

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 037871

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.05.28

(21) Номер заявки
201892734

(22) Дата подачи заявки
2017.06.15

(51) Int. Cl. C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ АЗАБЕНЗИМИДАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ РІЗК ВЕТА

(31) 16174712.6

(32) 2016.06.16

(33) EP

(43) 2019.05.31

(86) PCT/EP2017/064672

(87) WO 2017/216293 2017.12.21

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

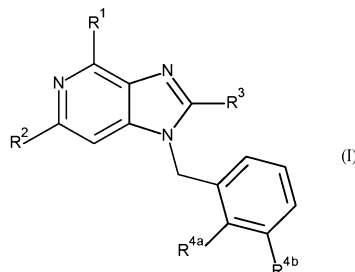
(72) Изобретатель:
Пилатт Изабель Ноэлль Констанс,
Кероль Оливье Алексис Жорж,
Анжибо Патрик Рене, Бертелло Дидье
Жан-Клод, Купа Софи, Деместр
Кристоф Габриэль Марсель (FR),
Мерпул Ливен (BE), Мерсе Гийом
Жан Морис, Мевеллек Лоранс Анна,
Мейер Кристоф, Паскье Элизабет
Терез Жанн, Понселе Виржини Софи
(FR)

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

(56) EUNA YOO ET AL.: "Structure-activity relationships in Toll-like receptor 7 agonistic 1H-imidazo[4,5-c]pyridines", ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY, vol. 11, no. 38, 15 August 2013 (2013-08-15), page 6526, XP055165875, ISSN: 1477-0520, DOI: 10.1039/c3ob40816g, introduction; compounds 22e, 23e

WO-A1-2009045175
WO-A1-2013095761

(57) Изобретение относится к производным азабензимидазола формулы (I)



где переменные имеют значения, определенные в формуле изобретения. Соединения согласно изобретению являются пригодными в качестве ингибиторов РІЗКВ. Кроме того, изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения в качестве активного ингредиента, а также к применению указанных соединений в качестве лекарственного препарата.

037871
B1

037871
B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к производным азабензимидазола, применимым в качестве ингибиторов PI3K β . Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения в качестве активного ингредиента, а также к применению указанных соединений в качестве лекарственного препарата.

Предпосылки изобретения

Существует три класса фосфоинозитид-3-киназ (PI3K): класс I, класс II и класс III. PI3K класса I в наибольшей степени ассоциированы с раком у человека [K.D Courtney, R.B. Corcoran and J.A. Engelman (2010), *Journal of Clinical Oncology*, 28; 1075]. Фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) класса I делятся на два подкласса: класс I_A - состоящие из каталитической субъединицы p110 (p110a, p110b или p110d) и регуляторной субъединицы p85 (p85a, p55a и p50a, p85b или p55g), и класс I_B - PI3K, характеризующиеся каталитической субъединицей p110g и регуляторными субъединицами p101 и p84 [B. Vanhaesebroeck and M.D. Waterfield (1999), *Experimental Cell Research*, 253, 239-254]. PI3K класса I_A активируются при ряде солидных и несолидных опухолей посредством мутации или делеции онкосупрессора PTEN (гомолога фосфатазы и тензина) или, в случае p110a, с помощью активирующих мутаций [K.D Courtney, R.B. Corcoran and J.A. Engelman (2010), *Journal of Clinical Oncology*, 28; 1075]. PI3K также могут активироваться рецептором тирозинкиназ (RTK); p110b может активироваться связанными с G-белком рецепторами [K.D Courtney, R.B. Corcoran and J.A. Engelman (2010), *Journal of Clinical Oncology*, 28; 1075]. Сразу после активации фосфоинозитид-3-киназы катализируют фосфорилирование фосфатидил-4,5-дифосфата, что приводит к образованию фосфатидил-3,4,5-трифосфата (PIP3) [Zhao L., Vogt P.K. (2008), *Oncogene*, 27, 5486-5496]. PTEN противодействует активности PI3K посредством дефосфорилирования PIP3 [Myers M.P., Pass I., Batty I.H., Van der Kaay J., Stolarov J.P., Hemmings B.A., Wigler M.H., Downes C.P., Tonks N.K. (1998), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95, 13513-13518]. PIP3, образованный в результате активации PI3K или сохраненный в результате инактивации PTEN, связывается с подгруппой липидсвязывающих доменов в нисходящих мишенях, таких как плекстрин-гомологичный домен онкогена Akt, с рекрутированием его, таким образом, в плазматическую мембрану [Stokoe D., Stephens L.R., Copeland T., Gaffney P.R., Reese C.B., Painter G.F., Holmes A.B., McCormick F., Hawkins P.T. (1997), *Science* 277, 567-570]. Сразу после закрепления в плазматической мембране Akt фосфорилирует несколько эффекторных молекул, которые вовлечены во множество биологически важных процессов, таких как метаболизм, дифференциация, пролиферация, долговечность и апоптоз [D.R. Calnan and A. Brunet (2008), *Oncogene*, 27; 2276].

Несколько исследований указывают на ключевую роль p110b в PTEN-дефицитных опухолях. Например, генный нокаут p110b, но не p110a дает возможность блокировать образование опухоли и активацию Akt, обусловленную потерей Pten в переднем отделе предстательной железы на мышинной модели [Jia S., Liu Z., Zhang S., Liu P., Zhang L., Lee S.H., Zhang J., Signoretti S., Loda M., Roberts T.M., Zhao J.J. *Nature*, 2008; 454:776-9]. Кроме того, другие исследования показали, что подгруппа линий PTEN-дефицитных опухолевых клеток человека является чувствительной к инактивации p110b, а не p110a [Wee S., Wiederschain D., Maira S.M., Loo A., Miller C., deBeaumont R., Stegmeier F., Yao Y.M., Lengauer C. (2008), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*); 105, 13057]. Дефицит PTEN либо в результате генетической инактивации, либо пониженной экспрессии зачастую наблюдается при характерных для человека формах рака, таких как GBM, формах рака эндометрия, легкого, молочной железы и, среди прочих, при раке предстательной железы [K.D Courtney, R.B. Corcoran and J.A. Engelman (2010), *Journal of Clinical Oncology*, 28; 1075].

Данные исследования дают основание предположить, что лечение PTEN-дефицитной формы рака средствами, которые ингибируют p110b, может быть терапевтически целесообразным.

Кроме ее роли в отношении рака, p110b может представлять собой мишень для противосвертывающей терапии. На мышинных моделях было подтверждено, что ингибирование PI3K β может предотвратить образование стабильных адгезионных контактов с интегрином $\alpha_{IIb}\beta_3$, что исключает образование окклюзионного тромба без продления времени кровотечения [S.P. Jackson et al. (2005), *Nature Medicine*, 11, 507-514].

Более того, сигнальный путь фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы (PI3K)/АКТ зачастую активируется в ходе прогрессирования рака предстательной железы (РСa) посредством утраты или мутации гена гомолога фосфатазы и тензина (PTEN). Он представляет собой второй главный побуждающий фактор развития РСa после сигнального пути андрогеновых рецепторов (AR). Комбинация с гормональной терапией улучшала эффективность средств, направленных в отношении PI3K/АКТ, на моделях PTEN-отрицательного РСa. Повышенная регуляция нацеленных на AR генов при ингибировании PI3K/АКТ предполагает компенсаторное взаимовлияние между путями PI3K-AR, для которого для оптимальной эффективности лечения может понадобиться совместное нацеливание на путь AR [Marques R.B., et al., *High Efficacy of Combination Therapy Using PI3K/AKT Inhibitors with Androgen Deprivation in Prostate Cancer Preclinical Models*. *Eur. Urol.* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.08.053>]. Таким образом, ингибиторы PI3K β можно преимущест-

венно комбинировать с антиандрогенными терапевтическими средствами, в том числе с антагонистами андрогенных рецепторов и ингибиторами биосинтеза андрогенов, при PTEN-отрицательных формах рака предстательной железы.

В WO 2012/116237 раскрыты гетероциклические соединения, которые модулируют активность PI3-киназы.

В WO 2011/123751 описаны гетероциклические соединения в качестве селективных ингибиторов PI3K-активности.

В WO 2011/022439 раскрыты гетероциклические соединения, которые модулируют активность PI3-киназы.

В WO 2008/014219 описаны производные тиозолидиндиона в качестве ингибиторов PI3-киназы.

WO 2013/028263 относится к производным пирозолпиримидина в качестве ингибиторов PI3-киназы.

WO 2012/047538 относится к производным бензимидазола в качестве ингибиторов PI3-киназы.

WO 2013/095761 относится к производным имидазопиридина в качестве ингибиторов PI3-киназы.

US 2013/0157977 относится к производным бензимидазолбороновой кислоты в качестве ингибиторов PI3-киназы.

В WO 2009/021083 описаны производные хиноксалина в качестве ингибиторов PI3-киназы.

В WO 2007/103756 описано получение тиазолонов для применения в качестве ингибиторов PI3-киназы.

В WO 2011/041399 описаны бензимидазолил(морфолинил)пурины и родственные соединения в качестве ингибиторов PI3K δ и их получение и применение для лечения PI3K-опосредованных заболеваний.

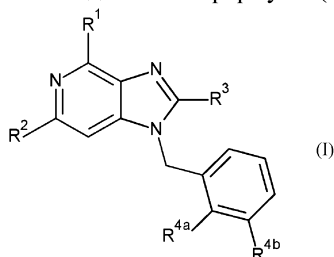
В WO 2009/088990 описано получение пирозолопиримидинов и других гетероциклических соединений в качестве терапевтических модуляторов PI3-киназы.

Следовательно, существует острая необходимость в новых ингибиторах киназы PI3K β , открывающих новые пути для лечения или предупреждения рака, конкретно PTEN-дефицитных форм рака, более конкретно рака предстательной железы. Следовательно, целью настоящего изобретения является обеспечение таких соединений.

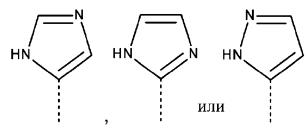
Краткое описание изобретения

Было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению являются пригодными в качестве ингибиторов PI3K β . Соединения в соответствии с настоящим изобретением и композиции на их основе могут быть пригодными для лечения или предупреждения, в частности для лечения, заболеваний, таких как рак, аутоиммунные нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, воспалительные заболевания, нейродегенеративные заболевания, аллергия, панкреатит, астма, полиорганная недостаточность, заболевания почек, агрегация тромбоцитов, нарушение подвижности сперматозоидов, отторжение при трансплантации, отторжение ткани, повреждения легких и т.п.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)

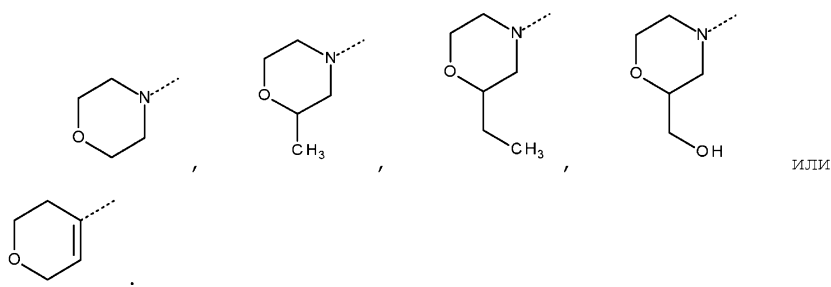


их таутомерам и стереоизомерным формам, где



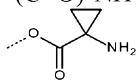
R¹ представляет собой водород, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -NH₂,

R² представляет собой



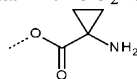
R³ представляет собой C₁₋₄алкил; -CH(OH)-CH₂-R⁴; C₁₋₄алкил, замещенный при одном и том же ато-

ме углерода одним -ОН и одним Het¹; или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -ОН, -NH₂, -O-(C=O)-C₁₋₄алкила, -(C=O)-O-C₁₋₄алкила, -NH-(C=O)-C₁₋₄алкила, -NH-(SO₂)-C₁₋₄алкила, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -NH-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-ОН, -(C=O)-NH-C₁₋₄алкил-ОН, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄алкила,



-O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄алкил-Ar, -NH-C₁₋₄алкил-ОН, Het¹, -O-C(=O)-C₁₋₄алкил-Het¹, -C(=O)-Het¹ и -NH-C(=O)-Het¹;

R⁹ представляет собой Het¹, фтор, -ОН, -NH₂, -O-(C=O)-C₁₋₄алкил, -NH-(C=O)-C₁₋₄алкил, -NH-(SO₂)-C₁₋₄алкил, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -NH-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-ОН,



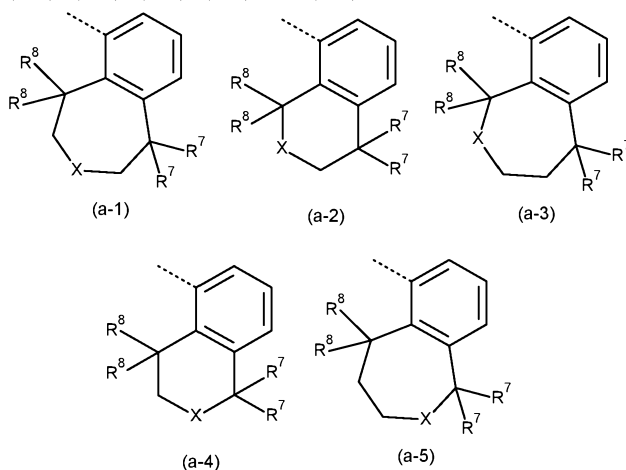
-O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄алкил, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄алкил-Ar, или -NH-C₁₋₄алкил-ОН;

Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный одним гидроксидом;

R^{4a} представляет собой водород, C₁₋₄алкил, Het^a или C₁₋₄алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, -NR⁵R⁶ и Het^a;

R^{4b} представляет собой водород, галоген, C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом галогена; или

R^{4a} и R^{4b} взяты вместе с образованием, вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, структуры формулы (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) или (a-5):



X представляет собой -NH-, -O-, -N(C₁₋₃алкил)- или -N(гидрокси-C₁₋₃алкил)-;

оба заместителя R⁷ являются одинаковыми и выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора и метила; или оба заместителя R⁷ взяты вместе с образованием, вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, циклопропила, циклобутила или оксетанила;

оба заместителя R⁸ являются одинаковыми и выбраны из группы, состоящей из водорода и метила; или оба заместителя R⁸ взяты вместе с образованием, вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, циклопропила, циклобутила или оксетанила;

R⁵ представляет собой водород, C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкил, замещенный одним -ОН;

R⁶ представляет собой водород, C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкил, замещенный одним -ОН;

при этом Het¹ представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; при этом указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -NH₂, C₁₋₄алкила, -S(=O)₂-C₁₋₆алкила, -C₁₋₄алкил-S(=O)₂-C₁₋₆алкила, гидроксиды, C₁₋₄алкилокси, фтора, циано и C₁₋₄алкила, замещенного одним гидроксидом; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероцикла взяты вместе с образованием, вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, кольца A;

при этом кольцо A представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; при этом указанные циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещены одним или двумя заместителями, представляющими собой C₁₋₄алкил, одним заместителем, представляющим собой C₁₋₄алкил, и одним заместителем, представляющим собой гидроксид, или одним заместителем, представляющим собой гидроксид;

каждый Het^a независимо представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и

N; при этом указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, -S(=O)₂-C₁₋₆алкила, гидроксигруппы, -C₁₋₄алкил-S(=O)₂-C₁₋₆алкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним гидроксигруппой, или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероцикла взяты вместе с образованием, вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, кольца В;

при этом кольцо В представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; при этом указанные циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещены одним или двумя заместителями, представляющими собой C₁₋₄алкил, одним заместителем, представляющим собой C₁₋₄алкил, и одним заместителем, представляющим собой гидроксигруппу, или одним заместителем, представляющим собой гидроксигруппу;

r равняется 1 или 2;

и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений по настоящему изобретению и фармацевтическим композициям, содержащим их.

Было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению ингибируют Р13Кβ сами по себе или могут подвергаться метаболизму в (более) активную форму *in vivo* (пролекарства) и, таким образом, могут быть пригодными в лечении или предупреждении, в частности в лечении, заболеваний, таких как рак, аутоиммунные нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, воспалительные заболевания, нейродегенеративные заболевания, аллергия, панкреатит, астма, полиорганная недостаточность, заболевания почек, агрегация тромбоцитов, нарушение подвижности сперматозоидов, отторжение при трансплантации, отторжение ткани, повреждения легких и т.п.

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

В частности, соединения формулы (I) и их N-оксиды, фармацевтически приемлемые соли присоединения и сольваты могут быть подходящими в лечении или предупреждении, в частности в лечении, рака.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (I) и их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов для получения лекарственного препарата для ингибирования Р13Кβ, для лечения или предупреждения рака.

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

Подробное описание

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

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

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

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

Специалисту в данной области техники будет понятно, что, если иное не указано или явно не следует из контекста, заместитель при гетероциклической группе может замещать любой атом водорода при атоме углерода кольца или при гетероатоме кольца.

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

до 6 атомов углерода, C_{1-4} алкильная группа содержит от 1 до 4 атомов углерода, C_{1-3} алкильная группа содержит от 1 до 3 атомов углерода, C_{3-6} циклоалкильная группа содержит от 3 до 6 атомов углерода и т.д.

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

Термин " C_{1-6} алкил" как группа или часть группы относится к гидрокарбильному радикалу формулы C_nH_{2n+1} , где n представляет собой число в диапазоне от 1 до 6. C_{1-6} алкильные группы содержат от 1 до 6 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 3 атомов углерода, еще более предпочтительно от 1 до 2 атомов углерода. Алкильные группы могут быть линейными или разветвленными и могут быть замещенными, как указано в данном документе. Если в данном документе используется нижний индекс после атома углерода, то нижний индекс означает число атомов углерода, которое может содержать названная группа. Таким образом, например, C_{1-6} алкил включает все линейные или разветвленные алкильные группы с 1-6 атомами углерода и, следовательно, включает такие как, например, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, 2-метилэтил, бутил и его изомеры (например, *n*-бутил, изобутил и трет-бутил), пентил и его изомеры, гексил и его изомеры и т.п.

Термин " C_{1-4} алкил" как группа или часть группы относится к гидрокарбильному радикалу формулы C_nH_{2n+1} , где n представляет собой число в диапазоне от 1 до 4. C_{1-4} Алкильные группы содержат от 1 до 4 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 3 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 2 атомов углерода. C_{1-4} Алкильные группы могут быть линейными или разветвленными и могут быть замещенными, как указано в данном документе. Если в данном документе используется нижний индекс после атома углерода, то нижний индекс означает число атомов углерода, которое может содержать названная группа.

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

Термин " C_{1-3} алкил" как группа или часть группы относится к гидрокарбильному радикалу формулы C_nH_{2n+1} , где n представляет собой число в диапазоне от 1 до 3. C_{1-3} Алкильные группы содержат от 1 до 3 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 2 атомов углерода. C_{1-3} Алкильные группы могут быть линейными или разветвленными и могут быть замещенными, как указано в данном документе. Если в данном документе используется нижний индекс после атома углерода, то нижний индекс означает число атомов углерода, которое может содержать названная группа. C_{1-3} Алкил включает все линейные или разветвленные алкильные группы с 1-3 атомами углерода и, следовательно, включает метил, этил, *n*-пропил, изопропил, 2-метилэтил и т.п.

В одном варианте осуществления выражение "по меньшей мере один гетероатом" ограничивается "1, 2 или 3 гетероатомами", в конкретном варианте осуществления "1 или 2 гетероатомами", в более конкретном варианте осуществления "1 гетероатомом".

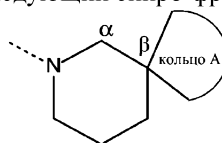
4-, 5- или 6-Членный насыщенный гетероциклический, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N (как встречается, например, в определениях Het¹, Het^a, кольца A и кольца B); в конкретном варианте осуществления представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероциклический, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, S(=O)_p и N; в более конкретном варианте осуществления - 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероциклический, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S, S(=O)_p и N.

Примеры 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероциклического, содержащего по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N, включают, без ограничения, азетидинил, морфолинил, пиперидинил, пирролидинил, 1,1-диоксотетанил, 1,1-диоксотиморфолинил, пиперазинил, диоксоланил, оксазолидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил и т.п.

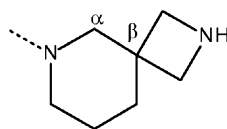
Het¹ и Het^a могут быть присоединены к остатку молекулы формулы (I) посредством любого доступного атома углерода кольца или гетероатома кольца, при необходимости, если не указано иное.

Будет понятно, что, если два заместителя при одном и том же атоме углерода из определения Het¹ или Het^a взяты вместе с образованием, вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, кольца A или кольца B соответственно, образуется спиро-фрагмент.

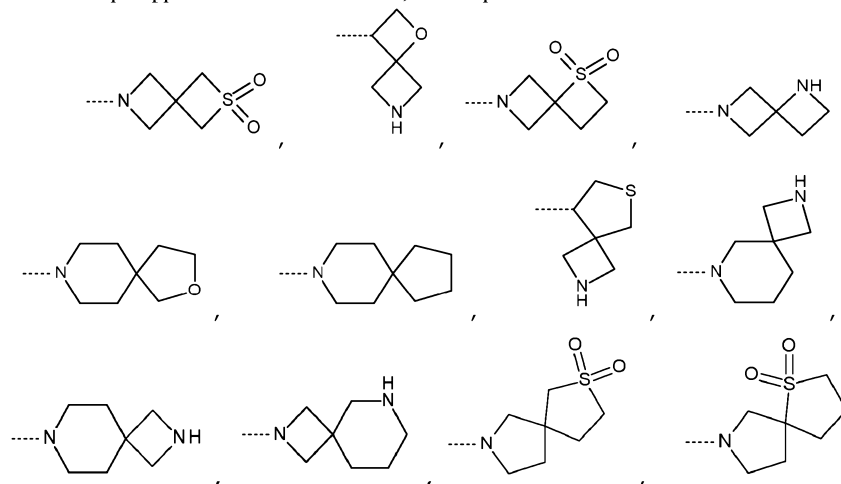
Например, если Het¹ представляет собой 1-пиперидинил, в котором два заместителя при атоме углерода в положении β взяты вместе с образованием, вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, кольца B, то образуется следующий спиро-фрагмент:



в частности, если в вышеприведенном примере кольцо A представляет собой 3-азетидинил, то образуется следующий спиро-фрагмент:



Примеры таких спиро-фрагментов включают, без ограничения:



и т.п.

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

Каждый раз, когда одна из кольцевых систем замещена одним или несколькими заместителями, эти заместители могут замещать, если иное не указано или явно не следует из контекста, любой атом водорода, связанный с атомом углерода или азота кольцевой системы.

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

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

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

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

Подразумевается, что термин "соединения по настоящему изобретению", используемый в данном документе, включает соединения формулы (I) и их N-оксиды, фармацевтически приемлемые соли присоединения 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 формулы (I)" включает его стереоизомеры и таутомерные формы.

Термины "стереоизомеры", "стереоизомерные формы" или "стереохимически изомерные формы" выше или ниже в данном документе используются 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, в связи со значительным стерическим затруднением. Предполагается, что все атропо-

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

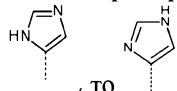
Значения всех этих терминов, т.е. энантиомеров, атропизомеров, диастереомеров, рацематов, E-изомеров, Z-изомеров, цис-изомеров, транс-изомеров и их смесей, известны специалисту в данной области техники.

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

Некоторые соединения формулы (I) могут также существовать в их таутомерной форме. Предполагается, что такие формы, ввиду того, что они могут существовать, включены в объем настоящего изобретения. Из этого следует, что одно соединение может существовать как в стереоизомерной, так и в таутомерной форме.

Например, специалисту в данной области техники будет понятно, что, если R¹ представляет собой



, то также включен в объем настоящего изобретения.

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

Предполагается, что фармацевтически приемлемые соли присоединения, упоминаемые выше или ниже в данном документе, включают терапевтически активные нетоксичные формы солей присоединения кислоты и оснований, которые соединения формулы (I), их N-оксиды и сольваты могут образовывать. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты можно легко получать путем обработки формы основания с помощью такой соответствующей кислоты. Соответствующие кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как галогеноводородные кислоты, например хлористоводородная или бромистоводородная кислота, серная, азотная, фосфорная и подобные кислоты; или органические кислоты, такие как, например, уксусная, пропановая, гидроксипропановая, молочная, пировиноградная, щавелевая (т.е. этандиовая), малоновая, янтарная (т.е. бутандиовая кислота), малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, цикламовая, салициловая, п-аминосалициловая, палмовая и подобные кислоты. И наоборот, указанные формы солей можно превратить путем обработки соответствующим основанием в форму свободного основания.

Соединения формулы (I), их N-оксиды и сольваты, содержащие кислотный протон, также можно превратить в формы их нетоксичных солей присоединения металла или амина путем обработки соответствующими органическими и неорганическими основаниями. Соответствующие основные формы солей включают, например, соли аммония, соли щелочных и щелочноземельных металлов, например соли лития, натрия, калия, магния, кальция и т.п., соли с органическими основаниями, например первичными, вторичными и третичными алифатическими и ароматическими аминами, такими как метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, четыре изомера бутиламина, диметиламин, диэтиламин, диэтилоламин, дипропиламин, диизопропиламин, ди-n-бутиламин, пирролидин, пиперидин, морфолин, триметиламин, триэтиламин, трипропиламин, хинуклидин, пиридин, хинолин и изохинолин; соли бензатина,

N-метил-D-глюкамина, гидрабина и соли с аминокислотами, такими как, например, аргинин, лизин и т.п. И наоборот, форму соли можно превратить путем обработки кислотой в форму свободной кислоты.

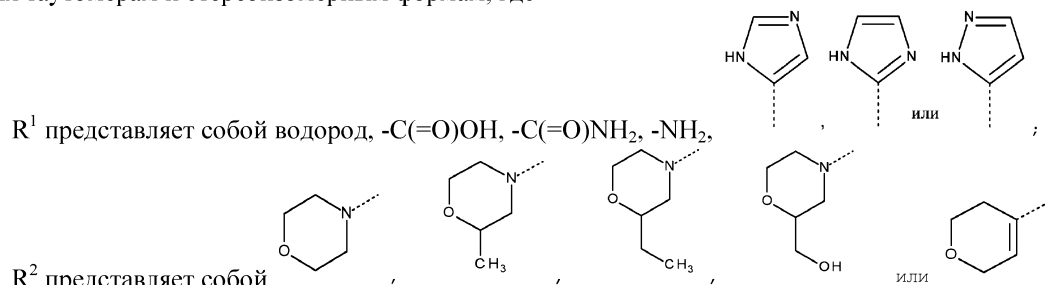
Термин "сольват" включает гидраты и формы присоединения растворителя, которые могут образовывать соединения формулы (I), а также их N-оксиды и фармацевтически приемлемые соли присоединения. Примерами таких форм являются, например, гидраты, алкоголяты и т.п.

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 N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов включает жидкостную хроматографию с использованием хиральной неподвижной фазы. Указанные чистые стереохимически изомерные формы также можно получить из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм соответствующих исходных веществ при условии, что реакция протекает стереоспецифически. Если необходим конкретный стереоизомер, то предпочтительно, чтобы указанное соединение синтезировали с помощью стереоспецифических способов получения. В данных способах будут преимущественно применяться энантиомерно чистые исходные вещества.

В рамках данного изобретения элемент, в частности, при упоминании в отношении соединения формулы (I) включает все изотопы и смеси изотопов этого элемента, либо встречающиеся в природе, либо полученные синтетическим путем, либо с природным изотопным составом, либо в изотопно обогащенной форме. Меченные радиоактивным изотопом соединения формулы (I) могут содержать радиоактивный изотоп, выбранный из группы, состоящей из ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{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 .

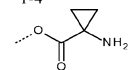
В частности, предполагается, что дейтерированные соединения включены в объем настоящего изобретения.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где



R^3 представляет собой C_{1-4} алкил; C_{1-4} алкил, замещенный при одном и том же атоме углерода одним $-\text{OH}$ и одним Het^1 ; или C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкила, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкила, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ алкила, $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}_{1-4}$ алкил- SO_2-CH_3 , $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкил- SO_2-CH_3 , $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}_{1-4}$ алкил- OH ,

$-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкил- OH , $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{C}_{1-4}$ алкила, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{C}_{1-4}$ алкил- Ar , $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкил- OH , Het^1 , $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкил- Het^1 , $-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}^1$ и $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}^1$;



R^{4a} представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{OH}$ и $-\text{NR}^5\text{R}^6$;

R^{4b} представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом галогена; или

R^{4a} и R^{4b} взяты вместе с образованием, вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, структуры формулы (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) или (a-5);

X представляет собой $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ алкил)- или $-\text{N}(\text{гидрокси}-\text{C}_{1-3}$ алкил)-;

оба заместителя R^7 представляют собой водород;

оба заместителя R^8 представляют собой водород;

R^5 представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним $-\text{OH}$;

R^6 представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним $-\text{OH}$;

при этом Het^1 представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; при этом указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{NH}_2$, C_{1-4} алкила, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{C}_{1-4}$ алкил- $\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ алкила, гидроксила, C_{1-4} алкилокси, фтора, циано и C_{1-4} алкила, замещенного одним гидрокси; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероцикла взяты вместе с образованием, вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, кольца A;

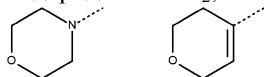
при этом кольцо А представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; при этом указанные циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещены одним или двумя заместителями, представляющими собой C₁₋₄алкил, одним заместителем, представляющим собой C₁₋₄алкил, и одним заместителем, представляющим собой гидроксил, или одним заместителем, представляющим собой гидроксил;

р равняется 1 или 2;

и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R¹ представляет собой водород или -NH₂;



R² представляет собой

R³ представляет собой C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН и Het¹;

R^{4a} представляет собой C₁₋₄алкил;

R^{4b} представляет собой галоген, C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом галогена;

или R^{4a} и R^{4b} взяты вместе с образованием, вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, структуры формулы (a-2);

X представляет собой -N(C₁₋₃алкил)- или -N (гидрокси-C₁₋₃алкил)-;

оба заместителя R⁷ представляют собой водород;

оба заместителя R⁸ представляют собой водород;

Het¹ представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из S(=O)_p и N; при этом указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, представляющими собой гидроксил; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероцикла взяты вместе с образованием, вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, кольца А;

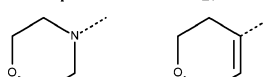
при этом кольцо А представляет собой циклобутил, необязательно замещенный одним заместителем, представляющим собой гидроксил;

р равняется 2;

и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R¹ представляет собой водород или -NH₂;



R² представляет собой

R³ представляет собой C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН и Het^{1a};

R^{4a} представляет собой C₁₋₄алкил;

R^{4b} представляет собой галоген, C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом галогена; или

R^{4a} и R^{4b} взяты вместе с образованием, вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, структуры формулы (a-2);

X представляет собой -N(C₁₋₃алкил)- или -N (гидрокси-C₁₋₃алкил)-;

оба заместителя R⁷ представляют собой водород;

оба заместителя R⁸ представляют собой водород;

Het^{1a} присоединен к остатку R³ посредством атома азота кольца и представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из S(=O)_p и N; при этом указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, представляющими собой гидроксил; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероцикла взяты вместе с образованием, вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, кольца А;

при этом кольцо А представляет собой циклобутил, необязательно замещенный одним заместителем, представляющим собой гидроксил;

р равняется 2;

и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

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

(i) R^1 представляет собой водород или $-NH_2$;



(ii) R^2 представляет собой

(iii) R^3 представляет собой C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OH$ и Het^1 ;

(iv) R^{4a} представляет собой C_{1-4} алкил;

R^{4b} представляет собой галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом галогена; или R^{4a} и R^{4b} взяты вместе с образованием, вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, структуры формулы (a-2);

(v) X представляет собой $-N(C_{1-3}алкил)-$ или $-N(гидрокси-C_{1-3}алкил)-$;

(vi) оба заместителя R^7 представляют собой водород;

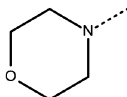
(vii) оба заместителя R^8 представляют собой водород;

(viii) Het^1 представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из $S(=O)_p$ и N; при этом указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, представляющими собой гидроксил; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероцикла взяты вместе с образованием, вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, кольца A;

(ix) кольцо A представляет собой циклобутил, необязательно замещенный одним заместителем, представляющим собой гидроксил;

(x) p равняется 2.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где R^1 представляет собой $-NH_2$;



R^2 представляет собой

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

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где R^3 представляет собой C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним $-OH$.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где R^3 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный одним Het^1 ; в частности, где Het^1 присоединен к остатку R^3 посредством атома азота кольца (Het^{1a}).

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

R^{4a} представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-NR^5R^6$ и Het^a ;

R^{4b} представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом галогена.

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

R^{4a} представляет собой водород, C_{1-4} алкил, Het^a или C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-OH$, $-NR^5R^6$ и Het^a ;

-ОН или -NH₂, в частности где R^q представляет собой -NH₂.

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

R³ представляет собой C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -ОН, -O-(C=O)-C₁₋₄алкила, -NH-(SO₂)-C₁₋₄алкила, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -NH-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-ОН, -(C=O)-NH-C₁₋₄алкил-ОН и -NH-C₁₋₄алкил-ОН;

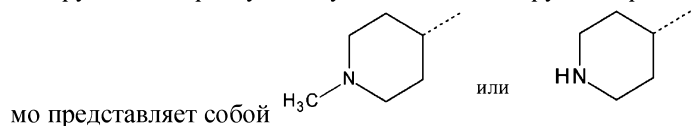
в частности, где R³ представляет собой C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -ОН, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -NH-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-ОН и -NH-C₁₋₄алкил-ОН;

более конкретно, где R³ представляет собой C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора и -ОН;

еще более конкретно, где R³ представляет собой C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, представляющим собой -ОН;

еще более конкретно, где R³ представляет собой C₁₋₄алкил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где каждый Het^a независи-



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

каждый Het^a независимо представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S(=O)_p и N; при этом указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидроксид и C₁₋₄алкила, замещенного одним гидроксид;

r равняется 1 или 2.

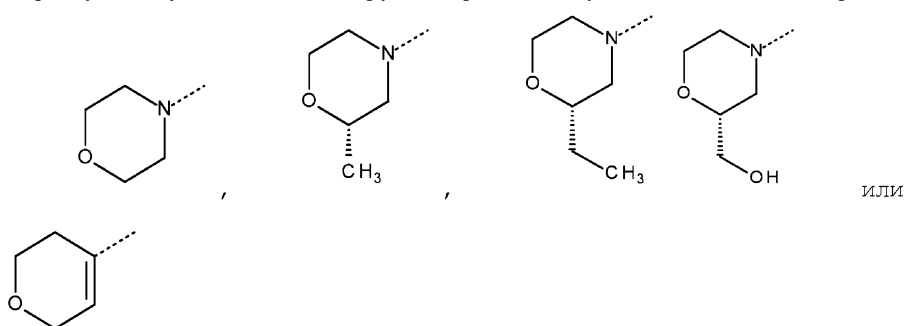
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где оба заместителя R⁷ представляют собой водород и где оба заместителя R⁸ представляют собой водород.

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

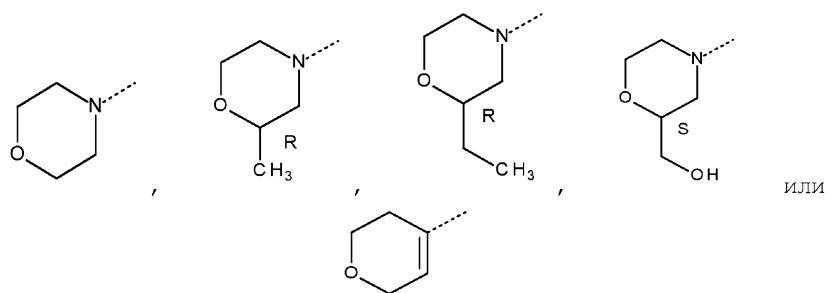
оба заместителя R⁷ являются одинаковыми и выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора и метила; и

оба заместителя R⁸ являются одинаковыми и выбраны из группы, состоящей из водорода и метила.

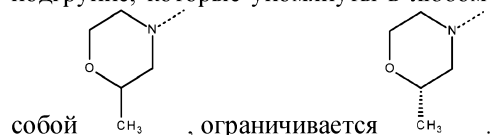
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где R² представляет собой



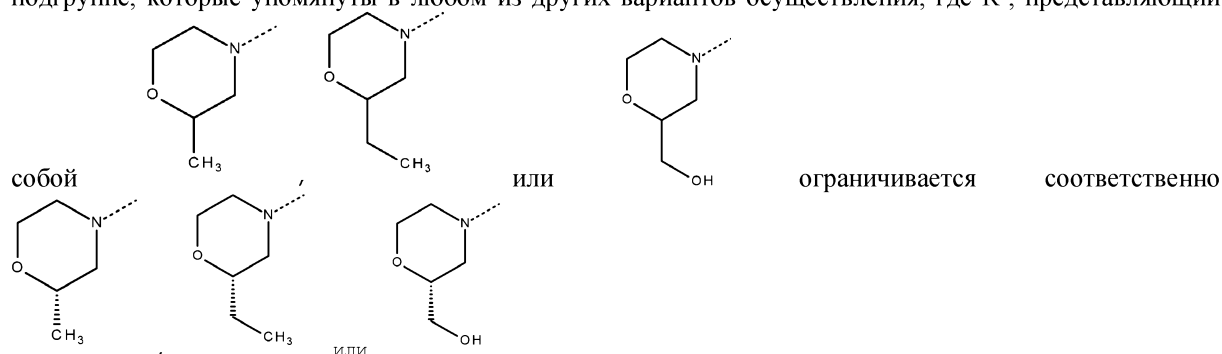
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где R² представляет собой



В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где R^2 , представляющий



В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где R^2 , представляющий



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

R^3 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из Het^{1a} , $-C(=O)-Het^1$ и $-NH-C(=O)-Het^{1b}$; или C_{1-4} алкил, замещенный при одном и том же атоме углерода одним $-OH$ или одним Het^{1b} ;

Het^1 представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и N; при этом указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-NH_2$, C_{1-4} алкила, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкил- $S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила, гидрокси и C_{1-4} алкила, замещенного одним гидроксидом; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероцикла взяты вместе с образованием, вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, кольца A;

Het^{1a} определен как Het^1 , но при условии, что Het^{1a} всегда присоединен к остатку R^3 посредством атома азота кольца;

Het^{1b} определен как Het^1 , но при условии, что Het^{1b} всегда присоединен к остатку R^3 посредством атома углерода кольца.

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

R^3 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из Het^{1a} , $-O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил- Het^{1a} , $-C(=O)-Het^1$ и $-NH-C(=O)-Het^{1b}$; $-CH(OH)-CH_2-Het^{1a}$; или C_{1-4} алкил, замещенный при одном и том же атоме углерода одним $-OH$ и одним Het^{1b} ;

Het^1 представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и N; при этом

указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-NH_2$, C_{1-4} алкила, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкил- $S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила, гидрокси и C_{1-4} алкила, замещенного одним гидроксидом; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного 4-, 5- или 6-членного на-

сыщенного гетероцикла взяты вместе с образованием, вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, кольца А;

Het^{1a} определен как Het¹, но при условии, что Het^{1a} всегда присоединен к остатку R³ посредством атома азота кольца;

Het^{1b} определен как Het¹, но при условии, что Het^{1b} всегда присоединен к остатку R³ посредством атома углерода кольца.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где R¹ является отличным от -C(=O)ОН.

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

R³ представляет собой C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из Het¹, -C(=O)-Het¹ и -NH-C(=O)-Het¹ или C₁₋₄алкил, замещенный при одном и том же атоме углерода одним -ОН и одним Het¹.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где R³ представляет собой C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из Het¹, -C(=O)-Het¹ и -NH-C(=O)-Het¹; -CH(OH)-CH₂-Het¹; или C₁₋₄алкил, замещенный при одном и том же атоме углерода одним -ОН и одним Het¹.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где R³ представляет собой C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из Het¹, -O-C(=O)-C₁₋₄алкил-Het¹, -C(=O)-Het¹ и -NH-C(=O)-Het¹ или -CH(OH)-CH₂-Het¹.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где R³ представляет собой C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из Het¹, -C(=O)-Het¹ и -NH-C(=O)-Het¹.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где R³ представляет собой C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из Het¹ и -C(=O)-Het¹; частности, R³ представляет собой C₁₋₄алкил, замещенный одним Het¹.

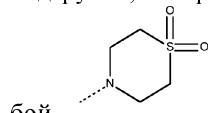
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где R³ представляет собой C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из Het¹, -C(=O)-Het¹ и -NH-C(=O)-Het¹.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где R³ представляет собой C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, представляющим собой Het¹; в частности R³ представляет собой C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, представляющим собой Het^{1a}, где Het^{1a} определен как Het¹, но при условии, что Het^{1a} всегда присоединен к C₁₋₄алкилу посредством атома азота кольца.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где Het¹ представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из S(=O)_p и N; при этом указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -NH₂, C₁₋₄алкила, -S(=O)₂-C₁₋₆алкила, гидрокси и C₁₋₄алкила, замещенного одним гидроксидом; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероцикла взяты вместе с образованием, вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, кольца А.

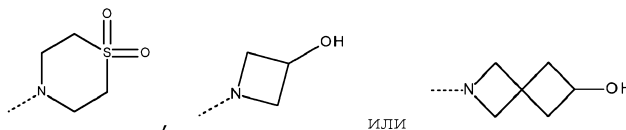
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где Het¹ представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом,

подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где Het¹ представляет со-



бой, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -NH₂, C₁₋₄алкила, -S(=O)₂-C₁₋₆алкила, -C₁₋₄алкил-S(=O)₂-C₁₋₆алкила, гидрокси и C₁₋₄алкила, замещенного одним гидроксиллом; в частности, необязательно замещенный гидроксиллом.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где Het¹ представляет собой

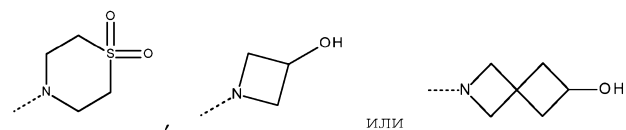


В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где

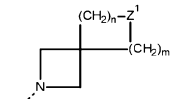
R³ представляет собой C₁₋₄алкил; -CH(OH)-CH₂-R^q или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-C₁₋₄алкила, -(C=O)-O-C₁₋₄алкила, -NH-(C=O)-C₁₋₄алкила, -NH-(SO₂)-C₁₋₄алкила, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -NH-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-OH, -(C=O)-NH-C₁₋₄алкил-OH, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄алкила,

-O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄алкил-Ar,  , -NH-C₁₋₄алкил-OH, Het¹ и -C(=O)-Het¹;

Het¹ представляет собой



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



Het¹ представляет собой

Z¹ представляет собой -NH-, -S-, -O- или -S(O)₂-; в частности Z¹ представляет собой -S(O)₂-;

n равняется 0, 1 или 2;

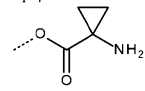
m равняется 1, 2 или 3, но при условии, что m не имеет значения 1, если n равняется 0.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где Het¹ присоединен к остатку молекулы формулы (I) посредством атома азота (Het^{1a}).

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где Het¹ присоединен к остатку молекулы формулы (I) посредством атома углерода (Het^{1b}).

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

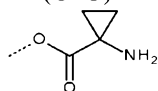
R³ представляет собой C₁₋₄алкил; C₁₋₄алкил, замещенный при одном и том же атоме углерода одним -OH и одним Het¹; или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-C₁₋₄алкила, -(C=O)-O-C₁₋₄алкила, -NH-(C=O)-C₁₋₄алкила, -NH-(SO₂)-C₁₋₄алкила, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -NH-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-OH,

-(C=O)-NH-C₁₋₄алкил-OH, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄алкила, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄алкил-Ar,  , -NH-C₁₋₄алкил-OH, Het¹ и -C(=O)-Het¹;

Het¹ присоединен к остатку молекулы формулы (I) посредством атома азота (Het^{1a}).

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

R³ представляет собой C₁₋₄алкил; -CH(OH)-CH₂-R^q или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-C₁₋₄алкила, -(C=O)-O-C₁₋₄алкила, -NH-(C=O)-C₁₋₄алкила, -NH-(SO₂)-C₁₋₄алкила, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -NH-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-OH, -(C=O)-NH-C₁₋₄алкил-OH, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄алкила,

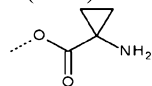


-O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄алкил-Ar, -NH-C₁₋₄алкил-OH, Het¹ и -C(=O)-Het¹;

Het¹ присоединен к остатку молекулы формулы (I) посредством атома азота (Het^{1a}).

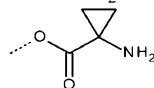
В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где

R³ представляет собой C₁₋₄алкил; -CH(OH)-CH₂-R^q; C₁₋₄алкил, замещенный при одном и том же атоме углерода одним -OH и одним Het^{1b}; или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-C₁₋₄алкила, -(C=O)-O-C₁₋₄алкила, -NH-(C=O)-C₁₋₄алкила, -NH-(SO₂)-C₁₋₄алкила, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -NH-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-OH, -(C=O)-NH-C₁₋₄алкил-OH, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄алкила,



-O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄алкил-Ar, -NH-C₁₋₄алкил-OH, Het^{1a}, -O-C(=O)-C₁₋₄алкил-Het^{1a}, -C(=O)-Het¹ и -NH-C(=O)-Het^{1b};

R^q представляет собой Het^{1a}, фтор, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-C₁₋₄алкил, -NH-(C=O)-C₁₋₄алкил, -NH-(SO₂)-C₁₋₄алкил, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -NH-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-OH,



-O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄алкил, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄алкил-Ar, или -NH-C₁₋₄алкил-OH;

Het¹ представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; при этом указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -NH₂, C₁₋₄алкила, -S(=O)₂-C₁₋₄алкила, -C₁₋₄алкил-S(=O)₂-C₁₋₆алкила, гидрокси и C₁₋₄алкила, замещенного одним гидроксидом; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероцикла взяты вместе с образованием, вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, кольца A;

Het^{1a} определен как Het¹, но при условии, что Het^{1a} всегда присоединен к остатку R³ посредством атома азота кольца;

Het^{1b} определен как Het¹, но при условии, что Het^{1b} всегда присоединен к остатку R³ посредством атома углерода кольца.

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. Предполагается, 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 получить 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, может потребоваться защита реакционноспособных функциональных групп, например гидрокси-, amino- или карбоксигрупп, если они необходимы в конечном продукте, для того, чтобы избежать их нежелательного участия в реакциях. Традиционные защитные группы можно применять в соответствии со стандартной практикой. Это проиллюстрировано в конкретных примерах. Защитные группы могут быть удалены на

подходящей последующей стадии с применением способов, известных из уровня техники.

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

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

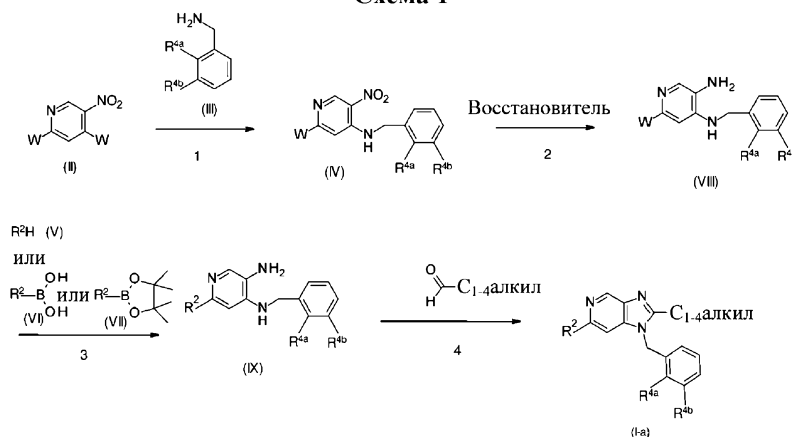
Специалисту в данной области техники будет понятно, что нагревание реакционной смеси при перемешивании может увеличить выход реакции. В некоторых реакциях можно применять нагревание с помощью микроволнового излучения вместо традиционного нагревания для сокращения общего времени реакции.

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.

В целом, соединения формулы (I), где R^1 ограничивается водородом и где остальные переменные являются такими, как показано в формуле (Ia), можно получить в соответствии со следующей реакционной схемой 1, где W представляет собой уходящую группу, такую как Cl или Br. Все остальные переменные на схеме 1 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 1



На схеме 1 применены следующие условия реакции:

1) в присутствии подходящего основания, такого как, например, триметиламин, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран;

2) в присутствии подходящего реагента, такого как, например, железо, в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, хлористоводородная кислота или природная яблочная кислота, в подходящем растворителе, таком как, например, смесь этанола и воды при подходящей температуре, такой как $100^\circ C$;

в качестве альтернативы в присутствии подходящего катализатора, такого как Raney® Nickel, при давлении водорода, таком как, например, 1 атм, в подходящем растворителе, таком как, например метанол;

3) в случае R_2H :

без растворителя при подходящей температуре, такой как $100^\circ C$;

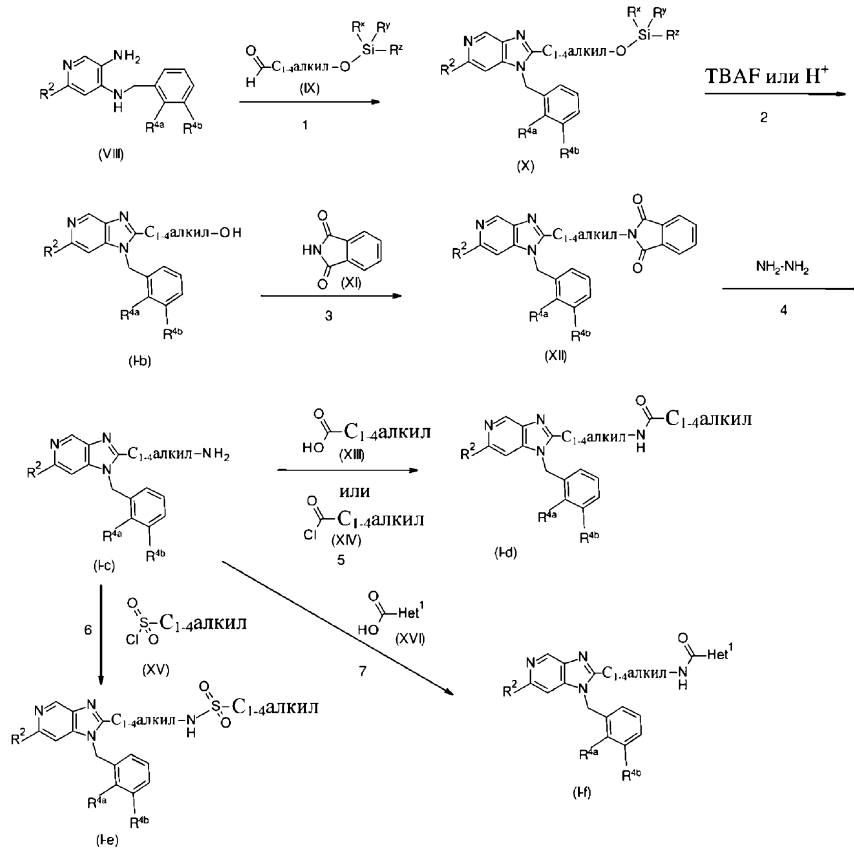
в качестве альтернативы в присутствии подходящего лиганда, такого как 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (Ruphos) или 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил (DavePhos), подходящего катализатора, такого как, например, трис-(дибензилиденацетон)дипалладий (Pd_2dba_3) или ацетат палладия, подходящего основания, такого как, например, CS_2CO_3 , и подходящего растворителя, такого как, например, 2-метил-2-бутанол или диоксан при подходящей температуре, такой как, например, от 100 до $120^\circ C$;

в случае $R_2B(OH)_2$ или R_2 (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана): в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, дихлорметановый аддукт 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорида или палладацикл RuPhos (хлорпалладий, дициклогексил-[2-[2,6-ди(пропан-2-илокси)фенил]фенил]фосфан, 2-метокси-2-метилпропан, 2-фенилэтанамин), подходящего основания, такого как, например, фосфат калия, и подходящего растворителя, такого как, например, смесь диоксана и воды, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от 80 до $105^\circ C$;

4) в подходящем растворителе, таком как, например, 1-бутанол, при подходящей температуре, такой как, например, температура возврата флегмы.

В целом, соединения формулы (I), где R^1 ограничивается водородом и где остальные переменные являются такими, как показано в формуле (I-b), (I-c), (I-d), (I-e) и (I-f), можно получить в соответствии со следующей реакционной схемой 2, где W^1 представляет собой уходящую группу, такую как Cl, мезилат или тозилат, и где R^x и R^y представляют собой C_{1-4} алкил, а R^z представляет собой C_{1-4} алкил или фенил, например R^x и R^y представляют собой CH_3 , а R^z представляет собой $C(CH_3)_3$ или фенил. Все другие переменные на схеме 2 определены в пределах объема настоящего изобретения.

Схема 2



На схеме 2 применены следующие условия реакции:

1) в подходящем растворителе, таком как, например, 1-бутанол при подходящей температуре, такой как, например, температура возврата флегмы;

2) в присутствии подходящего реагента, такого как, например, фторид тетрабутиламмония (ТВАФ), хлористоводородная кислота или трифторуксусная кислота, в подходящем растворителе, таком как THF, диоксан или дихлорметан;

3) в присутствии подходящего реагента, такого как, например, ди-трет-бутилазодикарбоксилат, подходящего фосфина, такого как, например, трифенилфосфин, и в подходящем растворителе, таком как, например, THF;

4) в присутствии подходящего растворителя, такого как этанол, при подходящей температуре, такой как $80^\circ C$;

5) в случае ацилхлорида: в присутствии подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин, и в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан; в случае карбоновой кислоты: в присутствии подходящего реагента для реакций сочетания, такого как, например, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид, подходящей добавки, такой как, например, 1-гидроксibenзотриазол, подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, и в подходящем растворителе, таком как, например, смесь тетрагидрофурана (THF) и дихлорметана (DCM);

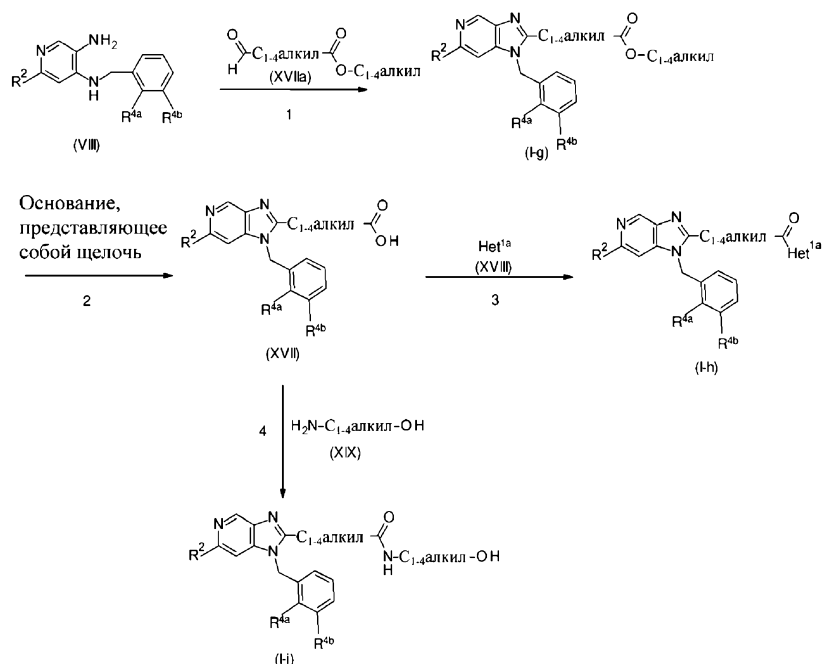
6) в присутствии подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан;

7) в присутствии подходящего реагента для сочетания, такого как, например, гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида, подходящей добавки, такой как, например, 1-гидроксibenзотриазол, подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, и в подходящем растворителе, таком как, например, смесь THF и дихлорметана.

В целом, соединения формулы (I), где R^1 ограничивается водородом и где остальные переменные являются такими, как показано в формуле (I-g), (I-h) и (I-i), можно получить в соответствии со следую-

шей реакционной схемой 3, где Het^{1a} ограничивается Het^1 , присоединенным посредством атома азота. Все другие переменные на схеме 3 определены в пределах объема настоящего изобретения.

Схема 3



На схеме 3 применены следующие условия реакции:

1) в подходящем растворителе, таком как, например, 1-бутанол при подходящей температуре, такой как, например, температура возврата флегмы;

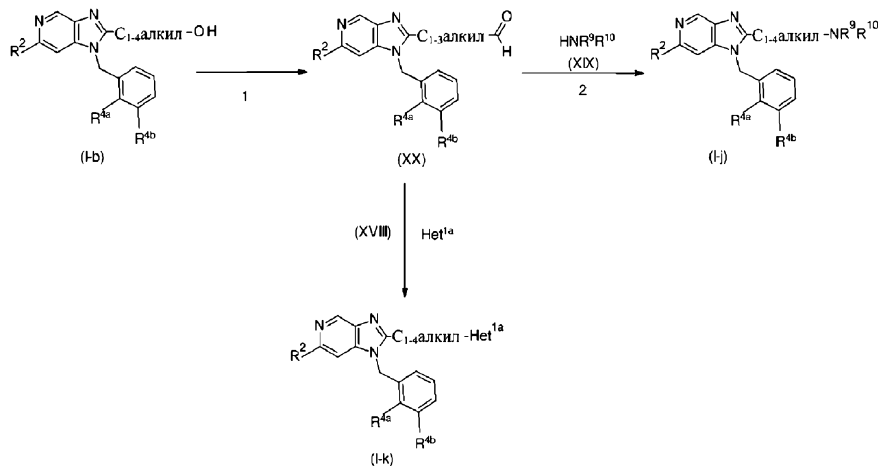
2) в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидроксид натрия или гидроксид лития, в подходящем растворителе, таком как, например, смесь тетрагидрофуран/вода или смесь 2-метилтетрагидрофуран/вода, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура или 60°C;

3) в присутствии подходящего реагента для сочетания, такого как, например, гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида, подходящей добавки, такой как, например, 1-гидроксизензотриазол, подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, и в подходящем растворителе, таком как, например, смесь THF и дихлорметана;

4) в присутствии подходящего реагента для сочетания, такого как, например, гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида, подходящей добавки, такой как, например, 1-гидроксизензотриазол, подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, и в подходящем растворителе, таком как, например, смесь THF и дихлорметана.

В целом, соединения формулы (I), где R^1 ограничивается водородом и где остальные переменные являются такими, как показано в формуле (I-j) и (I-k), можно получить в соответствии со следующей реакционной схемой 4, где R^9 определен как представляющий собой H или CH_3 , а R^{10} определен как представляющий собой $-\text{C}_{1-4}\text{алкил}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ или $-\text{C}_{1-4}\text{алкил}-\text{OH}$. Все другие переменные на схеме 4 определены в пределах объема настоящего изобретения.

Схема 4



На схеме 4 применены следующие условия реакции:

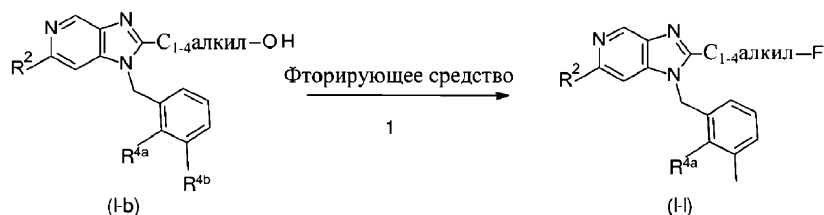
1) в присутствии подходящих реагентов, таких как, например, оксалилхлорид и диметилсульфоксид, подходящего основания, такого как, например, триметиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, DCM, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от -80°C до комнатной температуры;

2) в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, триацетоксиборгидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как, например, DCM;

3) в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, триацетоксиборгидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как, например, DCM.

В целом, соединения формулы (I), где R^1 ограничивается водородом, и где остальные переменные являются такими, как показано в (I-1), можно получить в соответствии со следующей реакционной схемой 5. Все другие переменные на схеме 5 определены в пределах объема настоящего изобретения.

Схема 5



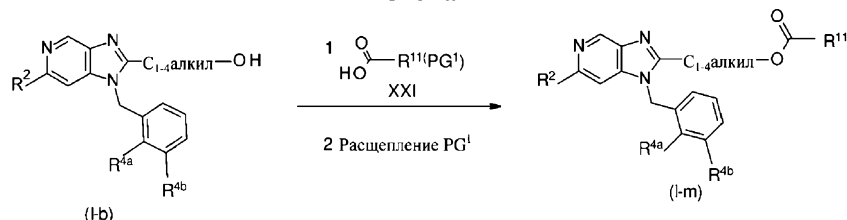
На схеме 5 применены следующие условия реакции: 1) в присутствии подходящего фторирующего реагента, такого как, например, трифторид диэтиламиносеры, в подходящем растворителе, таком как, например, DCM.

В целом, соединения формулы (I), где R^1 ограничивается водородом, и где остальные переменные являются такими, как показано в (I-m), можно получить в соответствии со следующей реакционной схемой 6.

На схеме 6 R^{11} представляет собой $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{C}_{1-4}\text{алкил}$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{C}_{1-4}\text{алкил}-\text{Ar}$ или $-\text{C}_{1-4}\text{алкил}-\text{Het}^1$, а PG^1 представляет собой защитную группу, такую как, например, трет-бутоксикарбонил или бензилоксикарбонил.

Все остальные переменные определены выше или в рамках объема настоящего изобретения.

Схема 6

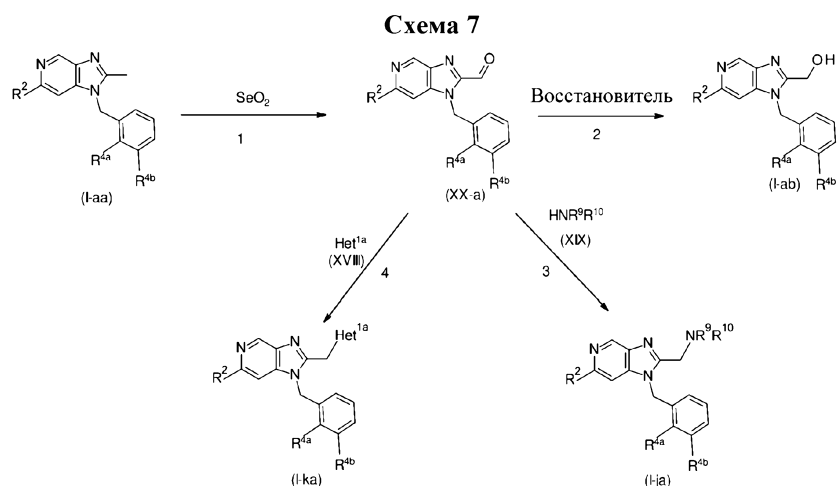


На схеме 6 применены следующие условия реакции:

1) в присутствии подходящего реагента для реакций сочетания, такого как, например, 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид, подходящей добавки, такой как, например, диметиламинопиридин, подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин, и в подходящем растворителе, таком как, например, DMF;

2) в присутствии кислоты, такой как, например, трифторуксусная кислота или хлороводород, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан или метанол. В качестве альтернативы в присутствии палладия на угле в подходящем растворителе, таком как метанол, в атмосфере водорода.

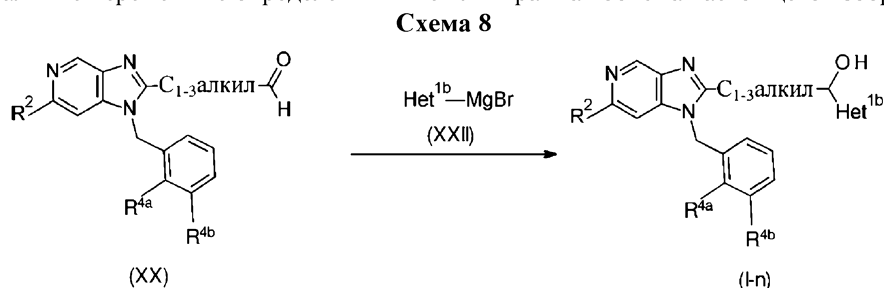
В целом, соединения формулы (I), где R^1 ограничивается водородом, а R^3 ограничивается CH_2OH , $\text{CH}_2-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ и $\text{CH}_2-\text{Het}^{1a}$ (Het^{1a} ограничивается Het^1 , присоединенным посредством атома азота) и где остальные переменные являются такими, как показано в формуле (I-aa), (I-ba), (I-ka) и (I-ja), можно получить в соответствии со следующей реакционной схемой 7. Все остальные переменные определены выше или в рамках объема настоящего изобретения.



На схеме 7 применяли следующие условия реакции:

- 1) в подходящем растворителе, таком как, например, диоксан, при подходящей температуре, такой как, например, температура возврата флегмы;
- 2) в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, борогидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как, например, метанол;
- 3) в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, триацетоксиборгидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как, например, DCM;
- 4) в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, триацетоксиборгидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как, например, DCM.

В целом, соединения формулы (I), где R¹ ограничивается водородом, а Het^{1a} ограничивается Het¹, присоединенным посредством атома азота, и остальные переменные в данном документе, являющиеся такими, как показано в формуле (I-n), можно получить в соответствии со следующей реакционной схемой 8. Все остальные переменные определены выше или в рамках объема настоящего изобретения.

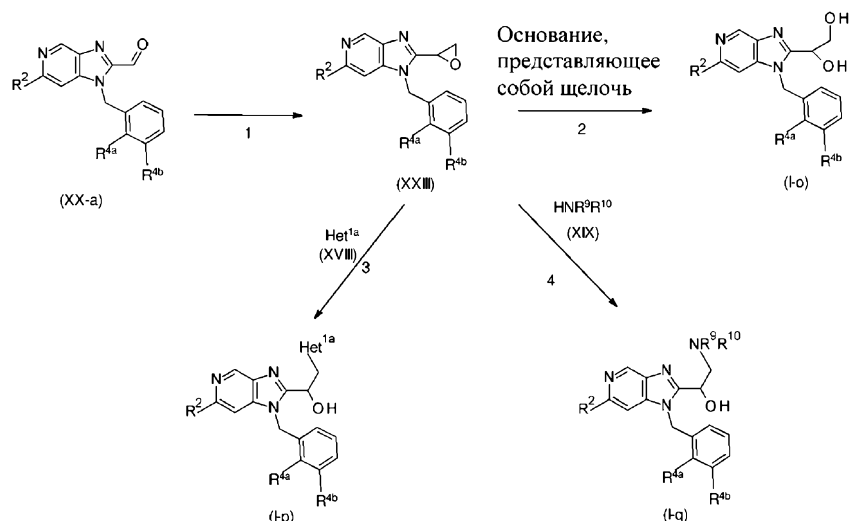


На схеме 8 применены следующие условия реакции:

- 1) при подходящей температуре, такой как, например, 0 или -78°C, в подходящем растворителе, таком как, например, THF.

В целом, соединения формулы (I), где R¹ ограничивается водородом и где остальные переменные являются такими, как показано на (I-o), (I-p) и (I-q), можно получить в соответствии со следующей реакционной схемой 9. Все остальные переменные определены выше или в рамках объема настоящего изобретения.

Схема 9



На схеме 9 применены следующие условия реакции:

1) в присутствии подходящего реагента, такого как, например, йодид триметилсульфония, в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидроксид калия, в подходящем растворителе, таком как, например, смесь ацетонитрила и воды, при подходящей температуре, такой как, например, 60°C;

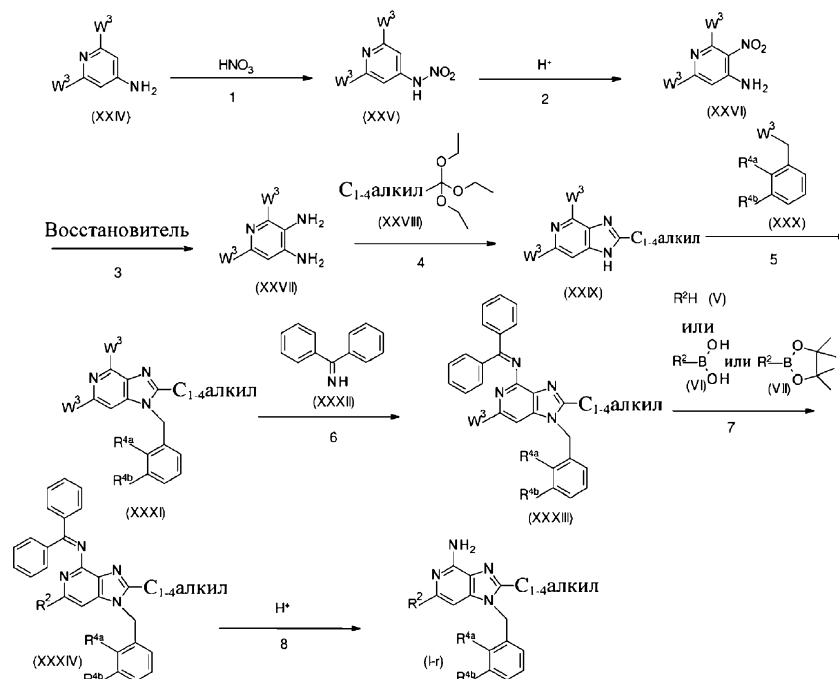
2) в присутствии подходящего основания, представляющего собой щелочь, такого как, например, натрия гидроксид, в подходящем растворителе, таком как, например, смесь диоксана и воды, при подходящей температуре, такой как, например, 80°C;

3) в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил или диметилформамид, при подходящей температуре, такой как, например, 80°C, необязательно в условиях закупорки;

4) в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил или диметилформамид, при подходящей температуре, такой как, например, 80°C, необязательно в условиях закупорки.

В целом, соединения формулы (I), где R¹ представляет собой -NH₂, и где остальные переменные являются такими, как показано в формуле (I-r), можно получить в соответствии со следующей реакционной схемой 10, где W³ представляет собой уходящую группу, такую как Cl, Br или I. Все остальные переменные определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 10



На схеме 10 применены следующие условия реакции:

1) в присутствии нитрующего средства, такого как, например, азотная кислота, в подходящем растворителе, таком как, например, серная кислота, при подходящей температуре, такой как, например, 10°C;

2) в подходящем растворителе, таком как, например, серная кислота, при подходящей температуре, такой как, например, 100°C;

3) в присутствии подходящего реагента, такого как, например, железо, в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, хлористоводородная кислота или уксусная кислота, в подходящем растворителе, таком как, например, смесь этанола и воды, при подходящей температуре, такой как 100°C;

4) в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, хлористоводородная кислота, в подходящем растворителе, таком как, например, этанол, при подходящей температуре, такой как, например, 100°C;

5) в присутствии подходящего основания, такого как, например, карбонат калия, в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил, при подходящей температуре, такой как, например, 85°C;

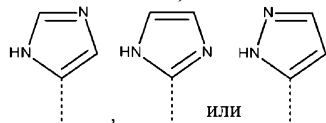
6) в герметизированной пробирке в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия, в присутствии подходящего лиганда, такого как, например, 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, в присутствии подходящего основания,

7) в случае R_2H : в присутствии подходящего такого как, например, карбонат цезия, в подходящем растворителе, таком как, например, диоксан, при подходящей температуре, такой как, например, 100°C; лиганда, такого как 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил (DavePhos), подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия, подходящего основания, такого как, например Cs_2CO_3 , и подходящего растворителя, такого как, например, диоксан, при подходящей температуре, такой как, например, 120°C;

в случае $R_2B(OH)_2$ или R_2 (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана): в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, дихлорметановый аддукт дихлор(1,1'-бис-(фенилфосфино)-ферроцен)палладия(II) или палладацикл RuPhos, подходящего основания, такого как, например, фосфат калия, и подходящего растворителя, такого как, например, смесь диоксана и воды, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от 80 до 105°C;

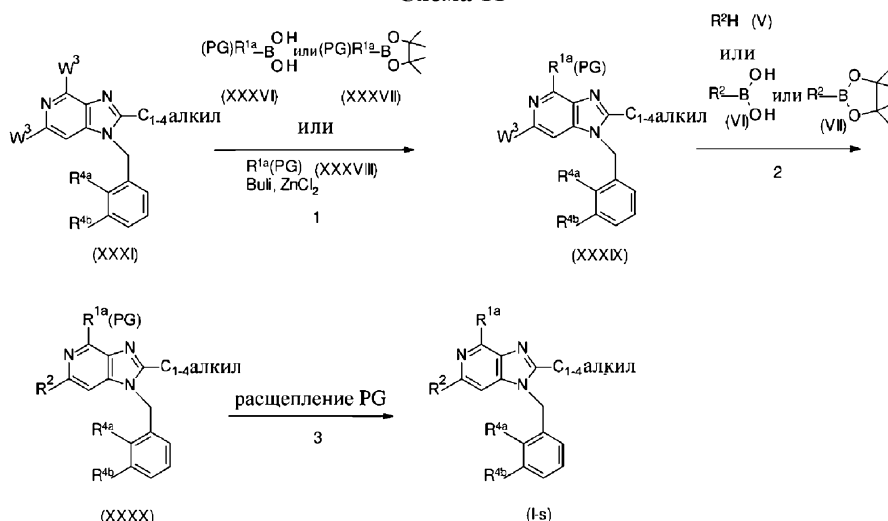
8) в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, хлористоводородная кислота, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран (THF).

В целом, соединения формулы (I), где R^1 ограничивается R^{1a} , представляющим собой



и где остальные переменные являются такими, как показано в формуле (I-s), можно получить в соответствии со следующей реакционной схемой 11. На схеме 11 PG определена как защитная группа, такая как, например, N,N-диметилсульфонамидильный или 2-тетрагидропиранильный фрагмент. Все остальные переменные на схеме 11 определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 11



На схеме 11 применяли следующие условия реакции:

1) в случае $(PG)R^{1a}B(OH)_2$ или $(PG)R^{1a}$ (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана): в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, дихлорметановый аддукт дихлор(1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен)палладия(II), подходящего основания, такого как, например, карбонат калия, и подходящего растворителя, такого как, например, смесь диоксана и воды, при подходящей температуре, такой как, например, при 100°C;

в случае $R^{1a}(PG)$: сначала в присутствии хлорида цинка, подходящего депротонирующего средства, такого как, например, бутиллитий, подходящего растворителя, такого как, например, THF, при подходя-

шей температуре, такой как, например, -78°C , с последующим добавлением данного раствора в смесь промежуточного соединения (XXXVI), необязательно в растворе в THF, и подходящего катализатора, такого как, например, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, нагревание при подходящей температуре в диапазоне $60\text{--}100^{\circ}\text{C}$;

2) в случае R^2H :

без растворителя при подходящей температуре, такой как 100°C ;

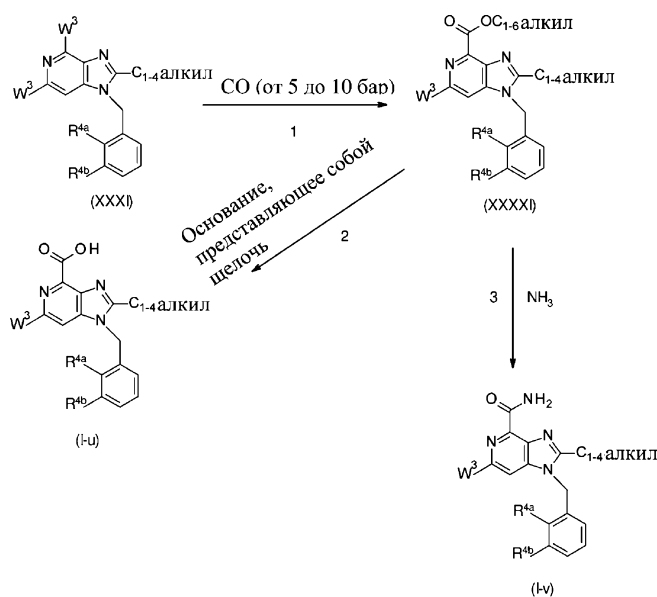
в качестве альтернативы в присутствии подходящего лиганда, такого как 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксифенил (RuPhos), подходящего катализатора, такого как, например, трис(дибензилиденацетон)дипалладий (Pd_2dba_3), подходящего основания, такого как, например, Cs_2CO_3 , и подходящего растворителя, такого как, например, 2-метил-2-бутанол, при подходящей температуре, такой как, например, $100\text{--}120^{\circ}\text{C}$;

в случае $\text{R}_2\text{B}(\text{OH})_2$ или R_2 (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана): в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, дихлорметановый аддукт дихлор(1,1'-бис-(фенилфосфино)-ферроцен)палладия(II) или палладацикл RuPhos, подходящего основания, такого как, например, фосфат калия, и подходящего растворителя, такого как, например, смесь диоксана и воды, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от 80°C до 105°C ;

3) в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, *p*-толуолсульфоновая кислота, хлористоводородная кислота или трифторуксусная кислота, в подходящем растворителе, таком как, например, диоксан, метанол или дихлорметан, при подходящей температуре, такой как, например, 50 или 100°C .

В целом, соединения формулы (I), где R^1 представляет собой $-\text{COOH}$ и где остальные переменные являются такими, как показано в формуле (I-ii); и соединения формулы (I), где R^1 представляет собой $-\text{CONH}_2$ и где остальные переменные являются такими, как показано в формуле (I-v), можно получить в соответствии со следующей реакционной схемой 12, где все остальные переменные определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 12



На схеме 12 применены следующие условия реакции:

1) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, подходящего основания, такого как, например, триэтиламин (Et_3N), и подходящего растворителя, такого как, например, метанол или этанол, при подходящей температуре, такой как, например, при 100 или 120°C ;

2) в присутствии подходящего основания, такого как, например, моногидрат гидроксида лития, и подходящего растворителя или смеси растворителей, такой как, например, смесь THF/вода или MeOH/вода.

3) в подходящем растворителе, таком как, например, метанол, при подходящей температуре, такой как, например, при 65°C , и в герметизированном сосуде.

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

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

Фармакология.

Было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению ингибируют активность киназы P13K β и необязательно также обладают ингибирующей активностью в отношении P13K δ .

Таким образом, ожидается, что соединения в соответствии с настоящим изобретением или фармацевтические композиции на их основе могут быть пригодными для лечения или предупреждения, в частности лечения, заболеваний, таких как рак, аутоиммунные нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, воспалительные заболевания, нейродегенеративные заболевания, аллергия, панкреатит, астма, полиорганная недостаточность, заболевания почек, агрегация тромбоцитов, нарушение подвижности сперматозоидов, отторжение при трансплантации, отторжение ткани, повреждения легких и т.п.; в частности рака.

Поскольку фармацевтически активные соединения по настоящему изобретению являются активными в качестве ингибиторов P13K β , они характеризуются терапевтической пользой при лечении или предупреждении, в частности лечении, восприимчивых новообразований, в частности тех новообразований, которые характеризуются дефицитом PTEN.

Используемая в данном документе фраза "PTEN-дефицитный" или "дефицит PTEN" должна описывать опухоли с дефицитом онкосупрессорной функции PTEN (гомолога фосфатазы и тензина). Такой дефицит включает мутацию в гене PTEN, сокращение количества либо отсутствие белков PTEN по сравнению с PTEN дикого типа или мутацию либо отсутствие других генов, которые приводят к подавлению функции PTEN.

"Восприимчивое новообразование", как используется в данном документе, относится к новообразованиям, которые восприимчивы к лечению ингибитором киназ, и, в частности, новообразованиям, которые восприимчивы к лечению ингибитором P13K β .

Новообразования, которые были ассоциированы с ненадлежащей активностью фосфатазы PTEN, и, в частности, новообразования, которые характеризуются мутацией PTEN, или мутацией восходящего активатора киназы P13K β , или сверхэкспрессией восходящего активатора киназы P13K β , и, таким образом, восприимчивы к лечению ингибитором P13K β , известны в данной области техники и включают как первичные, так и метастазирующие опухоли и формы рака. В соответствии с одним вариантом осуществления значение "лечение восприимчивого новообразования" можно использовать взаимозаменяемо со значением "лечение рака".

В соответствии с одним вариантом осуществления "восприимчивые новообразования" включают, без ограничения, PTEN-дефицитные новообразования, перечисленные далее: (формы глиомы) головного мозга, формы глиобластомы, формы лейкоза, синдром Баннаяна-Зонана, болезнь Каудена, болезнь Лермитта-Дюкло, рак молочной железы, отечно-инфильтративный рак молочной железы, колоректальный рак, опухоль Вильма, саркома Юинга, рабдомиосаркома, эпендимома, медуллобластома, рак толстой кишки, рак головы и шеи, рак печени, рак почки, рак легкого, меланома, плоскоклеточная карцинома, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, саркома, остеосаркома, гигантоклеточная миелогенная опухоль, рак щитовидной железы, лимфобластный T-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, хронический нейтрофильный лейкоз, острый лимфобластный T-клеточный лейкоз, плазмцитомы, иммунобластная крупноклеточная лимфома, мантийноклеточная лимфома, множественная миелома, мегакариобластный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, эритролейкоз, злокачественная лимфома, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, лимфобластная T-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, фолликулярная лимфома, нейробластома, рак мочевого пузыря, рак уротелия, рак шейки матки, рак вульвы, рак эндометрия, почечно-клеточный рак, мезотелиома, рак пищевода, рак слонной железы, печеночно-клеточный рак, рак желудка, рак носоглотки, рак щек, рак ротовой полости, GIST (желудочно-кишечная стромальная опухоль) и рак яичка.

В соответствии с альтернативным вариантом осуществления термин "восприимчивое новообразование" предусматривает гормонорезистентный рак предстательной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак эндометрия, рак желудка, меланому, рак головы и шеи, рак молочной железы, в том числе рак молочной железы с тройным негативным фенотипом и глиому.

В одном варианте осуществления термин "восприимчивое новообразование" включает и ограничен следующим: рак предстательной железы, в частности гормонорезистентный рак предстательной железы.

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

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

Термин "радиосенсибилизатор", используемый в данном документе, определен как молекула, предпочтительно молекула с низкой молекулярной массой, которую вводят животным в терапевтически эффективных количествах для повышения чувствительности клеток к ионизирующему излучению и/или

для повышения эффективности лечения заболеваний, которые поддаются лечению с помощью ионизирующего излучения.

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

В литературе было предложено несколько механизмов способа действия радиосенсибилизаторов, включая радиосенсибилизаторы, приводящие к гипоксии клеток (например, соединения на основе 2-нитроимидазола и соединения на основе диоксида бензотриазина), имитирующие кислород или, в качестве альтернативы, ведущие себя как биовосстанавливающие средства при гипоксии; радиосенсибилизаторы, не приводящие к гипоксии клеток (например, галогенированные пиримидины), могут являться аналогами оснований ДНК и преимущественно включаются в ДНК раковых клеток и, таким образом, способствуют индуцированному облучением разрушению молекул ДНК и/или препятствуют нормальному механизмам репарации ДНК; и различные другие возможные механизмы действия были выдвинуты в качестве гипотезы для радиосенсибилизаторов в лечении заболевания.

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

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

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

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

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

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам для применения в ингибировании активности киназы PI3K β и необязательно также для применения в ингибировании PI3K δ .

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

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам для применения в лечении вышеупомянутых заболеваний.

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

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам для лечения или предупреждения, в частности для лечения, опосредованных PI3K β заболеваний или состояний.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевти-

чески приемлемым солям присоединения и сольватам для лечения или предупреждения, в частности для лечения, опосредованных P13K β и необязательно P13K δ заболеваний или состояний.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (I) и их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов для получения лекарственного препарата.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (I) и их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов для получения лекарственного препарата для ингибирования P13K β .

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (I) и их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов для получения лекарственного препарата для ингибирования P13K β и необязательно также для ингибирования P13K δ .

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (I) и их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов для получения лекарственного препарата для лечения или предупреждения, в частности для лечения, любого из вышеупомянутых в данном документе болезненных состояний.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (I) и их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов для получения лекарственного препарата для лечения любого из вышеупомянутых в данном документе болезненных состояний.

Соединения формулы (I) и их N-оксиды, фармацевтически приемлемые соли присоединения и сольваты можно вводить млекопитающим, предпочтительно людям, для лечения или предупреждения любого из вышеупомянутых в данном документе заболеваний.

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

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

Специалисты в области лечения таких заболеваний смогут определить эффективное терапевтическое суточное количество из результатов испытаний, представленных ниже в данном документе. Эффективное суточное терапевтическое количество будет составлять от приблизительно 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 до приблизительно 15 мг/кг, более предпочтительно от приблизительно 0,01 до приблизительно 10 мг/кг, еще более предпочтительно от приблизительно 0,01 до приблизительно 1 мг/кг, наиболее предпочтительно от приблизительно 0,05 до приблизительно 1 мг/кг веса тела. Количество соединения согласно настоящему изобретению, также называемого в настоящем документе активным ингредиентом, которое требуется для достижения терапевтического эффекта, будет, разумеется, изменяться в каждом конкретном случае, например, для определенного соединения, пути введения, возраста и состояния получающего лечения пациента, а также конкретного нарушения или заболевания, подлежащего лечению.

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

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

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

Следовательно, в настоящем изобретении дополнительно предусмотрена фармацевтическая компо-

зия, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), его N-оксида, фармацевтически приемлемой соли присоединения или сольвата.

Носитель или разбавитель должны быть "приемлемыми" в том смысле, что они должны быть совместимы с другими ингредиентами композиции и не быть вредными для пациентов, их получающих.

Для облегчения введения соединения по настоящему изобретению могут быть составлены в различных фармацевтических формах для целей введения. Соединения согласно настоящему изобретению, в частности соединения формулы (I) и их N-оксиды, фармацевтически приемлемые соли присоединения и сольваты, или любая их подгруппа или комбинация могут быть составлены в различные фармацевтические формы для целей введения. В качестве подходящих композиций могут быть упомянуты все композиции, обычно применяемые для системно вводимых лекарственных средств.

Для получения фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению эффективное количество определенного соединения в качестве активного ингредиента объединяют в однородную смесь с фармацевтически приемлемым носителем, при этом носитель может принимать широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, необходимого для введения. Данные фармацевтические композиции являются желательными в единичной лекарственной форме, подходящей, в частности, для введения перорально, ректально, чрескожно, путем парентеральной инъекции или путем ингаляции. Например, при получении композиций в лекарственной форме для перорального введения, в случае жидких препаратов для перорального введения, таких как суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы, можно применять любую из обычных фармацевтических сред, например воду, гликоли, масла, спирты и т.п.; или твердые носители, такие как виды крахмала, виды сахара, каолин, разбавители, смазывающие вещества, связующие, разрыхлители и т.п., в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Вследствие простоты их введения таблетки и капсулы являются наиболее предпочтительными единичными лекарственными формами для перорального введения, в этом случае, очевидно, используют твердые фармацевтические носители. В случае композиций для парентерального введения носитель, как правило, по меньшей мере в значительной степени будет включать в себя стерильную воду, 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. Растворы для инъекций, содержащие соединение формулы (I), его N-оксид, фармацевтически приемлемую соль присоединения или сольват, могут быть составлены в масле для пролонгированного действия. Подходящими маслами для данной цели являются, например, ореховое масло, кунжутное масло, хлопковое масло, кукурузное масло, соевое масло, синтетические глицериновые сложные эфиры длинноцепочечных жирных кислот, а также смеси этих и других масел. Также можно получать суспензии для инъекций, в случае которых можно использовать соответствующие жидкие носители, суспендирующие средства и т.п. Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для преобразования в препараты жидкой формы непосредственно перед применением. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель обязательно включает в себя средство, повышающее проницаемость, и/или подходящее смачивающее средство, обязательно в комбинации с подходящими добавками любой природы в минимальных пропорциях, при этом добавки не оказывают значительного вредного воздействия на кожу. Указанные добавки могут облегчать введение через кожу и/или могут быть полезными при получении требуемых композиций. Данные композиции можно вводить различными путями, например, в форме трансдермального пластыря, путем точечного нанесения, в форме мази. Соли присоединения кислоты или основания соединений формулы (I) вследствие их повышенной водорастворимости по сравнению с соответствующей формой основания или кислоты являются более подходящими при получении водных композиций.

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

Для повышения растворимости и/или стабильности соединений формулы (I) и их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов в фармацевтических композициях может быть предпочтительным использование α -, β - или γ -циклодекстринов или их производных, в частности, замещенных гидроксилалкилом циклодекстринов, например 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина или сульфобутил- β -циклодекстрина. Соразтворители, такие как спирты, также могут улучшать растворимость и/или стабильность соединений согласно настоящему изобретению в фармацевтических композициях.

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

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

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

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

- таксановые соединения, например паклитаксел, связанные с белком частицы паклитаксела (AbraXane™) или доцетаксел;

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

- ингибиторы топоизомеразы II, такие как противоопухолевые эпидофиллотоксины или подофиллотоксиновые производные, например этопозид, этопозид фосфат или тенипозид;

- противоопухолевые алкалоиды барвинка, например винбластин, винкристин или винорелбин;

- противоопухолевые нуклеозидные производные, например 5-фторурацил, лейковорин, гемцитабин, гемцитабин hcl, капецитабин, кладрибин, флударабин, неларабин;

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

- противоопухолевые антрациклиновые производные, например даунорубин, доксорубин необязательно в комбинации с дексразоксаном, доксил, идарубин, митоксантрон, эпирубицин, эпирубицин hcl, валрубицин;

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

- тетракарбиновые производные, например тетракарбин А;

- глюкокортикоиды, например преднизон;

- антитела, например трастузумаб (антитело HER2), ритуксимаб (антитело CD20), гемтузумаб, гемтузумаб озогамин, цетуксимаб, пертузумаб, бевацизумаб, алемтузумаб, экулизумаб, ибритумомаб тиуксетан, нофетумомаб, панитумомаб, тозитумомаб, CNTO 328;

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

- ингибиторы ароматазы, такие как эксместан, анастрозол, летразол, тестолактон и ворозол;

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

- ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, например азациитидин или децитабин;

- антифолаты, например пеметрексед динатрия;

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

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

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

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

- ингибиторы киназ (например, ингибиторы EGFR (рецептора эпидермального фактора роста), МТК1 (многоцелевые ингибиторы киназ), mTOR-ингибиторы), например флавоперидол, иматиниб мезилат, эрлотиниб, гефитиниб, дазатиниб, лапатиниб, лапатиниб дитозилат, сорафениб, сунитиниб, сунитиниб малеат, темсиролимус;

- ингибиторы фарнезилтрансферазы, например типифарниб;

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

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

йонделис;
ингибиторы теломеразы, например теломестатин;
ингибиторы матриксной металлопротеиназы, например батимастат, маримастат, приностаат или метастат;
рекомбинантные интерлейкины, например альдеслейкин, денилейкин-дифтитокс, интерферон-альфа 2a, интерферон-альфа 2b, пегинтерферон-альфа 2b;
МАРК-ингибиторы;
ретиноиды, например алитретиноин, бексаротен, третиноин;
триоксид мышьяка;
аспарагиназа;
стероиды, например дромостанолон пропионат, мегестрол ацетат, нандролон (деканоат, фенпропионат), дексаметазон;
агонисты или антагонисты гонадотропин-высвобождающего гормона, например абареликс, гозерелин ацетат, гистрелин ацетат, лейпролид ацетат;
талидомид, леналидомид;
меркаптопурин, митотан, памидронат, пегадемаза, пегаспаргаза, расбуриказ;
миметики ВНЗ, например АВТ-737;
МЕК-ингибиторы, например PD98059, AZD6244, CI-1040;
аналоги колониестимулирующего фактора, например филграстим, пегфилграстим, сарграмостим; эритропозтин или его аналоги (например, дарбепозтин-альфа); интерлейкин-11;
опрелвекин; золедронат, золедроновая кислота; фентанил; бисфосфонат; палифермин;
стероидный ингибитор цитохром Р450 17-альфа-гидроксилазы/17,20-лиазы (СУР17), например абиратерон, абиратерона ацетат.
ингибиторы гликолиза, такие как 2-дезоксиглюкоза;
mTOR-ингибиторы, такие как рапамицины и рапалоги, и ингибиторы mTOR-киназы;
PI3K-ингибиторы и двойные ингибиторы mTOR/PI3K;
ингибиторы аутофагии, такие как хлорохин и гидроксихлорохин;
антитела, которые повторно активируют иммунную реакцию на опухоли, например ниволумаб (к PD-1), ламбролизумаб (к PD-1), ипилимумаб (к CTLA4) и MPDL3280A (к PD-L1).

Соединения в соответствии с настоящим изобретением также можно преимущественно комбинировать с антиандрогенными терапевтическими средствами, в том числе с антагонистами андрогенных рецепторов и ингибиторами биосинтеза андрогенов, при PTEN-отрицательных формах рака предстательной железы.

Настоящее изобретение также относится к продукту, содержащему в качестве первого активного ингредиента соединение согласно настоящему изобретению и в качестве дополнительного активного ингредиента одно или несколько противораковых средств, в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении пациентов, страдающих от рака.

Одно или несколько других медицинских средств и соединение в соответствии с настоящим изобретением можно вводить одновременно (например, в отдельных или единых композициях) или последовательно в другом порядке. В последнем случае два или более соединения будут введены на протяжении периода и в количестве и способом, которые являются достаточными для гарантирования того, что достигнут преимущественный или синергический эффект. Следует иметь в виду, 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, конкретной опухоли, подвергаемой лечению, и конкретного хозяина, подвергаемого лечению. Оптимальный способ и порядок введения, а также величины доз и режим могут быть легко определены специалистами в данной области техники с применением традиционных 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. Указанное соотношение, точная дозировка и частота введения зависят от конкретного применяемого соединения согласно настоящему изобретению и другого противоракового (противораковых) средства (средств), конкретного состояния, лечение которого осуществляют, тяжести состояния, лечение которого осуществляют, 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, как 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.

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

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

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

Противоопухолевое производное подофиллотоксина преимущественно вводят в дозе 30-300 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например 50-250 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности для этопозида - в дозе приблизительно 35-100 $\text{мг}/\text{м}^2$ и для тенипозида - в дозе приблизительно 50-250 $\text{мг}/\text{м}^2$ за курс лечения.

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

Противоопухолевое нуклеозидное производное преимущественно вводят в дозе 200-2500 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например 700-1500 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности, для 5-FU - в дозе, составляющей от 200 до 500 $\text{мг}/\text{м}^2$, для гемцитабина - в дозе, составляющей от приблизительно 800 до 1200 $\text{мг}/\text{м}^2$, и для капецитабина - в дозе, составляющей от приблизительно 1000 до 2500 $\text{мг}/\text{м}^2$, за курс лечения.

Алкилирующие средства, такие как азотистый иприт или нитрозомочевина, преимущественно вводят в дозе, составляющей от 100 до 500 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например, от 120 до 200 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности для циклофосфида - в дозе, составляющей от приблизительно 100 до 500 $\text{мг}/\text{м}^2$, для хлорамбуцила - в дозе, составляющей от приблизительно 0,1 до 0,2 $\text{мг}/\text{кг}$, для кармустина - в дозе, составляющей от приблизительно 150 до 200 $\text{мг}/\text{м}^2$ и для ломустина - в дозе, составляющей от приблизительно 100 до 150 $\text{мг}/\text{м}^2$, за курс лечения.

Противоопухолевое производное антрациклина преимущественно вводят в дозе, составляющей от 10 до 75 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например, от 15 до 60 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности для доксорубина - в дозе, составляющей от приблизительно 40 до 75 $\text{мг}/\text{м}^2$, для даунорубина - в дозе, составляющей от приблизительно 25 до 45 $\text{мг}/\text{м}^2$ и для идарубина - в дозе, составляющей от приблизительно 10 до 15 $\text{мг}/\text{м}^2$, за курс лечения.

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

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

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

Примеры

Следующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение.

Если стереоцентр обозначается "RS", то это означает, что получали рацемическую смесь.

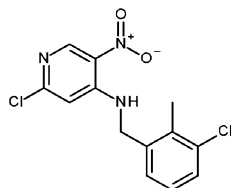
Далее в данном документе термин "ACN" означает ацетонитрил, "AcOH" означает уксусную кислоту, "водн." означает водный, "Ar" означает аргон, "BINAP" означает 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, "BOC" означает трет-бутилоксикарбонил, "BOC₂O" означает ди-трет-бутилдикарбонат, "Celite®" означает диатомовую землю, "DavePhos" означает 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил, "DCM" означает дихлорметан, "DIPE" означает диизопропиловый эфир, "DIPEA" означает диизопропилэтиламин, "DMF" означает диметилформамид, "DPPP" означает 1,3-бис-(дифенилфосфино)пропан, "Et₂O" означает диэтиловый эфир, "EtOAc" означает этилацетат, "EtOH" означает этанол, "h" означает час(часы), "HPLC" означает высокоэффективную жидкостную

хроматографию, "LC/MS" означает жидкостную хроматографию/масс-спектрометрию, "MeOH" означает метанол, "мин" означает минуту (минуты), "т.пл." означает точку плавления, "MsCl" означает метансульфонилхлорид, "NaBH(OAc)₃" означает триацетоксиборгидрид натрия, "NiRi" означает никель Ренея, "ЯМР" означает ядерный магнитный резонанс, "Pd(OAc)₂" означает ацетат палладия(II), "колич." означает количественный, "к.т." означает комнатную температуру, "Rt" означает время удерживания, "палладацикл RuPhos" означает хлорпалладий, дициклогексил-[2-[2,6-ди(пропан-2-илокси)фенил]фенил]фосфан, 2-метокси-2-метилпропан, 2-фенилэтанамин, "насыщ." означает насыщенный, "SeO₂" означает диоксид селена, "TBAF" означает фторид тетрабутиламмония, "TBDMS" или "SMDBT" означает трет-бутилдиметилсилил, "TEA" означает триэтиламин, "TFA" означает трифторуксусную кислоту, "THF" означает тетрагидрофуран, "TLC" означает тонкослойную хроматографию.

А. Получение промежуточных соединений.

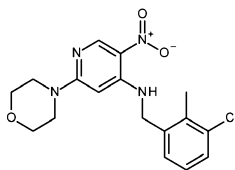
Пример А1.

Получение промежуточного соединения 1



2-Метил-3-хлорбензиламин (1,33 г, 8,55 ммоль) добавляли в раствор 2,4-дихлор-5-нитропиридина (1,50 г, 7,77 ммоль) и ТЕА (3,2 мл, 23,32 ммоль) в THF (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, разбавляли с помощью DCM и промывали с помощью воды. Органический слой декантировали, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток поглощали с помощью Et₂O и осадок фильтровали и высушивали под вакуумом с получением 2 г промежуточного соединения 1 (с выходом 82%).

Получение промежуточного соединения 2

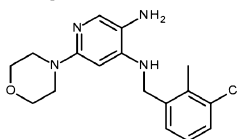


Смесь промежуточного соединения 1 (2,00 г, 6,41 ммоль) в морфолине (15 мл) нагревали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли CH₃CN. Осадок фильтровали, промывали с помощью Et₂O и высушивали под вакуумом с получением первой партии промежуточного соединения 2. Фильтрат выпаривали до сухого состояния и объединяли с первой партией. Остаток растворяли в DCM и промывали с помощью 10% водного раствора K₂CO₃. Органический слой декантировали, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток поглощали с помощью CH₃CN и осадок фильтровали, промывали с помощью Et₂O и высушивали с получением 2,18 г промежуточного соединения 2 (с выходом 94%).

Промежуточное соединение, указанное ниже, получали согласно тому же способу, что и промежуточное соединение 2.

Номер промежуточного соединения	Структура
Промежуточное соединение 30 (из промежуточного соединения 29 и морфолина)	

Получение промежуточного соединения 3

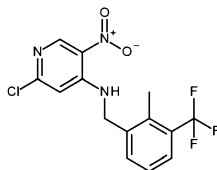


Суспензию промежуточного соединения 2 (500,00 мг, 1,26 ммоль) и RaNi (547,24 мг, 9,32 ммоль) в MeOH (30 мл) гидрогенизировали при комнатной температуре в атмосфере H₂ (1 атм) в течение 3 ч. Катализатор удаляли посредством фильтрации через подушку из Celite® и фильтрат выпаривали до сухого

состояния (азеотропная перегонка с толуолом с удалением следов воды) с получением 432 мг промежуточного соединения 3 (с выходом 94%), которое применяли непосредственно на следующей стадии реакции.

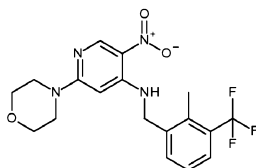
Пример А2.

Получение промежуточного соединения 4



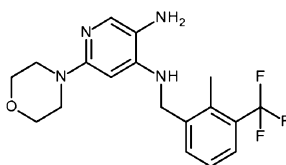
2-Метил-3-(трифторметил)бензиламин (1,00 г, 5,29 ммоль) добавляли в раствор 2,4-дихлор-5-нитропиридина (927,39 мг, 4,81 ммоль) и ТЕА (2 мл, 14,42 ммоль) в THF (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, разбавляли с помощью DCM и промывали с помощью воды. Органический слой фильтровали через Chromabond® и выпаривали до сухого состояния. Остаток поглощали с помощью Et₂O и осадок фильтровали и высушивали под вакуумом с получением 1,65 г промежуточного соединения 4 (с выходом 99%).

Получение промежуточного соединения 5



Смесь промежуточного соединения 4 (1,65 г, 4,77 ммоль) в морфолине (10 мл) нагревали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли DCM и воду. Органический слой декантировали, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток поглощали с помощью CH₃CN и осадок фильтровали, промывали с помощью Et₂O и высушивали под вакуумом с получением 1,6 г промежуточного соединения 5 (с выходом 85%).

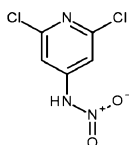
Получение промежуточного соединения 6



Суспензию промежуточного соединения 5 (1,12 г, 2,83 ммоль) и RaNi (1,00 г, 17,04 ммоль) в MeOH (70 мл) гидрогенизировали при комнатной температуре в атмосфере H₂ (1 атм) в течение 3 ч. Катализатор удаляли посредством фильтрации через подушку из целита и фильтрат выпаривали до сухого состояния (азеотропная перегонка с толуолом с удалением следов воды) с получением 949 мг промежуточного соединения 6 (с выходом 92%), которое применяли непосредственно на следующей стадии реакции.

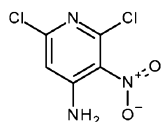
Пример А3.

Получение промежуточного соединения 11



4-Амино-2,6-дихлорпиридин (40,00 г, 245,39 ммоль) медленно добавляли в H₂SO₄ (280 мл) при к.т. и реакционную смесь охлаждали до 5°C. Добавляли HNO₃ (53,00 г, 841,10 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Реакционную смесь медленно выливали в ледяную воду и осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением 50 г промежуточного соединения 11 (с выходом 98%, светло-желтое твердое вещество).

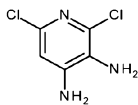
Получение промежуточного соединения 12



Серную кислоту (32 мл) помещали в круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную магнитной мешалкой и внутренним термометром. Промежуточное соединение 11 (6,19 г, 29,7 ммоль) добавляли порциями (внутренняя температура должна оставаться ниже 40°C). Смесь нагревали до 100°C в течение 1 ч, выливали в ледяную воду (300 мл) и регулировали pH раствора до 9,5 посредством добавления бн. водн. раствора NaOH (250 мл). Суспензию перемешивали в течение 30 мин при к.т. Осадок собирали по-

средством фильтрации, суспендировали в воде (150 мл) и перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Твердое вещество собирали посредством фильтрации и высушивали под высоким вакуумом в течение ночи с получением 5,47 г промежуточного соединения 12 (с выходом 88%, грязно-белое твердое вещество).

Получение промежуточного соединения 13



В раствор промежуточного соединения 12 (37,00 г, 177,88 ммоль) в HCl (60 мл) и растворе EtOH/H₂O (400 мл, 1:1, об./об.) добавляли железный порошок (30,00 г, 537,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли с помощью воды. Основность суспендированного раствора повышали с помощью водного раствора NaHCO₃ до pH 9. Осадок фильтровали и разбавляли в смеси EtOAc/MeOH (8:1, об./об.). Оставшееся твердое вещество фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением первой партии промежуточного соединения 13.

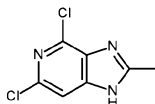
Основной фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc (3 раза) и объединенные органические слои концентрировали под вакуумом с получением второй партии промежуточного соединения 13.

Две партии объединяли и полученный в результате твердый остаток растирали с эфиром, фильтровали и высушивали под вакуумом с получением 30 г промежуточного соединения 13 (с выходом 95%, светло-желтое твердое вещество).

Промежуточное соединение, приведенное в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 13, исходя из соответствующих исходных веществ.

Номер промежуточного соединения	Структура
Промежуточное соединение 31 (из промежуточного соединения 30)	

Получение промежуточного соединения 14

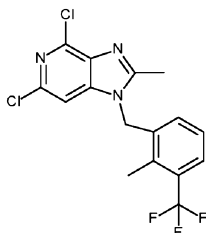


В раствор промежуточного соединения 13 (16,00 г, 89,88 ммоль) в EtOH (60 мл) добавляли триэтоксисилтан (50 мл) и конц. HCl (4 мл) и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и разбавляли с помощью воды и этилацетата. Слои разделяли и органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиент подвижной фазы: от 100% петролейного эфира, 0% EtOAc до 0% петролейного эфира, 100% EtOAc). Продукт, содержащий фракции, собирали и растворитель выпаривали с получением 11 г промежуточного соединения 14 (с выходом 57%, желтое твердое вещество).

Промежуточное соединение, приведенное в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 14, исходя из соответствующих исходных веществ.

Номер промежуточного соединения	Структура
Промежуточное соединение 32 (из промежуточного соединения 31)	

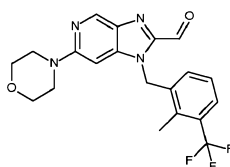
Получение промежуточного соединения 15



2-Метил-3-(трифторметил)бензилбромид (6,26 г, 24,7 ммоль) добавляли в смесь промежуточного соединения 14 (5,00 г, 24,7 ммоль) и K_2CO_3 (6,84 г, 49,5 ммоль) в CH_3CN (500 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 85°C. В смесь добавляли воду и EtOAc. Слои разделяли и органический слой промывали с помощью воды (дважды), солевого раствора и воды. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток поглощали с помощью DIPE с получением 9,23 г промежуточного соединения 15 (колич. выход).

Пример A4.

Получение промежуточного соединения 7



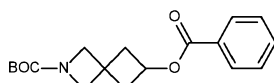
Смесь соединения 2 (1,00 г, 2,56 ммоль) и SeO_2 (426,00 мг, 3,84 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью DCM и добавляли 10% водный раствор K_2CO_3 . Органический слой извлекали, фильтровали через Chromabond® и выпаривали до сухого состояния с получением 1,04 г промежуточного соединения 7 (колич. выход), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение, приведенное в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 7, исходя из соответствующих исходных веществ.

Номер промежуточного соединения	Структура
Промежуточное соединение 18 (из соединения 1)	

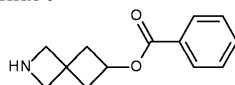
Пример A5.

Получение промежуточного соединения 8



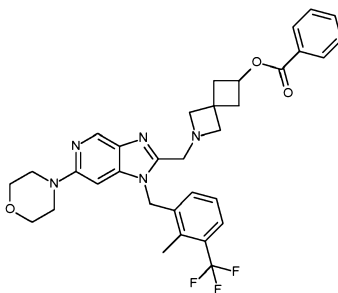
Бензоилхлорид (0,56 мл, 4,78 ммоль) добавляли в раствор 2-вос-6-гидрокси-2-азаспиро[3,3]гептана (850,00 мг, 3,99 ммоль) и TEA (0,77 мл, 5,58 ммоль) в DCM (17 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, разбавляли с помощью DCM и промывали с помощью 10% водного раствора K_2CO_3 . Органический слой декантировали, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле ($SiOH$ с зернами неправильной формы, 24 г, градиент подвижной фазы: от 0% MeOH, 100% DCM до 3% MeOH, 97% DCM). Чистые фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 1,08 г промежуточного соединения 8 (с выходом 85%).

Получение промежуточного соединения 9



TFA по каплям добавляли (5 мл, 65,34 ммоль) в раствор промежуточного соединения 8 (1,08 г, 3,40 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 10% водный раствор K_2CO_3 и органический слой декантировали, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением 739 мг промежуточного соединения 9, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение промежуточного соединения 10



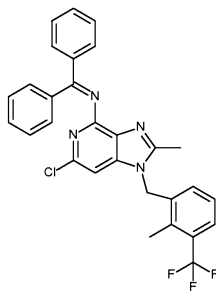
Смесь промежуточного соединения 7 (260,00 мг, 0,64 ммоль) и промежуточного соединения 9 (279,38 мг, 1,29 ммоль) в DCM (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (272,53 мг, 1,29 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и выливали в 10% водный раствор K_2CO_3 . Органический слой декантировали, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 24 г, градиент подвижной фазы: от 3% MeOH, 97% DCM до 5% MeOH, 95% DCM). Продукт, содержащий фракции, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 250 мг промежуточного соединения 10 (с выходом 64%).

Промежуточное соединение, приведенное в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 10, исходя из соответствующих исходных веществ.

Номер промежуточного соединения	Структура
Промежуточное соединение 20 (из промежуточных соединений 7 и 19)	

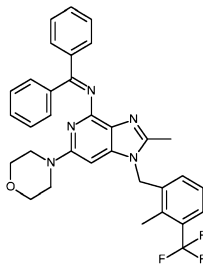
Пример А6.

Получение промежуточного соединения 16



В герметизированной пробирке смесь промежуточного соединения 15 (1,70 г, 4,54 ммоль), бензгидриденамина (1,14 мл, 6,82 ммоль) и Cs_2CO_3 (4,44 г, 13,63 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) дегазировали с помощью N_2 . Добавляли BINAP (141,00 мг, 0,23 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (51,00 мг, 0,23 ммоль). Реакционную смесь нагревали при $100^\circ C$ в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и EtOAc и смесь фильтровали через подушку из целита. Органический слой декантировали, промывали с помощью воды и солевого раствора, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенный остаток очищали посредством препаративной LC (неподвижная фаза: SiOH с зернами неправильной формы, 40 мкм, 120 г, градиент подвижной фазы: от 90% гептана, 10% EtOAc до 60% гептана, 40% EtOAc) с получением 779 мг промежуточного соединения 16 (с выходом 33%).

Получение промежуточного соединения 37

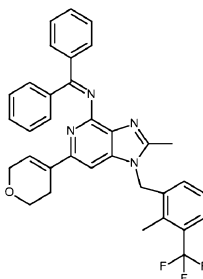


Эксперимент повторяли 9 раз с использованием 50 мг промежуточного соединения 16.

Морфолин (10,17 мкл, 0,12 ммоль) добавляли в раствор промежуточного соединения 16 (50,00 мг, 0,096 ммоль) и Cs_2CO_3 (94,17 мг, 0,29 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл). Раствор дегазировали с помощью N_2 и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1/1 мг, 0,005 ммоль) и добавляли DavePhos (1,90 мг, 0,005 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 24 ч. Добавляли воду и EtOAc и реакционную смесь фильтровали через подушку из целита. Органический слой экстрагировали, промывали с помощью воды и солевого раствора, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Девять продуктов реакций объединяли и полученный в результате неочищенный остаток очищали посредством препаративной LC (неподвижная фаза: SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 80 г MERCK, градиент подвижной фазы: от 80% гептана, 20% EtOAc до 40% гептана, 60% EtOAc) с получением 200 мг промежуточного соединения 37 (с выходом 40%).

Пример А7.

Получение промежуточного соединения 17



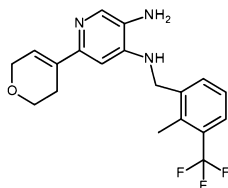
В раствор промежуточного соединения 16 (250,00 мг, 0,48 ммоль) в H_2O (730 мкл) и 1,4-диоксане (37,5 мл) добавляли 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (303,60 мг, 1,45 ммоль) и K_3PO_4 (306,76 мг, 1,45 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с помощью N_2 и добавляли в смесь палладацикл RuPhos (9,84 мг, 0,012 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 105°C в течение ночи. Добавляли воду и EtOAc и смесь фильтровали через подушку из целита. Органический слой декантировали, промывали с помощью воды и солевого раствора, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистку проводили посредством препаративной LC (неподвижная фаза: SiOH с зернами неправильной формы, 40 мкм, 40 г, градиент подвижной фазы: от 100% DCM, 0% MeOH до 97% DCM, 3% MeOH) с получением 125 мг промежуточного соединения 17 (с выходом 46%).

Промежуточное соединение, приведенное в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 17, исходя из соответствующих исходных веществ.

Номер промежуточного соединения	Структура
Промежуточное соединение 35 (из промежуточного соединения 4)	

Пример А8.

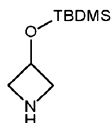
Получение промежуточного соединения 36



Железный порошок (198,05 мг, 1,18 ммоль) и AcOH (1,35 мл, 23,64 ммоль) добавляли в раствор промежуточного соединения 35 (465,00 мг, 1,18 ммоль) в MeOH (6,2 мл) при к.т. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Добавляли воду и EtOAc и смесь фильтровали через подушку из Celite®. Органический слой экстрагировали, промывали с помощью воды и солевого раствора, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением 289 мг промежуточного соединения 36 (с выходом 61%).

Пример А9.

Получение промежуточного соединения 19

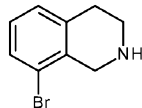


TBDMSCl (3,30 г, 21,91 ммоль) добавляли в раствор азетидин-3-ола (2,00 г, 18,26 ммоль) и TEA (7,61 мл, 54,77 ммоль) в DCM (60 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и промывали с помощью водного насыщенного Na₂CO₃ (100 мл).

Органический слой декантировали, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 40 г, градиент подвижной фазы: от 0,5% NH₄OH, 5% MeOH, 95% DCM до 1,5% NH₄OH, 15% MeOH, 85% DCM). Продукт, содержащий фракции, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 2,9 г промежуточного соединения 19 (с выходом 85%).

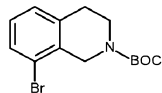
Пример А10.

Получение промежуточного соединения 21



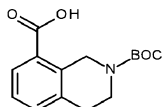
Добавляли NaBH₃CN (30,20 г, 480,64 ммоль) в смесь 8-бромизохинолина (20,00 г, 96,13 ммоль) в MeOH (300 мл) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 10 мин и по каплям добавляли диэтиловый эфират трифторида бора (68,22 г, 480,64 ммоль) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, а затем нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Добавляли насыщ. Na₂CO₃ (5 мл) и растворитель концентрировали при пониженном давлении. Оставшуюся жидкость выливали в воду и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂. Органический слой промывали с помощью солевого раствора, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали in vacuo с получением 20 г промежуточного соединения 21 (с выходом 98%), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение промежуточного соединения 22



По каплям добавляли Boc₂O (25,73 г, 117,88 ммоль) в раствор промежуточного соединения 21 (25,00 г, 117,88 ммоль) и TEA (32,83 мл, 236,00 ммоль) в DCM (300 мл) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Чтобы погасить реакцию, добавляли насыщ. лимонную кислоту и слои разделяли. Органический слой промывали с помощью солевого раствора, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали in vacuo. Неочищенный остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (подвижная фаза: петролейный эфир/EtOAc, 3/1, об./об.) с получением 35 г промежуточного соединения 22 (с выходом 95%).

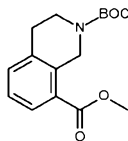
Получение промежуточного соединения 24



1,2,3,4-Тетрагидроизохинолин-8-карбоновую кислоту (2,13 г, 9,97 ммоль) растворяли в 50% водном растворе 1,4-диоксана (25 мл) и добавляли Na₂CO₃ (2,11 г, 19,94 ммоль) с последующим добавлением

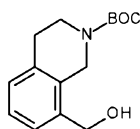
Вос₂O (2,61 г, 11,96 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 14 ч. Добавляли Вос₂O (500,00 мг, 2,30 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 дня. Реакционную смесь концентрировали и добавляли воду (20 мл). Раствор подкисляли до pH 2 посредством добавления 2 М HCl. Полученное в результате твердое вещество собирали посредством фильтрации и высушивали в течение ночи с получением 2,65 г промежуточного соединения 24 (с выходом 96%).

Получение промежуточного соединения 23



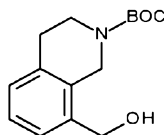
Добавляли Pd(OAc)₂ (1/58 г, 7,05 ммоль) в смесь промежуточного соединения 22 (22,00 г, 70,47 ммоль), DPPP (2,91 г, 7,05 ммоль) и TEA (49,11 мл, 352,34 ммоль) в растворе MeOH/DMF (300 мл, 2:1, об./об.). Полученный в результате раствор перемешивали и подавали CO под давлением 40 фунтов/кв. дюйм при 70°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью воды и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали с помощью воды и солевого раствора, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиент подвижной фазы: от 91% петролейного эфира, 9% EtOAc до 83% петролейного эфира, 17% EtOAc) с получением 12 г промежуточного соединения 23 (с выходом 59%).

Получение промежуточного соединения 25



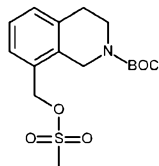
Порциями добавляли LiAlH₄ (493,00 мг, 13,00 ммоль) в раствор промежуточного соединения 23 (5,00 г, 12,01 ммоль) в THF (100 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Чтобы погасить реакцию, по каплям добавляли H₂O (500 мкл) и 2н. водный раствор NaOH (500 мкл). Смесь фильтровали через целит и промывали с помощью THF. Фильтрат выпаривали и неочищенный остаток очищали с помощью колонки (градиент подвижной фазы: от 91% петролейного эфира, 9% EtOAc до 80% петролейного эфира, 20% EtOAc) с получением 3,1 г промежуточного соединения 25 (с выходом 97%).

Альтернативное получение промежуточного соединения 25



В раствор промежуточного соединения 24 (500,00 мг, 1,80 ммоль) в THF (18 мл) при 0°C добавляли комплекс BH₃.THF (1 М в THF) (1,80 мл, 1,80 ммоль). Обеспечивали нагревание раствора до к.т., а затем нагревали при 40°C в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до 0°C и добавляли BH₃.THF (1,80 мл, 1,80 ммоль). Обеспечивали нагревание раствора до к.т., а затем нагревали при 50°C в течение 18 ч. Затем неочищенный продукт охлаждали до 0°C и добавляли BH₃.THF (5,41 мл, 5,41 ммоль). Обеспечивали нагревание раствора до к.т., а затем нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Смесь охлаждали до 0°C и осторожно добавляли 3н. водный раствор HCl. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и экстрагировали с помощью EtOAc (три раза). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали посредством препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 30 г Merck, градиент подвижной фазы: от DCM 100% до DCM 95%, MeOH 5%) с получением 449 мг промежуточного соединения 25 (с выходом 95%, бесцветное масло).

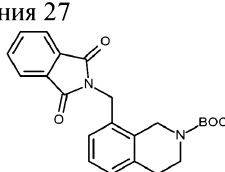
Получение промежуточного соединения 26



Добавляли MsCl (5,22 г, 45,6 ммоль) в раствор промежуточного соединения 25 (10,00 г, 37,98 ммоль) и TEA (10,59 мл, 76 ммоль) в DCM (100 мл) при 0°C. Полученный в результате раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Полученную в результате смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (3×100 мл). Органический слой промывали с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ и солевого раствора, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo* с получением 12,97 г промежуточного соединения 26 (колич. выход), которое применяли на следующей стадии без дополнитель-

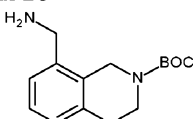
ной очистки.

Получение промежуточного соединения 27



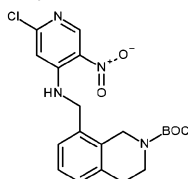
Смесь промежуточного соединения 26 (12,96 г, 37,96 ммоль) и калиевой соли фталимида (10,55 г, 56,96 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (градиент подвижной фазы: от 83% петролейного эфира, 17% EtOAc до 75% петролейного эфира, 25% EtOAc) с получением 6 г промежуточного соединения 27 (с выходом 40%, белое твердое вещество).

Получение промежуточного соединения 28



Моногидрат гидразина (1,21 г, 22,93 ммоль, с чистотой 95% на основании данных, определенных посредством LC/MS) добавляли в раствор промежуточного соединения 27 (6,00 г, 15,29 ммоль) в EtOH (100 мл) при к.т. Полученную в результате смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Растворитель выпаривали под вакуумом и неочищенный остаток очищали с помощью колонки (элюент: 100% EtOAc) с получением 3,5 г промежуточного соединения 28 (с выходом 92%).

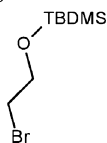
Получение промежуточного соединения 29



Смесь промежуточного соединения 12 (579,00 мг, 3,00 ммоль), промежуточного соединения 28 (866,00 мг, 3,30 ммоль) и TEA (1,25 мл, 9 ммоль) в THF (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли воду и продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Слои разделяли и органический слой промывали с помощью воды и солевого раствора, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Неочищенный остаток промывали с помощью петролейного эфира и высушивали под вакуумом с получением 1 г промежуточного соединения 29 (с выходом 75%, с чистотой 95% на основании данных LC/MS).

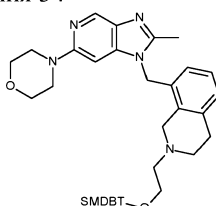
Пример A11.

Получение промежуточного соединения 33



В круглодонной колбе TBDMSCl (10,61 г, 70,42 ммоль) и имидазол (6,23 г, 91,55 ммоль) растворяли в DMF (12,5 мл) и раствор перемешивали в течение 30 мин при к.т. Затем добавляли 2-бромэтанол (5 мл, 70,42 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между Et₂O и водой. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 17 г промежуточного соединения 33 (колич. выход, бесцветное масло).

Получение промежуточного соединения 34



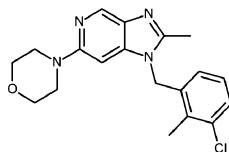
Смесь соединения 9a (200,00 мг, 0,49 ммоль), промежуточного соединения 33 (351,66 мг, 1,47 ммоль) и DIPEA (316,65 мг, 2,45 ммоль) в ACN (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 14 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 339 мг промежуточного соединения 34 (колич. выход, с чистотой 75% на основании данных LC/MS), которое применяли на следующей стадии без

дополнительной очистки.

В. Получение соединений.

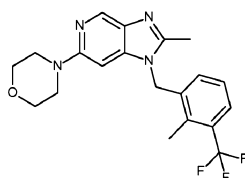
Пример В1.

Получение соединения 1



Смесь промежуточного соединения 3 (432,00 мг, 1,30 ммоль) и ацетальдегида (87,63 мкл, 1,56 ммоль) в 1-бутаноле (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Добавляли ацетальдегид (175,26 мкл, 3,12 ммоль) и смесь дополнительно нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч, затем перемешивали при к.т. в течение 13 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили с помощью воды и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой декантировали, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 30 г, градиент подвижной фазы: от 0,3% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH до 0,6% NH_4OH , 6% DCM, 94% MeOH). Продукт, содержащий фракции, собирали и выпаривали до сухого состояния. Затем остаток кристаллизовали из Et_2O , фильтровали и очищали твердое вещество посредством хроматографии с обращенной фазой (X-Bridge-C18, 5 мкм, 30×150 мм, градиент подвижной фазы: от 75% водн. NH_4HCO_3 (0,5%), 25% ACN до 0% водн. NH_4HCO_3 (0,5%), 100% ACN). Чистые фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 50 мг соединения 1 (с выходом 11%).

Получение соединения 2



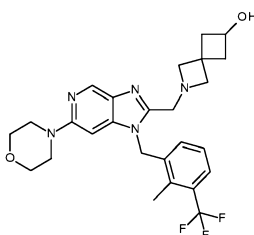
Смесь промежуточного соединения 6 (451,00 мг, 1,23 ммоль) и ацетальдегида (83,11 мкл, 1,48 ммоль) в 1-бутаноле (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Раствор охлаждали до к.т. и добавляли ацетальдегид (166,22 мкл, 2,95 ммоль), смесь дополнительно нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч, затем перемешивали при к.т. в течение 13 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили с помощью воды и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой декантировали, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 30 г, градиент подвижной фазы: от 0,3% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH до 0,6% NH_4OH , 6% DCM, 94% MeOH). Чистые фракции собирали и выпаривали с получением 190 мг соединения 2 (с выходом 39%).

Соединение, приведенное в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 2, исходя из соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура
Соединение 13 (из промежуточного соединения 36)	

Пример В2.

Получение соединения 3

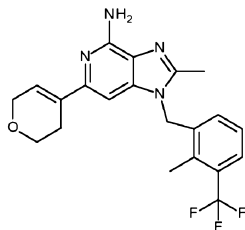


Смесь промежуточного соединения 10 (234,00 мг, 0,39 ммоль) и LiOH (64,85 мг, 1,55 ммоль) в MeOH (5,6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и добавляли воду. Смесь экстрагировали с помощью DCM (шесть раз). Объединен-

ные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали до сухого состояния. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с зернами сферической формы 5 мкм, 150×30,0 мм, градиент подвижной фазы: от 0,3% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH до 1,5% NH_4OH , 85% DCM, 15% MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали до сухого состояния с получением бесцветного масла, которое поглощали с помощью DCM и пентана. Растворитель выпаривали под вакуумом с получением 92 мг соединения 3 (с выходом 47%, бледно-желтая пена).

Пример В3.

Получение соединения 4



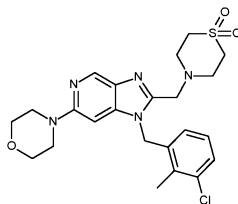
HCl (1 M в H_2O) (2,12 мл, 2,12 ммоль) добавляли в раствор промежуточного соединения 17 (120,00 мг, 0,21 ммоль) в THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Водный раствор K_2CO_3 (10%) добавляли в смесь до достижения основного pH. Добавляли $EtOAc$ и органический слой экстрагировали, промывали с помощью воды, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток кристаллизовали из CH_3CN и осадок фильтровали, промывали с помощью Et_2O и высушивали под вакуумом с получением 25 мг соединения 4 (с выходом 35%).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 4, исходя из соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура
Соединение 12	
Соединение 14	
Соединение 15 (из промежуточного соединения 37)	
Соединение 16	
Соединение 17	

Пример В4.

Получение соединения 5



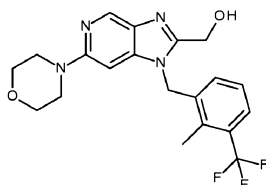
Смесь промежуточного соединения 18 (176,52 мг, 0,48 ммоль) и тиоморфолин-1,1-диоксида (96,52 мг, 0,71 ммоль) в DCM (6 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (201,77 мг, 0,95 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и выливали в 10% водный раствор K_2CO_3 . Органический слой декантировали, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с зернами неправильной формы, 150 г, градиент подвижной фазы: от 98% DCM, 2% MeOH (+10% NH_4OH) до 87% DCM, 13% MeOH (+10% NH_4OH)). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток дополнительно очищали посредством хроматографии с обращенной фазой (X-Bridge-C18, 5 мкм, 30×150 мм, градиент подвижной фазы: от 75% водн. NH_4HCO_3 (0,5%), 25% ACN до 35% водн. NH_4HCO_3 (0,5%), 65% ACN). Чистые фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 49 мг соединения 5 (с выходом 21%).

Соединение, приведенное в таблице ниже, получали посредством применения способа, аналогичного описанному для получения соединения 5, исходя из соответствующих исходных веществ.

Номер соединения	Структура
Соединение 8	

Пример В5.

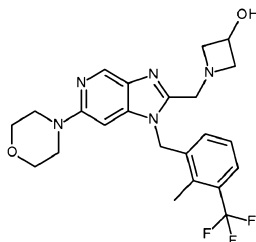
Получение соединения 6



$NaBH_4$ (28,07 мг, 0,74 ммоль) добавляли порциями при $5^\circ C$ в раствор промежуточного соединения 7 (250,00 мг, 0,62 ммоль) в MeOH (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, гасили с помощью воды и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой декантировали, фильтровали через Chromabond® и выпаривали до сухого состояния. Остаток кристаллизовали из CH_3CN и осадок фильтровали, промывали с помощью Et_2O и высушивали под вакуумом с получением 229 мг соединения 6 (с выходом 91%).

Пример В6.

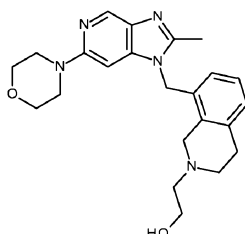
Получение соединения 7



TBAF (1 M в THF) (955,00 мкл, 0,96 ммоль) добавляли при $5^\circ C$ в раствор промежуточного соединения 20 (275,00 мг, 0,48 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, разбавляли с помощью DCM и выливали в 10% водный раствор K_2CO_3 . Органический слой декантировали, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали до осаждения.

Осадок фильтровали, промывали с помощью CH_3CN и Et_2O и высушивали под вакуумом с получением 130 мг соединения 7 (с выходом 59%).

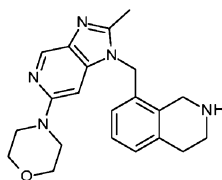
Получение соединения 11



Смесь промежуточного соединения 34 (339,00 мг, 0,49 ммоль, с чистотой 75% на основании данных, определенных посредством LC/MS) и TBAF (1 М в THF) (2,45 мл, 2,45 ммоль) в THF (10 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и разбавляли с помощью EtOAc (100 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (дважды) и объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм, расход: 25 мл/мин, градиент подвижной фазы: от 85% воды (содержащей 0,05% аммиака), 15% CH_3CN до 55% воды (содержащей 0,05% аммиака), 45% CH_3CN , от 0 до 10 мин). Продукт, содержащий фракции, концентрировали в вакууме с получением 53 мг соединения 11 (с выходом 30%).

Пример В7.

Получение соединения 9a

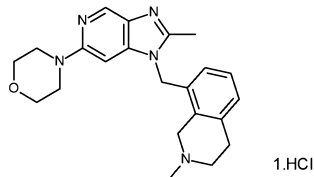


и соединения 9b (1.HCl):

Смесь промежуточного соединения 32 (800,00 мг, 1,73 ммоль) в растворе TFA/DCM (10 мл, 1:3, об./об.) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Растворитель удаляли и остаток выливали в воду и регулировали pH (pH>7). Продукт экстрагировали с помощью DCM и органический слой собирали, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали *in vacuo* с получением соединения 9a (450 мг; 64%, на основании данных, полученных посредством LC/MS, чистота составляет 89%). 150 мг соединения 9a очищали посредством HPLC (колонка: Gemini 150×25 мм, 5 мкм, расход: 25 мл/мин., градиент подвижной фазы: от 100% воды (содержащей 0,1% HCl), 0% CH_3CN до 75% воды, 25% CH_3CN , от 0 до 16 мин). Продукт, содержащий фракции, собирали и растворитель концентрировали в вакууме с получением 68 мг соединения 9b (1.HCl) (с выходом 46%).

Пример В8.

Получение соединения 10



Смесь соединения 9a (163,35 мг, 0,40 ммоль) и параформальдегида (1,80 г, 20,00 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (4,24 г, 20 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение еще 24 ч. Смесь фильтровали и фильтрат выпаривали *in vacuo*. Неочищенный продукт растворяли в этилацетате и смесь промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 и солевого раствора. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Gemini 150×25 мм, 5 мкм, расход: 25 мл/мин, градиент подвижной фазы: от 100% воды (содержащей 0,1% HCl), 0% CH_3CN до 75% воды, 25% CH_3CN , от 0 до 16 мин.). Продукт, содержащий фракции, собирали и растворитель концентрировали под вакуумом с получением 96 мг соединения 10 (1.HCl) (с выходом 57%).

С. Аналитическая часть.

LCMS (жидкостная хроматография/масс-спектрометрия).

Измерения в ходе высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) проводили с помощью 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 (MS), 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, обеспечивающих определение номинальной мономерной молекулярной массы (MW) соединения. Сбор данных проводили с помощью соответствующего программного обеспечения.

Соединения описаны 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, указывают тип аддукта (т.е. $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$ и т.д.). Для молекул со сложными изотопными распределениями (Br, Cl, ...) сообщаемое значение представляет собой значение, которое получали 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, "к.т." комнатную температуру, "ВЕН" мостиковый гибрид этилсилоксана/диоксида кремния, "HSS" диоксид кремния повышенной прочности, "DAD" детектор на диодной матрице, "MSD" масс-селективный детектор.

Коды способов LCMS (поток выражен в мл/мин;
температура колонки (T) в °C; время анализа в минутах)

Код способа	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Расход	Время анализа
					(мл/мин.)	
					T (°C)	
1	Waters: Acquity UPLC® - DAD и Quattro Micro™	Waters: ВЕН C18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм)	А: 95% 7 мм CH ₃ COONH ₄ / 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
2	Agilent 1200, MSD 6110	Agilent ТС-C18 (5 мкм, 2,1×50 мм)	А: вода (+ 0,1% TFA), В: CH ₃ CN (+ 0,1% TFA)	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., удерживание в течение 0,5 мин.	0,8 50	10
3	Agilent 1200, MSD 6110	XBridge ShieldRP18 (5 мкм, 2,1×50 мм)	А: вода (+ 0,05% NH ₃ ·H ₂ O), В: CH ₃ CN	От 100% А в течение 1 мин. до 40% А за 4 мин., до 5% А за 2,5 мин., обратно до 100% А за 2 мин., удерживание в течение 0,5 мин.	0,8 40	10

Точка плавления (DSC или К).

Для ряда соединений значения температуры плавления (MP) определяли с помощью DSC1

(Mettler-Toledo). Точки плавления измеряли при градиенте температуры 10°C/мин. Максимальная температура составляла 350°C. Значения представляют собой пиковые значения.

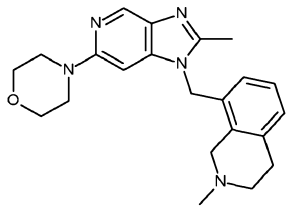
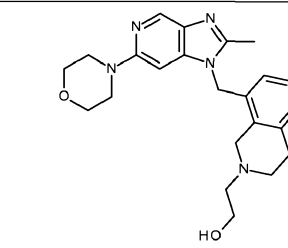
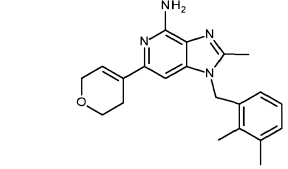
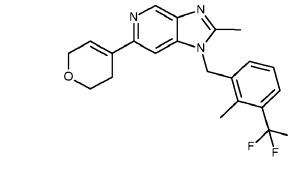
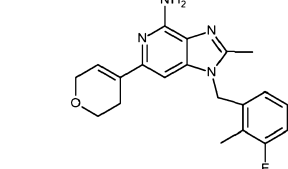
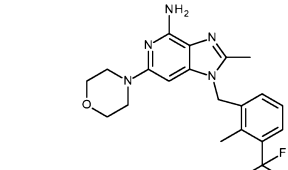
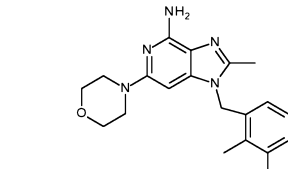
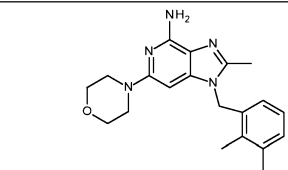
Для ряда соединений значения температуры плавления получали с помощью столика Кофлера (К), состоящего из нагреваемой пластины с линейным температурным градиентом, скользящего указателя и температурной шкалы в градусах Цельсия.

В таблице № означает номер соединения, МР означает точку плавления (°С), R_t означает время удерживания (мин)

№	Соединение	МР (°С)	Кофлер (К) или DSC	R _t	[M+H] ⁺	Способ LC/MS
1		177	К	2,62	357	1
2		136	К	2,70	391	1
3		78	К	2,51	502	1
4		225	DSC	2,73	403	1
5		238	К	2,47	490	1

6		219	K	2,49	407	1
7		255	K	2,44	462	1
8		260	K	2,54	524	1
9a		-	-	-	-	-
9b		-	-	2,69	364	2

1. HCl

10	 1.HCl	-	-	2,68	378	2
11		-	-	3,58	408	3
12		219	DSC	2,59	349	1
13		172	DSC	2,73	388	1
14		248	K	2,49	353	1
15		234	DSC	2,66	406	1
16		253	DSC	2,42	356	1
17		222	DSC	2,46	352	1

ЯМР.

ЯМР-эксперименты выполняли с применением Bruker Avance 500 III, реализующего внутреннюю дейтериевую стабилизацию и оснащенного измерительной головкой для тройного резонанса с обратным детектированием (^1H , ^{13}C , ^{15}N TXI). Химические сдвиги (δ) приведены в частях на миллион (ppm). Величины J выражены в герцах.

Соединение 1: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ ppm 8,47 (s, 1H), 7,36 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,08 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,08 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,65-3,72 (m, 4H), 3,33-3,36 (m, 4H, частично затемнено пиком растворителя), 2,45 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Соединение 3: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ ppm 8,53 (s, 1H), 7,58 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,24 (t, J=7,7 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,40 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,87 (d, J=6,3 Гц, 1H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,66-3,70 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,34-3,36 (m, 4H, частично затемнено пиком растворителя), 2,96-3,06 (m, 4H), 2,48-2,49 (m, 3H, частично затемнено пиком растворителя), 2,03-2,13 (m, 2H), 1,61-1,73 (m, 2H).

Соединение 4: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ ppm 7,61 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,56-6,60 (m, 1H), 6,39 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,51 (s, 2H), 4,18-4,22 (m, 2H), 3,75 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,51 (s, 3H, частично затемнено пиком растворителя), 2,38-2,43 (m, 2H), 2,36 (s, 3H).

Фармакология.

Анализы в отношении связывания ферментов (KINOMEscan®).

Аффинность связывания раскрытых в данном документе соединений с киназными ферментами определяли с помощью технологии KINOMEscan, разработанной DiscoverX Corporation, Сан-Диего, Калифорния, США (www.kinomescan.com). В табл. А представлены полученные значения Kd (нМ), при этом Kd представляет собой константу ингибирования связывания ("н. о." означает не определено).

Таблица А

№ соед.	Kd PIK3C α _h (мкМ)	Kd PIK3C β _h (мкМ)	Kd PIK3C δ _h (мкМ)	Kd PIK3C γ _h (мкМ)	Kd MTOR_h (мкМ)
2	3,7	0,002	1,5	22,4	>30,2
1	2,1	0,002	0,6	9,5	30,2
5	2,6	0,004	1,5	>30,2	>30,2
6	2,8	0,001	0,8	18,2	30,2
7	2,2	0,003	1,1	>30,2	4,6
8	11,0	0,011	2,6	>30,2	>30,2
3	1,6	0,001	0,2	>30,2	>30,2
9	>30,2	0,079	5,1	>30,2	>30,2
10	26,9	0,100	4,2	>30,2	>30,2
11	8,7	0,027	1,3	32,4	>30,2
4	17,0	0,009	4,3	>30,2	>30,2
12	13,2	0,003	0,7	>30,2	>30,2
13	5,9	0,003	1,3	17,0	>30,2
14	>30,2	0,011	3,3	21,9	>30,2
16	>30,2	0,132	5,6	>30,2	>30,2
15	18,2	0,398	6,3	>30,2	>30,2
17	8,3	0,019	1,5	>30,2	>30,2

Клеточные анализы.

Активность ингибиторов PI3K β в клетках определяли путем количественной оценки фосфорилирования Akt в клетках PC-3. Количество Akt, фосфорилированного при Ser473 и Thr308, измеряли с использованием твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA; Meso Scale Discovery (MSD), Гейтерсберг, Мэриленд) и специфических первичных антител от MSD.

В день 1 клетки PC3 (ATCC № CRL-14351) высевали в планшеты MW96 PerkinElmer при плотности 25000 клеток/лунку в 75 мкл полной культуральной среды (DMEM с высоким содержанием глюкозы, AQmedia™, D0819, Sigma-Aldrich), содержащей 10% термически инактивированной FCS, и инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 24 ч. В день 2 добавляли соединение или DMSO (0,3%) и клетки дополнительно инкубировали в течение 60 мин при 37°C, 5% CO₂ в среде общим объемом 100 мкл.

Фосфопротеиновый анализ выполняли в соответствии с инструкциями производителя из набора для анализа фосфо-Akt (Ser473) в лизате цельных клеток (MSD № K15100D-3) и набора для анализа фосфо-Akt (Thr308) в лизате цельных клеток (MSD № K151DYD-3) с использованием предоставленных в них буферов для лизата, блокирования и промывки.

Вкратце, в конце периода обработки клеток среды удаляли путем отсасывания и прикрепленные клетки подвергали лизису в 50 мкл ледяного буфера для лизиса. Планшеты MSD поставляли в виде предварительно покрытых иммобилизованными антителами к фосфо-Akt (Ser473 и Thr308). После блокирования добавляли лизаты из планшетов с тканевой культурой и планшеты промывали. Затем добавляли раствор, содержащий выявляемое антитело (антитело к общей Akt, конъюгированное с меткой

Sulfo-tag MSD, представляющей собой электрохемилюминесцентное соединение). Сигналы детектировали с применением устройства для визуализации SECTOR Imager 6000 от MSD, и они соответствовали титрам фосфо-Акт.

Данные обрабатывали. Значения процента ингибирования наносили на график в зависимости от log концентрации тестируемых соединений и наиболее подобранную сигмоидальную кривую зависимости log концентрации-эффект рассчитывали с помощью нелинейного регрессионного анализа. На основании этих кривых зависимости концентрация-ответ рассчитывали значения IC₅₀. Для подбора кривой использовали пять концентраций.

В табл. В представлены полученные значения IC₅₀ (нМ) ("н. о." означает "не определено").

Таблица В

№ соед.	IC ₅₀ pAkt_S473 (мкМ)	IC ₅₀ pAkt_Thr308 (мкМ)
1	0,04	0,03
2	0,18	0,43
3	0,07	0,04
4	~0,14	0,15
5	~0,1	0,13
6	0,05	0,04
7	0,48	0,39
8	н. о.	0,29
9	~0,48	~0,46
10	>0,51	>0,51
11	>0,51	>0,51
12	0,31	0,11
13	0,17	0,08
14	0,32	0,22
15	0,12	0,09
16	0,41	0,18
17	~0,23	0,19

Примеры возможных композиций.

"Активный ингредиент" (a. i.), используемый по всему описанию данных примеров, относится к соединению формулы (I), в том числе любому его таутомеру или стереизомерной форме, или его N-оксиду, фармацевтически приемлемой соли присоединения или сольвату; в частности к любому из приведенных в примерах соединений.

Типичными примерами рецептов для состава по настоящему изобретению являются следующие.

1. Таблетки.

Активный ингредиент - 5-50 мг.

Фосфат дикальция - 20 мг.

Лактоза - 30 мг.

Тальк - 10 мг.

Стеарат магния - 5 мг.

Картофельный крахмал - до 200 мг.

2. Суспензия.

Водную суспензию получают для перорального введения таким образом, чтобы каждый миллилитр содержал от 1 до 5 мг активного ингредиента, 50 мг карбоксиметилцеллюлозы натрия, 1 мг бензоата натрия, 500 мг сорбита и воду до 1 мл.

3. Инъекционная форма.

Композицию для парентерального введения получали путем перемешивания 1,5% (вес./об.) активного ингредиента в 0,9% растворе NaCl или в 10% по объему растворе пропиленгликоля в воде.

4. Мазь.

Активный ингредиент - 5-1000 мг.

Стеариловый спирт - 3 г.

Ланолин - 5 г.

Белый вазелин - 15 г.

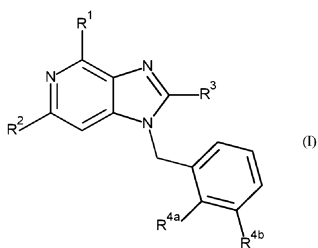
Вода - до 100 г.

В данном примере активный ингредиент можно заменить таким же количеством любых соединений

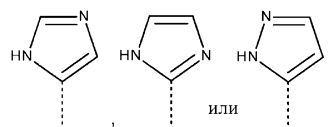
в соответствии с настоящим изобретением, в частности таким же количеством любых приведенных в качестве примера соединений.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)

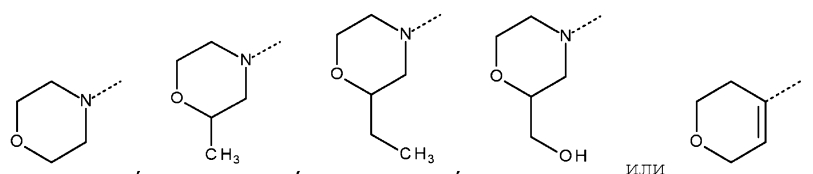


его таутомер или стереоизомерная форма, где



R^1 представляет собой водород, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-NH_2$,

R^2 представляет собой



R^3 представляет собой C_{1-4} алкил; $-CH(OH)-CH_2-R^q$; C_{1-4} алкил, замещенный при одном и том же атоме углерода одним $-OH$ и одним Het^1 ; или C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, $-OH$, $-NH_2$, $-O-(C=O)-C_{1-4}$ алкила, $-(C=O)-O-C_{1-4}$ алкила, $-NH-(C=O)-C_{1-4}$ алкила, $-NH-(SO_2)-C_{1-4}$ алкила, $-N(CH_3)-C_{1-4}$ алкил- SO_2-CH_3 , $-NH-C_{1-4}$ алкил- SO_2-CH_3 , $-N(CH_3)-C_{1-4}$ алкил- OH , $-(C=O)-NH-C_{1-4}$ алкил- OH , $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкила,

$-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкил- Ar , $-NH-C_{1-4}$ алкил- OH , Het^1 , $-O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил- Het^1 , $-C(=O)-Het^1$ и $-NH-C(=O)-Het^1$;

R^q представляет собой Het^1 , фтор, $-OH$, $-NH_2$, $-O-(C=O)-C_{1-4}$ алкил, $-NH-(C=O)-C_{1-4}$ алкил, $-NH-(SO_2)-C_{1-4}$ алкил, $-N(CH_3)-C_{1-4}$ алкил- SO_2-CH_3 , $-NH-C_{1-4}$ алкил- SO_2-CH_3 , $-N(CH_3)-C_{1-4}$ алкил- OH ,

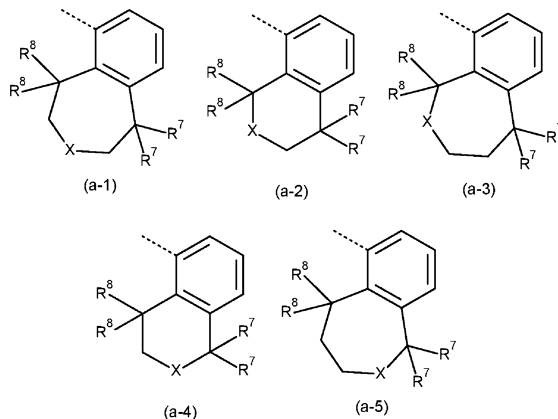
$-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкил, $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкил- Ar , $-NH-C_{1-4}$ алкил- OH ;

Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный одним гидроксильной группой;

R^{4a} представляет собой водород, C_{1-4} алкил, Het^1 или C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-OH$, $-NR^5R^6$ и Het^1 ;

R^{4b} представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом галогена; или

R^{4a} и R^{4b} взяты вместе с образованием, вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, структуры формулы (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) или (a-5):



X представляет собой $-NH-$, $-O-$, $-N(C_{1-3}$ алкил)- или $-N(гидрокси-C_{1-3}$ алкил)-;

оба заместителя R^7 являются одинаковыми и выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора и метила; или оба заместителя R^7 взяты вместе с образованием, вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, циклопропила, циклобутила или оксетанила;

оба заместителя R^8 являются одинаковыми и выбраны из группы, состоящей из водорода и метила; или оба заместителя R^8 взяты вместе с образованием, вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, циклопропила, циклобутила или оксетанила;

R^5 представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним -ОН;

R^6 представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним -ОН;

Het¹ представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; при этом указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -NH₂, C_{1-4} алкила, -S(=O)₂- C_{1-6} алкила, - C_{1-4} алкил-S(=O)₂- C_{1-6} алкила, гидроксила, C_{1-4} алкилокси, фтора, циано и C_{1-4} алкила, замещенного одним гидроксидом; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероцикла взяты вместе с образованием, вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, кольца A;

при этом кольцо A представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; при этом указанные циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещены одним или двумя заместителями, представляющими собой C_{1-4} алкил, одним заместителем, представляющим собой C_{1-4} алкил, и одним заместителем, представляющим собой гидроксид, или одним заместителем, представляющим собой гидроксид;

каждый Het^a независимо представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; при этом указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, -S(=O)₂- C_{1-6} алкила, гидроксида, - C_{1-4} алкил-S(=O)₂- C_{1-6} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним гидроксидом; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероцикла взяты вместе с образованием, вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, кольца B;

при этом кольцо B представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; при этом указанные циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещены одним или двумя заместителями, представляющими собой C_{1-4} алкил, одним заместителем, представляющим собой C_{1-4} алкил, и одним заместителем, представляющим собой гидроксид, или одним заместителем, представляющим собой гидроксид;

p равняется 1 или 2;

или фармацевтически приемлемая соль присоединения.

2. Соединение по п.1, где

R^3 представляет собой C_{1-4} алкил; C_{1-4} алкил, замещенный при одном и том же атоме углерода одним -ОН и одним Het¹; или C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -ОН, -NH₂, -O-(C=O)- C_{1-4} алкила, -(C=O)-O- C_{1-4} алкила, -NH-(C=O)- C_{1-4} алкила, -NH-(SO₂)- C_{1-4} алкила, -N(CH₃)- C_{1-4} алкил-SO₂-CH₃, -NH- C_{1-4} алкил-SO₂-CH₃, -N(CH₃)- C_{1-4} алкил-ОН,

-(C=O)-NH- C_{1-4} алкил-ОН, -O(C=O)-CH(NH₂)- C_{1-4} алкила, -O-(C=O)-CH(NH₂)- C_{1-4} алкил-Ar, -NH- C_{1-4} алкил-ОН, Het¹, -O-C(=O)- C_{1-4} алкил-Het¹, -C(=O)-Het¹ и -NH-C(=O)-Het¹;

R^{4a} представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН и -NR⁵R⁶;

R^{4b} представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом галогена; или

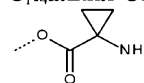
R^{4a} и R^{4b} взяты вместе с образованием, вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, структуры формулы (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) или (a-5);

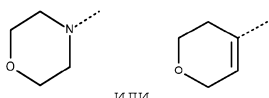
оба заместителя R^7 представляют собой водород;

оба заместителя R^8 представляют собой водород.

3. Соединение по п.1, где

R^1 представляет собой водород или -NH₂;





R^2 представляет собой
 R^3 представляет собой C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН и Het¹;

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

R^{4b} представляет собой галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом галогена; или

R^{4a} и R^{4b} взяты вместе с образованием, вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, структуры формулы (a-2);

X представляет собой -N(C_{1-3} алкил)- или -N(гидрокси- C_{1-3} алкил)-;

оба заместителя R^7 представляют собой водород;

оба заместителя R^8 представляют собой водород;

Het¹ представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из S(=O)_p и N; при этом указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, представляющими собой гидроксил; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероцикла взяты вместе с образованием, вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, кольца A;

при этом кольцо A представляет собой циклобутил, необязательно замещенный одним заместителем, представляющим собой гидроксил;

p равняется 2.

4. Соединение по п.1, где X представляет собой -N(C_{1-3} алкил)- или -N(гидрокси- C_{1-3} алкил)-.

5. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН и Het¹.

6. Соединение по п.1, где

R^{4a} представляет собой водород, C_{1-4} алкил, Het^a или C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, -NR⁵R⁶ и Het^a;

R^{4b} представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом галогена.

7. Соединение по п.6, где

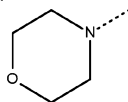
R^{4a} представляет собой C_{1-4} алкил;

R^{4b} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом галогена.

8. Соединение по п.1, где

оба заместителя R^7 представляют собой водород и

оба заместителя R^8 представляют собой водород.



9. Соединение по п.1, где R^2 представляет собой

10. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой водород.

11. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении фосфоинозитид-3 киназы (PI3K) бета, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-10.

12. Применение соединения по любому одному из пп.1-10 для лечения или предупреждения PI3Kδ-опосредованных заболеваний.

13. Применение соединения по любому из пп.1-10 для лечения или предупреждения PI3Kδ-опосредованных заболеваний или состояний, выбранных из рака, аутоиммунных нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний, воспалительных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, аллергии, панкреатита, астмы, полиорганной недостаточности, заболеваний почек, агрегации тромбоцитов, нарушения подвижности сперматозоидов, отторжения при трансплантации, отторжения ткани и повреждений легких.

14. Применение по п.13, где заболевание или состояние представляет собой рак.

15. Применение по п.14, где заболевание или состояние представляет собой рак предстательной железы.

