

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 032812

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2019.07.31

(51) Int. Cl. C07D 311/36 (2006.01)  
C07D 405/06 (2006.01)

(21) Номер заявки  
201491818

(22) Дата подачи заявки  
2013.05.03

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ОПТИЧЕСКИ ЧИСТЫХ И НЕОБЯЗАТЕЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(1-ГИДРОКСИАЛКИЛ)ХРОМЕН-4-ОНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

(31) 1737/CHE/2012; 61/671,956

(56) WO-A1-2012151525  
WO-A2-2011055215

(32) 2012.05.04; 2012.07.16

(33) IN; US

(43) 2015.04.30

(86) PCT/IB2013/053544

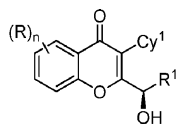
(87) WO 2013/164801 2013.11.07

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
РИЗЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ СА  
(CH)

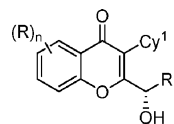
(72) Изобретатель:  
Раман Джаяраман Венкат (IN),  
Ваккаланка Сваруп Кумар Венката  
Сатъя (CH)

(74) Представитель:  
Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формул (IA) и (IB)

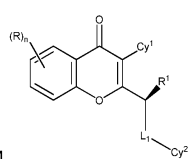
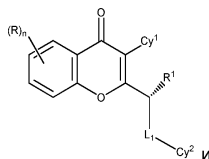


IA



IB

способам их получения, способам получения РЗК ингибиторов формул



способу инвертирования соединения формулы (IA) с получением соединения формулы (IB) и способу инвертирования соединения формулы (IB) с получением соединения формулы (IA).

B1

032812

032812

B1

### Приоритет

Данная заявка испрашивает приоритет на основании индийской предварительной патентной заявки № 1737/CHE/2012, поданной 4 мая 2012 г. и предварительной патентной заявки США № 61/671956, поданной 16 июля 2012 г., каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки.

### Область техники

Настоящее изобретение относится к соединениям, пригодным в качестве фармацевтических промежуточных продуктов, способам получения промежуточных продуктов, промежуточным продуктам, используемым в способах, и применению промежуточных продуктов в получении лекарственных средств. В частности, настоящее изобретение относится к энантимерно чистым необязательно замещенным производным 2-(1-гидроксиалкил)-хромен-4-она, способам получения производных спирта и их применению для получения лекарственных средств.

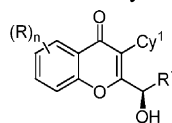
### Уровень техники

Международная публикация № WO 2011/055215, Международная публикация № WO 2012151525A1, публикация США № 2011/0118257, публикация США № 2012/0289496, индийские предварительные патентные заявки № 1542/CHE/2011, опубликованная 4 мая 2011 г., и № 81/CHE/2012, опубликованная 9-го января 2012 г. (все включены в настоящее описание в качестве ссылки во всей их полноте для всех целей), в общем раскрывают соединения 2,3-дизамещенного-4Н-хромен-4-она как ингибиторы Р13К, пригодные для лечения, профилактики и/или улучшения состояния при заболеваниях или расстройствах, опосредованных киназой.

### Сущность изобретения

Авторы настоящего изобретения разработали улучшенный способ получения необязательно замещенных производных 2-(1-гидроксиалкил)-хромен-4-она (включая 2-(1-гидроксиалкил), соединения 6-замещенного 4Н-хромен-4-она), которые могут быть использованы в получении соединений 2,3-дизамещенного-4Н-хромен-4-она. В частности, способ полезен для получения энантимерно чистых необязательно замещенных производных 2-(1-гидроксиалкил)хромен-4-она. Способ является энантиоселективным и подходит для крупномасштабного производства, имеет большой выход продукта, использует безопасные реагенты и приводит к уменьшению отходов.

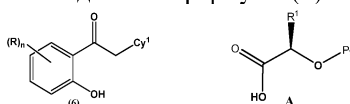
Настоящее изобретение обеспечивает способы получения соединения формулы (IA)



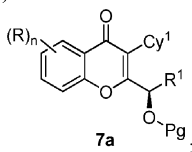
IA

включающие

(a) осуществление взаимодействия соединения формулы (6) с соединением формулы (A)



с получением соединения формулы (7a)



7a

(b) снятие защиты с соединения, образованного на этапе (a), с получением соединения формулы (IA);

где

в каждом случае R независимо выбран из гидроксильной, галогенной, карбоксильной, циано-, нитро-, замещенного или незамещенного (C<sub>1-8</sub>)алкила, замещенного или незамещенного (C<sub>1-8</sub>)алкокси, замещенного или незамещенного (C<sub>2-10</sub>)алкенила, замещенного или незамещенного (C<sub>2-12</sub>)алкинила, замещенного или незамещенного (C<sub>3-12</sub>)циклоалкила, замещенного или незамещенного (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенила, замещенного или незамещенного (C<sub>3-8</sub>)циклоалкил(C<sub>1-8</sub>)алкила, замещенного или незамещенного (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенил(C<sub>1-8</sub>)алкила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного гетероциклил(C<sub>1-8</sub>)алкила, замещенного или незамещенного (C<sub>6-20</sub>)арила, замещенного или незамещенного (C<sub>6-20</sub>)арил(C<sub>1-8</sub>)алкила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного гетероарил(C<sub>1-8</sub>)алкила, -COOR<sup>x</sup>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(S)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -C(O)ONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>CONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SOR<sup>x</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -(=N-N(R<sup>x</sup>)R<sup>y</sup>), -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>x</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>OC(O)R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup> и -ONO<sub>2</sub>, где в каждом случае R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> независимо представляют собой водород, замещенный или незамещенный (C<sub>1-8</sub>)алкил, замещенный или незамещенный (C<sub>1-8</sub>)алкокси, замещенный или незамещенный (C<sub>2-10</sub>)алкенил, замещен-

ный или незамещенный (C<sub>2-12</sub>)алкинил, замещенный или незамещенный (C<sub>6-20</sub>)арил, замещенный или незамещенный (C<sub>6-20</sub>)арил(C<sub>1-8</sub>)алкил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный гетероарил(C<sub>1-8</sub>)алкил, замещенный или незамещенный (C<sub>3-12</sub>)циклоалкил, замещенный или незамещенный (C<sub>3-8</sub>)циклоалкил(C<sub>1-8</sub>)алкил, замещенный или незамещенный (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенил, замещенное или незамещенное гетероциклическое кольцо, замещенное или незамещенное гетероциклил(C<sub>1-8</sub>)алкильное кольцо, или (i) любые два из R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup>, когда они связаны с общим атомом, соединены для образования замещенного или незамещенного, насыщенного или ненасыщенного 3-14 членного кольца, которое может необязательно включать гетероатомы, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O, NR<sup>z</sup> или S, или (ii) любые два из R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup>, когда они связаны с общим атомом, соединены для образования оксо (=O), тио (=S) или имино (=NR<sup>f</sup>) (где R<sup>f</sup> представляет собой водород или замещенный или незамещенный (C<sub>1-8</sub>)алкил);

R<sup>1</sup> представляет собой замещенный или незамещенный C<sub>1-6</sub> алкил;

Su<sup>1</sup> представляет собой моноциклическую или бициклическую группу, выбранную из замещенного или незамещенного (C<sub>3-12</sub>)циклоалкила, замещенной или незамещенной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного (C<sub>6-20</sub>)арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

Pg представляет собой защитную группу; и

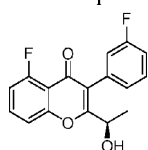
n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 или 4;

причем термин "замещенный" относится к замещению одной или более комбинаций из следующих заместителей, которые могут быть одинаковыми или различными, и независимо выбраны из гидроксид, галогена, карбоксила, циано, нитро, оксо (=O), тио (=S), (C<sub>1-8</sub>)алкила, (C<sub>1-8</sub>)алкокси, (C<sub>2-10</sub>)алкенила, (C<sub>2-12</sub>)алкинила, (C<sub>6-20</sub>)арила, (C<sub>6-20</sub>)арил(C<sub>1-8</sub>)алкила, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкила, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкил(C<sub>1-8</sub>)алкила, (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенила, (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенил(C<sub>1-8</sub>)алкила, гетероарила, гетероарил(C<sub>1-8</sub>)алкила, гетероциклического кольца, гетероциклил(C<sub>1-8</sub>)алкильного кольца, гуанидина, -COOR<sup>x</sup>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(S)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -C(O)ONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -NR<sup>x</sup>CONR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SOR<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -(=N-N(R<sup>x</sup>)R<sup>y</sup>), -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -SONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)R<sup>x</sup>, -R<sup>x</sup>OC(O)R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup> и -ONO<sub>2</sub>, где (i) R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> в каждой из вышеперечисленных групп могут быть водородом, (C<sub>1-8</sub>)алкилом, (C<sub>1-8</sub>)алкокси, (C<sub>2-10</sub>)алкенилом, (C<sub>2-12</sub>)алкинилом, (C<sub>6-20</sub>)арилом, (C<sub>6-20</sub>)арил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, незамещенным (C<sub>3-12</sub>)циклоалкилом, незамещенным (C<sub>3-12</sub>)циклоалкил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, незамещенным (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенилом, амино, гетероарилом, гетероарил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, гетероциклическим кольцом или гетероциклил(C<sub>1-8</sub>)алкильным кольцом, или любые два из R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> могут быть соединены с образованием насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать гетероатомы, которые могут быть одинаковыми или различными, и выбраны из O, S и NR<sup>x</sup>, где R<sup>x</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил;

"гетероарил" относится к 5-14-членному ароматическому кольцу, имеющему один или более атомов, выбранных из N, O и S; и

"гетероциклил" относится к 3-15-членному неароматическому кольцу, имеющему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S.

В одном варианте реализации соединения не выбрано из



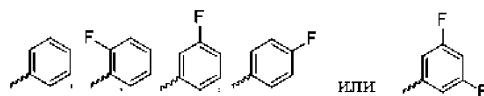
или его соли.

Кроме того, предпочтительно представляет собой соединение формулы (IA), где R представляет собой алкил (к примеру, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, такой как метил или этил) или галоген.

Кроме того, предпочтительно представляет собой соединение формулы (IA), где R представляет собой хлор, фтор или метил.

Кроме того, предпочтительно представляет собой соединение формулы (IA), где Su<sup>1</sup> представляет собой моноциклическую группу, выбранную из замещенного или незамещенного арила.

Кроме того, предпочтительно представляет собой соединение формулы (IA), где Su<sup>1</sup> выбрано из



Кроме того, предпочтительно представляет собой соединение формулы (IA), где R<sup>1</sup> представляет собой метил или этил.

Кроме того, предпочтительно представляет собой соединение формулы (IA), где n равно 1.

В еще одном варианте осуществления представляет собой соединение, выбранное из

1. (R)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-гидроксиэтил)-4H-хромен-4-она.

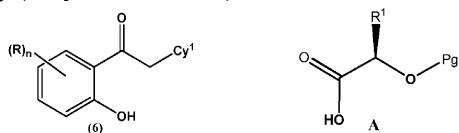
2. (R)-2-(1-гидроксиэтил)-5-метил-3-фенил-4H-хромен-4-она.

3. (R)-6-фтор-2-(1-гидроксиэтил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она.
4. (R)-2-(1-гидроксиэтил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она.
5. (R)-3-(3-фторфенил)-2-(1-гидроксипропил)-4Н-хромен-4-она.
6. (R)-3-(3-фторфенил)-2-(1-гидроксиэтил)-4Н-хромен-4-она.
7. (S)-3-(3-фторфенил)-2-(1-гидроксиэтил)-4Н-хромен-4-она.

Пример-1	Пример-2	Пример-3	Пример-4
Пример-5	Пример-6	Пример-7	

Один из вариантов осуществления представляет собой способ получения соединения формулы (IA), который включает:

(а) осуществление взаимодействия соединения формулы (6), где R, n и Cy<sup>1</sup> являются такими, как определено выше, с соединением формулы (A), где R<sup>1</sup> является таким, как определено выше, и Pg представляет собой защитную группу (такую как бензил)



и

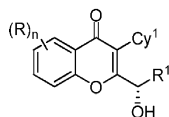
(b) снятие защиты с соединения, образованного на этапе (а), с получением соединения формулы (IA), и необязательно превращение его в соль.

В еще одном варианте реализации реагирование соединения формулы (6) с соединением формулы A выполняется в присутствии подходящего связывающего реагента, такого как NATU ((2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат), HBTU (O-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафтор-фосфат), TBTU (O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторборат), COMU (морфолиний, 4-[[[(1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиден)амино]оксаил]- (диметиламино)метилен]-гексафторфосфат), TOTU ((O-[(этоксикарбонил)-цианометиленамино]-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторборат), HSTU ((2-(6-хлор-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламиния гексафторфосфат), TSTU (O-(6-хлор-1-гидроксибензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат), TATU (O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторборат), TSTU (O-(N-сукцинимидил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат), TDBTU (N,N,N',N'-тетраметил-O-(3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин-3-ил)урония тетрафторборат), любые другие подходящие связывающие реагенты или любые комбинации любых из вышеперечисленных.

Кроме того, предпочтительным является, когда реагирование соединения формулы (6) с соединением формулы A выполняется в присутствии NATU, HBTU, TBTU или COMU.

Кроме того, предпочтительным является, когда реагирование соединения формулы (6) с соединением формулы A выполняется в присутствии NATU.

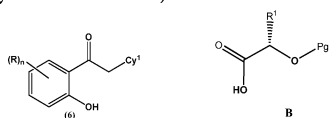
Другой вариант реализации представляет собой способ получения соединения формулы (IB)



IB

где все переменные являются такими, как определено выше, причем способ включает в себя этапы:

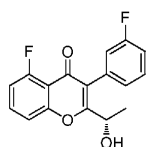
(а) осуществление взаимодействия соединения формулы (6), где R, n и Cy<sup>1</sup> являются такими, как определено выше, с соединением формулы (B), где R<sup>1</sup> является таким, как определено выше, и Pg представляет собой защитную группу (такую как бензил)



и

(b) снятие защиты с соединения, образованного на этапе (а), с получением соединения формулы (IB).

В одном варианте реализации соединения не выбраны из



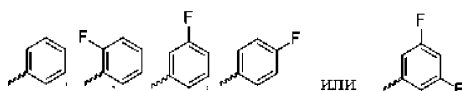
или его соли.

Кроме того, предпочтительно представляет собой соединение формулы (IB), где R представляет собой алкил (к примеру, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, такой как метил или этил) или галоген.

Кроме того, предпочтительно представляет собой соединение формулы (IB), где R представляет собой хлор, фтор или метил.

Кроме того, предпочтительно представляет собой соединение формулы (IB), где Cy<sup>1</sup> представляют собой моноциклическую группу, выбранную из замещенного или незамещенного арила.

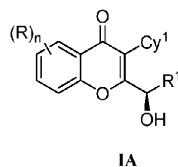
Кроме того, предпочтительно представляет собой соединение формулы (IB), где Cy<sup>1</sup> выбран из



Кроме того, предпочтительно представляет собой соединение формулы (IB), где R<sup>1</sup> представляет собой метил или этил.

Кроме того, предпочтительно представляет собой соединение формулы (IB), где n равно 1.

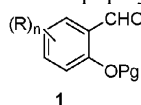
Еще один вариант реализации представляет собой способ получения соединения формулы (IA)



IA

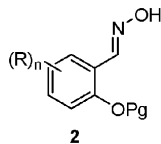
где все переменные являются такими, как определено выше, причем способ включает в себя этапы:

(а) осуществление взаимодействия соединения формулы (1)



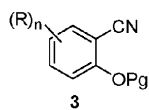
1

где R и n являются такими, как определено выше, и Pg представляет собой защитную группу, с соединением формулы (2)



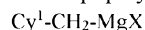
2

(b) осуществление взаимодействия соединения формулы (2) с N,N'-карбонилдиимдазолом с получением соединения формулы (3)

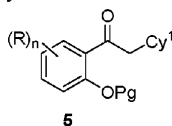


3

(c) осуществление взаимодействия соединения формулы (3) с реактивом Гриньяра формулы (4a)



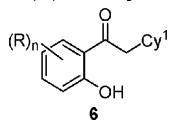
где X представляет собой галоген, с получением соединения формулы (5)



5

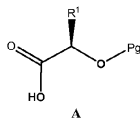
где R, n, Cy<sup>1</sup> и Pg являются такими, как определено выше;

(d) снятие защиты с соединения формулы (5) с получением соединения формулы (6)

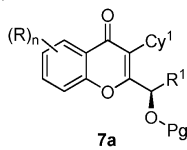


6

(e) осуществление взаимодействия соединения формулы (6) с соединением формулы (A)

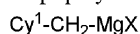


с получением соединения формулы (7a)



(f) снятие защиты с соединения формулы (7a) с получением желаемого соединения формулы (IA); и (g) необязательно, превращение соединения формулы (IA) в соль этого соединения.

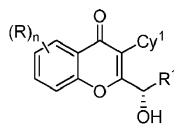
Соединение формулы (1) может быть преобразовано в соединение формулы (2) посредством обработки соединения формулы (1) гидроксил амином или его солью (такой как  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ) в присутствии основы. Соединение формулы (3) может быть получено посредством обработки соединения формулы (2)  $\text{N,N}'$ -карбонилдиимидазолом (CDI). Соединение формулы (3) может быть преобразовано в соединение формулы (5) посредством обработки соединения формулы (3) реактивом Гриньяра формулы (4a)



4a

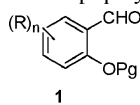
где X представляет собой галоген и  $\text{Cy}^1$  является таким, как определено выше.

Еще один вариант реализации представляет собой способ получения соединения формулы (IB)

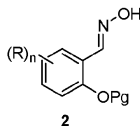


где все переменные являются такими, как определено выше, причем способ включает этапы:

(a) осуществление взаимодействия соединения формулы (1)

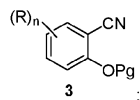


с гидроксил амином с получением соединения формулы (2)

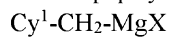


где R и n являются такими, как определено выше, и Pg представляет собой защитную группу (к примеру, посредством реакции соединения формулы (1) с гидроксил амином или его солью (такой как  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ) в присутствии основания);

(b) осуществление взаимодействия формулы (2) с  $\text{N,N}'$ -карбонилдиимидазолом с получением соединения формулы (3)

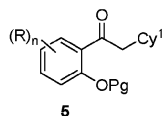


(c) осуществление взаимодействия соединения формулы (3) с реактивом Гриньяра формулы (4a)



где X представляет собой галоген,

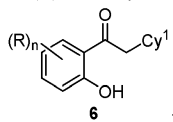
с получением соединения формулы (5)



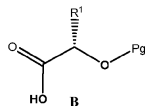
где R, n,  $\text{Cy}^1$  и Pg являются такими, как определено выше,

где  $\text{Cy}^1$  является таким, как определено выше;

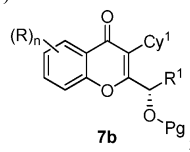
(d) снятие защиты с соединения формулы (5) с получением соединения формулы (6)



(e) осуществление взаимодействия соединения формулы (6) с соединением формулы (B)



с получением соединения формулы (7b)



(f) снятие защиты с соединения формулы (7b) с получением желаемого соединения формулы (IB), где все переменные (R, R<sup>1</sup>, n и Cy<sup>1</sup>) являются такими, как определено выше относительно формулы (IA); и

(g) необязательно, превращение соединения формулы (IB) в соль этого соединения.

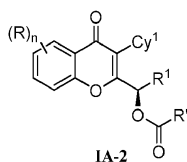
В еще одном варианте реализации реагирование соединения формулы (6) с соединением формулы B выполняется в присутствии подходящего связывающего реагента, такого как HATU ((2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурия гексафторфосфат), HBTU (O-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафтор-фосфат), TBTU (O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия тетрафторборат), COMU (морфолиний, 4-[[[(1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиден)амино]оксаил]- (диметиламино)метилен]-гексафторфосфат), TOTU ((O-[(этоксикарбонил)цианометиленамино]-N,N,N',N'-тетраметилурия тетрафторборат), HSTU ((2-(6-хлор-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламиния гексафторфосфат), TSTU (O-(6-хлор-1-гидроцибензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурия тетрафторборат), TATU (O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия тетрафторборат), TSTU (O-(N-сукцинимидил)-1,1,3,3-тетраметилурия тетрафторборат), TDBTU (N,N,N',N'-тетраметил-O-(3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин-3-ил)урия тетрафторборат), любые другие подходящие связывающие реагенты или любые комбинации каких-либо из вышеперечисленных.

Кроме того, предпочтительным является, когда реагирование соединения формулы (6) с соединением формулы B выполняется в присутствии HATU, HBTU, TBTU или COMU.

Кроме того, предпочтительным является, когда реагирование соединения формулы (6) с соединением формулы B выполняется в присутствии HATU.

Еще другой вариант реализации представляет собой способ инвертирования соединения формулы (IA) с получением соединения формулы (IB), содержащий этапы:

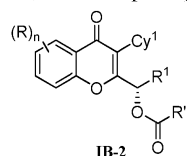
(a) реагирование соединения формулы (IA) с R'-COOH (где R' выбран из замещенного или незамещенного алкила, или замещенного или незамещенного арила) для обеспечения соединения формулы IA-2



(b) обработка соединения формулы (IA-2) подходящим основанием в полярном растворителе с получением соединения формулы (IB).

Еще один вариант реализации представляет собой способ инвертирования соединения формулы (IB) с получением соединения формулы (IA), включающий этапы:

(a) реагирование соединения формулы (IB) с R'-COOH (где R' выбран из замещенного или незамещенного алкила или замещенного или незамещенного арила) для обеспечения соединения формулы IB-2

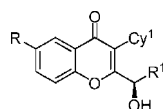


(b) обработка соединения формулы (IB-2) подходящим основанием в полярном растворителе с получением соединения формулы (IA).

Кроме того, предпочтительным является, когда R' представляет собой 4-хлорфенил.

Кроме того, предпочтительным является, когда основание выбрано из неорганических оснований, таких как K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или CsCO<sub>3</sub>, и используемый полярный растворитель представляет собой подходящий спирт, выбранный из метанола или этанола.

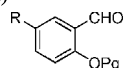
Еще один вариант реализации представляет собой способ получения соединения формулы (IA-I)



IA-I

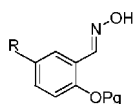
где все переменные являются такими, как определено выше, при этом способ включает этапы:

(a) превращение соединения формулы (1a)



1a

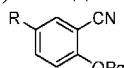
в соединение формулы (2a)



2a

где R и n являются такими, как определено выше, и Pg представляет собой защитную группу (к примеру, реагирование соединения формулы (1a) с гидроксиламином или его солью (такой как NH<sub>2</sub>OH·HCl) в присутствии основания);

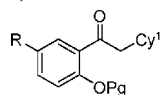
(b) превращение соединения формулы (2a) в соединение формулы (3a)



3a

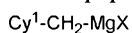
(к примеру, посредством обработки соединения формулы (2a) N,N'-карбонилдиимидазолом (CDI));

(c) превращение соединения формулы (3a) в соединение формулы (5a)



5a

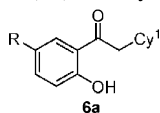
(к примеру, посредством обработки соединения формулы (3a) реактивом Гриньяра формулы (4a)



4a

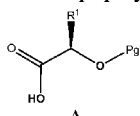
где X представляет собой галоген, и Cy¹ является таким, как указано выше);

(d) снятие защиты с соединения формулы (5a) с получением соединения формулы (6a)



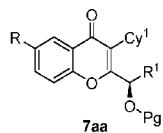
6a

(e) осуществление взаимодействия соединения формулы (6a) с соединением формулы (A)



A

с получением соединения формулы (7aa)

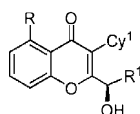


7aa

(f) снятие защиты с соединения формулы (7aa) для получения желаемого соединения формулы (IA-I), где все переменные (R, R¹, n и Cy¹) являются такими, как определено выше относительно формулы (IA); и

(g) необязательно, превращение соединения формулы (IA-I) в соль этого соединения.

Еще один вариант реализации представляет собой способ получения соединения формулы (IA-II)

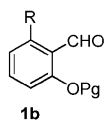


IA-II

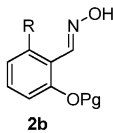
где все переменные являются такими, как определено выше, при этом способ включает этапы:

(a) превращение соединения формулы (1b)



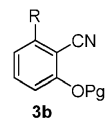


где R является таким, как определено выше, и Pg представляет собой защитную группу, в соединении формулы (2b)



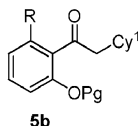
(к примеру, посредством обработки соединения формулы (1a) гидросиламином или его солью (такой как  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ) в присутствии основания);

(b) превращение соединения формулы (2b) в соединение формулы (3b)

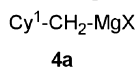


(к примеру, посредством обработки соединения формулы (2b)  $\text{N,N}'$ -карбонилдиимидазолом (CDI));

(c) превращение соединения формулы (3b) в соединение формулы (5b)

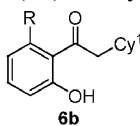


(к примеру, обработка соединения формулы (3b) реактивом Гриньяра формулы (4a)

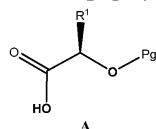


где X представляет собой галоген и  $\text{Cy}^1$  является таким как указано выше);

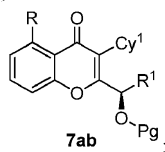
(d) снятие защиты с соединения формулы (5b) с получением соединения формулы (6b)



(e) осуществление взаимодействия соединения формулы (6b) с соединением формулы (A)



с получением соединения формулы (7ab)



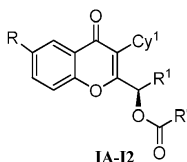
и

(f) снятие защиты с соединения формулы (7ab) для получения желаемого соединения формулы (IA-II), где все переменные (R,  $\text{R}^1$ , n и  $\text{Cy}^1$ ) являются такими, как определено выше относительно формулы (IA); и

(g) необязательно, превращение соединения формулы (IA-II) в соль этого соединения.

Еще один вариант реализации представляет собой способ инвертирования соединения формулы (IA-I) с получением соединения формулы (IB-I) (показан ниже), включающий этапы:

(a) реагирование соединения формулы (IA-I) с  $\text{R}'\text{-COOH}$  (где  $\text{R}'$  выбран из замещенного или незамещенного алкила или замещенного или незамещенного арила) для обеспечения соединения формулы (IA-I2)

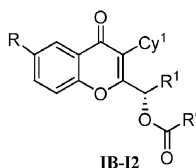


(b) обработка соединения формулы (IA-I2) подходящим основанием в полярном растворителе с по-

лучением соединения формулы (IB-I).

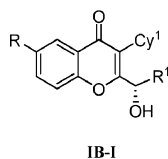
Еще один вариант реализации представляет собой способ инвертирования соединения формулы (IB-I) с получением соединения формулы (IA-I), включающий этапы:

(а) реагирование соединения формулы (IB-I) с R'-COOH (где R' выбран из замещенного или незамещенного алкила или замещенного или незамещенного арила) для обеспечения соединения формулы (IB-12)



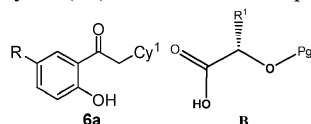
(b) обработка соединения формулы (IB-12) подходящим основанием в полярном растворителе с получением соединения формулы (IA-I).

Еще один вариант реализации представляет собой способ получения соединения формулы (IB-I)

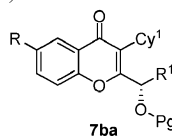


где все переменные являются такими, как определено выше, при этом способ включает этапы:

(а) реагирование соединения формулы (6a) с соединением формулы (B)



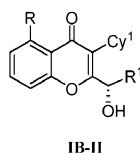
с получением соединения формулы (7ba)



(b) снятие защиты с соединения формулы (7ba) для получения желаемого соединения формулы (IB-I), где все переменные (R, R<sup>1</sup>, n и Cy<sup>1</sup>) являются такими, как определено выше относительно формулы (IA); и

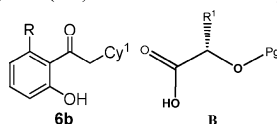
(с) необязательно, превращение соединения формулы (IB-I) в соль этого соединения.

Еще один вариант реализации представляет собой способ получения соединения формулы (IB-II)

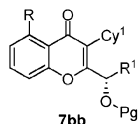


где все переменные являются такими, как определено выше, при этом способ включает этапы:

(а) реагирование соединения формулы (6b) с соединением формулы (B)



с получением соединения формулы (7bb)



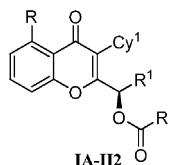
(b) снятие защиты с соединения формулы (7bb) для получения желаемого соединения формулы (IB-II), где все переменные (R, R<sup>1</sup>, n и Cy<sup>1</sup>) являются такими, как определено выше относительно формулы (IA); и

(с) необязательно, превращение соединения формулы (IB-II) в соль этого соединения.

Еще один вариант реализации представляет собой способ инвертирования соединения формулы (IA-II) с получением соединения формулы (IB-II), включающий этапы:

(а) реагирование соединения формулы (IA-II) с R'-COOH (где R' выбран из замещенного или незамещенного алкила или замещенного или незамещенного арила) для обеспечения соединения формулы

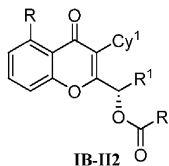
IA-II2



(b) обработка соединения формулы (IA-II2) подходящим основанием в полярном растворителе с получением соединения формулы (IB-II).

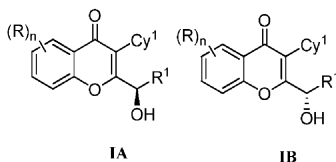
Еще один вариант реализации представляет собой способ инвертирования соединения формулы (IB-II) с получением соединения формулы (IA-II), включающий этапы:

(a) реагирование соединения формулы (IB-II) с R'-COOH (где R' выбран из замещенного или незамещенного алкила или замещенного или незамещенного арила) для обеспечения соединения формулы IB-II2



(b) обработка соединения формулы (IB-II2) подходящим основанием в полярном растворителе с получением соединения формулы (IA-II).

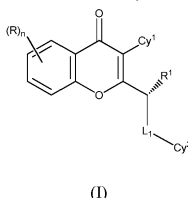
Еще один вариант реализации представляет собой соединение формулы (IA) или (IB)



или его соль, где переменные R, n, Cy<sup>1</sup>, и R<sup>1</sup> являются такими, как определено выше.

В одном варианте реализации соединение формулы (IA) или (IB) имеет энантиомерный избыток (EE) по меньшей мере 75, 90, 95, 97 или 98%.

Еще один вариант реализации представляет собой применение соединения формулы (IA) или любого другого промежуточного продукта, описанного здесь, для получения ПЗК ингибиторов формулы (I)



или их таутомеры, их N-оксиды, их фармацевтически приемлемые сложные эфиры, их пролекарства или их фармацевтически приемлемые соли, где

переменные R, n, Cy<sup>1</sup>, и R<sup>1</sup> являются такими, как описаны выше;

Cy<sup>2</sup> выбран из замещенной или незамещенной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

L<sub>1</sub> отсутствует или выбран из -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>q</sub>-, -O-, -S(=O)<sub>q</sub>-, -NR<sup>a</sup>- или -C(=Y)-;

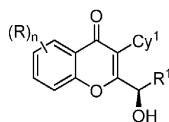
для каждого варианта R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> могут быть одинаковыми или различными и являются независимо выбранными из водорода, галогена, гидрокси, циано, замещенного или незамещенного (C<sub>1-6</sub>)алкила, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> (где R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> представляют собой независимо водород, галоген, гидрокси, циано, замещенный или незамещенный (C<sub>1-6</sub>)алкил или (C<sub>1-6</sub>)алкокси) и -OR<sup>c</sup> (где R<sup>c</sup> представляет собой замещенный или незамещенный (C<sub>1-6</sub>)алкил), или когда R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> непосредственно связаны с общим атомом, они могут быть соединены для образования оксогруппы (=O) или образования замещенного или незамещенного, насыщенного или ненасыщенного 3-10 членного кольца (включая общий атом, с которым R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> непосредственно связаны), которые могут необязательно включать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или различными, и являются выбранными из O, NR<sup>d</sup> (где R<sup>d</sup> представляет собой водород или замещенный или незамещенный (C<sub>1-6</sub>)алкил) или S;

Y выбран из O, S, и NR<sup>a</sup>; и

q равно 0, 1 или 2.

Соединение формулы (I) может быть получено посредством:

(a) обработки соединения формулы (IA)



IA

с  $\text{Cu}^{2+}$ -Н (к примеру, посредством реакции Мицунобу) для получения желаемого соединения формулы (I) или его таутомера, его N-оксида, его фармацевтически приемлемого сложного эфира, его пролекарства или его фармацевтически приемлемой соли, где

R, R<sup>1</sup>, n и Cy<sup>1</sup> являются такими, как определено выше относительно формулы (IA).

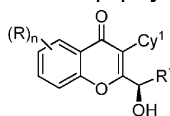
$\text{Cu}^{2+}$  выбран из замещенной или незамещенной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила; и

L<sub>1</sub> отсутствует; и

(b) необязательно, превращения соединения формулы (I) в соль этого соединения.

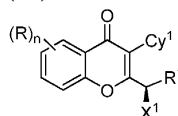
Соединение формулы (I) может также быть получено посредством

(a) осуществления взаимодействия соединения формулы (IA)



IA

с фосфорным галогенидом или мезилхлоридом (или другим мезилгалогенидом) в присутствии основания с получением соединения формулы (8a)



8a

где X<sup>1</sup> представляет собой галоген или -O-мезил (то есть -O-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); и

(b) осуществления взаимодействия соединения формулы (8a) с  $\text{Cu}^{2+}$ -Н в присутствии основания для получения желаемого соединения формулы (I) или его таутомера, его N-оксида, его фармацевтически приемлемого сложного эфира, его пролекарства, где

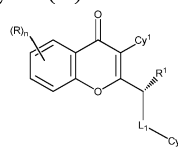
R, R<sup>1</sup>, n и Cy<sup>1</sup> являются такими, как определено выше относительно формулы (IA);

$\text{Cu}^{2+}$  выбран из замещенной или незамещенной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила; и

L<sub>1</sub> отсутствует; и

(c) необязательно, превращения соединения формулы (I) в соль этого соединения.

Еще один предложенный вариант реализации представляет собой применение соединения формулы (IA) для получения РІЗК ингибиторов формулы (II)



(II)

или его таутомера, его N-оксида, его фармацевтически приемлемого сложного эфира, его пролекарства, где

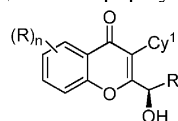
R, R<sup>1</sup>, n и Cy<sup>1</sup> являются такими, как определено выше относительно формулы (IA);

$\text{Cu}^{2+}$  выбран из замещенной или незамещенной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила; и

L<sub>1</sub> представляет собой NH.

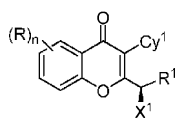
Соединение формулы (II) может быть получено посредством:

(a) осуществления взаимодействия соединения формулы (IA)



IA

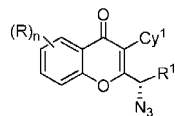
с фосфорным галогенидом или мезилхлоридом (или другим мезилгалогенидом) в присутствии основания с получением соединения формулы (8a)



8a

где X<sup>1</sup> представляет собой галоген или -О-мезил;

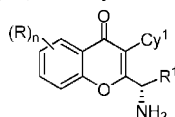
(b) превращения соединения формулы (8a) с получением соединения формулы (9a)



9a

(к примеру, посредством обработки соединения формулы (8a) с азидом натрия);

(c) превращения соединения формулы (9a) с получением соединения формулы (10a)

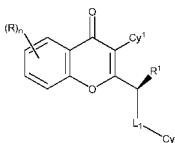


10a

(к примеру, посредством обработки соединения формулы (8a) трифенилфосфином);

(d) связывание соединения формулы (10a) с соединением формулы Cy<sup>2</sup>-Lg, где Lg представляет собой уходящую группу, в присутствии основания для получения желаемого соединения формулы (II); и  
(e) необязательно, превращения соединения формулы (II) в соль этого соединения.

Еще один вариант реализации представляет собой применение соединения формулы (IB) или любых других промежуточных продуктов, описанных здесь, для получения ПЗК ингибиторов формулы (III)



(III)

или его таутомера, его N-оксида, его фармацевтически приемлемого сложного эфира, его пролекарства или его фармацевтически приемлемой соли, где переменные R, n, Cy<sup>1</sup>, и R<sup>1</sup> определены выше;

Cy<sup>2</sup> выбран из замещенной или незамещенной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

L<sub>1</sub> отсутствует или выбран из -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>q</sub>-, -O-, -S(=O)<sub>q</sub>-, -NR<sup>a</sup>- или -C(=Y)-;

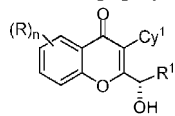
в каждом случае R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> могут быть одинаковыми или различными и являются независимо выбранными из водорода, галогена, гидрокси, циано, замещенного или незамещенного (C<sub>1-6</sub>)алкила, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> (где R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> представляют собой независимо водород, галоген, гидрокси, циано, замещенный или незамещенный (C<sub>1-6</sub>)алкил или (C<sub>1-6</sub>)алкокси) и -OR<sup>c</sup> (где R<sup>c</sup> представляет собой замещенный или незамещенный (C<sub>1-6</sub>)алкил), или когда R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> непосредственно связаны с общим атомом, они могут быть объединены для образования оксогруппы (=O) или образования замещенного или незамещенного, насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца (включая общий атом, с которым R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> непосредственно связаны), которые могут необязательно включать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O, NR<sup>d</sup> (где R<sup>d</sup> представляет собой водород или замещенный или незамещенный (C<sub>1-6</sub>)алкил) или S;

Y выбран из O, S, и NR<sup>a</sup>; и

q равно 0, 1 или 2.

Соединение формулы (III) может быть получено посредством:

(a) осуществления взаимодействия соединения формулы (IB)



(IB)

с Cy<sup>2</sup>-H (к примеру, посредством реакции Мицунобу) для получения желаемого соединения формулы (III) или его таутомера, его N-оксида, его фармацевтически приемлемого сложного эфира, его пролекарства или его фармацевтически приемлемой соли, где

R, R<sup>1</sup>, n и Cy<sup>1</sup> являются такими, как определено выше относительно формулы (IB);

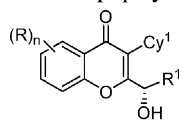
$Su^2$  выбран из замещенной или незамещенной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила; и

$L_1$  отсутствует; и

(b) необязательно, превращение соединения формулы (III) в соль этого соединения.

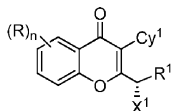
Соединение формулы (III) может также быть получено посредством:

(a) осуществления взаимодействия соединения формулы (IB)



IB

с галогенидом фосфора или мезилхлоридом (или другим мезилгалогенидом) в присутствии основания с получением соединения формулы (8b)



8b

где  $X^1$  представляет собой галоген или -О-мезил (то есть -O-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); и

(b) осуществления взаимодействия соединения формулы (8b) с  $Su^2$ -Н в присутствии основания для получения желаемого соединения формулы (III) или его таутомера, его N-оксида, его фармацевтически приемлемого сложного эфира, его пролекарства или его фармацевтически приемлемой соли, где

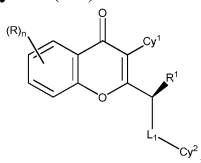
$R$ ,  $R^1$ ,  $n$  и  $Su^1$  являются такими, как определено выше относительно формулы (IB);

$Su^2$  выбран из замещенной или незамещенной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила; и

$L_1$  отсутствует; и

(c) необязательно, превращения соединения формулы (III) в соль этого соединения.

Еще один обеспеченный вариант реализации представляет собой применение соединения формулы (IB) для получения Р1ЗК ингибиторов формулы (IV)



(IV)

или его таутомера, его N-оксида, его фармацевтически приемлемого сложного эфира, его пролекарства или его фармацевтически приемлемой соли, где

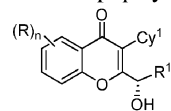
$R$ ,  $R^1$ ,  $n$  и  $Su^1$  являются такими, как определено выше относительно формулы (IB);

$Su^2$  выбран из замещенной или незамещенной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила; и

$L_1$  представляет собой NH.

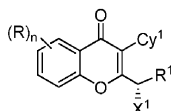
Соединение формулы (IV) может быть получено посредством:

(a) осуществления взаимодействия соединения формулы (IB)



IB

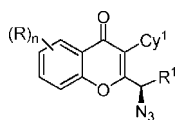
с галогенидом фосфора или мезилхлоридом (или другим мезилгалогенидом) в присутствии основания с получением соединения формулы (8b)



8b

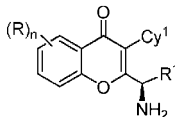
где  $X^1$  представляет собой галоген или -О-мезил;

(b) превращения соединения формулы (8b) с получением соединения формулы (9b)



9b

(к примеру, посредством обработки соединения формулы (8b) азидом натрия);  
(с) превращения соединения формулы (9b) с получением соединения формулы (10b)



10b

(к примеру, посредством обработки соединения формулы (8b) трифенилфосфином);  
(d) связывания соединения формулы (10b) с соединением формулы  $Cy^2-Lg$ , где Lg представляет собой уходящую группу, в присутствии основания для получения желаемого соединения формулы (IV); и  
(е) необязательно, превращения соединения формулы (IV) в соль этого соединения.

В одном предпочтительном варианте реализации изобретения реакция связывания соединения формулы 6 с соединением формулы А или В выполняется в присутствии N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметиле]-N-метилметанаминия гексафторфосфата N-оксида (НАТУ).

Защитные группы, такие как в соединениях формул 7a, 7b, 7aa, 7ab, 7ba и 7bb, могут быть удалены с применением подходящих снимающих защитные группы агентов, таких как алюминия хлорид, трехбромистый бор или любая комбинация из вышеперечисленных. Необязательно, снятие защитных групп может быть выполнено с применением других подходящих снимающих защитные группы агентов, включая применение гидрирования для снятия защиты.

Еще один вариант реализации представляет собой композицию (к примеру, фармацевтическую композицию), содержащую (a) РІЗК ингибитор формулы (I) или (II) или его соль, и (b) соединение формулы (IA) или (IB) или его соль. В одном варианте реализации композиция содержит по меньшей мере около 99,5 мас.% РІЗК ингибитора и соединение формулы (IA) или (IB) в количестве до 0,5 мас.%, на основе общего количества компонентов (a) и (b). В другом варианте реализации изобретения композиция включает соединение формулы (IA) или (IB) в количестве до 0,2 или 0,1 мас.%. Фармацевтическая композиция может быть, к примеру, таблетирована или капсулирована.

#### Подробное описание изобретения

В данном описании будут применяться следующие определения, если не указано иное. Кроме того, многие из групп, определенных в данном описании, необязательно могут быть замещенными. Перечень заместителей в определении является примерным, и его не следует интерпретировать как ограничивающий заместители, определенные где-либо в данном описании.

Термин "алкил" обозначает радикал неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, состоящий исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащий ненасыщенных связей, который включает от 1 до 8 атомов углерода и который присоединен к остальной части молекулы одинарной связью, например метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил (изопропил), н-бутил, н-пентил и 1,1-диметилэтил (трет-бутил).

Термин "алкенил" обозначает алифатическую углеводородную группу, содержащую двойную углерод-углеродную связь, которая может быть неразветвленной или разветвленной, и содержит от приблизительно 2 до приблизительно 10 атомов углерода, например этенил, 1-пропенил, 2-пропенил (аллил), изо-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил и 2-бутенил.

Термин "алкинил" обозначает радикалы неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, содержащие как минимум одну тройную углерод-углеродную связь и от приблизительно 2 до 12 атомов углерода (где радикалы, содержащие от приблизительно 2 до 10 атомов углерода, в данном изобретении являются предпочтительными), например этинил, пропинил и бутинил.

Термин "алкокси" обозначает алкильную, циклоалкильную или циклоалкилалкильную группу, как определено выше, присоединенную через кислородную связь к остальной части молекулы. Термин "замещенный алкокси" обозначает алкоксильную группу, где алкильная часть является замещенной (т.е. -O-(замещенный алкил)), где термин "замещенный алкил" является таким, как определено выше для "алкила". Например, "алкокси" обозначает группу -O-алкил, в том числе включающую от 1 до 8 атомов углерода в цепи разветвленной, циклической конфигурации или их комбинацию, присоединенную к родительской структуре через атом кислорода. Примеры включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропилокси и циклогексилокси.

Термин "циклоалкил" обозначает неароматическую моно- или полициклическую систему колец, состоящую из приблизительно 3-12 атомов углерода, такую как циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Примеры полициклических циклоалкильных групп включают группы пергидронафтил, адамантил и норборнил, соединенные мостиком циклические группы и спиробициклические группы,

например спиро(4,4)нон-2-ил.

Термин "циклоалкилалкил" обозначает радикал, содержащий циклическое кольцо и от приблизительно 3 до 8 атомов углерода, непосредственно присоединенных к алкильной группе, которая, в свою очередь, присоединена к основной структуре при любом атоме углерода алкильной группы, что дает в результате стабильную структуру, такую как циклопропилметил, циклобутилэтил и циклопентилэтил.

Термин "циклоалкенил" обозначает радикалы, содержащие циклическое кольцо и приблизительно от 3 до 8 атомов углерода, а также по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь, такую как циклопропенил, циклобутенил и циклопентенил. Термин "циклоалкенилалкил" обозначает циклоалкенильную группу, непосредственно присоединенную к алкильной группе, которая, в свою очередь, присоединена к основной структуре при любом атоме углерода алкильной группы, что приводит к образованию стабильной структуры.

Термин "арил" обозначает ароматические радикалы, содержащие от 6 до 20 атомов углерода, такие как фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил и бифенил.

Термин "арилалкил" обозначает арильную группу, как определено выше, непосредственно присоединенную к алкильной группе, как определено выше, например,  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  и  $-\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$ .

Термин "гетероциклическое кольцо" обозначает радикал неароматического 3-15-членного кольца, состоящий из атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома, выбранного из группы, состоящей из азота, фосфора, кислорода и серы. Для целей данного изобретения радикал гетероциклического кольца может быть моно-, би-, три- или тетрациклической системой колец, которая может включать конденсированные соединенные мостиком или спирокольцевые системы, и атомы азота, фосфора, углерода, кислорода или серы в радикале гетероциклического кольца необязательно могут быть окисленными до различных степеней окисления. Кроме того, атом азота необязательно может быть кватернизированным. Радикал гетероциклического кольца может быть присоединен к основной структуре при любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к образованию стабильной структуры.

Термин "гетероциклил" обозначает радикал гетероциклильного кольца, как определено выше. Радикал гетероциклильного кольца может быть присоединен к основной структуре при любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к образованию стабильной структуры.

Термин "гетероциклилалкил" обозначает радикал гетероциклического кольца, как определено выше, непосредственно присоединенный к алкильной группе. Гетероциклилалкильный радикал может быть присоединен к основной структуре при атоме углерода алкильной группы, что приводит к образованию стабильной структуры. Примеры таких гетероциклоалкильных радикалов включают, не ограничиваясь ими, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксо-тиоморфолинил и 1,1-диоксо-тиоморфолинил.

Термин "гетероарил" обозначает необязательно замещенное 5-14-членное ароматическое кольцо, содержащее один или больше гетероатомов, выбранных из N, O и S, в качестве атомов кольца. Гетероарил может быть моно-, би- или трициклической системой колец. Примеры таких радикалов "гетероциклического кольца" или "гетероарила" включают, не ограничиваясь ими, оксазол, тиазол, имидазол, пирролил, фуранил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, бензофуранил, индолил, бензотиазол, бензоксазол, карбазол, хинолил, изохинолил, азетидинил, акридинил, бензодиоксол, бензодиоксан, бензофуранил, карбазол, циннолинил, диоксоланил, индолизинил, нафтиридинил, пергидроазепинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, хиназолинил, хиноксалинил, тетразол, тетрагидроизохинолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, азепинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиридазинил, оксазолинил, оксазолидинил, триазол, инданил, изоксазол, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолинил, тиазолидинил, изотиазол, хинуклидинил, изотиазолидинил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, декагидроизохинолил, бензимидазол, тиадиазол, бензопиранил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тиенил, бензотиенил, тиаморфолинил, тиаморфолинил сульфоксид, тиаморфолинил сульфон, диоксафосфоланил, оксадиазол, хроманил и изохроманил. Радикал гетероарильного кольца может быть присоединен к основной структуре при любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к образованию стабильной структуры. Термин "замещенный гетероарил" также включает системы колец, замещенные одним или больше оксидных заместителей, такие как пиридинил-N-оксиды.

Термин "гетероарилалкил" обозначает радикал гетероарильного кольца, как определено выше, непосредственно присоединенный к алкильной группе. Гетероарилалкильный радикал может быть присоединен к основной структуре при любом атоме углерода алкильной группы, что приводит к образованию стабильной структуры.

Термин "циклическое кольцо" обозначает циклическое кольцо, содержащее 3-10 атомов углерода.

Термин "замещенный", если не указано иное, обозначает замещение любым единичным заместителем.



лем или любой комбинацией следующих заместителей, которые могут быть одинаковыми или различными, и независимо выбраны из водорода, гидрокси, галогена, карбоксил, циано, нитро, оксо (=O), тио(=S), замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного ариалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкенилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного гетероарилалкила, замещенного или незамещенного гетероциклического кольца, замещенного гетероциклилалкильного кольца, замещенного или незамещенного гуанидина,  $-\text{COOR}^x$ ,  $-\text{C(O)R}^x$ ,  $-\text{C(S)R}^x$ ,  $-\text{C(O)NR}^x\text{R}^y$ ,  $-\text{C(O)ONR}^x\text{R}^y$ ,  $-\text{NR}^x\text{CONR}^y\text{R}^z$ ,  $-\text{N(R}^x)\text{SOR}^y$ ,  $-\text{N(R}^x)\text{SO}_2\text{R}^y$ ,  $-(=\text{N-N(R}^x)\text{R}^y)$ ,  $-\text{NR}^x\text{C(O)OR}^y$ ,  $-\text{NR}^x\text{R}^y$ ,  $-\text{NR}^x\text{C(O)R}^y$ ,  $-\text{NR}^x\text{C(S)R}^y$ ,  $-\text{NR}^x\text{C(S)NR}^y\text{R}^z$ ,  $-\text{SONR}^x\text{R}^y$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$ ,  $-\text{OR}^x$ ,  $-\text{OR}^x\text{C(O)NR}^y\text{R}^z$ ,  $-\text{OR}^x\text{C(O)OR}^y$ ,  $-\text{OC(O)R}^x$ ,  $-\text{OC(O)NR}^x\text{R}^y$ ,  $-\text{R}^x\text{NR}^y\text{C(O)R}^z$ ,  $-\text{R}^x\text{OR}^y$ ,  $-\text{R}^x\text{C(O)OR}^y$ ,  $-\text{R}^x\text{C(O)NR}^y\text{R}^z$ ,  $-\text{R}^x\text{C(O)R}^x$ ,  $-\text{R}^x\text{OC(O)R}^y$ ,  $-\text{SR}^x$ ,  $-\text{SOR}^x$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^x$ , и  $-\text{ONO}_2$ , где  $\text{R}^x$ ,  $\text{R}^y$  и  $\text{R}^z$  в каждой из приведенных выше групп могут представлять собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкокси, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный ариалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный циклоалкилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкенил, замещенный или незамещенный амино, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный гетероарилалкил, замещенное или незамещенное гетероциклическое кольцо или замещенное гетероциклилалкильное кольцо, или любые два из  $\text{R}^x$ ,  $\text{R}^y$  и  $\text{R}^z$  могут быть объединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое необязательно может включать гетероатомы, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O,  $\text{NR}^x$  (к примеру,  $\text{R}^x$  может быть водородом или  $\text{C}_{1-6}$  алкилом) или S. Заместитель или комбинации заместителей, предусмотренные данным изобретением, предпочтительно являются такими, которые приводят к образованию стабильных или возможных с химической точки зрения соединений. Термин "стабильный" в данном описании обозначает соединение или структуру, которые не изменяются в значительной мере при обработке в условиях, которые позволяют их получение, обнаружение и предпочтительно их выделение из смеси, очистку и введение в фармацевтическую композицию. Заместители в вышеупомянутых "замещенных" группах не могут быть дополнительно замещенными. К примеру, когда заместитель в "замещенном алкиле" представляет собой "замещенный арил", заместитель в "замещенном ариле" не может быть "замещенным алкенилом".

Термины "гало", "галогенид" или, альтернативно, "галоген" означают фтор, хлор, бром или йод. Термины "галогеналкил", "галогеналкенил", "галогеналкинил" и "галогеналкокси" включают алкильные, алкенильные, алкинильные и алкоксильные структуры, которые замещены одним или более групп галогена. К примеру, термины "фторалкил" и "фторалкокси" включают галогеналкильную и галогеналкоксильную группы соответственно, в которых галоген представляет собой фтор.

Термин "защитная группа" или "PG" обозначает заместитель, который применяется для блокировки или защиты конкретной функциональной группы. Другие функциональные группы в соединении могут оставаться реакционноспособными. Например, "защитная группа для аминогруппы" представляет собой заместитель, присоединенный к аминогруппе, который блокирует или защищает аминогруппу в соединении. Подходящие защитные группы для аминогруппы включают, не ограничиваясь ими, ацетил, трифторацетил, трет-бутоксикарбонил (BOC), бензилоксикарбонил (CBz) и 9-фторенилметилениоксикарбонил (Fmoc). Также "защитная группа для гидроксигруппы" обозначает заместитель в гидроксигруппе, который блокирует или защищает гидроксильную группу. Подходящие защитные группы для гидроксигруппы включают, не ограничиваясь ими, ацетил и силил. "Защитная группа для карбоксигруппы" обозначает заместитель в карбоксигруппе, который блокирует или защищает карбоксильную функциональную группу. Подходящие защитные группы для карбоксигруппы включают, не ограничиваясь ими,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ , цианоэтил, 2-(триметилсилил)этил, 2-(триметилсилил)этоксиметил, 2-(п-толуолсульфонил)этил, 2-(p-нитрофенилсульфенил)этил, 2-(дифенилфосфино)этил и нитроэтил. Общее описание защитных групп и их применения см. в T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Некоторые из соединений, описанных в данном описании, содержат один или больше асимметрических центров и могут, таким образом, образовывать энантимеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены в терминах абсолютной стереохимии как (R)- или (S)-. Подразумевается, что данные химические объекты, фармацевтические композиции и способы будут включать все такие возможные изомеры, в том числе рацемические смеси, оптически чистые формы и промежуточные смеси. Так неограничивающий пример промежуточных смесей включает смесь изомеров в соотношении 10:90, 13:87, 17:83, 20:80 или 22:78. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены с применением хиральных синтонов или хиральных реагентов или могут быть разделены с применением обычных методов. Если соединения, описанные в данном описании, содержат олефиновые кратные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, предусматривается, что соединения включают как E-, так и Z-геометрические изомеры.

Термин "таутомеры" обозначает соединения, которые характеризуются относительно легким взаимопревращением изомерных форм в равновесии. Предусматривается, что такие изомеры охватываются данным изобретением. "Таутомеры" - это структурно четкие изомеры, которые взаимно превращаются в процессе таутомеризации. "Таутомеризация" представляет собой форму изомеризации и включает прототропную таутомеризацию или таутомеризацию с переносом протона, которые рассматриваются как подмножества кислотно-основных реакций. "Прототропная таутомеризация" или "таутомеризация с переносом протона" включает миграцию протона, сопровождающуюся изменениями в порядке связей, где часто происходит обмен одинарной связи со смежной двойной связью. Если таутомеризация возможна (например, в растворе), может быть достигнуто химическое равновесие таутомеров. Примером таутомеризации является кетоенольная таутомеризация. Конкретным примером кетоенольной таутомеризации является взаимопревращение таутомеров пентан-2,4-диона и 4-гидроксипент-3-ен-2-она. Другой пример таутомеризации - фенолкетонная таутомеризация. Конкретным примером фенолкетонной таутомеризации является взаимопревращение таутомеров пиридин-4-ола и - пиридин-4(1H)-она.

"Уходящая группа или атом" - это любая группа или атом, которая будет в условиях реакции отщепляться от исходного материала, способствуя, таким образом, протеканию реакции на указанном участке. Подходящие примеры таких групп, если не определено иное, представляют собой атомы галогена и мезилокси-, р-нитробензолсульфонилокси- и тозилокси группы.

Термин "пролекарство" обозначает соединение, которое является прекурсором (например, инертным прекурсором) соединения и превращается в активную форму в организме в ходе нормальных метаболических процессов. Конструирование пролекарств в общем обсуждается в Hardma, et al. (Eds.), Goodman и Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed., pp. 11-16 (1996). Подробное обсуждение приведено в Higuchi, et al., Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ASCD Symposium Series и в Roche (ed.), Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association и Pergamon Press (1987). В качестве иллюстрации пролекарство может быть превращено в фармакологически активную форму путем гидролиза, например соединения сложного эфира или амида, в ходе которого вводится или происходит контакт с функциональной группой на образующемся в результате продукте. Пролекарство может быть разработано таким образом, чтобы реагировать с растворимым в воде соединением с образованием растворимого в воде конъюгата, что способствует усилению фармакологических свойств соединения, например увеличению периода полувыведения из кровотока. Альтернативно, пролекарство может быть разработано таким образом, чтобы ввести ковалентную модификацию на функциональной группе, например, с глюконовой кислотой, сульфатом, глутатионом, аминокислотами или ацетатом. Полученный в результате конъюгат может быть инактивирован и выведен с мочой или оказывается более активным, чем исходное соединение. Высокомолекулярный конъюгат также может выделяться с желчью, подвергаться ферментному расщеплению и высвобождаться обратно в кровоток, таким образом, эффективно увеличивая биологический период полувыведения первоначально введенного соединения.

Термин "сложный эфир" обозначает соединение, которое образовано реакцией между кислотой и спиртом с отщеплением воды. Сложный эфир может быть представлен общей формулой RCOOR'.

Предусматривается, что такие пролекарства и сложные эфиры находятся в пределах контекста данного изобретения.

Дополнительно настоящее изобретение также включает соединения, которые отличаются только наличием одного или больше изотопно обогащенных атомов, например, с заменой водорода дейтерием или тритием или заменой углерода, обогащенным  $^{13}\text{C}$ - или  $^{14}\text{C}$ -углеродом.

Соединения согласно настоящему изобретению также могут содержать неприродные пропорции атомных изотопов одного или больше атомов, которые составляют такие соединения. Например, соединения могут быть мечеными радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий ( $^3\text{H}$ ), йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ) или углерод-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Все изотопные варианты соединений согласно настоящему изобретению, радиоактивные или нерадиоактивные, находятся в пределах контекста настоящего изобретения.

Фармацевтически приемлемые соли, образующие часть данного изобретения, включают соли, полученные из неорганических оснований, таких как Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn и Mn; соли органических оснований, таких как N,N'-диацетилэтилендиамин, глюкамин, триэтиламин, холин, гидроксид, дициклогексилламин, метформин, бензиламин, триалкиламин и тиамин; хиральных оснований, таких как алкилфениламин, глицинол и фенилглицинол; соли природных аминокислот, таких как глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, норлейцин, тирозин, цистин, цистеин, метионин, пролин, гидроксипролин, гистидин, орнитин, лизин, аргинин и серин; четвертичные соли аммония соединений по изобретению с алкилгалогенидами, алкилсульфатами, такими как MeI и  $(\text{Me})_2\text{SO}_4$ ; неприродных аминокислот, таких как D-изомеры или замещенные аминокислоты; гуанидина; и замещенного гуанидина, где заместители выбраны из нитро, amino, алкила, алкенила, алкинила, аммония или замещенных солей аммония и солей алюминия. Соли могут включать кислотно-аддитивные соли, которые в соответствующих случаях являются сульфатами, нитратами, фосфатами, перхлоратами, боратами, гидрогалогенидами, ацетатами, тартратами, малеатами, цитратами, фумаратами, сукцинатами, пальмоатами, метансульфонатами, бензоатами, салицилатами, бензолсульфонатами, аскорбатами, глицерофосфатами и кетоглутаратами.

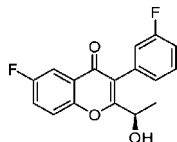
Представленные способы настоящего изобретения включают такие, которые указаны ниже. На-

стоящее изобретение должно толковаться как не ограничивающееся ими.

Экспериментальная часть.

Примеры и способы получения, приведенные ниже, дополнительно иллюстрируют и поясняют способы получения соединений согласно изобретению. Следует понимать, что объем настоящего изобретения не ограничивается любым способом в объеме следующих примеров и способов получения. В следующих примерах молекулы с одним хиральным центром, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси. Эти молекулы с двумя или больше хиральными центрами, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси диастереомеров. Отдельные энантиомеры/диастереомеры могут быть получены посредством способов, известных специалистам в данной области техники.

Пример 1. (R)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-гидроксиэтил)-4Н-хромен-4-он



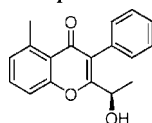
Этап 1. (R)-2-(1-(бензилокси)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К 1-(5-фтор-2-гидроксифенил)-2-(3-фторфенил)этанолу (11 г, 44,31 ммоль) в дихлорметане (110 мл) добавляли НАТУ (33.7 г, 88.63 ммоль) и (R)-бензилоксипропионовую кислоту (9.58 г, 53.17 ммоль), смесь перемешивали на протяжении ~10 мин. Триэтиламин (67 мл, 478 ммоль) добавляли каплями и перемешивали при комнатной температуре (КТ) на протяжении 24 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали дихлорметаном (2×250 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (элюент - смесь этилацетата и петролейного эфира) с получением указанного в заголовке соединения в виде беловатого твердого вещества (10.9 г, 63%). <sup>1</sup>H-ЯМР (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): 7.85 (dd, J=8.1, 3.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 3H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.99-7.89 (m, 2H), 4.50-4.31 (m, 3H), 1.56 (d, J=6.4 Hz, 3H). Масса: 392.9 (M<sup>+</sup>).

Этап 2. (R)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-гидроксиэтил)-4Н-хромен-4-он.

К (R)-2-(1-(бензилокси)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-ону (10.5 г, 26.69 ммоль) в дихлорметане (110 мл), охлажденному до 0°C, добавляли порциями безводный хлорид алюминия (5.35 г, 40.03 ммоль), смесь перемешивали на протяжении 1 ч и затем при КТ на протяжении 2 ч. Реакционную смесь гасили разбавленным водным HCl (10 мл), экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (элюент - смесь этилацетата и петролейного эфира) с получением указанного в заголовке соединения в виде беловатого твердого вещества (6.5 г, 81%). <sup>1</sup>H-ЯМР (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): 7.86 (dd, J=8.3, 3.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=9.2, 4.2 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.12-6.99 (m, 3H), 4.76 (q, J=6.6 Hz, 1H), 1.55 (d, J=6.6 Hz, 3H). Масса: 303.2 (M<sup>+</sup>+1). Чистота: 99.78%. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> 0.287 (c=1, CHCl<sub>3</sub>). Энантиомерный избыток: 97.74%, обогащенный в конце элюирующим изомером (время удерживания: 10.93 мин) как определено с помощью ВЭЖХ на колонке AD-H.

Пример 2. (R)-2-(1-гидроксиэтил)-5-метил-3-фенил-4Н-хромен-4-он



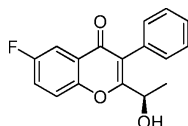
Этап 1. (R)-2-(1-(бензилокси)этил)-5-метил-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К 1-(2-гидрокси-6-метилфенил)-2-фенилэтанолу (0.400 г, 1.76 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли R(+)-бензилоксипропионовую кислоту (0.382 г, 2.12 ммоль) и НАТУ (2.01 г, 5.30 ммоль) вслед за триэтиламином (2.6 мл, 19.08 ммоль). После 20 ч при комнатной температуре реакцию гасили водой, экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (элюент - смесь этилацетата и петролейного эфира) с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (0.080 г, 12%). <sup>1</sup>H-ЯМР (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): 7.55 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.43-7.13 (m, 12H), 4.47 (m, 2H), 4.30 (d, J=11.8 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.54 (d, J=6.5 Hz, 3H). Масса: 370.9 (M<sup>+</sup>).

Этап 2. (R)-2-(1-гидроксиэтил)-5-метил-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К (R)-2-(1-(бензилокси)этил)-5-метил-3-фенил-4Н-хромен-4-ону (0.850 г, 2.29 ммоль) в дихлорметане (8.0 мл) при -78 °C медленно добавляли трибромид бора (0.78 мл, 1 M в дихлорметане, 4.58 ммоль) и выдерживали 4 ч. Реакционную смесь охлаждали при -78 °C с применением 2 N HCl (50 мл), экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (элюент - смесь этилацетата и петролейного эфира) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой жидкости (0.200 г, 31%). <sup>1</sup>H-ЯМР (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): 7.54 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.46-7.26 (m, 6H), 7.13 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.71 (q, J=6.6 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.53 (d, J=6.6 Hz, 3H). Масса: 280.8 (M<sup>+</sup>).

## Пример 3. (R)-6-фтор-2-(1-гидроксиэтил)-3-фенил-4H-хромен-4-он



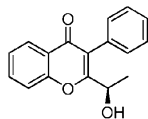
## Этап 1. (R)-2-(1-(бензилокси)этил)-6-фтор-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К 1-(5-фтор-2-гидроксифенил)-2-фенилэтанону (2.00 г, 8.68 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли и перемешивали в течение 10 мин НАТУ (6.60 г, 17.36 ммоль) и R-(+)-2-бензилоксипропионовую кислоту (1.87 г, 10.42 ммоль). Триэтиламин (13.0 мл, 93.7 ммоль) добавляли и перемешивали при КТ на протяжении 24 ч. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали дихлорметаном, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (элюент - смесь этилацетата и петролейного эфира) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0.634 г, 19%). <sup>1</sup>H-ЯМР (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): 7.87 (dd, J= 8.2, 3.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 4H), 7.25-7.15 (m, 7H), 4.53 (q, J=6.5 Hz, 1H), 4.43 (d, J=11.8 Hz, 1H), 4.33 (d, J=11.7 Hz, 1H), 1.56 (d, J=6.5 Hz, 3H). Масса: 375.0 (M<sup>+</sup>).

## Этап 2. (R)-6-фтор-2-(1-гидроксиэтил)-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К (R)-2-(1-(бензилокси)этил)-6-фтор-3-фенил-4H-хромен-4-ону (0.63 г, 1.68 ммоль) в дихлорметане (6 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли порциями алюминий хлорид (0.330 г, 2.52 ммоль) и перемешивали при КТ на протяжении 6 ч. Реакционную смесь гасили 2 N HCl раствором, экстрагировали дихлорметаном, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (элюент - смесь этилацетата и петролейного эфира) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0.348 г, 73%). <sup>1</sup>H-ЯМР (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): 7.83 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 5.60 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 1.38 (d, J=6.5 Hz, 3H). Масса: 285.2 (M<sup>+</sup>+1). Чистота: 86.82%. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -1.18 (c=1, CHCl<sub>3</sub>). Избыток энантиомера: 97.8%, обогащенный в конце элюирующим изомером (время удерживания 11.39 мин), как определено с помощью ВЭЖХ на колонке chiralpak AD-H.

## Пример 4. (R)-2-(1-гидроксиэтил)-3-фенил-4H-хромен-4-он



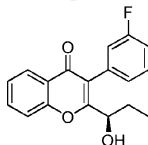
## Этап 1. (R)-2-(1-(бензилокси)этил)-3-фенил-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества желтого цвета (1.50 г, 37%) в соответствии с процедурой, описанной для этапа 1 примера 3 из 1-(2-гидроксифенил)-2-фенилэтанона (2.40 г, 11.30 ммоль), дихлорметана (30 мл), НАТУ (8.60 г, 22.60 ммоль), R-(+)-2-бензилоксипропионовой кислоты (2.44 г, 13.56 ммоль) и триэтиламина (17.0 мл, 122.11 ммоль), которые применяются как таковые на следующем этапе.

## Этап 2. (R)-2-(1-гидроксиэтил)-3-фенил-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества желтого цвета (0.650 г, 58%) в соответствии с процедурой, описанной на этапе 2 примера 3 для (R)-2-(1-(бензилокси)этил)-3-фенил-4H-хромен-4-она (1.50 г, 4.20 ммоль) в дихлорметане (15 мл), охлажденного до 0 °С, и хлорида алюминия (0.843 г, 6.30 ммоль). <sup>1</sup>H-ЯМР (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): 8.24 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 4H), 7.29 (m, 2H), 4.79 (q, J=6.6 Hz, 1H), 1.55 (d, J=6.6 Hz, 3H). Масс: 267.0 (M<sup>+</sup>). Чистота: 98.28%. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> 6.53 (c=1, CHCl<sub>3</sub>). Энантиомерный избыток: 92.2%, обогащенный в конце элюирующим изомером (время удерживания 10.38 мин), как определено с помощью ВЭЖХ на колонке chiralpak AD-H.

## Пример 5. (R)-3-(3-фторфенил)-2-(1-гидроксипропил)-4H-хромен-4-он



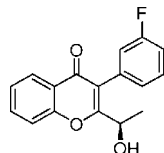
## Этап 1. (R)-2-(1-(бензилокси)пропил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества желтого цвета (1.65 г, 45%) в соответствии с процедурой, описанной на этапе 1 примера 3 из 2-(3-фторфенил)-1-(2-гидроксифенил)этанона (2.15 г, 9.36 ммоль), дихлорметана (20 мл), НАТУ (4.27 г, 11.23 ммоль), R-(+)-2-бензилоксибутановой кислоты (2.00 г, 10.29 ммоль) и триэтиламина (14.0 мл, 101.1 ммоль). <sup>1</sup>H-ЯМР (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): 8.24 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (dt, J=7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.3, 0.4 Hz, 1H), 7.44-7.06 (m, 10H), 4.51 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.34 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=7.8, 6.2 Hz, 1H), 2.17-1.90 (m, 2H), 0.95 (t, J=7.5 Hz, 3H). Масса: 389.0 (M<sup>+</sup>).

## Этап 2. (R)-3-(3-фторфенил)-2-(1-гидроксипропил)-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества желтого цвета (0.552 г, 48%) в соответствии с процедурой, описанной на этапе 2 примера 3, из (R)-2-(1-(бензилокси)пропил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она (1.50 г, 3.86 ммоль) в дихлорметане (15 мл), охлажденного до 0 °С и алюминия хлорида (1.00 г, 7.72 ммоль). <sup>1</sup>H-ЯМР (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): 8.24 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.52 (dd, J=8.4, 0.5 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.12-7.01 (m, 3H), 4.49 (t, J=7.0 Hz, 1H), 1.94 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.5 Hz, 3H). Масса: 299.0 (M<sup>+</sup>). Чистота: 96.93%. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -14.73 (c=1, CHCl<sub>3</sub>). Энантиомерный избыток: 85.92%, обогащенный при быстром элюировании изомера (время удерживания 8.57 мин), как определено с помощью ВЭЖХ на колонке chiralpak AS-3R.

Пример 6. (R)-3-(3-фторфенил)-2-(1-гидроксиэтил)-4Н-хромен-4-он



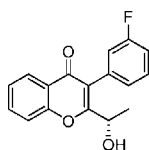
Этап-1. (R)-2-(1-(бензилокси)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К 2-(3-фторфенил)-1-(2-гидроксифенил)этанолу (10.0 г, 43.43 ммоль) в дихлорметане (75 мл) добавляли НАТУ (33.0 г, 86.86 ммоль) и R-(+)-2-бензилоксипропионовую кислоту (9.39 г, 52.12 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. Триэтиламин (65.4 мл, 0.469 моль) добавляли по каплям и перемешивали при КТ на протяжении 24 ч. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали дихлорметаном, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (элюент - смесь этилацетата и петролейного эфира) с получением указанного в заголовке соединения в виде беловатого твердого вещества (9.0 г, 55%). <sup>1</sup>H-ЯМР (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): 8.23 (dd, J=7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.58 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.43 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.37 (q, J=7.2 Hz, 1H), 7.29-7.15 (m, 5H), 7.09 (dt, J=8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.00-6.90 (m, 2H), 4.51-4.35 (m, 3H), 1.57 (d, J=6.4 Hz, 3H).

Этап 2. (R)-3-(3-фторфенил)-2-(1-гидроксиэтил)-4Н-хромен-4-он.

К (R)-2-(1-(бензилокси)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-ону (5.0 г, 13.35 ммоль) в дихлорметане (50 мл), охлажденному до -78 °С, добавляли по каплям трехбромистый бор (1 М в дихлорметане, 36.5 мл, 0.145 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили 2 N HCl раствором, экстрагировали дихлорметаном, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (элюент - смесь этилацетата и петролейного эфира) с получением (R)-3-(3-фторфенил)-2-(1-гидроксиэтил)-4Н-хромен-4-она в виде беловатого твердого вещества (3.05 г, 80%). <sup>1</sup>H-ЯМР (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): 8.24 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.54 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.13-7.01 (m, 3H), 4.71 (q, J=6.6 Hz, 1H), 1.56 (d, J=6.5 Hz, 3H). Масса: 284.9 (M<sup>+</sup>). Чистота: 99.73%. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -0.605 (c=1, CHCl<sub>3</sub>). Энантиомерный избыток: 95.2%, обогащенный в конце элюирующим изомером (время удерживания 10.19 мин), как определено с помощью ВЭЖХ на колонке chiralpak AD-H.

Пример 7.



Этап-1. (S)-1-(3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил 4-хлорбензоат.

К раствору примера 6 (2.00 г, 7.03 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли 4-хлорбензойную кислоту (1.10 г, 2.15 ммоль) и трифенилфосфин (2.70 г, 10.55 ммоль) и нагревали до 45 °С, затем добавляли диизопропилазодикарбоксилат (2.0 мл, 10.55 ммоль). Смесь кипятили в течение 1 ч, концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией (элюент - смесь этилацетата и петролейного эфира) с получением указанного в заголовке соединения в виде беловатого твердого вещества (2.35 г, 79 %), который был применен без очистки на следующем этапе.

Этап-2. (S)-3-(3-фторфенил)-2-(1-гидроксиэтил)-4Н-хромен-4-он.

К (R)-11-(3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил 4-хлорбензоату (2.35 г, 5.55 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли при 0 °С калия карбонат (0.384 г, 2.77 ммоль). Спустя 30 мин метанол концентрировали, гасили 2 N HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (элюент - смесь этилацетата и петролейного эфира) с получением (S)-3-(3-фторфенил)-2-(1-гидроксиэтил)-4Н-хромен-4-она в виде бледно-желтого твердого вещества (1.15 г, 73 %). Энантиомерный избыток: 95.2%, обогащенный при быстром элюировании изомера (время удерживания: 8.75 мин), как определено с помощью ВЭЖХ на колонке chiralpak AD-H.

С целью пояснения и демонстрации различных вариантов реализации изобретения ниже приведены конкретные подробные примеры в качестве иллюстрации полезности и/или свойств настоящего изобре-

тения.

Иллюстрация 1. (R)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Этот пример также описан в примере 59 WO 2012/151525. К раствору 3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (0.080 г, 0.254 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли трис-(4-метоксифенил)фосфин (0.134 г, 0.381 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилат (0.07 мл, 0.381 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре (КТ) в течение 10 мин. К этой смеси добавляли (-)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-гидроксиэтил)-4H-хромен-4-он (0.077 г, 0.254 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (элюент - смесь метанола и дихлорметана) с получением указанного в заголовке соединения в виде серовато-белого твердого вещества. МР: 242-245°C. Энантиомерный избыток: 96.21% Масса: 599.1 ( $M^+$ +1).

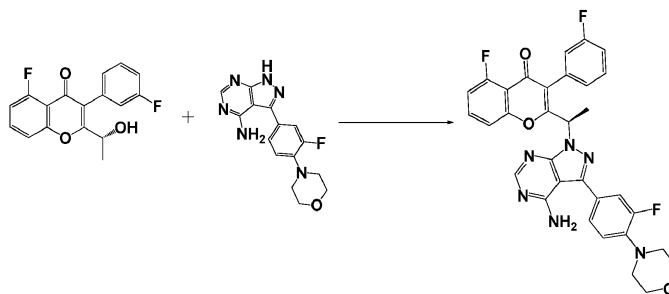


Иллюстрация 2. (+)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Этот пример также описан в примере 68 WO 2012/151525. Указанное в заголовке соединение получают в виде беловатого твердого вещества с применением процедуры, аналогичной для той, которая описана для иллюстрации 1 из трет-бутил 9-третил-9H-пурин-6-илкарбамата (0.235 г, 0.494 ммоль), (-)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-гидроксиэтил)-4H-хромен-4-она (0.150 г, 0.494 ммоль), трифенилфосфина (0.194 г, 0.741 ммоль), ТГФ (8 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0.15 мл, 0.749 ммоль) с последующим расщеплением промежуточного продукта трифторуксусной кислотой (1.8 мл) и дихлорметаном (5 мл). МР: 194-197°C. Энантиомерный избыток: 99.62%.  $[\alpha]_D^{25}$  142.00 ( $c=1$ ,  $CHCl_3$ ). Масса: 420.1 ( $M^+$ +1).

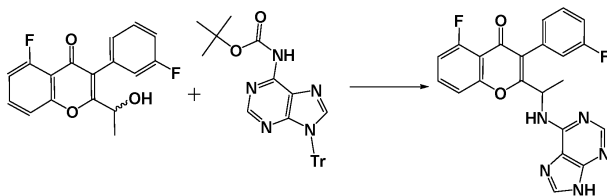


Иллюстрация 3. (+) 2-(1-(4-амино-3-(4-изопропокси-3-метилфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Этот пример также описан в примере 114 WO 2012/151525. Указанное в заголовке соединение получают в виде беловатого твердого вещества с применением процедуры, аналогичной для той, которая описана для иллюстрации 1 из 3-(4-изопропокси-3-метилфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (0.150 г, 0.529 ммоль), (-)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-гидроксиэтил)-4H-хромен-4-она (0.145 г, 0.481 ммоль), трис-4-метокситрифенилфосфина (0.254 г, 0.721 ммоль), ТГФ (3 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0.14 мл, 0.721 ммоль). МР: 217-220°C.  $^1H$ -ЯМР ( $\delta$ , ppm,  $CDCl_3$ , 400 МГц):  $\delta$  8.22 (s, 1H), 7.61 (dt,  $J=8.4, 5.4$  Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.05-6.97 (m, 4H), 6.92 (d,  $J=9.4$  Hz, 1H), 6.07 (q,  $J=7.1$  Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.63 (квинтет,  $J=6.0$  Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.97 (d,  $J=7.1$  Hz, 3H), 1.39 (d,  $J=6.0$  Hz, 6H). Энантиомерный избыток: 100% как определено с помощью ВЭЖХ на колонке chiralpak AD-H, обогащенный при быстром элюировании изомера (время удерживания=9.36 мин)  $[\alpha]_D^{25}$  176.04 ( $c=1$ ,  $CHCl_3$ ).

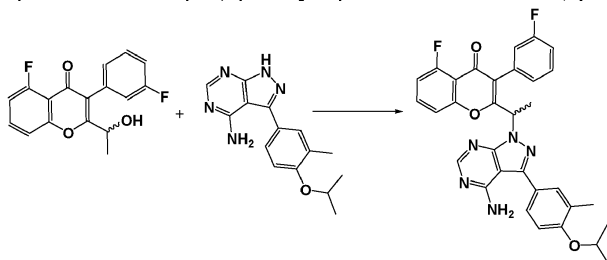


Иллюстрация 4. (-)2-(1-(4-амино-3-(4-изопропокси-3-метилфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Этот пример также описан в примере 115 WO 2012/151525. Указанное в заголовке соединение по-

лучают в виде беловатого твердого вещества с применением процедуры, аналогичной для той, которая описана для иллюстрации 1 из 3-(4-изопропокси-3-метилфенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-амина (0.128 г, 0.453 ммоль), (+)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-гидроксиэтил)-4Н-хромен-4-она (0.125 г, 0.412 ммоль), трис-4-метокситрифенилфосфина (0.217 г, 0.618 ммоль), ТГФ (3 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0.12 мл, 0.618 ммоль). МР: 221-224°C. <sup>1</sup>Н-ЯМР (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 8.22 (s, 1H), 7.61 (dt, J=8.4, 5.5 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 4H), 6.92 (d, J=9.5 Hz, 1H), 6.05 (q, J=7.1 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.62 (quintet, J=6.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.99 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.39 (d, J=6.0 Hz, 6H). Энантиомерный избыток: 99,6%, как определено с помощью ВЭЖХ на колонке chiralpak AD-H, обогащенный в конце элюирующим изомером (время удерживания=11.43 мин) [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -183.59 (c=1, CHCl<sub>3</sub>).

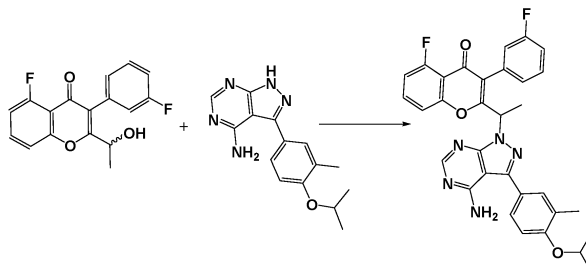
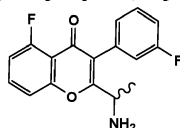


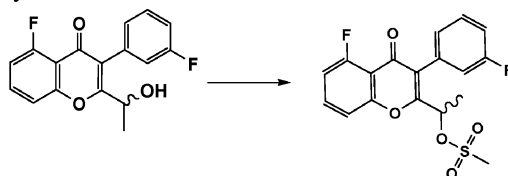
Иллюстрация 5. (S)/(R)-2-(1-аминоэтил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он



Этот пример также описан в промежуточных пунктах 141-143 WO 2012/151525.

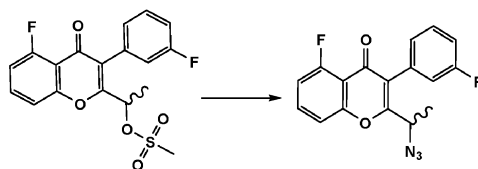
Этап-1. (S)/(R)-1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил метансульфонат.

К охлажденному раствору (+)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-гидроксиэтил)-4Н-хромен-4-она (0.800 г, 2.63 ммоль) в дихлорметане (16 мл) и триэтилаmine (1.10 мл, 7.91 ммоль) добавляли метансульфонил хлорид (0.400 мл, 5.27 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную массу охлаждали водой, экстрагировали дихлорметаном, сушили над сульфатом натрия и концентрировали до получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества, которое применяют как таковое на следующем этапе.



Этап-2. (S)/(R)-2-(1-азидоэтил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору (S)/(R)-1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этилметан сульфоната (0.900 г, 2.36 ммоль) в ДМФ (18 мл) добавляли азид натрия (0.306 г, 4.72 ммоль) и нагревали до 60°C. Спустя 2 ч реакционную массу охлаждали водой, экстрагировали дихлорметаном, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на колонке этилацетатом:петролейным эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой жидкости, которая применяется как таковая в следующем этапе.



Этап-3. (S)/(R)-2-(1-аминоэтил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору (S)/(R)-2-(1-азидоэтил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она (0.600 г, 1.82 ммоль) в ТГФ (2.4 мл) и воде (1.2 мл) добавляли трифенилфосфин (0.455 г, 1.73 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную массу охлаждали водой, экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на колонке метанолом:дихлорметаном до получения указанного в заголовке соединения в виде коричневой жидкости.

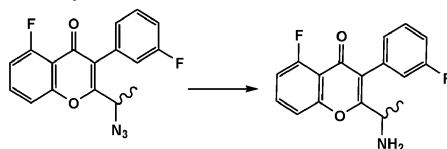


Иллюстрация 6. (S)/(R)-5-фтор-2-(1-(2-фтор-9H-пурин-6-иламино)этил)-3-(3-фторфенил-1)-4H-хромен-4-он.

Этот пример также описан в примере 136 WO 2012/151525. К раствору (S)/(R)- 2-(1-аминоэтил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она (0.22 г, 0.730 ммоль) добавляли трет-бутанол (1.5 мл) N,N-диизопропилэтиламин (0.25 мл, 1.46 ммоль) и 6-хлор-2-фтор-9H-пурин (0.102 г, 0.663 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 248 ч. Реакционную смесь концентрировали, гасили водой, экстрагировали этилацетатом, сушили сульфатом натрия и концентрировали. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией с метанолом:этилацетатом до получения указанного в заголовке соединения в виде коричневой жидкости. МР: 183-186°C. Масса: 437.9 (M<sup>+</sup>). Энантиомерный избыток: 33%, как определено с помощью ВЭЖХ на колонке chiralpak AD-H, обогащенный при быстром элюировании изомера (время удерживания=7.21 мин).

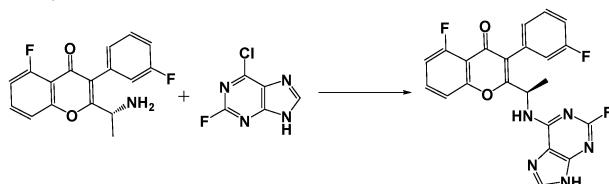


Иллюстрация 7. (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-6-бром-3-фенил-4H-хромен-4-он.

Этот пример также описан в примере 24 WO 2011/055215. К раствору (S)-2-(1-аминоэтил)-6-бром-3-фенил-4H-хромен-4-она (0.20 г, 0.581 ммоль) в трет-бутаноле (6 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0.2 мл, 1.162 ммоль) и 6-бромпурин (0.087 г, 0.435 ммоль) и кипятили в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией метанолом:этилацетатом до получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. МР: 151-154°C. <sup>1</sup>H-ЯМР (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12.94 (s, 1H), 8.09 (br s, 3H), 7.94 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.42 (m, 6H), 5.22 (br t, 1H), 1.82 (d, J=6.4 Hz, 3H). Масса: 463.99 (M<sup>+</sup>+1).

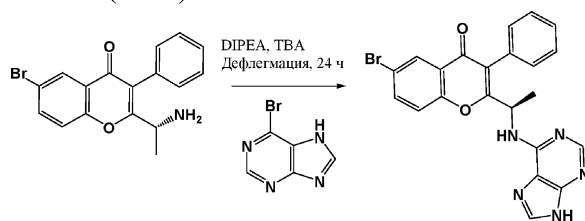
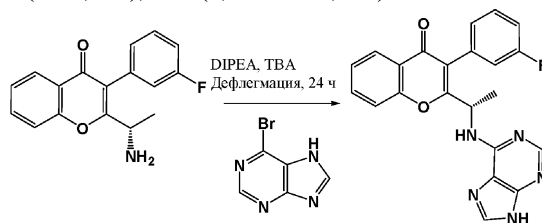


Иллюстрация 8. (R)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Этот пример также описан в примере 56 WO 2011/055215. К раствору (R)-2-(1-аминоэтил)-3-(3-фторфенил)-хромен-4-он (0.41 г, 1.52 ммоль) в трет-бутаноле (7 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0.53 мл, 3.04 ммоль) и 6-бромпурин (0.242 г, 1.21 ммоль) и кипятили в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией метанолом:этилацетатом до получения указанного в заголовке соединения в виде серовато-белого твердого вещества. МР: 274-276°C. <sup>1</sup>H-ЯМР (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12.96 (s, 1H), 8.14-8.01 (m, 4H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (dt, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 3H), 5.18 (br m, 1H), 1.56 (d, J=7.0 Hz, 3H). Масса: 402.04 (M<sup>+</sup>+1).



Несмотря на то, что изобретение было описано со ссылкой на конкретные варианты осуществления, следует понимать, что эти варианты осуществления являются просто иллюстрациями принципов и применений настоящего изобретения. Поэтому следует понимать, что могут быть сделаны многочисленные модификации к иллюстративным вариантам воплощений, и что другие механизмы могут быть разработаны без отхождения от сущности и объема настоящего изобретения, как описано выше. Предполагается, что прилагаемые пункты формулы изобретения определяют объем изобретения, и что методы и структуры, входящие в объем этих пунктов, и их эквиваленты будут охвачены ими.

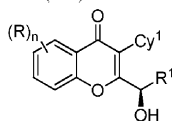
Все публикации, патенты и заявки на патенты, цитируемые в данной заявке, включены в данное описание путем ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент, заявка на



патент были специально или индивидуально указаны, что они включены в настоящее описание посредством ссылки.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

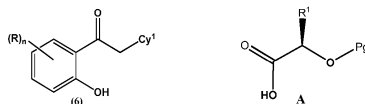
#### 1. Способ получения соединения формулы (IA)



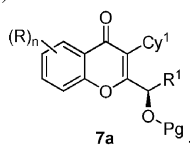
IA

включающий:

(a) осуществление взаимодействия соединения формулы (6) с соединением формулы (A)



с получением соединения формулы (7a)



7a

(b) снятие защиты с соединения, образованного на этапе (a), с получением соединения формулы (IA);

где

в каждом случае R независимо выбран из гидроксидной, галогенной, карбоксильной, циано-, нитро-, замещенной или незамещенной (C<sub>1-8</sub>)алкильной, замещенной или незамещенной (C<sub>1-8</sub>)алкоксильной, замещенной или незамещенной (C<sub>2-10</sub>)алкенильной, замещенной или незамещенной (C<sub>2-12</sub>)алкинильной, замещенной или незамещенной (C<sub>3-12</sub>)циклоалкильной, замещенной или незамещенной (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенильной, замещенной или незамещенной (C<sub>3-8</sub>)циклоалкил(C<sub>1-8</sub>)алкильной, замещенной или незамещенной (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенил(C<sub>1-8</sub>)алкильной, замещенной или незамещенной гетероциклической, замещенной или незамещенной гетероциклической(C<sub>1-8</sub>)алкильной, замещенной или незамещенной (C<sub>6-20</sub>)арильной, замещенной или незамещенной (C<sub>6-20</sub>)арил(C<sub>1-8</sub>)алкильной, замещенной или незамещенной гетероарильной, замещенной или незамещенной гетероарил(C<sub>1-8</sub>)алкильной, -COOR<sup>x</sup>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(S)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -C(O)ONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>CONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SOR<sup>x</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -(=N-N(R<sup>x</sup>)R<sup>y</sup>), -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>OC(O)R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup> и -ONO<sub>2</sub>, где в каждом случае R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> независимо представляют собой водород, замещенный или незамещенный (C<sub>1-8</sub>)алкильный, замещенный или незамещенный (C<sub>1-8</sub>)алкоксильный, замещенный или незамещенный (C<sub>2-10</sub>)алкенильный, замещенный или незамещенный (C<sub>2-12</sub>)алкинильный, замещенный или незамещенный (C<sub>6-20</sub>)арильный, замещенный или незамещенный (C<sub>6-20</sub>)арил(C<sub>1-8</sub>)алкильный, замещенный или незамещенный гетероарильный, замещенный или незамещенный гетероарил(C<sub>1-8</sub>)алкильный, замещенный или незамещенный (C<sub>3-12</sub>)циклоалкильный, замещенный или незамещенный (C<sub>3-8</sub>)циклоалкил(C<sub>1-8</sub>)алкильный, замещенный или незамещенный (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенильный, замещенное или незамещенное гетероциклическое кольцо, замещенное или незамещенное гетероциклическое(C<sub>1-8</sub>)алкильное кольцо, или (i) любые два из R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup>, когда они связаны с общим атомом, соединены с образованием замещенного или незамещенного, насыщенного или ненасыщенного 3-14-членного кольца, которое может необязательно включать гетероатомы, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O, NR<sup>z</sup> или S, или (ii) любые два из R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup>, когда они связаны с общим атомом, соединены с образованием оксо (=O), тио (=S) или имино (=NR<sup>f</sup>) (где R<sup>f</sup> представляет собой водород или замещенный или незамещенный (C<sub>1-8</sub>)алкильный);

R<sup>1</sup> представляет собой замещенный или незамещенный C<sub>1-6</sub> алкильный;

Cy<sup>1</sup> представляет собой моноциклическую или бициклическую группу, выбранную из замещенной или незамещенной (C<sub>3-12</sub>)циклоалкильной, замещенной или незамещенной гетероциклической группы, замещенной или незамещенной (C<sub>6-20</sub>)арильной и замещенной или незамещенной гетероарильной;

Pg представляет собой защитную группу; и

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 или 4;

причем термин "замещенный" относится к замещению одной или более комбинаций из следующих заместителей, которые могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из гидроксидной, галогенной, карбоксильной, циано-, нитро-, оксо (=O), тио (=S), (C<sub>1-8</sub>)алкильной, (C<sub>1-8</sub>)алкоксильной, (C<sub>2-10</sub>)алкенильной, (C<sub>2-12</sub>)алкинильной, (C<sub>6-20</sub>)арильной, (C<sub>6-20</sub>)арил(C<sub>1-8</sub>)алкильной, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкильной, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкил(C<sub>1-8</sub>)алкильной, (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенильной, (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенил(C<sub>1-8</sub>)алкильной, гетероарильной, гетероарил(C<sub>1-8</sub>)алкильной, гетероциклической,

ческого кольца, гетероцикл(С<sub>1-8</sub>)алкила, гуанидина, -COOR<sup>x</sup>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(S)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -C(O)ONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>R<sup>z</sup>, -NR<sup>x</sup>CONR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SOR<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -(=N-N(R<sup>x</sup>)R<sup>y</sup>), -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -SONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)R<sup>x</sup>, -R<sup>x</sup>OC(O)R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup> и -ONO<sub>2</sub>, где (i) R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> в каждой из вышеперечисленных групп могут быть водородом, (С<sub>1-8</sub>)алкилом, (С<sub>1-8</sub>)алкокси, (С<sub>2-10</sub>)алкенилом, (С<sub>2-12</sub>)алкинилом, (С<sub>6-20</sub>)арилом, (С<sub>6-20</sub>)арил(С<sub>1-8</sub>)алкилом, незамещенным (С<sub>3-12</sub>)циклоалкилом, незамещенным (С<sub>3-12</sub>)циклоалкил(С<sub>1-8</sub>)алкилом, незамещенным (С<sub>3-8</sub>)циклоалкенилом, амино, гетероарилом, гетероарил(С<sub>1-8</sub>)алкилом, гетероциклическим кольцом или гетероцикл(С<sub>1-8</sub>)алкилом, или любые два из R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> могут быть соединены с образованием насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать гетероатомы, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O, S и NR<sup>x</sup>, где R<sup>x</sup> представляет собой водород или С<sub>1-6</sub> алкил;

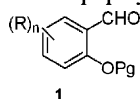
"гетероарил" относится к 5-14-членному ароматическому кольцу, имеющему один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S; и

"гетероцикл" относится к 3-15-членному неароматическому кольцу, имеющему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S.

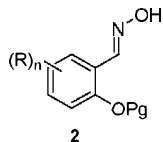
2. Способ по п.1, дополнительно включающий превращение соединения формулы (IA) в его соль.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что соединения формулы (6) получают посредством способа, включающего:

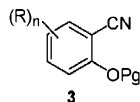
(a) осуществление взаимодействия соединения формулы (1)



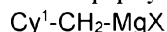
где Pg представляет собой защитную группу, с гидроксиламином или его солью с получением соединения формулы (2)



(b) осуществление взаимодействия соединения формулы (2) с N,N'-карбонилдиимдазолом с получением соединения формулы (3)

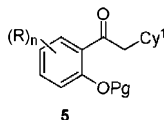


(c) осуществление взаимодействия соединения формулы (3) с реактивом Гриньяра формулы (4a)



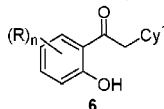
где X представляет собой галоген,

с получением соединения формулы (5)

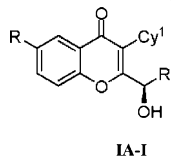


где R, n, Cy<sup>1</sup> и Pg являются такими, как определено в п.1; и

(d) снятие защиты с соединения формулы (5) с получением соединения формулы (6)

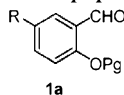


4. Способ по п.3, отличающийся тем, что соединения формулы (IA) имеет формулу (IA-I)

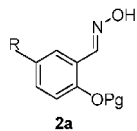


причем указанный способ включает:

(a) осуществление взаимодействия соединения формулы (1a)

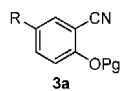


с гидроксиламином или его солью с получением соединения формулы (2a)

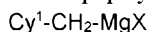


где Pg представляет собой защитную группу;

(b) осуществление взаимодействия соединения формулы (2a) с N,N'-карбонилдиимидазолом с получением соединения формулы (3a)

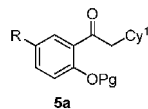


(c) осуществление взаимодействия соединения формулы (3a) с реактивом Гриньяра формулы (4a)

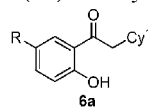


где X представляет собой галоген,

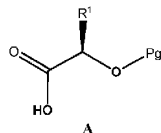
с получением соединения формулы (5a)



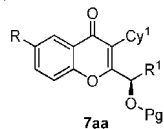
(d) снятие защиты с соединения формулы (5a) с получением соединения формулы (6a)



(e) осуществление взаимодействия соединения формулы (6a) с соединением формулы (A)



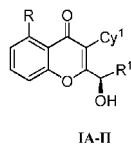
с получением соединения формулы (7aa)



(f) снятие защиты с соединения формулы (7aa) с получением соединения формулы (IA-I).

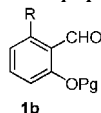
5. Способ по п.4, дополнительно включающий превращение соединения формулы (IA-I) в его соль.

6. Способ по п.3, отличающийся тем, что соединение формулы (IA) имеет формулу (IA-II)

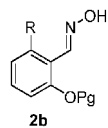


и указанный способ включает:

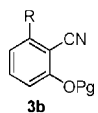
(a) осуществление взаимодействия соединения формулы (1b)



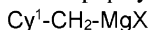
где Pg представляет собой защитную группу, с гидроксиламином или его солью с получением соединения формулы (2b)



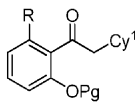
(b) осуществление взаимодействия соединения формулы (2b) с N,N'-карбонилдиимидазолом с получением соединения формулы (3b)



(с) осуществление взаимодействия соединения формулы (3b) с реактивом Гриньяра формулы (4a)

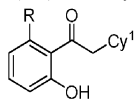


где X представляет собой галоген,  
с получением соединения формулы (5b)



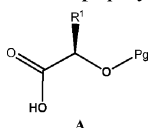
5b

(d) снятие защиты с соединения формулы (5b) с получением соединения формулы (6b)



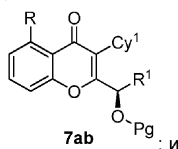
6b

(е) осуществление взаимодействия соединения формулы (6b) с соединением формулы (A)



A

с получением соединения формулы (7ab)

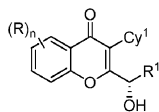


7ab

(f) снятие защиты с соединения формулы (7ab) с получением соединения формулы (IA-II).

7. Способ по п.6, дополнительно включающий превращение соединения формулы (IA-II) в его соль.

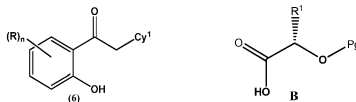
8. Способ получения соединения формулы (IB)



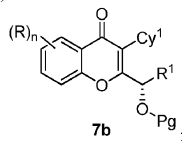
IB

включающий:

(a) осуществление взаимодействия соединения формулы (6) с соединением формулы (B)



с получением соединения формулы (7b)



7b

и

(b) снятие защиты с соединения, образованного на этапе (a), с получением соединения формулы (IB);

где

в каждом случае R независимо выбран из гидроксид, галоген, карбоксил, циано, нитро, замещенного или незамещенного (C<sub>1-8</sub>)алкила, замещенного или незамещенного (C<sub>1-8</sub>)алкокси, замещенного или незамещенного (C<sub>2-10</sub>)алкенила, замещенного или незамещенного (C<sub>2-12</sub>)алкинила, замещенного или незамещенного (C<sub>3-12</sub>)циклоалкила, замещенного или незамещенного (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенила, замещенного или незамещенного (C<sub>3-8</sub>)циклоалкил(C<sub>1-8</sub>)алкила, замещенного или незамещенного (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенил(C<sub>1-8</sub>)алкила, замещенного или незамещенного гетероцикла, замещенного или незамещенного гетероцикл(C<sub>1-8</sub>)алкила, замещенного или незамещенного (C<sub>6-20</sub>)арила, замещенного или незамещенного (C<sub>6-20</sub>)арил(C<sub>1-8</sub>)алкила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного гетероарил(C<sub>1-8</sub>)алкила, -COOR<sup>x</sup>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(S)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -C(O)ONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>CONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SOR<sup>x</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -(=N-N(R<sup>x</sup>)R<sup>y</sup>), -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>-, -NR<sup>x</sup>C(S)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>x</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>OC(O)R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup> и -ONO<sub>2</sub>, где в каждом случае R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> независимо представляют собой водород, замещенный или незамещенный (C<sub>1-8</sub>)алкил, замещенный или незамещенный (C<sub>1-8</sub>)алкокси, замещенный или незамещенный

(C<sub>2-10</sub>)алкенил, замещенный или незамещенный (C<sub>2-12</sub>)алкинил, замещенный или незамещенный (C<sub>6-20</sub>)арил, замещенный или незамещенный (C<sub>6-20</sub>)арил(C<sub>1-8</sub>)алкил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный гетероарил(C<sub>1-8</sub>)алкил, замещенный или незамещенный (C<sub>3-12</sub>)циклоалкил, замещенный или незамещенный (C<sub>3-8</sub>)циклоалкил(C<sub>1-8</sub>)алкил, замещенный или незамещенный (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенил, замещенное или незамещенное гетероциклическое кольцо, замещенное или незамещенное гетероцикл(C<sub>1-8</sub>)алкильное кольцо, или (i) любые два из R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup>, когда они связаны с общим атомом, соединены с образованием замещенного или незамещенного, насыщенного или ненасыщенного 3-14-членного кольца, которое может необязательно включать гетероатомы, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O, NR<sup>z</sup> или S, или (ii) любые два из R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup>, когда они связаны с общим атомом, соединены с образованием оксо (=O), тио (=S) или имино (=NR<sup>f</sup>) (где R<sup>f</sup> представляет собой водород или замещенный или незамещенный (C<sub>1-8</sub>)алкил);

R<sup>1</sup> представляет собой замещенный или незамещенный C<sub>1-6</sub> алкил;

Sy<sup>1</sup> представляет собой моноциклическую или бициклическую группу, выбранную из замещенного или незамещенного (C<sub>3-12</sub>)циклоалкила, замещенной или незамещенной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного (C<sub>6-20</sub>)арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

Pg представляет собой защитную группу; и

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

причем термин "замещенный" относится к замещению одной или более комбинаций из следующих заместителей, которые могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из гидроксид, галогена, карбоксила, циано, нитро, оксо (=O), тио (=S), (C<sub>1-8</sub>)алкила, (C<sub>1-8</sub>)алкокси, (C<sub>2-10</sub>)алкенила, (C<sub>2-12</sub>)алкинила, (C<sub>6-20</sub>)арила, (C<sub>6-20</sub>)арил(C<sub>1-8</sub>)алкила, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкила, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкил(C<sub>1-8</sub>)алкила, (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенила, (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенил(C<sub>1-8</sub>)алкила, гетероарила, гетероарил(C<sub>1-8</sub>)алкила, гетероциклического кольца, гетероцикл(C<sub>1-8</sub>)алкила, гуанидина, -COOR<sup>x</sup>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(S)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -C(O)ONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -NR<sup>x</sup>CONR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SOR<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -(=N-N(R<sup>x</sup>)R<sup>y</sup>), -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -SONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)R<sup>x</sup>, -R<sup>x</sup>OC(O)R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup> и -ONO<sub>2</sub>, где (i) R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> в каждой из вышеперечисленных групп могут быть водородом, (C<sub>1-8</sub>)алкилом, (C<sub>1-8</sub>)алкокси, (C<sub>2-10</sub>)алкенилом, (C<sub>2-12</sub>)алкинилом, (C<sub>6-20</sub>)арилом, (C<sub>6-20</sub>)арил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, незамещенным (C<sub>3-12</sub>)циклоалкилом, незамещенным (C<sub>3-12</sub>)циклоалкил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, незамещенным (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенилом, амино, гетероарилом, гетероарил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, гетероциклическим кольцом или гетероцикл(C<sub>1-8</sub>)алкилом, или любые два из R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> могут быть соединены с образованием насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать гетероатомы, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O, S и NR<sup>x</sup>, где R<sup>x</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил;

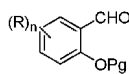
"гетероарил" относится к 5-14-членному ароматическому кольцу, имеющему один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S; и

"гетероцикл" относится к 3-15-членному неароматическому кольцу, имеющему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S.

9. Способ по п.8, дополнительно включающий превращение соединения формулы (IB) в его соль.

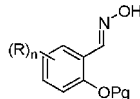
10. Способ по п.8, отличающийся тем, что соединения формулы (6) получают посредством способа, включающего:

(a) осуществление взаимодействия соединения формулы (1)



1

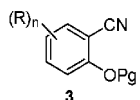
с гидроксиламином или его солью с получением соединения формулы (2)



2

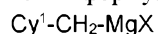
где Pg представляет собой защитную группу;

(b) осуществление взаимодействия соединения формулы (2) с N,N'-карбонилдимидазолом с получением соединения формулы (3)



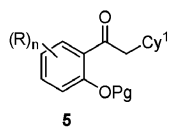
3

(c) осуществление взаимодействия соединения формулы (3) с реактивом Гриньяра формулы (4a)



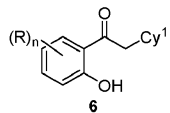
где X представляет собой галоген,

с получением соединения формулы (5)

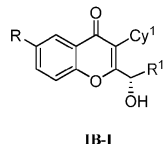


и

(d) снятие защиты с соединения формулы (5) с получением соединения формулы (6)

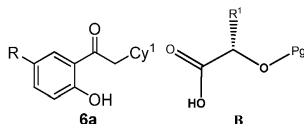


11. Способ по любому из пп.8 и 10, отличающийся тем, что соединение формулы (IB) имеет формулу (IB-I)

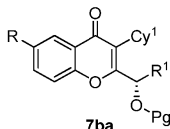


и при этом указанный способ включает:

(a) осуществление взаимодействия соединения формулы (6a) с соединением формулы (B)



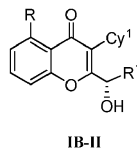
с получением соединения формулы (7ba)



(b) снятие защиты с соединения формулы (7ba) с получением соединения формулы (IB-I).

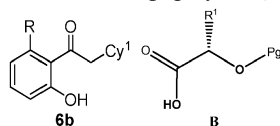
12. Способ по п.11, дополнительно включающий превращение соединения формулы (IB-I) в его соль.

13. Способ по любому из пп.8 и 10, отличающийся тем, что соединение формулы (IB) имеет формулу (IB-II)

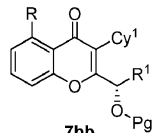


и при этом указанный способ включает:

(a) осуществление взаимодействия соединения формулы (6b) с соединением формулы (B)



с получением соединения формулы (7bb)



(b) снятие защиты с соединения формулы (7bb) с получением соединения формулы (IB-II).

14. Способ по п.13, дополнительно включающий превращение соединения формулы (IB-II) в его соль.

15. Способ по любому из пп.1, 8, 11 и 13, отличающийся тем, что взаимодействие на этапе (a) выполняют в присутствии

2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфата,

О-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата,

О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторбората,

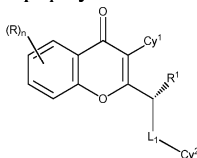
морфолиний, 4-[[[(1-циано-2-этокси-2-оксоэтилен)амино]оксил](диметиламино)метил]ен]гексафторфосфата,

О-[(этоксикарбонил)цианометиленамино]-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторбората,

2-(6-хлор-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламиния гексафторфосфата),  
 О-(6-хлор-1-гидроксibenзотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторбората,  
 О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторбората,  
 О-(N-сукцинимидил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторбората или  
 N,N,N',N'-тетраметил-О-(3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин-3-ил)урония тетрафторбората.

16. Способ по любому из пп.1, 8, 11 и 13, отличающийся тем, что реакцию снятия защиты на этапе (b) выполняют с помощью хлорида алюминия, трехбромистого бора или их комбинации или путем гидрирования.

17. Способ получения РІЗК ингибитора формулы



где

R, n, Cy<sup>1</sup> и R<sup>1</sup> являются такими, как определено в п.1;

Cy<sup>2</sup> выбран из замещенного или незамещенного гетероцикла, замещенного или незамещенного (C<sub>6-20</sub>)арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

L<sub>1</sub> отсутствует;

в каждом случае R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксид, циано, замещенного или незамещенного (C<sub>1-6</sub>)алкила, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> (где R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> независимо представляют собой водород, галоген, гидроксид, циано, замещенный или незамещенный (C<sub>1-6</sub>)алкил или (C<sub>1-6</sub>)алкокси) и -OR<sup>c</sup> (где R<sup>c</sup> представляет собой замещенный или незамещенный (C<sub>1-6</sub>)алкил) или, когда R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> непосредственно связаны с общим атомом, они могут быть соединены с образованием оксогруппы (=O) или образуют замещенное или незамещенное, насыщенное или ненасыщенное 3-10-членное кольцо (включая общий атом, с которым R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> непосредственно связаны), которые могут необязательно включать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O, NR<sup>d</sup> (где R<sup>d</sup> представляет собой водород или замещенный или незамещенный (C<sub>1-6</sub>)алкил) или S;

Y выбран из O, S и NR<sup>a</sup>; и

q равен 0, 1 или 2;

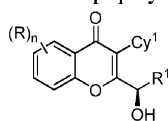
причем термин "замещенный" относится к замещению одной или более комбинаций из следующих заместителей, которые могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из гидроксид, галогена, карбоксила, циано, нитро, оксо (=O), тио (=S), (C<sub>1-8</sub>)алкила, (C<sub>1-8</sub>)алкокси, (C<sub>2-10</sub>)алкенила, (C<sub>2-12</sub>)алкинила, (C<sub>6-20</sub>)арила, (C<sub>6-20</sub>)арил(C<sub>1-8</sub>)алкила, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкила, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкил(C<sub>1-8</sub>)алкила, (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенила, (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенил(C<sub>1-8</sub>)алкила, гетероарила, гетероарил(C<sub>1-8</sub>)алкила, гетероциклического кольца, гетероциклил(C<sub>1-8</sub>)алкила, гуанидина, -COOR<sup>x</sup>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(S)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -C(O)ONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -NR<sup>x</sup>CONR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SOR<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -(=N-N(R<sup>x</sup>)R<sup>y</sup>), -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -SONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>OC(O)R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup> и -ONO<sub>2</sub>, где (i) R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> в каждой из вышеперечисленных групп могут быть водородом, (C<sub>1-8</sub>)алкилом, (C<sub>1-8</sub>)алкокси, (C<sub>2-10</sub>)алкенилом, (C<sub>2-12</sub>)алкинилом, (C<sub>6-20</sub>)арилом, (C<sub>6-20</sub>)арил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, незамещенным (C<sub>3-12</sub>)циклоалкилом, незамещенным (C<sub>3-12</sub>)циклоалкил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, незамещенным (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенилом, аминок, гетероарилом, гетероарил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, гетероциклическим кольцом или гетероциклил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, или любые два из R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> могут быть соединены с образованием насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать гетероатомы, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O, S и NR<sup>x</sup>, где R<sup>x</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил;

"гетероарил" относится к 5-14-членному ароматическому кольцу, имеющему один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S; и

"гетероциклил" относится к 3-15-членному неароматическому кольцу, имеющему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S,

при этом указанный способ включает

(a) осуществление взаимодействия соединения формулы (IA)



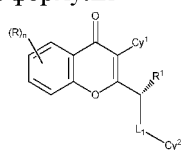
IA

с Cy<sup>2</sup>-H с получением указанного РІЗК ингибитора.

18. Способ по п.17, дополнительно включающий превращение указанного РІЗК ингибитора в его

фармацевтически приемлемую соль.

19. Способ получения ПЗК ингибитора формулы



где

R, n, Cy<sup>1</sup> и R<sup>1</sup> являются такими, как определено в п.1;

Cy<sup>2</sup> выбран из замещенного или незамещенного гетероцикла, замещенного или незамещенного (C<sub>6-20</sub>)арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

L<sub>1</sub> отсутствует;

в каждом случае R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксиды, циано, замещенного или незамещенного (C<sub>1-6</sub>)алкила, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> (где R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> независимо представляют собой водород, галоген, гидроксиды, циано, замещенный или незамещенный (C<sub>1-6</sub>)алкил или (C<sub>1-6</sub>)алкокси) и -OR<sup>c</sup> (где R<sup>c</sup> представляет собой замещенный или незамещенный (C<sub>1-6</sub>)алкил) или, когда R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> непосредственно связаны с общим атомом, они могут быть соединены с образованием оксогруппы (=O) или образуют замещенное или незамещенное, насыщенное или ненасыщенное 3-10-членное кольцо (включая общий атом, с которым R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> непосредственно связаны), которые могут необязательно включать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O, NR<sup>d</sup> (где R<sup>d</sup> представляет собой водород или замещенный или незамещенный (C<sub>1-6</sub>)алкил) или S;

Y выбран из O, S и NR<sup>a</sup>; и

q равен 0, 1 или 2;

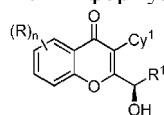
причем термин "замещенный" относится к замещению одной или более комбинаций из следующих заместителей, которые могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из гидроксиды, галогена, карбоксила, циано, нитро, оксо (=O), тио (=S), (C<sub>1-8</sub>)алкила, (C<sub>1-8</sub>)алкокси, (C<sub>2-10</sub>)алкенила, (C<sub>2-12</sub>)алкинила, (C<sub>6-20</sub>)арила, (C<sub>6-20</sub>)арил(C<sub>1-8</sub>)алкила, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкила, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкил(C<sub>1-8</sub>)алкила, (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенила, (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенил(C<sub>1-8</sub>)алкила, гетероарила, гетероарил(C<sub>1-8</sub>)алкила, гетероциклического кольца, гетероциклил(C<sub>1-8</sub>)алкила, гуанидина, -COOR<sup>x</sup>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(S)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -C(O)ONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -NR<sup>x</sup>CONR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SOR<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -(=N-N(R<sup>x</sup>)R<sup>y</sup>), -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -SONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>OC(O)R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup> и -ONO<sub>2</sub>, где (i) R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> в каждой из вышеперечисленных групп могут быть водородом, (C<sub>1-8</sub>)алкилом, (C<sub>1-8</sub>)алкокси, (C<sub>2-10</sub>)алкенилом, (C<sub>2-12</sub>)алкинилом, (C<sub>6-20</sub>)арилом, (C<sub>6-20</sub>)арил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, незамещенным (C<sub>3-12</sub>)циклоалкилом, незамещенным (C<sub>3-12</sub>)циклоалкил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, незамещенным (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенилом, амина, гетероарилом, гетероарил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, гетероциклическим кольцом или гетероциклил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, или любые два из R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> могут быть соединены с образованием насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать гетероатомы, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O, S и NR<sup>x</sup>, где R<sup>x</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил;

"гетероарил" относится к 5-14-членному ароматическому кольцу, имеющему один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S;

"гетероциклил" относится к 3-15-членному неароматическому кольцу, имеющему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S,

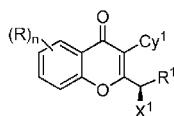
при этом указанный способ включает:

(а) осуществление взаимодействия соединения формулы (IA)



IA

с галогенидом фосфора или мезилгалогенидом в присутствии основания с получением соединения формулы (8a)



8a

где X<sup>1</sup> представляет собой галоген или -О-мезил,

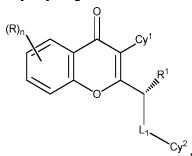
(b) осуществление взаимодействия соединения формулы (8a) с Cy<sup>2</sup>-Н в присутствии основания с



получением указанного РІЗК ингибитора.

20. Способ по п.19, дополнительно включающий превращение указанного РІЗК ингибитора в его фармацевтически приемлемую соль.

21. Способ получения РІЗК ингибитора формулы



где

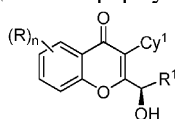
R, n, Cy<sup>1</sup> и R<sup>1</sup> являются такими, как определено в п.1;

Cy<sup>2</sup> выбран из замещенного или незамещенного гетероцикла, замещенного или незамещенного (C<sub>6-20</sub>)арила и замещенного или незамещенного гетероарила; и

L<sub>1</sub> представляет собой NH;

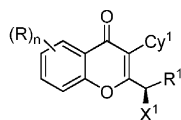
при этом указанный способ включает:

(а) осуществление взаимодействия соединения формулы (IA)



IA

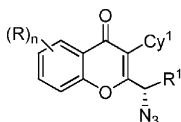
с галогенидом фосфора или мезилгалогенидом в присутствии основания с получением соединения формулы (8a)



8a

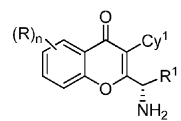
где X<sup>1</sup> представляет собой галоген или -О-мезил;

(b) осуществление взаимодействия соединения формулы (8a) с азидом натрия с получением соединения формулы (9a)



9a

(c) осуществление взаимодействия соединения формулы (9a) с трифенилфосфином с получением соединения формулы (10a)



10a

(d) сочетание соединения формулы (10a) с соединением формулы Cy<sup>2</sup>-Lg, где Lg представляет собой уходящую группу, в присутствии основания с получением указанного РІЗК ингибитора;

причем термин "замещенный" относится к замещению одной или более комбинаций из следующих заместителей, которые могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из гидрокси, галогена, карбоксила, циано, нитро, оксо (=O), тио (=S), (C<sub>1-8</sub>)алкила, (C<sub>1-8</sub>)алкокси, (C<sub>2-10</sub>)алкенила, (C<sub>2-12</sub>)алкинила, (C<sub>6-20</sub>)арила, (C<sub>6-20</sub>)арил(C<sub>1-8</sub>)алкила, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкила, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкил(C<sub>1-8</sub>)алкила, (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенила, (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенил(C<sub>1-8</sub>)алкила, гетероарила, гетероарил(C<sub>1-8</sub>)алкила, гетероциклического кольца, гетероциклил(C<sub>1-8</sub>)алкила, гуанидина, -COOR<sup>x</sup>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(S)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -C(O)ONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -NR<sup>x</sup>CONR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SOR<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -(=N-N(R<sup>x</sup>)R<sup>y</sup>), -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>-, -NR<sup>x</sup>C(S)R<sup>y</sup>-, -NR<sup>x</sup>C(S)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>-, -SONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>-, -OR<sup>x</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>-, -OR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>-, -OC(O)R<sup>x</sup>, -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>-, -R<sup>x</sup>NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>z</sup>-, -R<sup>x</sup>OR<sup>y</sup>-, -R<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>-, -R<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>-, -R<sup>x</sup>C(O)R<sup>x</sup>-, -R<sup>x</sup>OC(O)R<sup>y</sup>-, -SR<sup>x</sup>-, -SOR<sup>x</sup>-, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup> и -ONO<sub>2</sub>, где (i) R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> в каждой из вышеперечисленных групп могут быть водородом, (C<sub>1-8</sub>)алкилом, (C<sub>1-8</sub>)алкокси, (C<sub>2-10</sub>)алкенилом, (C<sub>2-12</sub>)алкинилом, (C<sub>6-20</sub>)арилом, (C<sub>6-20</sub>)арил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, незамещенным (C<sub>3-12</sub>)циклоалкилом, незамещенным (C<sub>3-12</sub>)циклоалкил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, незамещенным (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенилом, амина, гетероарилом, гетероарил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, гетероциклическим кольцом или гетероциклил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, или любые два из R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> могут быть соединены с образова-

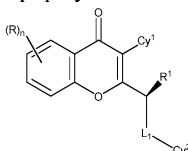
нием насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать гетероатомы, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O, S и NR<sup>x</sup>, где R<sup>x</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил;

"гетероарил" относится к 5-14-членному ароматическому кольцу, имеющему один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S; и

"гетероцикл" относится к 3-15-членному неароматическому кольцу, имеющему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S.

22. Способ по п.21, дополнительно включающий превращение указанного ПЗК ингибитора в его фармацевтически приемлемую соль.

23. Способ получения ПЗК ингибитора формулы



где

R, n, Cy<sup>1</sup> и R<sup>1</sup> являются такими, как определено в п.1;

Cy<sup>2</sup> выбран из замещенного или незамещенного гетероцикла, замещенного или незамещенного (C<sub>6-20</sub>)арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

L<sub>1</sub> отсутствует;

в каждом случае R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из водород, галогена, гидроксид, циано, замещенного или незамещенного (C<sub>1-6</sub>)алкила, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> (где R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> независимо представляют собой водород, галоген, гидроксид, циано, замещенный или незамещенный (C<sub>1-6</sub>)алкил или (C<sub>1-6</sub>)алкокси) и -OR<sup>c</sup> (где R<sup>c</sup> представляет собой замещенный или незамещенный (C<sub>1-6</sub>)алкил) или, когда R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> непосредственно связаны с общим атомом, они могут быть соединены с образованием оксогруппы (=O) или образуют замещенное или незамещенное, насыщенное или ненасыщенное 3-10 членное кольцо (включая общий атом, с которым R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> непосредственно связаны), которые могут необязательно включать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O, S и NR<sup>d</sup>, где R<sup>d</sup> представляет собой водород или замещенный или незамещенный (C<sub>1-6</sub>)алкил;

Y выбран из O, S и NR<sup>a</sup>; и

q равен 0, 1 или 2;

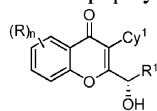
причем термин "замещенный" относится к замещению одной или более комбинаций из следующих заместителей, которые могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из гидроксид, галогена, карбоксил, циано, нитро, оксо (=O), тио (=S), (C<sub>1-8</sub>)алкила, (C<sub>1-8</sub>)алкокси, (C<sub>2-10</sub>)алкинила, (C<sub>2-12</sub>)алкинила, (C<sub>6-20</sub>)арила, (C<sub>6-20</sub>)арил(C<sub>1-8</sub>)алкила, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкила, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкил(C<sub>1-8</sub>)алкила, (C<sub>3-8</sub>)циклоалкинила, (C<sub>3-8</sub>)циклоалкинил(C<sub>1-8</sub>)алкила, гетероарила, гетероарил(C<sub>1-8</sub>)алкила, гетероциклического кольца, гетероцикл(C<sub>1-8</sub>)алкила, гуанидина, -COOR<sup>x</sup>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(S)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -C(O)ONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -NR<sup>x</sup>CONR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SOR<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -(=N-N(R<sup>x</sup>)R<sup>y</sup>), -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -SONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)R<sup>x</sup>, -R<sup>x</sup>OC(O)R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup> и -ONO<sub>2</sub>, где (i) R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> в каждой из вышеперечисленных групп могут быть водородом, (C<sub>1-8</sub>)алкилом, (C<sub>1-8</sub>)алкокси, (C<sub>2-10</sub>)алкинилом, (C<sub>2-12</sub>)алкинилом, (C<sub>6-20</sub>)арил, (C<sub>6-20</sub>)арил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, незамещенным (C<sub>3-12</sub>)циклоалкилом, незамещенным (C<sub>3-12</sub>)циклоалкил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, незамещенным (C<sub>3-8</sub>)циклоалкинилом, амина, гетероарил, гетероарил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, гетероциклическим кольцом или гетероцикл(C<sub>1-8</sub>)алкилом или любые два из R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> могут быть соединены с образованием насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать гетероатомы, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O, S и NR<sup>x</sup>, где R<sup>x</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил;

"гетероарил" относится к 5-14-членному ароматическому кольцу, имеющему один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S; и

"гетероцикл" относится к 3-15-членному неароматическому кольцу, имеющему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S,

при этом указанный способ включает

(а) осуществление взаимодействия соединения формулы (IB)



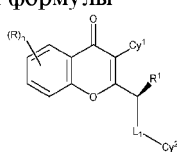
IB

с Cy<sup>2</sup>-H с получением указанного ПЗК ингибитора.

24. Способ по п.23, дополнительно включающий превращение указанного ПЗК ингибитора в его

фармацевтически приемлемую соль.

25. Способ получения ПЗК ингибитора формулы



где

R, n, Cy<sup>1</sup> и R<sup>1</sup> являются такими, как определено в п. 1;

Cy<sup>2</sup> выбран из замещенного или незамещенного гетероцикла, замещенного или незамещенного (C<sub>6-20</sub>)арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

L<sub>1</sub> отсутствует;

в каждом случае R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксид, циано, замещенного или незамещенного (C<sub>1-6</sub>)алкила, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> (где R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> независимо представляют собой водород, галоген, гидроксид, циано, замещенный или незамещенный (C<sub>1-6</sub>)алкил или (C<sub>1-6</sub>)алкокси) и -OR<sup>c</sup> (где R<sup>c</sup> представляет собой замещенный или незамещенный (C<sub>1-6</sub>)алкил) или, когда R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> непосредственно связаны с общим атомом, они могут быть соединены с образованием оксогруппы (=O) или образуют замещенное или незамещенное, насыщенное или ненасыщенное 3-10-членное кольцо (включая общий атом, с которым R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> непосредственно связаны), которые могут необязательно включать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O, S и NR<sup>d</sup>, где R<sup>d</sup> представляет собой водород или замещенный или незамещенный (C<sub>1-6</sub>)алкил;

Y выбран из O, S и NR<sup>a</sup>; и

q равен 0, 1 или 2;

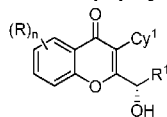
причем термин "замещенный" относится к замещению одной или более комбинаций из следующих заместителей, которые могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из гидроксид, галогена, карбоксил, циано, нитро, оксо (=O), тио (=S), (C<sub>1-8</sub>)алкила, (C<sub>1-8</sub>)алкокси, (C<sub>2-10</sub>)алкенила, (C<sub>2-12</sub>)алкинила, (C<sub>6-20</sub>)арила, (C<sub>6-20</sub>)арил(C<sub>1-8</sub>)алкила, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкила, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкил(C<sub>1-8</sub>)алкила, (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенила, (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенил(C<sub>1-8</sub>)алкила, гетероарила, гетероарил(C<sub>1-8</sub>)алкила, гетероциклического кольца, гетероциклил(C<sub>1-8</sub>)алкила, гуанидина, -COOR<sup>x</sup>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(S)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -C(O)ONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>R<sup>z</sup>, -NR<sup>x</sup>CONR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SOR<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -(=N-N(R<sup>x</sup>)R<sup>y</sup>), -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -SONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)R<sup>x</sup>, -R<sup>x</sup>OC(O)R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup> и -ONO<sub>2</sub>, где (i) R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> в каждой из вышеперечисленных групп могут быть водородом, (C<sub>1-8</sub>)алкилом, (C<sub>1-8</sub>)алкокси, (C<sub>2-10</sub>)алкенилом, (C<sub>2-12</sub>)алкинилом, (C<sub>6-20</sub>)арилом, (C<sub>6-20</sub>)арил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, незамещенным (C<sub>3-12</sub>)циклоалкилом, незамещенным (C<sub>3-12</sub>)циклоалкил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, незамещенным (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенилом, амина, гетероарил, гетероарил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, гетероциклическим кольцом или гетероциклил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, или любые два из R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> могут быть соединены с образованием насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать гетероатомы, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O, S и NR<sup>x</sup>, где R<sup>x</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил;

"гетероарил" относится к 5-14-членному ароматическому кольцу, имеющему один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S; и

"гетероциклил" относится к 3-15-членному неароматическому кольцу, имеющему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S,

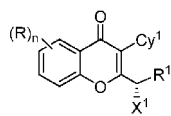
при этом указанный способ включает:

(а) осуществление взаимодействия соединения формулы (IB)



IB

с галогенидом фосфора или мезилгалогенидом в присутствии основания с получением соединения формулы (8b)



8b

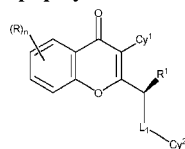
где X<sup>1</sup> представляет собой галоген или -О-мезил;

(b) осуществление взаимодействия соединения формулы (8b) с Cy<sup>2</sup>-Н в присутствии основания с

получением указанного РІЗК ингибитора.

26. Способ по п.25, дополнительно включающий превращение указанного РІЗК ингибитора в его фармацевтически приемлемую соль.

27. Способ получения РІЗК ингибитора формулы



где

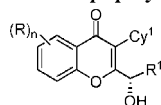
R, n, Cy<sup>1</sup> и R<sup>1</sup> являются такими, как определено в п.1;

Cy<sup>2</sup> выбран из замещенного или незамещенного гетероцикла, замещенного или незамещенного (C<sub>6-20</sub>)арила и замещенного или незамещенного гетероарила; и

L<sub>1</sub> представляет собой NH;

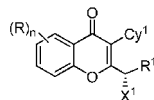
при этом указанный способ включает:

(а) осуществление взаимодействия соединения формулы (Ib)



Ib

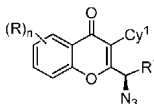
с галогенидом фосфора или мезилгалогенидом в присутствии основания с получением соединения формулы (8b)



8b

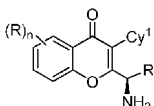
где X<sup>1</sup> представляет собой галоген или -О-мезил;

(b) осуществление взаимодействия соединения формулы (8b) с азидом натрия с получением соединения формулы (9b)



9b

(с) осуществление взаимодействия соединения формулы (9b) с трифенилфосфином с получением соединения формулы (10b)



10b

(d) сочетание соединения формулы (10b) с соединением формулы Cy<sup>2</sup>-Lg, где Lg представляет собой уходящую группу, в присутствии основания с получением указанного РІЗК ингибитора;

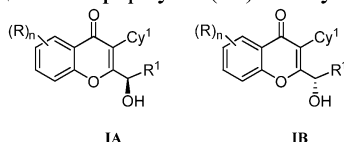
причем термин "замещенный" относится к замещению одной или более комбинаций из следующих заместителей, которые могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из гидрокси, галогена, карбоксила, циано, нитро, оксо (=O), тио (=S), (C<sub>1-8</sub>)алкила, (C<sub>1-8</sub>)алкокси, (C<sub>2-10</sub>)алкенила, (C<sub>2-12</sub>)алкинила, (C<sub>6-20</sub>)арила, (C<sub>6-20</sub>)арил(C<sub>1-8</sub>)алкила, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкила, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкил(C<sub>1-8</sub>)алкила, (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенила, (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенил(C<sub>1-8</sub>)алкила, гетероарила, гетероарил(C<sub>1-8</sub>)алкила, гетероциклического кольца, гетероциклил(C<sub>1-8</sub>)алкила, гуанидина, -COOR<sup>x</sup>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(S)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -C(O)ONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -NR<sup>x</sup>CONR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SOR<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -(=N-N(R<sup>x</sup>)R<sup>y</sup>), -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>-, -NR<sup>x</sup>C(S)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -SONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>-, -OR<sup>x</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>-, -OC(O)R<sup>x</sup>, -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)R<sup>x</sup>, -R<sup>x</sup>OC(O)R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup> и -ONO<sub>2</sub>, где (i) R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> в каждой из вышеперечисленных групп могут быть водородом, (C<sub>1-8</sub>)алкилом, (C<sub>1-8</sub>)алкокси, (C<sub>2-10</sub>)алкенилом, (C<sub>2-12</sub>)алкинилом, (C<sub>6-20</sub>)арилом, (C<sub>6-20</sub>)арил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, незамещенным (C<sub>3-12</sub>)циклоалкилом, незамещенным (C<sub>3-12</sub>)циклоалкил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, незамещенным (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенилом, амино, гетероариллом, гетероарил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, гетероциклическим кольцом или гетероциклил(C<sub>1-8</sub>)алкилом или любые два из R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> могут быть соединены с образованием насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать гетероатомы, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O, S и NR<sup>x</sup>, где R<sup>x</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил;

"гетероарил" относится к 5-14-членному ароматическому кольцу, имеющему один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S; и

"гетероциклил" относится к 3-15-членному неароматическому кольцу, имеющему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S.

28. Способ по п.27, дополнительно включающий превращение указанного РІЗК ингибитора в его фармацевтически приемлемую соль.

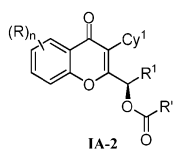
29. Способ инвертирования соединения формулы (IA) с получением соединения формулы (IB)



где R, R<sup>1</sup>, Cy<sup>1</sup> и n являются такими, как определено в п.1;

при этом указанный способ включает:

(а) осуществление взаимодействия соединения формулы (IA) с R'-COOH (где R' выбран из замещенного или незамещенного (C<sub>1-8</sub>)алкила или замещенного или незамещенного (C<sub>6-20</sub>)арила) с получением соединения формулы IA-2



и

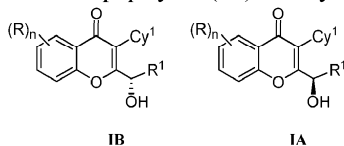
(b) осуществление взаимодействия соединения формулы (IA-2) с подходящим основанием в полярном растворителе с получением соединения формулы (IB);

причем термин "замещенный" относится к замещению одной или более комбинаций из следующих заместителей, которые могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из гидроксигруппы, галогена, карбоксила, циано, нитро, оксо (=O), тио (=S), (C<sub>1-8</sub>)алкила, (C<sub>1-8</sub>)алкокси, (C<sub>2-10</sub>)алкенила, (C<sub>2-12</sub>)алкинила, (C<sub>6-20</sub>)арила, (C<sub>6-20</sub>)арил(C<sub>1-8</sub>)алкила, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкила, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкил(C<sub>1-8</sub>)алкила, (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенила, (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенил(C<sub>1-8</sub>)алкила, гетероарила, гетероарил(C<sub>1-8</sub>)алкила, гетероциклического кольца, гетероциклил(C<sub>1-8</sub>)алкила, гуанидина, -COOR<sup>x</sup>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(S)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -C(O)ONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -NR<sup>x</sup>CONR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SOR<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -(=N-N(R<sup>x</sup>)R<sup>y</sup>), -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -SONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>OC(O)R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup> и -ONO<sub>2</sub>, где (i) R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> в каждой из вышеперечисленных групп могут быть водородом, (C<sub>1-8</sub>)алкилом, (C<sub>1-8</sub>)алкокси, (C<sub>2-10</sub>)алкенилом, (C<sub>2-12</sub>)алкинилом, (C<sub>6-20</sub>)арилом, (C<sub>6-20</sub>)арил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, незамещенным (C<sub>3-12</sub>)циклоалкилом, незамещенным (C<sub>3-12</sub>)циклоалкил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, незамещенным (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенилом, амина, гетероарилом, гетероарил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, гетероциклическим кольцом или гетероциклил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, или любые два из R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> могут быть соединены с образованием насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать гетероатомы, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O, S и NR<sup>x</sup>, где R<sup>x</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил;

"гетероарил" относится к 5-14-членному ароматическому кольцу, имеющему один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S; и

"гетероциклил" относится к 3-15-членному неароматическому кольцу, имеющему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S.

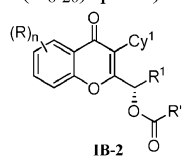
30. Способ инвертирования соединения формулы (IB) с получением соединения формулы (IA)



где R, R<sup>1</sup>, Cy<sup>1</sup> и n являются такими, как определено в п.1;

при этом указанный способ включает:

(а) осуществление взаимодействия соединения формулы (IB) с R'-COOH (где R' выбран из замещенного или незамещенного (C<sub>1-8</sub>)алкила или (C<sub>6-20</sub>)арила) с получением соединения формулы IB-2



и

(b) осуществление взаимодействия соединения формулы (IB-2) с подходящим основанием в полярном растворителе с получением соединения формулы (IA);

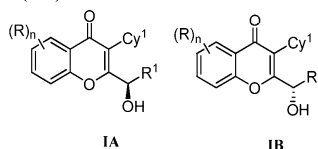
причем термин "замещенный" относится к замещению одной или более комбинаций из следующих заместителей, которые могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из гидроксидов, галогенов, карбоксилатов, циано, нитро, оксо (=O), тио (=S), (C<sub>1-8</sub>)алкила, (C<sub>1-8</sub>)алкокси, (C<sub>2-10</sub>)алкенила, (C<sub>2-12</sub>)алкинила, (C<sub>6-20</sub>)арила, (C<sub>6-20</sub>)арил(C<sub>1-8</sub>)алкила, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкила, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкил(C<sub>1-8</sub>)алкила, (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенила, (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенил(C<sub>1-8</sub>)алкила, гетероарила, гетероарил(C<sub>1-8</sub>)алкила, гетероциклического кольца, гетероциклил(C<sub>1-8</sub>)алкила, гуанидина, -COOR<sup>x</sup>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(S)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -C(O)ONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -NR<sup>x</sup>CONR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SOR<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -(=N-N(R<sup>x</sup>)R<sup>y</sup>), -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -SONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>OC(O)R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup> и -ONO<sub>2</sub>, где (i) R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> в каждой из вышеперечисленных групп могут быть водородом, (C<sub>1-8</sub>)алкилом, (C<sub>1-8</sub>)алкокси, (C<sub>2-10</sub>)алкенилом, (C<sub>2-12</sub>)алкинилом, (C<sub>6-20</sub>)арилем, (C<sub>6-20</sub>)арил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, незамещенным (C<sub>3-12</sub>)циклоалкилом, незамещенным (C<sub>3-12</sub>)циклоалкил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, незамещенным (C<sub>3-8</sub>)циклоалкенилом, аминокетом, гетероарилем, гетероарил(C<sub>1-8</sub>)алкилом, гетероциклическим кольцом или гетероциклил(C<sub>1-8</sub>)алкилом или любые два из R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> могут быть соединены с образованием насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать гетероатомы, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O, S и NR<sup>x</sup>, где R<sup>x</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил;

"гетероарил" относится к 5-14-членному ароматическому кольцу, имеющему один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S; и

"гетероциклил" относится к 3-15-членному неароматическому кольцу, имеющему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S.

31. Способ по любому из пп.29 и 30, отличающийся тем, что R<sup>1</sup> представляет собой 4-хлорфенил.

32. Соединение формулы (IA) или (IB)



или его соль,

где

в каждом случае R независимо выбран из гидроксидов, галогенов, замещенного или незамещенного (C<sub>1-8</sub>)алкила или замещенного или незамещенного (C<sub>1-8</sub>)алкокси;

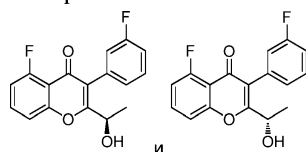
R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил;

Su<sup>1</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном; и

n представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2;

причем термин "замещенный" относится к замещению одной или более комбинаций из следующих заместителей, которые могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из гидроксидов и галогенов;

при этом указанные соединения не выбраны из

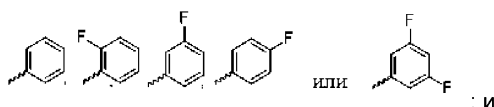


или их солей.

33. Соединение по п.32, отличающееся тем, что R представляет собой (C<sub>1-6</sub>)алкил или галоген и n равен 1.

34. Соединение по любому из пп.32 и 33, отличающееся тем, что R представляет собой хлор, фтор или метил;

Su<sup>1</sup> выбран из



R<sup>1</sup> представляет собой метил или этил.

35. Соединение по п.32, отличающееся тем, что соединение формулы (IA) или (IB) имеет энантиомерный избыток по меньшей мере 75, 90, 95, 97 или 98%.

36. Соединение, выбранное из:

(R)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-гидроксиэтил)-4H-хромен-4-она;

(R)-2-(1-гидроксиэтил)-5-метил-3-фенил-4Н-хромен-4-она;  
(R)-6-фтор-2-(1-гидроксиэтил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;  
(R)-2-(1-гидроксиэтил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;  
(R)-3-(3-фторфенил)-2-(1-гидроксипропил)-4Н-хромен-4-она;  
(R)-3-(3-фторфенил)-2-(1-гидроксиэтил)-4Н-хромен-4-она;  
(S)-3-(3-фторфенил)-2-(1-гидроксиэтил)-4Н-хромен-4-она;  
и их солей.

