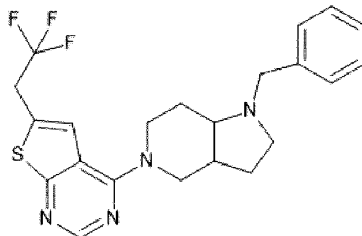


К смеси промежуточного соединения 47 (170 мг, 0,5 ммоль) и трет-бутил-(5-формилпиридин-2-ил)карбамата (166,5 мг, 0,75 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли изопропоксид титана(IV) (284 мг, 1 ммоль).

Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (212 мг, 1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Остаток разбавляли в воде (20 мл), экстрагировали с помощью DCM (30 мл×2), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением промежуточного соединения 54 (140 мг, 0,25 ммоль, выход 50%) в виде масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

В. Получение соединений.

Пример В1.



Получение соединения 1.

Последовательно добавляли бензилбромид (26,9 мг, 0,16 ммоль), а затем карбонат калия (59,3 мг, 0,43 ммоль) к раствору промежуточного соединения 3А (50 мг, 0,14 ммоль) в ACN (1 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Затем смесь объединяли с другим экспериментом в таких же количествах и выпаривали с получением желтого масла. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка C18 150×25 мм×5 мкм, подвижная фаза: градиент от 37% воды (0,05% об./об. гидроксида аммония) и 63% AcN до 7% воды (0,05% об./об. гидроксида аммония) и 93% AcN). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния. Затем остаток лиофилизировали с получением 30 мг соединения 1 (выход 24%) в виде желтого твердого вещества.

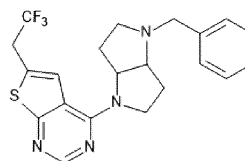
^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 8,43 (s, 1H), 7,42-7,27 (m, 6H), 3,97 (br d, $J=12,3$ Гц, 3H), 3,78 (br s, 2H), 3,63 (q, $J=10,2$ Гц, 2H), 3,41 (br s, 1H), 2,96 (br s, 1H), 2,79 (br s, 1H), 2,54 (br s, 1H), 2,22 (br s, 1H), 2,07-1,84 (m, 3H), 1,57-1,44 (m, 1H).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 1, начиная с соответствующих исходных веществ.

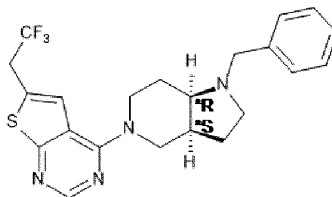
Номер соединения

Структура

Соединение 2 (из
промежуточного соединения
4)



Пример В2.

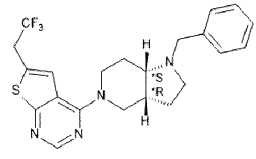
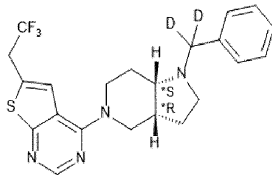
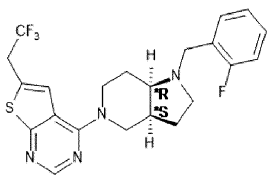
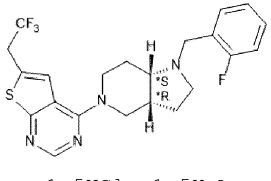


$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{S} \cdot 1,72\text{HCl} \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$

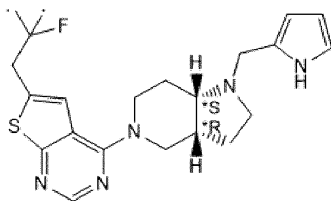
Получение соединения 3 и 3а.

Бензилбромид (0,14 мл, 1,2 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 3В (372 мг, 1,1 ммоль) и K_2CO_3 (450 мг, 3,26 ммоль) в ACN (8 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 300 г, подвижная фаза: градиент от 98% DCM, 2% MeOH (+10% NH_4OH) до 96% DCM, 4% MeOH (+10% NH_4OH)). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 315 мг (выход 67%) соединения 3. Соединение растворяли в 5 мл ацетона и 4 н. HCl в диоксане (2 экв., 0,36 мл, 1,45 ммоль) добавляли по каплям при 10°C. Добавляли Et_2O и через 30 мин. осадок фильтровали и высушивали с получением 185 мг (выход 33%) соединения 3 в виде соли HCl ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{S} \cdot 1,72\text{HCl} \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$). Исходный слой выпаривали до сухого состояния с получением остатка, основность которого повышали с помощью NH_4OH и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой разделяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением 100 мг (выход 21%) фракции соединения 3 в виде свободного основания (соединения 3А).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 3, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура
Соединение 4 в виде соли HCl (1,7 HCl. 1,1 H ₂ O) (из промежуточного соединения 3A) (Т. пл. = 128°C/по Кофлеру)	 1,7HCl. 1,1H ₂ O
Соединение 5 в виде соли HCl (из промежуточного соединения 3A)	 Соль HCl
Соединение 6 в виде соли HCl (из промежуточного соединения 3B) (Т. пл. = 140°C/по Кофлеру)	 Соль HCl
Соединение 7 в виде соли HCl (1,5 HCl. 1,5 H ₂ O) (из промежуточного соединения 3A) (Т. пл. = 135°C/по Кофлеру)	 1,5HCl. 1,5H ₂ O

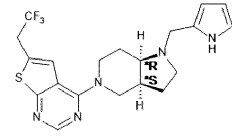
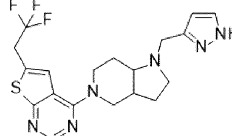
Пример В3.



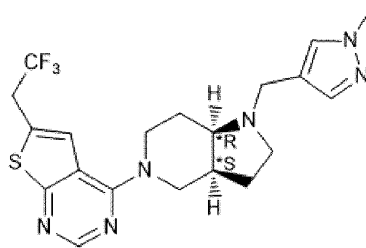
Получение соединения 8.

При 0°C 4 н. раствор HCl в диоксане (0,19 мл, 0,08 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 5 (40 мг, 0,08 ммоль) в диоксане (2 мл) и перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Затем добавляли дополнительное количество 4 н. раствора HCl в диоксане (0,95 мл, 0,04 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали. Затем остаток поглощали с помощью DCM, промывали раствором NaHCO₃ (10%) и органический слой декантировали, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 10 г, подвижная фаза: градиент от 0,1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH до 0,1% NH₄OH, 90% DCM, 10% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 25 мг (выход 77%) соединения 8.

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 8, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура
Соединение 85 (из промежуточного соединения 45)	
Соединение 84 (из промежуточного соединения 53)	

Пример В4.

2,6HCl·1,1H₂O

Получение соединения 9.

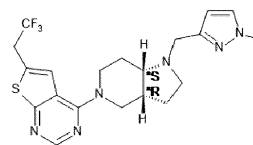
4-(Хлорметил)-1-метил-1H-пиразол (67 мг, 0,51 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 3В (135 мг, 0,39 ммоль) и K₂CO₃ (164 мг, 1,18 ммоль) в ACN (4 мл). Желтый раствор перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 40 г, подвижная фаза: 0,1% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 98 мг соединения 9. Соединение растворяли в ацетоне и превращали в соль хлористоводородной кислоты посредством обработки с помощью HCl, осадок фильтровали и твердое вещество высушивали с получением 64 мг (выход 29%) соединения 9 в виде соли HCl (2,6HCl·1,1H₂O).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11,00 (br s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,24-4,41 (m, 4H), 4,04-4,12 (m, 4H), 3,86 (s, 3H) 3,65-3,76 (m, 2H), 3,35-3,46 (m, 1H), 2,95-3,07 (m, 1H), 2,73-2,85 (m, 1H), 2,14-2,33 (m, 2H), 1,62-1,75 (m, 1H).

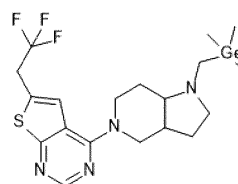
Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 9, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура
Соединение 10 (из промежуточного соединения 3В)	
Соединение 11 (из промежуточного соединения 3А)	
Соединение 12 в виде соли HCl (1,8HCl · 2,7H ₂ O) (из промежуточного соединения 3В)	
Соединение 12В в виде соли HCl (из промежуточного соединения 3А)	
Соединение 13 (из промежуточного соединения 3А)	

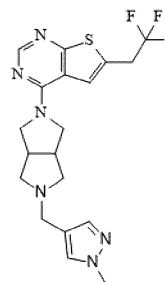
Соединение 14 в виде
соли HCl (из
промежуточного соединения
3А)



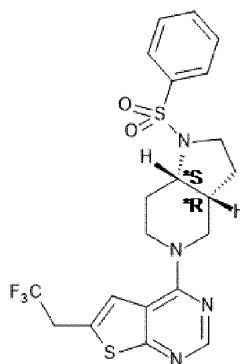
Соединение 15 в виде
масла (из промежуточного
соединения 3)



Соединение 18 (из
промежуточного соединения
30)



Пример В5.



0,6HCl·0,4H₂O

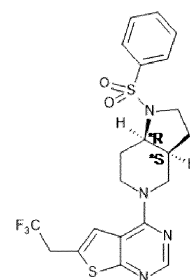
Получение соединения 16 Бензолсульфонилхлорид (45 мкл, 0,32 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 3А (0,1 г, 0,29 ммоль) и K₂CO₃ (120 мг, 0,88 ммоль) в ACN (3 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 40 г, подвижная фаза: 62% гептана, 3% MeOH (+10% NH₄OH), 35% EtOAc). Содержащие продукт фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 105 мг (выход 74%) соединения 16. Соединение растворяли в ацетоне и превращали в соль хлористоводородной кислоты посредством обработки с помощью HCl, осадок фильтровали и твердое вещество высушивали с получением 70 мг (выход 47%) соединения 16 в виде соли HCl (C₂₁H₂₁F₃N₄O₂S₂·0,6HCl·0,4H₂O) (Т. пл.=152°C/по Кофлеру).

Соединение, приведенное в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 16, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер соединения

Структура

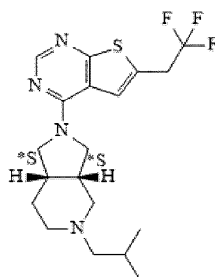
Соединение 17 в виде
соли HCl (0,9HCl · 0,3H₂O)
(из промежуточного
соединения 3, энантиомера
В)



0,9HCl · 0,3H₂O

Пример В6.

Получение соединения 36.



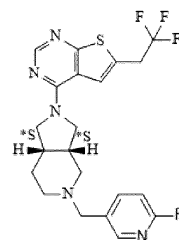
В потоке N_2 раствор промежуточного соединения 8 (250 мг; 0,7 ммоль) и изобутиральдегида (CAS[78-84-2]) (75 мкл; 0,82 ммоль) в THF (7 мл) перемешивали при к. т. Через 3 ч добавляли $NaBH(OAc)_3$ (290 мг; 1,4 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (280 мг) очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 12 г, подвижная фаза: 0,1% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 190 мг продукта, который лиофилизировали со смесью 20/80 ACN/вода с получением 137 мг (51%) соединения 36.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,31 (s, 1H), 7,68 (br s, 1H), 3,99-4,14 (m, 2H), 3,55-3,99 (m, 4H), 2,37-2,49 (m, 4H), 2,24-2,32 (m, 1H), 2,12 (br s, 1H), 2,02 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,63-1,84 (m, 2H), 1,49 (br s, 1H), 0,85 (d, $J=6$, 6 Гц, 6H).

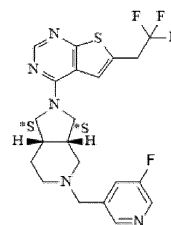
Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 36, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура
Соединение 45 (из промежуточного соединения 8)	
Соединение 71В (из промежуточного соединения 8)	
Соединение 67 (из промежуточного соединения 8)	
Соединение 69 (из промежуточного соединения 9) (точка плавления 109°C по Кофлеру)	

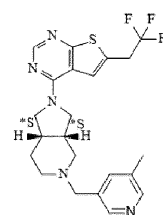
Соединение 37 (из промежуточного соединения 8)



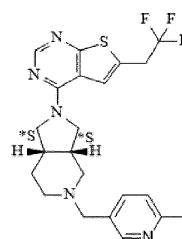
Соединение 38 (из промежуточного соединения 8)



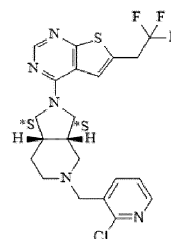
Соединение 39 (из промежуточного соединения 8)



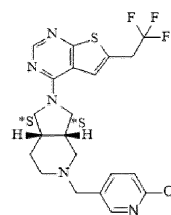
Соединение 40 (из промежуточного соединения 8)



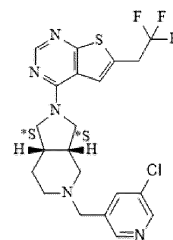
Соединение 41 (из промежуточного соединения 8)



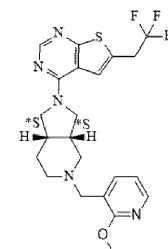
Соединение 42 (из промежуточного соединения 8)



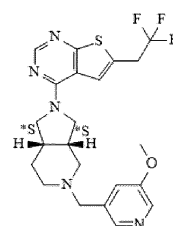
Соединение 43 (из промежуточного соединения 8)



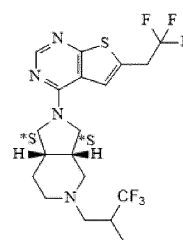
Соединение 44 (из промежуточного соединения 8)



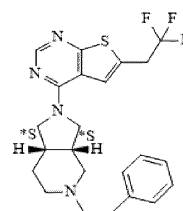
Соединение 46 (из промежуточного соединения 8)



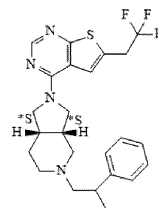
Соединение 47 (из промежуточного соединения 8)



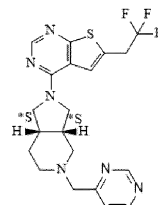
Соединение 48
(из промежуточного соединения 8)



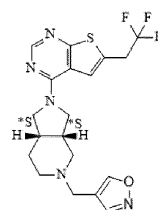
Соединение 49 (из промежуточного соединения 8)



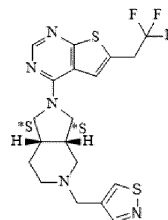
Соединение 50 (из промежуточного соединения 8)



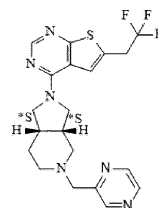
Соединение 51
(из промежуточного соединения 8)



Соединение 52
(из промежуточного соединения 8)

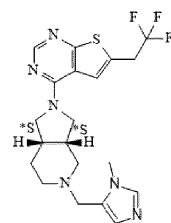


Соединение 53
(из промежуточного соединения 8)



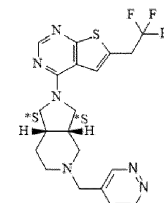
Соединение 54

(из промежуточного соединения 8)



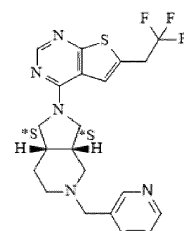
Соединение 55

(из промежуточного соединения 8)



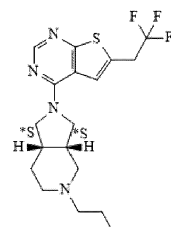
Соединение 56

(из промежуточного соединения 8)



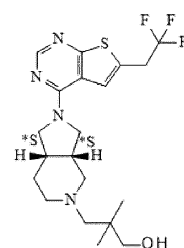
Соединение 57

(из промежуточного соединения 8)

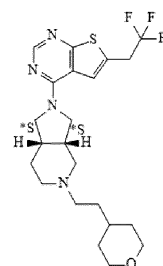


Соединение 58

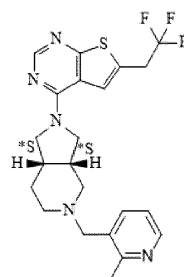
(из промежуточного соединения 8)



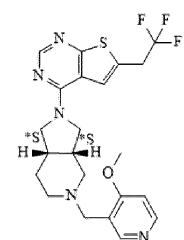
Соединение 59
(из промежуточного соединения 8)



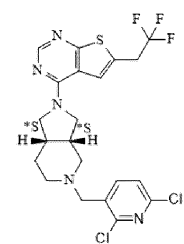
Соединение 60
(из промежуточного соединения 8)



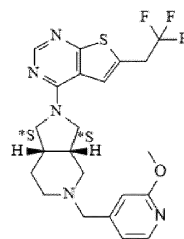
Соединение 61
(из промежуточного соединения 8)



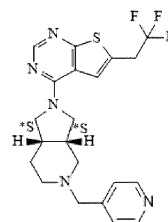
Соединение 62
(из промежуточного соединения 8)



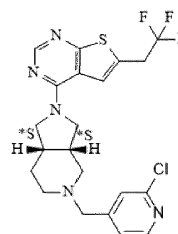
Соединение 63
(из промежуточного соединения 8)



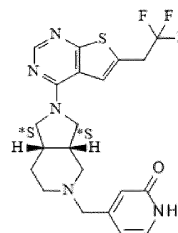
Соединение 64
(из промежуточного соединения 8)



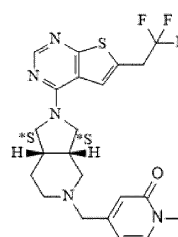
Соединение 65
(из промежуточного соединения 8)



Соединение 66
(из промежуточного соединения 8)

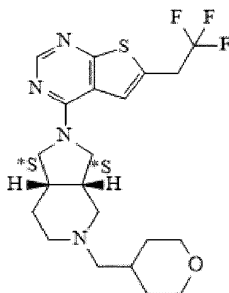


Соединение 68
(из промежуточного соединения 8)



Пример В7.

Получение соединения 70.

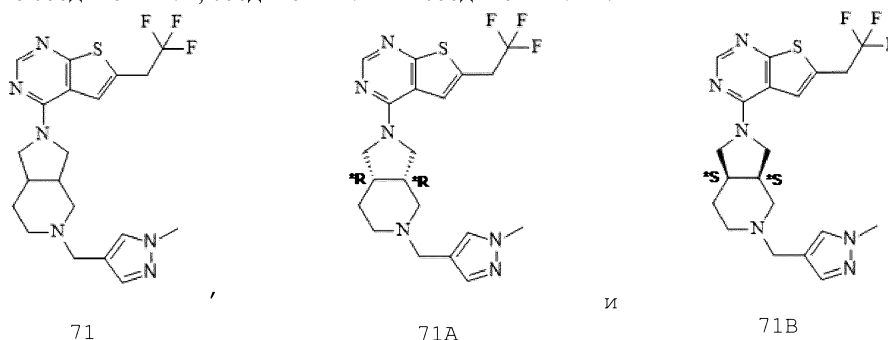


В потоке N_2 раствор промежуточного соединения 8 (107 мг; 0,3 ммоль) и тетрагидропиран-4-карбальдегида (CAS[50675-18-8]) (39 мкл; 0,37 ммоль) в THF (3 мл) перемешивали при к. т. Через 3 ч добавляли $NaBH(OAc)_3$ (130 мг; 0,6 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Соединение (82 мг) поглощали с помощью Et_2O , осадок фильтровали и высушивали с получением 32 мг соединения 70 (Т. пл: 160°C/по Кофлеру).

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,29 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,99 (q, $J=11,0$ Гц, 2H), 3,63-3,92 (m, 6H) 3,22-3,37 (m, 2H), 2,51-2,59 (m, 2H), 2,29-2,47 (m, 4H), 2,08-2,24 (m, 2H), 1,42-1,84 (m, 5H), 1,16 (br d, $J=12,3$ Гц, 2H).

Пример В8.

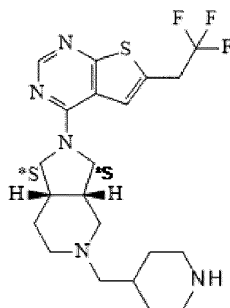
Получение соединения 71, соединения 71А и соединения 71В.



В потоке N_2 $NaBH(OAc)_3$ (2,4 г; 11 ммоль)₃ добавляли к раствору промежуточного соединения 11 (840 мг; 2,2 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегида (CAS[25016-11-9]) (786 мг; 7,1 ммоль) и Et_3N (1 мл; 6,7 ммоль) в DCE (20 мл) перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь выливали в ледяную воду, добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ и DCM. Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (1,2 г) очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 80 г, подвижная фаза: градиент от 100% петролейного эфира, 0% EtOAc до 0% петролейного эфира, 100% EtOAc, затем от 100% EtOAc, 0% MeOH до 80% EtOAc, 20% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 500 мг соединения 71, которое подвергали SFC на хиральной фазе (неподвижная фаза: 10 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 55% CO_2 , 45% MeOH (0,10% $iPrNH_2$)). Фракции, содержащие продукты, собирали и выпаривали до сухого состояния. Первый элюированный продукт лиофилизировали со смесью 20/80 ACN/вода с получением 240 мг (24%) соединения 71А. Второе элюированное соединение лиофилизировали со смесью 20/80 ACN/вода с получением 200 мг (21%) соединения 71В. Соединение 71 лиофилизировали со смесью 20/80 ACN/вода с получением 20 мг (2%) соединения 71.

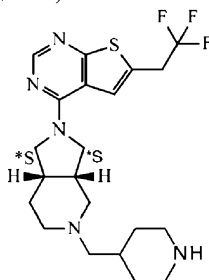
Пример В9.

Получение соединения 70В (превращение).



При 0°C 4 н. раствор HCl в диоксане (0,4 мл, 1,4 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 20 (67 мг; 0,1 ммоль) в MeOH (2 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь выливали в ледяную воду, повышали ее основность с помощью 3 н. раствора $NaOH$ и добавляли DCM. Органический слой разделяли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением 45 мг соединения 70В.

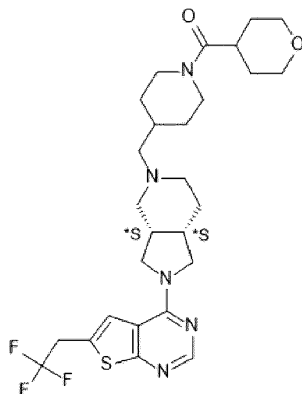
Получение соединения 70С (превращение).



Соль TFA

К раствору соединения 20 (1,90 г, 3,53 ммоль) в 20 мл DCM добавляли 5 мл TFA. После перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 ч смесь концентрировали с получением соединения 70С (2,00 г, выход 100%) в виде желтого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

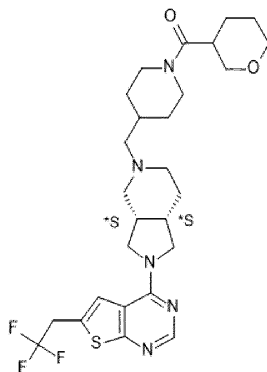
Получение соединения 91.



К раствору тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты (44,0 мг, 0,335 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли HOBt (68,0 мг, 0,502 ммоль), EDCI (96,0 мг, 0,502 ммоль) и TEA (0,28 мл, 2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре добавляли соединение 70C (300 мг, 0,335 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством prep-HPLC (Waters 2767/Qda, колонка: Waters Xbridge, 19×150 мм, 10 мкм, подвижная фаза А: H₂O (0,1% NH₄OH), В: ACN) с получением соединения 91 (43,0 мг, выход 23,6%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР CD₃OD (400 МГц) δ 8,30 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,56-4,52 (m, 1H), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,98-3,96 (m, 3H), 3,94-3,86 (m, 3H), 3,82-3,80 (m, 2H), 3,55-3,49 (m, 2H), 3,16-3,09 (m, 1H), 3,00-2,94 (m, 1H), 2,69-2,63 (m, 4H), 2,51-2,50 (m, 2H), 2,29-2,23 (m, 3H), 1,94-1,73 (m, 6H), 1,66-1,60 (m, 3H), 1,15-1,04 (m, 2H).

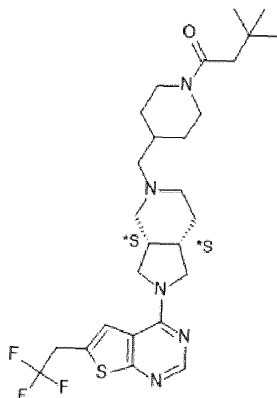
Получение соединения 92.



К раствору тетрагидро-2H-пиран-3-карбоновой кислоты (44,0 мг, 0,335 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли HOBt (68,0 мг, 0,502 ммоль), EDCI (96,0 мг, 0,502 ммоль) и TEA (0,28 мл, 2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре добавляли соединение 70C (300 мг, 0,335 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством prep-HPLC (Waters 2767/Qda, колонка: Waters Xbridge, 19×150 мм, 10 мкм, подвижная фаза А: H₂O (0,1% NH₄OH), В: ACN) с получением соединения 92 (45 мг, выход 24,3%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР CD₃OD (400 МГц) δ 8,30 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,52-4,49 (m, 1H), 4,08-4,00 (m, 5H), 3,93-3,89 (m, 2H), 3,86-3,80 (m, 2H), 3,53-3,39 (m, 2H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,97-2,92 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 4H), 2,51-2,48 (m, 2H), 2,29-2,22 (m, 3H), 1,94-1,76 (m, 5H), 1,82-1,69 (m, 4H), 1,15-1,03 (m, 2H).

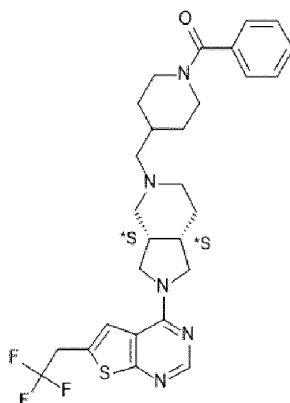
Получение соединения 93.



К раствору соединения 70C (300 мг, 0,335 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 3,3-диметилбутаноилхлорид (45,0 мг, 0,335 ммоль) и TEA (0,28 мл, 2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством prep-HPLC (Waters 2767/Qda, колонка: Waters Xbridge, 19×150 мм, 10 мкм, подвижная фаза А: H₂O (0,1% NH₄OH), В: ACN) с получением соединения 93 (57 мг, выход 31,6%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР CD₃OD (400 МГц) δ 8,30 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,61-4,58 (m, 1H), 4,10-3,80 (m, 7H), 3,16-3,08 (m, 1H), 2,67-2,23 (m, 11H), 1,91-1,83 (m, 4H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,19-1,06 (m, 11H).

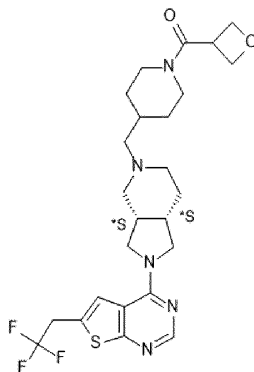
Получение соединения 94.



К раствору соединения 70C (300 мг, 0,335 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли бензоилхлорид (47,0 мг, 0,335 ммоль) и TEA (0,28 мл, 2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством prep-HPLC (Waters 2767/Qda, колонка: Waters Xbridge, 19×150 мм, 10 мкм, подвижная фаза А: H₂O (0,1% NH₄OH), В: ACN) с получением соединения 94 (70,0 мг, выход 38,8%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР CD₃OD (400 МГц) δ 8,29 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,49-7,47 (m, 3H), 7,42-7,40 (m, 2H), 4,66-4,63 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 3H), 3,80-3,73 (m, 3H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,61-2,48 (m, 5H), 2,30-2,26 (m, 3H), 1,94-1,89 (m, 2H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,25-1,14 (m, 2H).

Получение соединения 95.

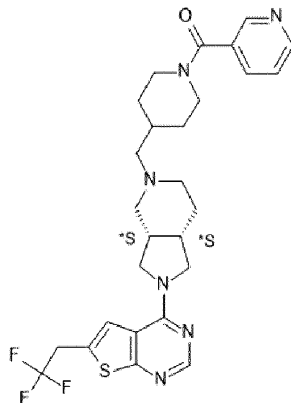


К раствору оксетан-3-карбоновой кислоты (35,0 мг, 0,335 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли HOBt (68,0 мг, 0,502 ммоль), EDCI (96 мг, 0,502 ммоль) и TEA (0,28 мл, 2,00 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре добавляли соединение 70C (300 мг, 0,335 ммоль) и смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством prep-HPLC (Waters 2767/Qda, колонка: Waters Xbridge, 19×150 мм, 10 мкм, подвижная фаза А: H₂O (0,1% NH₄OH), В: ACN) с получением соединения 95 (41 мг, выход 23,4%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР CD₃OD (400 МГц) δ 8,29 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,86-4,80 (m, 4H), 4,54-4,51 (m, 1H), 4,23-4,15 (m, 1H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,94-3,86 (m, 3H), 3,79-3,75 (m, 2H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,74-2,46 (m, 6H), 2,28-2,21 (m, 3H), 1,87-1,84 (m, 4H), 1,66-1,63 (m, 1H), 1,13-1,02 (m, 2H).

Получение соединения 96.

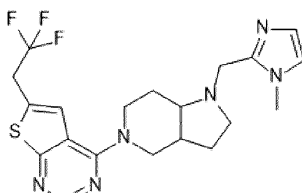


К раствору никотиновой кислоты (35,0 мг, 0,335 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли HOBt (68 мг, 0,502 ммоль), EDCI (96 мг, 0,502 ммоль) и TEA (0,28 мл, 2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре добавляли соединение 70C (300 мг, 0,335 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством prep-HPLC (Waters 2767/Qda, колонка: Waters Xbridge, 19×150 мм, 10 мкм, подвижная фаза А: H₂O (0,1% NH₄OH), В: ACN) с получением соединения 96 (65,0 мг, выход 35,1%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР CD₃OD (400 МГц) δ 8,64-8,60 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,88 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (dd, J=5,2 Гц, 7,6 Гц, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,02-3,77 (m, 6H), 3,68-3,62 (m, 1H), 3,21-3,14 (m, 1H), 3,00-2,86 (m, 1H), 2,68-2,47 (m, 5H), 2,26-2,25 (m, 3H), 1,92-1,82 (m, 4H), 1,66-1,62 (m, 1H), 1,29-1,11 (m, 2H).

Пример В10.

Получение соединения 19.



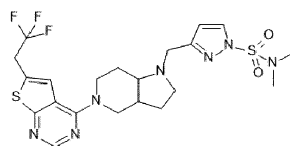
В потоке азота 1-метил-2-имидазолкарбоксальдегид (137,4 мг, 1,25 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 3 (250 мг, 0,61 ммоль) в сухом DCM (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Затем порциями добавляли NaBH(OAc)₃ (260 мг; 1,23 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 72 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и органический слой отделяли, водный слой дважды экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, затем высушивали над MgSO₄, выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г, подвижная фаза: градиент от 0,5% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH до 0,5% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 75 мг (выход 21%) продукта, который лиофилизировали со смесью 20/80 ацетонитрил/вода с получением 45 мг соединения 19.

Соединение и промежуточное соединение, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 19, начиная с соответствующих исходных веществ.

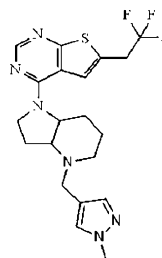
Номер соединения

Структура

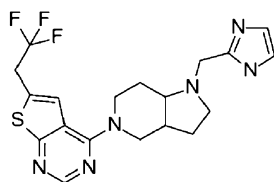
Промежуточное
соединение 53 (из
промежуточного
соединения 3)



Соединение 21 (из
промежуточного
соединения 36)



Получение соединения 22.

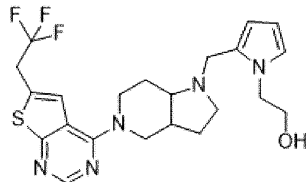


Соль HCl

При 5°C раствор 4 н. HCl в диоксане (1,2 мл; 4,7 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 41 (250 мг; 0,5 ммоль) в ACN (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 ч. Раствор выпаривали до сухого состояния и поглощали с помощью Et₂O. Остаток (200 мг) поглощали с помощью Et₂O и пентана, осадок фильтровали и высушивали с получением 182 мг (66%) соединения 22 (соль HCl). Т. шт.: 140°C (по Кофлеру).

Пример B11.

Получение соединения 23.



Промежуточное соединение 39 (250 мг, 0,5 ммоль), 3 н. раствор NaOH (0,8 мл; 2,5 ммоль) в MeOH (10 мл) нагревали при 60° С в течение 45 мин. Смесь охлаждали до к. т., выливали в воду, дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (200 мг) очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 40 г, подвижная фаза: 0,1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 100 мг чистого продукта и 90 мг другой фракции продукта с примесями. Чистый продукт лиофилизировали со смесью 20/80 ацетонитрил/вода с получением 75 мг соединения 23.

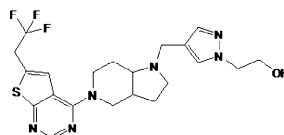
Соединение, приведенное в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 23, начиная с соответствующих исходных веществ.

Промежуточный продукт

Соединение

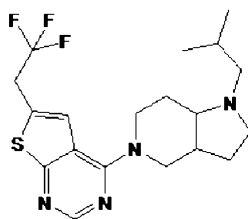
Структура

Соединение 24 (из
промежуточного соединения
40)



Пример В12.

Получение соединения 25.

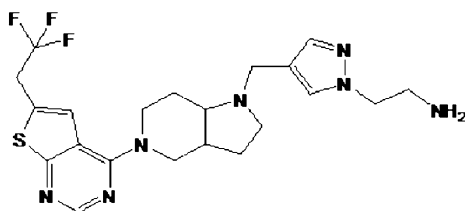


соли HCl.

В потоке N_2 раствор промежуточного соединения 3 (200 мг; 0,6 ммоль), и изобутиральдегида (CAS[78-84-2]) (107 мкл; 1,2 ммоль), и уксусной кислоты (67 мкл; 1,2 ммоль) в THF (5 мл) перемешивали при к. т. Через 4 ч добавляли $NaBH(OAc)_3$ (372 мг; 1,7 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (235 мг) очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 24 г, подвижная фаза: 0,1% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния. Соединение растворяли в 2 мл ACN и добавляли по каплям 4 н. HCl (1 экв., 62 мкл, 0,25 ммоль) при 10°C. Добавляли Et_2O и через 15 ч осадок фильтровали и высушивали с получением 55 мг соединения 25. Т. шт.: 140°C (по Кофлеру) в виде соли HCl.

Пример В13.

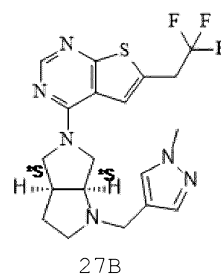
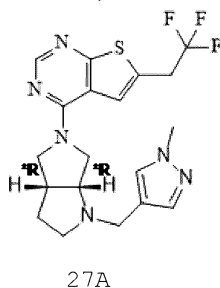
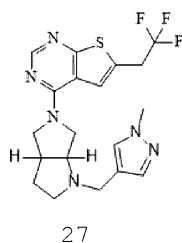
Получение соединения 26.

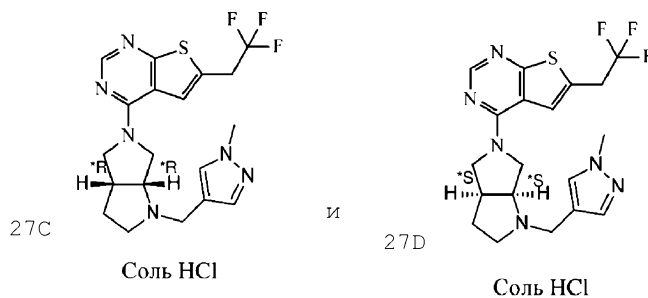


Добавляли гидрат гидразина (CAS[302-01-2]) (118 мкл; 3 ммоль) к раствору промежуточного соединения 38 (180 мг; 0,3 ммоль) в EtOH (5 мл). Раствор нагревали при 70°C в течение 1 ч 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до к. т., выливали в ледяную воду и добавляли DCM. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (120 мг) очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы 12 г, подвижная фаза: градиент от 0,1% NH_4OH , 95% DCM, 5% MeOH до 1% NH_4OH , 90% DCM, 10% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (65 мг) очищали с помощью обращенной фазы (неподвижная фаза: 10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: градиент от 60% NH_4CO_3 (0,2%), 40% ACN до 0% NH_4CO_3 (0,2%), 100% ACN). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 32 мг продукта. Продукт лиофилизировали со смесью 20/80 ацетонитрил/вода с получением 26 мг (19%) соединения 26.

Пример В14.

Получение соединения 27, соединения 27A, соединения 27B, соединения 27C и соединения 27D.





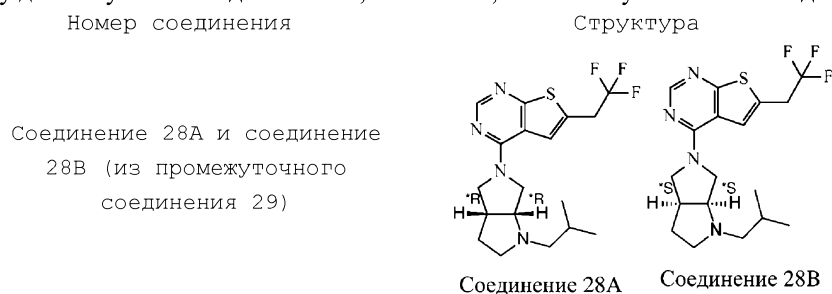
В потоке N_2 раствор промежуточного соединения 29 (500 мг; 1,4 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегида (CAS[25016-11-9]) (181 мг; 1,6 ммоль) и Et_3N (0,4 мл; 2,7 ммоль) в DCM (12 мл) перемешивали при к. т. Через 4 ч добавляли $NaBH(OAc)_3$ (581 мг; 2,8 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь выливали в ледяную воду и добавляли DCM. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (500 мг) очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы 12 г, подвижная фаза: градиент от 0,1% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH до 0,1% NH_4OH , 95% DCM, 5% MeOH). Содержащие продукт фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 290 мг соединения 27.

Соединение 27 подвергали хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRACEL® OJ-H 1, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 85% CO_2 , 15% MeOH (0,30% $iPrNH_2$)). Фракции, содержащие продукты, собирали, выпаривали до сухого состояния с получением 114 мг (20%) соединения 27A и 128 мг (22%) соединения 27B.

Соединение 27A растворяли в ACN и превращали в хлористоводородную соль посредством обработки с помощью HCl. Осадок фильтровали и высушивали с получением 80 мг соединения 27C.

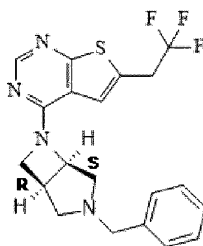
Соединение 27B растворяли в ACN и превращали в хлористоводородную соль посредством обработки с помощью HCl. Осадок фильтровали и высушивали с получением 75 мг соединения 27D.

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединений 27, 27A и 27B, начиная с указанных исходных веществ.



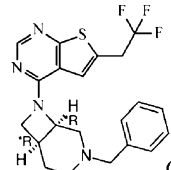
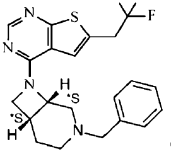
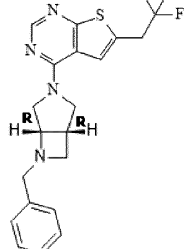
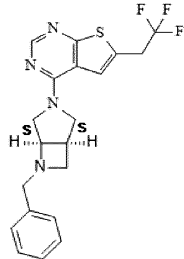
Пример B15.

Получение соединения 29.



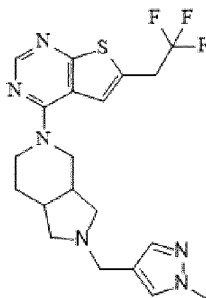
Бензилбромид (CAS:[100-39-0]) (95 мкл, 0,8 ммоль) и затем карбонат калия (205 мг, 1,5 ммоль) последовательно добавляли к раствору промежуточного соединения 31 (235 мг, 0,7 ммоль) в ACN (12 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (330 мг) очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы 10 г, подвижная фаза: градиент от 0% NH_4OH , 100% DCM, 0% MeOH до 0,1% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния. Соединение кристаллизовали из Et_2O и пентана, осадок фильтровали и высушивали с получением 139 мг соединения 29 (выход 46%). Т. шт.: 134°C (по Кофлеру).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 29, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура
Соединение 30 (из промежуточного соединения 32)	 Соль HCl
Соединение 31 (из промежуточного соединения 33)	 Соль HCl
Соединение 32 (из промежуточного соединения 35)	
Соединение 33 (из промежуточного соединения 34)	

Пример В16.

Получение соединения 34.



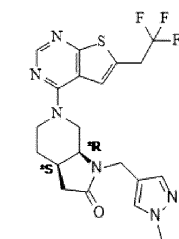
Промежуточное соединение 37 (270 мг, 1 ммоль), 4-хлор-6-(2,2,2-трифторэтил)тисно[2,3-d]пиримидин (CAS[1628317-85-0]) (220 мг, 0,9 ммоль) (полученный как описано в Journal of Medicinal Chemistry (2016), 59(3), 892-913); DIEA (0,5 мл, 2,6 ммоль) в iPrOH (5 мл) нагревали при 90°C в течение ночи. Смесь выпаривали до сухого состояния. Остаток (700 мг) очищали с помощью обращенной фазы (неподвижная фаза: с частицами неправильной формы, 5 мкм 150×25 м, подвижная фаза: градиент от 70% NH₄HCO₃ (0,05%), 30% ACN до 40% NH₄HCO₃ (0,05%), 60% ACN). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 95 мг (выход 25%) соединения 34.

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 34, начиная с соответствующих исходных веществ.

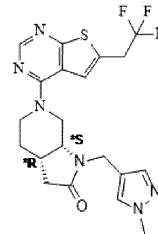
Номер соединения

Структура

Соединение 35A и соединение
35B (из промежуточного
соединения 44)



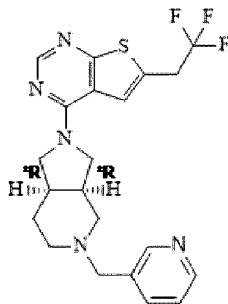
Соединение 35A



Соединение 35B

Пример В17.

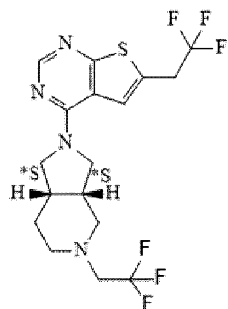
Получение соединения 72.



В потоке N_2 раствор промежуточного соединения 9 (100 мг; 0,3 ммоль) и пиридин-3-карбоксальдегида (CAS[500-22-1]) (34 мкл; 0,4 ммоль) в DCM (2,5 мл) и MeOH (2,5 мл) перемешивали при к. т. Через 3 ч добавляли $NaBH(OAc)_3$ (124 мг; 0,6 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (145 мг) очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы 12 г, подвижная фаза: градиент от 0,1% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH до 0,1% NH_4OH , 95% DCM, 5% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (71 мг) очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы 12 г, подвижная фаза: градиент от 0,1% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH до 0,1% NH_4OH , 95% DCM, 5% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния. Соединение лиофилизировали со смесью ACN/вода (20/80) с получением 30 мг соединения 72.

Пример В18.

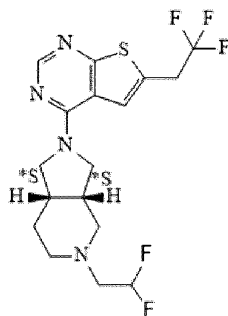
Получение соединения 73.



Раствор промежуточного соединения 8 (105 мг; 0,31 ммоль), 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфоната (CAS[6226-25-1]) (55 мкл; 0,4 ммоль) и DBU (92 мкл; 0,6 ммоль) в DMSO (3 мл) перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой несколько раз, затем соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (169 мг) очищали посредством хроматографии на силика-

геле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 12 г, подвижная фаза: градиент от 0% NH_4OH , 100% DCM, 0% MeOH до 0,1% NH_4OH , 95% DCM, 5% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 72 мг соединения, которое лиофилизировали со смесью ацетонитрил/вода (20/80) с получением 43 мг (34%) соединения 73

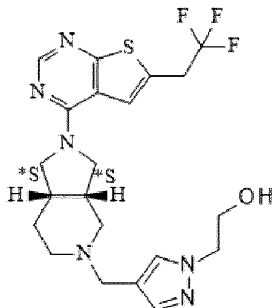
Получение соединения 74.



Раствор промежуточного соединения 8 (100 мг; 0,29 ммоль), 2,2-дифторэтилтрифторметансульфоната (CAS[74427-22-8]) (47 мкл; 0,4 ммоль) и DIEA (103 мкл; 0,6 ммоль) в DMF (4 мл) перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой несколько раз, затем соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (139 мг) очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 12 г, подвижная фаза: градиент от 0,1% NH_4OH , 98% DCM, 2% MeOH до 0,1% NH_4OH , 95% DCM, 5% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 8,3 мг продукта, который лиофилизировали со смесью ацетонитрил/вода (20/80) с получением 40 мг (34%) соединения 74.

Пример В19.

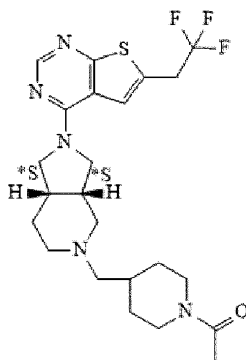
Получение соединения 75.



Раствор TBAF (1M в THF) (0,24 мл; 0,24 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 13 (71 мг; 0,1 ммоль) в THF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь выливали в ледяную воду, повышали ее основность с помощью 10% раствора K_2CO_3 и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением остатка (67 мг), который очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 40 г, подвижная фаза: 0,7% NH_4OH , 93% DCM, 7% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (неподвижная фаза: C18, 10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: градиент от 75% NH_4HCO_3 0,2%, 25% ACN до 35% NH_4HCO_3 0,2%, 65% ACN). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 11 мг соединения, которое поглощали с помощью Et_2O и выпаривали до сухого состояния с получением 10 мг соединения 75.

Пример В20.

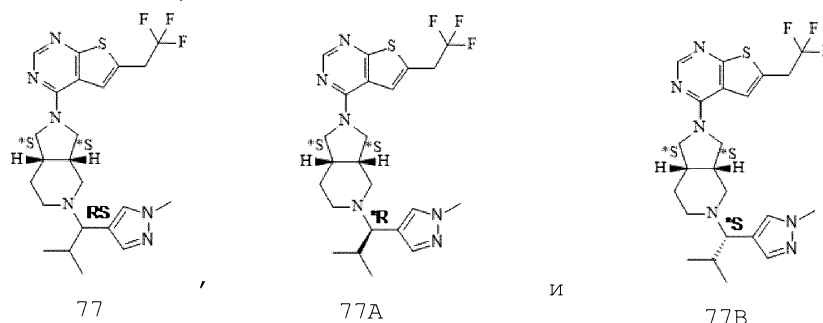
Получение соединения 76.



При 5°C ацетилхлорид (CAS[75-36-5]) (25 мкл; 0,3 ммоль) добавляли к раствору соединения 70В (100 мг; 0,2 ммоль) и DIEA (79 мкл; 0,5 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, повышали ее основность с помощью 10% водного раствора K_2CO_3 и добавляли DCM. Органический слой отделяли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (194 мг) очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 12 г, подвижная фаза: градиент от 0,1% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH до 0,1% NH_4OH , 95% DCM, 5% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния. Соединение лиофилизировали со смесью ACN/вода (20/80) с получением 65 мг соединения 76.

Пример В21.

Получение соединения 77, соединения 77А и соединения 77В.



В потоке N_2 при к. т. 1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегид (CAS[25016-11-9]) (98 мг; 0,9 ммоль) и этюксид титана (IV) (CAS[3087-36-3]) (0,3 мл; 1,2 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 8 (202 мг; 0,6 ммоль) в THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Раствор охлаждали до 0°C и добавляли по каплям раствор хлорида изопропилмагния (2 М в THF) (CAS[1068-55-9]) (1,5 мл; 3 ммоль).

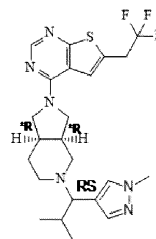
Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и обеспечивали медленное повышение ее температуры до к. т. в течение 24 ч. Раствор выливали в ледяную воду, добавляли EtOAc и фильтровали через подушку из Celite®. Органический слой отделяли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (226 мг) очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 12 г, подвижная фаза: 0,1% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 25 мг (9%) соединения 77, которое подвергали хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRACEL OJ-H 1, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 88% CO_2 , 12% MeOH (0,30% $iPrNH_2$)). Фракции, содержащие продукты, собирали, выпаривали до сухого состояния с получением 2 фракций, которые соответственно поглощали с помощью Et_2O и выпаривали до сухого состояния с получением 9 мг соединения 77А и 6 мг соединения 77В.

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединений 77, 77А и 77В, начиная с указанных исходных веществ.

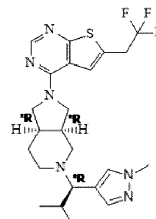
Номер соединения

Структура

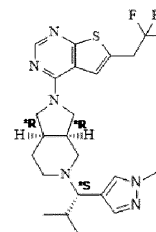
Соединение 78 (из
промежуточного соединения 9),
соединение 78А и соединение
78В



Соединение 78



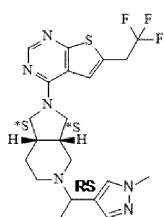
Соединение 78А



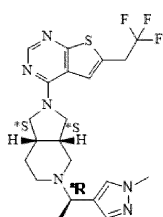
Соединение 78В

Пример В22.

Получение соединения 79, соединения 79А и соединения 79В.

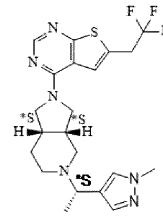


79



79А

и

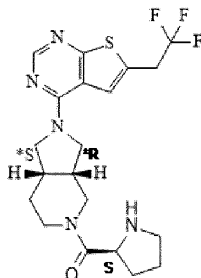


79В

Соединения получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединений 77, 77А и 77В, начиная с промежуточного соединения 8 и бромида метилмагния в 3 М растворе в Et₂O.

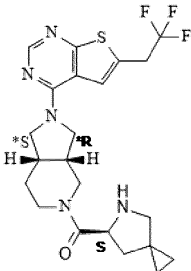
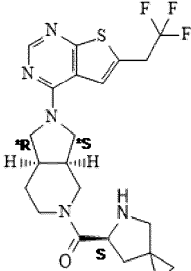
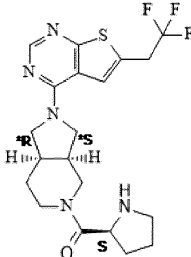
Пример В23.

Получение соединения 80.



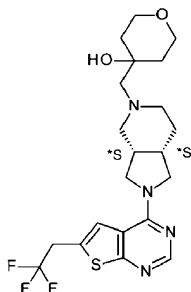
При 5°C 4 н. раствор HCl в диоксане (0,6 мл; 2,1 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 16 (114 мг; 0,2 ммоль) в DCM (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 ч. Раствор выливали в ледяную воду, повышали его основность с помощью 3 н. раствора NaOH и добавляли DCM. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток поглощали с помощью Et₂O, осадок фильтровали и высушивали с получением 43 мг (46%) соединения 80.

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 80, начиная с указанных исходных веществ.

Номер соединения	Структура
Соединение 81 (из промежуточного соединения 17)	
Соединение 82 (из промежуточного соединения 18)	
Соединение 83 (из промежуточного соединения 19)	

Пример В24.

Получение соединения 86.

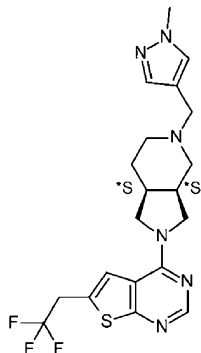


Соль TFA

К раствору промежуточного соединения 47 (150 мг, 0,44 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 1,6-диоксаспиро[2.5]октан (100 мг, 0,88 ммоль) и Et₃N (266 мг, 2,63 ммоль). После перемешивания при 65°C в течение ночи смесь концентрировали, разбавляли с помощью EA и H₂O, разделяли и дважды экстрагировали с помощью EA. Объединенные экстракты концентрировали под вакуумом и очищали посредством prep-HPLC (Waters 2767/Qda, колонка: SunFire, 19×150 мм, 10 мкм, подвижная фаза A: H₂O (0,1% TFA), B: ACN) с получением соединения 86 (64,69 мг, соль TFA) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР CD₃OD (400 МГц) δ 8,41 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,87-3,99 (m, 4H), 3,61-3,84 (m, 6H), 3,18 (s, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,83 (s, 1H), 2,32-2,42 (m, 1H), 2,06-2,18 (m, 1H), 2,06-2,18 (m, 1H), 1,64-1,82 (m, 5H).

Получение соединений 71В и 87.



Соединение 71В (свободное основание)

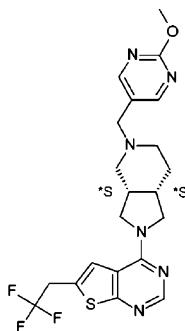
Соединение 87 (соль HCl)

К раствору промежуточного соединения 47 (1,20 г, 1,76 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли промежуточное соединение 48 (220 мг, 2,00 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (746 мг, 3,52 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM: MeOH=20:1, об./об.) с получением соединения 71В (550 мг, выход 72%, свободное основание) в виде желтого масла.

К раствору соединения 71В (550 мг, 1,26 ммоль) в EA (20 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 1 мл, 4 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, фильтровали и высушивали с получением соединения 87 (480 мг, соль HCl) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР Соед. 87 CDCl_3 (400 МГц) δ 8,41 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,76-3,88 (m, 6H), 3,71-3,75 (m, 1H), 3,59-3,67 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,61-2,30 (m, 7H), 1,81-1,84 (m, 1H).

Получение соединения 88.

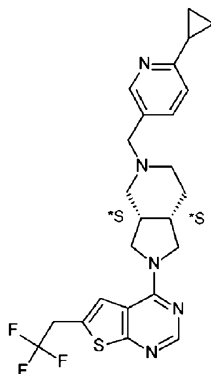


Соль TFA

К раствору промежуточного соединения 47 (200 мг, 0,292 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли 2-метокси-4-пиридин-5-карбальдегид (48,5 мг, 0,350 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (155 мг, 0,73 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством prep-HPLC (Waters 2767/Qda, колонка: SunFire, 19×250 мм, 10 мкм, подвижная фаза А: 0,1% TFA/ H_2O , В: ACN) с получением соединения 88 (54 мг, соль TFA) в виде желтого масла.

^1H ЯМР CD_3OD (400 МГц) δ 8,71 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 4,42-4,34 (m, 2H), 4,11-4,01 (m, 6H), 3,97-3,89 (m, 3H), 3,51-3,31 (m, 3H), 3,00-2,79 (m, 3H), 2,27-2,14 (m, 2H).

Получение соединения 89.

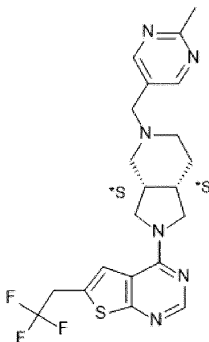


Соль TFA

К раствору промежуточного соединения 49 (300 мг, 2,04 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли промежуточное соединение 47 (698 мг, 2,04 ммоль) и Pt₂O (30 мг, 10%). После перемешивания при 60°C в течение ночи в атмосфере H₂ смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали посредством prep-HPLC (Waters 2767/Qda, колонка: SunFire, 19×250 мм, 10 мкм, подвижная фаза А: 0,1% TFA/H₂O, В: ACN) с получением соединения 89 (59,16 мг, соль TFA) в виде желтого масла.

¹H ЯМР CD₃OD (400 МГц) δ 8,55 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,44 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,42-4,33 (m, 2H), 4,10-4,04 (m, 2H), 4,01-3,87 (m, 4H), 3,45-3,42 (m, 2H), 2,87-2,76 (m, 3H), 2,13-2,19 (m, 2H), 2,19-2,17 (m, 1H), 1,20-1,17 (m, 2H), 1,08-1,07 (m, 2H).

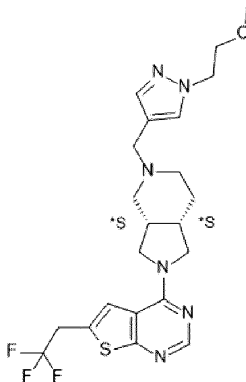
Получение соединения 90.



К раствору промежуточного соединения 47 (200 мг, 0,292 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли 2-метилпиримидин-5-карбальдегид (42,8 мг, 0,350 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (155 мг, 0,73 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством prep-HPLC (Waters 2767/Qda, колонка: Waters Xbridge, 19×150 мм, 10 мкм, подвижная фаза А: H₂O (0,1% NH₄OH), В: ACN) с получением соединения 90 (35 мг, выход 26,7%) в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР CD₃OD (400 МГц) δ 8,66 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,10-3,71 (m, 6H), 3,56 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,62-2,33 (m, 6H), 1,89-1,61 (m, 2H).

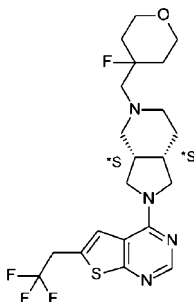
Получение соединения 97.



К раствору промежуточного соединения 47 (300 мг, 0,44 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли промежуточное соединение 50 (80,0 мг, 0,530 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (186 мг, 0,880 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством prep-HPLC (Waters 2767/Qda, колонка: Waters Xbridge, 19×150 мм, 10 мкм, подвижная фаза А: H₂O (0,1% NH₄OH), В: ACN) с получением соединения 97 (53,0 мг, выход 24,6%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР CDCl₃ (400 МГц) δ 8,42 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,38 (s, 2H), 4,26 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,91-3,83 (m, 3H), 3,75-3,73 (m, 3H), 3,64 (q, J=10,4 Гц, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,54-2,49 (m, 4H), 2,37-2,32 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 1H), 1,70-1,63 (s, 1H).

Получение соединения 98.

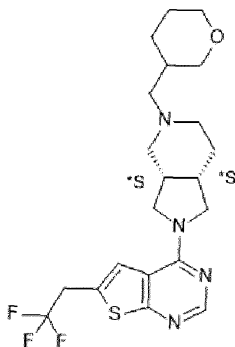


Соль TFA

К смеси промежуточного соединения 52 (250 мг, 1,896 ммоль) и промежуточного соединения 47 (642 мг, 1,00 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (636 мг, 3,00 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и выпаривали. Остаток разбавляли водой (20 мл), экстрагировали с помощью DCM (30 мл×2). Объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали, остаток очищали посредством HPLC (Waters 2767/Qda, колонка: SunFire, 19×250 мм, 10 мкм, подвижная фаза А: 0,1% TFA/ H_2O , В: ACN) с получением соединения 98 (36 мг, соль TFA) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР CD_3OD (400 МГц) δ 8,47 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 3,84-4,13 (m, 8H), 3,61-3,75 (m, 3H), 3,49-3,54 (m, 5H), 2,84-2,97 (m, 2H), 2,3-2,34 (m, 1H), 1,80-2,10 (m, 5H).

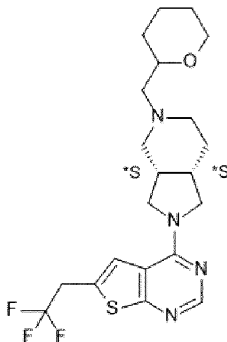
Получение соединения 99.



К раствору промежуточного соединения 47 (300 мг, 0,44 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли тетрагидро-2H-пиран-3-карбальдегид (50 мг, 0,44 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (140 мг, 0,66 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством prep-HPLC (Waters 2767/Qda, колонка: Waters Xbridge, 19×150 мм, 10 мкм, подвижная фаза А: H_2O (0,1% NH_4OH), В: ACN) с получением соединения 99 (38 мг, выход 20%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР CD_3OD (400 МГц) δ 8,27 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,96-3,77 (m, 8H), 3,44-3,38 (m, 1H), 3,39-3,13 (m, 1H), 2,64-2,50 (m, 4H), 2,44-2,30 (m, 2H), 1,86-1,84 (m, 3H), 1,64-1,60 (m, 3H), 1,27-1,20 (m, 1H).

Получение соединения 100.

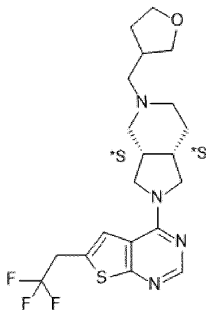


К раствору промежуточного соединения 47 (300 мг, 0,44 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли тетрагидро-2H-пиран-2-карбальдегид (50 мг, 0,44 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (140 мг, 0,66 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством prep-HPLC (Waters 2767/Qda, колонка: Waters Xbridge, 19×150 мм, 10 мкм, подвижная фаза А: H_2O (0,1% NH_4OH), В: ACN) с получением соединения 100 (63 мг, выход 32,6%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР CDCl_3 (400 МГц) δ 8,42 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,00-3,97 (m, 1H), 3,89-3,82 (m, 2H), 3,78-3,73

(m, 1H), 3,66-3,59 (m, 2H), 3,48-3,39 (m, 2H), 2,58-2,48 (m, 5H), 2,41-2,36 (m, 2H), 2,30-2,26 (m, 1H), 1,89-1,83 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,62-1,48 (m, 4H), 1,31-1,22 (m, 1H).

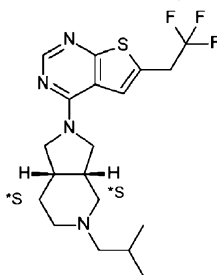
Получение соединения 101.



К раствору промежуточного соединения 47 (300 мг, 0,44 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли тетрагидро-2H-пиран-2-карбальдегид (44 мг, 0,44 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (140 мг, 0,66 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством prep-HPLC (Waters 2767/Qda, колонка: Waters Xbridge, 19×150 мм, 10 мкм, подвижная фаза А: H_2O (0,1% NH_4OH), В: ACN) с получением соединения 101 (48 мг, выход 25,7%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,27 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,99-3,70 (m, 9H), 3,53-3,50 (m, 1H), 2,60-2,40 (m, 6H), 2,47-2,30 (m, 3H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,86-1,82 (m, 1H), 1,67-1,61 (m, 2H).

Получение соединения 102 (соли TFA соединения 36).



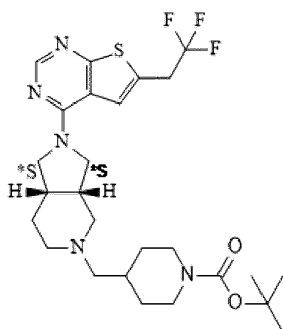
Соль TFA

К раствору промежуточного соединения 47 (300 мг, 0,44 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли изобутиральдегид (50 мг, 0,53 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (186 мг, 0,88 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством prep-HPLC (Waters 2767/Qda, колонка: SunFire, 19×250 мм, 10 мкм, подвижная фаза А: 0,1% TFA/ H_2O , В: ACN) с получением соединения 102 (80 мг, соль TFA) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР CD_3OD (400 МГц) δ 8,27 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,99-3,70 (m, 9H), 3,53-3,50 (m, 1H), 2,60-2,40 (m, 6H), 2,47-2,30 (m, 3H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,86-1,82 (m, 1H), 1,67-1,61 (m, 2H).

Пример В25.

Получение соединения 20.



В потоке N_2 раствор промежуточного соединения 8 (329 мг; 1 ммоль) и 1-бос-4-пиперидинкарбоксальдегида (CAS[123855-51-6]) (246 мг; 1,1 ммоль) в THF (7 мл) перемешивали при к. т. Через 4 ч добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (407 мг; 1,9 ммоль), и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь выливали в ледяную воду, повышали ее основность с помощью 3 н. раствора NaOH и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (662 мг) очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: силикагель с частицами неправильной формы, 12 г, подвижная фаза: 0,1% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого со-

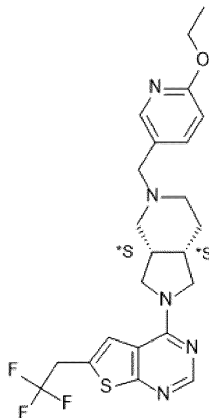
стояния с получением 386 мг соединения 20.

Альтернативное получение соединения 20.

К раствору промежуточного соединения 47 (3,00 г, 4,39 ммоль) и трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (1,10 г, 5,30 ммоль) в 20 мл DCM добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,80 г, 8,80 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с градиентом PE/EtOAc от 10/1 до 5/1 с получением соединения 20 (1,90 г, выход 79%) в виде желтого твердого вещества.

Пример В26.

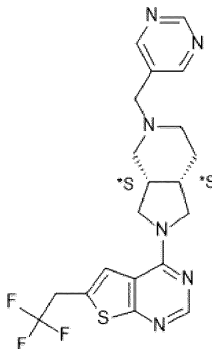
Получение соединения 103.



К раствору 6-этокси-3-пиридинкарбоксальдегида (195 мг, 1,29 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли промежуточное соединение 47 (340 мг, 0,99 ммоль) и тетраизопропанолат титана (2 капли). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч к смеси добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ при 0°C и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали, разбавляли с помощью EA и H_2O , и водный слой дважды экстрагировали с помощью EA. Объединенные экстракты концентрировали под вакуумом и очищали посредством prep-HPLC (Waters 2767/Qda, колонка: Waters Xbridge, 19×150 мм, 10 мкм, подвижная фаза А: H_2O (0,1% NH_4OH), В: ACN) с получением соединения 103 (69,9 мг, выход 11,3%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР CD_3OD (400 МГц) δ 8,26 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55-7,60 (m, 2H), 6,51-6,66 (m, 1H), 3,98-4,00 (dd, $J=6,8$ Гц, 14,2 Гц, 3H), 3,71-3,90 (m, 3H), 3,82-3,91 (m, 3H), 3,77 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 2,48-2,64 (m, 5H), 2,28-2,40 (m, 1H), 1,79-1,90 (m, 1H), 1,60-1,72 (m, 1H), 1,29-1,33 (m, 3H).

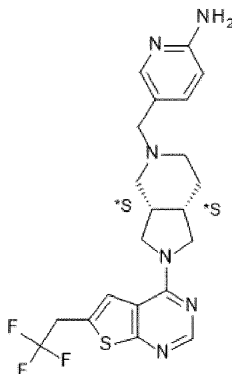
Получение соединения 104.



К раствору промежуточного соединения 47 (200 мг, 0,292 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли пиримидин-5-карбальдегид (37,9 мг, 0,350 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (155 мг, 0,73 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством prep-HPLC (Waters 2767/Qda, колонка: Waters Xbridge, 19×150 мм, 10 мкм, подвижная фаза А: H_2O (0,1% NH_4OH), В: ACN) с получением соединения 104 (74 мг, выход 58,3%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР CD_3OD (400 МГц) δ 9,06 (s, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 3,95-3,78 (m, 6H), 3,60 (s, 2H), 2,63-2,35 (m, 6H), 1,83-1,65 (m, 2H).

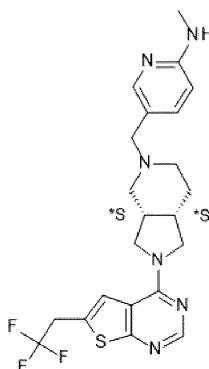
Получение соединения 105.



К смеси промежуточного соединения 54 (140 мг, 0,25 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли CF_3COOH (285 мг, 2,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством prep-HPLC (Waters 2767/Qda, колонка: Waters Xbridge, 19×150 мм, 10 мкм, подвижная фаза А: H_2O (0,1% NH_4OH), В: ACN) с получением соединения 105 (65,0 мг, 0,145 ммоль, выход 29,0%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР CD_3OD (400 МГц) δ 8,27 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46-7,48 (m, 1H), 6,58 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,77-3,96 (m, 6H), 3,39 (s, 2H), 2,36-2,56 (m, 6H), 1,81-1,85 (m, 1H), 1,65-1,68 (m, 1H).

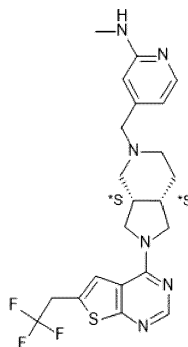
Получение соединения 106.



К смеси промежуточного соединения 47 (170 мг, 0,5 ммоль) и 6-(метиламино) никотинальдегида (102 мг, 0,75 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли изопропоксид титана(IV) (284 мг, 1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (212 мг, 1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Остаток разбавляли водой (20 мл), экстрагировали с помощью DCM (30 мл×2). Объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством prep-HPLC (Waters 2767/Qda, колонка: Waters Xbridge, 19×150 мм, 10 мкм, подвижная фаза А: H_2O (0,1% NH_4OH), В: ACN) с получением соединения 106 (52,3 мг, 0,11 ммоль, выход 22,6%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР CD_3OD (400 МГц) δ 8,26 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,43-7,46 (m, 1H), 6,51 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,77-3,95 (m, 6H), 3,39 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,36-2,56 (m, 6H), 1,81-1,85 (m, 1H), 1,65-1,68 (m, 1H).

Получение соединения 107.



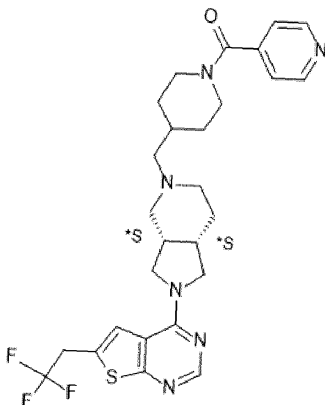
К смеси промежуточного соединения 47 (170 мг, 0,5 ммоль) и 2-(метиламино) изоникотинальдегида (102 мг, 0,75 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли изопропоксид титана(IV) (284 мг, 1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (212 мг, 1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Остаток разбавляли водой (20 мл), экстрагировали с помощью DCM (30 мл×2). Объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали, остаток очищали посредством Prep-HPLC (Waters 2767/Qda, колон-

ка: Waters Xbridge, 19×150 мм, 10 мкм, подвижная фаза А: H₂O (0,1% NH₄OH), В: ACN) с получением соединения 107 (92,0 мг, 0,19 ммоль, выход 38,0%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР CD₃OD (400 МГц) δ 8,27 (s, 1H), 7,86 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,57 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,82-3,97 (m, 6H), 3,42 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,30-2,60 (m, 6H), 1,81-1,85 (m, 1H), 1,65-1,68 (m, 1H).

Пример В27 (превращение).

Получение соединения 108.

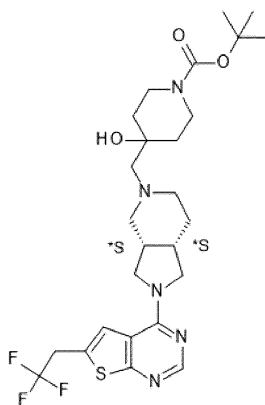


К раствору изоникотиновой кислоты (35,0 мг, 0,335 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли HOBt (68 мг, 0,502 ммоль), EDCI (96 мг, 0,502 ммоль) и TEA (0,28 мл, 2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение некоторого времени добавляли соединение 70С (соль TFA соединения 70В) (300 мг, 0,335 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем концентрировали с получением остатка, который очищали посредством prep-HPLC (Waters 2767/Qda, колонка: Waters Xbridge, 19×150 мм, 10 мкм, подвижная фаза А: H₂O (0,1% NH₄OH), В: ACN) с получением соединения 108 (40,0 мг, выход 22,2%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР CD₃OD (400 МГц) δ 8,65 (d, J=5,6 Гц, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,43 (d, J=5,6 Гц, 2H), 4,64-4,61 (m, 1H), 3,96-3,77 (m, 6H), 3,59-3,56 (m, 1H), 3,17-3,10 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,60-2,43 (m, 5H), 2,35-2,25 (m, 3H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,64-1,62 (m, 1H), 1,30-1,11 (m, 2H).

Пример В28.

Получение соединения 109.



К раствору промежуточного соединения 47 (400 мг, 0,585 ммоль) в 10 мл EtOH добавляли трет-бутил-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат (250 мг, 1,17 ммоль) и K₂CO₃ (323 мг, 2,34 ммоль). После перемешивания при 110°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством prep-HPLC (Waters 2767/Qda, колонка: Waters Xbridge, 19×150 мм, 10 мкм, подвижная фаза А: H₂O (0,1% NH₄OH), В: ACN) с получением соединения 109 (58 мг, выход 17,8%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР CDCl₃ (400 МГц) δ 8,43 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 3,97-3,88 (m, 4H), 3,77-3,73 (m, 1H), 3,67-3,60 (m, 2H), 3,19-3,13 (m, 2H), 2,71-2,33 (m, 8H), 1,84-1,61 (m, 3H), 1,53-1,40 (m, 13H), 1,30-1,25 (m, 1H).

Аналитическая часть.

ЯМР.

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

В качестве альтернативы некоторые ЯМР-эксперименты выполняли с применением спектрометра Bruker Avance III 400 при температуре окружающей среды (298,6 К), использующего внутренний дейтериевый лок, оснащенного головкой датчика PABBO BB на 5 мм с z-градиентами и работающего при 400 МГц для протонов и 100 МГц для атомов углерода. Химические сдвиги (δ) указаны в частях на миллион (ppm). Величины J выражены в Гц.

LCMS (жидкостная хроматография/масс-спектрометрия).

Общая процедура.

Измерения в ходе высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) осуществляли с применением насоса для LC, детектора на диодной матрице (DAD) или УФ-детектора и колонки, как описано в соответствующих способах. При необходимости включали дополнительные детекторы (см. приведенную ниже таблицу способов).

Поток из колонки направляли в масс-спектрометр (МС), который был оснащен источником ионизации при атмосферном давлении. В компетенции специалиста в данной области техники находится установка настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, времени выдержки и т.п.) с целью получения ионов, позволяющих определить номинальную мономерную молекулярную массу (MW) соединения. Сбор данных осуществляли с помощью соответствующего программного обеспечения.

Соединения описывали по их значениям экспериментального времени удерживания (R_t) и ионам. Если в таблице данных не указано иное, то указанный молекулярный ион соответствует $[M+H]^+$ (протонированной молекуле) и/или $[M-H]^-$ (депротонированной молекуле). В случае если соединение не было непосредственно способно к ионизации, указывали тип аддукта (т.е. $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$ и т.д.). Для молекул со сложными изотопными распределениями (Br, Cl и т.п.) указанное значение является таким значением, которое получено для наименьшей массы изотопа. Все результаты получали с экспериментальными погрешностями, которые обычно связаны с применяемым способом.

Далее в данном документе

"SQD" означает одиночный квадрупольный детектор;

"кт." означает комнатную температуру;

"БЕН" означает мостиковый гибрид этилсилоксана/диоксида кремния;

"HSS" означает диоксид кремния повышенной прочности;

"DAD" означает детектор на диодной матрице.

Таблица 1a

Коды способов LCMS

Код способа	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Скорость потока	Время анализа
					Т колонки	
1	Agilent: 1200 – DAD и MSD6110	Phenomenex: Luna-C18 (5 мкм, 2×50 мм)	А: 0,1% CF ₃ COOH в воде, В: 0,05% CF ₃ COOH в CH ₃ CN	От 90% А в течение 0,8 мин. до 20% А за 3,7 мин., выдерживание в течение 3 мин., обратно до 90% А за 2 мин.	0,8 ---- 50	10
2	Waters: Acquity UPLC® – DAD и Quattro Micro™	Waters: БЕН C18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм)	А: 95% CH ₃ COONH ₄ , 7 мМ/5% CH ₃ CN, В: CH ₃ CN	От 84,2% А в течение 0,49 мин. до 10,5% А за 2,18 мин., удерживание в течение 1,94 мин., обратно до 84,2% А за 0,73 мин., удерживание в течение 0,73 мин.	0,343 ---- 40	6,2

3	Waters: Acquity® H-Class – DAD и SQD2™	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ , 7 мм/5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	От 84,2% А до 10,5% А за 2,18 мин., удерживание в течение 1,96 мин., обратно до 84,2% А за 0,73	0,343 ---- 40	6,1
				мин., удерживание в течение 0,73 мин.		
4	Waters: Acquity UPLC® H- Class – DAD и QDa	BEH®-C18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ , 7 мм/5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	От 95% А до 5% А за 1 мин., удерживание в течение 1,6 мин., обратно до 95% А за 0,2 мин., удерживание в течение 0,5 мин.	0,5 ---- 40	3,3
5	Waters: Acquity UPLC® H- Class – DAD и SQD 2	Waters BEH®C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ , 7 мм/5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	От 95% А до 5% А за 1 мин., удерживание в течение 1,6 мин., обратно до 95% А за 0,2 мин., удерживание в течение 0,5 мин.	0,5 ---- 40	3,3
6	Agilent: 1200 – DAD и MSD6110	Phenomenex : Luna-C18 (5 мкм, 2×50 мм)	A: 0,1% CF ₃ COOH в воде, B: 0,05% CF ₃ COOH в CH ₃ CN	От 100% А в течение 1 мин. до 40% А за 4 мин., до 15% А за 2,5 мин., обратно до 100% А за 2 мин.	0,8 ---- 50	10
7	Shimadzu: LC-MS2020 – SPD-M20A и Alltech 3300 ELSD	SunFire C18, 5 мкм, 50 * 4,6 мм	A: 0,1% HCOOH в воде, B: 0,1% HCOOH в CH ₃ CN	От 90% А в течение 0,4 мин. до 5% А за 1,2 мин., до 1% А за 1,0 мин.	2,0 ---- 40	2,6

8	Shimadzu: LC-MS2020 - SPD-M20A и Alltech 3300 ELSD	SunFire C18, 5 мкм, 50 * 4,6 мм	А: 0,1% HCOOH в воде, В: 0,1% HCOOH в CH ₃ CN	От 80% А в течение 0,4 мин. до 5% А за 1,2 мин., до 1% А за 1,0 мин.	2,0 ---- 40	2,6
9	Shimadzu: LC-MS2020 - SPD-M20A и Alltech 3300 ELSD	SunFire C18, 5 мкм, 50 * 4,6 мм	А: 0,1% HCOOH в воде, В: 0,1% HCOOH в CH ₃ CN	От 70% А в течение 0,4 мин. до 5% А за 1,2 мин., до 1% А за 1,0 мин.	2,0 ---- 40	2,6
10	Shimadzu: LC-MS2020 - SPD-M20A	SunFire C18, 3,5 мкм, 50 * 4,6 мм	А: 0,1% HCOOH в воде, В: 0,1% HCOOH в CH ₃ CN	От 90% А в течение 0,4 мин. до 5% А за 1,2 мин., до 1% А за 1,0 мин.	2,0 ---- 40	2,6
11	Shimadzu: LC-MS2020 - SPD-M20A	SunFire C18, 3,5 мкм, 50 * 4,6 мм	А: 0,1% HCOOH в воде, В: 0,1% HCOOH в CH ₃ CN	От 70% А в течение 0,4 мин. до 5% А за 1,2 мин., до 1% А за 1,0 мин.	2,0 ---- 40	2,6
12	Waters UPLC-QDa - PDA- детектор	ACQUITY UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1 * 50 мм	А: 0,1% HCOOH в воде, В: 0,1% HCOOH в CH ₃ CN	От 80% А в течение 0,1 мин. до 5% А за 1,1 мин., удерживание при 5% А в течение 0,8 мин.	0,6 ---- 50	2,0
13	Shimadzu: LC-MS2020 - SPD-M20A	SunFire C18, 3,5 мкм, 50 * 4,6 мм	А: 0,1% HCOOH в воде, В: 0,1% HCOOH в CH ₃ CN	От 80% А в течение 0,4 мин. до 5% А за 1,2 мин., до 1% А за 1,0 мин.	2,0 ---- 40	2,6

Скорость потока выражена в мл/мин; температура колонки (Т) в °С;
время анализа в минутах.

Точки плавления.

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

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

Таблица 1b

Данные о LCMS и точках плавления

№ соедин.	М. П. (°С)	R _t	[M+H] ⁺	Аддукт	Способ LCMS
1		2,752	433		1
2		2,714	419		1
3		3,62	433,2	491,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
4		3,61	433,2	491,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
5		3,6	435,3	493,5 [M+ CH ₃ COO] ⁻	2
6		3,64	451,2	509,5 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
7		3,63	451,3	509,5 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
8		2,88	343	480,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
9		2,42	437,2	495,4 [M+ CH ₃ COO] ⁻	2
10		3,33	468,2	526,4 [M+ CH ₃ COO] ⁻	2
11		3,33	466,2	526,4 [M+ CH ₃ COO] ⁻	2
12		2,98	454,2	512,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
12B		2,85	454	512 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
13		2,42	437,2	495,4 [M+ CH ₃ COO] ⁻	2
14		2,59	437,2	495,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2

15		3, 62	475	533, 3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
16		3, 11	483, 2	541, 5 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
17		2, 96	483, 4	541, 3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
18		2, 27	423, 2	481, 4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
19		2, 60	437, 1	495, 4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
Промежуточное соединение 53		2, 94	530, 6	588, 4 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
21		3, 46	437	/	6
22	140 (K)	2, 35	423, 2	/	2
23		2, 8	466, 5	524, 3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
24		1, 13	467, 4	525, 3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
25	140 (K)	3, 71	399, 2	457, 3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
26		2, 14	466, 2	/	2
27C		2, 33	423, 5	481, 3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
27A		2, 34	423, 5	481, 3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
27D		2, 33	423, 5	481, 3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
27B		2, 34	423, 5	481, 3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
28A		3, 6	385, 2	443, 3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
28B		3, 59	385, 1	443, 3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
29	134 (K)	2, 58	405, 4	463, 3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
30	140 (K)	3, 36	419, 2	477, 4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
31	150 (K)	3, 36	419, 1	477, 4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2

045404

32		2,96	405,5	463,3 [M+CH ₃ COO] –	3
33		2,96	405,4	463,3 [M+CH ₃ COO] –	3
34		3,79	437	/	6
35A		3,99	451	/	6
35B		3,99	451	/	6
36		3,34	399,1	457,2 [M+CH ₃ COO] –	2
37		2,88	452,4	510,3 [M+CH ₃ COO] –	3
38		2,94	452,1	510,3 [M+CH ₃ COO] –	2
39		2,74	448,4	506,4 [M+CH ₃ COO] –	3
40		2,8	448,1	506,4 [M+CH ₃ COO] –	2
41		3,10	468,3	562,3 [M+CH ₃ COO] –	3
42		3,04	468,4	526,2 [M+CH ₃ COO] –	3
43		3,05	468,3	526,2 [M+CH ₃ COO] –	3
44		3,17	464,1	522,2 [M+CH ₃ COO] –	2
45		2,97	464,3	522,4 [M+CH ₃ COO] –	3
46		2,81	464,1	522,3 [M+CH ₃ COO] –	2
47		3,57	453,1	511,3 [M+CH ₃ COO] –	2
48		3,29	447,2	505,4 [M+CH ₃ COO] –	2
49		3,8	461,3	519,4 [M+CH ₃ COO] –	2
50		2,58	435,1	493,1 [M+CH ₃ COO] –	2
51		2,55	424,4	482,4 [M+CH ₃ COO] –	3

52		2, 81	440, 1	498, 3 [M+CH ₃ COO] –	2
53		2, 6	435, 1	493, 3 [M+CH ₃ COO] –	2
54		2, 53	437, 1	495, 3 [M+CH ₃ COO] –	2
55		2, 48	435, 1	493, 3 [M+CH ₃ COO] –	2
56		2, 7	434, 1	492, 4 [M+CH ₃ COO] –	2
57		2, 51	385, 5	443, 3 [M+CH ₃ COO] –	3
58		2, 93	429, 1	487, 3 [M+CH ₃ COO] –	2
59		2, 55	455, 1	513, 3 [M+CH ₃ COO] –	2
60		2, 86	448, 3	506, 4 [M+CH ₃ COO] –	3
61		2, 63	464, 1	522, 3 [M+CH ₃ COO] –	3
62		3, 62	502, 1	560, 3 [M+CH ₃ COO] –	3
63		3, 21	464, 1	522, 4 [M+CH ₃ COO] –	2
64		2, 78	434, 1	492, 3 [M+CH ₃ COO] –	2
65		3, 22	468, 1	526, 3 [M+CH ₃ COO] –	2
66		2, 37	450, 1	/	2
67		2, 26	450, 1	/	2
68		2, 49	464, 1	522, 3 [M+CH ₃ COO] –	2
69	109 (K)	3, 32	399, 2	457, 3 [M+CH ₃ COO] –	2
70	160 (K)	2, 81	441, 1	499, 2 [M+CH ₃ COO] –	2
71		3, 36	437	/	6
71A		3, 48	437	/	6
71B		3, 49	437	/	6

72		2, 7	434, 1	492, 3 [M+CH ₃ COO] –	2
73		3, 22	425, 1	483, 2 [M+CH ₃ COO] –	2
74		2, 88	407, 4	465, 2 [M+CH ₃ COO] –	3
75		2, 13	467, 2	525, 4 [M+CH ₃ COO] –	2
76		2, 52	482, 2	540, 4 [M+CH ₃ COO] –	2
77A		3, 17	479, 2	573, 4 [M+CH ₃ COO] –	2
77B		3, 21	479, 2	537, 5 [M+CH ₃ COO] –	2
78A		3, 18	479, 2	537, 4 [M+CH ₃ COO] –	2
78B		3, 22	479, 2	537, 4 [M+CH ₃ COO] –	2
79A		2, 3	451, 4	509, 4 [M+CH ₃ COO] –	3
79B		2, 29	451, 4	509, 5 [M+CH ₃ COO] –	3
80		2, 13	440, 1	498, 3 [M+CH ₃ COO] –	2
81	112 (K)	2, 27	466, 1	524, 5 [M+CH ₃ COO] –	2
82	105 (K)	2, 24	466, 2	524, 4 [M+CH ₃ COO] –	2
83		2, 11	440, 1	498, 3 [M+CH ₃ COO] –	2
84		2, 47	423, 2	481, 4 [M+CH ₃ COO] –	2
85		1, 31	422, 4	480, 3 [M+CH ₃ COO] –	5
Промежуточное соединение 5		1, 7	522, 5	580, 3 [M+CH ₃ COO] –	5
Промежуточное соединение 7A		3, 21	443, 1	501, 3 [M+CH ₃ COO] –	2
Промежуточное		3, 21	443, 1	501, 4	2

соединение 7В				$[M+CH_3COO]^-$	
Промежуточное соединение 8		1,71	343,2	/	4
Промежуточное соединение 13		1,59	581,4	/	5
20		3,66	540,3	598,5 $[M+CH_3COO]^-$	2
70В		2,22	440,2	498,3 $[M+CH_3COO]^-$	2
Промежуточное соединение 16		1,22	540,5	584,3 $[M+HCOO]^-$	4
Промежуточное соединение 17		1,27	566,5	624,5 $[M+CH_3COO]^-$	4
Промежуточное соединение 18		1,35	566,5	624,3 $[M+CH_3COO]^-$	5
Промежуточное соединение 19		1,21	540,6	598,4 $[M+CH_3COO]^-$	4
Промежуточное соединение 20		1,4	429,4	487,2 $[M+CH_3COO]^-$	5
Промежуточное соединение 26		1,38	429,4	487,3 $[M+CH_3COO]^-$	5
Промежуточное соединение 34		0,84	315,3	/	4
Промежуточное соединение 35		0,83	315,3	/	4
Промежуточное соединение 38		2,76	596,4	654,5 $[M+CH_3COO]^-$	2
Промежуточное соединение 40		0,98	509,5	553,3 $[M+HCOO]^-$	4
Промежуточное соединение 45		1,70	522,5	580,3 $[M+CH_3COO]^-$	5
86		0,45	475,4	/	12
87		1,05	437,1	/	7
88		1,18	465,2	/	10
89		0,83	473,56	/	9
90		1,18	449,2	/	10
91		1,53	552,2	/	7
92		1,43	552,2	/	7

93		1,47	538,2	/	7
94		1,49	544,2	/	7
95		1,06	524,2	/	7
96		1,02	545,3	/	8
97		1,083	481,2	/	7
98		0,932	459,2	/	11
99		0,853	441,2	/	8
100		0,893	441,2	/	8
101		0,823	427,1	/	8
102		0,823	427,1	/	8
103		0,83	478,0	/	8
104		1,18	435,2	/	10
105		0,80	449,2	/	13
106		0,77	463,2	/	13
107		0,79	463,2	/	13
108		1,03	545,1	/	7
109		0,98	556,1	/	8

"№ соедин." означает номер соединения;

"R_t" означает время удерживания в мин.

Способы SFC-MS.

Общая процедура для способов SFC-MS.

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

Таблица 2а

Аналитические способы SFC-MS

Код способа	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Скорость потока	Время анализа
				----- - Т кол.	----- ----- BPR
1	Колонка Daicel Chiralcel® OJ-3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	А: CO ₂ В: MeOH (+ 0,3% iPrNH ₂)	20% В, удерживание 3 мин.	3,5	3
				----- 35	----- 103
2	Колонка Phenomenex Lux Cellulose-2 (3 мкм, 100×4,6 мм)	А: CO ₂ В: EtOH (+ 0,3% iPrNH ₂)	40% В, удерживание 3 мин.	3,5	3
				----- 35	----- 103
3	Колонка Daicel Chiralcel® AD-3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	А: CO ₂ В: EtOH (+ 0,3% iPrNH ₂)	25% В, удерживание 3 мин.	3,5	3
				----- 35	----- 103
4	Колонка Phenomenex Lux Cellulose-2 (3 мкм, 100×4,6 мм)	А: CO ₂ В: MeOH (+ 0,3% iPrNH ₂)	30% В, удерживание 3 мин.	3,5	3
				----- 35	----- 103

5	Daicel Chiralpak® IC-3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A: CO ₂ B: MeOH (0,3% iPrNH ₂)	20% B, удержива ние 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 105
6	Daicel Chiralcel® OD-3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A: CO ₂ B: MeOH (0,3% iPrNH ₂)	15% B, удержива ние 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 105
7	Daicel Chiralcel® OJ-3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A: CO ₂ B: MeOH (0,3% iPrNH ₂)	20% B, удержива ние 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 105
8	Daicel Chiralpak® AD-3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A: CO ₂ B: iPrOH (0,3% iPrNH ₂)	50% B, удержива ние 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 105
9	Daicel Chiralpak® AS-3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A: CO ₂ B: MeOH (0,3% iPrNH ₂)	15% B, удержива ние 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 105
10	Daicel Chiralcel® OJ-3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A: CO ₂ B: EtOH (0,3% iPrNH ₂)	10% B, удержива ние 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 105
11	Daicel Chiralcel® AD-3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A: CO ₂ B: EtOH (0,3% iPrNH ₂)	20% B, удержива ние 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 105
12	Daicel Chiralcel® AD-3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A: CO ₂ B: EtOH (0,3% iPrNH ₂)	20% B, удержива ние 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 105
14	Daicel Chiralcel® OJ-3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A: CO ₂ B: EtOH (0,3% iPrNH ₂)	15% B, удержива ние 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 105
16	Daicel Chiralcel® OD-3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A: CO ₂ B: MeOH (0,3% iPrNH ₂)	10% B, удержива ние 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 105
17	UPC ² (Waters) AD, 5 мкм, 4,6 * 250 (Daicel)	CO ₂ /IPA/ACN /DEA 85/12/3/0,0 3	Удержива ние 25 мин.	2,8 ----- 35	25 ----- 100
18	Колонка Daicel Chiralcel® AD-3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A: CO ₂ B: MeOH (+ 0,3% iPrNH ₂)	20% B, удержива ние 3 мин.	3,5 ----- 35	3 ----- 103

Скорость потока выражена в мл/мин; температура колонки (Т) в °С;
время анализа в минутах, противодавление (BPR) в барах, все другие аб-
бревиатуры, используемые в таблице, определены ранее.

Таблица 2b

Данные SFC-MS

№ соед.	R _t (мин.)	% площади уф	Порядок элюирования изомеров	Способ SFCMS
3	1,27	99,36	А	1
4	1,55	99,24	В	1
6	0,9	99,39	А	1
7	1,05	98,73	В	1
13	1,68	99,53	А	2
9	2,43	100	В	2
11	2,69	97,46	А	3
10	3,2	98,57	В	3
12	2,17	100	А	4
12В	2,62	100	В	4
16	1,60	98,69	В	1
17	1,34	99,33	А	1
30	2,19	100	А	6
31	2,52	100	В	6
32	1,46	99,67	В	1
33	1,32	100	А	1
69	2,18	98,87	А	5
36	2,4	99,7	В	5
80	1,45	100	В	8
81	1,35	100	А	9
82	1,81	98,88	В	9
83	0,83	98,7	А	8
78А	1,57	100	А	12
78В	1,86	98,4	В	12
77А	0,96	100	А	14
77В	1,2	98,0	В	14
79А*	1,77	100	А	14
79В*	2,24	99	В	14
Промежуточное соединение 7А	1,27	100	А	11
Промежуточное соединение 7В	1,57	98	В	11
Промежуточное соединение 47	5,044	–	А	17
Промежуточное соединение 3А	1,50	99,5	А	18
Промежуточное соединение 3В	2,05	99,6	В	18

Элюирование в порядке "А" происходит до элюирования в порядке "В" при описываемых условиях проведения SFC-MS.

* Соединения 79А и 79В получали при разделении соединения 79. Соединение 79А элюируется (порядок элюирования изомеров А) до соединения 79В (порядок элюирования изомеров В) при описываемых условиях проведения SFC-MS.

Оптическое вращение (OR).

Величину оптического вращения измеряли с помощью поляриметра Perkin Elmer 341. Поляризованный свет пропускали через образец при длине пробега 1 дециметр и концентрации образца 0,2-0,4 г на 100 мл. Взвешивали 2-4 мг продукта в сосуде, затем растворяли в 1-1,2 мл растворителя для спектро-

скопии (например, DMF). Кювету наполняли раствором и помещали в поляриметр при температуре 20°C. Величину OR считывали с точностью до 0,004°.

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

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

^d означает D-линию натрия (589 нанометров).

Таблица 3

№ соедин.	OR (°)	Длина волны (нм)	Конц.
3	+39,36	365	0,282
4	-40,44	365	0,272
7	-52,3	365	0,283
9	-11,36	589	0,308
10	-17,19	589	0,285
11	+15,45	589	0,246
12	-13,22	589	0,295
12B	+5	589	0,24
13	+34,75	589	0,282
16	+96,99	589	0,266
17	-99,64	589	0,28
30	+70,46	589	0,369
31	-73,68	589	0,285
32	-12,67	589	0,3
33	+4,62	589	0,26
36	+23,29	589	0,292
37	+32,09	589	0,215
38	+26,28	589	0,228
39	+30,25	589	0,225
41	+20,04	589	0,235
42	+44,3	589	0,221
43	+20,16	589	0,238
44	+23,21	589	0,232
45	+41,42	589	0,249
46	+21,24	589	0,235
48	+22,51	589	0,235
50	+29,74	589	0,235
51	+27,13	589	0,258
52	+35,71	589	0,266
53	+32,64	589	0,288
54	+15,2	589	0,296
55	+30,38	589	0,293
56	+28,99	589	0,276
57	+28,74	589	0,209

59	+24,83	589	0,242
60	+22,51	589	0,231
61	+24,01	589	0,212
62	+25,47	589	0,216
66	+33,0	589	0,221
67	+45,44	589	0,253
68	+32,11	589	0,234
69	-30,37	589	0,27
70	+32,69	589	0,26
71B	+31,67	589	0,24
72	-7,09	589	0,240
73	+26,78	589	0,243
74	+32,16	589	0,224
76	+31,81	589	0,239
78A	-8,8	589	0,25
78B	-17,04	589	0,27
79A	+5,75	589	0,243
79B	+28,82	589	0,219
80	+19,08	589	0,262
81	+11,11	589	0,288
82	-76,95	589	0,295
83	-66,31	589	0,279
Промежуточное соединение 7A	+29,73	589	0,296
Промежуточное соединение 7B	-29,43	589	0,265
20	+13,1	589	0,247
70B	+38,06	589	0,250

Данные об OR:

растворитель: DMF;

температура: 20°C;

"конц." означает концентрацию (г/100 мл);

"OR" означает оптическое вращение.

Фармакологическая часть.

1) Флуоресцентный поляризационный анализ взаимодействия менин-MLL.

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

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

$$\% \text{ ингибирования} = \frac{((HC - LC) - (FP_{\text{соединение}} - LC))}{(HC - LC)} * 100 \text{ (уравн. 1)};$$

где LC и HC представляют собой значения FP в анализе в присутствии или в отсутствие насыщающей концентрации соединения, которое конкурирует с FITC-MBM1 за связывание с менином, и $FP_{\text{соединение}}$ представляет собой измеренное значение FP в присутствии тестируемого соединения. Значения FP HC и LC представляют собой средние значения для по меньшей мере 16 повторностей на планшет. Для каждого тестируемого соединения значения % ингибирования откладывали на графике в зависимости от ло-

гарифма концентрации тестируемого соединения, и значение IC_{50} получали в результате аппроксимации этих данных в соответствии с уравнением 2

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

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

2) Анализ пролиферации.

Антипролиферативный эффект тестируемых соединений, ингибирующих белок-белковое взаимодействие менин-MLL, оценивали в линиях лейкозных клеток человека. Линии клеток MV-4-11 и MOLM14 содержат транслокации MLL и экспрессируют слитые белки на основе MLL MLL-AF4 и MLL-AF9 соответственно, а также белок дикого типа со второго аллеля. Следовательно, линии клеток MV-4-11 и MOLM14 с перестройкой MLL характеризуются профилями экспрессии генов HOXA/MEIS1, сходными с таковыми в стволовых клетках. K562 и KG1 применяли в качестве контрольных линий клеток, содержащих два аллеля MLL дикого типа, с целью исключения соединений, демонстрирующих общие цитотоксические эффекты.

MV-4-11 и MOLM14 культивировали в RPMI-1640 (Sigma Aldrich), дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой (HyClone), 2 mM L-глутамина (Sigma Aldrich) и 50 мкг/мл гентамицина (Gibco). K562 размножали в RPMI-1640 (Sigma Aldrich), дополненной 20% фетальной бычьей сывороткой (HyClone), 2 mM L-глутамина (Sigma Aldrich) и 50 мкг/мл гентамицина (Gibco). KG1 культивировали в MDM Искова (Gibco), дополненной 20% фетальной бычьей сывороткой (HyClone), 2 mM L-глутамина (Sigma Aldrich) и 50 мкг/мл гентамицина (Gibco). Клетки поддерживали при 0,3-2,5 миллиона клеток на мл во время культивирования, и количество пассажей не превышало 25.

С целью оценки антипролиферативных эффектов 1500 клеток MV-4-11, 300 клеток MOLM14, 750 клеток K562 или 1300 клеток KG1 высевали в 200 мкл среды на лунку в 96-луночные круглодонные планшеты со сверхнизкой адгезией (Costar, номер по каталогу 7007). Количество клеток для посева выбирали с учетом кривых роста для обеспечения линейного роста на протяжении эксперимента. Добавляли тестируемые соединения в различных концентрациях, и содержание DMSO нормализовали до 0,3%. Клетки инкубировали в течение 8 дней при 37°C и 5% CO_2 . Рост сфероидоподобных структур отслеживали в режиме реального времени путем визуализации живых клеток (IncuCyteZOOM, Essenbio, объектив с увеличением 4x) с получением одного изображения каждые четыре часа в течение 8 дней. Конфлюэнтность (%) в качестве показателя размера сфероидов определяли с помощью инструмента комплексного анализа.

С целью определения кумулятивного эффекта тестируемых соединений с течением времени рассчитывали площадь под кривой (AUC) на графике зависимости конфлюэнтности от времени. Конфлюэнтность в начале эксперимента ($t=0$) использовали в качестве исходного уровня для расчета AUC.

Абсолютные значения IC_{50} рассчитывали в соответствии со следующей процедурой:

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

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

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

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

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

составляют 100 пМ менина, меченного хелатом тербия, 75 нМ пептида MBM1, меченного FITC, и 0,5% DMSO в аналитическом буфере. Процедуры титрования тестируемых соединений для исследования их дозозависимого эффекта проводили с использованием схемы трехкратных серийных разведений с 11 точками, начиная с 31 мкМ.

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

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

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

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

где нижнее и верхнее представляют собой соответственно нижнюю и верхнюю асимптоты кривой зависимости доза-эффект, IC₅₀ представляет собой концентрацию соединения, которая дает 50% ингибирование сигнала, и h представляет собой коэффициент Хилла.

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

Последовательность белка менина (SEQ ID NO: 1).

MGLKAAQKTLFPLRSIDDVRLFAAELGREEPDLVLLSLVLGFVEHFLAVNRVIPTNVP
ELTFQPPAPDPPGGTYFFVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELVKKVS
VIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGTKLDSSGVAFVAVGACQALGLRDVHLALSEDHAWVVG
PNEGQTAEVTWHGKGNEDRRGQTVNAGVAERSWLYLKGSYMRCDRKMEVAFMVCAINPSIDLHT
DSLELLQLQKLLWLLYDLGHLERYPMALGNLADLEELEPTPGRPDPLTLYHKGIASAKTYRD
EHIYPYMLAGYHCRNRNVREALQAWADTATVIQDYNCREDEEIIYKEFFEVDVPIPNLLKEA
ASLLEAGEERPGEQSQGTQSQGSALQDPECFAHLLRFYDGICKWEEGSPTPVLHVGVATFLVQS
LGRFEGQVRQKVRIVSREAEAAEAEPWGEEAREGRRRGPRRESKPEEPPPPKKPALDKGLGTG
QGAVSGPPRPKPGTVAGTARGPEGGSTAQVPAPAASPPPEGPVLTQSEKMKGMKELLVATKIN
SSAIKLQLTAQSQVQMKKQKVSTPSDYTLSEFLKRQRKGLHHHHHH

Таблица 4

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

№ соед.	(1) Анализ FP менина (IC ₅₀ (мкМ))	(3) Анализ HTRF менина (IC ₅₀ (нМ))	(2) Анализ сфероидов MV-4-11 (IC ₅₀ (мкМ))	(2) Анализ сфероидов MOLM14 (IC ₅₀ (мкМ))	(2) Анализ сфероидов K562 (IC ₅₀ (мкМ))	(2) Анализ сфероидов в KG1 (IC ₅₀ (мкМ))
1	0,033	113	1,5	4,4	13,1	
2	0,34	797	7,3	9,8	>15	
4	0,23	69	8,3	12,8		
3	0,089	61	2,0	3,8		
7	0,63	510		14,6	>15	
6	0,21	476	1,4	3,3	9,0	
16	1,53					
17	1,85					
13	0,52		13,7	>15		
10	0,25	118	4,4	2,0		
11	0,59	680	>15	>15		
12	0,43	860	2,1	9,2		
9	0,098	106	3,5	10,3		
14	1,12					
15	0,13	120	3,9	5,9	14	
84	1,02	906				

23	0,22	366	1,7	4,3		
19	1,77	4571				
18	0,52	1133	>15	>15		
22	2,41					
34	0,78	1976				
21	1,77	2124				
32	1,56	2776				
33	1,19	2100				
27A	4,54	10046				
27C		4530				
27B	3,65	8989				
27D		~6912				
28A	1,17	1727				
28B	1,38	2487				
29		3448				
71	0,088	70	0,84	6,7		
85		103	3,1			
30		~1259				
31		1084				
71B		54	0,42	2,2	>15	>15
87		20				
71A		985				
69		57	1,8			
36		15	0,22	1,4	>15	>15
102		13	0,24			
82		653	7,9			
81		410	5,7			
80		933				
83		985				

045404

26		54	4, 7	5, 6		
35A		8327				
35B		>25000				
25		546				
78A		520				
78B		1319				
77A		201				
77B		1625				
56		41	1, 4			
55		75	3, 3			
54		97	2, 1			
70		18	0, 56	1, 4	>15	>15
53		252				
52		41	0, 86			
75		28	1, 0			
51		62	2, 3			
20		31	0, 38	0, 98	>15	
48		446				
73		2455				
70B		24	0, 28	2	>15	
72		991				
49		44	1, 9			
46		105	1, 5			
38		208	2, 3			
47		55	2, 3			
50		281				
45		16	0, 28	1, 8		>15
44		87	2, 1			>15
76		105	2, 9			

045404

40		25	0,26	1,6		8,1
79A		955				
79B		964				
74		2220				
43		97	1,3			
42		21	0,47	1,6		>15
41		74	0,84	1,2		4,5
39		165	0,67			2,5
37		41	0,48	1,3		>15
60		95	0,66	0,22		1,8
57		67	0,59	2,1		>15
58		63	0,99			>15
59		212	1,8			
61		146	1,7			
67		27	0,32	3,2		>15
64		25	0,55	0,77		8,4
65		56	1,2			
63		61	0,65	0,8		9,5
66		492				
62		36	2,2			
68		266	2,9			
99		33	0,24			>15
100		57	0,93			>15
101		28	0,41			>15
97		150	2			
98		504				
88		267				
89		24	0,24			
90		317				

86		198	6, 6			
91		30	1, 2			
92		14	0, 45			
93		20	0, 58			
94		18	0, 43			
95		69	2, 1			
96		45	1, 0			
104		375				
105		11	0, 22			
106		10	0, 19			
107		23	0, 34			
108		23	0, 87			
103		106	1, 1			
109		714				

"№ соед." означает номер соединения.

Значения в табл. 4 представляют собой усредненные значения для всех измерений.

Таблица 5

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

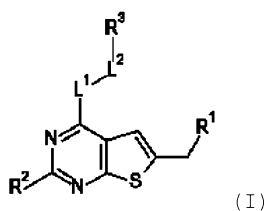
№ соед.	(1) Анализ FP менина (IC ₅₀ (мкМ))	(3) Анализ HTRF менина (IC ₅₀ (нМ))	(2) Анализ сфероидов MV-4-11 (IC ₅₀ (мкМ))	(2) Анализ сфероидов MOLM14 (IC ₅₀ (мкМ))	(2) Анализ сфероидов в K562 (IC ₅₀ (мкМ))	(2) Анализ сфероидов в KG1 (IC ₅₀ (мкМ))
8	0,101	48	2, 1 2, 3	5, 7 >15	>15	
5	~0,176, 0	9	2, 1 2, 1 >15	4, 3 4, 3	>15	
24		244	0, 09 8, 2			

"№ соед." означает номер соединения.

Значения в табл. 5 представляют собой значения для отдельных измерений (не усредненные): в случае если значение определяли более 1 раза, каждое значение указано отдельно в табл. 5.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)

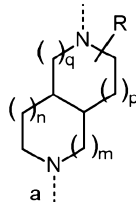


или его таутомер, или стереоизомерная форма,

где R¹ представляет собой CF₃;

R² представляет собой водород;

L^1 представляет собой 7-9-членный конденсированный гетероцикл формулы (a)



(a)

где a представляет собой положение связывания с тиенопиримидиновым гетероциклом;

m равняется 0 или 1;

n равняется 0 или 1;

p равняется 0, 1 или 2;

q равняется 0 или 1;

R выбран из группы, состоящей из водорода и оксо; и

-- L^2 - R^3 выбран из (a), (b), (c) или (d), где

(a) L^2 выбран из группы, состоящей из $>SO_2$, $>CR^{4a}R^{4b}$ и $-CHR^{4a}CHR^5$ -,

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

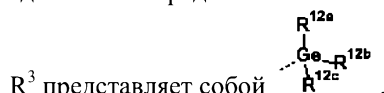
R^{4b} представляет собой водород;

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

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

(b) L^2 представляет собой $>CR^{4c}R^{4d}$,

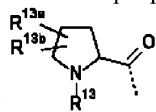
где R^{4c} и R^{4d} представляют собой водород; и



R^3 представляет собой

где R^{12a} , R^{12b} и R^{12c} представляют собой C_{1-6} алкил; или

(c) -- L^2 - R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора или -OH; или



(d) -- L^2 - R^3 представляет собой

где R^{13} представляет собой водород; и

R^{13a} представляет собой водород;

R^{13b} представляет собой водород; или

R^{13a} и R^{13b} связаны с одним и тем же атомом углерода и вместе образуют C_{3-5} циклоалкил,

где Ar представляет собой фенил, который может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена;

Het¹ представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, пирролила, пирозолила, имидазолила, 4- или 5-тиазолила, изотиазолила и изоксазолила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OR¹⁸, -NR^{19a}R^{19b}, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OR²⁰ и -NR^{21a}R^{21b}; и

Het² представляет собой неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OR¹⁸, -C(=O)-O- C_{1-6} алкила, -C(=O)-Ar², -C(=O)-Het³ и -C(=O)-Het⁴;

Ar² представляет собой фенил;

Het³ представляет собой пиридил;

Het⁴ представляет собой оксетанил или тетрагидропиранил,

где каждый из R^{18} , R^{20} , R^{21a} и R^{21b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1,

где L^1 представляет собой 7-9-членный конденсированный гетероцикл формулы (a) по п. 1,

где m равняется 0 или 1;

n равняется 0 или 1;

p равняется 1; и

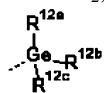
q равняется 0;

R представляет собой водород; и

(a) L^2 представляет собой $>CH_2$; и

R^3 представляет собой Ag или Het¹; или

(b) L^2 представляет собой $>CH_2$; и



R^3 представляет собой

где каждый из R^{12a} , R^{12b} и R^{12c} независимо выбран из C_{1-6} алкила; или

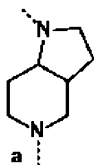
(c) $--L^2-R^3$ представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой атом фтора,

где Ag представляет собой фенил, необязательно замещенный заместителем, представляющим собой атом галогена; и

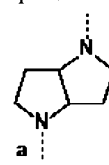
Het¹ представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиримидинила, пирразинила, пиридазинила, пирролила, пиразолила и 4- или 5-тиазолила, каждый из которых может быть необязательно замещен заместителем, представляющим собой атом галогена или C_{1-4} алкил.

3. Соединение по любому из пп.1, 2,

где L^1 представляет собой 8-9-членный конденсированный гетероцикл формулы (a-1) или (a-2)



(a-1),



(a-2)

(a) L^2 представляет собой $>CH_2$; и

R^3 представляет собой Ag или Het¹; или

(b) L^2 представляет собой $>CH_2$; и

R^3 представляет собой $-Ge(CH_3)_3$,

где Ag представляет собой фенил, необязательно замещенный заместителем, представляющим собой атом галогена; и

Het¹ представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, 4-, 5- или 6-пиримидинила, пирролила, пиразолила и 4- или 5-тиазолила, каждый из которых может быть необязательно замещен заместителем, представляющим собой атом галогена или C_{1-4} алкил.

4. Соединение по п.1, где по меньшей мере один из m, n, q и r является отличным от 0.

5. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-4 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

6. Способ получения фармацевтической композиции по п.5, включающий смешивание фармацевтически приемлемого носителя с терапевтически эффективным количеством соединения по любому из пп.1-4.

7. Применение соединения по любому из пп.1-4 в качестве лекарственного препарата для ингибирования белок-белковых взаимодействий менин-MLL.

