



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120248** (13) **C2**  
(51) МПК (2019.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**C07D 475/00**

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<p>(21) Номер заявки: <b>а 2015 08512</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>14.03.2014</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>11.11.2019</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>14305361.9, 61/793,113</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>13.03.2014, 15.03.2013</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>EP, US</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>10.02.2016, Бюл.№ 3</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>11.11.2019, Бюл.№ 21</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/US2014/029270, 14.03.2014</b></p> <p>(72) Винахідник(и): <b>Д'Агостіно Лаура Акулліан (US), Сжін Роберт Тжін Тхам (US), Ніу Декіанг (US), МакДоналд Джозеф Джон (US), Чжу Чженьдон (US), Лю Хайбо (US), Маздіасні Ормоз (US), Петтер Расселл К. (US), Сінгх Джасвіндер (US), Барраг Матьє (US), Гросс Александр (US), Мунсон Марк (US), Харві Даррен (US), Сколте Ендрю (US), Маніар Сахін (US)</b></p>	<p>(73) Власник(и): <b>СЕЛДЖЕН КАР ЛЛС,</b> AON House, 30 Woodbourne Avenue, Pembroke, HM 08, Bermuda (BM), <b>САНОФІ,</b> 54 rue La Boétie, F-75008 Paris, France (FR)</p> <p>(74) Представник: <b>Кістерський Тимофій Арсенійович,</b> <b>реєстр. №457</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2005/0009849 A1, 13.01.2015 US 2010/0185419 A1, 22.07.2010 US 2004/0087600 A1, 06.05.2004 US 5952342 A, 14.09.1999 US 2012/0258967 A1, 11.10.2012 US 2010/0105667 A1, 29.04.2010 US 5952333 A, 14.09.1999 US 2011/0117073 A1, 19.05.2011 US2010/0048552 A1, 25.02.2010 US 2011/0224432 A1, 15.09.2011 WO 2012/138975 A1, 11.10.2012 WO 02/076985 A1, 03.10.2002 WO 2010/080712 A2, 15.07.2010 WO 2004/011465 A1, 05.02.2004 WO 98/33798 A2, 06.08.1998 US 2004/204427 A1, 14.10.2004 ZHOU ET AL., "A Structure-guided Approach to Creating Covalent FGFR Inhibitors", CHEM BIOL (2010), vol. 17, pages 1-23, XP026984442 HO H. K. ET AL., "Developing FGFR4 Inhibitors As Potential Anti-Cancer Agents Via In Silico Design, Supported by In Vitro and Cell-Based Testing", CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY: THE NEW INTERNATIONAL JOURNAL FOR TIMELY IN-DEPTH REVIEWS IN MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM, NL (20130305), vol. 20, ISSN 0929-8673, pages 1203-1217, XP009191549 [A] 1-17 * compounds V2-153 *</p>
---	---

**(54) ГЕТЕРОАРИЛЬНІ СПОЛУКИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ****(57) Реферат:**

В даному винаході запропоновані сполуки, придатні для застосування як інгібіторів протеїнінази, їх фармацевтично придатні композиції та способи їх застосування.

**UA 120248 C2**



Перехресне посилання на споріднені заявки

[0001] Дана заявка претендує на пріоритет на основі попередньої заявки на патент США № 61/793113, поданої 15 березня 2013, і заявки на європейський патент № EP14305361, поданої 13 березня 2014, вміст кожної з яких включений до даної заявки у повному обсязі за допомогою посилання.

Область техніки

[0002] Даний винахід відноситься до сполук, що підходять для застосування в якості інгібіторів протеїнкіназ. В даному винаході також запропоновані фармацевтично придатні композиції, що містять сполуки згідно з даним винаходом, і способи застосування зазначених композицій для лікування різних розладів.

Рівень техніки

[0003] Пошуку нових терапевтичних агентів в останні часи суттєво сприяло більш ґрунтовне розуміння структури ферментів і інших біомолекул, пов'язаних із захворюваннями. Одним із класів ферментів, які є об'єктом загальних досліджень, є протеїнкінази.

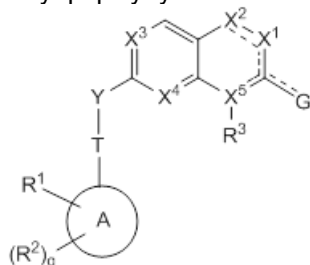
[0004] Протеїнкінази являють собою велику групу структурно споріднених ферментів, які відповідають за керування різними процесами переносу сигналів в клітинах. На основі збереження структури і каталітичної функції вважають, що протеїнкінази виникли від загального предкового гена. Майже всі кінази містять схожий каталітичний домен із 250-300 амінокислотами. Кінази можуть бути класифіковані на сімейства за субстратами, які вони фосфорилують (наприклад, протеїн-тирозин, протеїн-серин/треонін, ліпіди тощо).

[0005] Загалом, протеїнкінази опосередковують внутрішньоклітинні сигнальні шляхи за рахунок впливу на перенос фосфору від трифосфату нуклеозиду до білкового акцептора, який задіяний в сигнальному шляху. Проходження зазначеного фосфорилування діє як молекулярний вимикач, який може модулювати або регулювати біологічну функцію білкової мішені. Зазначене фосфорилування в кінцевому рахунку запускається у відповідь на ряд позаклітинних і інших стимулів. Приклади зазначених стимулів включають стресові сигнали, отримані з оточуючого середовища, і хімічні стресові сигнали (наприклад, осмотичний шок, тепловий шок, ультрафіолетове випромінювання, бактеріальний ендотоксин і  $H_2O_2$ ), цитокіни (наприклад, інтерлейкін-1 (IL-1) і фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ )) і фактори росту (наприклад, гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (ГМ-КСФ) і фактор росту фібробластів (FGF)). Позаклітинний стимул може чинити вплив на один або більше клітинних відповідей, пов'язаних з ростом, міграцією, диференціюванням клітин, секрецією гормонів, активацією факторів транскрипції, скороченням м'язів, метаболізмом глюкози, контролем синтезу білків і регуляцією клітинного циклу.

[0006] Багато захворювань пов'язані з патологічними клітинними реакціями, що викликані процесами, опосередкованими протеїнкіназами, як описано вище. Зазначені захворювання включають, але не обмежуються ними, аутоімунні захворювання, запальні захворювання, захворювання кісток, метаболічні захворювання, неврологічні та нейродегенеративні захворювання, рак, серцево-судинні захворювання, алергії й астму, хворобу Альцгеймера та гормональні захворювання. Відповідно, існує потреба в знаходженні інгібіторів протеїнкіназ, придатних для застосування в якості терапевтичних агентів.

Короткий опис винаходу

[0007] Було встановлено, що сполуки згідно з даним винаходом і їх фармацевтично придатні композиції є ефективними в якості інгібіторів однієї або більше протеїнкіназ. Такі сполуки мають спільну формулу I:



або являють собою фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки, де кожне з кілець A,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ , G, Y, T і q є таким, як визначено і описано у варіантах реалізації згідно з даною заявкою. У деяких варіантах реалізації  $R^1$  являє собою активну групу.

[0008] Сполуки згідно з даним винаходом і їх фармацевтично придатні композиції підходять для застосування для лікування різних захворювань, розладів або станів, пов'язаних з патологічними клітинними реакціями, що викликані процесами, опосередкованими

протеїніназами. Такі захворювання, розлади або стани включають захворювання, розлади або стани, що описані в даній заявці.

[0009] Сполуки, запропоновані в даному винаході, також підходять для застосування для вивчення кіназ у біологічних і патологічних явищах; для вивчення внутрішньоклітинних шляхів передачі сигналів, опосередкованих такими кіназами; і для порівняльної оцінки нових інгібіторів кіназ.

Короткий опис креслень

[0010] Фігура 1: Зміна маси FGFR4 під дією I-1.

[0011] Фігура 2: Дані, які показують, що сполука I-69 має довгострокову дію (PDA) відносно сигнальної системи рFGFR4 в клітинах MDA-MB-453 відповідно до швидкості повторного синтезу FGFR4.

[0012] Фігура 3: Дані, які показують, що сполука I-1 має PDA відносно сигнальної системи рFGFR4 в клітинах MDA-MB-453 відповідно до швидкості повторного синтезу FGFR4, тоді як, її нековалентний оборотний аналог I-234 не має PDA.

[0013] Фігура 4: Амінокислотна послідовність FGFR4 (SEQ ID NO. 1).

Докладний опис деяких варіантів реалізації

1. Загальний опис сполук згідно з даним винаходом

[0014] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропоновані необоротні інгібітори FGFR4. У деяких варіантах реалізації такі сполуки включають сполуки формул, описаних в даній заявці, або їх фармацевтично придатні солі, де кожна зі змінних є такою, як визначено й описано в даній заявці.

2. Сполуки та визначення

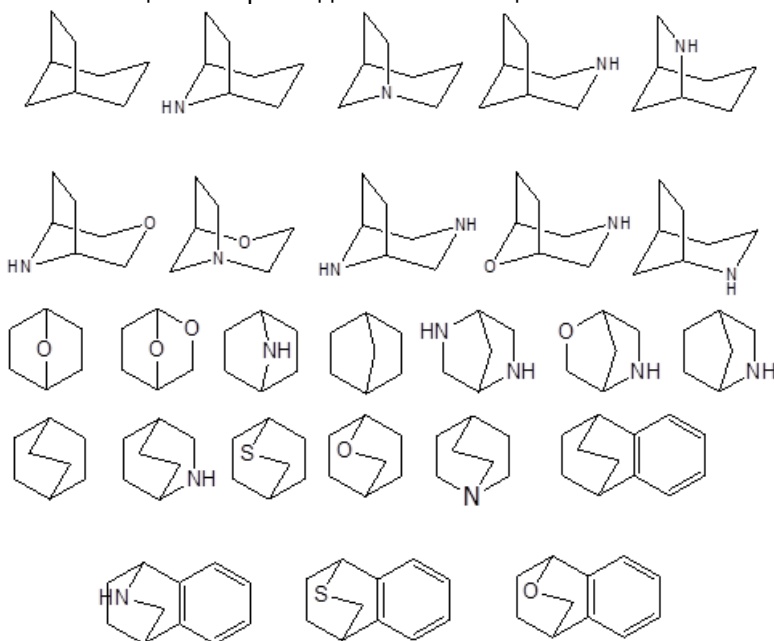
[0015] Сполуки згідно з даним винаходом включають сполуки, що описані вище та додатково проілюстровані класами, підкласами і видами, наведеними в даній заявці. Згідно з даною заявкою варто використовувати наступні визначення, якщо не зазначено інше. Для завдань даного винаходу хімічні елементи визначені відповідно до Періодичної таблиці елементів у версії CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75<sup>th</sup> Ed. Крім того, загальні принципи органічної хімії описані в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, і "March's Advanced Organic Chemistry", 5<sup>th</sup> Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, вміст яких включений в дану заявку у всій повноті за допомогою посилання.

[0016] Термін "аліфатичний" або "аліфатична група", що застосовується в даній заявці, означає лінійний (тобто нерозгалужений) або розгалужений, заміщений або незаміщений вуглеводневий ланцюг, який є повністю насиченим або містить одну або більше ненасичених ланок, або моноциклічний вуглеводень або біциклічний вуглеводень, який є повністю насиченим або містить одну або більше ненасичених ланок, але не являється ароматичним (і також в даній заявці називається "карбоциклом", "циклоаліфатичним" або "циклоалкілом"), який має одне місце приєднання до решти частини молекули. Якщо не зазначено інше, аліфатичні групи містять 1-6 аліфатичних атомів вуглецю. У деяких варіантах реалізації аліфатичні групи містять 1-5 аліфатичних атомів вуглецю. В інших варіантах реалізації аліфатичні групи містять 1-4 аліфатичних атома вуглецю. В інших варіантах реалізації аліфатичні групи містять 1-3 аліфатичних атома вуглецю, і в інших варіантах реалізації аліфатичні групи містять 1-2 аліфатичних атома вуглецю. У деяких варіантах реалізації "циклоаліфатичний" (або "карбоцикл" або "циклоалкіл") відноситься до моноциклічного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> вуглеводню, який є повністю насиченим або містить одну або більше ненасичених ланок, але не являється ароматичним, і має одне місце приєднання до решти частини молекули. Прикладами аліфатичних груп є лінійні або розгалужені, насичені або ненасичені алкільні, алкенільні, алкінільні групи та їх гібриди, такі як (циклоалкіл)алкіл, (циклоалкеніл)алкіл або (циклоалкіл)алкеніл.

[0017] Термін "місткова біциклічна", що застосовується в даній заявці, відноситься до будь-якої біциклічної кільцевої системи, тобто до карбоциклічної або гетероциклічної, насиченої або частково ненасиченої, що містить щонайменше один містковий зв'язок. Згідно з визначенням ІЮПАК "містковий зв'язок" являє собою нерозгалужений ланцюг атомів, або атом або валентний зв'язок, що поєднує дві групи на кінцях місткового зв'язку, де "група на кінці місткового зв'язку" являє собою будь-який скелетний атом кільцевої системи, який пов'язаний з трьома або більше скелетними атомами (за винятком атомів водню). У деяких варіантах реалізації місткова біциклічна група містить 7-12 кільцевих атомів і 0-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню та сірки. Такі місткові біциклічні групи добре відомі в даній області техніки і включають групи, зазначені нижче, де кожна з груп приєднана до решти частини молекули за будь-яким заміщуванням атомом вуглецю або азоту. Якщо не зазначено інше, місткова біциклічна група можливо заміщена одним або більше замісниками, вказаними для аліфатичних груп. Додатково



або альтернативно будь-який із заміщуваних атомів азоту місткової біциклічної групи являється можливо заміщеним. Приклади місткових біциклів включають:



5 [0018] Термін "нижчий алкіл" відноситься до  $C_{1-4}$  лінійної або розгалуженої алкільної групи. Прикладами нижчих алкільних груп є метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл і трет-бутіл.

[0019] Термін "нижчий галогеналкіл" відноситься до  $C_{1-4}$  лінійної або розгалуженої алкільної групи, заміщеної одним або більше атомами галогенів.

10 [0020] Термін "гетероатом" означає один або більше з кисня, сірки, азоту або фосфору (включаючи будь-які окиснені форми азоту, сірки або фосфору; четвертинну форму будь-якої азотистої основи або заміщуваний азот гетероциклічного кільця, наприклад N (як в 3,4-дигідро-2H-піролілі), NH (як у піролідинілі) або  $NR^+$  (як в N-заміщеному піролідинілі)).

15 [0021] Термін "ненасичений", що застосовується в даній заявці, означає, що фрагмент містить одну або більше ненасичених ланок.

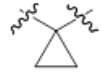
[0022] Термін "бівалентний  $C_{1-8}$  (або  $C_{1-6}$ ) насичений або ненасичений, лінійний або розгалужений, вуглеводневий ланцюг", що застосовується в даній заявці, відноситься до бівалентного алкіленового, алкеніленового й алкініленового ланцюгів, які є лінійними або розгалуженими, як визначено в даній заявці.

20 [0023] Термін "алкілен" відноситься до бівалентної алкільної групи. "Алкіленовий ланцюг" являє собою поліметиленову групу, тобто  $-(CH_2)_n-$ , в якій n являє собою додатне ціле число, переважно від 1 до 6, від 1 до 4, від 1 до 3, від 1 до 2 або від 2 до 3. Заміщений алкіленовий ланцюг являє собою поліметиленову групу, в якій один або більше метиленових атомів водню замінені на замісники. Придатні замісники включають замісники, що описані нижче для заміщеної аліфатичної групи.

25 [0024] Термін "алкенілен" відноситься до бівалентної алкенільної групи. Заміщений алкеніленовий ланцюг являє собою поліметиленову групу, що містить щонайменше один подвійний зв'язок і в якій один або більше атомів водню замінені на замісники. Придатні замісники включають замісники, що описані нижче для заміщеної аліфатичної групи.

30 [0025] Термін "циклопропіленіл", що застосовується в даній заявці, відноситься до

бівалентної циклопропільної групи наступної структури:



[0026] Термін "галоген" означає F, Cl, Br або I.

35 [0027] Термін "арил", що використовується окремо або в якості частини більшого фрагмента в "аралкілі", "аралкокси" або "арилоксіалкілі", відноситься до моноциклічних і біциклічних кільцевих систем, що містять від п'яти до чотирнадцяти кільцевих атомів, де щонайменше одне з кілець в системі є ароматичним, і де кожне з кілець в системі містить від трьох до семи кільцевих атомів. Термін "арил" використовують взаємозамінно з терміном "арильне кільце". У деяких варіантах реалізації даного винаходу "арил" відноситься до ароматичної кільцевої системи. Прикладами арильних груп являються феніл, біфеніл, нафтил, антрацил і т.п., які

40 можливо містять один або більше замісників. Також в об'єм терміну "арил", що застосовується в

даній заявці, входять групи, в яких ароматичне кільце конденсоване з одним або більше неароматичними кільцями, такі як інданіл, фталімідил, нафтимідил, фенантридиніл або тетрагідронафтил і т.п.

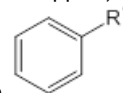
[0028] Терміни "гетероарил" і "гетероар-", що використовуються окремо або в якості частин більшого фрагмента, наприклад "гетероаралкіл" або "гетероаралкокси", відносяться до груп, що містять від 5 до 10 кільцевих атомів, переважно 5, 6 або 9 кільцевих атомів; що містять 6, 10 або 14  $\pi$ -електронів, розподілених в циклічній системі; і містять, окрім атомів вуглецю, від одного до п'яти гетероатомів. Термін "гетероатом" відноситься до азоту, кисню або сірки і включає будь-які окиснені форми азоту або сірки і будь-які четвертинні форми азотистих основ. Гетероарильні групи включають, без обмежень, тієніл, фураніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, індолізиніл, пуриніл, нафтиридиніл і птеридиніл. Терміни "гетероарил" і "гетероар-", що застосовуються в даній заявці, також включають групи, в яких гетероароматичне кільце конденсоване з одним або більше арильними, циклоаліфатичними або гетероциклічними кільцями, в яких радикал або місце приєднання знаходиться в гетероароматичному кільці. Необмежуючі приклади включають індоліл, ізоіндоліл, бензотієніл, бензофураніл, дибензофураніл, індазоліл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, хіноліл, ізохіноліл, циноліл, фталазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, 4Н-хінолізиніл, карбазоліл, акридиніл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл і піридо[2,3-  
b]-1,4-оксазин-3(4Н)-он. Гетероарильна група може бути моно- або біциклічною. Термін "гетероарил" використовують взаємозамінно з термінами "гетероарильне кільце", "гетероарильна група" або "гетероароматичний", будь-який з яких включає кільця, які є можливо заміщеними. Термін "гетероаралкіл" відноситься до алкільної групи, заміщеної гетероарилом, де алкільний і гетероарильний фрагменти незалежно є можливо заміщеними.

[0029] Терміни "гетероцикл", "гетероцикліл", "гетероциклічний радикал" і "гетероциклічне кільце", використовуються в даній заявці взаємозамінно та відносяться до стабільного 5–7-членного моноциклічного або 7–10-членного біциклічного фрагменту, який є насиченим або частково ненасиченим і містить, окрім атомів вуглецю, один або більше, переважно від одного до чотирьох, гетероатомів, визначених вище. В контексті кільцевих атомів гетероциклу термін "азот" включає заміщений азот. Наприклад, в насиченому або частково ненасиченому кільці, що містить 0–3 гетероатомів, вибраних із кисня, сірки або азоту, азот являє собою N (як в 3,4-дигідро-2Н-піроліл), NH (як у піролідинілі) або +NR (як в N-заміщеному піролідинілі).

[0030] Гетероциклічне кільце може бути приєднано до своєї бічної групи за будь-яким із гетероатомів або атомів вуглецю, які забезпечують отримання стабільної структури, і будь-який з кільцевих атомів може бути можливо заміщеним. Приклади таких насичених або частково ненасичених гетероциклічних радикалів включають, без обмежень, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофеніл, піролідиніл, піперидиніл, піролініл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, декагідрохінолініл, оксазолідиніл, піперазиніл, діоксаніл, діоксоланіл, діазепініл, оксазепініл, тіазепініл, морфолініл і хінуклідиніл. Терміни "гетероцикл", "гетероцикліл", "гетероциклічне кільце", "гетероциклічна група", "гетероциклічний фрагмент" і "гетероциклічний радикал" використовуються в даній заявці взаємозамінно та також включають групи, в яких гетероциклічне кільце конденсоване з одним або більше арильними, гетероарильними або циклоаліфатичними кільцями, такі як індолініл, 3Н-індоліл, хроманіл, фенантридиніл або тетрагідрохінолініл, в яких радикал або місце приєднання знаходиться в гетероциклічному кільці. Гетероциклічна група може бути моно- або біциклічною. Термін "гетероцикліалкіл" відноситься до алкільної групи, заміщеної гетероциклілом, де алкільний і гетероциклічний фрагменти незалежно є можливо заміщеними.

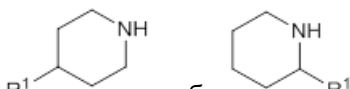
[0031] Термін "частково ненасичений", що застосовується в даній заявці, відноситься до кільцевого фрагменту, який містить щонайменше один подвійний або потрійний зв'язок. Термін "частково ненасичений" охоплює кільця, що мають декілька ділянок ненасиченості, але не включає арильні або гетероарильні фрагменти, що визначені в даній заявці.

[0032] Як описано в даній заявці, деякі сполуки згідно з даним винаходом містять "частково заміщені" фрагменти. В цілому, термін "заміщений", незалежно від наявності попереднього терміна "можливо", означає, що один або більше атомів водню зазначеного фрагмента замінені на підходящий замісник. "Заміщений" застосовують до одного або більше атомів водню, які



явно або неявно представлені в структурі (наприклад, відноситься щонайменше до

; і



відноситься щонайменше до  $R^1$ , або  $R^1$ ). Якщо не зазначено інше, "можливо заміщена" група містить підходящий замісник в кожному заміщуваному положенні групи, і якщо більше одного положення в зазначеній структурі заміщено більше, ніж одним замісником, вибраним із зазначеної групи, замісники у кожному положенні можуть бути однаковими або різними. Комбінації замісників, що передбачені даним винаходом, є переважними, оскільки призводять до отримання стабільних або хімічно допустимих сполук. Термін "стабільний", що застосовується в даній заявці, відноситься до сполук, які по суті не змінюються під впливом умов, які необхідні для їх отримання, детектування і, у деяких варіантах реалізації, їх виділення, очищення та застосування для однієї або більше цілей, описаних в даній заявці.

[0033] Придатні одновалентні замісники для заміщуваних атомів вуглецю "можливо заміщеної" групи незалежно являють собою галоген;  $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ ;  $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ;  $-O(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}Ph$ , який можливо заміщений  $R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ , який можливо заміщений  $R^\circ$ ;  $-CH=CHPh$ , який можливо заміщений  $R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -піридил, який можливо заміщений  $R^\circ$ ;  $-NO_2$ ;  $-CN$ ;  $-N_3$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ ;  $-C(S)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ ;  $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ;  $SC(S)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ ;  $-C(S)NR^\circ_2$ ;  $-C(S)SR^\circ$ ;  $-SC(S)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ ;  $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ;  $-C(O)C(O)R^\circ$ ;  $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ;  $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ ;  $-S(O)_2NR^\circ_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ ;  $-N(OR^\circ)R^\circ$ ;  $-C(NH)NR^\circ_2$ ;  $-P(O)_2R^\circ$ ;  $-P(O)R^\circ_2$ ;  $-OP(O)R^\circ_2$ ;  $-OP(O)(OR^\circ)_2$ ;  $SiR^\circ_3$ ;  $-(C_{1-4}$  лінійний або розгалужений алкілен) $O-N(R^\circ)_2$ ; або  $-(C_{1-4}$  лінійний або розгалужений алкілен) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ , де кожний з  $R^\circ$  можливо заміщений, як описано нижче, і незалежно являє собою водень,  $C_{1-6}$  аліфатичну групу,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ ,  $-CH_2$ - (5-6-членне гетероарильне кільце) або 5–6-членне насичене, частково ненасичене або арильне кільце, що містить 0–4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, або, незалежно від вищезазначеного визначення, два незалежних  $R^\circ$  разом із проміжним(и) атомом(ами) утворюють 3–12-членне насичене, частково ненасичене або арильне моно- або біциклічне кільце, що містить 0–4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, які можливо заміщені, як визначено нижче.

[0034] Придатні одновалентні замісники для  $R^\circ$  (або кільця, утвореного двома незалежними  $R^\circ$  разом із проміжними атомами) незалежно являють собою галоген,  $-(CH_2)_{0-2}R^*$ ,  $-(\text{галоген}R^*)$ ,  $-(CH_2)_{0-2}OH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}OR^*$ ,  $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^*)_2$ ;  $-O(\text{галоген}R^*)$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^*$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^*$ ,  $-(CH_2)_{0-2}SR^*$ ,  $-(CH_2)_{0-2}SH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NHR^*$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NR^*_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SiR^*_3$ ,  $-OSiR^*_3$ ,  $-C(O)SR^*$ ,  $-(C_{1-4}$  лінійний або розгалужений алкілен) $C(O)OR^*$  або  $-SSR^*$ , де кожний з  $R^*$  являється незаміщеним або, при наявності попереднього терміна "галоген", заміщений лише одним або більше галогенами і незалежно вибраний з  $C_{1-4}$  аліфатичної групи,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$  або 5–6-членного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця, що містить 0–4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки. Придатні бівалентні замісники для насиченого атома вуглецю в  $R^\circ$  включають  $=O$  і  $=S$ .

[0035] Придатні бівалентні замісники для насиченого атома вуглецю "можливо заміщеної" групи включають наступні:  $=O$ ,  $=S$ ,  $=NNR^*_2$ ,  $=NNHC(O)R^*$ ,  $=NNHC(O)OR^*$ ,  $=NNHS(O)_2R^*$ ,  $=NR^*$ ,  $=NOR^*$ ,  $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$  або  $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$ , де кожний з  $R^*$  незалежно вибраний з водню,  $C_{1-6}$  аліфатичної групи, яка заміщена, як визначено нижче, або незаміщеного 5–6-членного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця, що містить 0–4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки. Придатні бівалентні замісники, які зв'язуються з сусідніми заміщуваними атомами вуглецю, "можливо заміщеної" групи, включають:  $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$ , де кожний з  $R^*$  незалежно вибраний з водню,  $C_{1-6}$  аліфатичної групи, яка заміщена, як визначено нижче, або незаміщеного 5–6-членного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця, що містить 0–4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки.

[0036] Придатні замісники для аліфатичної групи в  $R^*$  включають галоген,  $-R^*$ ,  $-(\text{галоген}R^*)$ ,  $-OH$ ,  $-OR^*$ ,  $-O(\text{галоген}R^*)$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^*$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^*$ ,  $-NR^*_2$  або  $-NO_2$ , де кожний з  $R^*$  є незаміщеним або, при наявності попереднього терміна "галоген-", заміщений лише одним або більше галогенами і незалежно являє собою  $C_{1-4}$  аліфатичну групу,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$  або 5–6-членне насичене, частково ненасичене або арильне кільце, що містить 0–4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки.

[0037] Придатні замісники для заміщуваного атома азоту "можливо заміщеної" групи включають  $-R^{\dagger}$ ,  $-NR^{\dagger}_2$ ,  $-C(O)R^{\dagger}$ ,  $-C(O)OR^{\dagger}$ ,  $-C(O)C(O)R^{\dagger}$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$ ,  $-S(O)_2R^{\dagger}$ ,  $-S(O)_2NR^{\dagger}_2$ ,  $-C(S)NR^{\dagger}_2$ ,  $-C(NH)NR^{\dagger}_2$  або  $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$ ; де кожний з  $R^{\dagger}$  незалежно являє собою водень,  $C_{1-6}$  аліфатичну групу, яка можливо заміщена, як визначено нижче, незаміщене  $-OPh$  або незаміщене 5–6-членне насичене, частково ненасичене або арильне кільце, що містить 0–4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, або, незалежно від вищезазначеного визначення, два незалежних  $R^{\dagger}$  разом із проміжним(и) атомом(ами) утворюють незаміщене 3–12-членне насичене, частково ненасичене або арильне моно- або біциклічне кільце, що містить 0–4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки.

[0038] Придатні замісники для аліфатичної групи в  $R^{\dagger}$  незалежно являють собою галоген,  $-R^*$ ,  $-(\text{галоген}R^*)$ ,  $-OH$ ,  $-OR^*$ ,  $-O(\text{галоген}R^*)$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^*$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^*$ ,  $-NR^*_2$  або  $-NO_2$ , де кожний з  $R^*$  являється незаміщеним або, при наявності попереднього терміна "галоген-", заміщений лише одним або більше галогенами і незалежно являє собою  $C_{1-4}$  аліфатичну групу,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$  або 5–6-членне насичене, частково ненасичене або арильне кільце, що містить 0–4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки.

[0039] Термін "фармацевтично прийнятна сіль", що застосовується в даній заявці, відноситься до солей, які в рамках здорового медичного судження підходять для приведення в контакт з тканинами людини та нижчих тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції і т.п., і демонструють розумне співвідношення користь/ризик. Фармацевтично придатні солі добре відомі в даній області техніки. Наприклад, С. М. Берг (S. M. Berge) із співавторами детально описують фармацевтично придатні солі в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19, включеному в дану заявку за допомогою посилання. Фармацевтично придатні солі згідно з даним винаходом включають солі, отримані з підходящих неорганічних і органічних кислот й основ. Прикладами фармацевтично придатних, нетоксичних солей приєднання кислоти є солі аміногрупи, утворені за участю неорганічних кислот, таких як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота та перхлорна кислота, або за участю органічних кислот, таких як оцтова кислота, щавелева кислота, малеїнова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота або маленова кислота, або із застосуванням інших способів, що використовуються в даній області техніки, таких як іонний обмін. Інші фармацевтично придатні солі включають адипат, альгінат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бісульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, форміат, фумарат, глюкогептонат, гліцерофосфат, глюконат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гідройодид, 2-гідроксіетансульфонат, лактобіонат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, олеат, оксалат, пальмітат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, фосфат, півалат, пропіонат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тіоціанат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, валерат і т.п.

[0040] Солі, що отримані з відповідних основ, включають солі лужних металів, лужноземельних металів, амонію та  $N^+(C_{1-4}\text{алкілу})_4$ . Типові солі лужних металів або лужноземельних металів включають солі натрію, літію, калію, кальцію, магнію і т.п. Додаткові фармацевтично придатні солі, коли це доцільно, включають нетоксичні солі на основі катіонів амонію, четвертинного амонію й амінів, утворені з використанням протиіонів, таких як галогенід, гідроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нітрат, сульфонат нижчого алкілу й арилсульфонат.

[0041] Якщо не зазначено інше, структури, що представлені в даній заявці, також включають всі ізомерні (наприклад, енантіомерні, діастереомерні та геометричні (або конформаційні)) форми структур; наприклад, R- і S-конфігурації для кожного з асиметричних центрів, Z- і E-ізомери, утворені подвійними зв'язками, і конформаційні Z- і E-ізомери. Таким чином, індивідуальні стереохімічні ізомери, а також енантіомерні, діастереомерні та геометричні (або конформаційні) суміші представлених сполук включені в об'єм даного винаходу. Якщо не зазначено інше, всі таутомерні форми сполук згідно з даним винаходом включені в об'єм даного винаходу. Крім того, якщо не зазначено інше, структури, що представлені в даній заявці, також включають сполуки, які відрізняються лише наявністю одного або більше ізотопно-збагачених атомів. Наприклад, сполуки, що містять представлені структури, в тому числі з заміною водня на дейтерій або тритій або заміною вуглецю на  $^{13}C$ - або  $^{14}C$ -збагачений вуглець, включені в об'єм даного винаходу. Такі сполуки підходять для застосування, наприклад, в якості аналітичних засобів, в якості зондів у біологічних дослідженнях або в якості терапевтичних агентів згідно з даним винаходом. У деяких варіантах реалізації група  $R^1$  містить один або більше атомів дейтерію.

[0042] Термін "необоротний" або "необоротний інгібітор", що застосовується в даній заявці, відноситься до інгібітора (тобто до сполуки), який здатен по суті необоротно ковалентно

зв'язуватися з цільовою протеїнкіназою. Тобто тоді, як оборотний інгібітор здатен зв'язуватися (але, як правило, не здатен утворювати ковалентний зв'язок) з цільовою протеїнкіназою і, відповідно, може відокремлюватися від цільової протеїнкінази, необоротний інгібітор залишається по суті зв'язаний з цільовою протеїнкіназою після утворення ковалентного зв'язку.

Необоротні інгібітори зазвичай демонструють залежність від часу, в результаті чого ступінь інгібування збільшується із збільшенням часу, протягом якого інгібітор знаходиться в контакті з ферментом. У деяких варіантах реалізації необоротний інгібітор залишається по суті зв'язаний з кіназою після утворення ковалентного зв'язку і залишається зв'язаний протягом періоду часу, який перевищує час життя білка.

[0043] Способи виявлення дії сполуки в якості необоротного інгібітора відомі фахівцям в даній області техніки. Зазначені способи включають, але не обмежуються ними, кінетичний ферментний аналіз профілю інгібування сполуки з використанням протеїнкіназної мішені, застосування мас-спектрометрії білкової мішені, модифікованої у присутності сполуки-інгібітора, експерименти з використанням уривчастого впливу, що включає так називаний "період вимивання", і застосуванням міток, таких як радіомічений інгібітор для підтвердження ковалентної модифікації фермента, а також інші способи, що відомі фахівцям в даній області техніки.

[0044] Фахівці в даній області техніки мають розуміти, що визначені реакційноздатні функціональні групи можуть діяти як "активні групи". Згідно з даним описом термін "активна група" відноситься до функціональної групи, що міститься в сполученні згідно з даним винаходом, де зазначена функціональна група здатна утворювати ковалентний зв'язок із залишком амінокислоти (такої як цистеїн, лізин, гістидин, або з іншими залишками, для яких можлива ковалентна модифікація), що присутній в сполучній кишені білкової мішені, і тим самим необоротним чином інгібувати білок. Варто розуміти, що група -L-Y така, яка визначена й описана в даній заявці, забезпечує зазначені активні групи для ковалентного та необоротного інгібування білка. У визначених випадках замість активних груп застосовують "попередники активних кінцевих груп". Зазначені попередники активних груп перетворюються в активну групу *in vivo* або *in vitro*.

[0045] Термін "інгібітор", що застосовується в даній заявці, означає сполуку, яка зв'язується з і/або інгібує цільову протеїнкіназу з виміряною афінністю. У деяких варіантах реалізації інгібітор має  $IC_{50}$  і/або константу зв'язування менше ніж приблизно 50 мкМ, менше ніж приблизно 1 мкМ, менше ніж приблизно 500 нМ, менше ніж приблизно 100 нМ або менше ніж приблизно 10 нМ.

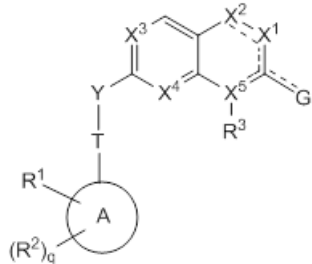
[0046] Терміни "виміряна афінність" та "помітно інгібує", що застосовуються в даній заявці, означають виміряну зміну активності FGFR4 між зразком, що містить сполуку згідно з даним винаходом або композицію зазначених сполук і FGFR4, і еквівалентним зразком, що містить FGFR4 при відсутності зазначеної сполуки або композиції зазначених сполук.

[0047] Даний винахід передбачає лише комбінації замісників і змінних, які забезпечують утворення стабільних сполук. Термін "стабільний", що застосовується в даній заявці, відноситься до сполук, які мають стабільність, достатню для проведення процесу отримання, і які зберігають цілісність протягом періоду часу, достатнього для використання сполук в цілях, описаних в даній заявці (наприклад, терапевтичне або профілактичне введення суб'єкту).

[0048] Перераховування списку хімічних груп у будь-якому з визначень змінних, представлених в даній заявці, включає визначення даних змінних як у вигляді індивідуальних груп, так і у вигляді комбінацій перерахованих груп. Перераховування варіантів реалізації для змінних, представлених в даній заявці, включає дані варіанти реалізації, як у вигляді індивідуальних варіантів реалізації, так і у вигляді комбінацій з будь-якими іншими варіантами реалізації або їх фрагментами.

### 3. Опис прикладів сполук

[0049] Відповідно до одного з аспектів у даному винаході запропонована сполука формули I,



I  
або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

$X^1$  являє собою  $-NR^4$ , N,  $-CR^4R^{4'}$  або  $-CR^4$ ;

$X^2$  являє собою  $-NR^5$ , N,  $-CR^5R^{5'}$  або  $-CR^5$ ;

$X^3$  являє собою N або  $CR^6$ ;

$X^4$  являє собою N або  $CR^7$ ;

5  $X^5$  являє собою N, C або CH; де щонайменше один із  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  або  $X^5$  являє собою N;

G являє собою H, O, OR або N(R)(R);

10 кільце A являє собою можливо заміщену групу, вибрану з фенілу, 3-8-членного насиченого або частково ненасиченого карбоциклічного кільця, 5-6-членного моноциклічного гетероарильного кільця, що містить 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, 4-7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, що містить 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, або 7-10-членного біциклічного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця;

15 кожний з R незалежно являє собою водень або можливо заміщену групу, вибрану з  $C_{1-6}$  аліфатичної групи, фенілу, 3-8-членного насиченого або частково ненасиченого карбоциклічного кільця, 4-7-членного гетероциклічного кільця, що містить 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, або 5-6-членного моноциклічного гетероарильного кільця, що містить 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки; або

20 дві групи R у одного атома азоту разом із атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить 0-2 додаткових гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, або 4-7-членне гетероарильне кільце, що містить 0-4 додаткових гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки;

$R^1$  являє собою активну групу; де  $R^1$  приєднаний до атома, суміжного з атомом, приєднаним до T;

25 кожний з  $R^2$  незалежно являє собою  $-R$ , галоген, -галогеналкіл,  $-OR$ ,  $-SR$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SOR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-C(O)N(R)_2$ ,  $-NRC(O)R$ ,  $-NRC(O)N(R)_2$ ,  $-NRSO_2R$  або  $-N(R)_2$ ;

$R^3$  являє собою водень,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $-W-Cu$  або  $C_{1-6}$  алкіл, де  $C_{1-6}$  алкіл можливо заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену,  $-CN$ , оксо,  $-OR'$  або  $-C(O)O(C_{1-6}$  алкілу);

30 W відсутній або являє собою бівалентний  $C_{1-3}$  алкіленовий ланцюг, можливо заміщений одним або більше  $R''$ , і де одна метиленова ланка у W можливо замінена на  $-O-$ ,  $-S-$  або  $-NR'$ ;

кожний з  $R'$  незалежно являє собою водень або  $C_{1-6}$  алкіл;

кожний з  $R''$  незалежно являє собою галоген або  $C_{1-6}$  алкіл, де  $C_{1-6}$  алкіл можливо заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену,  $-CN$ , оксо або  $-OR'$ ;

35 Су являє собою феніл,  $C_{3-7}$  циклоалкіл або 3-7-членне моноциклічне або 5-10-членне біциклічне насичене, частково ненасичене або гетероарильне кільце, що містить 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де Су можливо заміщений 1-3  $R^x$ ;

кожний з  $R^x$  незалежно являє собою H,  $-CN$ , оксо,  $-NH_2$ ,  $C_{1-6}$  алкіл, галоген,  $-OR'$ ,  $-N(R')_2$ ,  $-NHC(O)(C_{1-6}$  алкіл),  $-C(O)N(R')_2$ ,  $-C(O)O(C_{1-6}$  алкіл),  $-NHSO_2(C_{1-6}$  алкіл) або  $-SO_2N(R')_2$ ; або  $R^3$  відсутній, якщо це заборонено валентністю;

40 кожний з  $R^4$  і  $R^{4'}$  незалежно являє собою водень або можливо заміщену групу, вибрану з  $C_{1-6}$  аліфатичної групи, фенілу, 3-8-членного насиченого або частково ненасиченого карбоциклічного кільця, яке можливо являється містковим, 4-7-членного гетероциклічного кільця, що містить 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, 5-6-членного моноциклічного гетероарильного кільця, що містить 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, або 7-10-членного біциклічного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця, яке можливо є містковим;

45 кожний з  $R^5$  і  $R^{5'}$  незалежно являє собою  $-R$ , галоген,  $-OR$ ,  $-SR$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SOR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-C(O)N(R)_2$ ,  $-NRC(O)R$ ,  $-NRC(O)N(R)_2$ ,  $-NRSO_2R$  або  $-N(R)_2$ ;

Y являє собою O або  $NR^a$ ;

50  $R^a$  являє собою водень або можливо заміщену  $C_{1-6}$  аліфатичну групу;

T являє собою ковалентний зв'язок або бівалентний лінійний або розгалужений, насичений або ненасичений  $C_{1-6}$  вуглеводневий ланцюг, в якому одна або більше метиленових ланок можливо замінені на  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)N(R)-$ ,  $-N(R)C(O)-$ ,  $-N(R)C(O)N(R)-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-SO_2N(R)-$ ,  $-N(R)SO_2-$  або  $-N(R)SO_2N(R)-$ ;

55 q дорівнює 0-6; і

кожний з  $R^6$  і  $R^7$  незалежно являє собою  $-R$ , галоген,  $-OR$ ,  $-SR$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SOR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-C(O)N(R)_2$ ,  $-NRC(O)R$ ,  $-NRC(O)N(R)_2$ ,  $-NRSO_2R$  або  $-N(R)_2$ .

[0050] У деяких варіантах реалізації  $X^1$  являє собою  $-NR^4$ . У деяких варіантах реалізації  $X^1$  являє собою N. У деяких варіантах реалізації  $X^1$  являє собою  $-CR^4R^{4'}$ . У деяких варіантах реалізації  $X^1$  являє собою  $-CR^4$ .

[0051] У деяких варіантах реалізації  $X^2$  являє собою  $-NR^5$ . У деяких варіантах реалізації  $X^2$  являє собою N. У деяких варіантах реалізації  $X^2$  являє собою  $-CR^5R^5$ . У деяких варіантах реалізації  $X^2$  являє собою  $-CR^5$ .

5 [0052] У деяких варіантах реалізації  $X^3$  являє собою N. У деяких варіантах реалізації  $X^3$  являє собою  $CR^6$ .

[0053] У деяких варіантах реалізації  $X^4$  являє собою N. У деяких варіантах реалізації  $X^4$  являє собою  $CR^7$ .

[0054] У деяких варіантах реалізації  $X^5$  являє собою N. У деяких варіантах реалізації  $X^5$  являє собою C. У деяких варіантах реалізації  $X^5$  являє собою CH.

10 [0055] У деяких варіантах реалізації G являє собою H. У деяких варіантах реалізації G являє собою O. У деяких варіантах реалізації G являє собою OR. У деяких варіантах реалізації G являє собою  $N(R)(R)$ .

[0056] У деяких варіантах реалізації G являє собою OMe. У деяких варіантах реалізації G являє собою  $NH_2$ .

15 [0057] У деяких варіантах реалізації Y являє собою O. У деяких варіантах реалізації Y являє собою  $NR^a$ .

[0058] Як визначено вище, кільце A являє собою можливо заміщену групу, вибрану з фенілу, 3-8-членного насиченого або частково ненасиченого карбоциклічного кільця, 5-6-членного моноциклічного гетероарильного кільця, що містить 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, 4-7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, що містить 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, або 7-10-членного біциклічного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця.

[0059] У деяких варіантах реалізації кільце A являє собою можливо заміщену фенільну групу. У деяких варіантах реалізації кільце A являє собою можливо заміщене 3-8-членне насичене або частково ненасичене карбоциклічне кільце. У деяких варіантах реалізації кільце A являє собою можливо заміщене 5-6-членне моноциклічне гетероарильне кільце, що містить 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки. У деяких варіантах реалізації кільце A являє собою можливо заміщене 4-7-членне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки. У деяких варіантах реалізації кільце A являє собою можливо заміщене 7-10-членне біциклічне насичене, частково ненасичене або арильне кільце.

[0060] В різних варіантах реалізації кільце A являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, адамантил, циклооктил, [3.3.0]біциклооктаніл, [4.3.0]біциклононаніл, [4.4.0]біциклодеканіл, [2.2.2]біциклооктаніл, флуореніл, феніл, нафтил, інданіл, тетрагідронафтил, акридиніл, азоциніл, бензімідазоліл, бензофураніл, бензотіофураніл, бензотіофеніл, бензоксазоліл, бензтіазоліл, бензтриазоліл, бензтетразоліл, бензізоксазоліл, бензізотіазоліл, бензімідазолініл, карбазоліл, NH-карбазоліл, карболініл, хроманіл, хроменіл, цинолініл, декагідрохінолініл, 2H,6H-1,5,2-дитіазиніл, дигідрофуоро[2,3-b]тетрагідрофуран, фураніл, фуразаніл, імідазолідиніл, імідазолініл, імідазоліл, 1H-індазоліл, індоленіл, індолініл, індолізиніл, індоліл, 3H-індоліл, ізоіндолініл, ізоіндоленіл, ізобензофураніл, ізохроманіл, ізоіндазоліл, ізоіндолініл, ізоіндоліл, ізохінолініл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, морфолініл, нафтиридиніл, октагідроізохінолініл, оксадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл; 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, оксазолідиніл, оксазоліл, оксазолідиніл, піримідиніл, фенантридиніл, фенантролініл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксатиїніл, феноксазиніл, фталазиніл, піперазиніл, піперидиніл, птеридиніл, пуриніл, піраніл, піразиніл, піразолідиніл, піразолініл, піразоліл, піридазиніл, піридооксазол, піридоімідазол, піридотіазол, піридиніл, піридил, піримідиніл, піролідиніл, піролініл, 2H-піроліл, піроліл, хіназолініл, хінолініл, 4H-хінолізиніл, хіноксалініл, хінуклідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідроізохінолініл, тетрагідрохінолініл, 6H-1,2,5-тіадіазиніл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, тіантренил, тіазоліл, тієніл, тієнотіазоліл, тієнооксазоліл, тієноімідазоліл, тіофеніл, триазиніл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,5-триазоліл, 1,3,4-триазоліл або ксантиєніл.

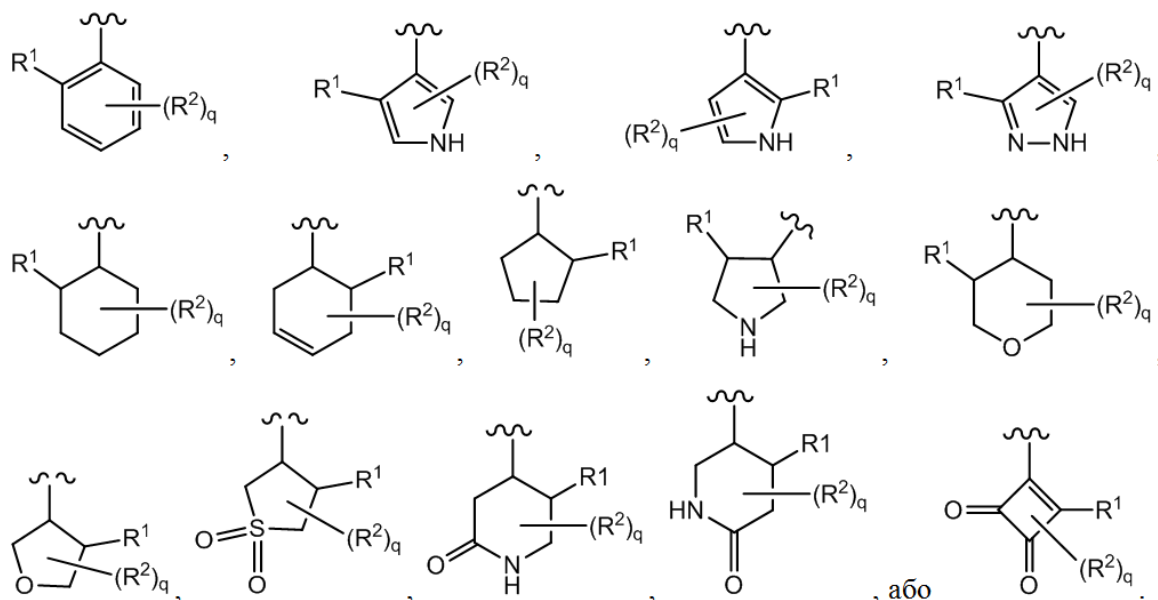
[0061] У деяких варіантах реалізації кільце A являє собою феніл, циклогексил, циклогексеніл, циклопентил, циклобутил, циклопропіл, піридин, піримідин, піразин, піридазин, пірол, піразол, піперидин, піперидинон, піролідін, тетрагідропіран, тетрагідрофуран, тетрагідротіофендіоксид або циклобутендіон.

[0062] У деяких варіантах реалізації кільце A являє собою можливо заміщену групу, вибрану з фенілу, циклогексилу, 7-8-членного насиченого або частково ненасиченого карбоциклічного кільця або 4-7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, що містить 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки.

[0063] У різних варіантах реалізації кільце А являє собою можливо заміщену групу, вибрану з фенілу і циклогексилу.

[0064] У деяких варіантах реалізації кільце А заміщене, як визначено в даній заявці. У деяких варіантах реалізації кільце А заміщене однією, двома або трьома групами  $R^2$ , кожна з яких вибрана незалежно. Приклади замісників для кільця А включають Br, I, Cl, F, Me,  $-CF_3$ ,  $-OMe$ ,  $-OR$ ,  $-N(R)_2$ , піразоліл, тiazоліл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл.

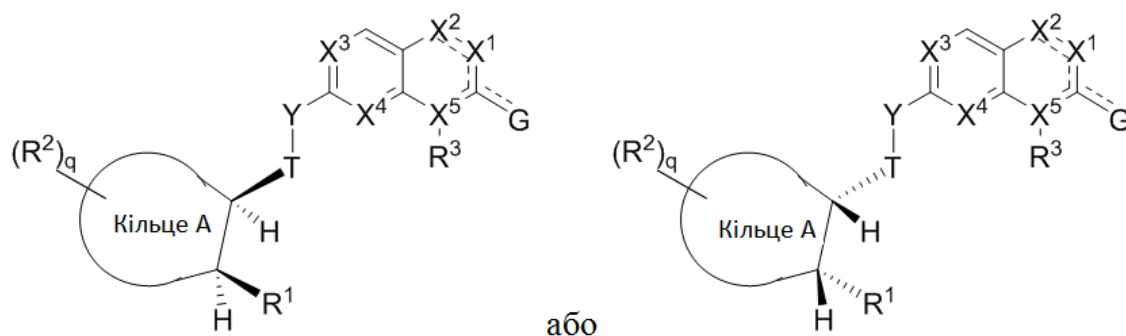
[0065] Приклади груп кільця А представлені нижче:



[0066] У деяких варіантах реалізації кільце А містить один або більше хіральних центрів, які мають конкретну конфігурацію.

[0067] У деяких варіантах реалізації кільце А являє собою 3-8-членне насичене або частково ненасичене карбоциклічне кільце, 4-7-членне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, або 7-10-членне біциклічне насичене або частково ненасичене кільце, де замісники-T-Y- і  $R^1$  кільця А знаходяться в «цис» конфігурації.

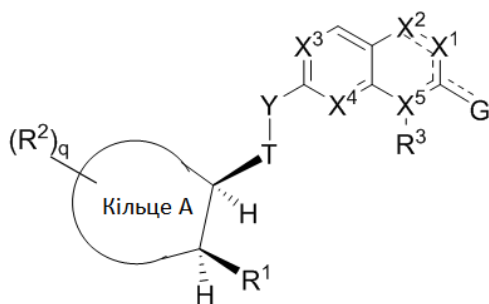
[0068] Фахівцю в області хімії зрозуміло, що в контексті замісників -T-Y- і  $R^1$  кільця А «цис» означає сполуку, що має одну з наступних конфігурацій кільця А:



де кожне з кільця А,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ , G, Y, T і q є таким, як визначено вище й описано у варіантах реалізації, класах і підкласах, представлених в даній заявці, індивідуально або в комбінації.

[0069] У деяких варіантах реалізації кільце сполуки згідно з даним винаходом являє собою сполуку формули I-цис(1):



**I-цис(1)**

або її фармацевтично прийнятну сіль, де кожне з кільця А, R¹, R², R³, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, G, Y, T і q є таким, як визначено вище й описано у варіантах реалізації, класах і підкласах, представлених в даній заявці, індивідуально або в комбінації.

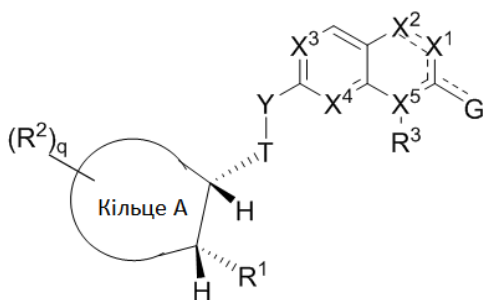
[0070] Наприклад, у деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонована сполука формули I-цис(1), де кільце А являє собою 3-8-членне насичене або частково ненасичене карбоциклічне кільце. У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонована сполука формули I-цис(1), де кільце А являє собою 4-7-членне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки. У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонована сполука формули I-цис(1), де кільце А являє собою можливо заміщене 7-10-членне біциклічне насичене або частково ненасичене кільце.

[0071] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонована сполука формули I-цис(1), де кільце А можливо замещене та вибране з циклогексилу, циклогексенілу, цикlopентилу, циклобутилу, циклопропілу, піперидину, піперидиону, піролідину, тетрагідропірану, тетрагідрофурану, тетрагідротіофендіоксиду або циклобутендіону. У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонована сполука формули I-цис(1), де кільце А являє собою можливо заміщений тетрагідрофуран.

[0072] Приклади сполук формули I-цис(1) включають, наприклад, сполуки I-82, I-92, I-114, I-241, I-186 і т.п.

[0073] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонована сполука формули I-цис(2), де кільце А являє собою будь-яку зі структур, описаних в даній заявці та здатних мати хіральні центри в місцях, зазначених в формулі I-цис(1).

[0074] У деяких варіантах реалізації сполука згідно з даним винаходом являє собою сполуку формули I-цис(2):

**I-цис(2)**

або її фармацевтично прийнятну сіль, де кожне з кільця А, R¹, R², R³, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, G, Y, T і q є таким, як визначено вище й описано у варіантах реалізації, класах і підкласах, представлених в даній заявці, індивідуально або в комбінації.

[0075] Наприклад, у деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонована сполука формули I-цис(2), де кільце А являє собою 3-8-членне насичене або частково ненасичене карбоциклічне кільце. У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонована сполука формули I-цис(2), де кільце А являє собою 4-7-членне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки. У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонована сполука формули I-

чис(2), де кільце А являє собою можливо заміщене 7-10-членне біциклічне насичене або частково ненасичене кільце.

[0076] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонована сполука формули I-цис(2), де кільце А можливо заміщене та вибране з циклогексилу, циклогексенілу, цикlopентилу, циклобутилу, циклопропілу, піперидину, піперидинону, піролідину, тетрагідропірану, тетрагідрофурану, тетрагідротіофендіоксиду або циклобутендіону. У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонована сполука формули I-цис(2), де кільце А являє собою можливо заміщений тетрагідрофуран.

[0077] Приклади сполук формули І-цис(2) включають, наприклад, сполуки І-66, І-93, І-119, І-240, І-185 і т.п.

[0078] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонована сполука формули І-цис(2), де кільце А являє собою будь-яку зі структур, описаних в даній заявці та здатних мати хіральні центри в місцях, зазначених в формулі І-цис(2).

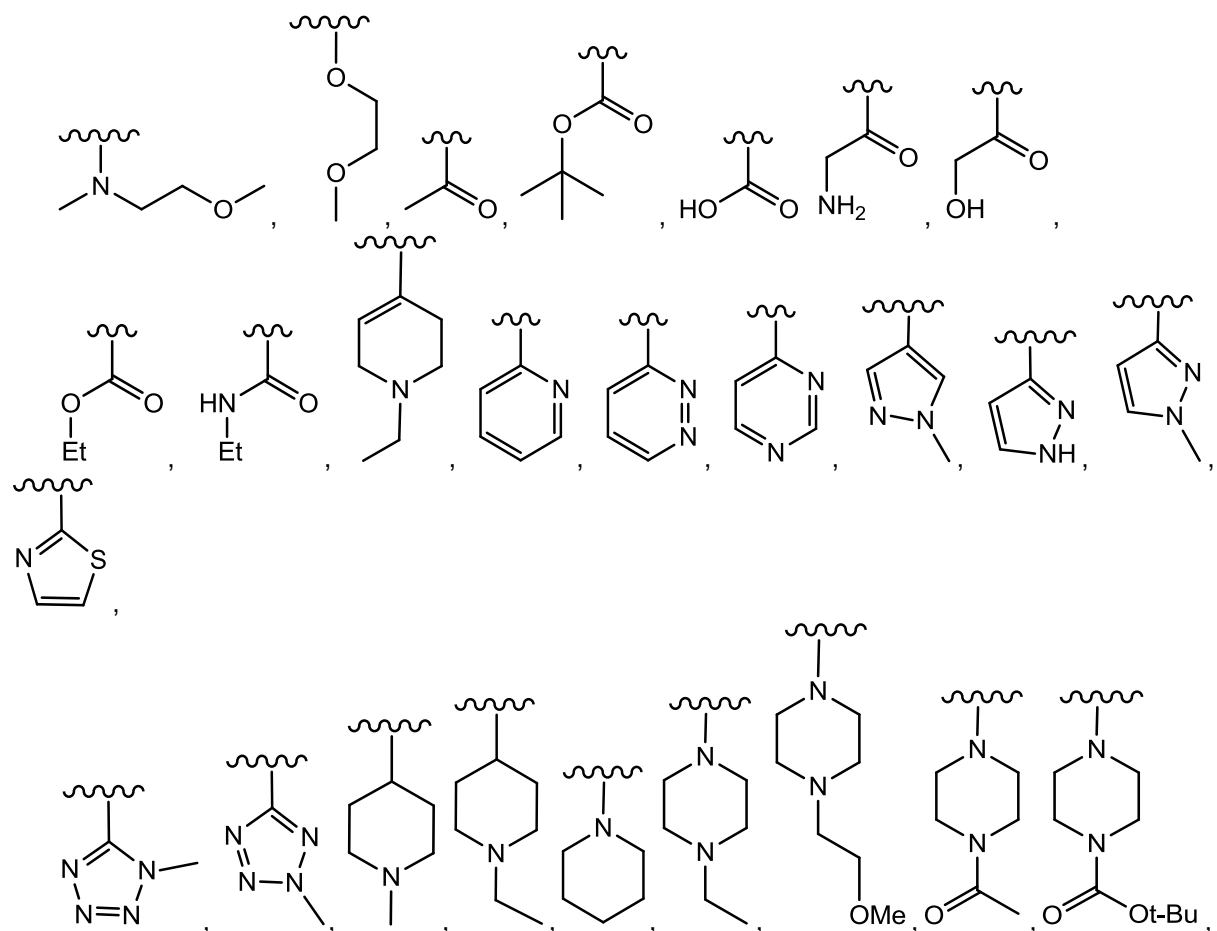
[0079] В іншому варіанті реалізації кожний з  $R^2$  незалежно являє собою  $-R$ .

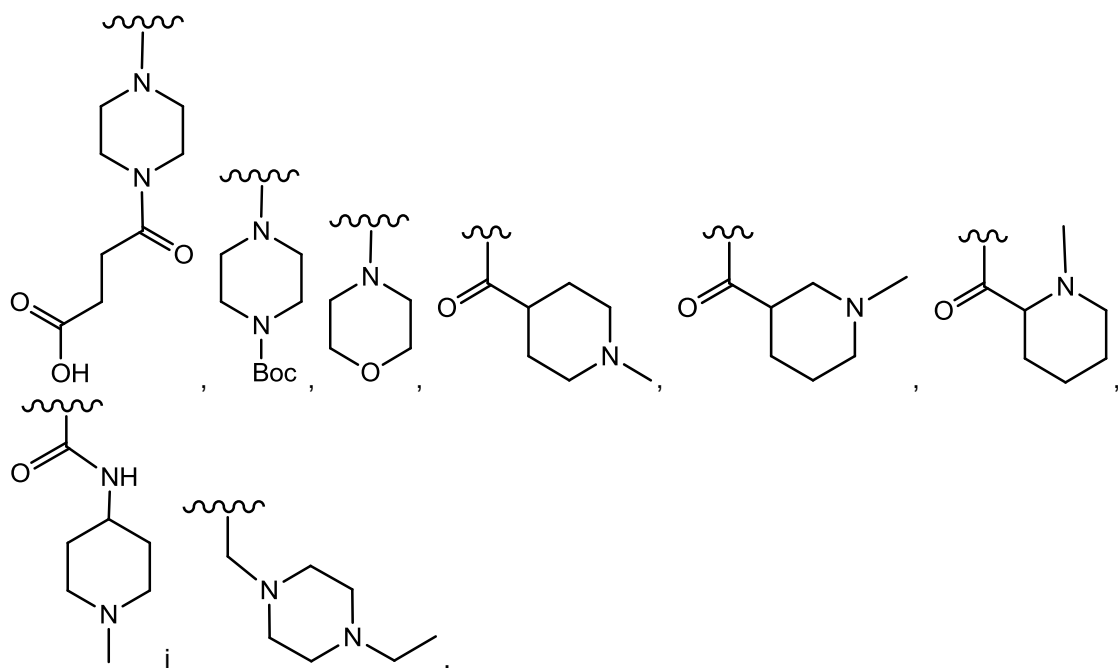
[0080] В іншому варіанті реалізації кожний з  $R^2$  являє собою водень.

[0081] В іншому варіанті реалізації кожний з  $R^2$  незалежно являє собою галоген, -галогеналкіл, -OR, -SR, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R або -N(R)<sub>2</sub>.

[0082] У деяких варіантах реалізації кожний з  $R^2$  незалежно являє собою метил, етил, пропіл, ізопропіл, F, Cl, Br, I,  $CF_3$ , піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тетрагідропіридиніл, піразоліл, тiazоліл або тетразоліл.

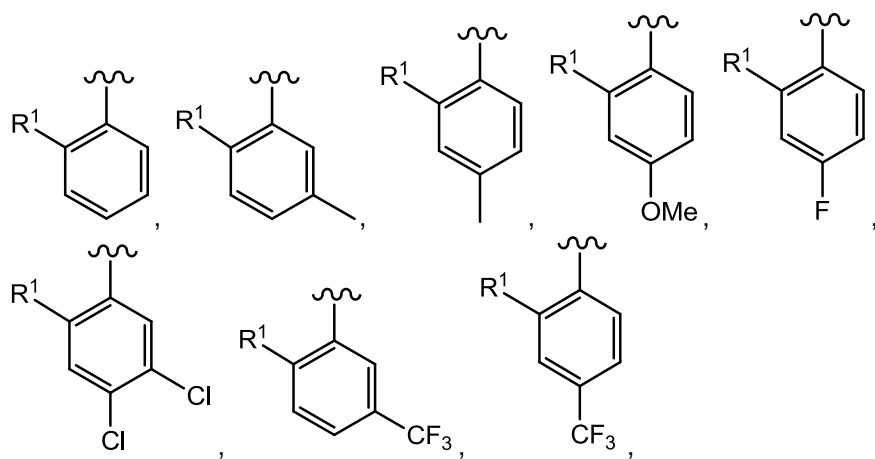
[0083] У деяких варіантах реалізації кожний з  $R^2$  незалежно являє собою  $-CH_3$ ,  $-Cl$ ,  $-F$ ,  $-CF_3$  або  $-OMe$ ; або вибраний з

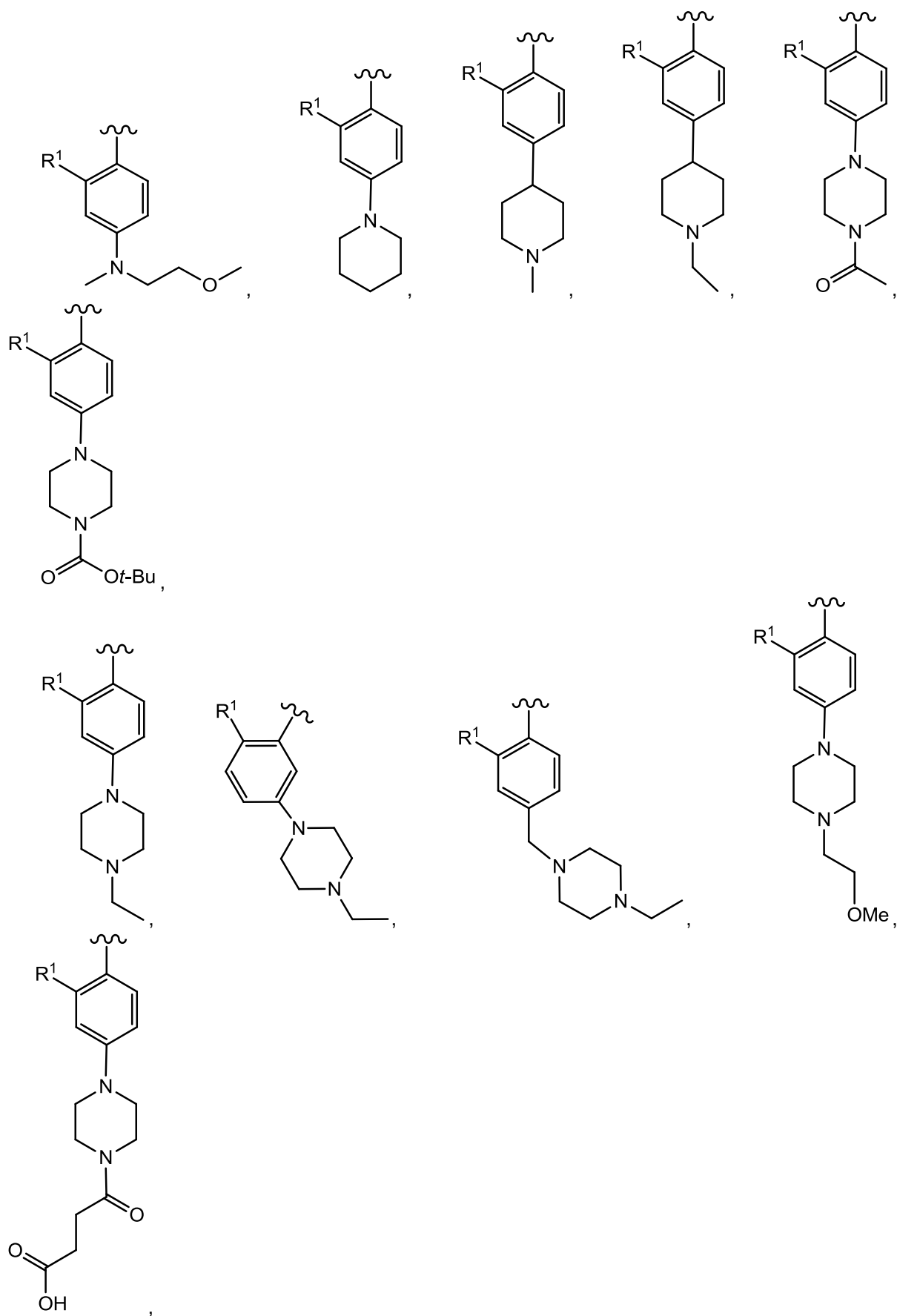


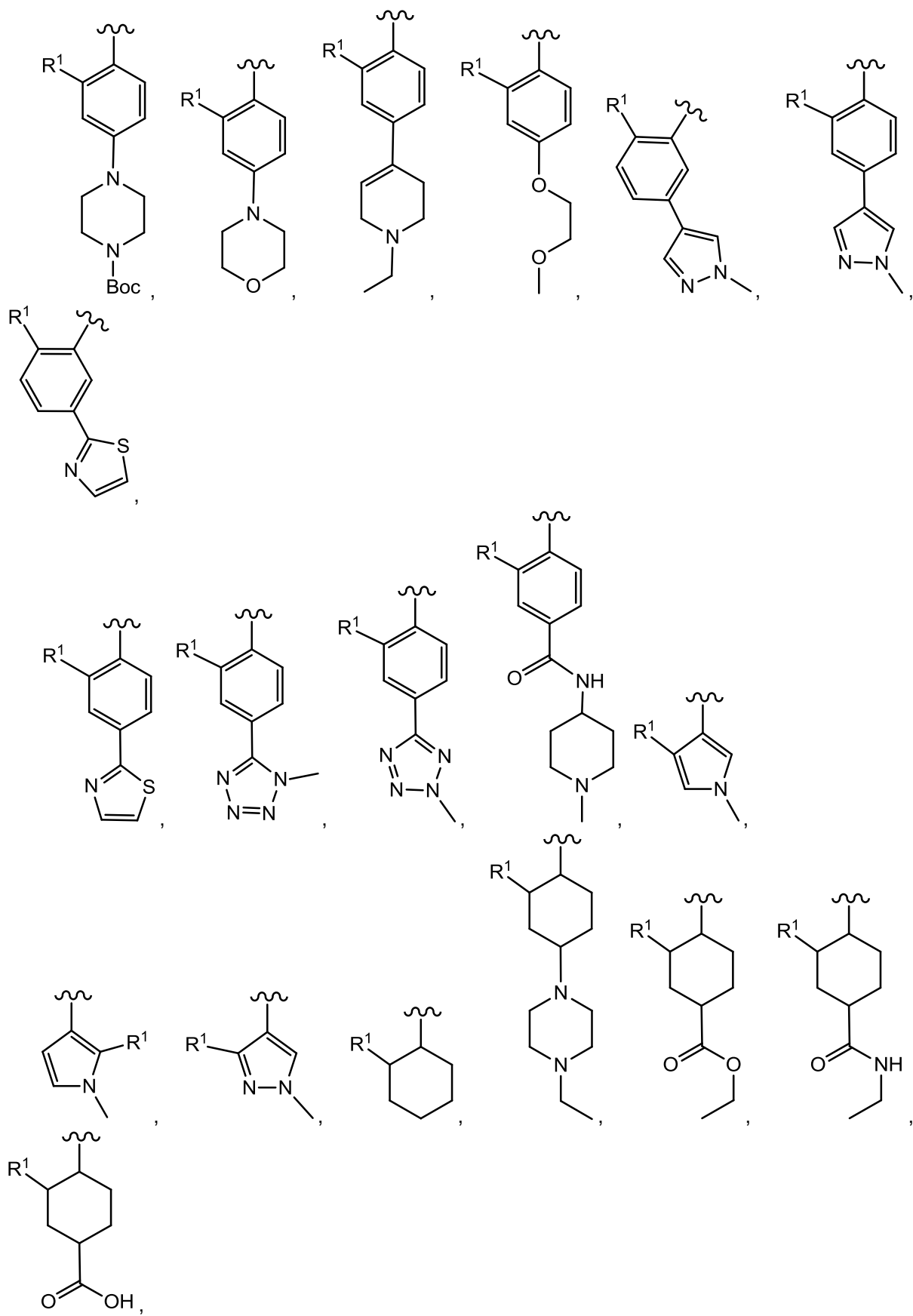


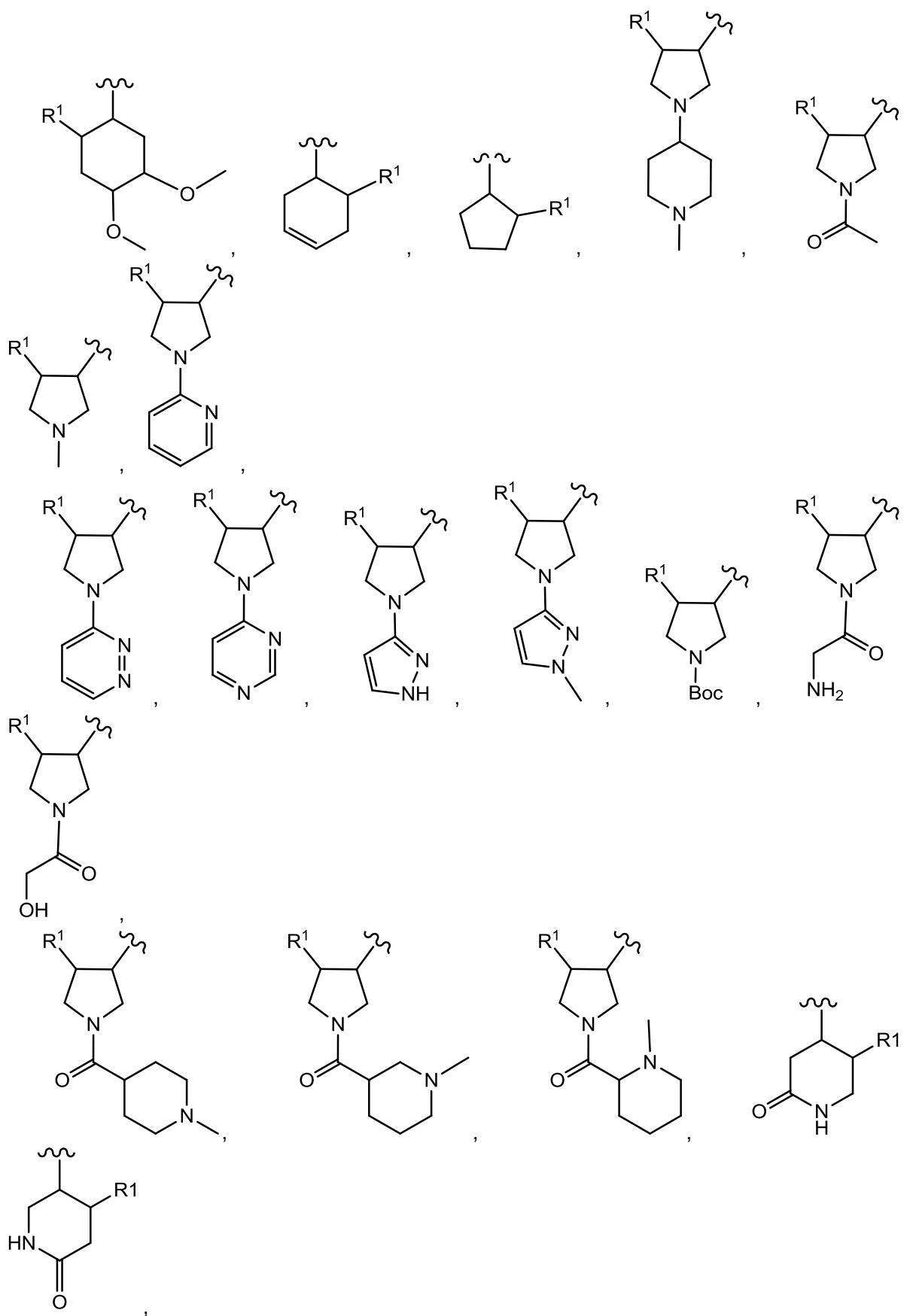
[0084] У деяких варіантах реалізації кільце А вибране з

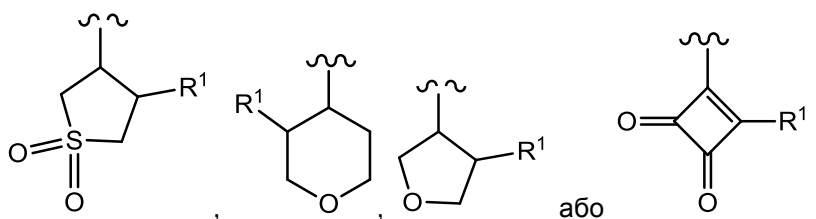
5











[0085] У різних варіантах реалізації  $R^3$  являє собою водень.

[0086] У різних варіантах реалізації  $R^3$  являє собою  $C_{2-6}$  алкеніл, -W-Су або  $C_{1-6}$  алкіл, де  $C_{1-6}$  алкіл можливо заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену, -CN, оксо, -OR' або -C(O)O( $C_{1-6}$  алкілу).

[0087] У деяких варіантах реалізації W відсутній (тобто W являє собою ковалентний зв'язок).

У деяких варіантах реалізації W являє собою бівалентний  $C_{1-3}$  алкіленовий ланцюг, можливо заміщений одним або більше  $R''$ , і де одна метиленова ланка у W можливо замінена на -O-, -S- або -NR'-. У деяких варіантах реалізації Су являє собою феніл, де Су можливо заміщений 1-3  $R^x$ . У деяких варіантах реалізації Су являє собою  $C_{3-7}$  циклоалкіл, де Су можливо заміщений 1-3  $R^x$ . У деяких варіантах реалізації Су являє собою 3-7-членне моноциклічне або 5-10-членне біциклічне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де Су можливо заміщений 1-3  $R^x$ . У деяких варіантах реалізації Су являє собою 3-7-членне моноциклічне або 5-10-членне біциклічне гетероарильне кільце, що містить 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де Су можливо заміщений 1-3  $R^x$ .

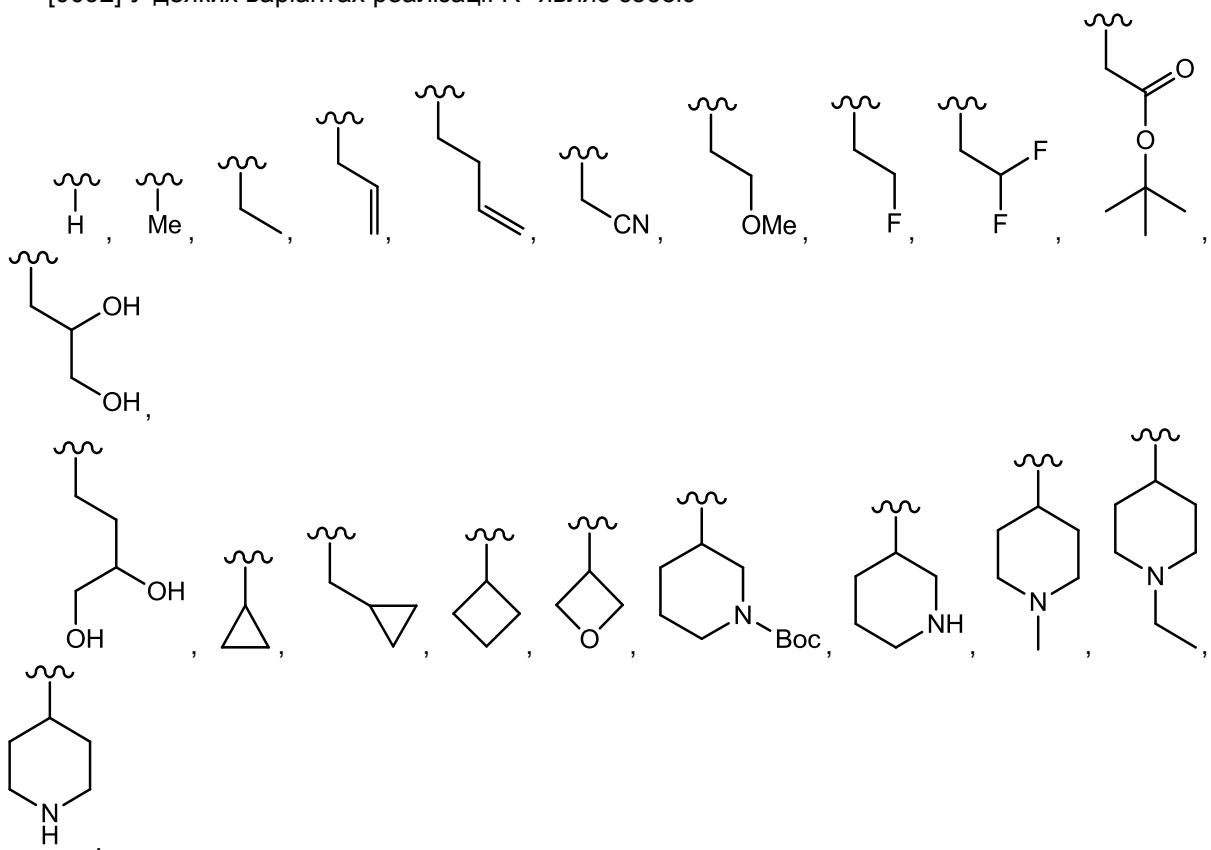
[0088] У деяких варіантах реалізації кожний з  $R^x$  незалежно являє собою H, -CN, оксо, -NH<sub>2</sub>,  $C_{1-6}$  алкіл, галоген, -OR, -N(R')<sub>2</sub>, -C(O)R', -NHC(O)( $C_{1-6}$  алкіл), -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -C(O)O( $C_{1-6}$  алкіл), -NHSO<sub>2</sub>( $C_{1-6}$  алкіл) або -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>.

[0089] У деяких варіантах реалізації  $R^x$  являє собою -C(O)R'. У деяких варіантах реалізації  $R^x$  являє собою -C(O)Me.

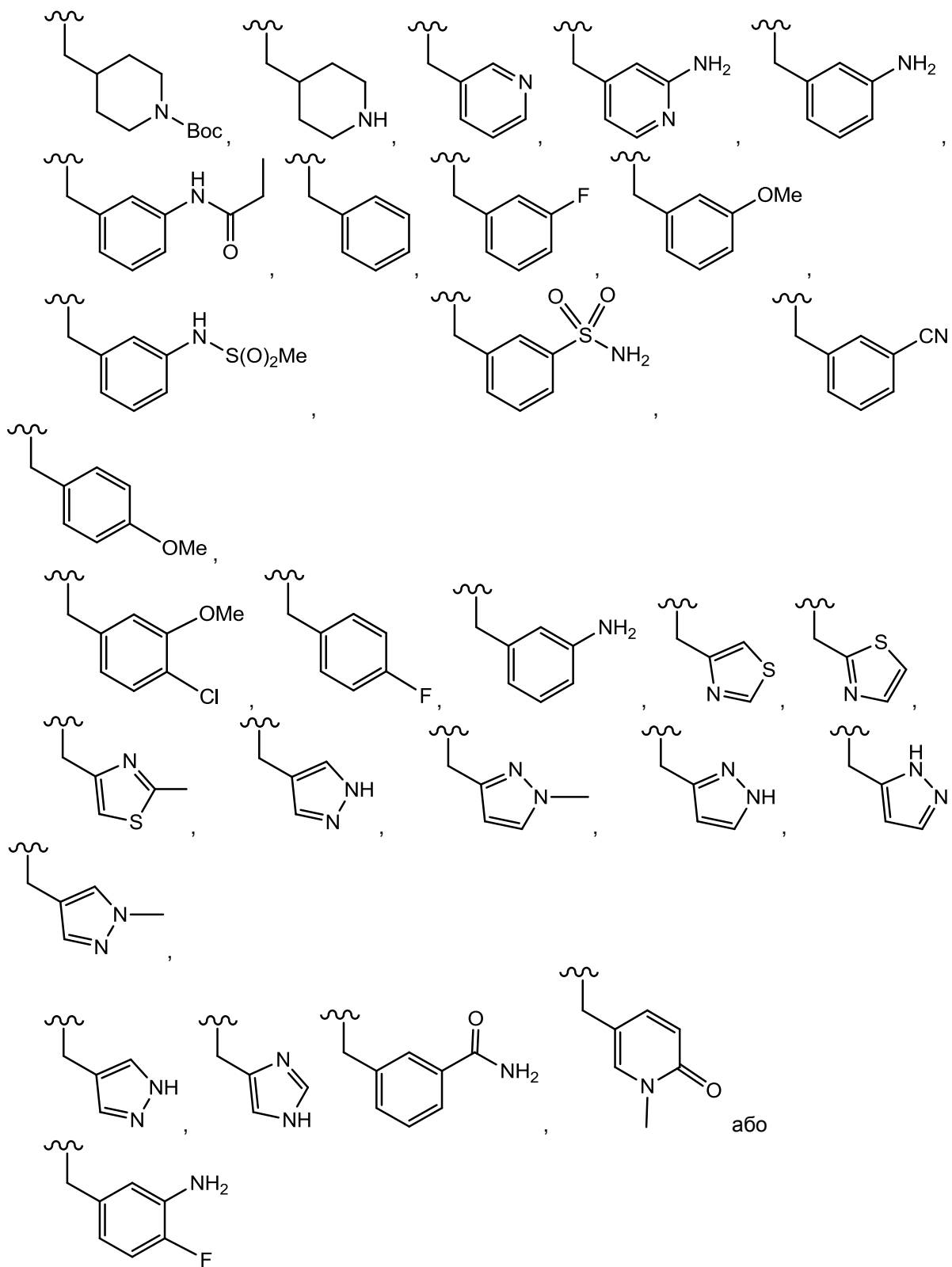
[0090] У деяких варіантах реалізації  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл.

[0091] У деяких варіантах реалізації  $R^3$  являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, оксетаніл, феніл, піперидиніл, піридиніл, піразоліл, тіазоліл або піридиноніл.

[0092] У деяких варіантах реалізації  $R^3$  являє собою

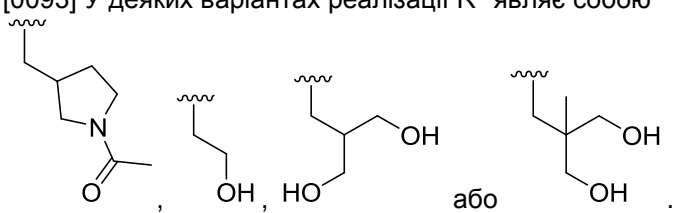


5



10

[0093] У деяких варіантах реалізації R<sup>3</sup> являє собою





[0094] У деяких варіантах реалізації R<sup>3</sup> відсутній.

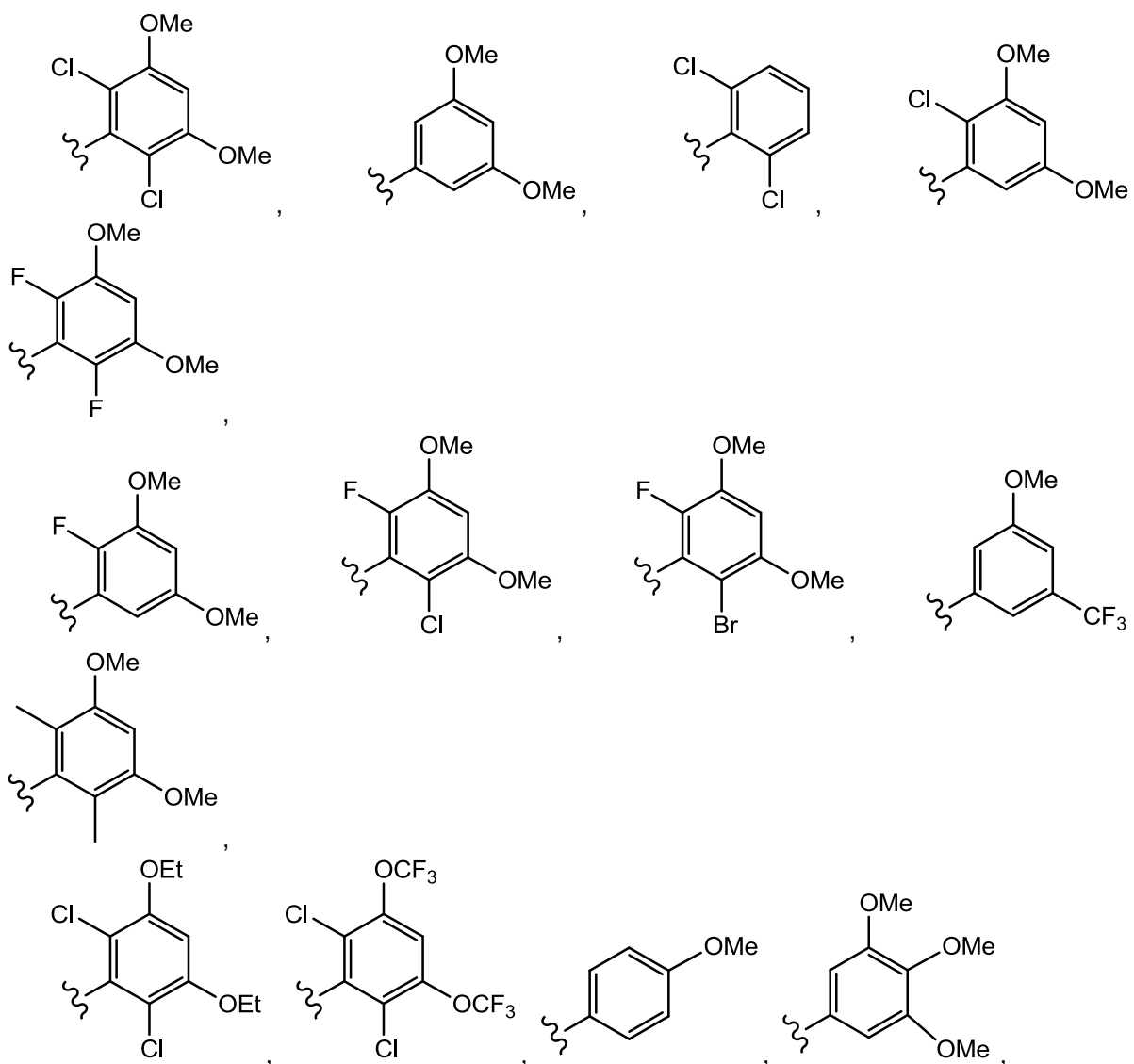
[0095] У деяких варіантах реалізації кожний з  $R^4$  і  $R^4$  незалежно являє собою водень.

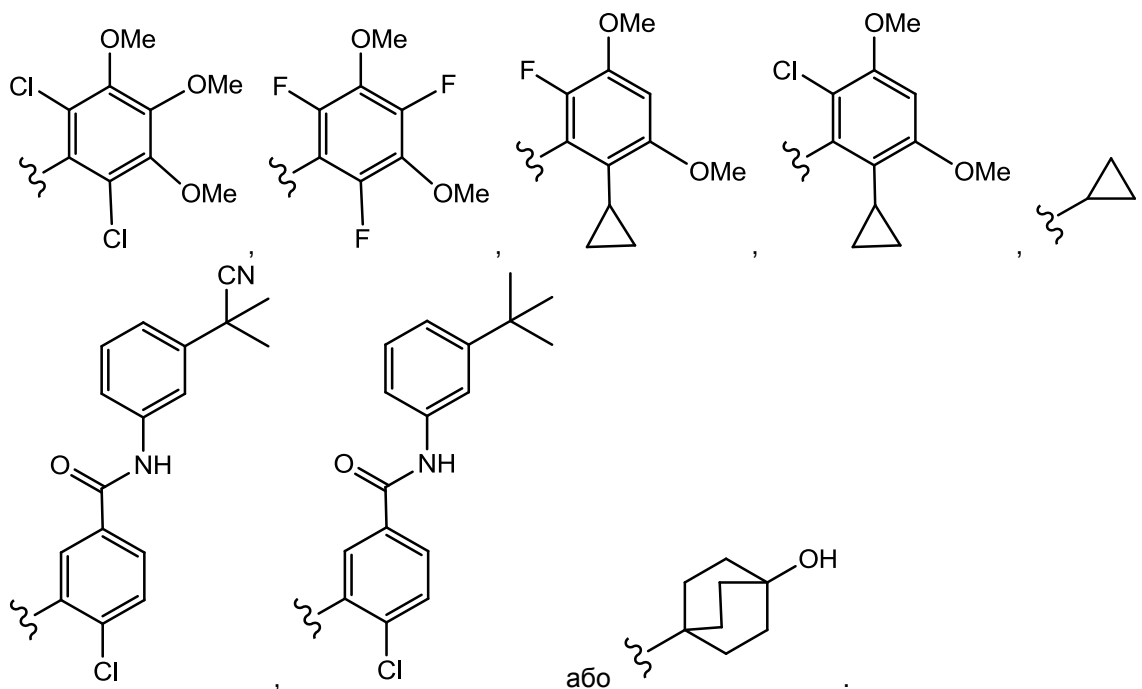
[0096] У деяких варіантах реалізації кожний з  $R^4$  і  $R^{4'}$  незалежно являє собою можливо заміщений феніл. У деяких варіантах реалізації кожний з  $R^4$  і  $R^{4'}$  незалежно являє собою можливо заміщену  $C_{1-6}$  аліфатичну групу. У деяких варіантах реалізації кожний з  $R^4$  і  $R^{4'}$  незалежно являє собою 3-8-членне насичене або частково ненасичене карбоциклічне кільце. В інших варіантах реалізації кожний з  $R^4$  і  $R^{4'}$  незалежно являє собою можливо заміщене 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, або 5-6-членне моноциклічне гетероарильне кільце, що містить 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки.

[0097] У деяких варіантах реалізації кожний з  $R^4$  і  $R^{4'}$  незалежно являє собою можливо заміщений феніл або 3-8-членне насичене або частково ненасичене карбоциклічне кільце. У деяких варіантах реалізації кожний з  $R^4$  і  $R^{4'}$  незалежно являє собою можливо заміщений феніл.

15 [0098] У деяких варіантах реалізації кожний з  $R^4$  і  $R^4$  незалежно являє собою можливо заміщений циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, оксетаніл, феніл, піперидиніл, піридиніл, піразоліл, тіазоліл або піридиноніл.

[0099] У деяких варіантах реалізації кожний з  $R^4$  і  $R^4$  незалежно являє собою етил, феніл, циклогексил,





5 [0100] У деяких варіантах реалізації кожний з  $R^5$  і  $R^{5'}$  незалежно являє собою  $-R$ .

[0101] У деяких варіантах реалізації кожний з  $R^5$  і  $R^{5'}$  незалежно являє собою  $H$ . У деяких варіантах реалізації обидва з  $R^5$  і  $R^{5'}$  являють собою  $H$ . У деяких варіантах реалізації один із  $R^5$  і  $R^{5'}$  являє собою  $H$ . У деяких варіантах реалізації кожний з  $R^5$  і  $R^{5'}$  незалежно являє собою  $H$  або  $-Me$ .

10 [0102] У деяких варіантах реалізації кожний з  $R^5$  і  $R^{5'}$  незалежно являє собою галоген,  $-OR$ ,  $-SR$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SOR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-C(O)N(R)_2$ ,  $-NRC(O)R$ ,  $-NRC(O)N(R)_2$ ,  $-NRSO_2R$  або  $-N(R)_2$ .

[0103] У деяких варіантах реалізації  $R^a$  являє собою водень. І у деяких варіантах реалізації  $R^a$  являє собою можливо заміщену  $C_{1-6}$  аліфатичну групу.

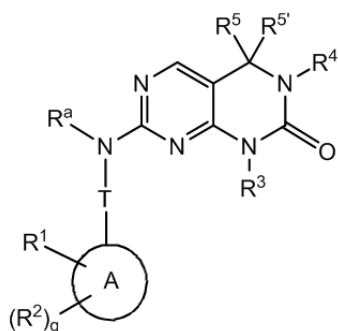
15 [0104] В іншому варіанті реалізації  $T$  являє собою ковалентний зв'язок. В іншому варіанті реалізації  $T$  являє собою бівалентний лінійний або розгалужений, насичений або ненасичений  $C_{1-6}$  вуглеводневий ланцюг, в якому одна або більше метиленових ланок можливо замінені на  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)N(R)-$ ,  $-N(R)C(O)-$ ,  $-N(R)C(O)N(R)-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-SO_2N(R)-$ ,  $-N(R)SO_2-$  або  $-N(R)SO_2N(R)-$ .

20 [0105] В іншому варіанті реалізації  $T$  являє собою бівалентний лінійний або розгалужений, насичений або ненасичений  $C_{1-6}$  вуглеводневий ланцюг, в якому одна або більше метиленових ланок можливо замінені на  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)N(R)-$ ,  $-N(R)C(O)-$ ,  $-N(R)C(O)N(R)-$ ,  $-N(R)SO_2-$  або  $-N(R)SO_2N(R)-$ .

[0106] В іншому варіанті реалізації  $T$  являє собою ковалентний зв'язок або бівалентний лінійний або розгалужений, насичений або ненасичений  $C_{1-6}$  вуглеводневий ланцюг.

25 [0107] У деяких варіантах реалізації  $q$  дорівнює 0. В інших варіантах реалізації  $q$  дорівнює 1. В інших варіантах реалізації  $q$  дорівнює 2-6.

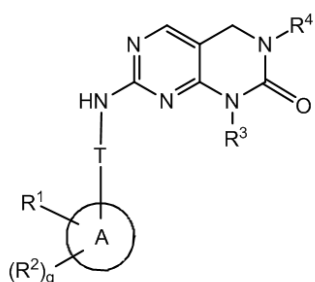
[0108] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонована сполука формули I-a,



**I-a;**

або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^a$ ,  $T$  і  $q$  є таким, як визначено вище й описано у варіантах реалізації, класах і підкласах, представлених в даній заявці, індивідуально або в комбінації.

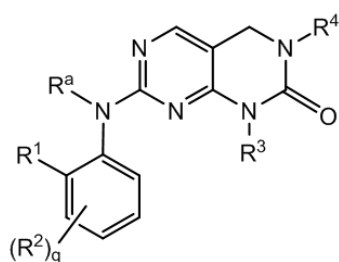
5 [0109] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонована сполука формули I-b:



**I-b;**

або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожне з кільця  $A$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $T$  і  $q$  є таким, як визначено вище й описано у варіантах реалізації, класах і підкласах, представлених в даній заявці, індивідуально або в комбінації.

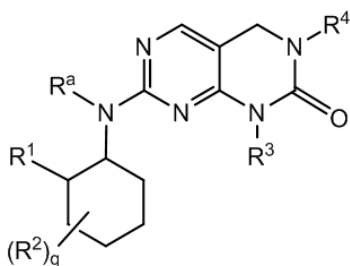
10 [0110] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонована сполука формули I-c:



**I-c;**

15 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^a$  і  $q$  є таким, як визначено вище й описано у варіантах реалізації, класах і підкласах, представлених в даній заявці, індивідуально або в комбінації.

20 [0111] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонована сполука формули I-d:

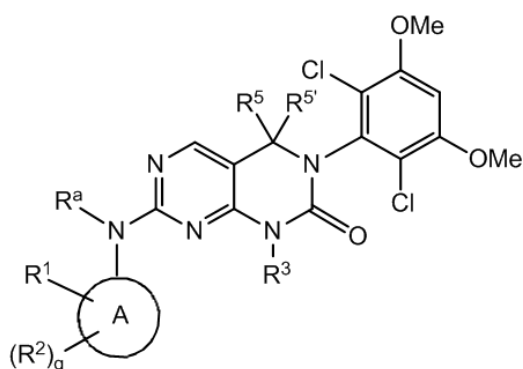


**I-d;**

або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^a$  і  $q$  є таким, як визначено вище й описано у варіантах реалізації, класах і підкласах, представлених в даній заявці, індивідуально або в комбінації.

5

[0112] В інших варіантах реалізації в даному винаході запропонована сполука формули I-e:

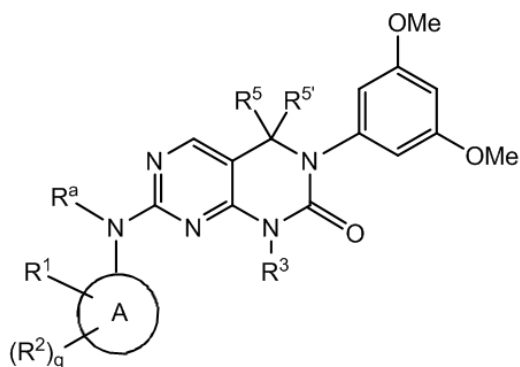


**I-e;**

10

або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожне з кільця A,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^a$  і  $q$  є таким, як визначено вище й описано у варіантах реалізації, класах і підкласах, представлених в даній заявці, індивідуально або в комбінації.

[0113] В інших варіантах реалізації в даному винаході запропонована сполука формули I-f:



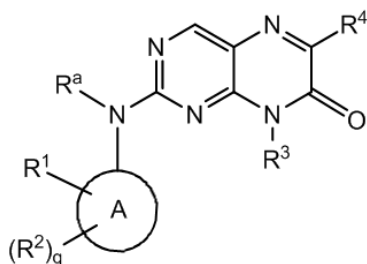
**I-f;**

15

або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожне з кільця A,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^a$  і  $q$  є таким, як визначено вище й описано у варіантах реалізації, класах і підкласах, представлених в даній заявці, індивідуально або в комбінації.

20

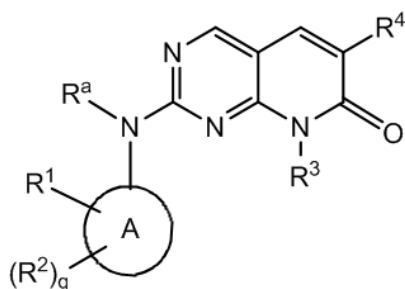
[0114] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонована сполука формули I-g:

**I-g;**

або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожне з кільця A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>a</sup> і q є таким, як визначено вище й описано у варіантах реалізації, класах і підкласах, представлених в даній заявці, індивідуально або в комбінації.

5

[0115] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонована сполука формули I-h:

**I-h;**

або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожне з кільця A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>a</sup> і q є таким, як визначено вище й описано у варіантах реалізації, класах і підкласах, представлених в даній заявці, індивідуально або в комбінації.

10

[0116] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонована сполука формули I-h, де кільце A являє собою можливо заміщену групу, вибрану з фенілу, 3-8- членного насиченого або частково ненасиченого карбоциклічного кільця, 5-6-членного моноциклічного гетероарильного кільця, що містить 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, 4-7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, що містить 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, або 7-10-членного біциклічного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця.

15

[0117] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і кільце A являє собою можливо заміщене моноциклічне кільце. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і кільце A являє собою можливо заміщений моноциклічний карбоцикл. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і кільце A являє собою можливо заміщений моноциклічний гетероцикл.

20

[0118] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і кільце A являє собою можливо заміщений арил. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і кільце A являє собою можливо заміщений феніл.

25

[0119] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і кільце A являє собою можливо заміщений гетероарил. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і кільце A являє собою можливо заміщений піридиніл.

30

[0120] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і кільце A являє собою можливо заміщене 4-7-членне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і кільце A являє собою можливо заміщене 5-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки.

35

[0121] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і кільце A являє собою феніл, циклогексил, циклогексеніл, циклопентил, циклобутил, циклопропіл, піридин, піримідин, піразин,

піридазин, пірол, піразол, піперидин, піперидинон, піролідин, тетрагідропіран, тетрагідрофуран, тетрагідротіофендіоксид або циклобутендіон.

[0122] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і кільце А являє собою можливо заміщену групу, вибрану з тетрагідропірану, тетрагідрофурану і тетрагідротіофендіоксиду. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і кільце А являє собою можливо заміщений тетрагідропіран. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і кільце А являє собою незаміщений тетрагідропіран. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і кільце А являє собою можливо заміщений тетрагідрофуран. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і кільце А являє собою незаміщений тетрагідрофуран. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і кільце А являє собою можливо заміщений тетрагідротіофендіоксид. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і кільце А являє собою незаміщений тетрагідротіофендіоксид.

[0123] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і кільце А заміщене, як визначено в даній заявці.

[0124] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і кільце А заміщене однією, двома або трьома групами  $R^2$ , кожна з яких вибрана незалежно. Приклади замісників для кільця А включають Br, I, Cl, F, Me,  $-CF_3$ ,  $-OMe$ ,  $-OR$ ,  $-N(R)_2$ , піразоліл, тіазоліл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл.

[0125] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і кільце А заміщене однією, двома або трьома групами  $R^2$ , кожна з яких вибрана незалежно. Приклади замісників для кільця А включають Br, I, Cl, F, Me,  $-CF_3$ ,  $-OMe$ ,  $-OR$ ,  $-N(R)_2$ ,  $-C(O)R'$ ,  $=O$  або можливо заміщену групу, вибрану з циклоалкілу, піразолілу, тіазолілу, піперидинілу, піперазинілу, піридинілу, імідазолілу або морфолінілу.

[0126] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і кільце А являє собою 4-7-членне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де кільце А заміщене однією, двома або трьома групами  $R^2$ , кожна з яких вибрана незалежно.

[0127] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і кільце А являє собою тетрагідропіран, заміщений однією, двома або трьома групами  $R^2$ , кожна з яких вибрана незалежно.

[0128] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і кільце А являє собою тетрагідрофуран, заміщений однією, двома або трьома групами  $R^2$ , кожна з яких вибрана незалежно.

[0129] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і кільце А являє собою тетрагідротіофендіоксид, заміщений однією, двома або трьома групами  $R^2$ , кожна з яких вибрана незалежно.

[0130] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і кожний з  $R^2$  незалежно являє собою метил, етил, пропіл, ізопропіл, F, Cl, Br, I,  $CF_3$ , піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тетрагідропіридиніл, піразоліл, тіазоліл або тетразоліл.

[0131] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^2$  являє собою можливо заміщений піразоліл. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^2$  являє собою N-заміщений піразоліл. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^2$  являє собою N-алкілпіразоліл. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^2$  являє собою N-метилпіразоліл.

[0132] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^2$  являє собою можливо заміщений піридиніл. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^2$  являє собою незаміщений піридиніл.

[0133] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^2$  являє собою N-заміщений тетразоліл. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^2$  являє собою N-алкілтетразоліл. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^2$  являє собою N-метилтетразоліл.

[0134] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^2$  являє собою можливо заміщений піперазиніл. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^2$  являє собою N-заміщений піперазиніл. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^2$  являє собою N-алкілпіперазиніл. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^2$  являє собою N-метилпіперазиніл. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^2$  являє собою N-етилпіперазиніл.

[0135] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і кожний з  $R^2$  незалежно являє собою галоген, -галогеналкіл,  $-OR$ ,  $-SR$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SOR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-C(O)N(R)_2$ ,  $-NRC(O)R$ ,  $-NRC(O)N(R)_2$ ,  $-NRSO_2R$  або  $-N(R)_2$ .

[0136] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^2$  являє собою –OR. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^2$  являє собою –OH.

[0137] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^2$  являє собою –C(O)R. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^2$  являє собою –C(O)Me.

5 [0138] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і кожний з  $R^2$  незалежно являє собою –R.

[0139] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^2$  являє собою можливо заміщений циклоалкіл. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^2$  являє собою можливо заміщений циклопропіл. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^2$  являє собою незаміщений циклопропіл.

10 [0140] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^3$  являє собою  $C_{2-6}$  алкеніл, –W-Cy або  $C_{1-6}$  алкіл, де  $C_{1-6}$  алкіл можливо заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену, –CN, оксо, –OR' або –C(O)O( $C_{1-6}$  алкіл).

15 [0141] Наприклад, у деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл, де  $C_{1-6}$  алкіл можливо заміщений 1-3 групами –OH. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл, де  $C_{1-6}$  алкіл можливо заміщений 1-2 групами –OH. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^3$  являє собою  $C_{3-6}$  алкіл, можливо заміщений 1-3 групами –OH. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^3$  являє собою  $C_{3-6}$  алкіл, можливо заміщений 1-2 групами –OH.

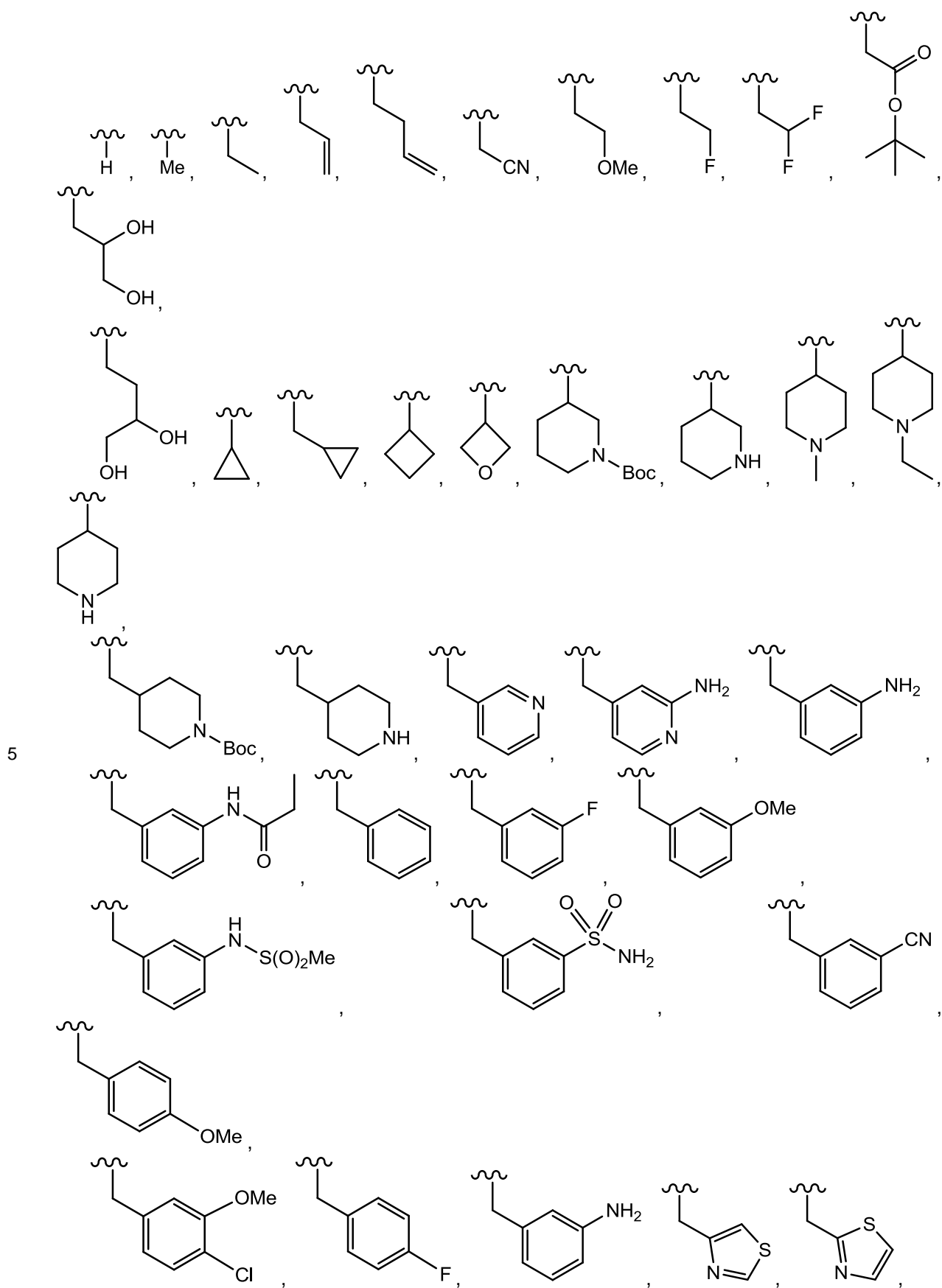
20 [0142] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^3$  являє собою метил, етил або пропіл. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^3$  являє собою метил. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^3$  являє собою етил. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^3$  являє собою пропіл, наприклад, ізопропіл.

25 [0143] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^3$  являє собою –W-Cy. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^3$  являє собою –W-Cy, і W відсутній (тобто W являє собою ковалентний зв'язок).

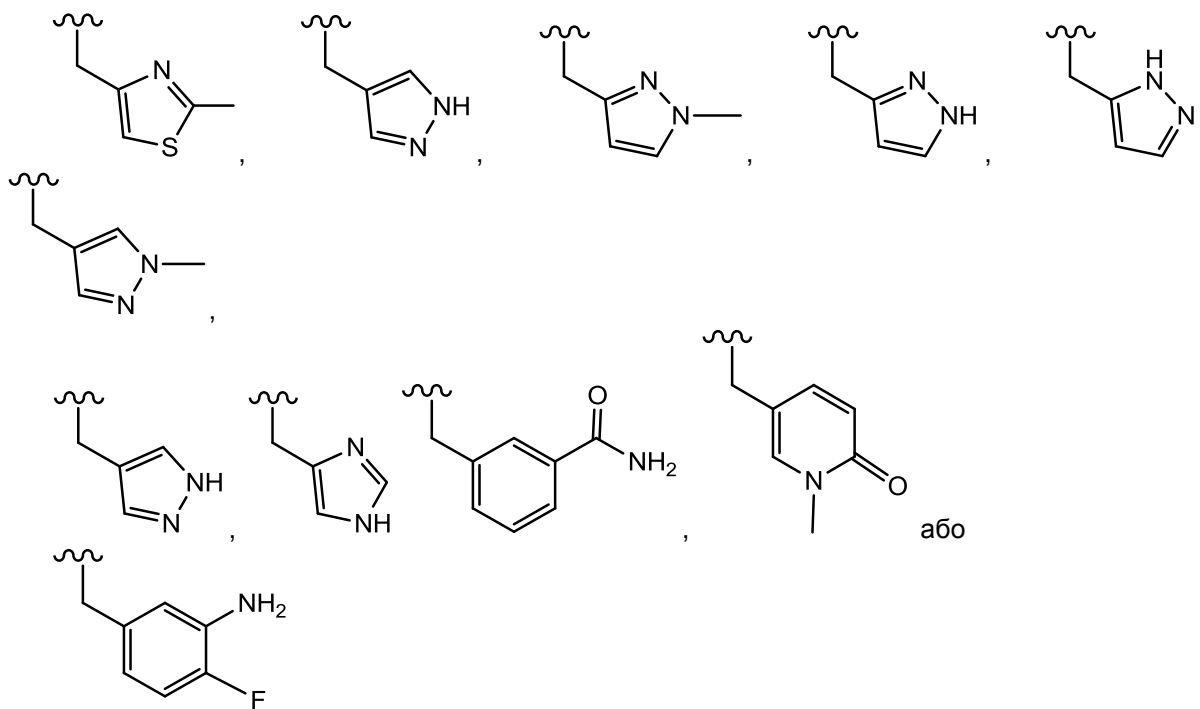
[0144] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^3$  являє собою –W-Cy, і W являє собою бівалентний  $C_{1-3}$  алкіленовий ланцюг, можливо заміщений одним або більше  $R''$ , і одна метиленова ланка у W можливо замінена на –O-, –S- або –NR'. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h,  $R^3$  являє собою –W-Cy, і Cy являє собою  $C_{3-7}$  циклоалкіл, де Cy можливо заміщений 1-3  $R^x$ .

[0145] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h,  $R^3$  являє собою –W-Cy, і Cy являє собою 3-7-членне моноциклічне насичене кільце, що містить 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де Cy можливо заміщений 1-3  $R^x$ . У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h,  $R^3$  являє собою –W-Cy, W являє собою бівалентний  $C_{1-3}$  алкіленовий ланцюг, можливо заміщений одним або більше  $R''$ , і Cy являє собою 3-7-членне моноциклічне насичене кільце, що містить 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де Cy можливо заміщений 1-3  $R^x$ . У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h,  $R^3$  являє собою –W-Cy, W являє собою бівалентний  $C_1$  алкіленовий ланцюг, можливо заміщений одним або більше  $R''$ , і Cy являє собою 3-7-членне моноциклічне насичене кільце, що містить 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де Cy можливо заміщений 1-3  $R^x$ . У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h,  $R^3$  являє собою –W-Cy, W являє собою бівалентний  $C_{1-3}$  алкіленовий ланцюг, можливо заміщений одним або більше  $R''$ , і Cy являє собою 3-5-членне моноциклічне насичене кільце, що містить 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де Cy можливо заміщений 1-3  $R^x$ . У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h,  $R^3$  являє собою –W-Cy, W являє собою бівалентний  $C_1$  алкіленовий ланцюг, можливо заміщений одним або більше  $R''$ , і Cy являє собою 5-членне моноциклічне насичене кільце, що містить 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де Cy можливо заміщений 1-3  $R^x$ . У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h,  $R^3$  являє собою –W-Cy, W являє собою бівалентний  $C_1$  алкіленовий ланцюг, можливо заміщений одним або більше  $R''$ , і Cy являє собою 5-членне моноциклічне насичене кільце, що містить 1 гетероатом, незалежно вибраний з азоту, кисню або сірки, де Cy можливо заміщений 1-3  $R^x$ . У деяких варіантах реалізації  $R^3$  є таким, як описано вище, і  $R^x$  являє собою –C(O)R'. У деяких варіантах реалізації  $R^3$  є таким, як описано вище, і  $R^x$  являє собою –C(O)Me.

[0146] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^3$  являє собою

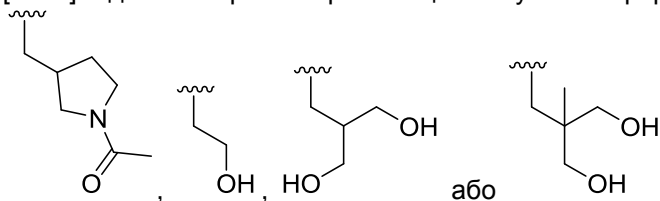






5

[0147] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^3$  являє собою:



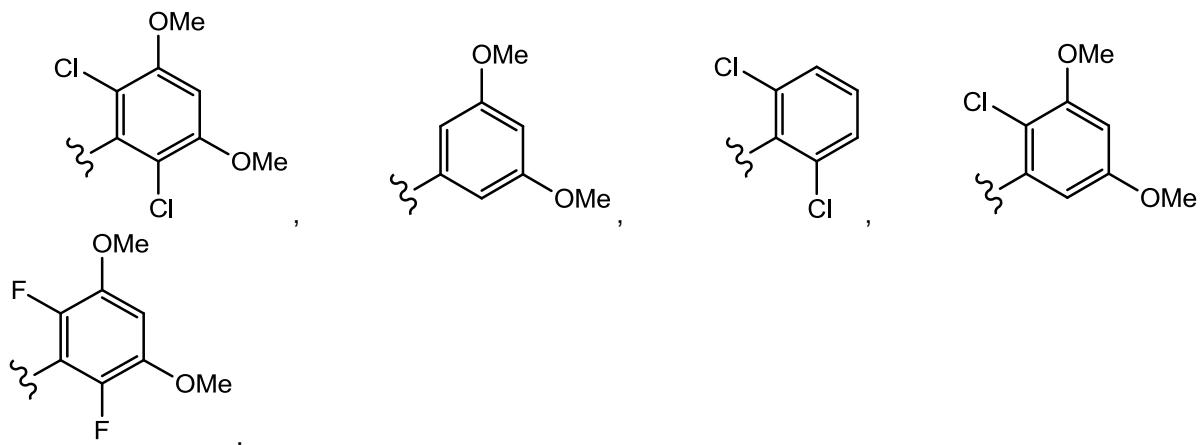
10

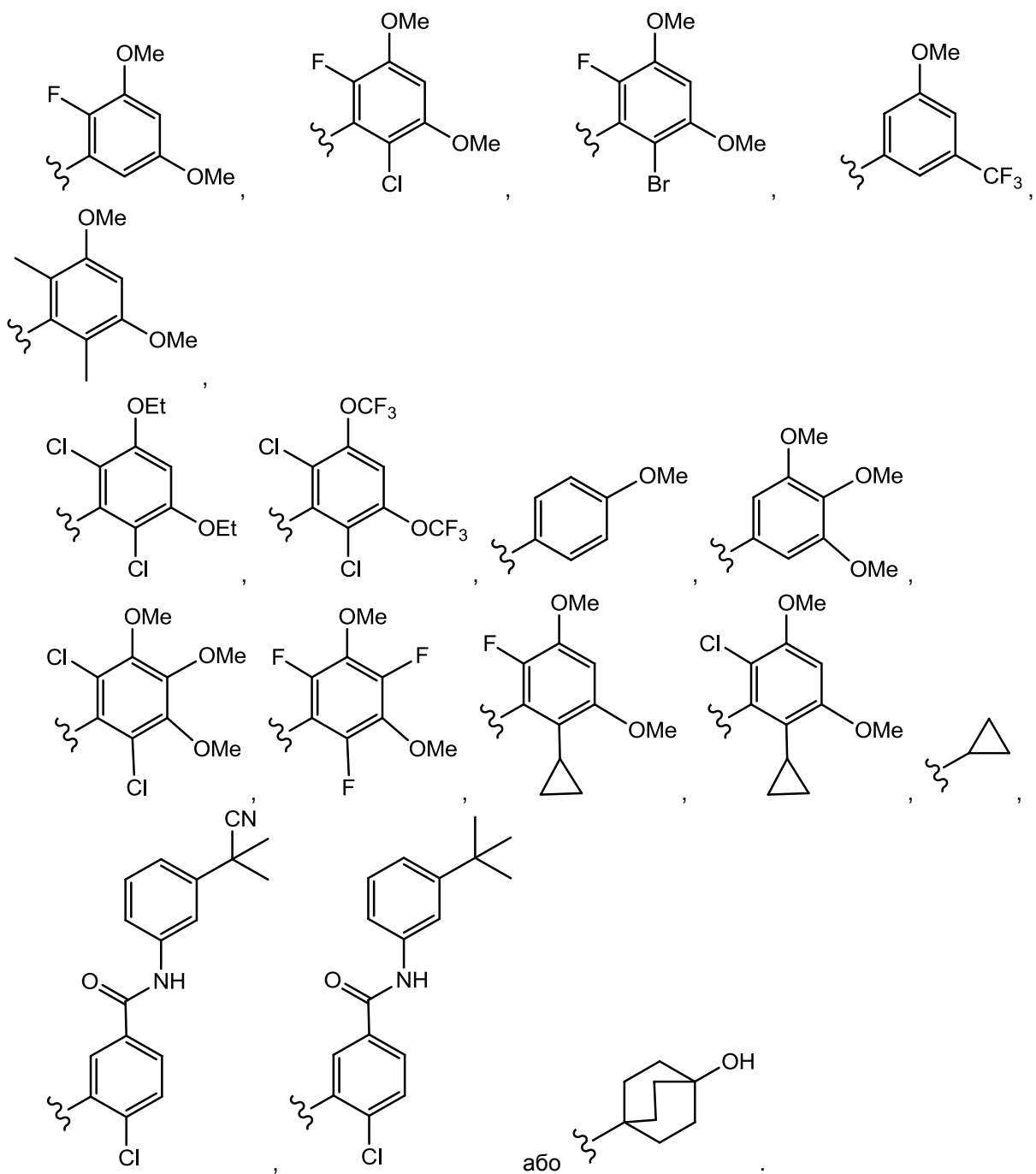
[0148] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^4$  являє собою можливо заміщений феніл. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^4$  являє собою феніл, можливо заміщений 1-5 галогенами. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^4$  являє собою феніл, можливо заміщений 1-5 алкоксигрупами. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^4$  являє собою феніл, можливо заміщений 1-5 групами, незалежно вибраними з галогену або алкоксигруп. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^4$  являє собою феніл, можливо заміщений 1-5 групами, незалежно вибраними з хлор-, фтор-, метокси й етоксигруп. У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^4$  являє собою можливо заміщений феніл, де можливо заміщення є таким, як описано в даній заявці.

15

[0149] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і  $R^4$  являє собою етил, феніл, циклогексил,

20

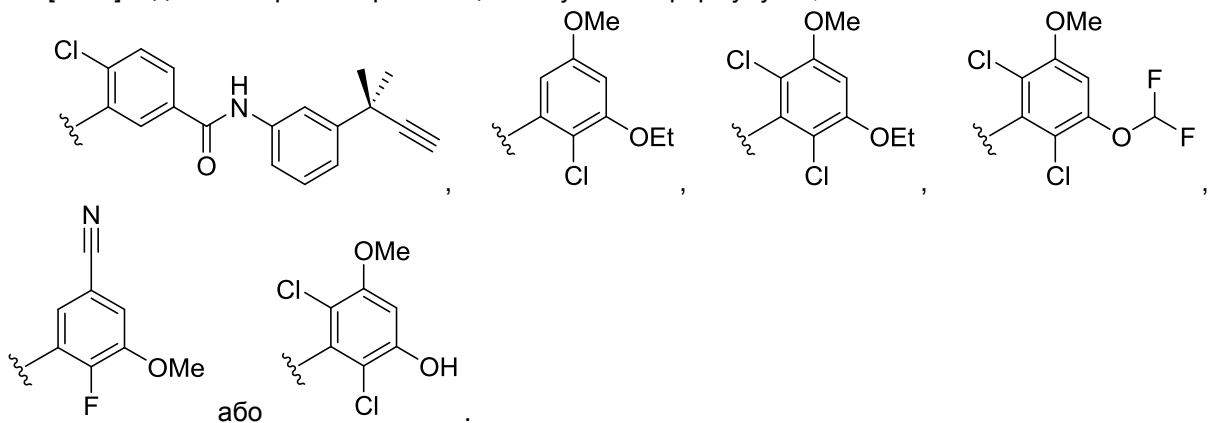




5

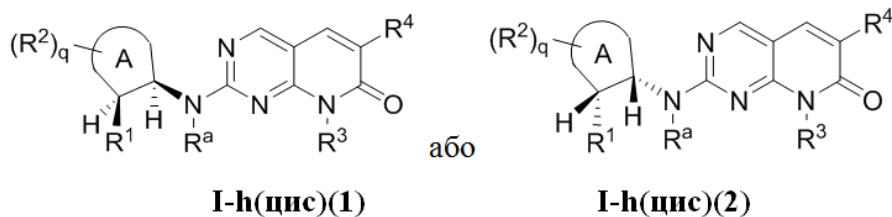
або

[0150] У деяких варіантах реалізації сполука має формулу I-h, і R<sup>4</sup> являє собою



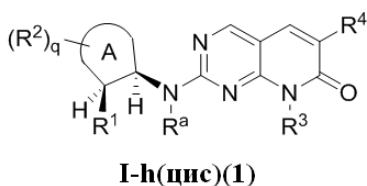
або

[0151] У деяких варіантах реалізації сполука формули I-h являє собою сполуку формули I-h(цис)(1) або I-h(цис)(2):



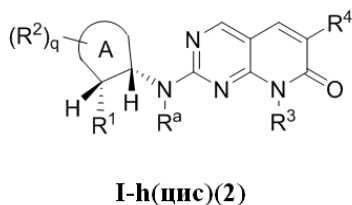
або її фармацевтично прийнятну сіль, де кожне з кільця A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>a</sup> і q є таким, як визначено вище й описано у варіантах реалізації, класах і підкласах, представлених в даній заявці, індивідуально або в комбінації.

[0152] У деяких варіантах реалізації сполука формули I-h являє собою сполуку формули I-h(цис)(1):



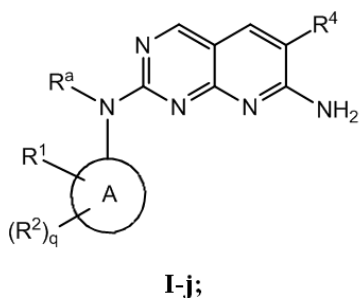
або її фармацевтично прийнятну сіль, де кожне з кільця A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>a</sup> і q є таким, як визначено вище й описано у варіантах реалізації, класах і підкласах, представлених в даній заявці, індивідуально або в комбінації.

[0153] У деяких варіантах реалізації сполука формули I-h являє собою сполуку формули I-h(цис)(2):



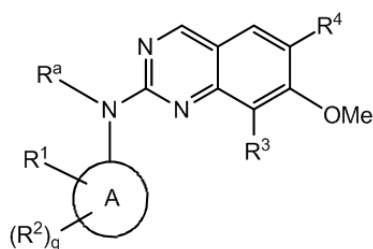
або її фармацевтично прийнятну сіль, де кожне з кільця A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>a</sup> і q є таким, як визначено вище й описано у варіантах реалізації, класах і підкласах, представлених в даній заявці, індивідуально або в комбінації.

[0154] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонована сполука формули I-j:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожне з кільця A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>a</sup> і q є таким, як визначено вище й описано у варіантах реалізації, класах і підкласах, представлених в даній заявці, індивідуально або в комбінації.

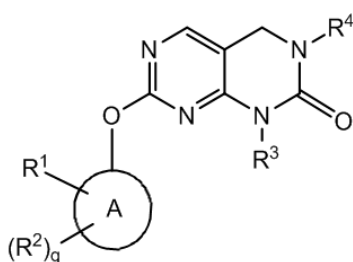
[0155] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонована сполука формули I-k:



**I-k;**

5 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожне з кільця A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>a</sup> і q є таким, як визначено вище й описано у варіантах реалізації, класах і підкласах, представлених в даній заявці, індивідуально або в комбінації.

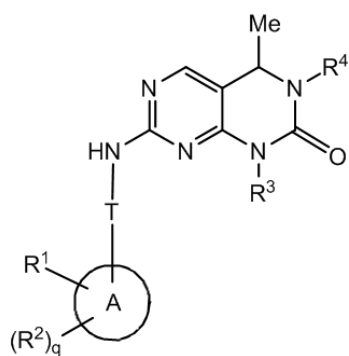
[0156] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонована сполука формули I-n:



**I-n;**

10 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожне з кільця A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і q є таким, як визначено вище й описано у варіантах реалізації, класах і підкласах, представлених в даній заявці, індивідуально або в комбінації.

[0157] У деяких варіантах реалізації сполука являє собою сполуку формули I-q:



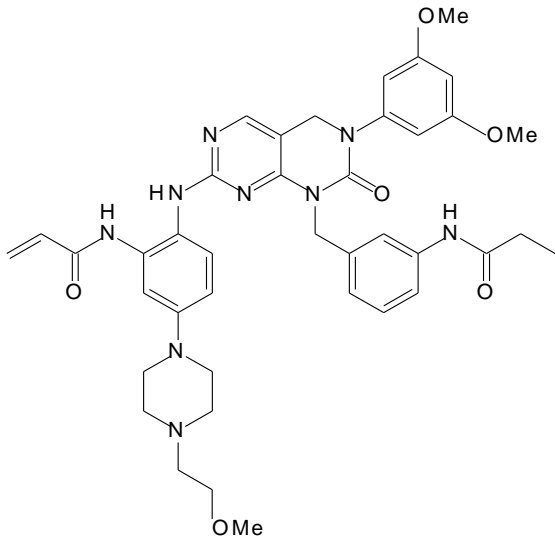
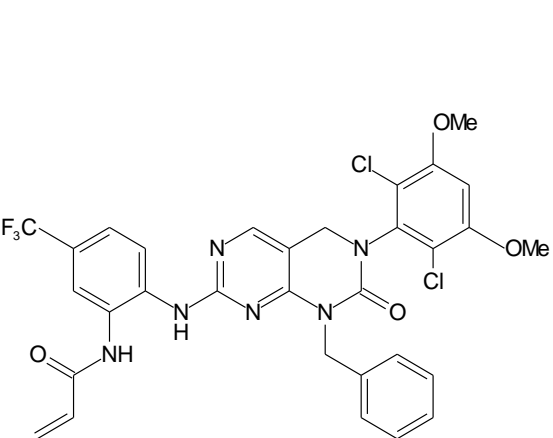
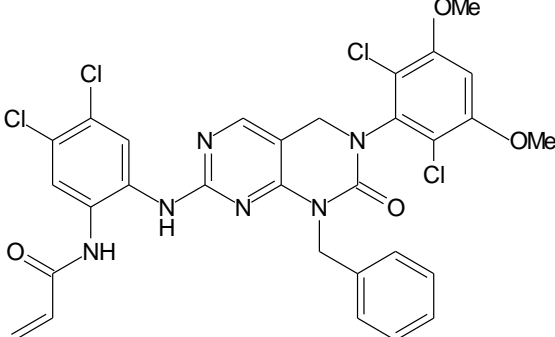
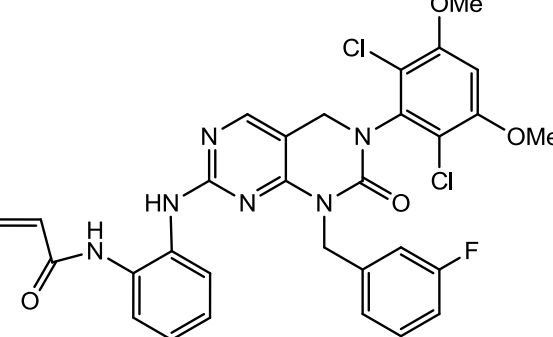
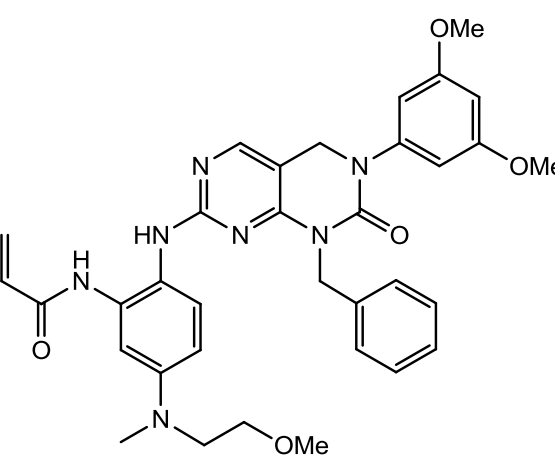
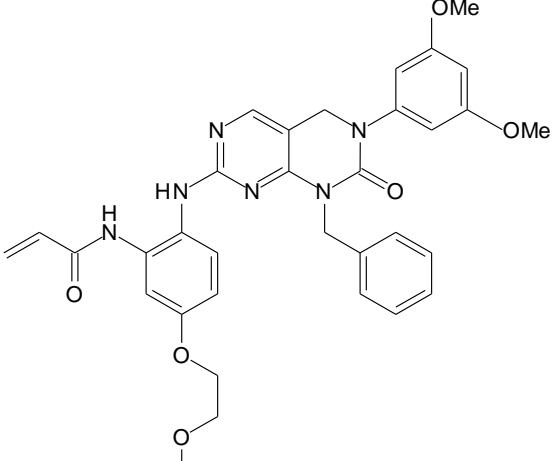
**I-q;**

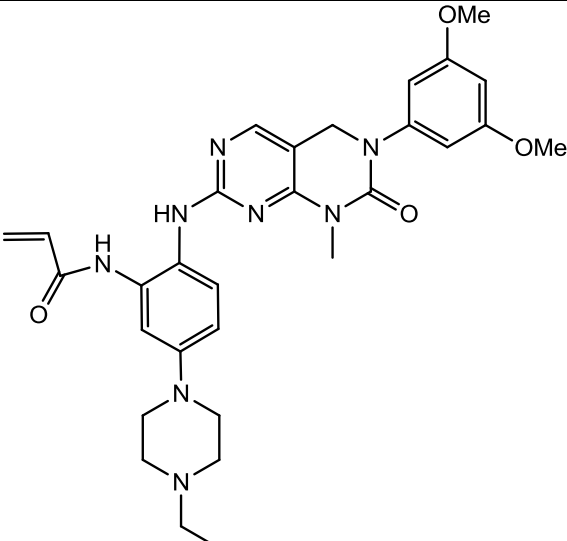
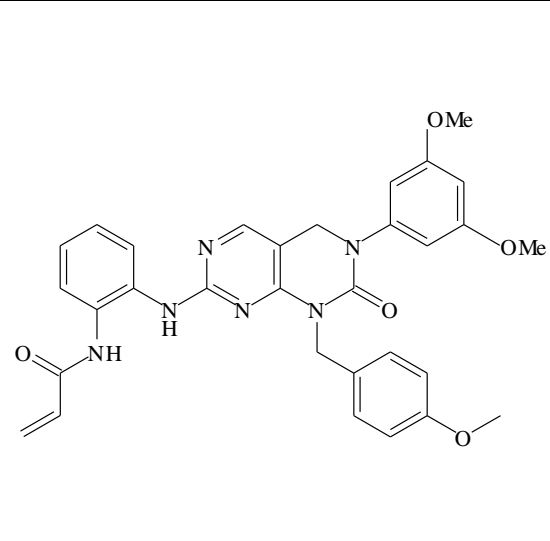
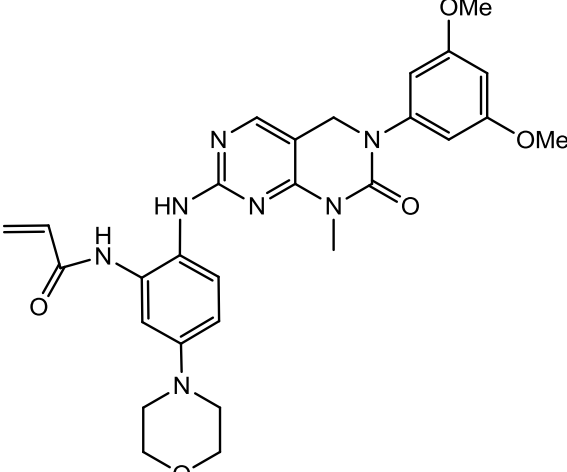
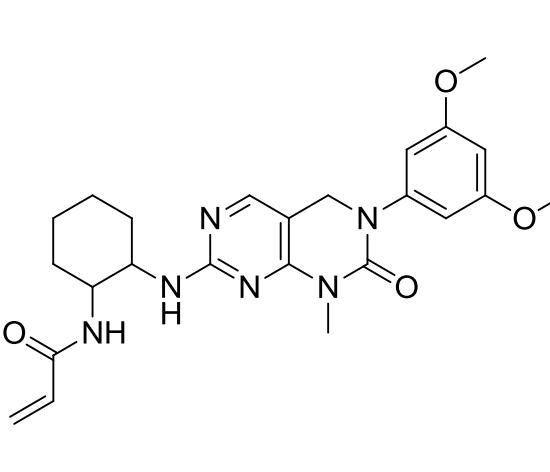
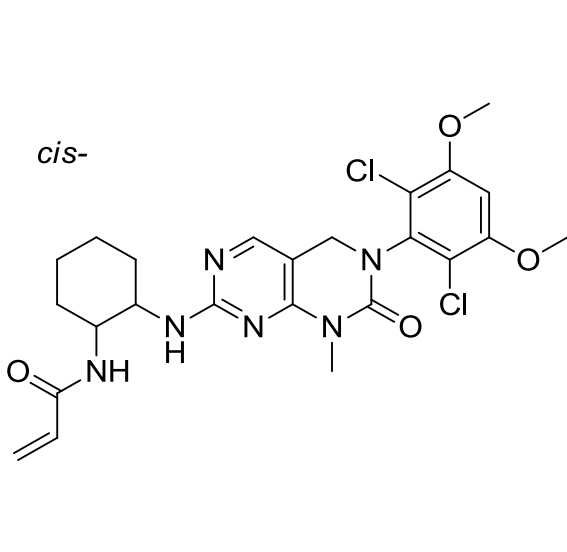
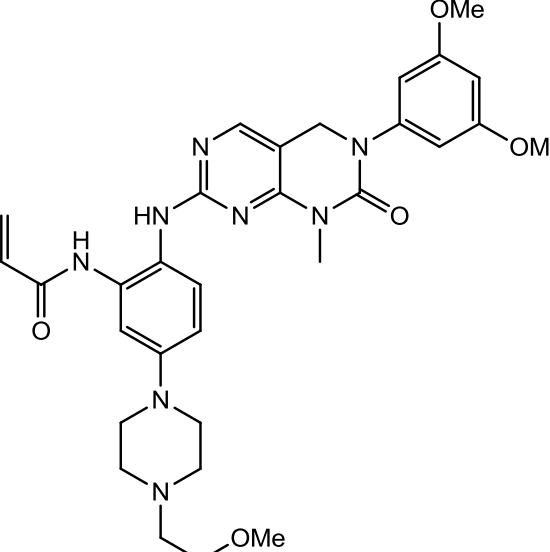
20 або її фармацевтично прийнятну сіль, де кожне з кільця A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, T і q є таким, як визначено вище й описано у варіантах реалізації, класах і підкласах, представлених в даній заявці, індивідуально або в комбінації.

[0158] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонована сполука, вибрана з таблиці 1 або таблиці 2:

Таблица 1

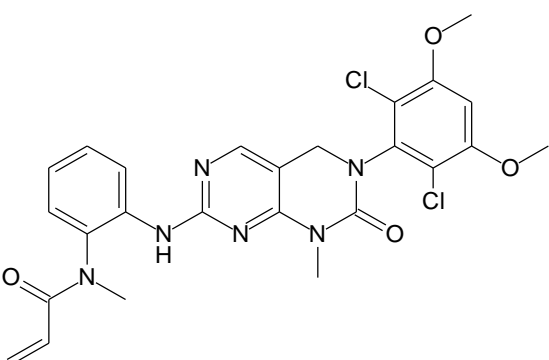
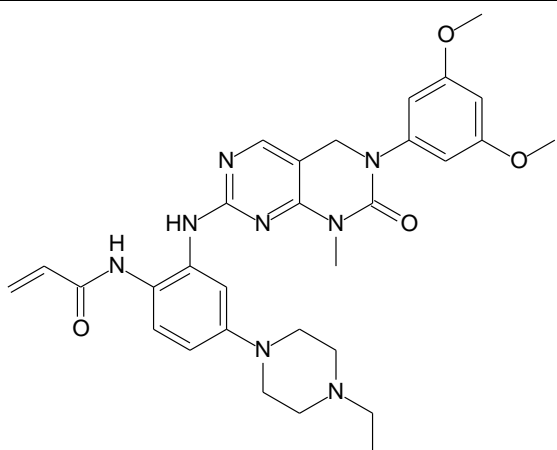
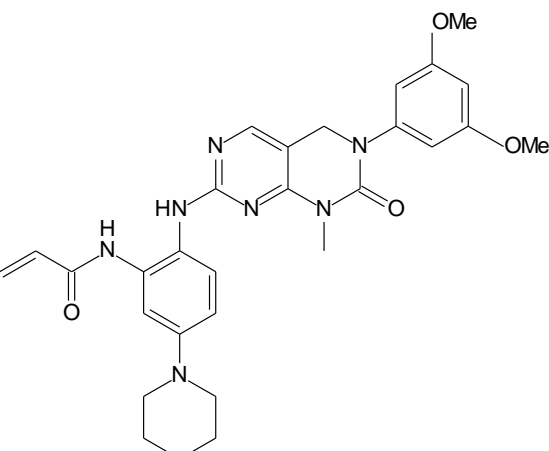
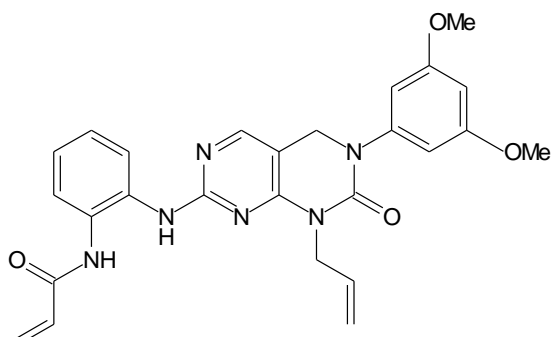
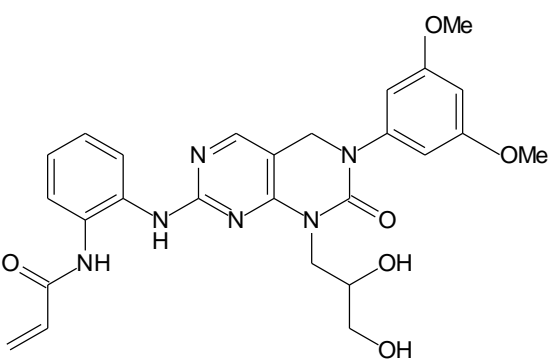
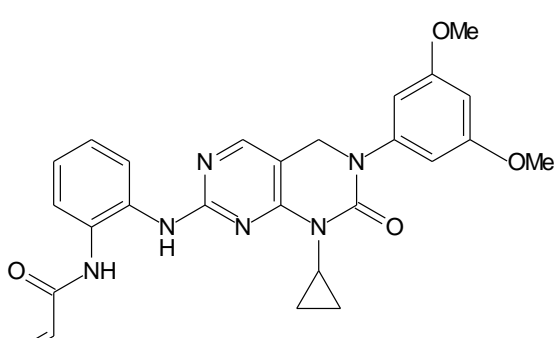
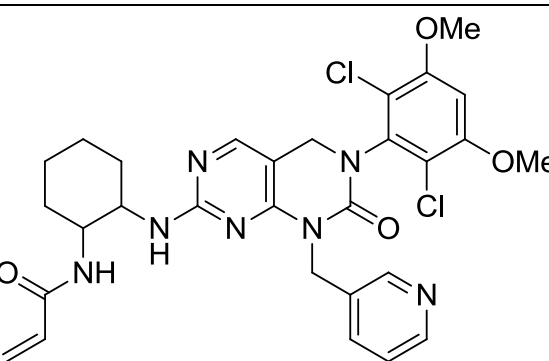
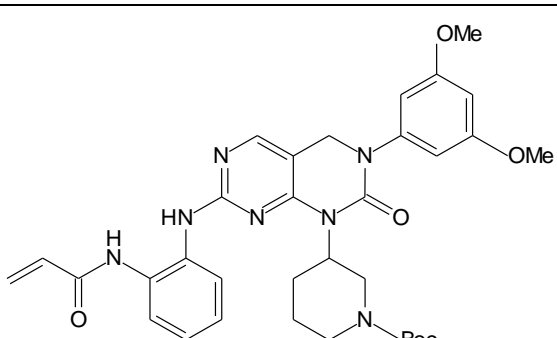
I-1	I-2
I-3	I-4
I-5	I-6
<p><i>транс-</i></p>	<p><i>цис-</i></p>
I-7	I-8

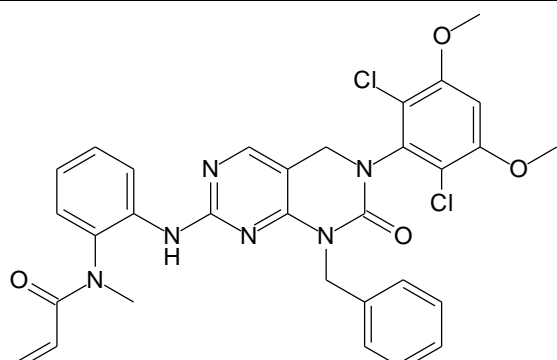
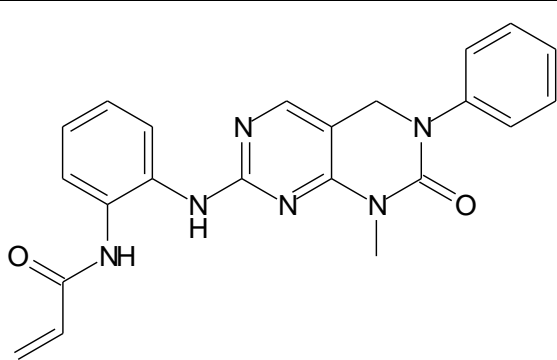
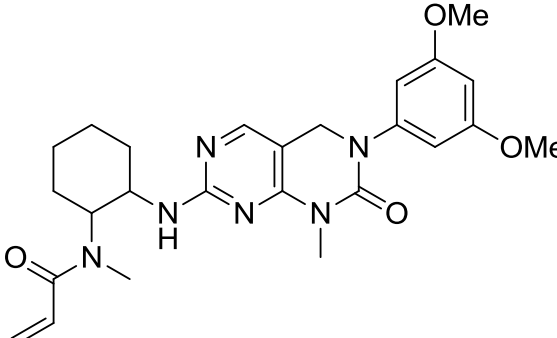
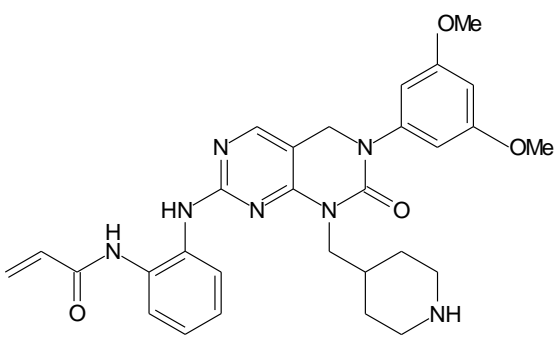
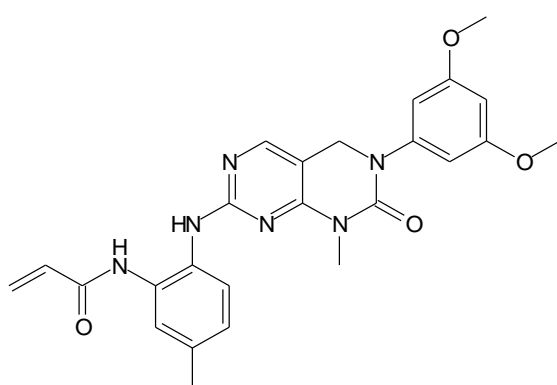
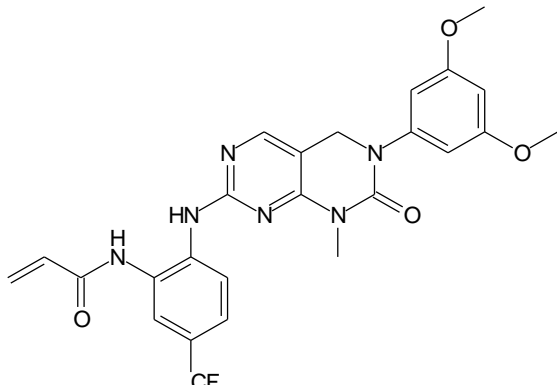
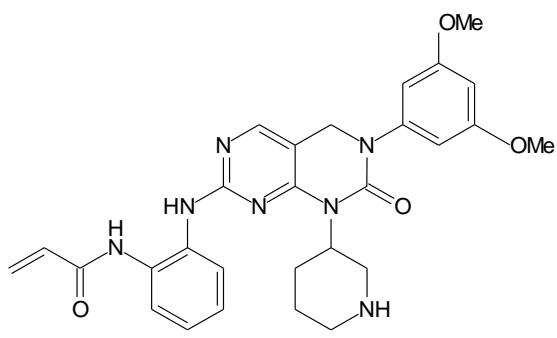
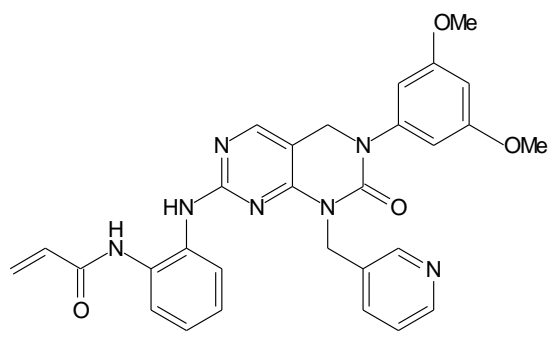
	
<p>I-9</p>	<p>I-10</p>
	
<p>I-11</p>	<p>I-12</p>
	
<p>I-13</p>	<p>I-14</p>

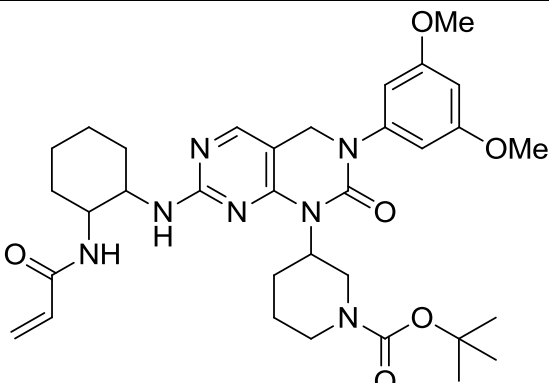
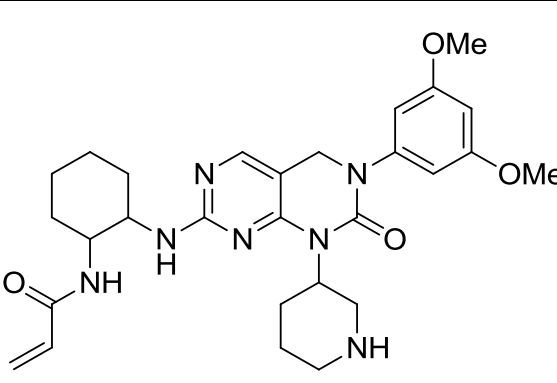
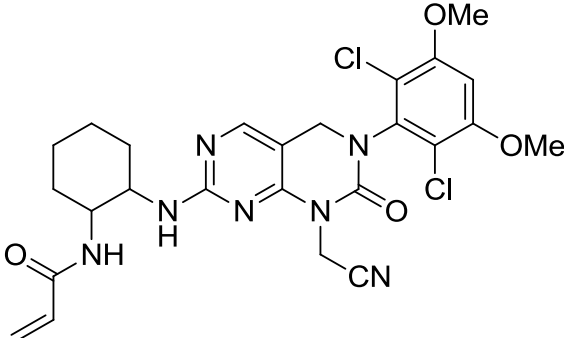
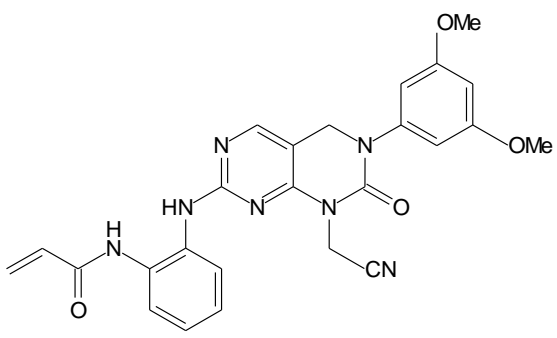
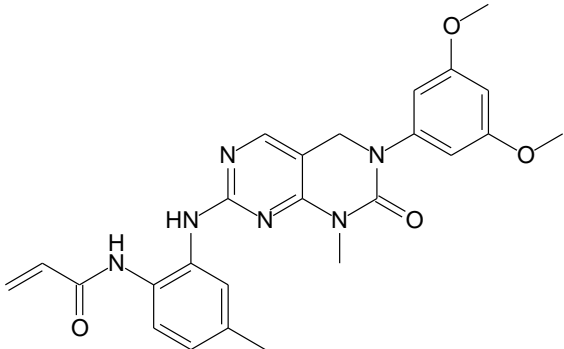
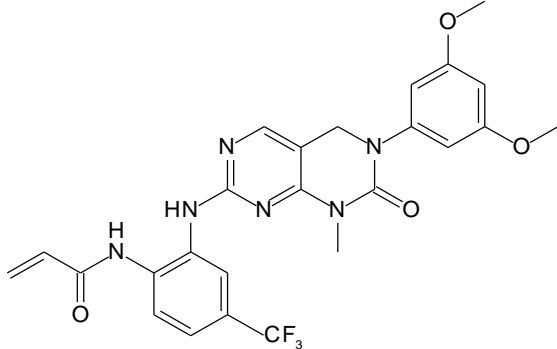
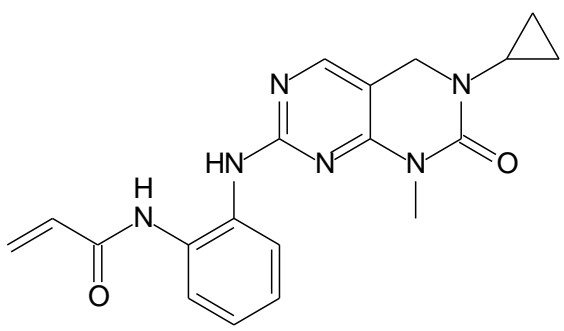
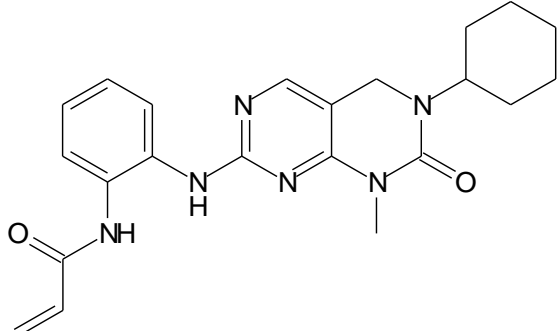
	
<p>I-15</p>	<p>I-16</p>
	
<p>I-17</p>	<p>I-18</p>
<p><i>cis-</i></p> 	
<p>I-19</p>	<p>I-20</p>

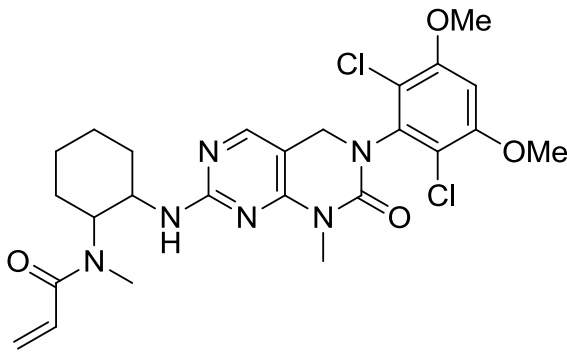
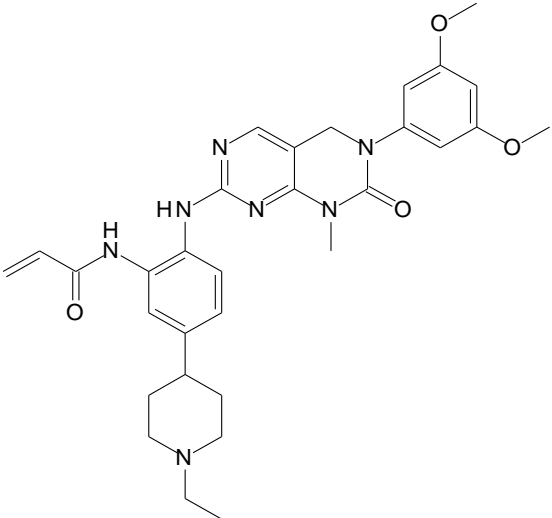
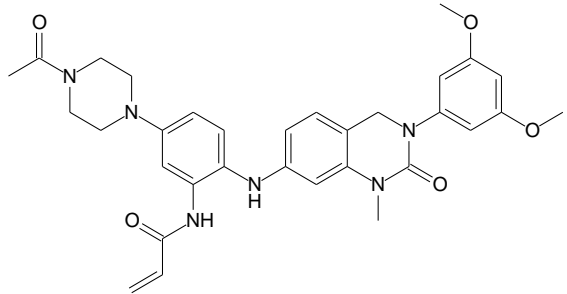
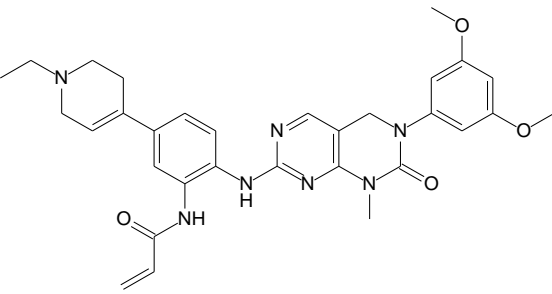
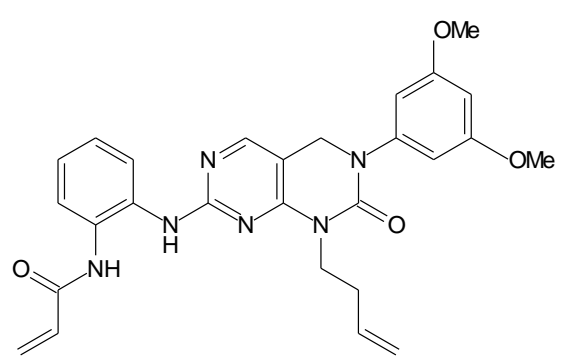
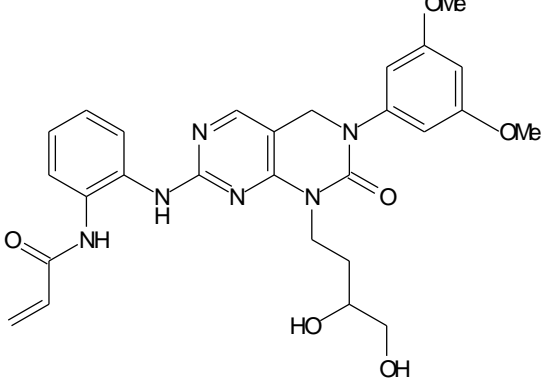
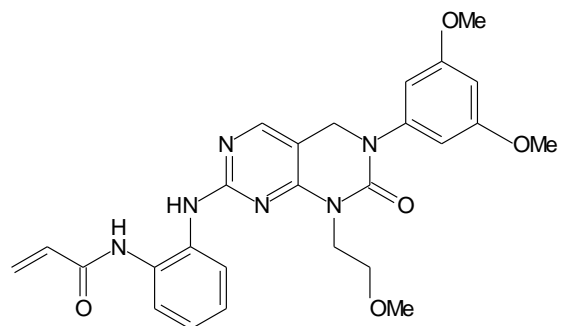
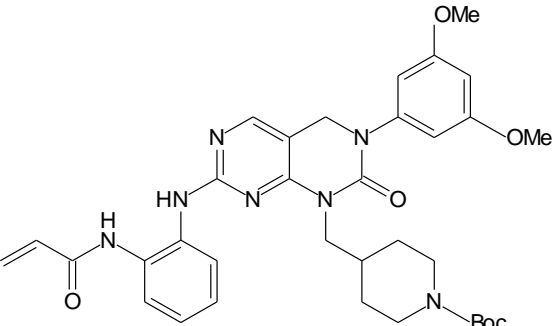
	<p><i>транс-</i></p>
I-21	I-22
I-23	I-24
I-25	I-26
I-27	I-28

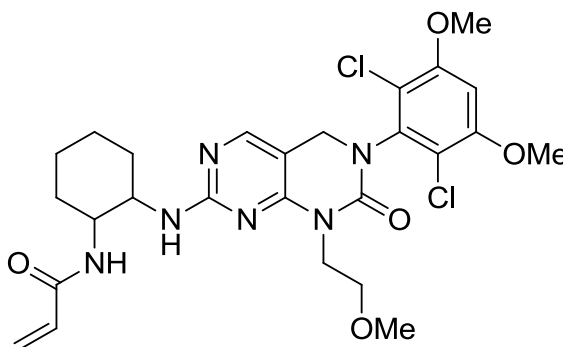
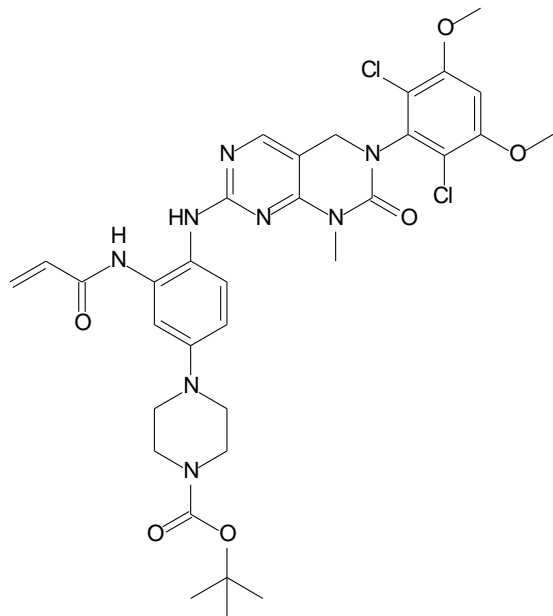
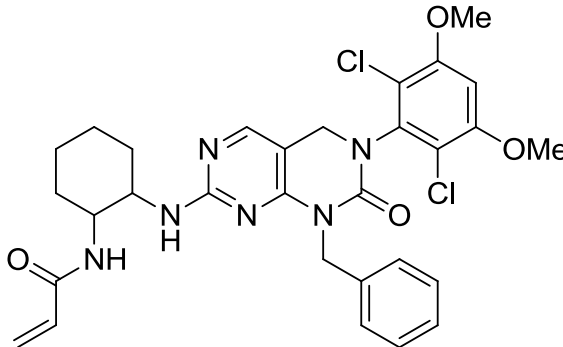
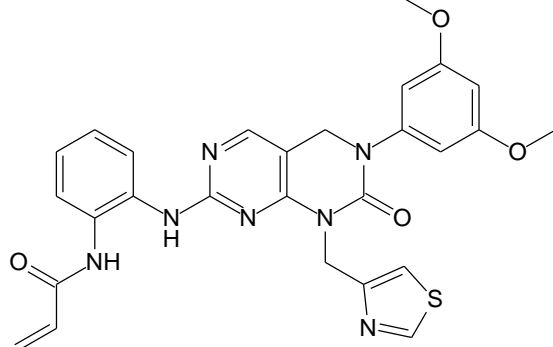
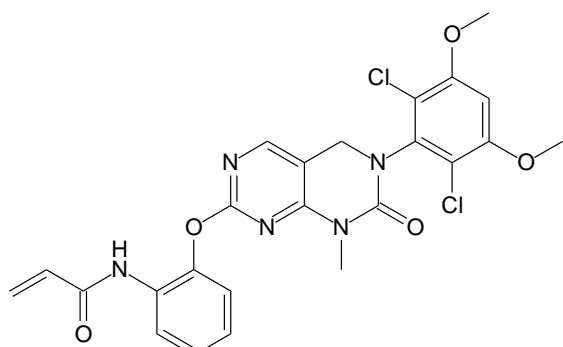
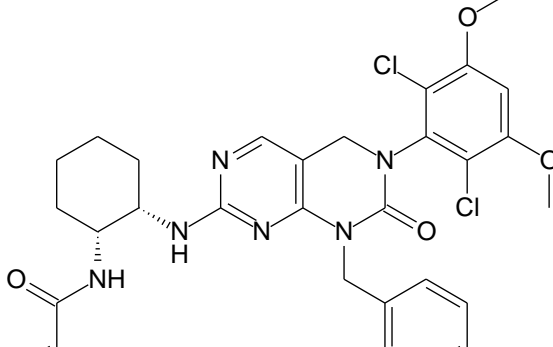


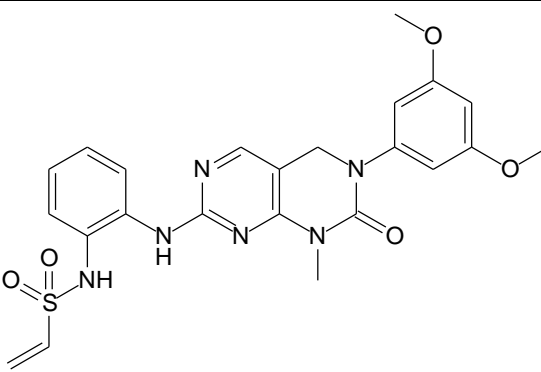
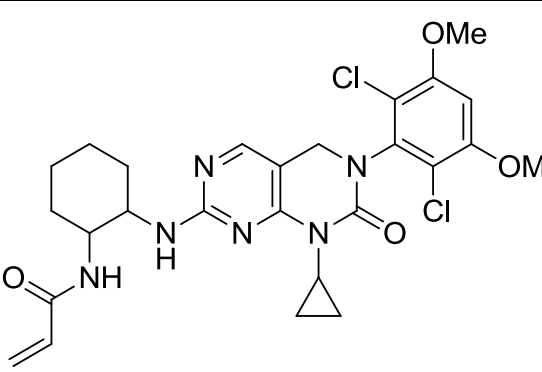
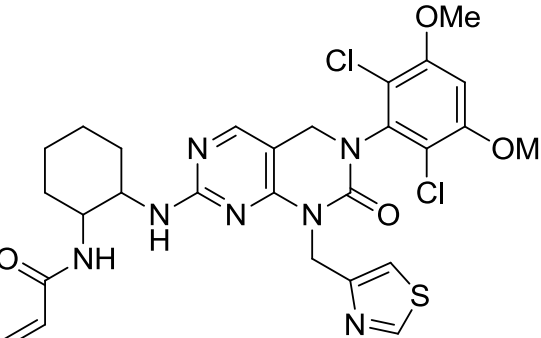
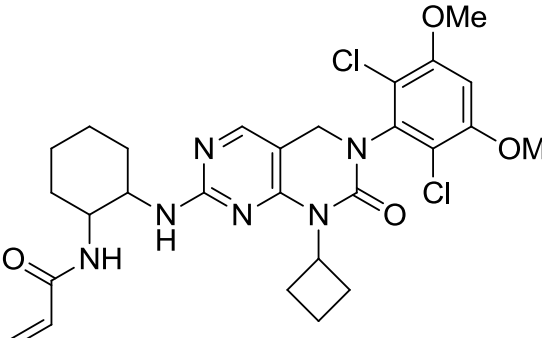
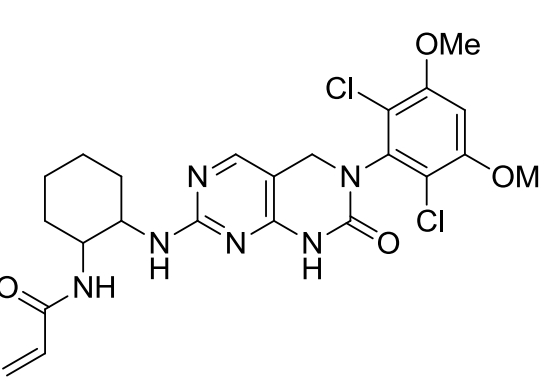
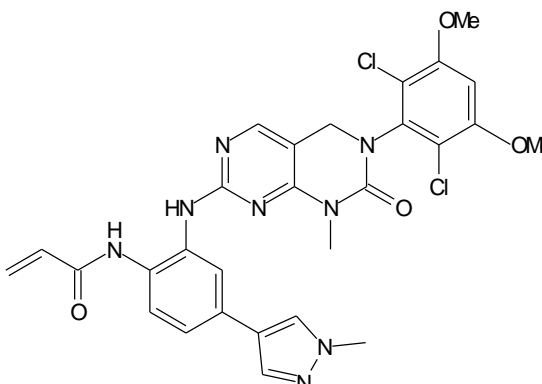
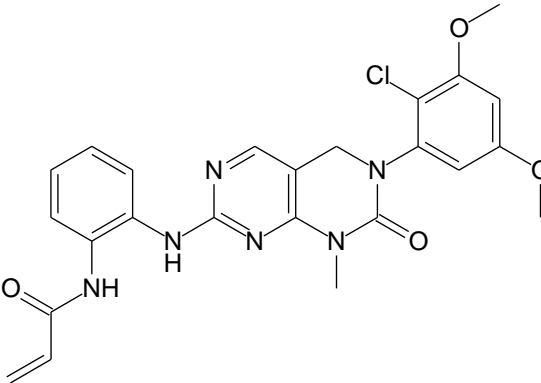
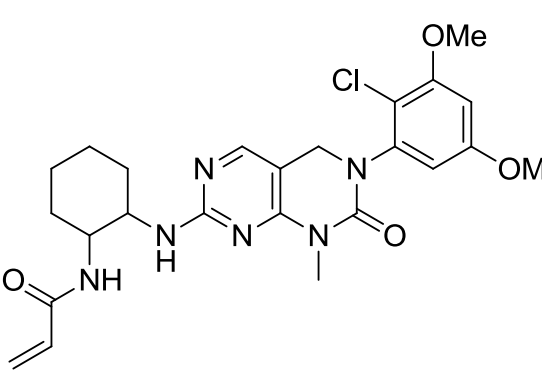
	
I-29	I-30
	
I-31	I-32
	
I-33	I-34
	
I-35	I-36

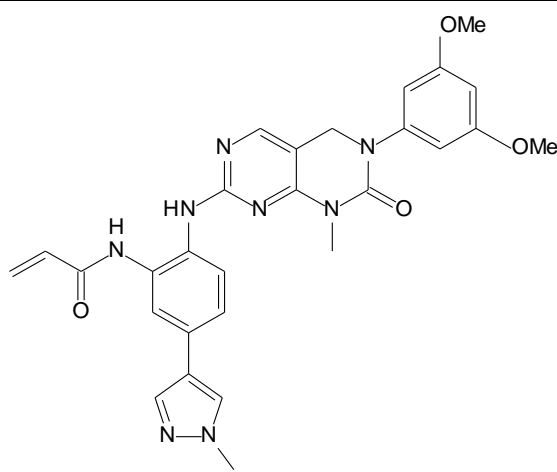
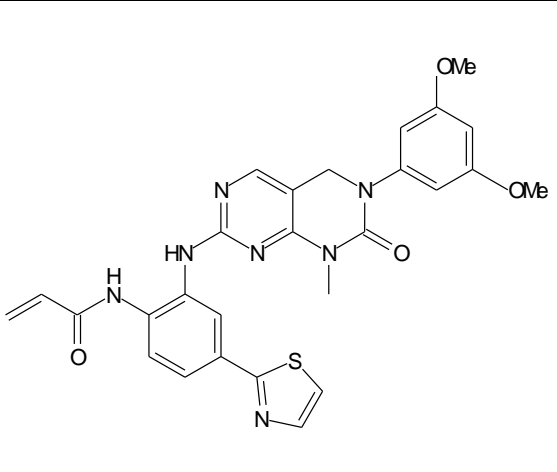
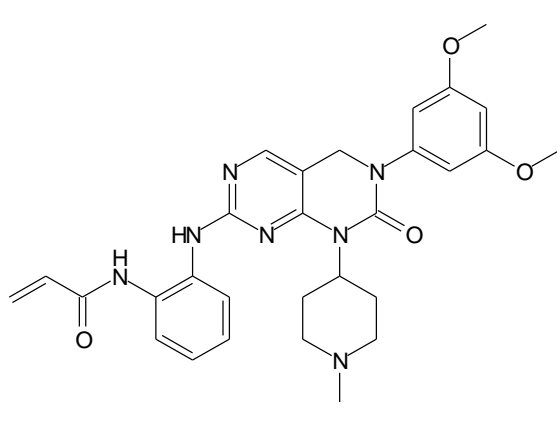
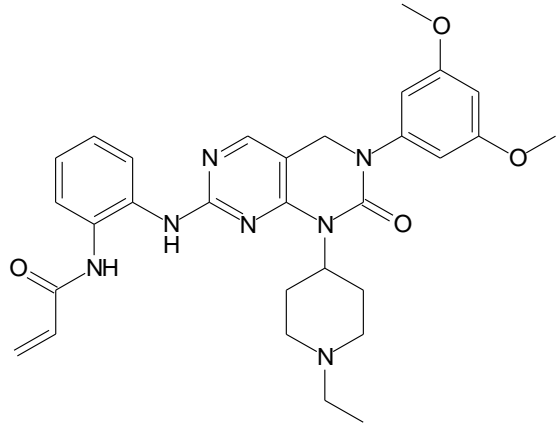
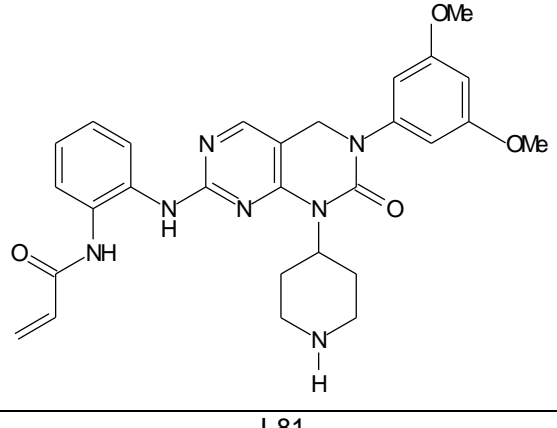
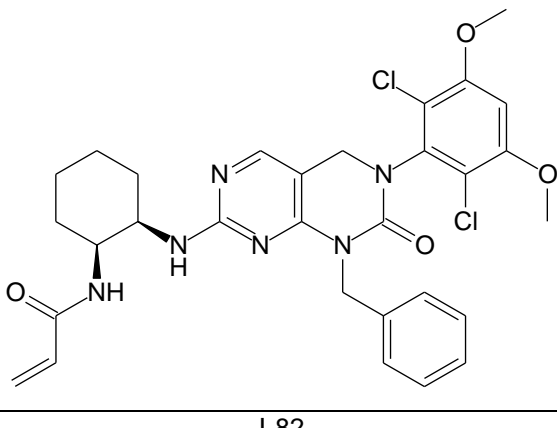
	
I-37	I-38
	
I-39	I-40
	
I-41	I-42
	
I-43	I-44

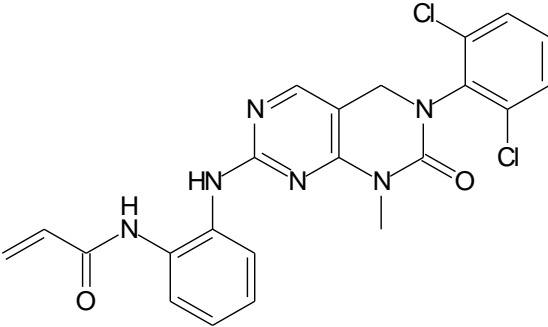
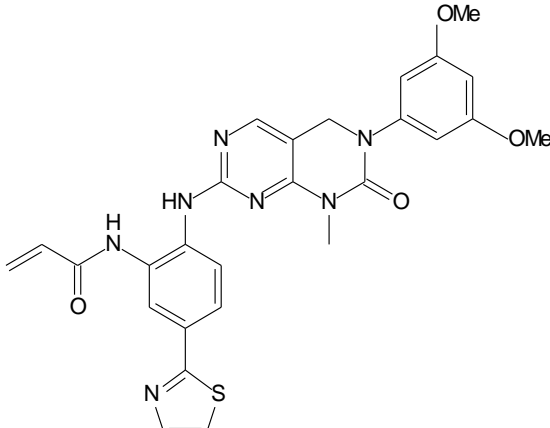
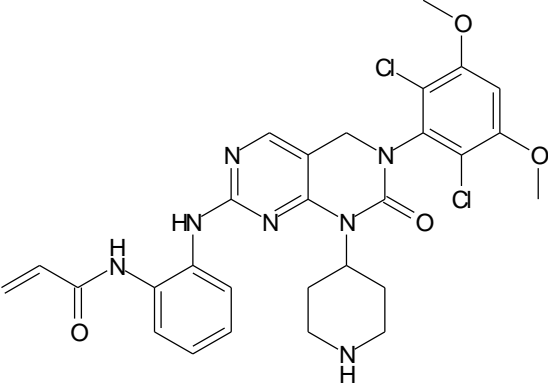
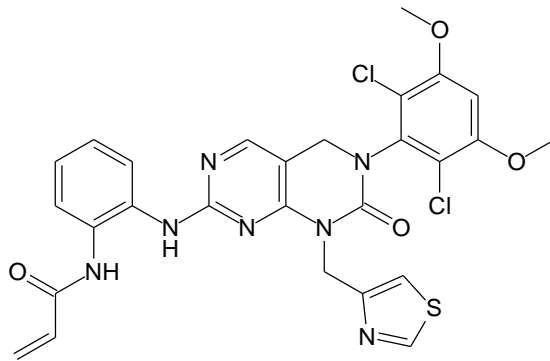
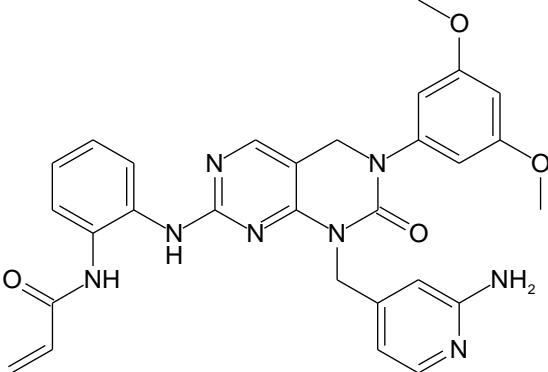
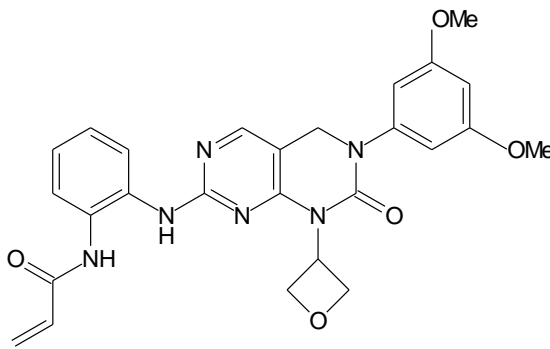
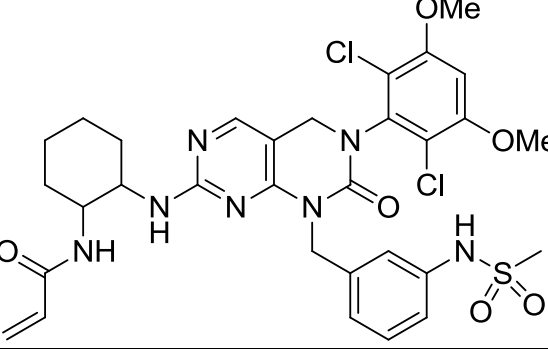
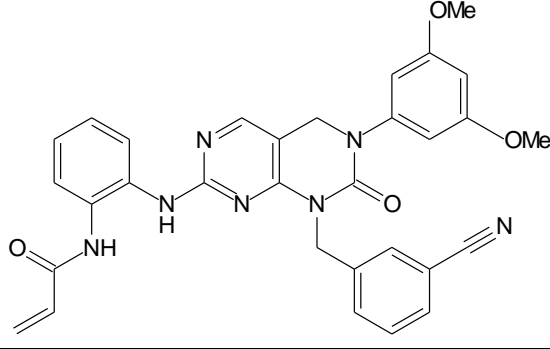
	
<p>I-45</p>	<p>I-46</p>
	
<p>I-47</p>	<p>I-48</p>
	
<p>I-49</p>	<p>I-50</p>
	
<p>I-51</p>	<p>I-52</p>

	
I-53	I-54
	
I-55	I-56
	
I-57	I-58
	
I-59	I-60

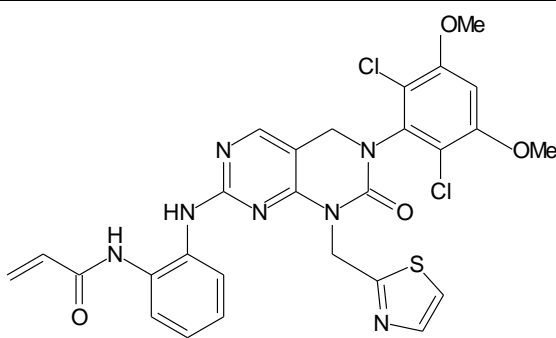
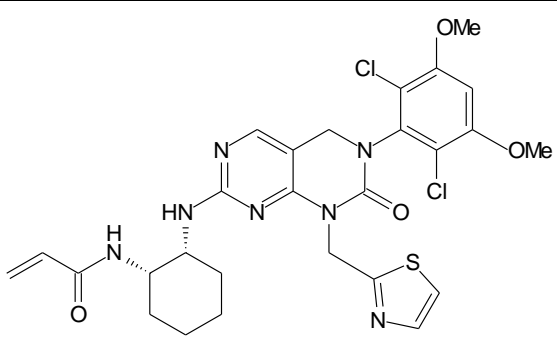
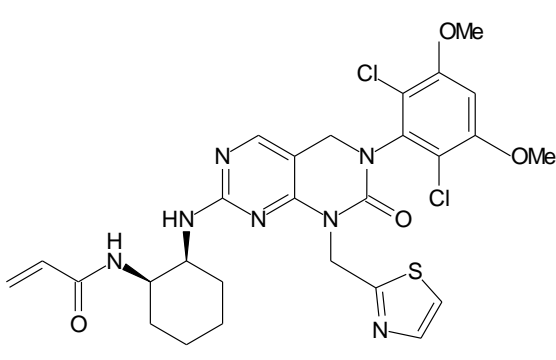
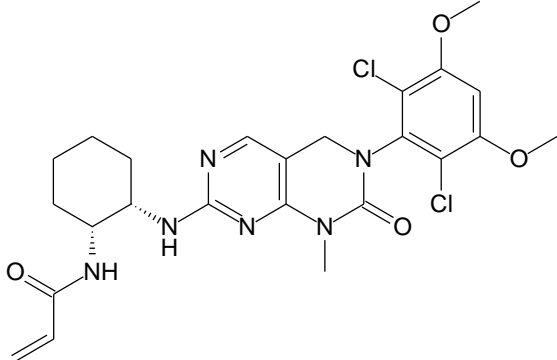
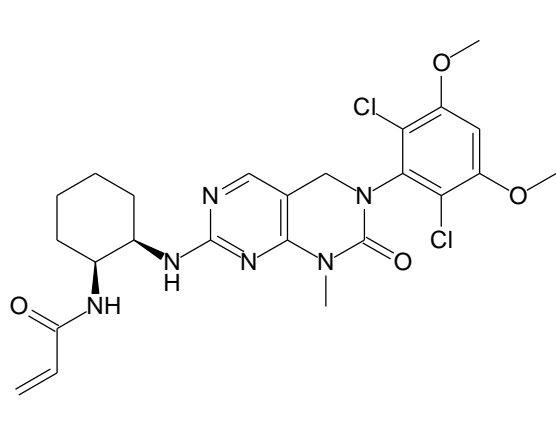
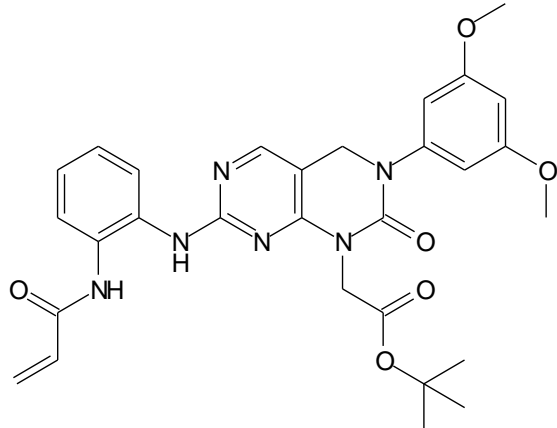
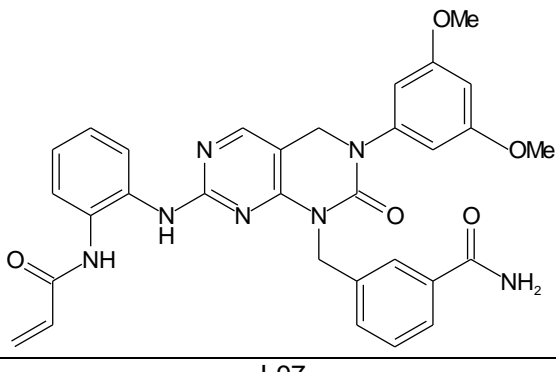
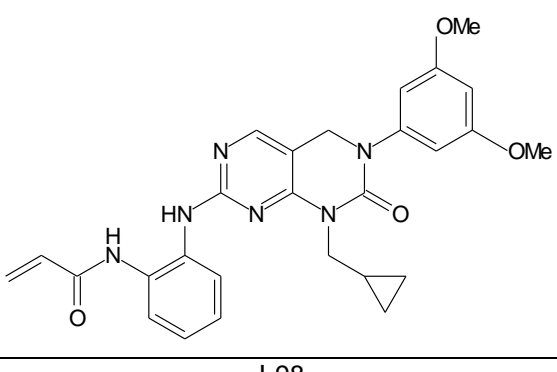
	
<p>I-61</p>	<p>I-62</p>
	
<p>I-63</p>	<p>I-64</p>
	
<p>I-65</p>	<p>I-66</p>

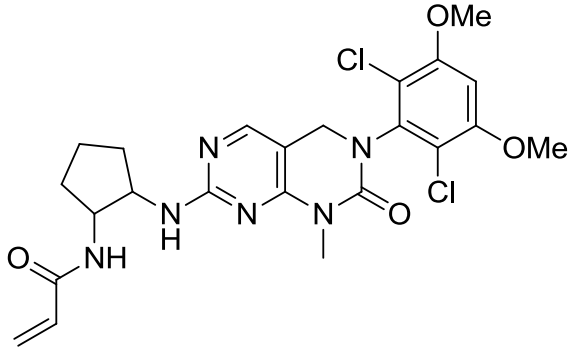
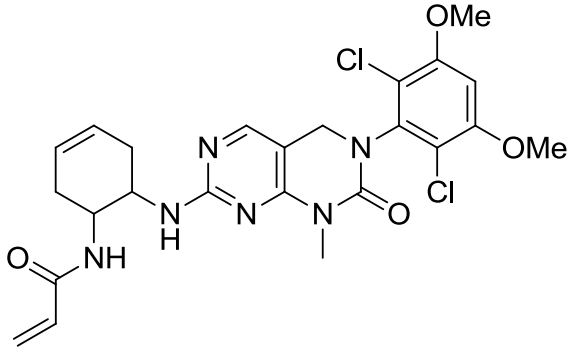
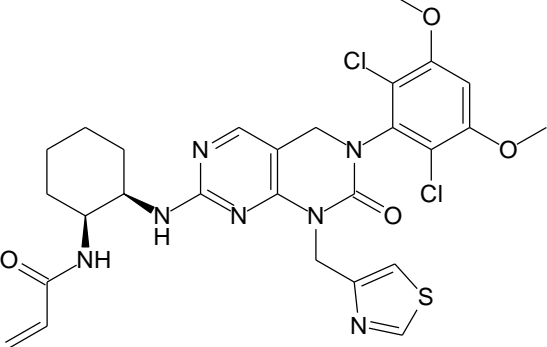
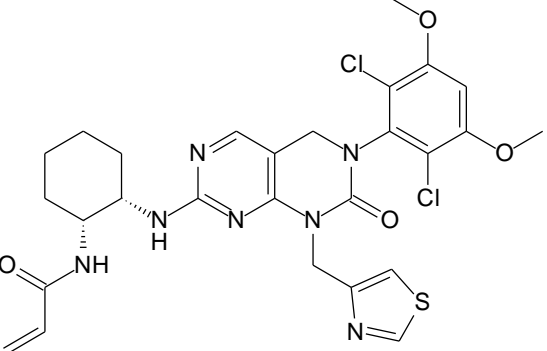
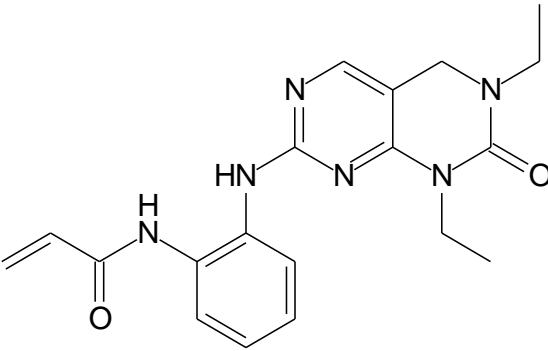
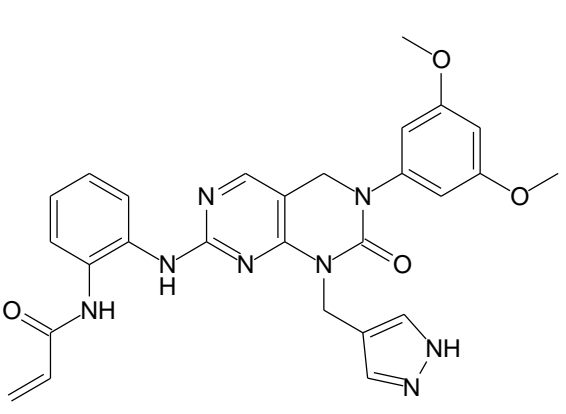
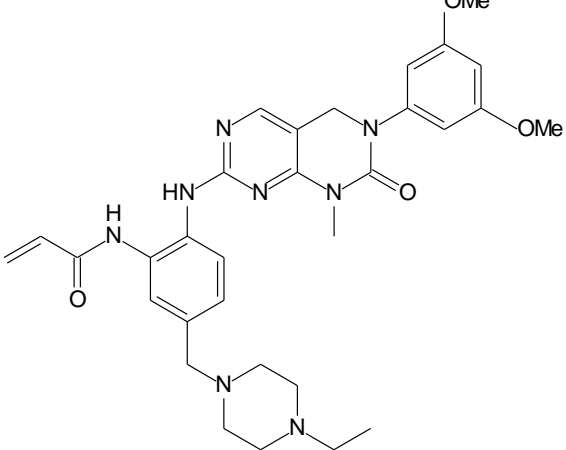
	
I-67	I-68
	
I-69	I-70
	
I-73	I-74
	
I-75	I-76

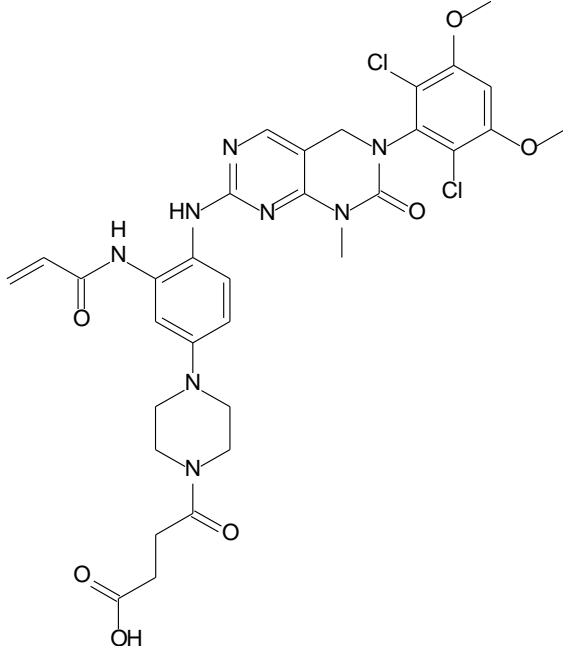
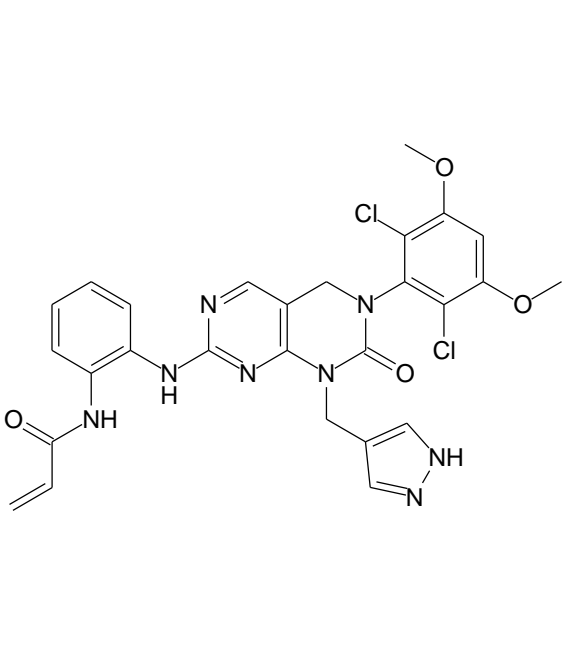
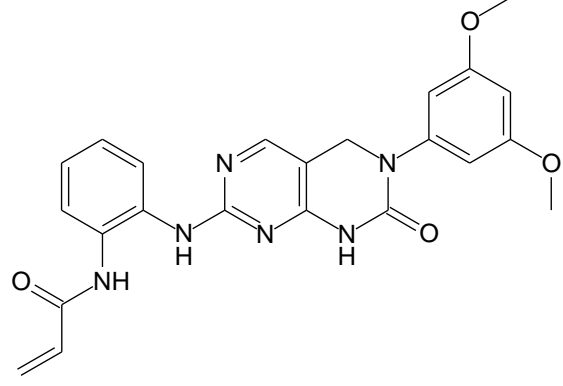
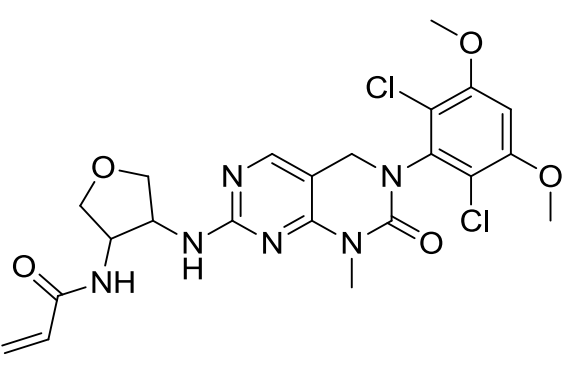
	
I-77	I-78
	
I-79	I-80
	
I-81	I-82

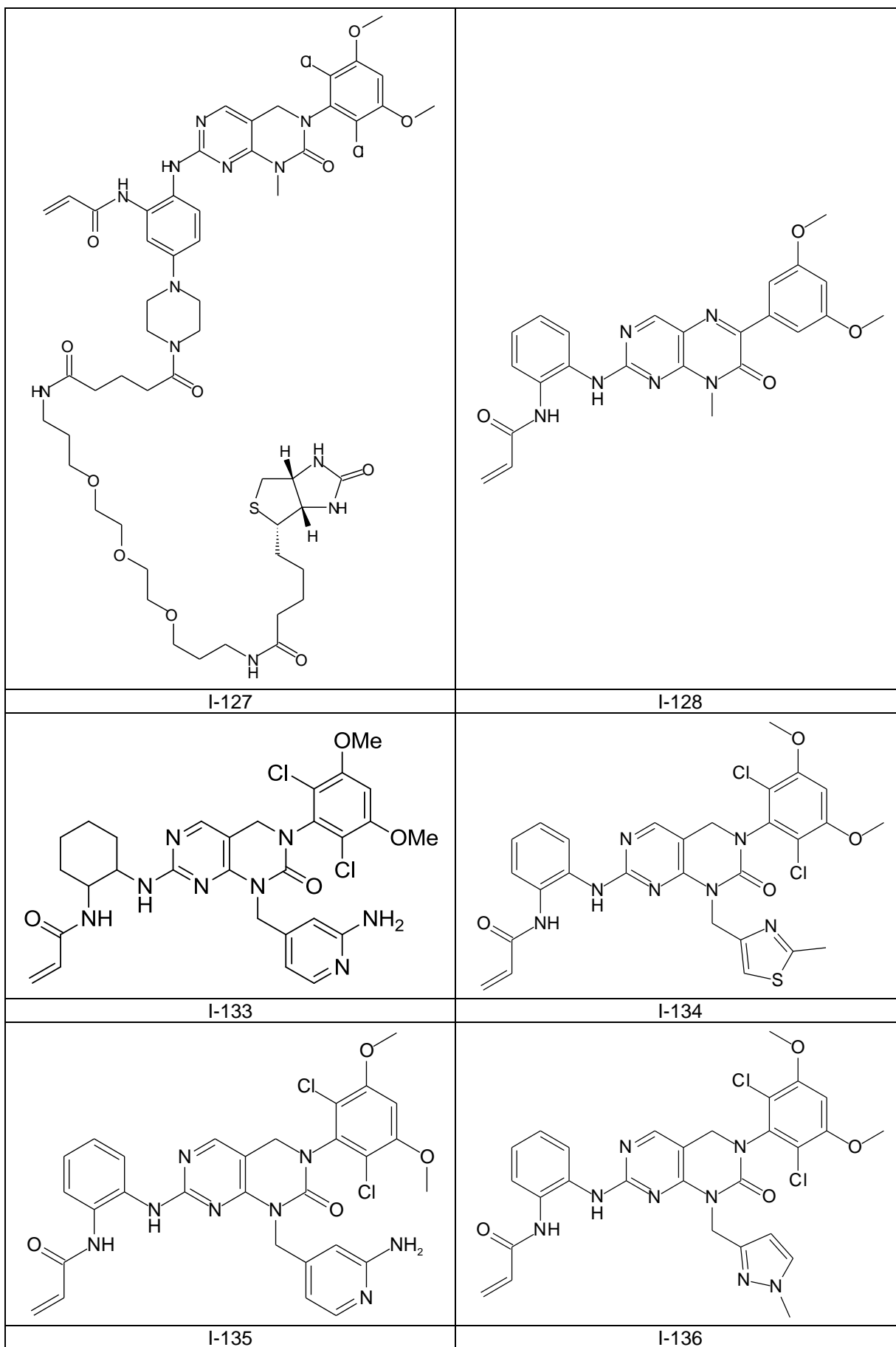
	
I-83	I-84
	
I-85	I-86
	
I-87	I-88
	
I-89	I-90

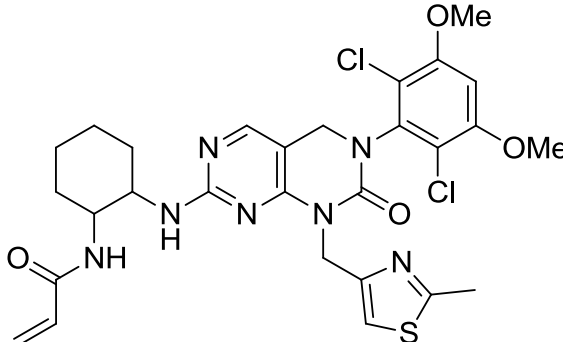
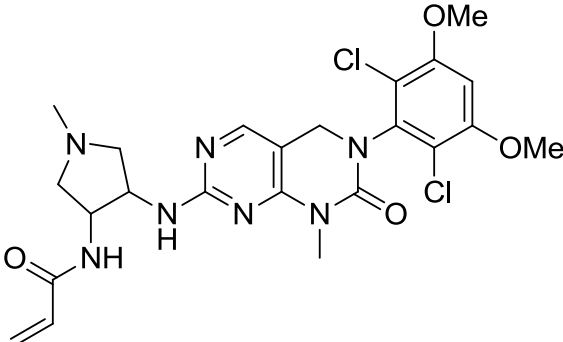
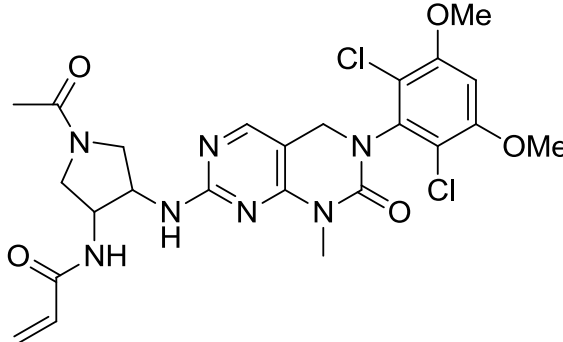
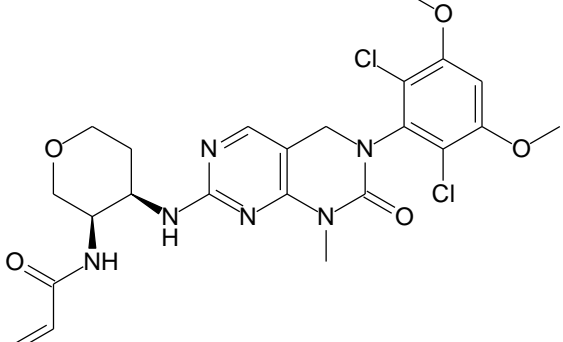
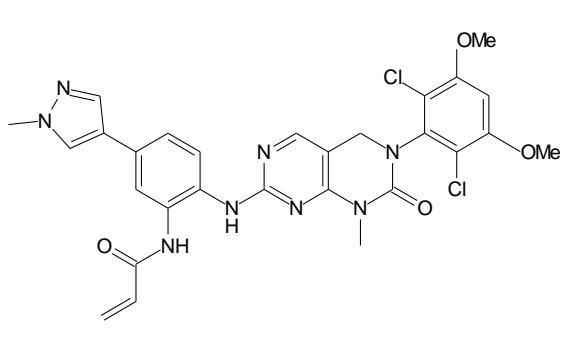
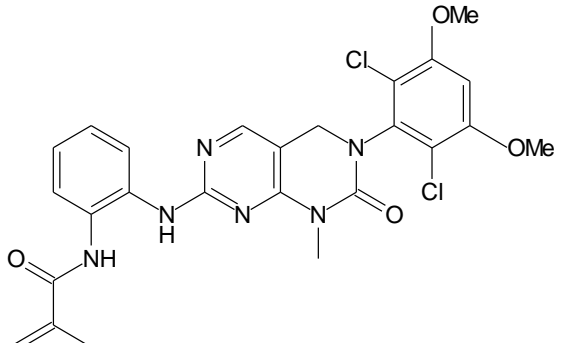
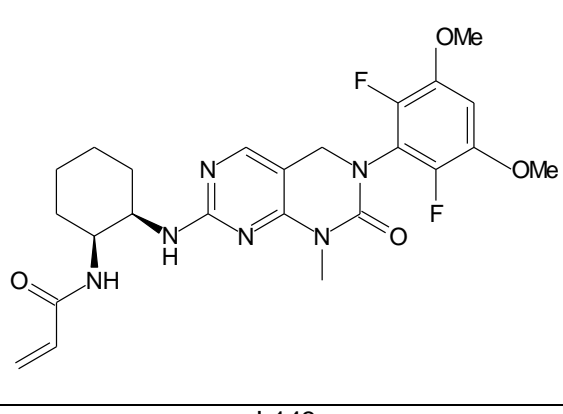
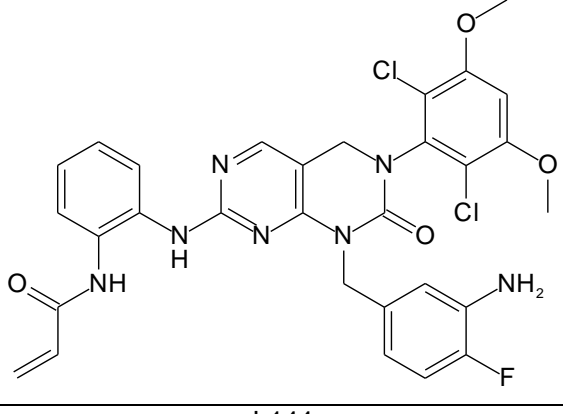


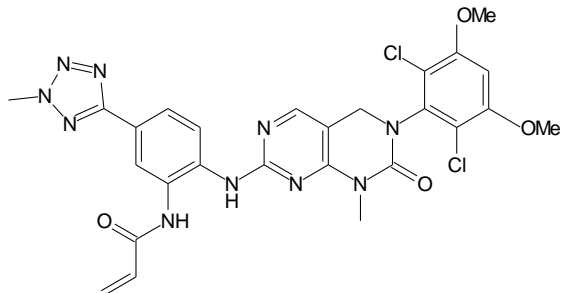
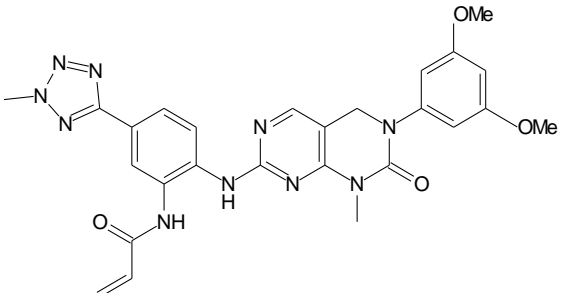
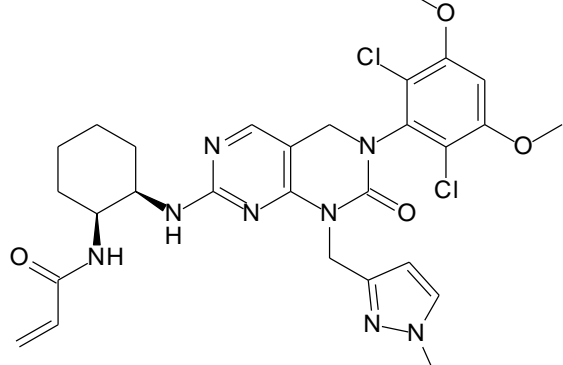
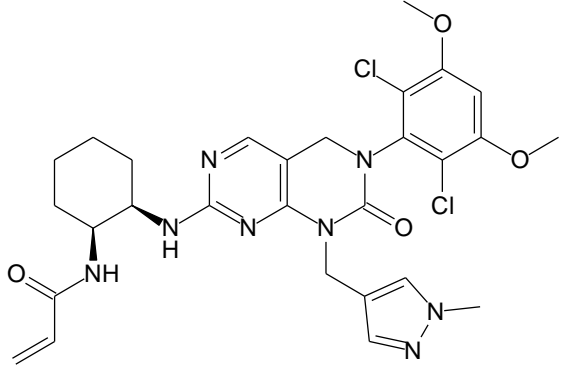
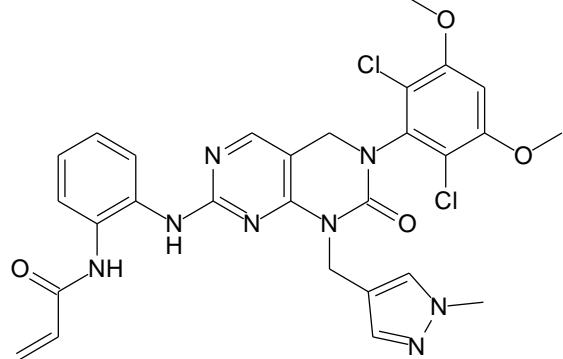
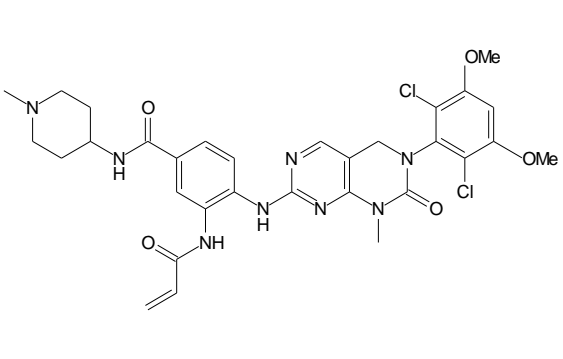
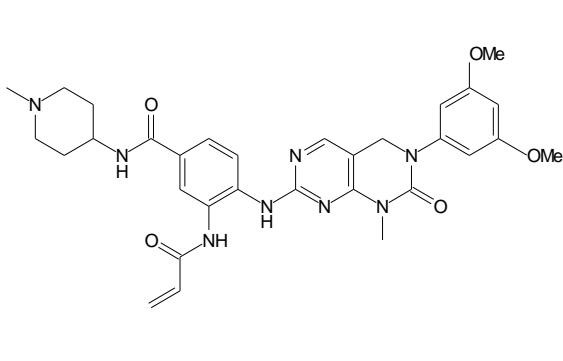
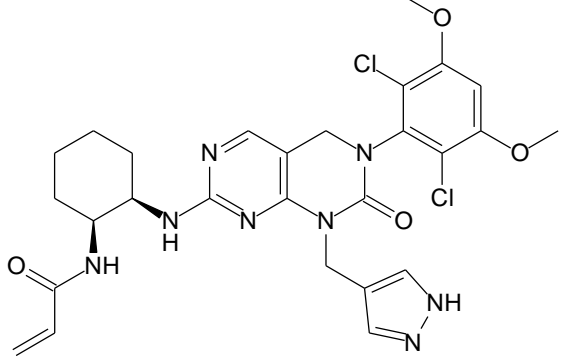
	
I-91	I-92
	
I-93	I-94
	
I-95	I-96
	
I-97	I-98

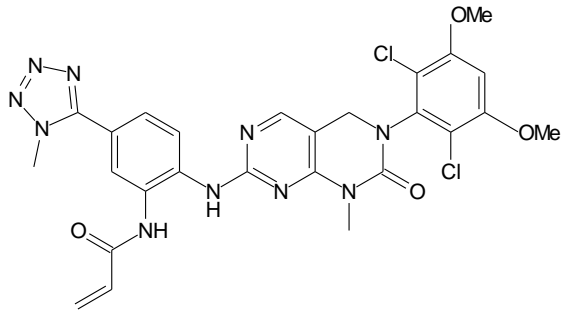
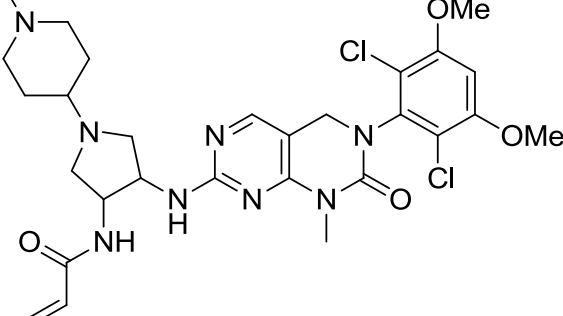
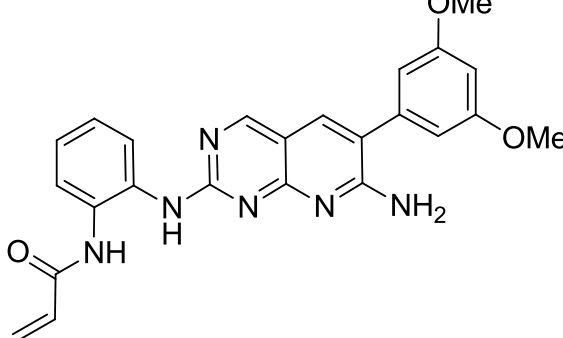
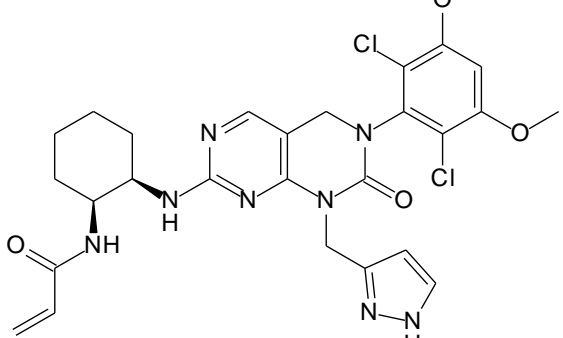
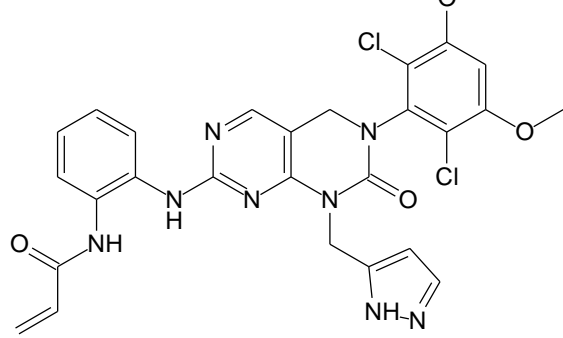
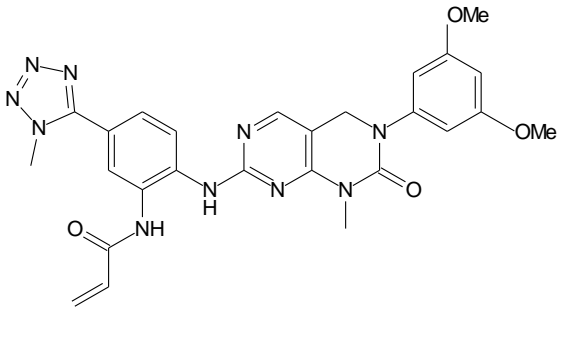
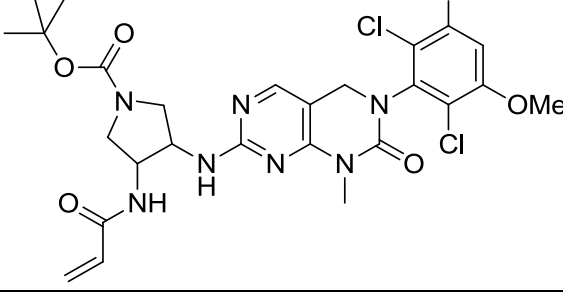
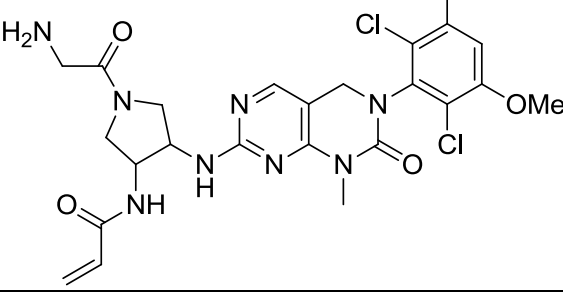
	
I-112	I-113
	
I-114	
	
I-119	I-120
	
I-121	I-122

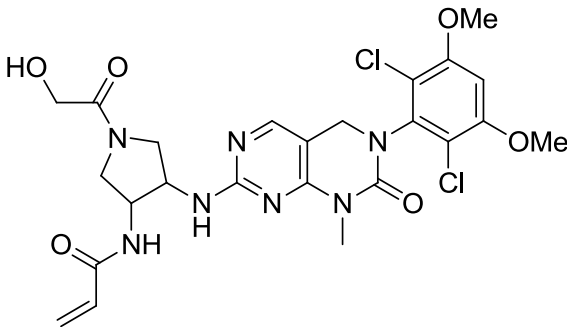
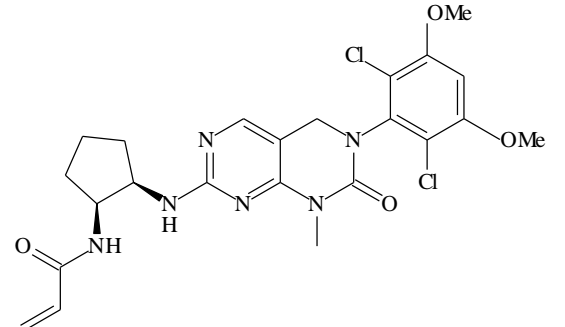
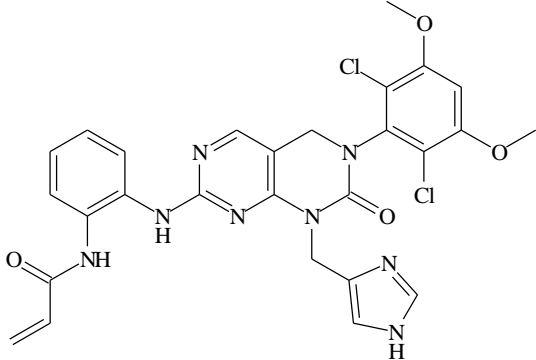
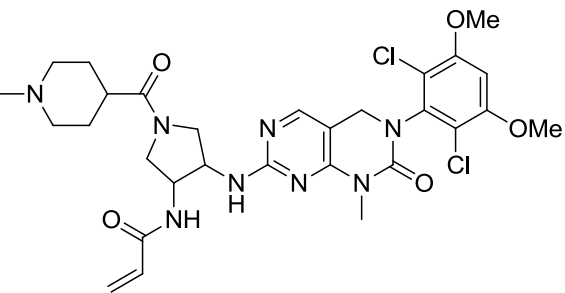
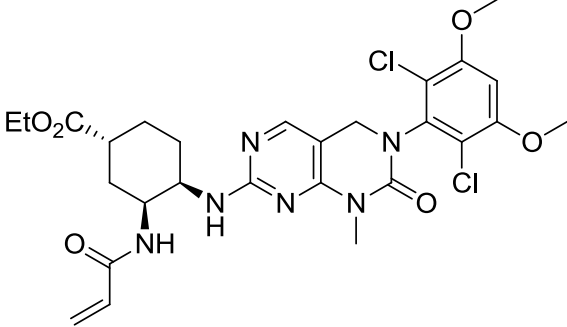
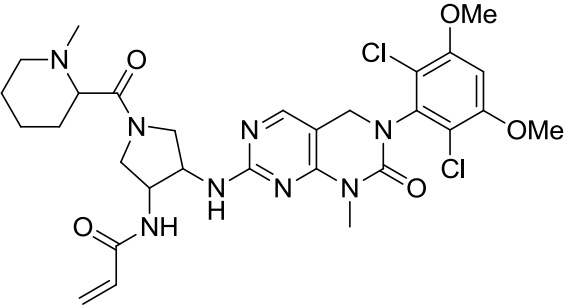
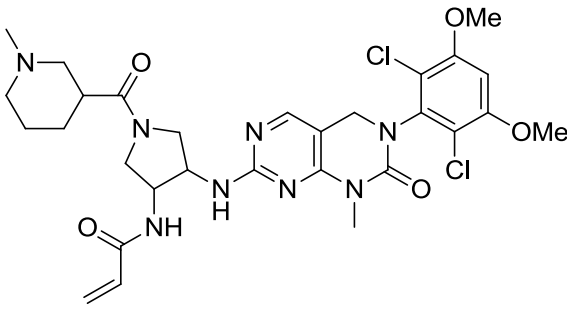
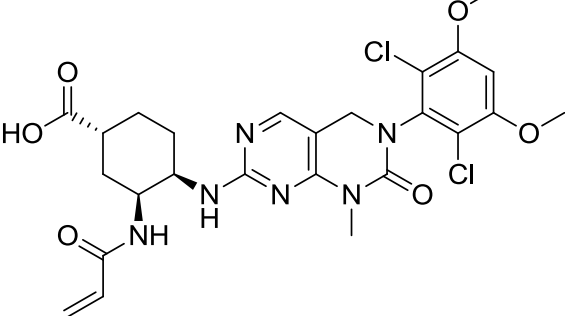
	
I-123	I-124
	
I-125	I-126



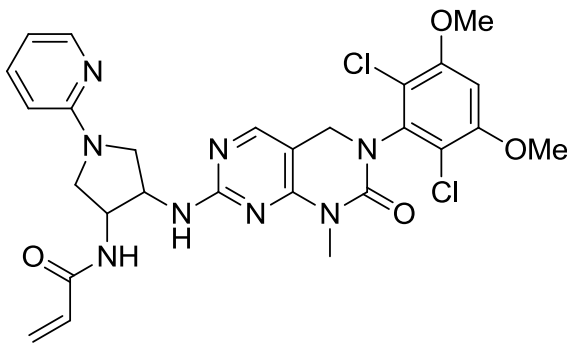
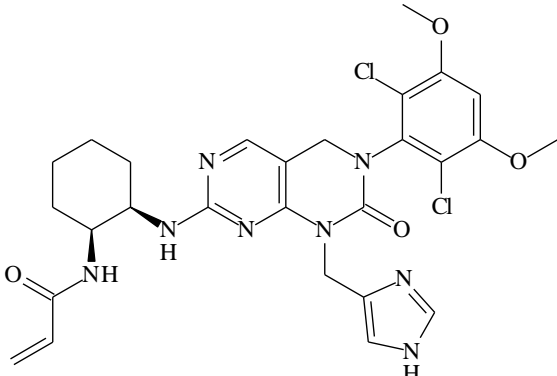
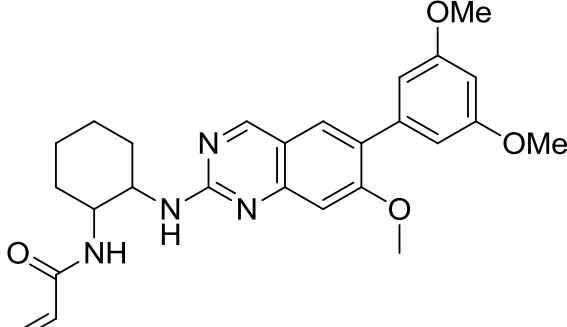
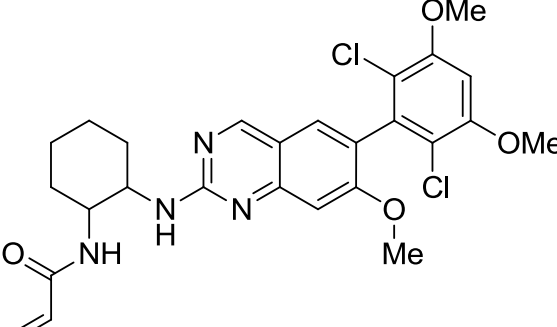
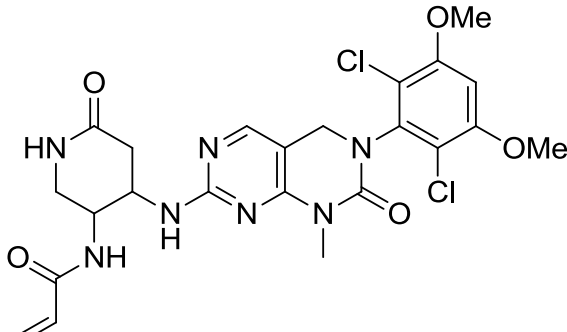
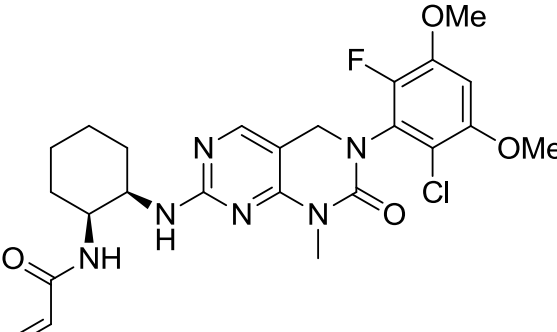
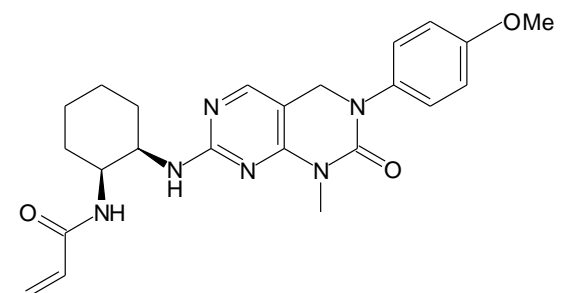
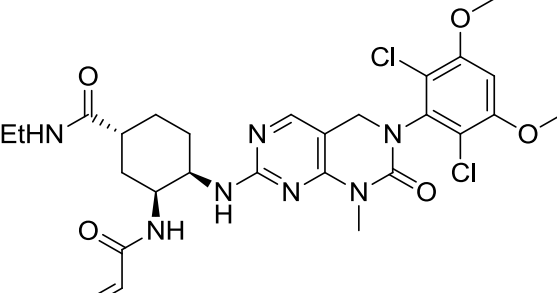
	
I-137	I-138
	
I-139	I-140
	
I-141	I-142
	
I-143	I-144

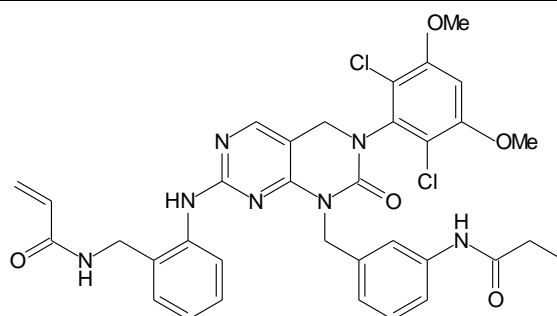
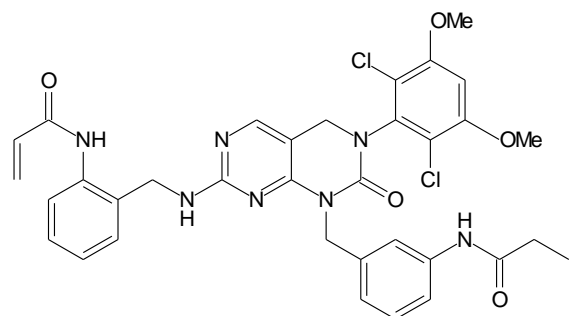
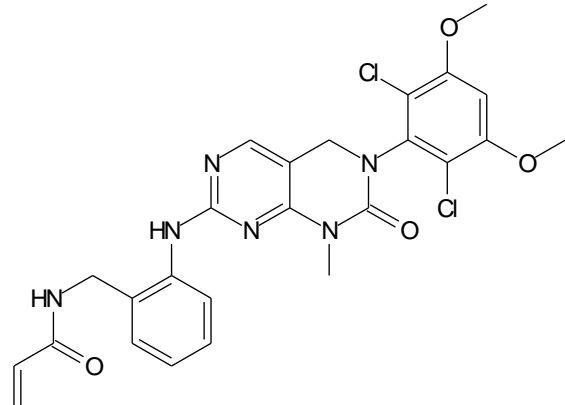
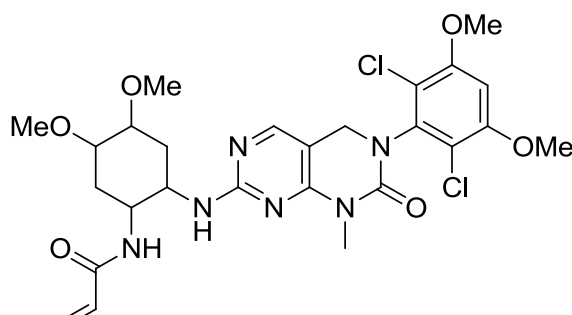
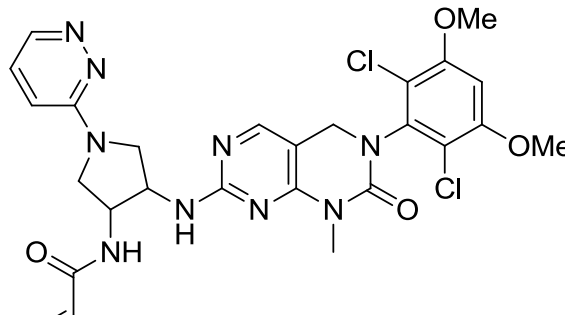
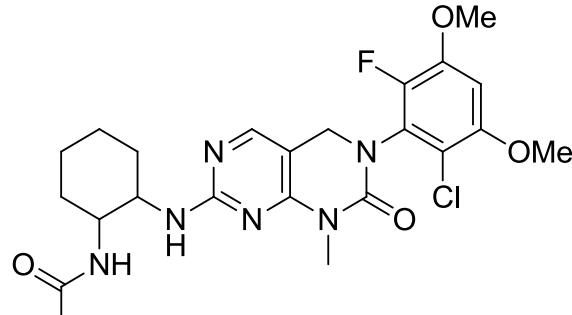
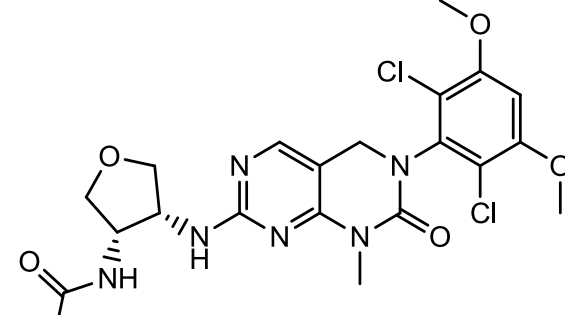
	
I-145	I-146
	
I-147	I-148
	
I-149	I-150
	
I-151	I-152

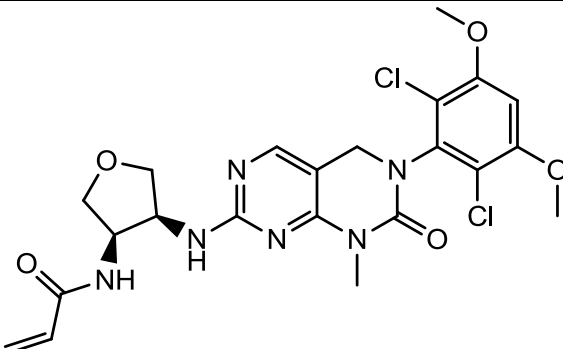
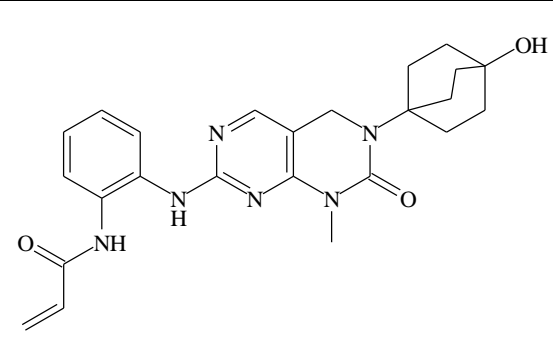
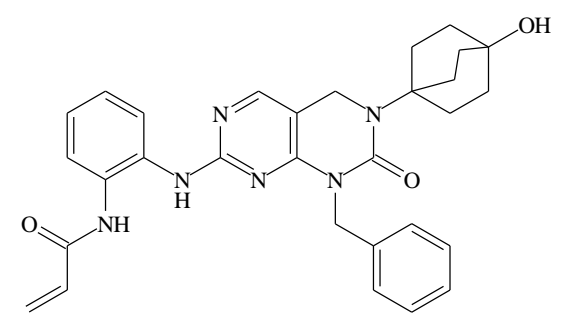
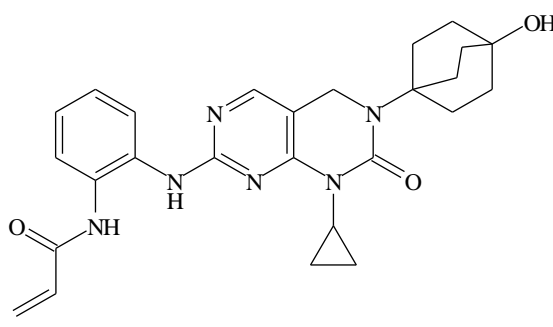
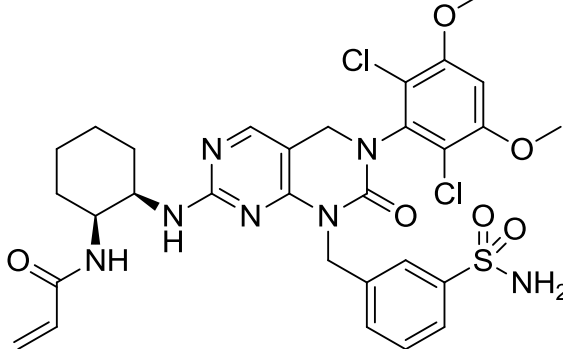
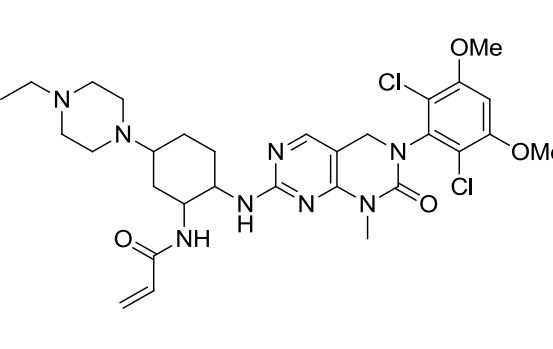
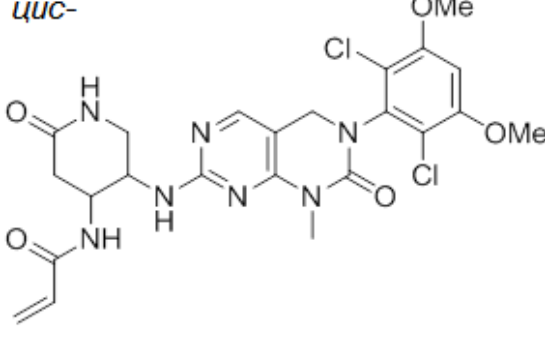
	
I-153	I-154
	
I-155	I-156
	
I-157	I-158
	
I-159	I-160

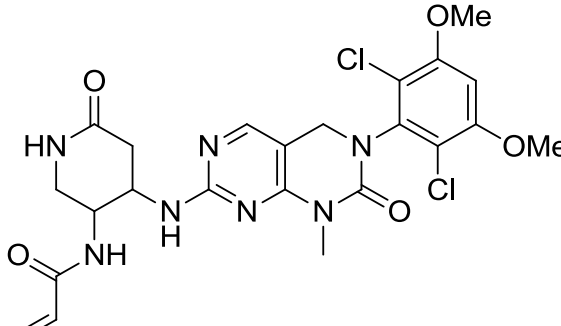
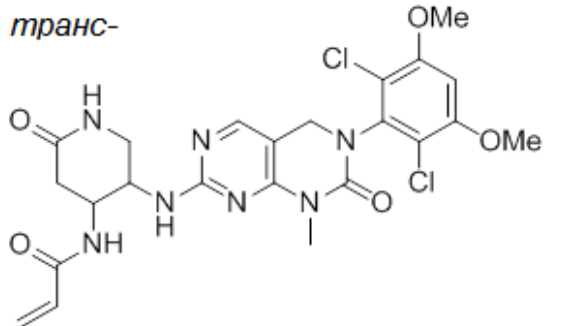
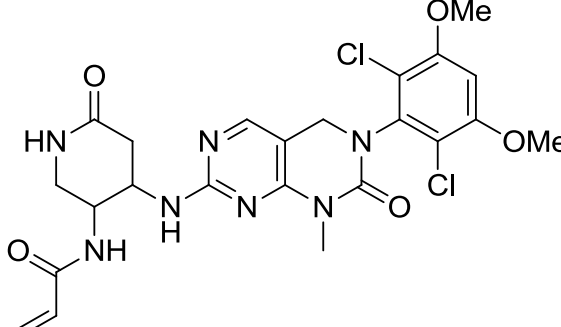
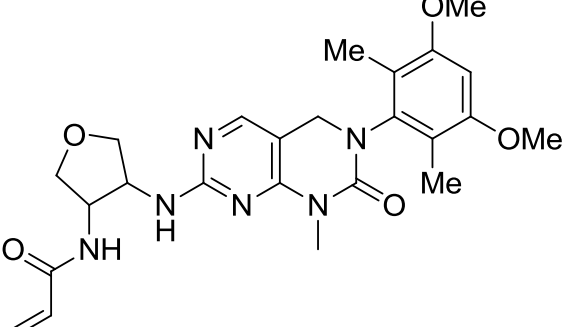
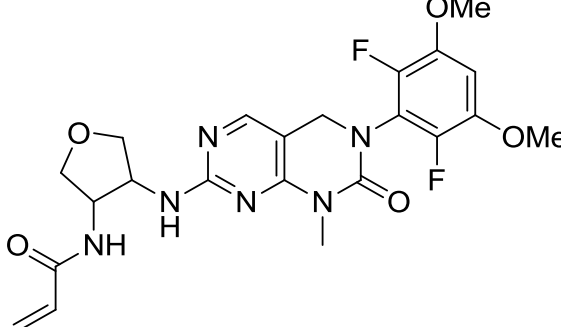
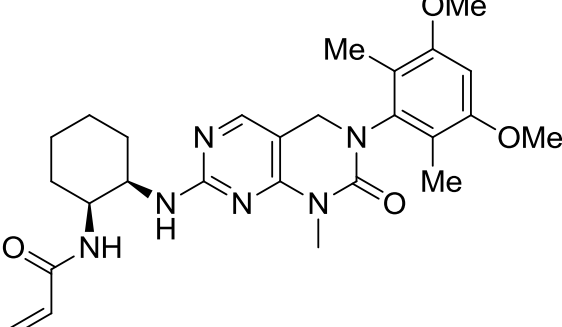
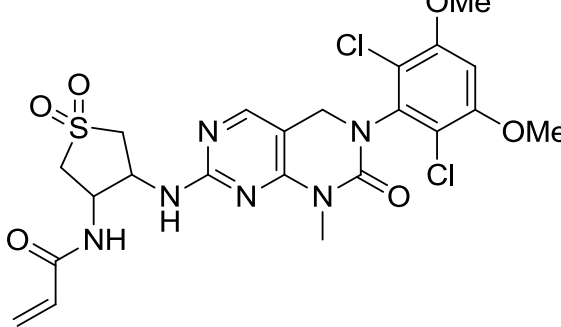
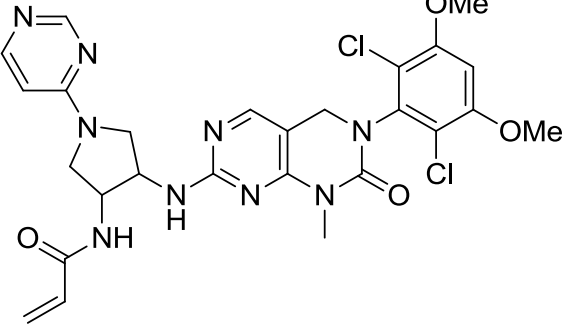
	
I-161	I-162
	
I-163	I-164
	
I-165	I-166
	
I-167	I-168

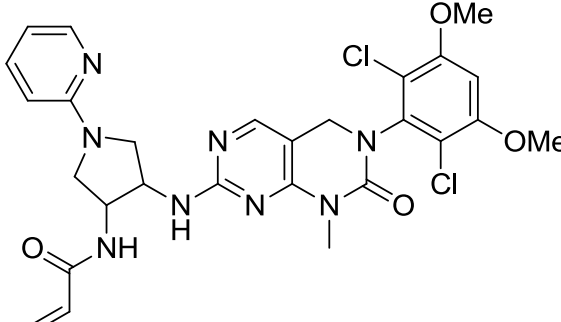
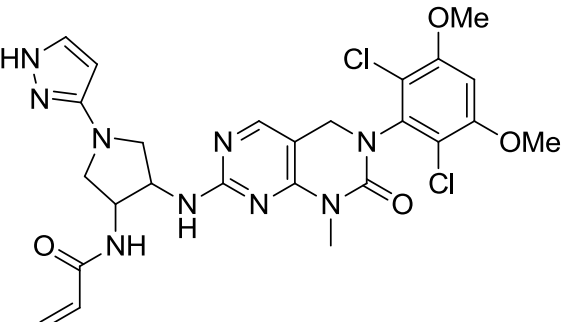
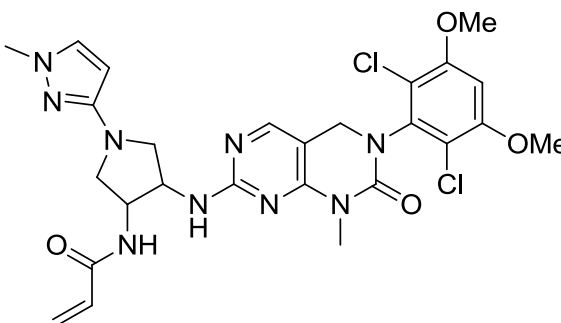
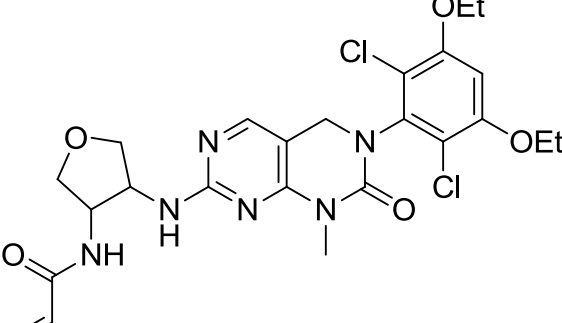
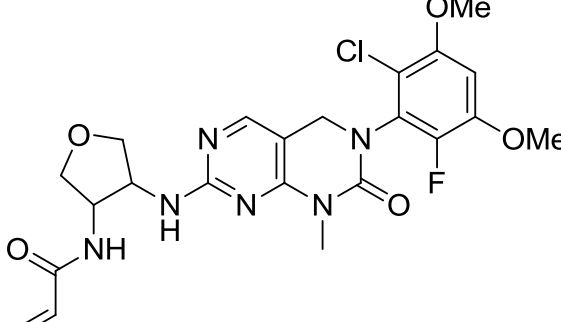
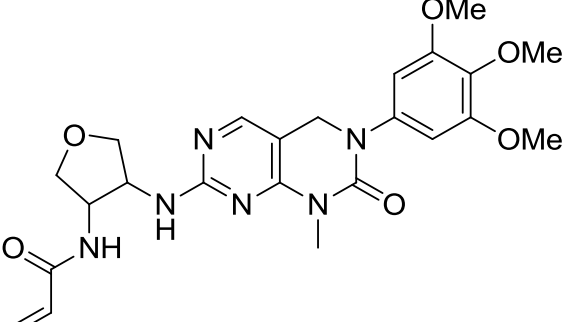
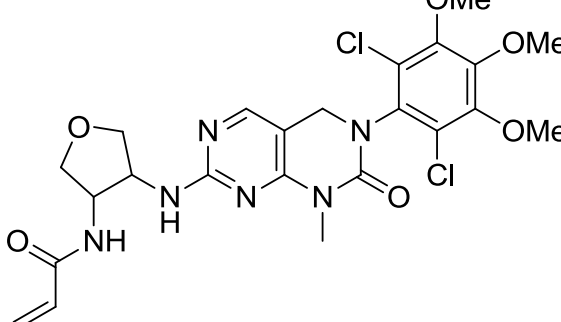
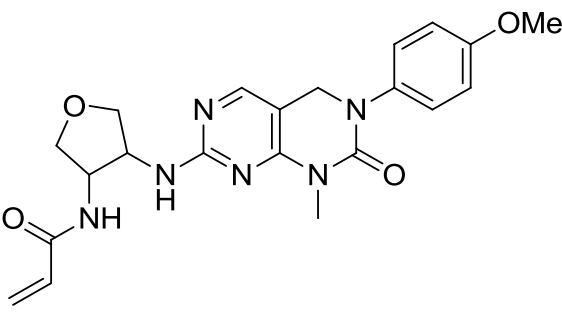


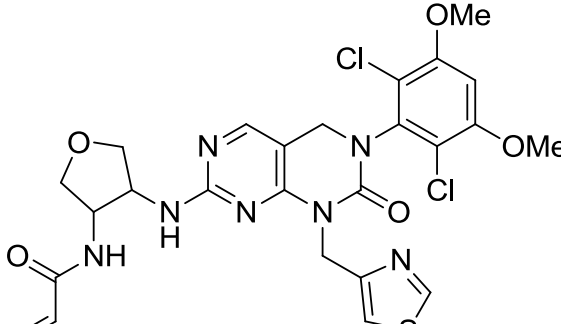
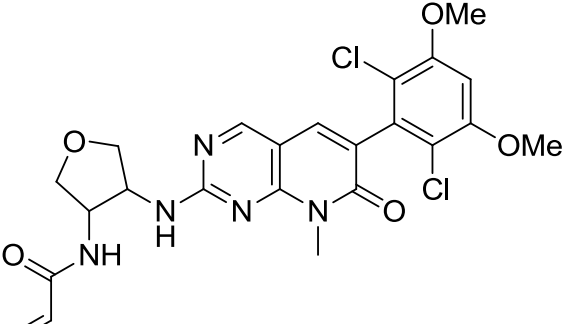
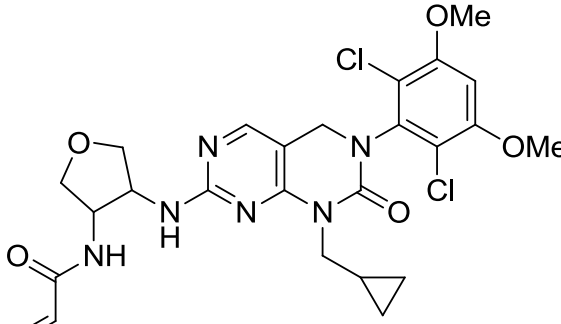
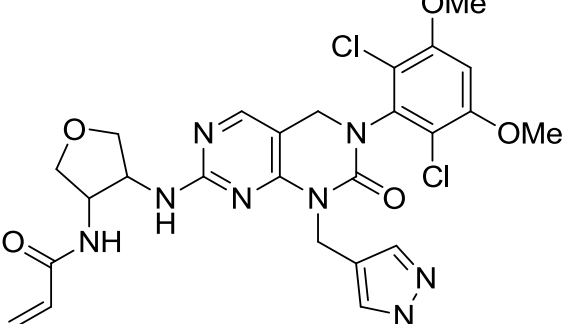
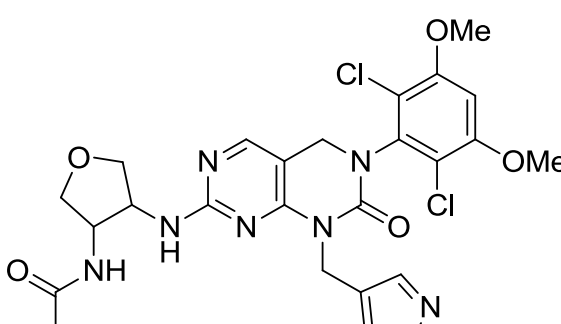
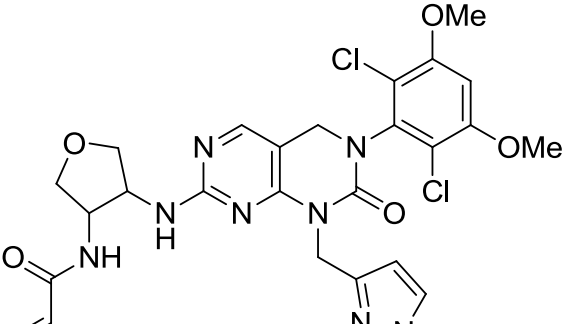
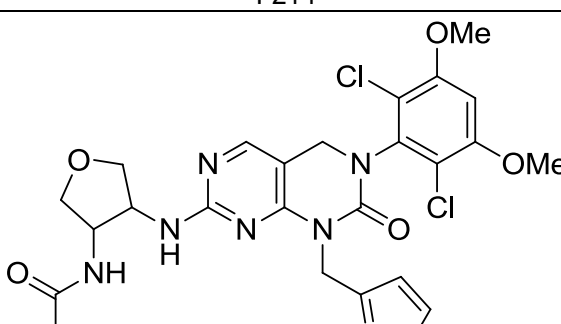
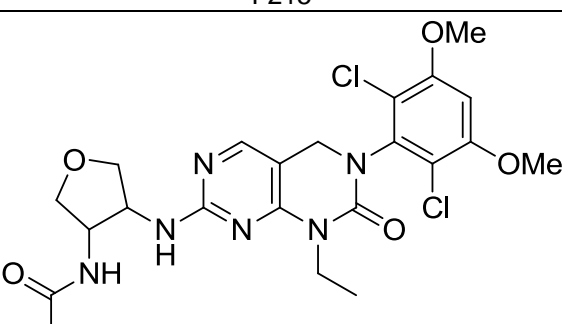
	
I-170	I-171
	
I-172	I-173
	
I-174	I-175
	
I-176	I-177

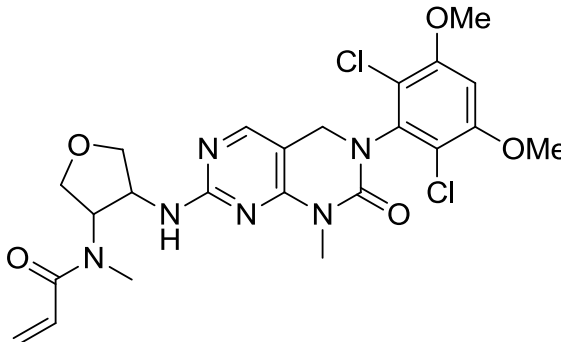
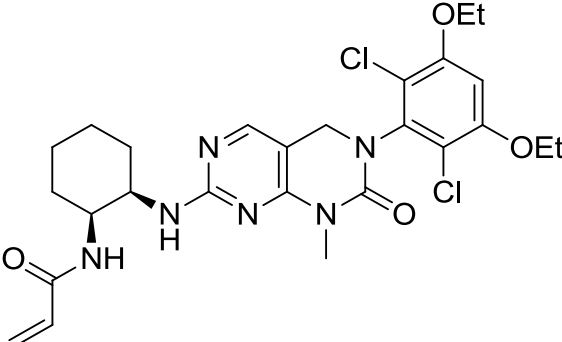
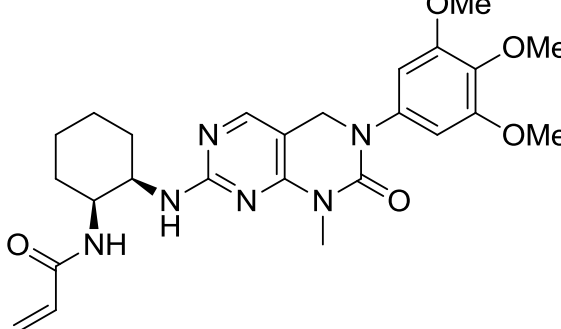
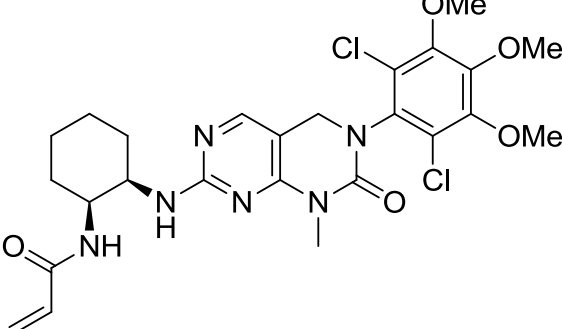
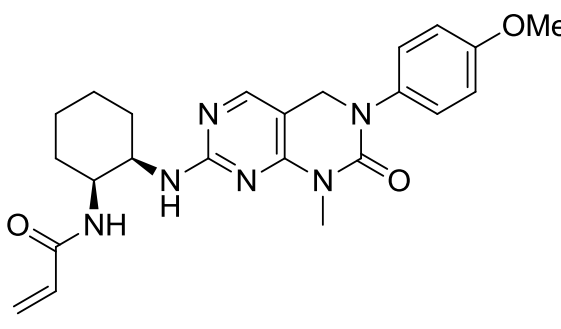
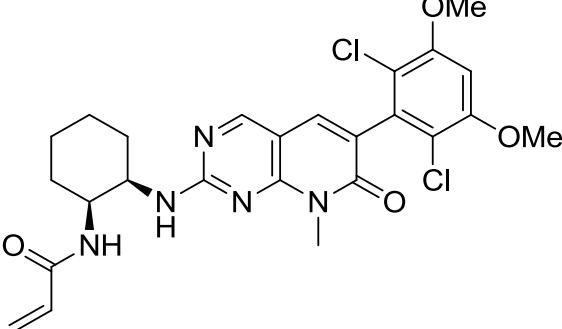
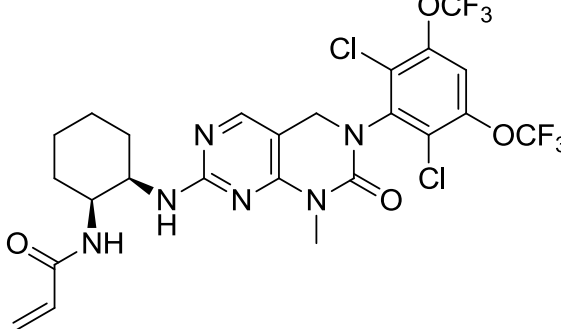
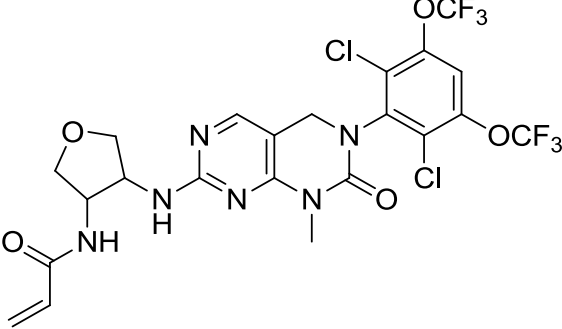
	
I-179	
	
I-180	I-181
	
I-182	I-183
	
I-184	I-185

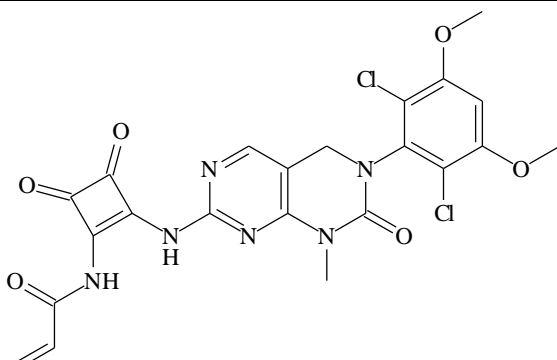
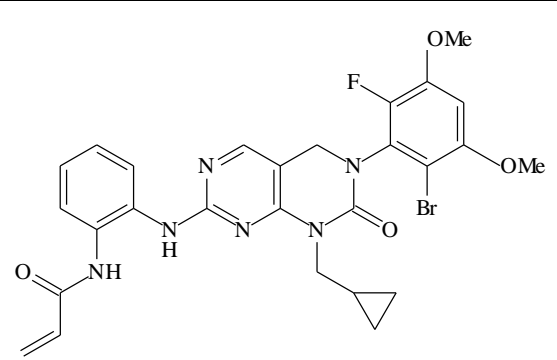
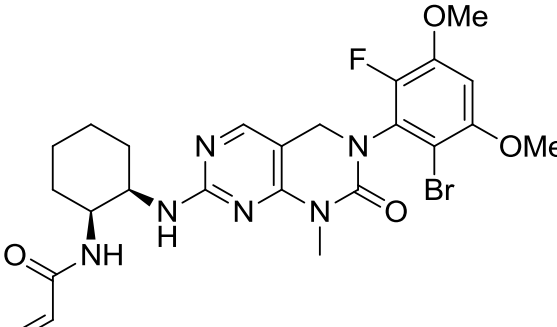
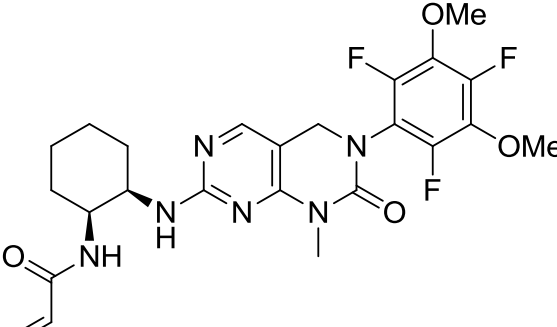
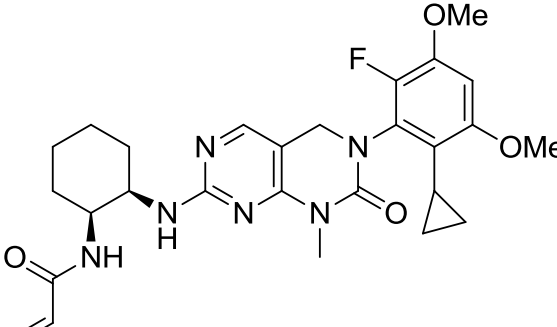
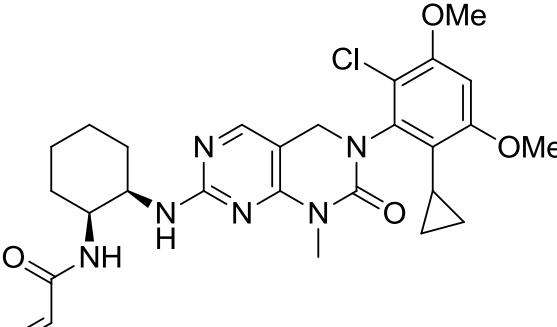
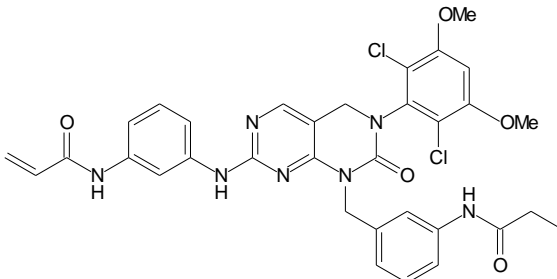
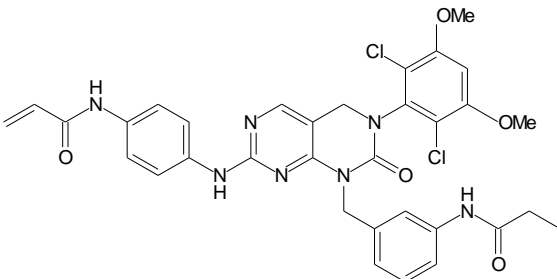
	
I-186	I-187
	
I-188	I-189
	
I-190	I-191
<p><i>uc-</i></p> 	
I-193	

	<p><i>транс-</i></p> 
I-194	I-195
	
I-196	I-197
	
I-198	I-199
	
I-200	I-201

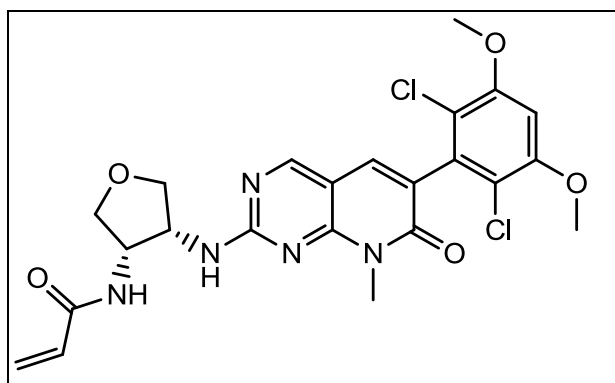
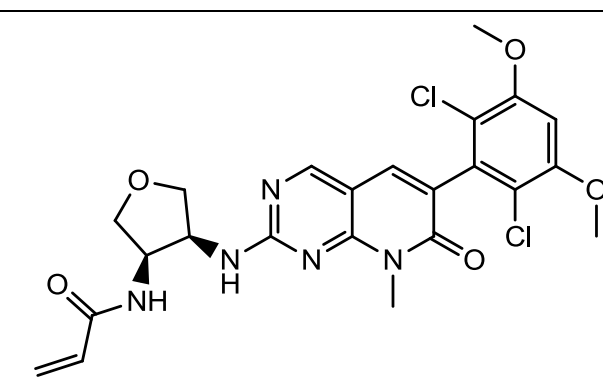
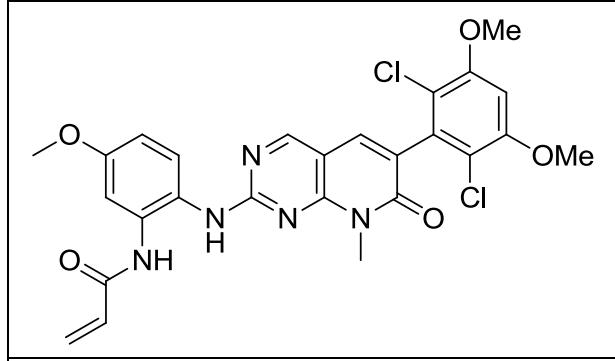
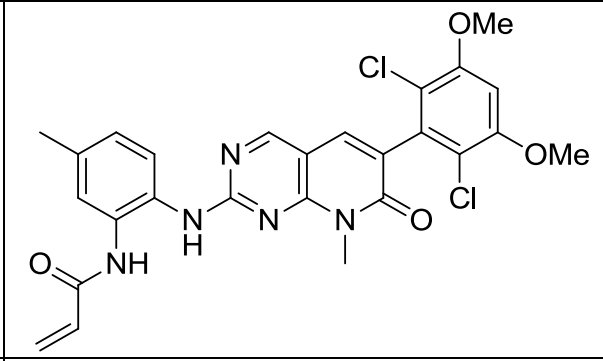
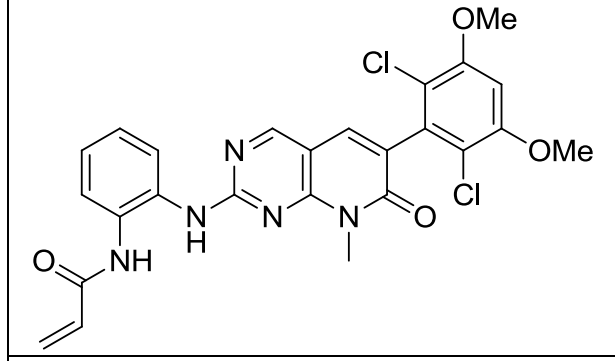
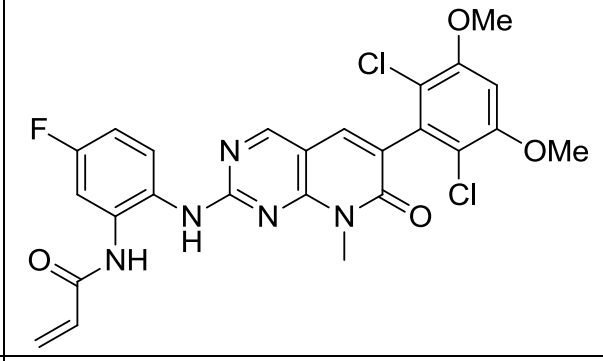
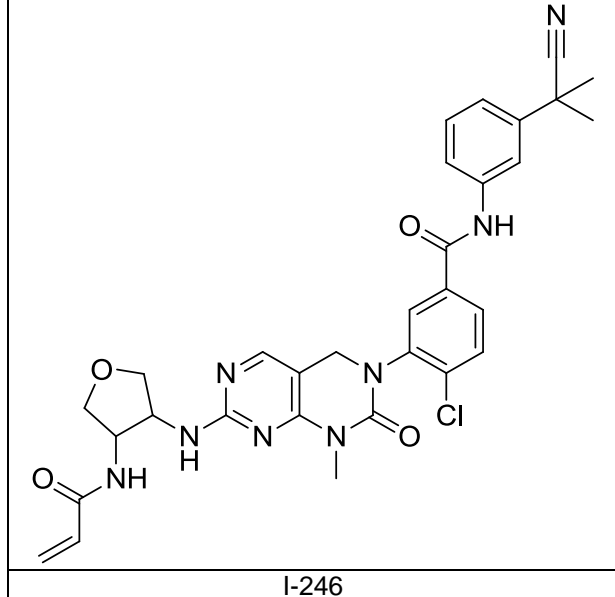
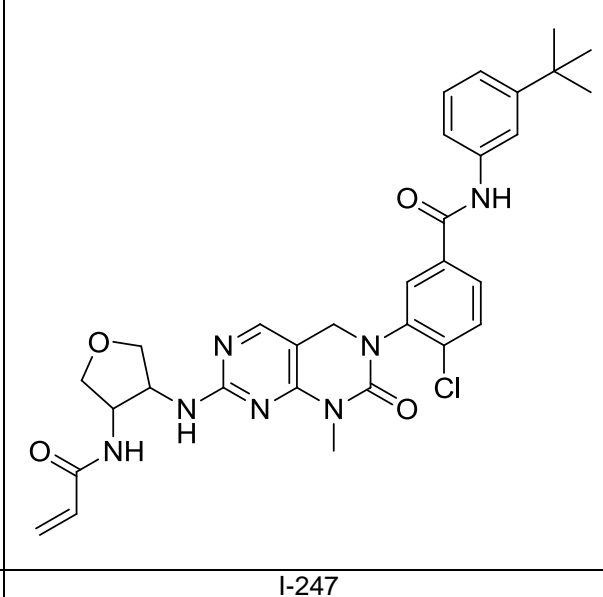
	
I-202	I-203
	
I-204	I-205
	
I-206	I-207
	
I-208	I-209

	
I-210	I-211
	
I-212	I-213
	
I-214	I-215
	
I-216	I-217

	
I-218	I-219
	
I-220	I-221
	
I-222	I-223
	
I-224	I-225

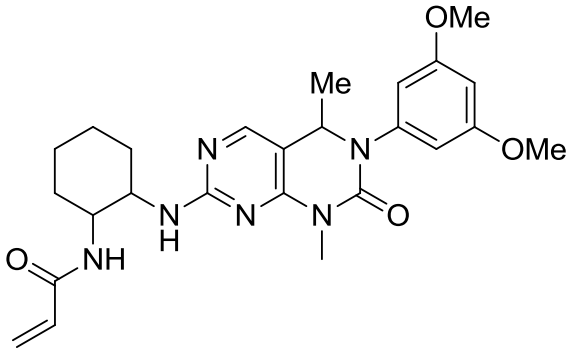
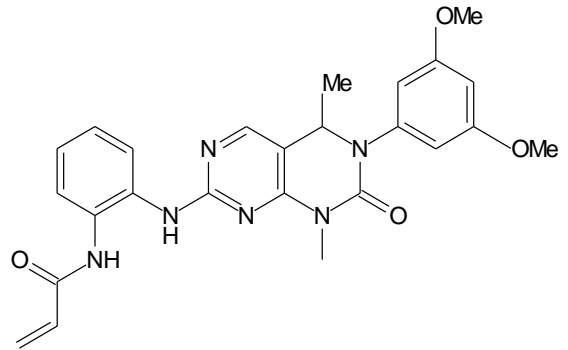
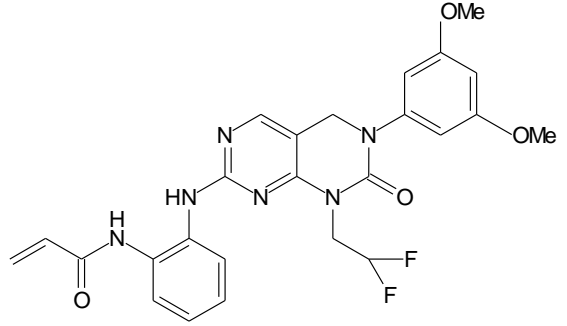
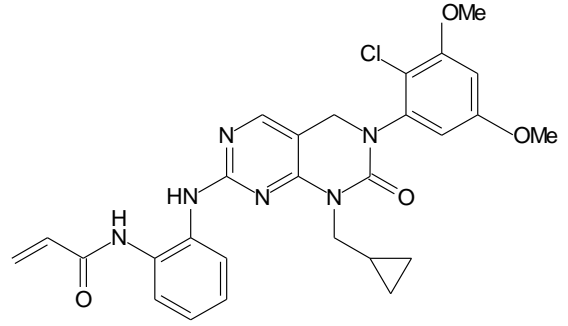
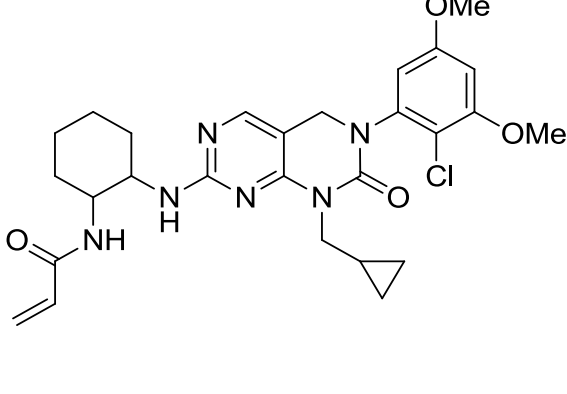
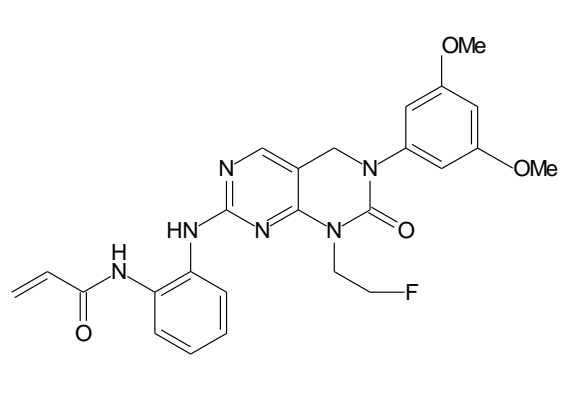
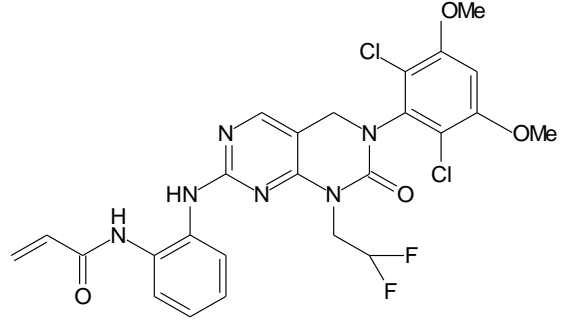
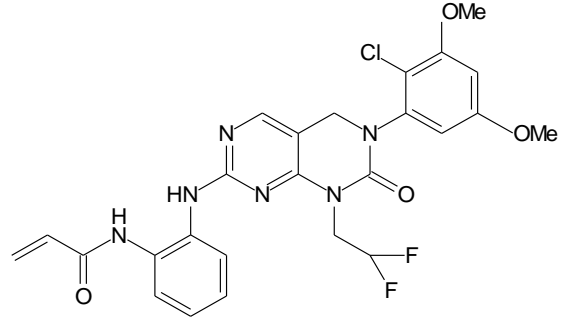
	
I-226	I-227
	
I-228	I-229
	
I-230	I-231
	
I-232	I-233



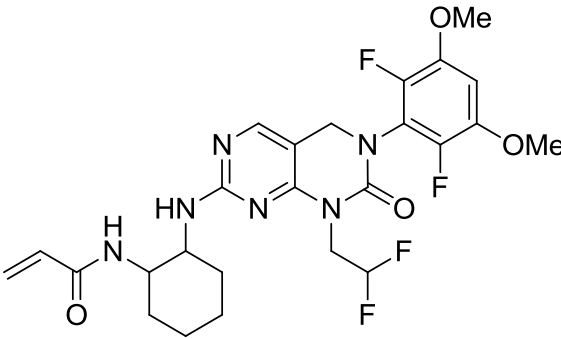
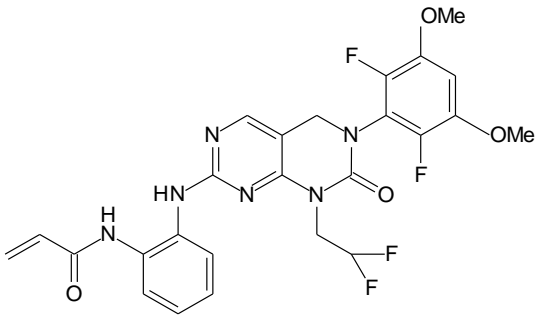
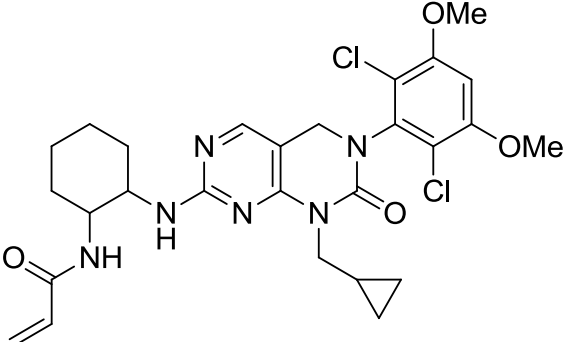
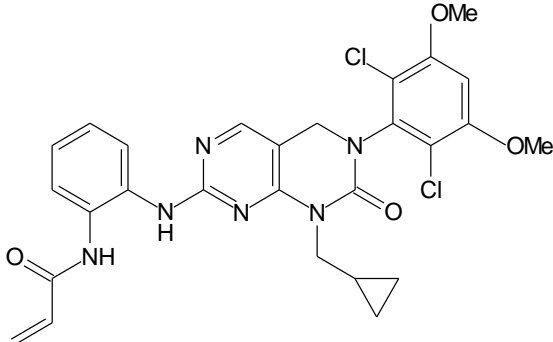
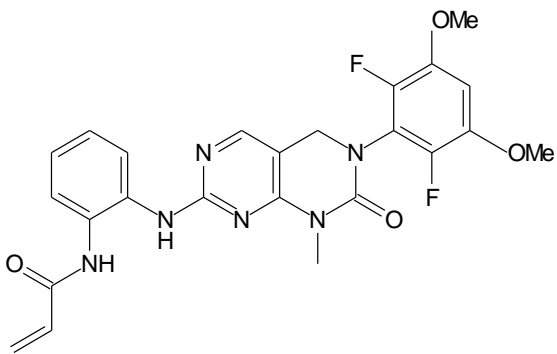
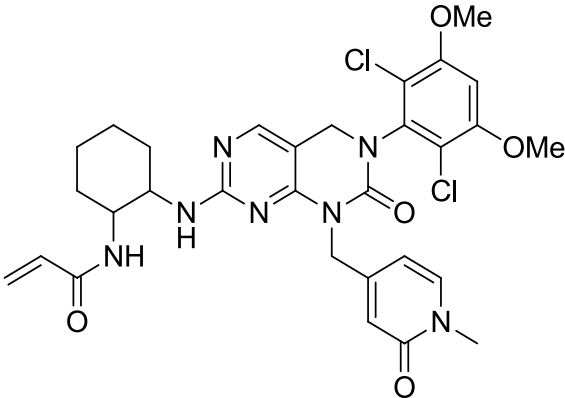
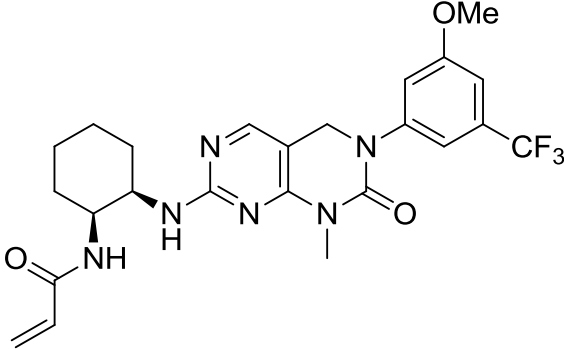
	
I-240	I-241
	
I-242	I-243
	
I-244	I-245
	
I-246	I-247

[0159] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонована сполука, вибрана з таблиці 2:

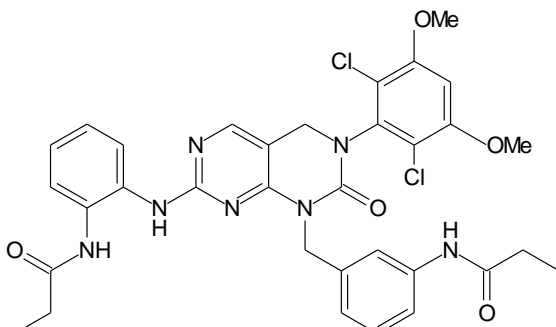
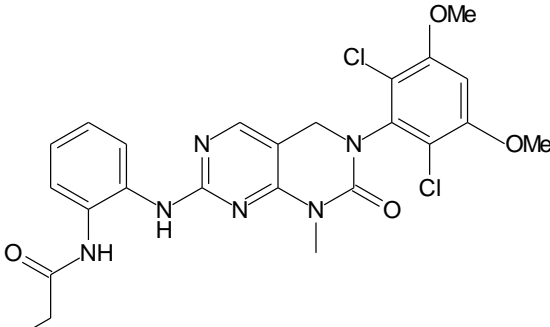
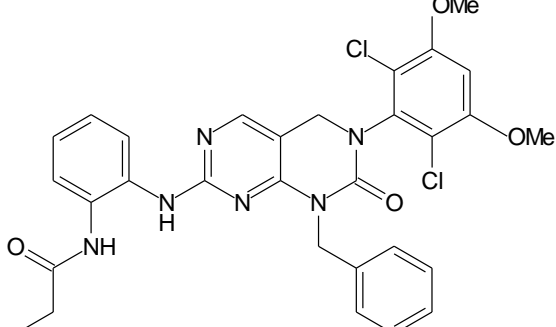
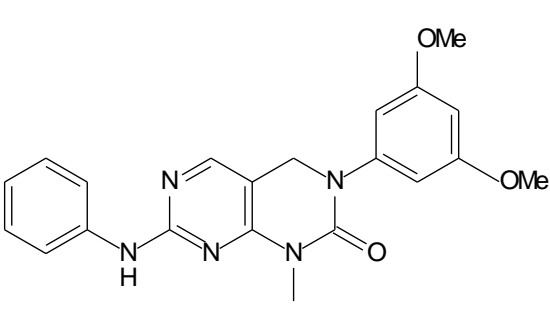
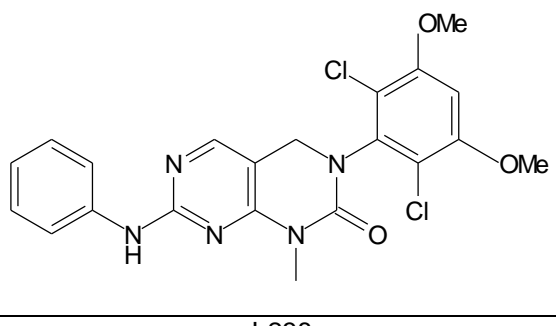
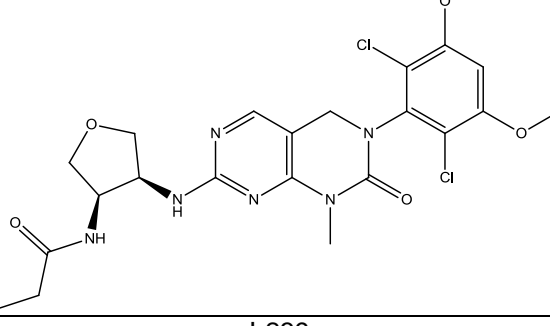
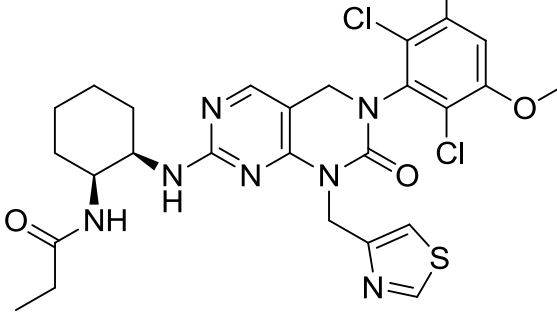
Таблиця 2

	
I-71	I-72
	
I-99	I-100
	
I-101	I-102
	
I-103	I-104

 <chem>COc1cc(Cl)c(CN(C(=O)c2cc(Cl)c(OC)c2)Cc3nc(NC4CCCCC4)nc3C(=O)NCC(F)(F)F)c1</chem>	 <chem>COc1cc(Cl)c(CN(C(=O)c2cc(Cl)c(OC)c2)Cc3nc(NC4CCCCC4)nc3C(=O)NCCF)c1</chem>
I-105	I-106
 <chem>COc1cc(Cl)c(CN(C(=O)c2cc(Cl)c(OC)c2)Cc3nc(NC4CCCCC4)nc3C(=O)NCC(F)(F)F)c1</chem>	 <chem>COc1cc(F)c(OC)c1CN(C(=O)c2nc(NC3=CC=CC=C3)nc2C(=O)N)Cc4nc5nc(NC6=CC=CC=C6)nc5n4</chem>
I-107	I-108
 <chem>COc1cc(F)c(OC)c1CN(C(=O)c2nc(NC3=CC=CC=C3)nc2C(=O)N)Cc4nc5nc(NC6=CC=CC=C6)nc5n4</chem>	 <chem>COc1cc(F)c(OC)c1CN(C(=O)c2nc(NC3=CC=CC=C3)nc2C(=O)N)Cc4nc5nc(NC6=CC=CC=C6)nc5n4</chem>
I-109	I-110
 <chem>COc1cc(Cl)c(CN(C(=O)c2cc(Cl)c(OC)c2)Cc3nc(NC4CCCCC4)nc3C(=O)NCCF)c1</chem>	 <chem>COc1cc(Cl)c(CN(C(=O)c2cc(Cl)c(OC)c2)Cc3nc(NC4CCCCC4)nc3C(=O)NCCF)c1</chem>
I-111	I-117

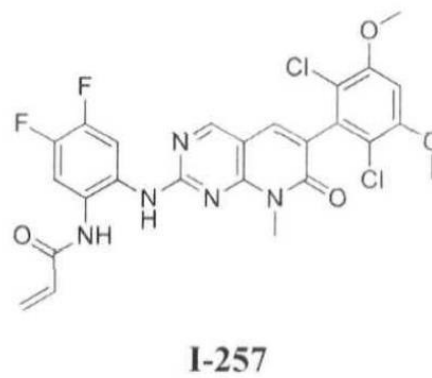
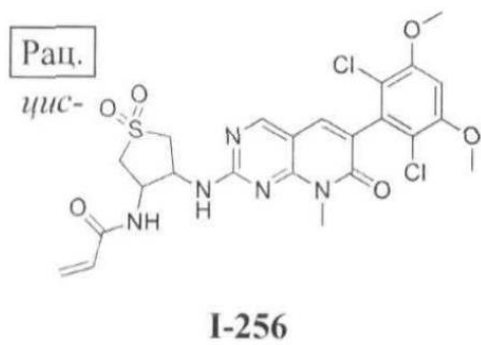
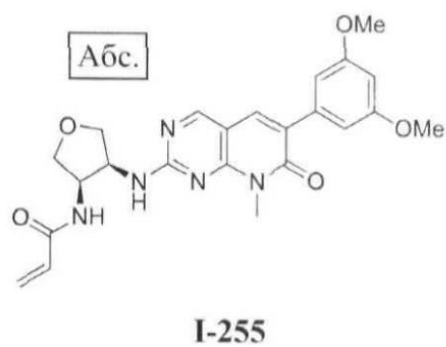
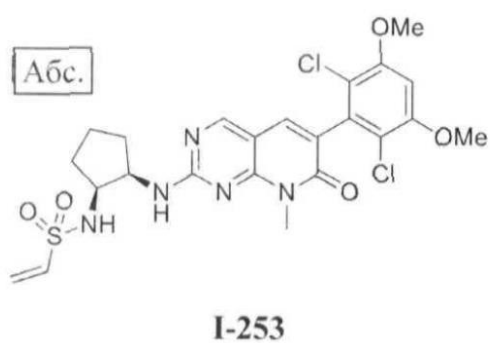
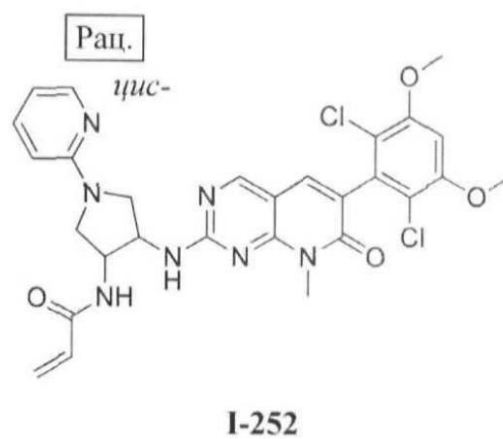
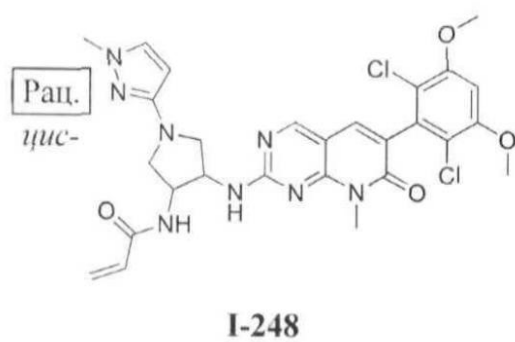
	
I-115	I-116
	
I-129	I-130
	
I-131	I-132 i
	
I-169	

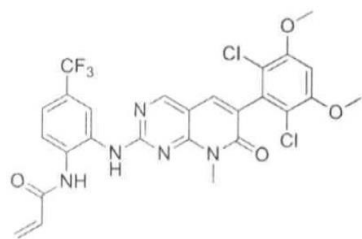
[0160] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонована сполука, вибрана з:

	
I-234	I-235
	
I-236	I-237
	
I-238	I-239
	
I-118.	

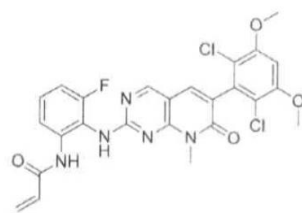
[0161] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонована сполука, вибрана з таблиці 3:

Таблица 3

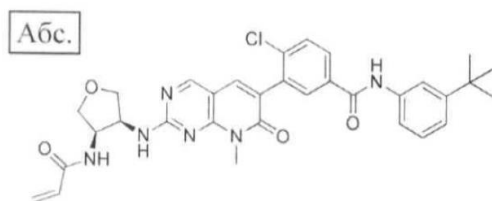




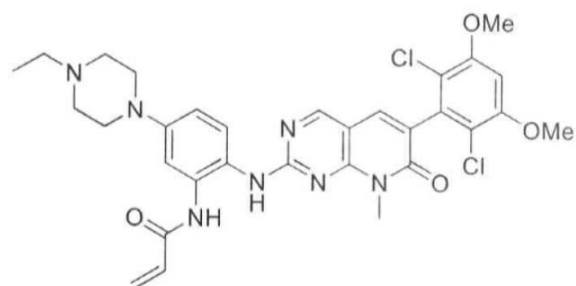
**I-258**



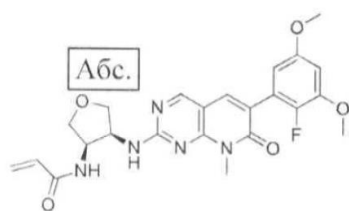
**I-259**



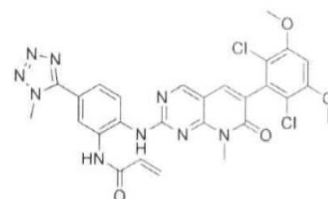
**I-265**



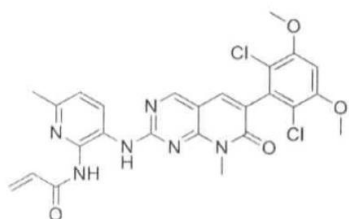
**I-269**



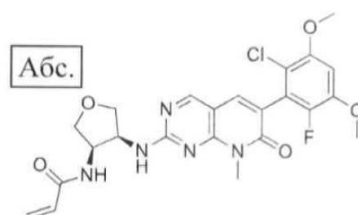
**I-274**



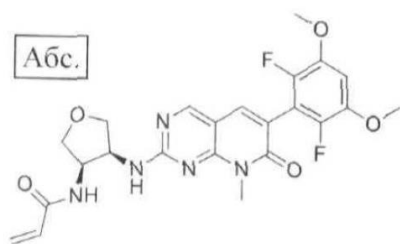
**I-276**



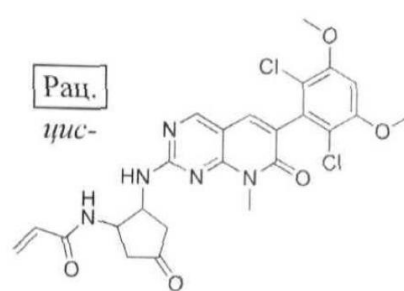
**I-278**



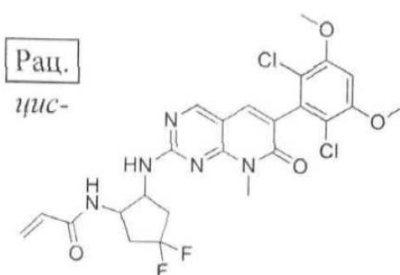
**I-279**



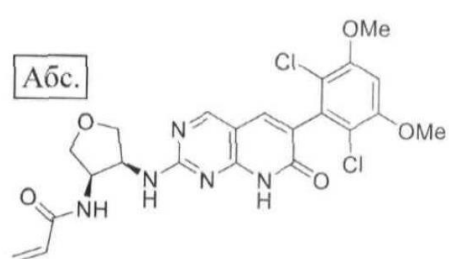
I-281



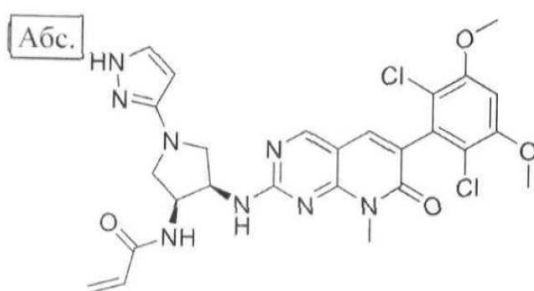
I-286



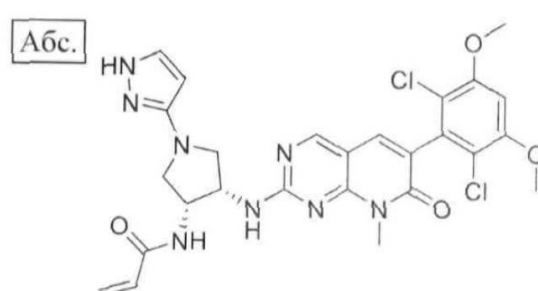
I-288



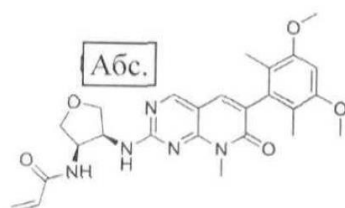
I-290



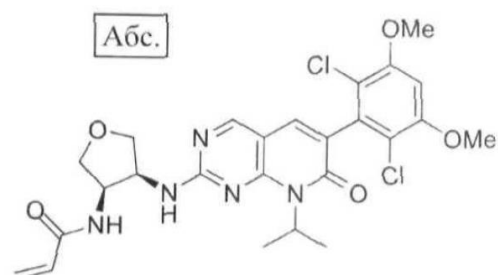
I-292



I-293

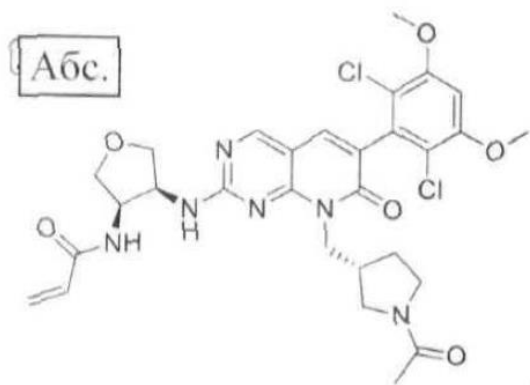


I-294



I-296





I-307

[0162] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонована сполука, вибрана зі сполук, представлених вище, або їх фармацевтично придатних солей.

[0163] Як визначено вище, група  $R^1$  будь-якої з формул, представлених в даній заявці, являє собою  $-L-Y$ , де:

L являє собою ковалентний зв'язок або бівалентний  $C_{1-8}$  насичений або ненасичений, лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, де одна, дві або три метиленових ланок в L можливо та незалежно замінені на циклопропілен,  $-NR-$ ,  $-N(R)C(O)-$ ,  $-C(O)N(R)-$ ,  $-N(R)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R)-$ ,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-C(=S)-$ ,  $-C(=NR)-$ ,  $-N=N-$  або  $-C(=N_2)-$ ;

Y являє собою водень,  $C_{1-6}$  аліфатичну групу, можливо заміщену оксо, галогеном,  $NO_2$  або CN, або 3-10-членне моноциклічне або біциклічне, насичене, частково ненасичене або арильне кільце, що містить 0-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, і де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $R^e$ ; і

кожний з  $R^e$  незалежно вибраний з  $-Q-Z$ , оксо,  $NO_2$ , галогену, CN, відхідної придатної групи або  $C_{1-6}$  аліфатичної групи, можливо заміщеної оксо, галогеном,  $NO_2$  або CN, де:

Q являє собою ковалентний зв'язок або бівалентний  $C_{1-6}$  насичений або ненасичений, лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, де одна або дві метиленових ланок в Q можливо та незалежно замінені на  $-N(R)-$ ,  $-S-$ ,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-SO-$  або  $-SO_2-$ ,  $-N(R)C(O)-$ ,  $-C(O)N(R)-$ ,  $-N(R)SO_2-$  або  $-SO_2N(R)-$ ; і

Z являє собою водень або  $C_{1-6}$  аліфатичну групу, можливо заміщену оксо, галогеном,  $NO_2$  або CN.

[0164] У деяких варіантах реалізації L являє собою ковалентний зв'язок.

[0165] У деяких варіантах реалізації L являє собою бівалентний  $C_{1-8}$  насичений або ненасичений, лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг. У деяких варіантах реалізації L являє собою  $-CH_2-$ .

[0166] У деяких варіантах реалізації L являє собою ковалентний зв'язок,  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-CH_2NH-$ ,  $-NHCH_2-$ ,  $-NHC(O)-$ ,  $-NHC(O)CH_2OC(O)-$ ,  $-CH_2NHC(O)-$ ,  $-NHSO_2-$ ,  $-NHSO_2CH_2-$ ,  $-NHC(O)CH_2OC(O)-$  або  $-SO_2NH-$ .

[0167] У деяких варіантах реалізації L являє собою бівалентний  $C_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, в якому L містить щонайменше один подвійний зв'язок, і одна або дві додаткових метиленових ланки в L можливо та незалежно замінені на  $-NRC(O)-$ ,  $-C(O)NR-$ ,  $-N(R)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$ , циклопропілен,  $-O-$ ,  $-N(R)-$  або  $-C(O)-$ .

[0168] У деяких варіантах реалізації L являє собою бівалентний  $C_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, в якому L містить щонайменше один подвійний зв'язок, і щонайменше одна метиленова ланка в L замінена на  $-C(O)-$ ,  $-NRC(O)-$ ,  $-C(O)NR-$ ,  $-N(R)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-OC(O)-$  або  $-C(O)O-$ , і одна або дві додаткових метиленових ланки в L можливо та незалежно замінені на циклопропілен,  $-O-$ ,  $-N(R)-$  або  $-C(O)-$ .

[0169] У деяких варіантах реалізації L являє собою бівалентний  $C_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, в якому L містить щонайменше один подвійний зв'язок, і щонайменше одна метиленова ланка в L замінена на  $-C(O)-$ , і одна або дві додаткових метиленових ланки в L можливо та незалежно замінені на циклопропілен,  $-O-$ ,  $-N(R)-$  або  $-C(O)-$ .

[0170] Як описано вище, у деяких варіантах реалізації L являє собою бівалентний  $C_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, в якому L містить щонайменше один

подвійний зв'язок. Фахівцю в даній області техніки зрозуміло, що такий подвійний зв'язок може знаходитися в основному вуглеводневому ланцюзі або в «екзо» положенні відносно основного ланцюга, утворюючи таким чином алкіліденову групу. Наприклад, така група L, що містить розгалужений ланцюг з алкіліденовою групою, включає  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_2-$ . Таким чином, у деяких варіантах реалізації L являє собою бівалентний  $\text{C}_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, в якому L містить щонайменше один алкіліденільний подвійний зв'язок. Приклади груп L включають  $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_2-$ .

[0171] У деяких варіантах реалізації L являє собою бівалентний  $\text{C}_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, в якому L містить щонайменше один подвійний зв'язок, і щонайменше одна метиленова ланка в L замінена на  $-\text{C}(\text{O})-$ . У деяких варіантах реалізації L являє собою  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)-$  або  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ .

[0172] У деяких варіантах реалізації L являє собою бівалентний  $\text{C}_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, в якому L містить щонайменше один подвійний зв'язок, і щонайменше одна метиленова ланка в L замінена на  $-\text{OC}(\text{O})-$ .

[0173] У деяких варіантах реалізації L являє собою бівалентний  $\text{C}_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, в якому L містить щонайменше один подвійний зв'язок, і щонайменше одна метиленова ланка в L замінена на  $-\text{NRC}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$ ,  $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2-$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-$  або  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ , і одна або дві додаткових метиленових ланки в L можливо та незалежно замінені на циклопропілен,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{N}(\text{R})-$  або  $-\text{C}(\text{O})-$ . У деяких варіантах реалізації L являє собою  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$  або  $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CH}_2)\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ .

[0174] У деяких варіантах реалізації L являє собою  $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{NRSO}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{NRSO}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ ,  $-\text{NRC}(\text{O})(\text{C}=\text{N}_2)-$ ,  $-\text{NRC}(\text{O})(\text{C}=\text{N}_2)\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{NRC}(\text{O})\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})-$  або  $-\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})$ циклопропілен-; де R являє собою H або можливо заміщену  $\text{C}_{1-6}$  аліфатичну групу; і Y являє собою водень або  $\text{C}_{1-6}$  аліфатичну групу, можливо заміщену оксо, галогеном,  $\text{NO}_2$  або CN.

[0175] У деяких варіантах реалізації L являє собою  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}=\text{N}_2)-$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}=\text{N}_2)\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$  або  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})$ циклопропілен-.

[0176] У деяких варіантах реалізації L являє собою бівалентний  $\text{C}_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, в якому L містить щонайменше один потрійний зв'язок. У деяких варіантах реалізації L являє собою бівалентний  $\text{C}_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, в якому L містить щонайменше один потрійний зв'язок, і одна або дві додаткових метиленових ланки в L можливо та незалежно замінені на  $-\text{NRC}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{C}(=\text{S})-$ ,  $-\text{C}(=\text{NR})-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{N}(\text{R})-$  або  $-\text{C}(\text{O})-$ . У деяких варіантах реалізації L містить щонайменше один потрійний зв'язок, і щонайменше одна метиленова ланка в L замінена на  $-\text{N}(\text{R})-$ ,  $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-$  або  $-\text{O}-$ .

[0177] Приклади груп L включають  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{ізопропіл})-$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}\equiv\text{C}-$  або  $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}\equiv\text{C}-$ .

[0178] У деяких варіантах реалізації L являє собою бівалентний  $\text{C}_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, де одна метиленова ланка в L замінена на циклопропілен, і одна або дві додаткових метиленових ланки в L незалежно замінені на  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{NRC}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$ ,  $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2-$  або  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})-$ . Приклади груп L включають  $-\text{NHC}(\text{O})$ циклопропілен-  $-\text{SO}_2-$  і  $-\text{NHC}(\text{O})$ циклопропілен-.

[0179] Як визначено вище, Y являє собою водень,  $\text{C}_{1-6}$  аліфатичну групу, можливо заміщену оксо, галогеном,  $\text{NO}_2$  або CN, або 3-10-членне моноциклічне або біциклічне, насичене, частково ненасичене або арильне кільце, що містить 0-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, і де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $\text{R}^e$ , кожний з  $\text{R}^e$  незалежно вибраний з  $-\text{Q}-\text{Z}$ , оксо,  $\text{NO}_2$ , галогену, CN, відхідної придатної групи або  $\text{C}_{1-6}$  аліфатичної групи, де Q являє собою ковалентний зв'язок або бівалентний  $\text{C}_{1-6}$  насичений або ненасичений, лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, де одна або дві додаткових метиленових ланки в Q можливо та незалежно замінені на  $-\text{N}(\text{R})-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{SO}-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$ ,  $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2-$  або  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})-$ ; і Z являє собою водень або  $\text{C}_{1-6}$  аліфатичну групу, можливо заміщену оксо, галогеном,  $\text{NO}_2$  або CN.

[0180] У деяких варіантах реалізації Y являє собою водень.

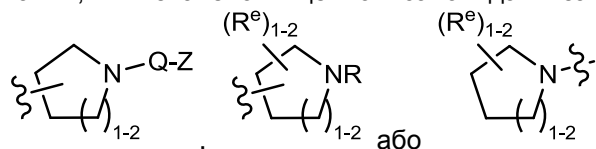
[0181] У деяких варіантах реалізації Y являє собою C<sub>1-6</sub> аліфатичну групу, можливо заміщену оксо, галогеном, NO<sub>2</sub> або CN. У деяких варіантах реалізації Y являє собою C<sub>2-6</sub> алкеніл, можливо заміщений оксо, галогеном, NO<sub>2</sub> або CN. В інших варіантах реалізації Y являє собою C<sub>2-6</sub> алкініл, можливо заміщений оксо, галогеном, NO<sub>2</sub> або CN. У деяких варіантах реалізації Y являє собою C<sub>2-6</sub> алкеніл. В інших варіантах реалізації Y являє собою C<sub>2-4</sub> алкініл.

[0182] В інших варіантах реалізації Y являє собою C<sub>1-6</sub> алкіл, заміщений оксо, галогеном, NO<sub>2</sub> або CN. Такі групи Y включають -CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>CN і -CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>.

[0183] У деяких варіантах реалізації Y являє собою насичене 3-6-членне моноциклічне кільце, що містить 0-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де Y заміщений 1-4 групами R<sup>e</sup>, де кожний з R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці.

[0184] У деяких варіантах реалізації Y являє собою насичене 3-4-членне гетероциклічне кільце, що містить 1 гетероатом, вибраний з кисню або азоту, де зазначене кільце заміщене 1-2 групами R<sup>e</sup>, де кожний з R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці. Прикладами таких кілець є епоксидні й оксетанові кілечка, де кожне з кілець заміщене 1-2 групами R<sup>e</sup>, де кожний з R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці.

[0185] В інших варіантах реалізації Y являє собою насичене 5-6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 гетероатомів, вибраних із кисню або азоту, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>, де кожний з R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці. Такі кілечка включають піперидин і піролідин, де кожне з кілець заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>, де кожний з R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці. У деяких варіантах реалізації Y являє собою



де кожний з R, Q, Z і R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці.

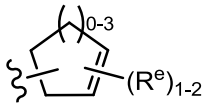
[0186] У деяких варіантах реалізації Y являє собою насичене 3-6-членне карбоциклічне кільце, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>, де кожний з R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці. У деяких варіантах реалізації Y являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил, де кожне з кілець заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>, де кожний з R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці. У деяких варіантах реалізації Y являє собою



де R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці. У деяких варіантах реалізації Y являє собою циклопропіл, можливо заміщений галогеном, CN або NO<sub>2</sub>.

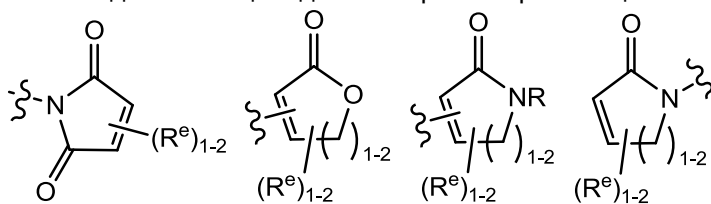
[0187] У деяких варіантах реалізації Y являє собою частково ненасичене 3-6-членне моноциклічне кільце, що містить 0-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>, де кожний з R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці.

[0188] У деяких варіантах реалізації Y являє собою частково ненасичене 3-6-членне карбоциклічне кільце, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>, де кожний з R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці. У деяких варіантах реалізації Y являє собою циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл або циклогексеніл, де кожне з кілець заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>, де кожний з R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці. У деяких



варіантах реалізації Y являє собою , де кожний з R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці.

[0189] У деяких варіантах реалізації Y являє собою частково ненасичене 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>, де кожний з R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці. У деяких варіантах реалізації Y вибраний з:

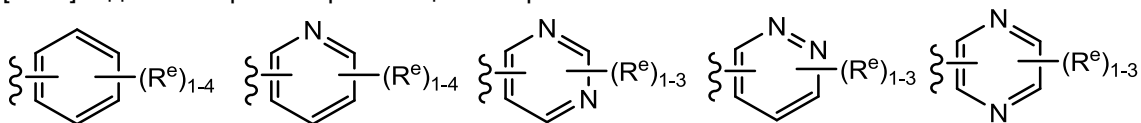


де кожний з R і R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці.

[0190] У деяких варіантах реалізації Y являє собою 6-членне ароматичне кільце, що містить 0-2 атомів азоту, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>, де кожна з груп R<sup>e</sup> є такою, як визначено вище й описано в даній заявці. У деяких варіантах реалізації Y являє собою феніл, піридил або піримідиніл, де кожне з кілець заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>, де кожний з R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці.

5

[0191] У деяких варіантах реалізації Y вибраний з:

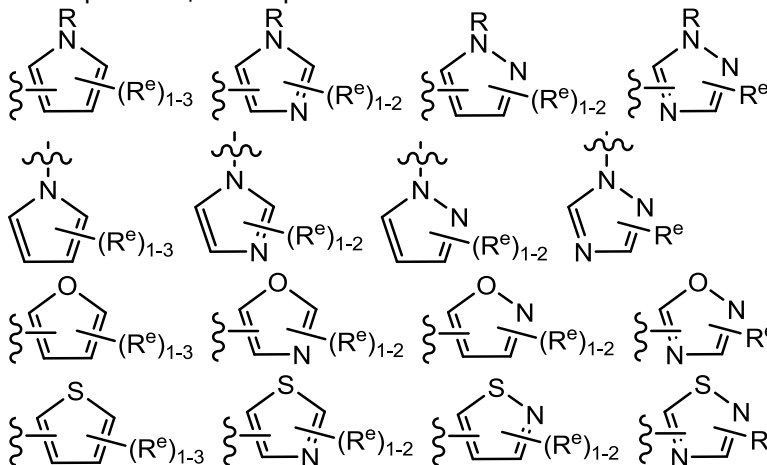


де кожний з R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці.

[0192] В інших варіантах реалізації Y являє собою 5-членне гетероарильне кільце, що містить 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-3 групами R<sup>e</sup>, де кожна з груп R<sup>e</sup> є такою, як визначено вище й описано в даній заявці. У деяких варіантах реалізації Y являє собою 5-членне частково ненасичене або арильне кільце, що містить 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>, де кожна з груп R<sup>e</sup> є такою, як визначено вище й описано в даній заявці. Прикладами таких кілець являються ізоксазоліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, піроліл, фураніл, тієніл, тριαзол, тіадіазол і оксадіазол, де кожне з кілець заміщене 1-3 групами R<sup>e</sup>, де кожна з груп R<sup>e</sup> є такою, як визначено вище й описано в даній заявці. У деяких варіантах реалізації Y вибраний з:

10

15



20

де кожний з R і R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці.

[0193] У деяких варіантах реалізації Y являє собою 8-10-членне біциклічне насичене, частково ненасичене або арильне кільце, що містить 0-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>, де R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці. Згідно з іншим аспектом Y являє собою 9-10-членне біциклічне частково ненасичене або арильне кільце, що містить 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>, де R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці. Приклади таких біциклічних кілець включають 2,3-дигідробензо[d]ізотіазол, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>, де R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці.

25

30

[0194] Як визначено вище, кожна з груп R<sup>e</sup> незалежно вибрана з -Q-Z, оксо, NO<sub>2</sub>, галогену, CN, відхідної придатної групи або C<sub>1-6</sub> аліфатичної групи, можливо заміщеної оксо, галогеном, NO<sub>2</sub> або CN, де Q являє собою ковалентний зв'язок або бівалентний C<sub>1-6</sub> насичений або ненасичений, лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, де одна або дві метиленових ланок в Q можливо та незалежно замінені на -N(R)-, -S-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)SO<sub>2</sub>- або -SO<sub>2</sub>N(R)-; і Z являє собою водень або C<sub>1-6</sub> аліфатичну групу, можливо заміщену оксо, галогеном, NO<sub>2</sub> або CN.

35

[0195] У деяких варіантах реалізації R<sup>e</sup> являє собою C<sub>1-6</sub> аліфатичну групу, можливо заміщену оксо, галогеном, NO<sub>2</sub> або CN. В інших варіантах реалізації R<sup>e</sup> являє собою оксо, NO<sub>2</sub>, галоген або CN.

40

[0196] У деяких варіантах реалізації R<sup>e</sup> являє собою -Q-Z, де Q являє собою ковалентний зв'язок, і Z являє собою водень (тобто R<sup>e</sup> являє собою водень). В інших варіантах реалізації R<sup>e</sup> являє собою -Q-Z, де Q являє собою бівалентний C<sub>1-6</sub> насичений або ненасичений, лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, де одна або дві метиленових ланок в Q можливо та

45

незалежно замінені на  $-NR-$ ,  $-NRC(O)-$ ,  $-C(O)NR-$ ,  $-S-$ ,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-SO-$  або  $-SO_2-$ . В інших варіантах реалізації Q являє собою бівалентний  $C_{2-6}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, що містить щонайменше один подвійний зв'язок, де одна або дві метиленових ланок в Q можливо та незалежно замінені на  $-NR-$ ,  $-NRC(O)-$ ,  $-C(O)NR-$ ,  $-S-$ ,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-SO-$  або  $-SO_2-$ .

5 У деяких варіантах реалізації фрагмент Z групи  $R^e$  являє собою водень. У деяких варіантах реалізації  $-Q-Z$  являє собою  $-NHC(O)CH=CH_2$  або  $-C(O)CH=CH_2$ .

[0197] У деяких варіантах реалізації кожний з  $R^e$  незалежно вибраний з оксо,  $NO_2$ , CN, фтор-, хлор-,  $-NHC(O)CH=CH_2$ ,  $-C(O)CH=CH_2$ ,  $-CH_2CH=CH_2$ ,  $-C\equiv CH$ ,  $-C(O)OCH_2Cl$ ,  $-C(O)OCH_2F$ ,  $-C(O)OCH_2CN$ ,  $-C(O)CH_2Cl$ ,  $-C(O)CH_2F$ ,  $-C(O)CH_2CN$  або  $-CH_2C(O)CH_3$ .

10 [0198] У деяких варіантах реалізації  $R^e$  являє собою відхідну придатну групу, тобто групу, яка піддається нуклеофільному заміщенню. «Відхідна придатна група» являє собою хімічну групу, яка легко замінюється на цільовий входящий хімічний фрагмент, такий як тиольний фрагмент цистеїну. Відхідні придатні групи добре відомі в даній області техніки, див., наприклад, «Advanced Organic Chemistry», Jerry March, 5<sup>th</sup> Ed., pp. 351-357, John Wiley and Sons, N.Y. Такі відхідні групи включають, але не обмежуються ними, фрагменти галогенів, алкокси, сульфонілокси, можливо заміщеного алкілсульфонілокси, можливо заміщеного алкенілсульфонілокси, можливо заміщеного арилсульфонілокси, ацилу і діазонію. Приклади відхідних придатних груп включають хлор-, йод-, бром-, фтор-, ацетокси, метансульфонілокси (мезилокси), тозиллокси, трифлілокси, нітрофенілсульфонілокси (нозиллокси) і

20 бромфенілсульфонілокси (брозиллокси).

[0199] У деяких варіантах реалізації використовують наступні варіанти реалізації та комбінації  $-L-Y$ :

(a) L являє собою бівалентний  $C_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, де L містить щонайменше один подвійний зв'язок, і одна або дві додаткових метиленових ланки в L можливо та незалежно замінені на  $-NRC(O)-$ ,  $-C(O)NR-$ ,  $-N(R)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$ , циклопропілен,  $-O-$ ,  $-N(R)-$  або  $-C(O)-$ ; і Y являє собою водень або  $C_{1-6}$  аліфатичну групу, можливо заміщену оксо, галогеном,  $NO_2$  або CN; або

25

(b) L являє собою бівалентний  $C_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, де L містить щонайменше один подвійний зв'язок, і щонайменше одна метиленова ланка в L замінена на  $-C(O)-$ ,  $-NRC(O)-$ ,  $-C(O)NR-$ ,  $-N(R)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-OC(O)-$  або  $-C(O)O-$ , і одна або дві додаткових метиленових ланки в L можливо та незалежно замінені на циклопропілен,  $-O-$ ,  $-N(R)-$  або  $-C(O)-$ ; і Y являє собою водень або  $C_{1-6}$  аліфатичну групу, можливо заміщену оксо, галогеном,  $NO_2$  або CN; або

30

(c) L являє собою бівалентний  $C_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, де L містить щонайменше один подвійний зв'язок, і щонайменше одна метиленова ланка в L замінена на  $-C(O)-$ , і одна або дві додаткових метиленових ланки в L можливо та незалежно замінені на циклопропілен,  $-O-$ ,  $-N(R)-$  або  $-C(O)-$ ; і Y являє собою водень або  $C_{1-6}$  аліфатичну групу, можливо заміщену оксо, галогеном,  $NO_2$  або CN; або

35

(d) L являє собою бівалентний  $C_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, де L містить щонайменше один подвійний зв'язок, і щонайменше одна метиленова ланка в L замінена на  $-C(O)-$ ; і Y являє собою водень або  $C_{1-6}$  аліфатичну групу, можливо заміщену оксо, галогеном,  $NO_2$  або CN; або

40

(e) L являє собою бівалентний  $C_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, де L містить щонайменше один подвійний зв'язок, і щонайменше одна метиленова ланка в L замінена на  $-OC(O)-$ ; і Y являє собою водень або  $C_{1-6}$  аліфатичну групу, можливо заміщену оксо, галогеном,  $NO_2$  або CN; або

45

(f) L являє собою  $-NRC(O)CH=CH-$ ,  $-NRC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$ ,  $-NRC(O)CH=CHCH_2O-$ ,  $-CH_2NRC(O)CH=CH-$ ,  $-NRSO_2CH=CH-$ ,  $-NRSO_2CH=CHCH_2-$ ,  $-NRC(O)(C=N_2)-$ ,  $-NRC(O)(C=N_2)C(O)-$ ,  $-NRC(O)CH=CHCH_2O-$ ,  $-NRC(O)C(=CH_2)CH_2-$ ,  $-CH_2NRC(O)-$ ,  $-CH_2CH_2NRC(O)-$  або  $-CH_2NRC(O)$ циклопропілен-; де R являє собою H або можливо заміщену  $C_{1-6}$  аліфатичну групу; і Y являє собою водень або  $C_{1-6}$  аліфатичну групу, можливо заміщену оксо, галогеном,  $NO_2$  або CN; або

50

(g) L являє собою  $-NHC(O)CH=CH-$ ,  $-NHC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$ ,  $-NHC(O)CH=CHCH_2O-$ ,  $-CH_2NHC(O)CH=CH-$ ,  $-NHSO_2CH=CH-$ ,  $-NHSO_2CH=CHCH_2-$ ,  $-NHC(O)(C=N_2)-$ ,  $-NHC(O)(C=N_2)C(O)-$ ,  $-NHC(O)C(=CH_2)CH_2-$ ,  $-CH_2NHC(O)-$ ,  $-CH_2CH_2NHC(O)-$  або  $-CH_2NHC(O)$ циклопропілен-; і Y являє собою водень або  $C_{1-6}$  аліфатичну групу, можливо заміщену оксо, галогеном,  $NO_2$  або CN; або

55

(h) L являє собою бівалентний  $C_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, де L містить щонайменше один алкіліденийний подвійний зв'язок, і щонайменше одна метиленова ланка в L замінена на  $-C(O)-$ ,  $-NRC(O)-$ ,  $-C(O)NR-$ ,  $-N(R)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-SO_2-$ , -

60

OC(O)- або  $-C(O)O-$ , і одна або дві додаткових метиленових ланки в L можливо та незалежно замінені на циклопропілен,  $-O-$ ,  $-N(R)-$  або  $-C(O)-$ ; і Y являє собою водень або  $C_{1-6}$  аліфатичну групу, можливо заміщену оксо, галогеном,  $NO_2$  або CN; або

(i) L являє собою бівалентний  $C_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, де L містить щонайменше один потрібний зв'язок, і одна або дві додаткових метиленових ланки в L можливо та незалежно замінені на  $-NRC(O)-$ ,  $-C(O)NR-$ ,  $-N(R)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-OC(O)-$  або  $-C(O)O-$ , і Y являє собою водень або  $C_{1-6}$  аліфатичну групу, можливо заміщену оксо, галогеном,  $NO_2$  або CN; або

(j) L являє собою  $-C\equiv C-$ ,  $-C\equiv CCH_2N(\text{ізопропіл})-$ ,  $-NHC(O)C\equiv CCH_2CH_2-$ ,  $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ ,  $-C\equiv CCH_2O-$ ,  $-CH_2C(O)C\equiv C-$ ,  $-C(O)C\equiv C-$  або  $-CH_2OC(=O)C\equiv C-$ ; і Y являє собою водень або  $C_{1-6}$  аліфатичну групу, можливо заміщену оксо, галогеном,  $NO_2$  або CN; або

(k) L являє собою бівалентний  $C_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, де одна метиленова ланка в L замінена на циклопропілен, і одна або дві додаткових метиленових ланки в L незалежно замінені на  $-NRC(O)-$ ,  $-C(O)NR-$ ,  $-N(R)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-OC(O)-$  або  $-C(O)O-$ ; і Y являє собою водень або  $C_{1-6}$  аліфатичну групу, можливо заміщену оксо, галогеном,  $NO_2$  або CN; або

(l) L являє собою ковалентний зв'язок, і Y вибраний з:

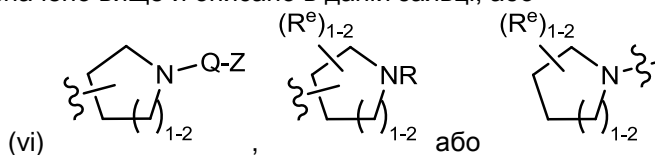
(i)  $C_{1-6}$  алкілу, заміщеного оксо, галогеном,  $NO_2$  або CN;

(ii)  $C_{2-6}$  алкенілу, можливо заміщеного оксо, галогеном,  $NO_2$  або CN; або

(iii)  $C_{2-6}$  алкінілу, можливо заміщеного оксо, галогеном,  $NO_2$  або CN; або

(iv) насиченого 3-4-членного гетероциклічного кільця, що містить 1 гетероатом, вибраний з кисню або азоту, де зазначене кільце заміщене 1-2 групами  $R^e$ , де кожний з  $R^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або

(v) насиченого 5-6-членного гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатомів, вибраних із кисню або азоту, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $R^e$ , де кожний з  $R^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або

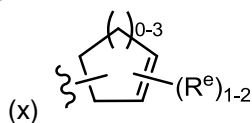


(vi) , або , де кожний з R, Q, Z і  $R^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або

(vii) насиченого 3-6-членного карбоциклічного кільця, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $R^e$ , де кожний з  $R^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або

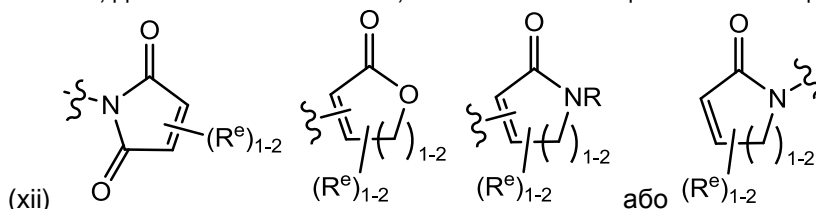
(viii) частково ненасиченого 3-6-членного моноциклічного кільця, що містить 0-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $R^e$ , де кожний з  $R^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або

(ix) частково ненасиченого 3-6-членного карбоциклічного кільця, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $R^e$ , де кожний з  $R^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або



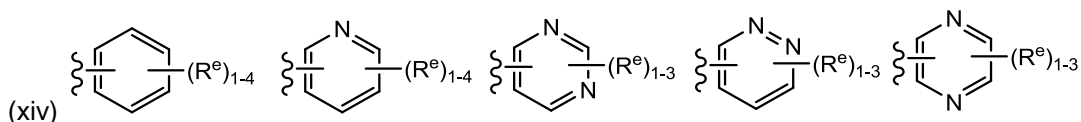
(x) , де кожний з  $R^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або

(xi) частково ненасиченого 4-6-членного гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $R^e$ , де кожний з  $R^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або



(xii) де кожний з R і  $R^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або

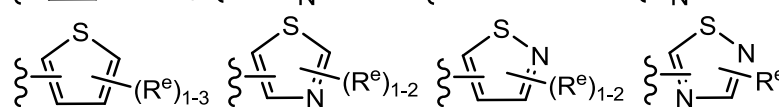
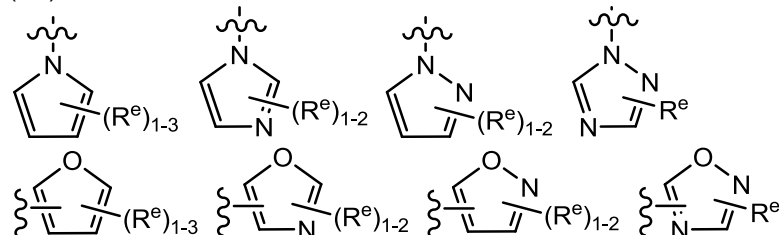
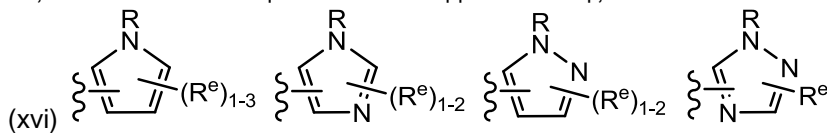
(xiii) 6-членного ароматичного кільця, що містить 0-2 атомів азоту, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $R^e$ , де кожна з груп  $R^e$  є такою, як визначено вище й описано в даній заявці; або



де кожний з  $R^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або

(xv) 5-членного гетероарильного кільця, що містить 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-3 групами  $R^e$ , де кожна з груп  $R^e$  є такою, як визначено вище й описано в даній заявці; або

5



10

де кожний з  $R$  і  $R^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або

(xvii) 8-10-членного біциклічного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця, що містить 0-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $R^e$ , де  $R^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці;

(m) L являє собою  $-C(O)-$ , і Y вибраний з:

15

(i)  $C_{1-6}$  алкілу, заміщеного оксо, галогеном,  $NO_2$  або CN; або

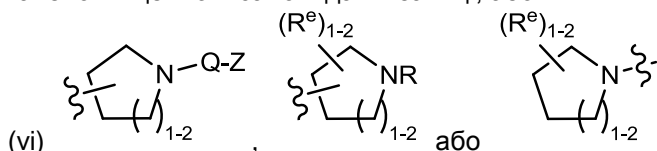
(ii)  $C_{2-6}$  алкенілу, можливо заміщеного оксо, галогеном,  $NO_2$  або CN; або

(iii)  $C_{2-6}$  алкінілу, можливо заміщеного оксо, галогеном,  $NO_2$  або CN; або

(iv) насиченого 3-4-членного гетероциклічного кільця, що містить 1 гетероатом, вибраний з кисню або азоту, де зазначене кільце заміщене 1-2 групами  $R^e$ , де кожний з  $R^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або

20

(v) насиченого 5-6-членного гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатомів, вибраних із кисню або азоту, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $R^e$ , де кожний з  $R^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або



25

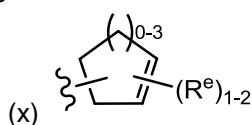
визначено вище й описано в даній заявці; або

(vii) насиченого 3-6-членного карбоциклічного кільця, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $R^e$ , де кожний з  $R^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або

(viii) частково ненасиченого 3-6-членного моноциклічного кільця, що містить 0-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $R^e$ , де кожний з  $R^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або

30

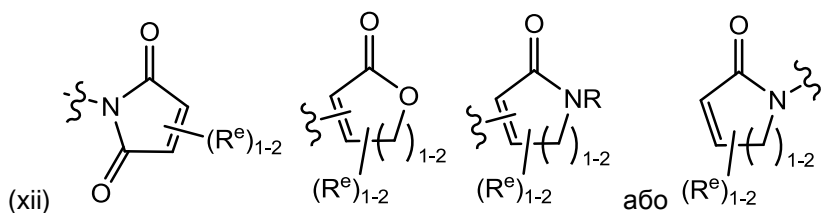
(ix) частково ненасиченого 3-6-членного карбоциклічного кільця, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $R^e$ , де кожний з  $R^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або



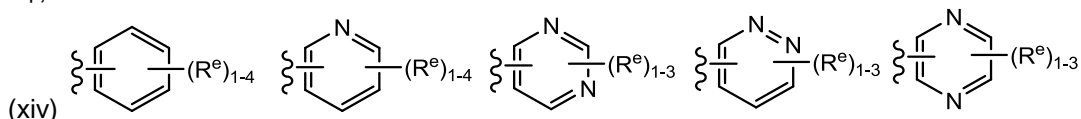
35

де кожний з  $R^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або

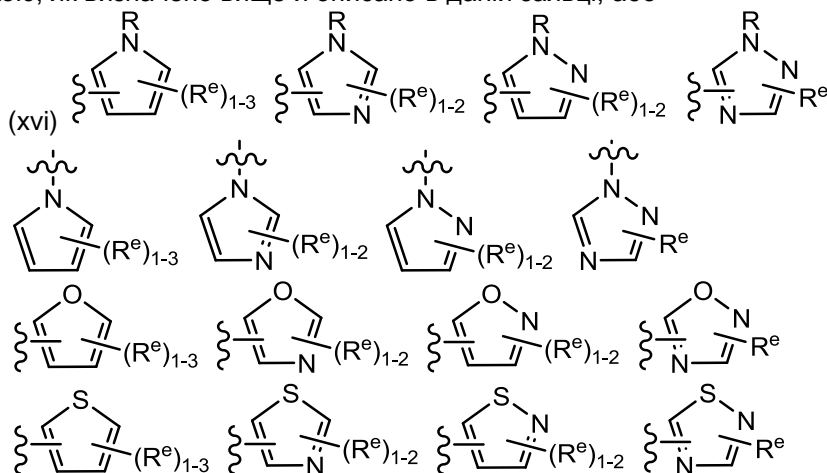
(xi) частково ненасиченого 4-6-членного гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $R^e$ , де кожний з  $R^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або



де кожний з R і R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або  
 (xiii) 6-членного ароматичного кільця, що містить 0-2 атомів азоту, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>, де кожна з груп R<sup>e</sup> є такою, як визначено вище й описано в даній заявці; або



де кожний з R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або  
 (xv) 5-членного гетероарильного кільця, що містить 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-3 групами R<sup>e</sup>, де кожна з груп R<sup>e</sup> є такою, як визначено вище й описано в даній заявці; або



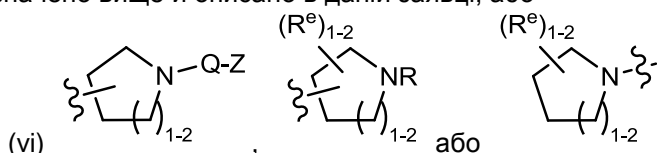
де кожний з R і R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або  
 (xvii) 8-10-членного біциклічного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця, що містить 0-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>, де R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці;

(n) L являє собою -N(R)C(O)-, і Y вибраний з:

- (i) C<sub>1-6</sub> алкілу, заміщеного оксо, галогеном, NO<sub>2</sub> або CN; або
- (ii) C<sub>2-6</sub> алкенілу, можливо заміщеного оксо, галогеном, NO<sub>2</sub> або CN; або
- (iii) C<sub>2-6</sub> алкінілу, можливо заміщеного оксо, галогеном, NO<sub>2</sub> або CN; або

(iv) насиченого 3-4-членного гетероциклічного кільця, що містить 1 гетероатом, вибраний з кисню або азоту, де зазначене кільце заміщене 1-2 групами R<sup>e</sup>, де кожний з R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або

(v) насиченого 5-6-членного гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатомів, вибраних із кисню або азоту, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>, де кожний з R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або



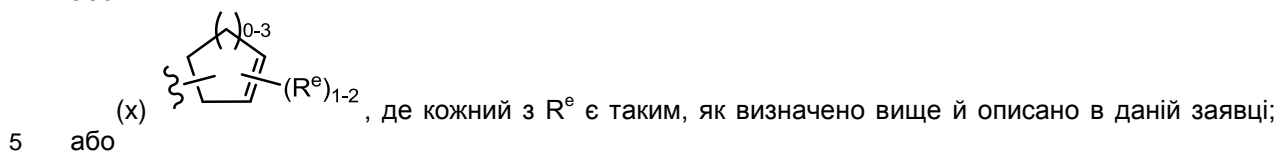
де кожний з R, Q, Z і R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або

(vii) насиченого 3-6-членного карбоциклічного кільця, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>, де кожний з R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або

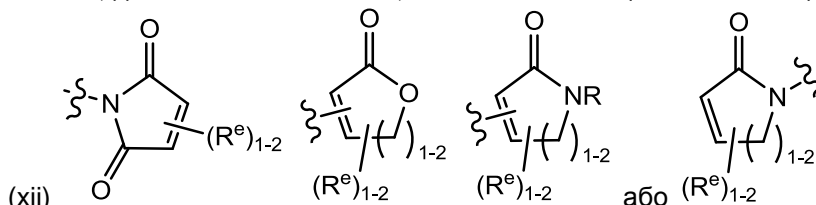
(viii) частково ненасиченого 3-6-членного моноциклічного кільця, що містить 0-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>, де кожний з R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або



(ix) частково ненасиченого 3-6-членного карбоциклічного кільця, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $R^e$ , де кожний з  $R^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або

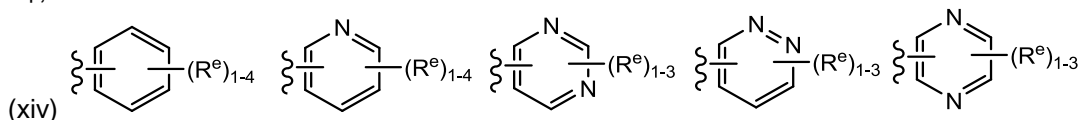


(xi) частково ненасиченого 4-6-членного гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $R^e$ , де кожний з  $R^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або



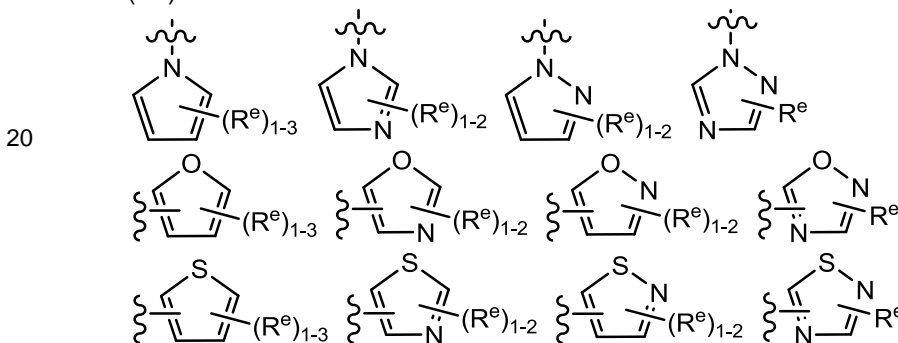
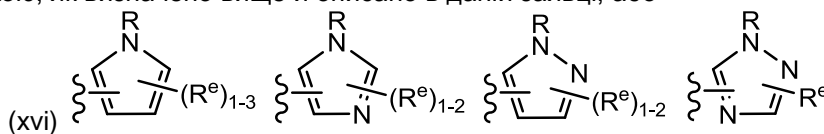
де кожний з R і  $R^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або

(xiii) 6-членного ароматичного кільця, що містить 0-2 атомів азоту, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $R^e$ , де кожна з груп  $R^e$  є такою, як визначено вище й описано в даній заявці; або



де кожний з  $R^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або

(xv) 5-членного гетероарильного кільця, що містить 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-3 групами  $R^e$ , де кожна з груп  $R^e$  є такою, як визначено вище й описано в даній заявці; або



де кожний з R і  $R^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або

(xvii) 8-10-членного біциклічного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця, що містить 0-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $R^e$ , де  $R^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці;

(o) L являє собою бівалентний  $C_{1-8}$  насичений або ненасичений, лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг; і Y вибраний з:

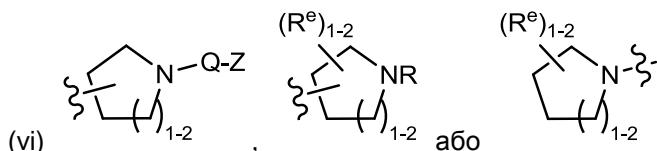
(i)  $C_{1-6}$  алкілу, заміщеного оксо, галогеном,  $NO_2$  або CN;

(ii)  $C_{2-6}$  алкенілу, можливо заміщеного оксо, галогеном,  $NO_2$  або CN; або

(iii)  $C_{2-6}$  алкінілу, можливо заміщеного оксо, галогеном,  $NO_2$  або CN; або

(iv) насиченого 3-4-членного гетероциклічного кільця, що містить 1 гетероатом, вибраний з кисню або азоту, де зазначене кільце заміщене 1-2 групами  $R^e$ , де кожний з  $R^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або

(v) насиченого 5-6-членного гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатомів, вибраних із кисню або азоту, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $R^e$ , де кожний з  $R^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або

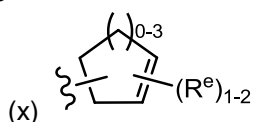


визначено вище й описано в даній заявці; або

(vii) насиченого 3-6-членного карбоциклічного кільця, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>, де кожний з R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або

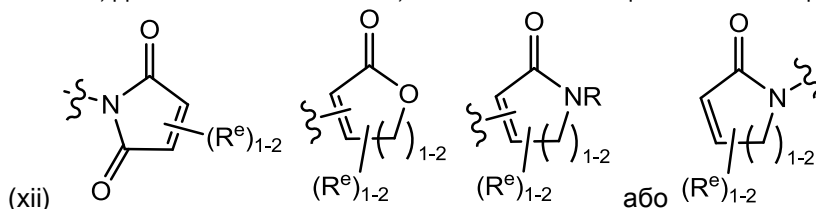
5 (viii) частково ненасиченого 3-6-членного моноциклічного кільця, що містить 0-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>, де кожний з R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або

(ix) частково ненасиченого 3-6-членного карбоциклічного кільця, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>, де кожний з R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або



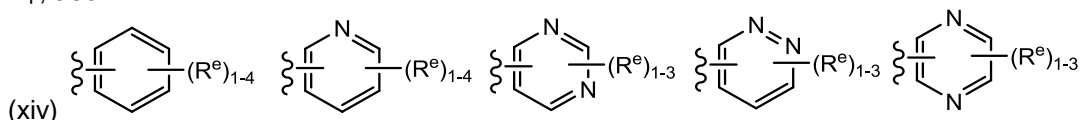
або

(xi) частково ненасиченого 4-6-членного гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>, де кожний з R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або



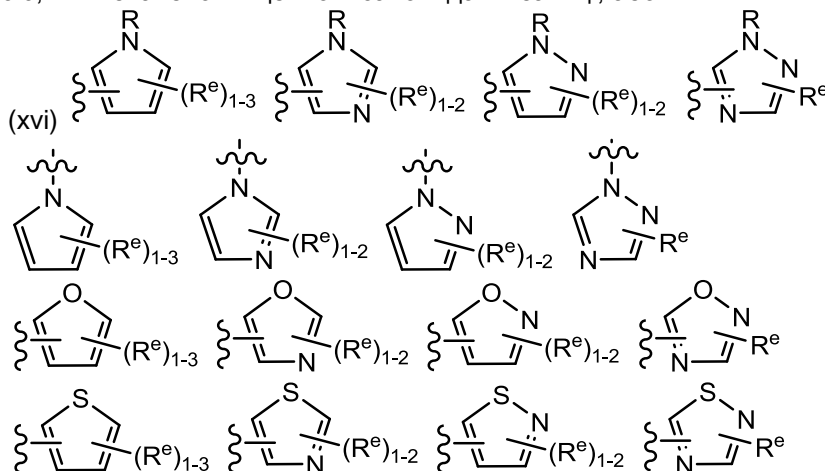
де кожний з R і R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або

(xiii) 6-членного ароматичного кільця, що містить 0-2 атомів азоту, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>, де кожна з груп R<sup>e</sup> є такою, як визначено вище й описано в даній заявці; або



де кожний з R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або

(xv) 5-членного гетероарильного кільця, що містить 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-3 групами R<sup>e</sup>, де кожна з груп R<sup>e</sup> є такою, як визначено вище й описано в даній заявці; або

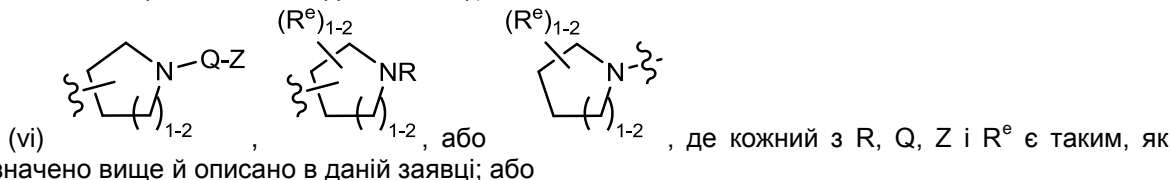


де кожний з R і R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або

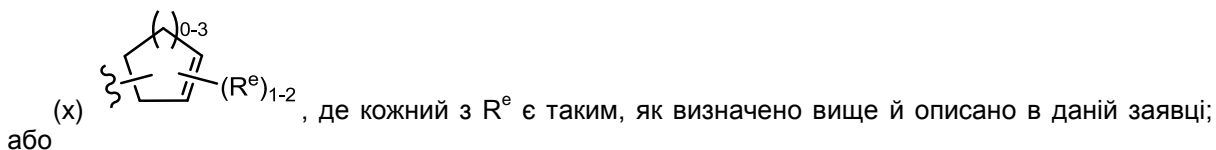
(xvii) 8-10-членного біциклічного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця, що містить 0-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>, де R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці;

(p) L являє собою ковалентний зв'язок,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ,  $-\text{NHCH}_2-$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})-$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$ ,  $-\text{NH}\text{SO}_2-$ ,  $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-$  або  $-\text{SO}_2\text{NH}-$ ; і Y вибраний з:

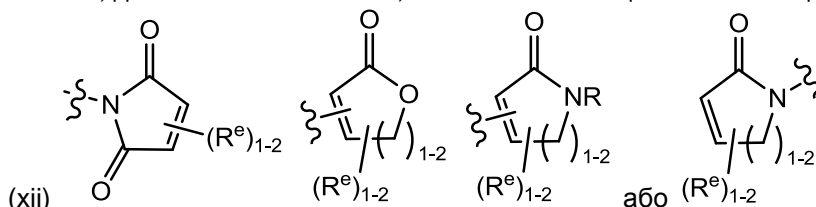
- (i)  $\text{C}_{1-6}$  алкілу, заміщеного оксо, галогеном,  $\text{NO}_2$  або  $\text{CN}$ ; або  
 5 (ii)  $\text{C}_{2-6}$  алкенілу, можливо заміщеного оксо, галогеном,  $\text{NO}_2$  або  $\text{CN}$ ; або  
 (iii)  $\text{C}_{2-6}$  алкінілу, можливо заміщеного оксо, галогеном,  $\text{NO}_2$  або  $\text{CN}$ ; або  
 (iv) насиченого 3-4-членного гетероциклічного кільця, що містить 1 гетероатом, вибраний з кисню або азоту, де зазначене кільце заміщене 1-2 групами  $\text{R}^e$ , де кожний з  $\text{R}^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або  
 10 (v) насиченого 5-6-членного гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатомів, вибраних із кисню або азоту, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $\text{R}^e$ , де кожний з  $\text{R}^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або



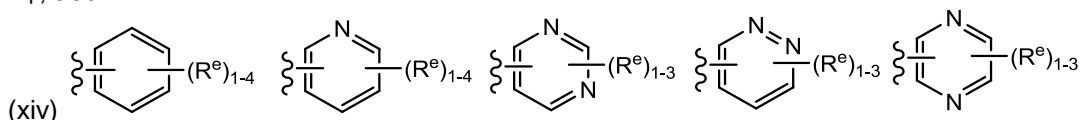
- 15 (vii) насиченого 3-6-членного карбоциклічного кільця, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $\text{R}^e$ , де кожний з  $\text{R}^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або  
 (viii) частково ненасиченого 3-6-членного моноциклічного кільця, що містить 0-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $\text{R}^e$ , де кожний з  $\text{R}^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або  
 20 (ix) частково ненасиченого 3-6-членного карбоциклічного кільця, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $\text{R}^e$ , де кожний з  $\text{R}^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або



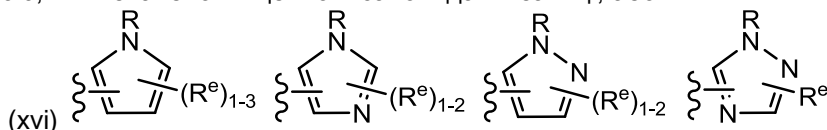
- 25 (xi) частково ненасиченого 4-6-членного гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $\text{R}^e$ , де кожний з  $\text{R}^e$  є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або

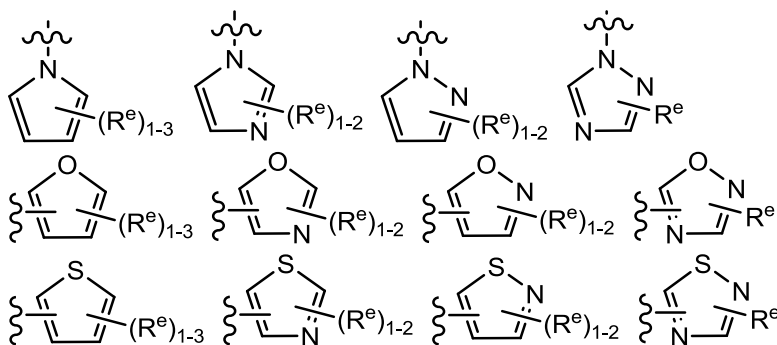


- 30 (xiii) 6-членного ароматичного кільця, що містить 0-2 атомів азоту, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $\text{R}^e$ , де кожна з груп  $\text{R}^e$  є такою, як визначено вище й описано в даній заявці; або



- 35 (xv) 5-членного гетероарильного кільця, що містить 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-3 групами  $\text{R}^e$ , де кожна з груп  $\text{R}^e$  є такою, як визначено вище й описано в даній заявці; або



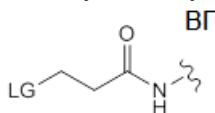


де кожний з R і R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці; або

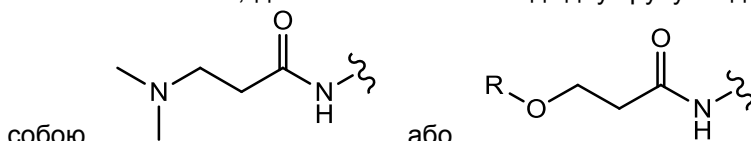
(xvii) 8-10-членного біциклічного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця, що містить 0-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>, де R<sup>e</sup> є таким, як визначено вище й описано в даній заявці.

(q) L являє собою бівалентний C<sub>2-8</sub> лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, в якому дві або три метиленових ланки в L можливо та незалежно замінені на -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, -C(O)O-, циклопропілен, -O-, -N(R)- або -C(O)-; і Y являє собою водень або C<sub>1-6</sub> аліфатичну групу, можливо заміщену оксо, галогеном, NO<sub>2</sub> або CN.

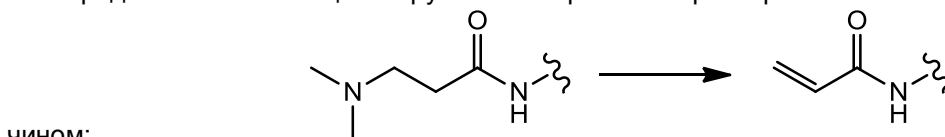
(r) L-Y являє собою «попередника активної групи», який необоротно перетворюється в активну кінцеву групу *in vitro* або *in vivo*. У деяких варіантах реалізації L-Y являє собою



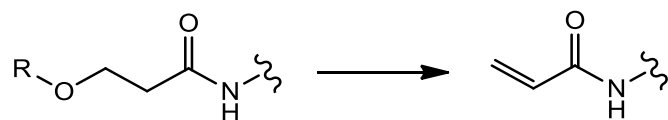
, де ВГ являє собою відхідну групу. У деяких варіантах реалізації L-Y являє



собою «попередник активної кінцевої групи» необоротно перетворюється в активну групу наступним



чином:



або

[0200] У деяких варіантах реалізації група Y будь-якої з формул, представлених в даній заявці, вибрана з груп, представлених в таблиці 1, таблиці 2, таблиці 3, таблиці 7 або таблиці 8, де кожна з хвилястих ліній вказує на місце приєднання до решти частини молекули.

[0201] У деяких варіантах реалізації R<sup>1</sup> являє собою -L-Y, де:

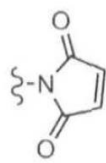
L являє собою ковалентний зв'язок або бівалентний C<sub>1-8</sub> насичений або ненасичений, лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, де одна, дві або три метиленових ланок в L можливо та незалежно замінені на -N(R)-, -N(R)C(O)-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, -O-, -C(O)- або -SO<sub>2</sub>-; і

Y являє собою водень або C<sub>1-6</sub> аліфатичну групу, можливо заміщену оксо, галогеном, N(R)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> або CN.

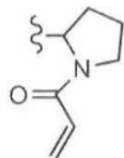
[0202] У деяких варіантах реалізації група Y групи R<sup>1</sup>, -L-Y, вибрана з груп, представлених в таблиці 4 нижче, де кожна з хвилястих ліній вказує на місце приєднання до решти частини молекули.

Таблица 4

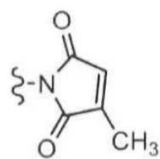
Приклади груп Y



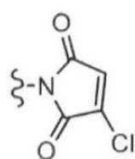
*a*



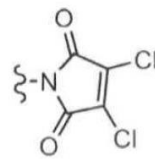
*b*



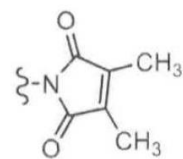
*c*



*d*



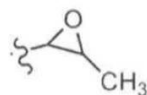
*e*



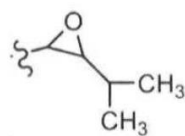
*f*



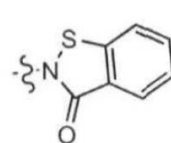
*g*



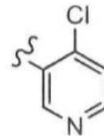
*h*



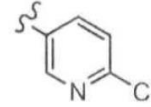
*i*



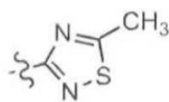
*j*



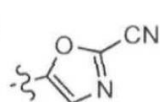
*k*



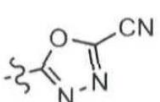
*l*



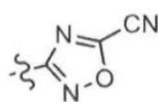
*m*



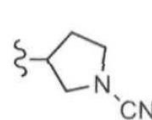
*n*



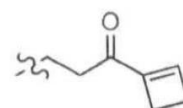
*o*



*p*



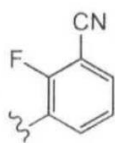
*q*



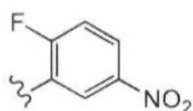
*r*



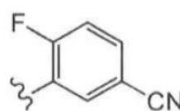
*s*



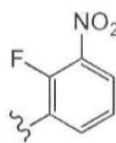
*t*



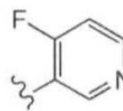
*u*



*v*



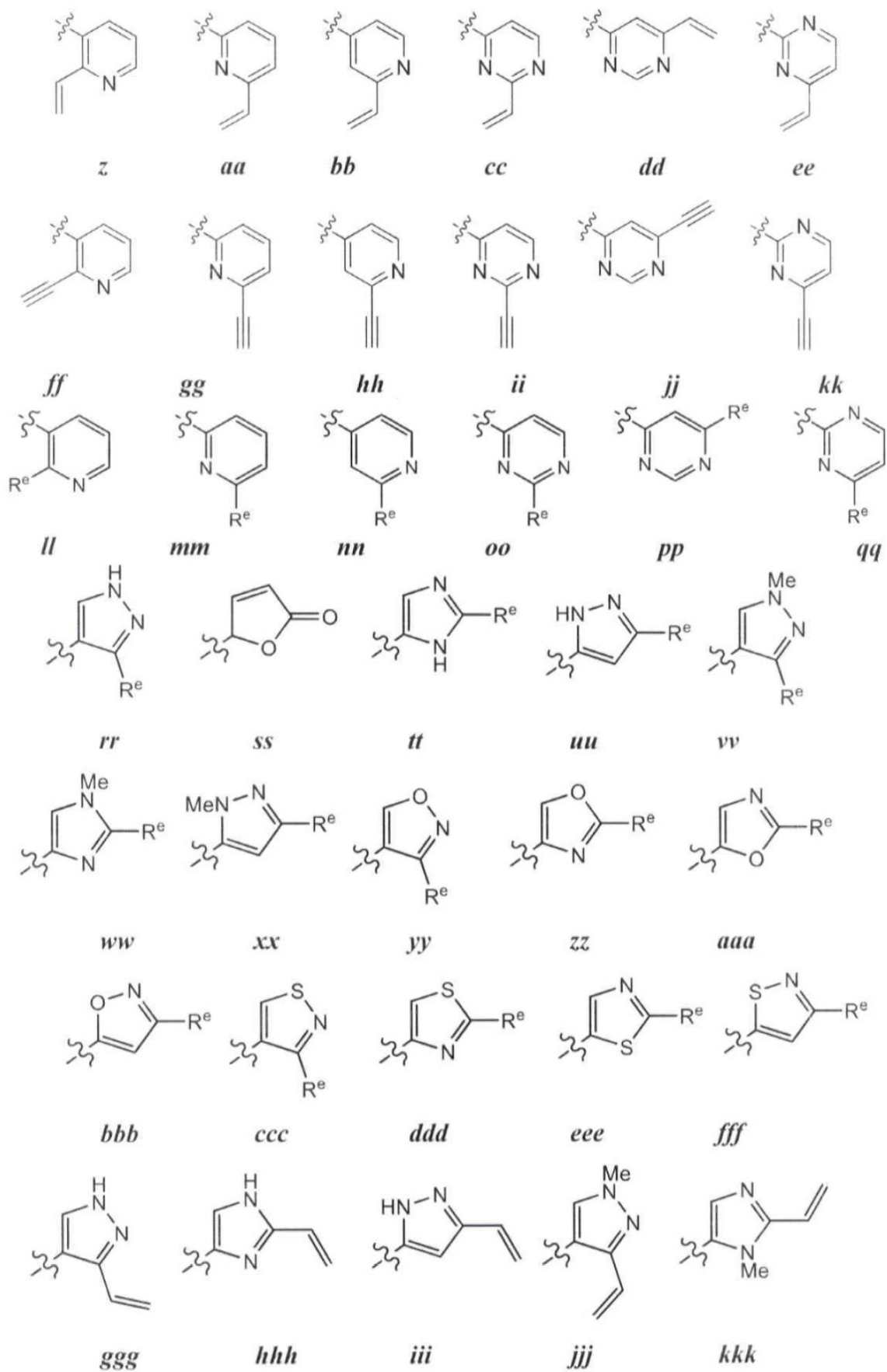
*w*

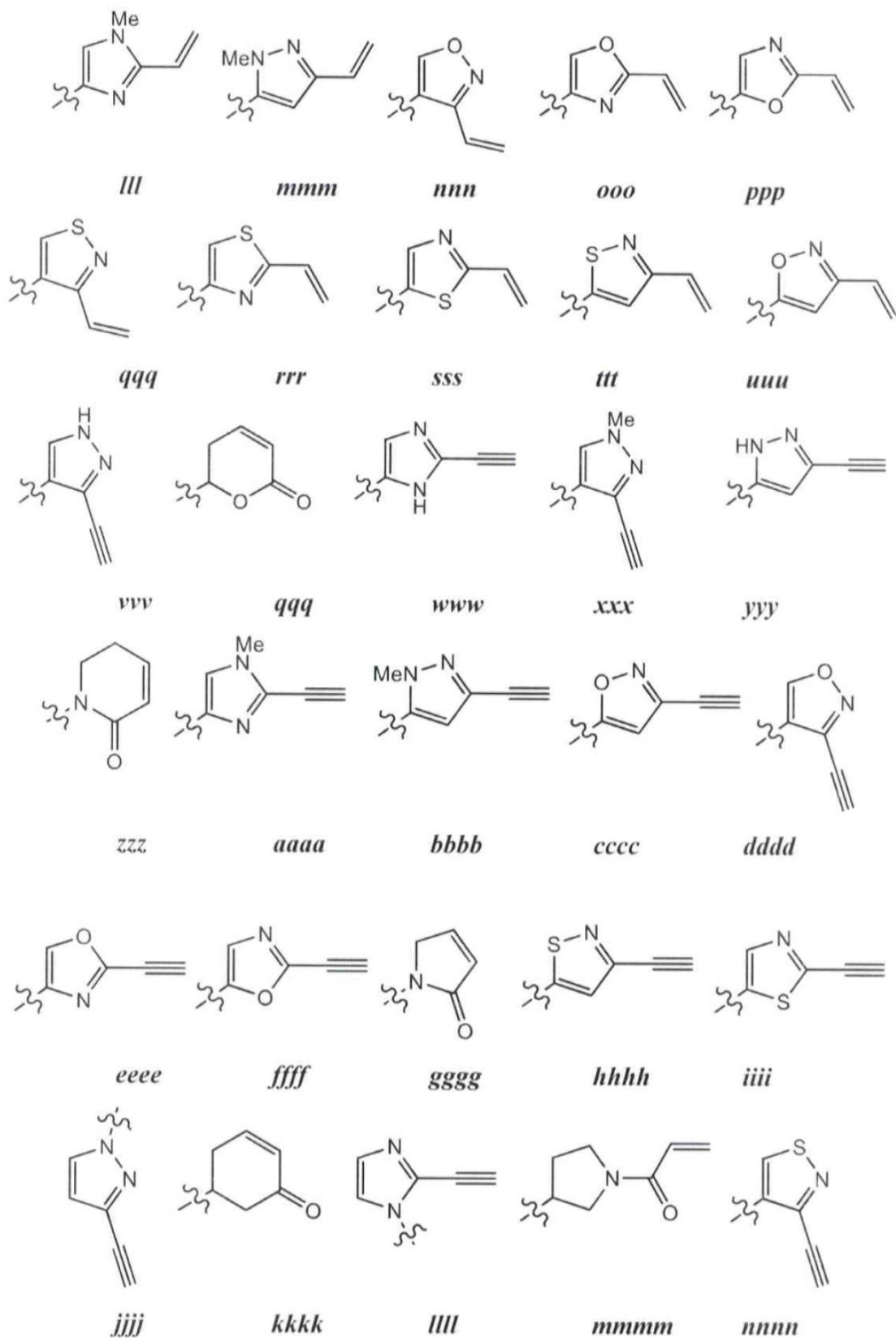


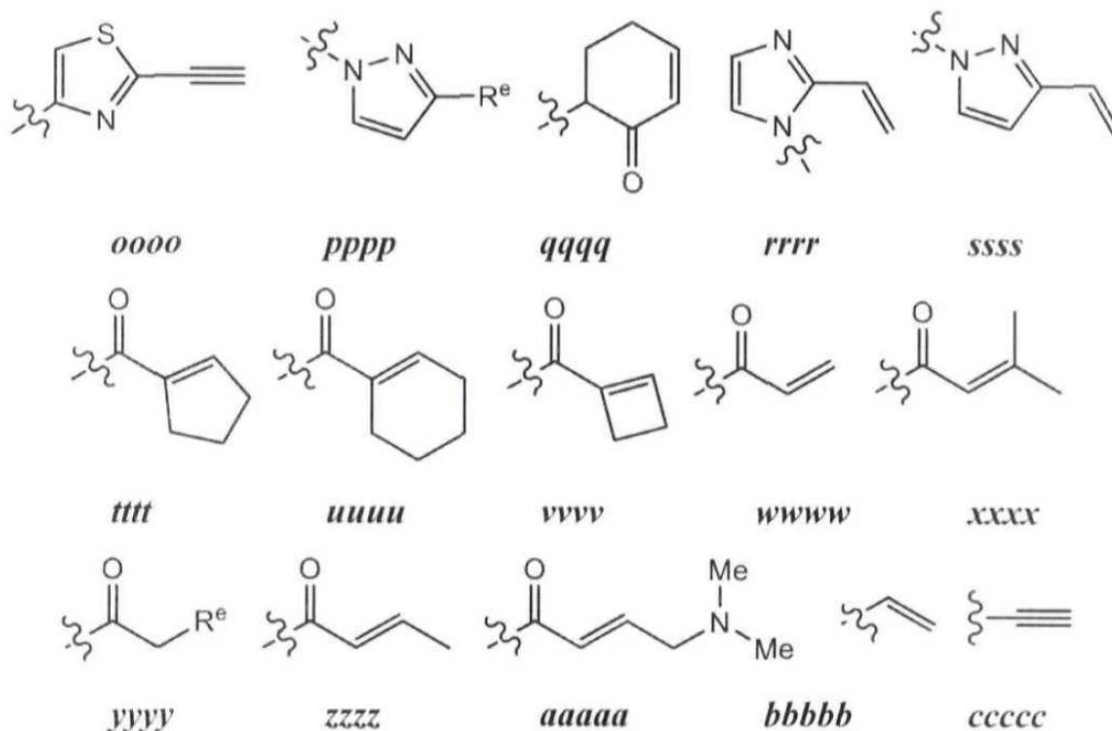
*x*



*y*







де кожний з  $R^e$  незалежно являє собою відхідну придатну групу,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$  або оксо.

- [0203] У деяких варіантах реалізації  $R^1$  являє собою  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}(\text{циклопропіл})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$  або  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_3$ . У деяких варіантах реалізації  $R^1$  являє собою  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_3$  або  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_3$ . У деяких варіантах реалізації  $R^1$  являє собою  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_3$  або  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ . У деяких варіантах реалізації  $R^1$  являє собою  $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_3$  або  $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ .

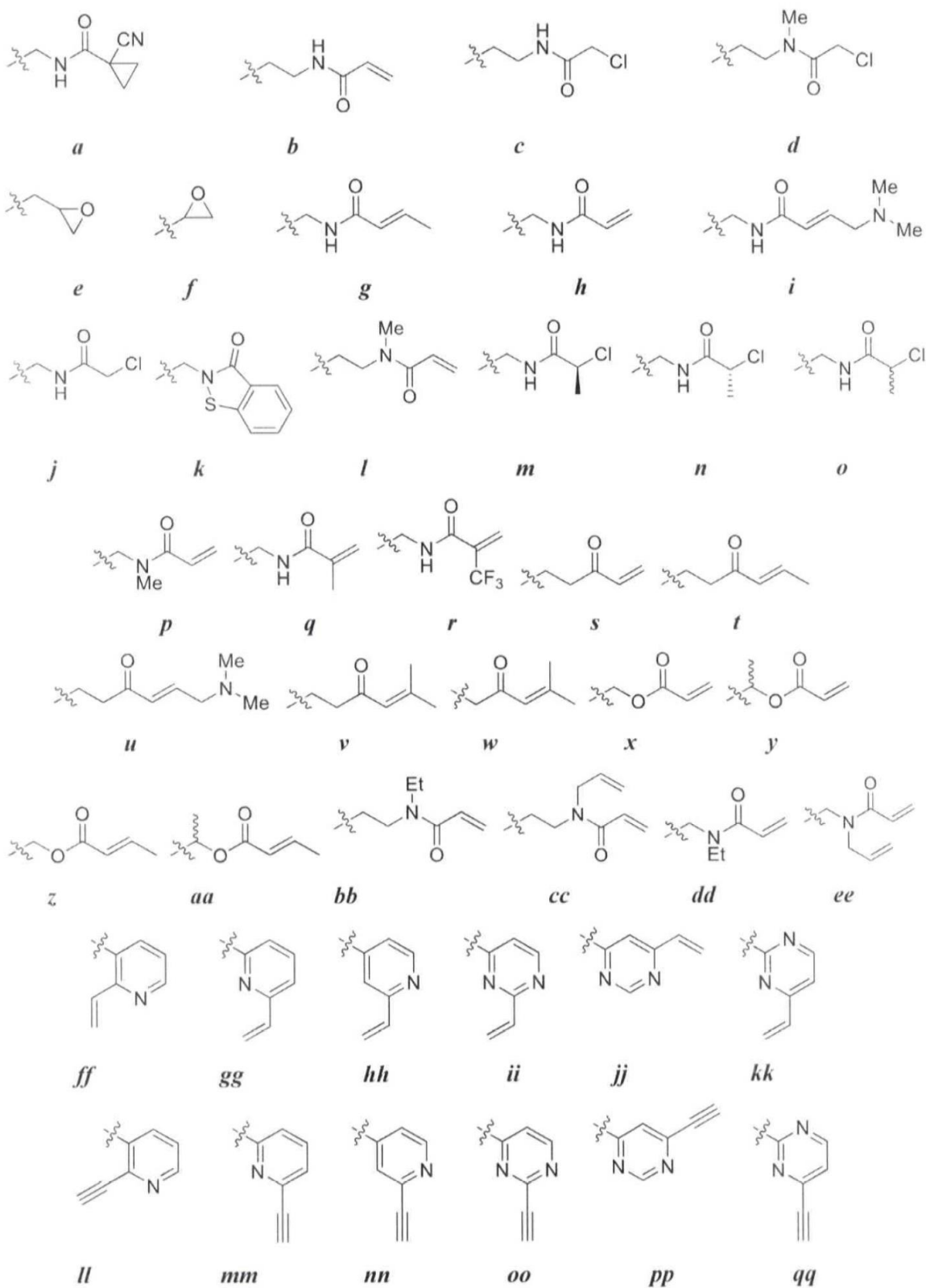
- [0204] У деяких варіантах реалізації  $R^1$  являє собою  $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{NH}(\text{ізопропіл})$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}\equiv\text{CH}$  або  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{=O})\text{C}\equiv\text{CH}$ . У деяких варіантах реалізації  $R^1$  вибраний з  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  або  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ .

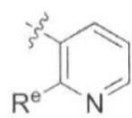
- [0205] У деяких варіантах реалізації  $R^1$  вибраний з груп, представлених в таблиці 5 нижче, де кожна з хвилястих ліній вказує на місце приєднання до решти частини молекули.



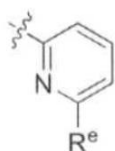
Таблица 5

Приклади груп R<sup>1</sup>

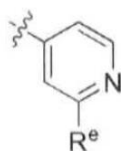




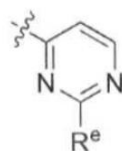
*rr*



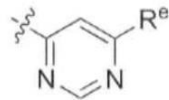
*ss*



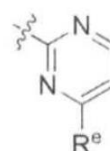
*tt*



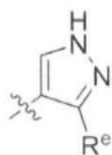
*uu*



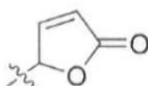
*vv*



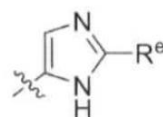
*ww*



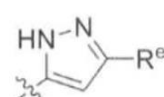
*xx*



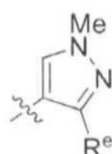
*yy*



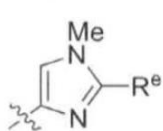
*zz*



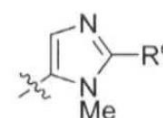
*aaa*



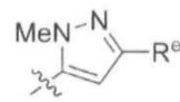
*bbb*



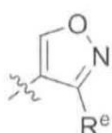
*ccc*



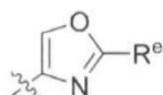
*ddd*



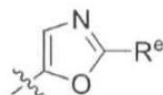
*eee*



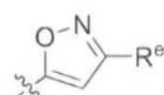
*fff*



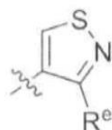
*ggg*



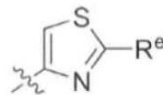
*hhh*



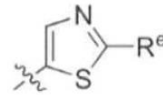
*iii*



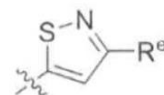
*jjj*



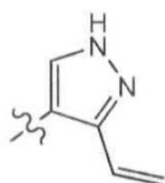
*kkk*



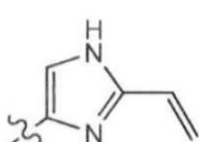
*lll*



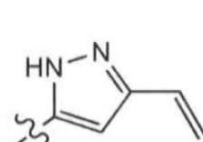
*mmm*



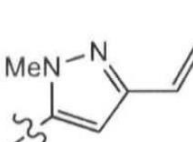
*nnn*



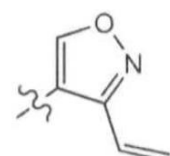
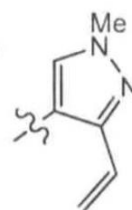
*ooo*



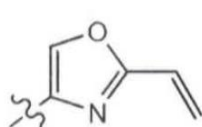
*ppp*



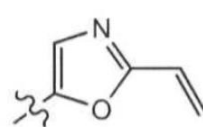
*qqq*



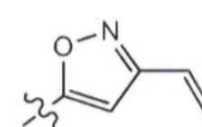
*rrr*



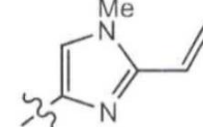
*sss*



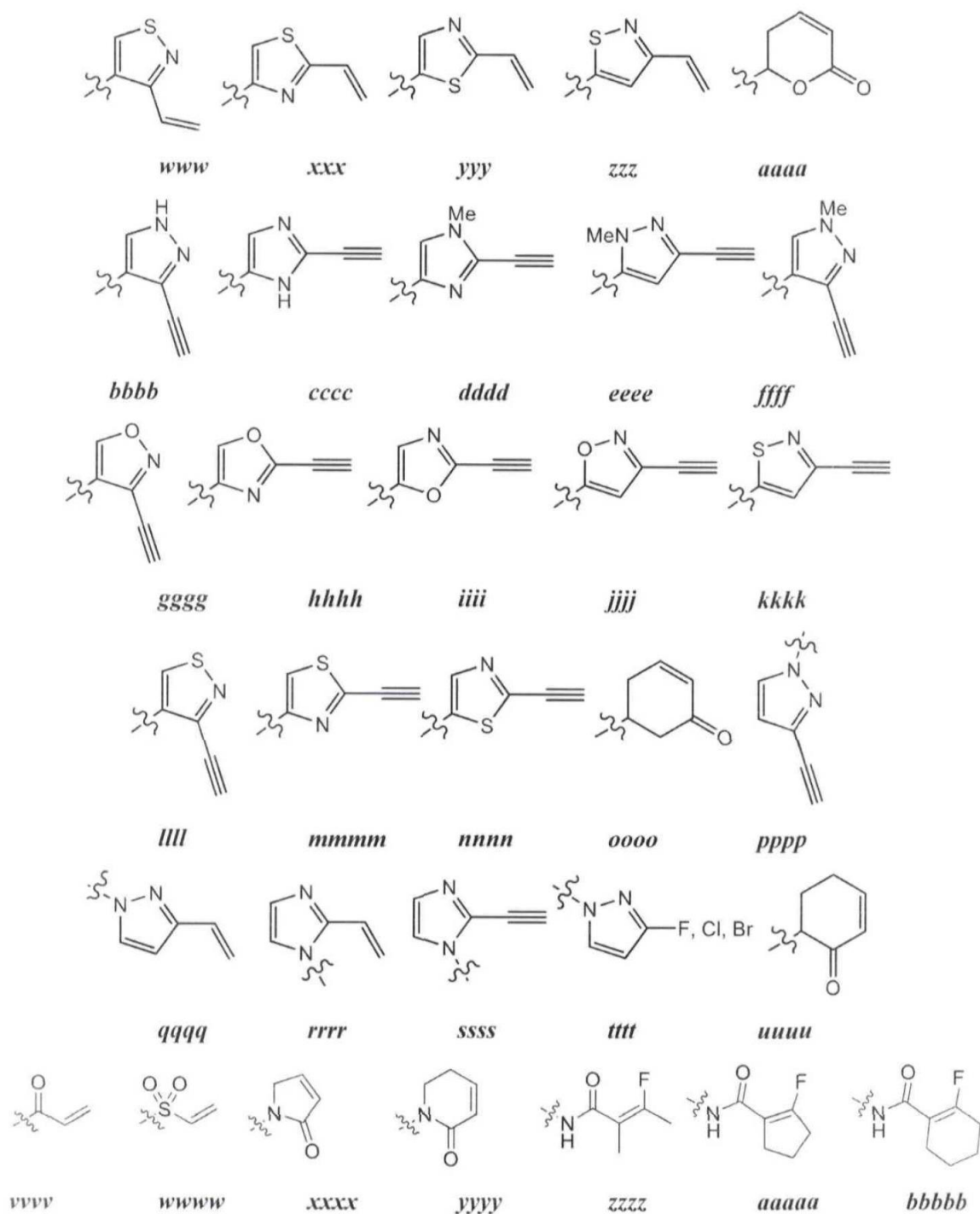
*ttt*

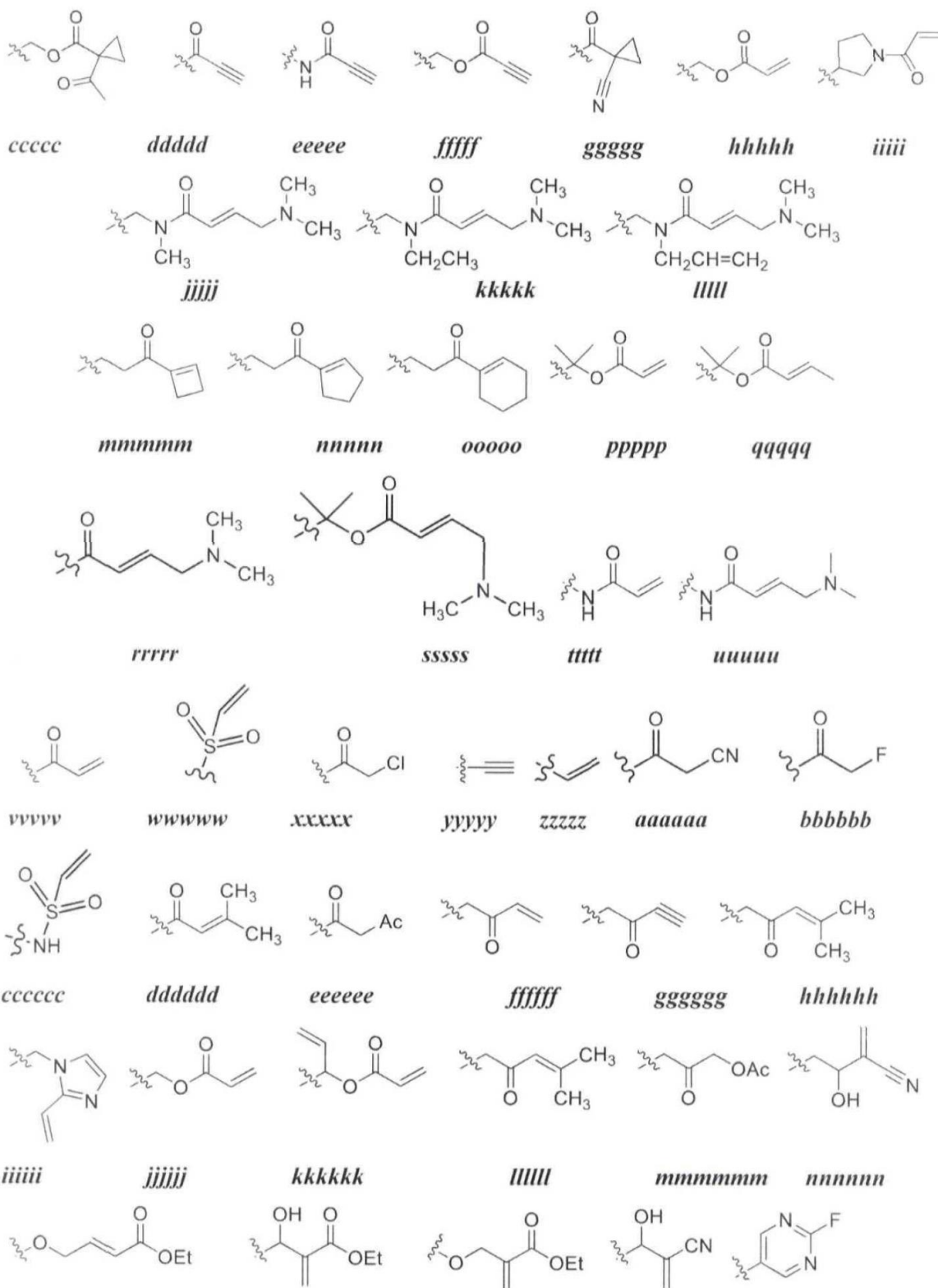


*uuu*



*vvv*





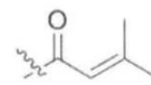
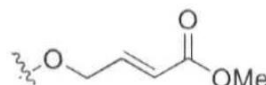
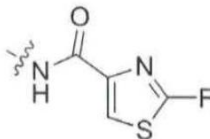
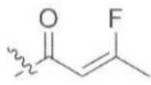
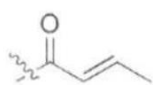
oooooo

pppppp

qqqqqq

rrrrrr

ssssss



tttttt

uuuuuu

vvvvvv

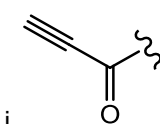
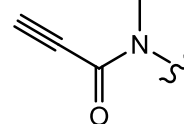
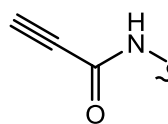
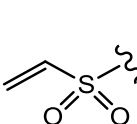
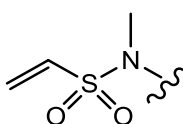
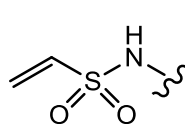
wwwwww

или

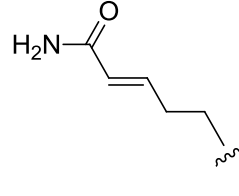
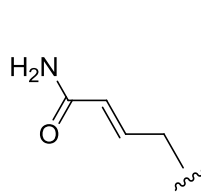
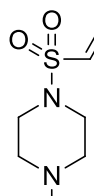
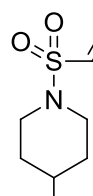
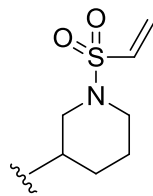
xxxxxx

де кожний з R<sup>e</sup> незалежно являє собою відхідну придатну групу, NO<sub>2</sub>, CN або оксо.

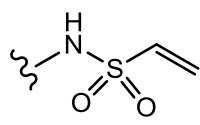
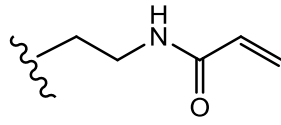
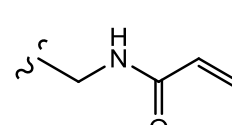
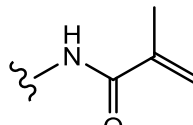
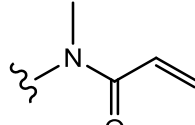
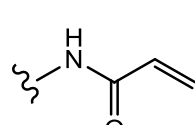
[0206] У деяких варіантах реалізації R<sup>1</sup> вибраний з



5 [0207] У деяких варіантах реалізації R<sup>1</sup> вибраний з



[0208] У деяких варіантах реалізації R<sup>1</sup> вибраний з:



10 [0209] У деяких варіантах реалізації R<sup>1</sup> вибраний з груп, представлених в таблиці 1, таблиці 2, таблиці 3, таблиці 7 або таблиці 8.

[0210] Як визначено вище, R<sup>1</sup> являє собою активну групу. Не бажаючи бути зв'язаними будь-якою конкретною теорією, вважають, що такі групи R<sup>1</sup>, тобто активні групи, особливо підходять для ковалентного зв'язування з ключовим залишком цистеїну в зв'язуючому домені деяких протеїнкіназ. Протеїнкінази, що містять залишок цистеїну в зв'язуючому домені, відомі фахівцям в даній області техніки та включають FGFR4 або його мутант. На Фігурі 4 представлена SEQ ID NO. 1, яка являє собою амінокислотну послідовність FGFR4. У деяких варіантах реалізації сполуки згідно з даним винаходом містять активну групу, яка відрізняється тим, що сполуки згідно з даним винаходом спрямовано діють на залишок цистеїну 552 (який виділений рамкою на Фігурі 4 і зображений нижче жирним шрифтом з підкресленням):

Послідовність FGFR4, що містить C552:

LGVCTQEGPLYVIVECAAKGNLREFLRARRP

[0211] Таким чином, у деяких варіантах реалізації R<sup>1</sup> відрізняється тим, що фрагмент -L-Y здатен ковалентно зв'язуватися із залишком цистеїну 552, таким чином необоротно інгібуючи фермент. Залишок цистеїну являє собою Cys552 в FGFR4 або його мутанті, де нумерація залишка згідно з Uniprot являє собою P22455.

[0212] Фахівцю в даній області техніки зрозуміло, що для такого ковалентного зв'язування підходять різні активні групи, що визначені в даній заявці.

[0213] У деяких варіантах реалізації R<sup>1</sup> відрізняється тим, що фрагмент -L-Y здатен ковалентно зв'язуватися із залишком цистеїну в FGFR4, таким чином необоротно інгібуючи фермент. У деяких варіантах реалізації залишок цистеїну являє собою Cys 552.

[0214] Фахівцю в даній області техніки зрозуміло, що для такого ковалентного зв'язування підходять різні активні групи, що визначені в даній заявці. Такі групи  $R^1$  включають, але не обмежуються ними, групи, що описані в даній заявці та представлені вище.

[0215] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонована будь-яка із сполук, представлених у будь-якій з вищенаведених таблиць, або її фармацевтично прийнятна сіль.

[0216] Як описано в даній заявці, сполуки згідно з даним винаходом являють собою необоротні інгібітори FGFR4 або її мутанта.

[0217] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонований кон'югат формули A:

A

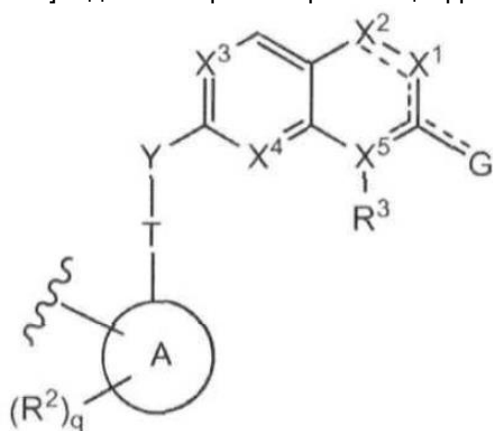
де:

Cys552 являє собою Cys552 в FGFR4;

модифікатор являє собою бівалентну групу, утворену в результаті ковалентного зв'язування активної групи з Cys552 FGFR4 кінази;

активна група являє собою функціональну групу, здатну ковалентно зв'язуватися з Cys552; і фрагмент інгібітора являє собою фрагмент, який зв'язується в місці зв'язування FGFR4 кінази.

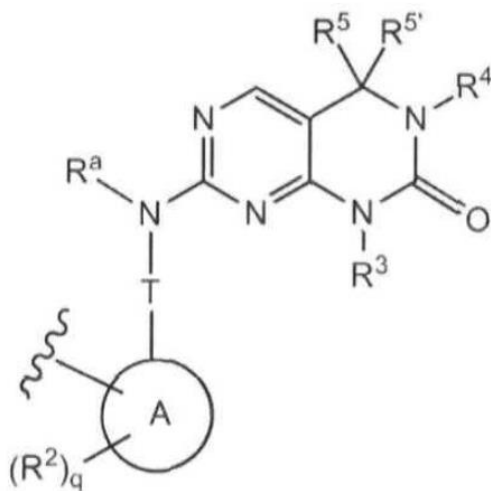
[0218] У деяких варіантах реалізації фрагмент інгібітора кон'югату A має формулу I-i:



**I-i**

де хвиляста лінія вказує на місце приєднання до Cys552 кон'югату A через модифікатор; і де кожне з кільця A,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ , Y, G, T і q формули I-i є таким, як визначено вище для формули I і як визначено й описано у варіантах реалізації, представлених в даній заявці.

[0219] У деяких варіантах реалізації фрагмент інгібітора кон'югату A має формулу I-a-i:

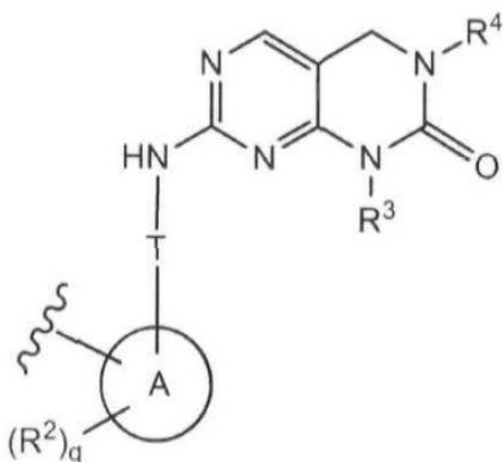


**I-a-i**

де хвиляста лінія вказує на місце приєднання до Cys552 кон'югату А через модифікатор; і де кожне з кільця А,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^a$ , Т і q формули I-a-i є таким, як визначено вище для формули I-a і як визначено й описано у варіантах реалізації, представлених в даній заявці.

[0220] У деяких варіантах реалізації фрагмент інгібітора кон'югату А має формулу I-b-i:

5

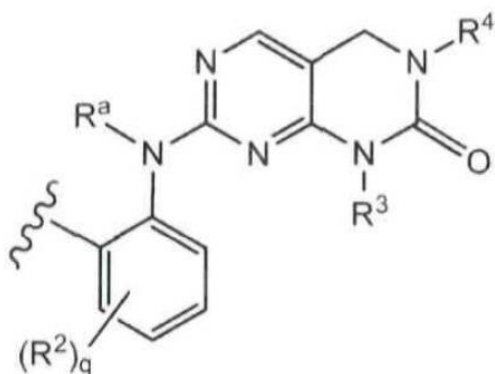


**I-b-i**

де хвиляста лінія вказує на місце приєднання до Cys552 кон'югату А через модифікатор; і де кожне з кільця А,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , Т і q формули I-b-i є таким, як визначено вище для формули I-b і як визначено й описано у варіантах реалізації, представлених в даній заявці.

10

[0221] У деяких варіантах реалізації фрагмент інгібітора кон'югату А має формулу I-c-i:

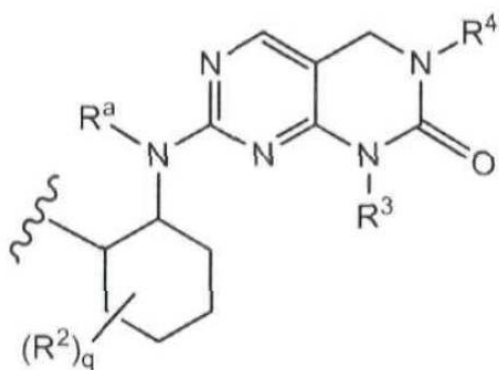


**I-c-i**

де хвиляста лінія вказує на місце приєднання до Cys552 кон'югату А через модифікатор; і де кожний з  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^a$  і q формули I-c-i є таким, як визначено вище для формули I-c-i як визначено й описано у варіантах реалізації, представлених в даній заявці.

15

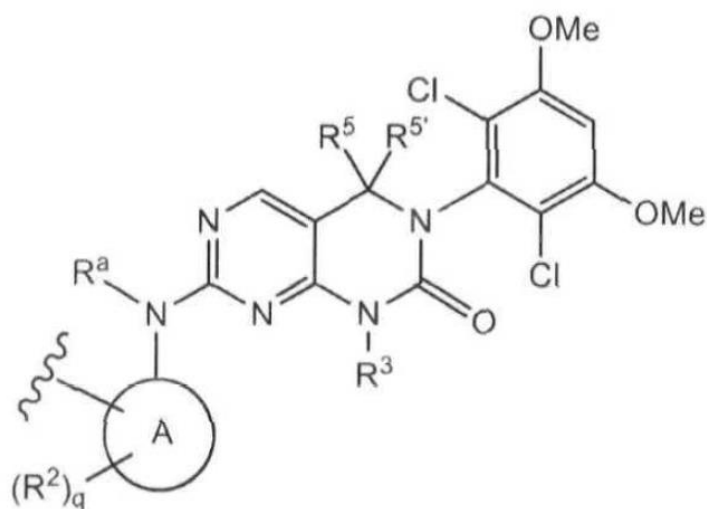
[0222] У деяких варіантах реалізації фрагмент інгібітора кон'югату А має формулу I-d-i:



**I-d-i**

де хвиляста лінія вказує на місце приєднання до Cys552 кон'югату А через модифікатор; і де кожний з  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^a$  і  $q$  формули I-d-i є таким, як визначено вище для формули I-d і як визначено й описано у варіантах реалізації, представлених в даній заявці.

[0223] У деяких варіантах реалізації фрагмент інгібітора кон'югату А має формулу I-e-i:

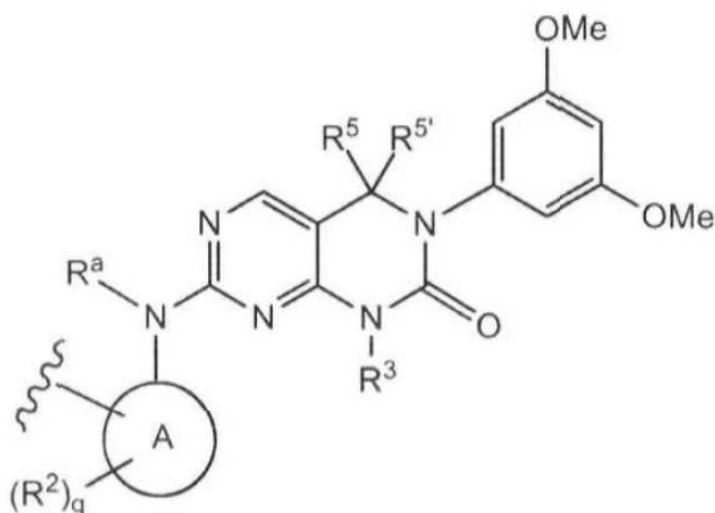


**I-e-i**

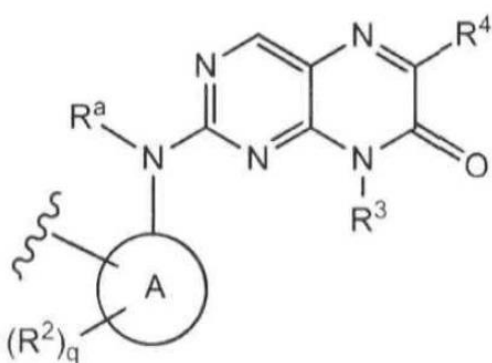
10 де хвиляста лінія вказує на місце приєднання до Cys552 кон'югату А через модифікатор; і де кожне з кільця А,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^5$ ,  $R^a$  і  $q$  формули I-e-i є таким, як визначено вище для формули I-e і як визначено й описано у варіантах реалізації, представлених в даній заявці.

[0224] У деяких варіантах реалізації t фрагмент інгібітора кон'югату А має формулу I-f-i:

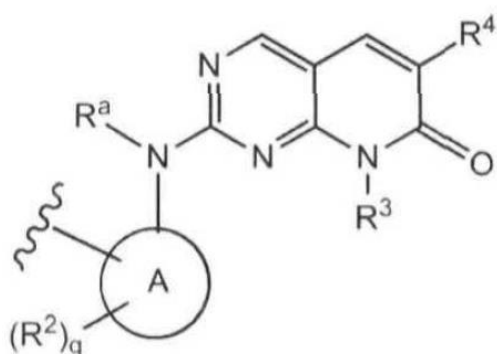


**I-f-i**

- де хвиляста лінія вказує на місце приєднання до Cys552 кон'югату А через модифікатор; і де кожне з кільця А,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^a$  і  $q$  формули I-f-i є таким, як визначено вище для формули I-f і як визначено й описано у варіантах реалізації, представлених в даній заявці.
- 5 [0225] У деяких варіантах реалізації  $t$  фрагмент інгібітора кон'югату А має формулу I-g-i:

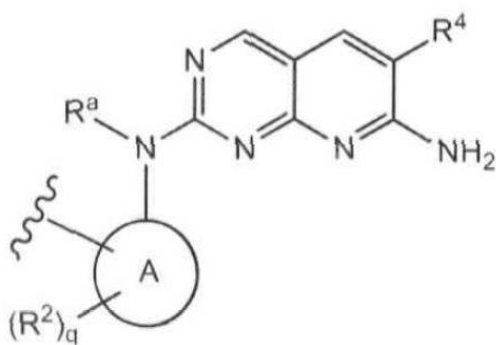
**I-g-i**

- 10 де хвиляста лінія вказує на місце приєднання до Cys552 кон'югату А через модифікатор; і де кожне з кільця А,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^a$  і  $q$  формули I-g-i є таким, як визначено вище для формули I-g і як визначено й описано у варіантах реалізації, представлених в даній заявці.
- [0226] У деяких варіантах реалізації фрагмент інгібітора кон'югату А має формулу I-h-i:

**I-h-i**

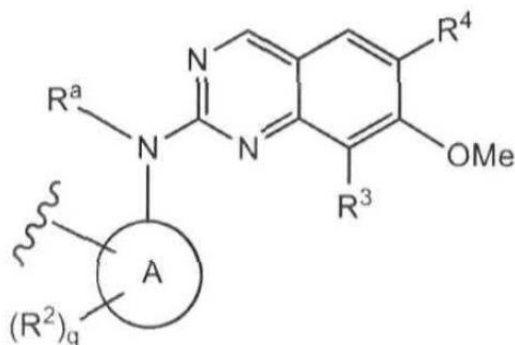
де хвиляста лінія вказує на місце приєднання до Cys552 кон'югату А через модифікатор; і де кожне з кільця А,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^a$  і  $q$  формули I-h-i є таким, як визначено вище для формули I-h і як визначено й описано у варіантах реалізації, представлених в даній заявці.

[0227] У деяких варіантах реалізації фрагмент інгібітора кон'югату А має формулу I-j-i:

**I-j-i**

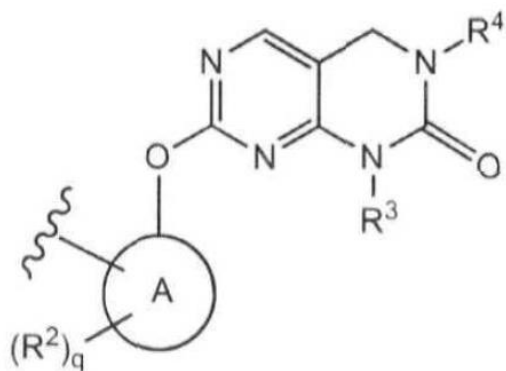
де хвиляста лінія вказує на місце приєднання до Cys552 кон'югату А через модифікатор; і де кожне з кільця А,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^a$  і  $q$  формули I-j-i є таким, як визначено вище для формули I-j і як визначено й описано у варіантах реалізації, представлених в даній заявці.

[0228] У деяких варіантах реалізації фрагмент інгібітора кон'югату А має формулу I-k-i:

**I-k-i**

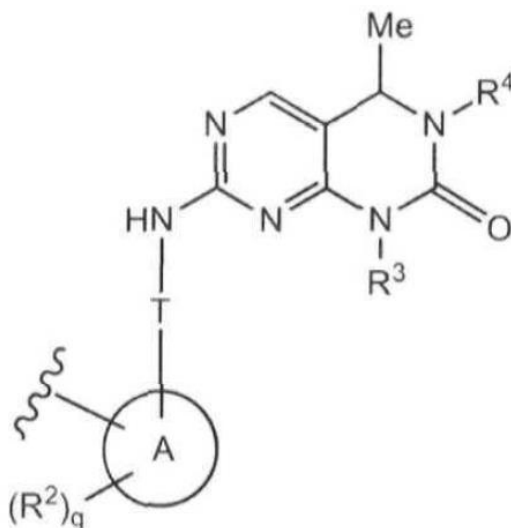
де хвиляста лінія вказує на місце приєднання до Cys552 кон'югату А через модифікатор; і де кожне з кільця А,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^a$  і  $q$  формули I-k-i є таким, як визначено вище для формули I-k і як визначено й описано у варіантах реалізації, представлених в даній заявці.

[0229] У деяких варіантах реалізації фрагмент інгібітора кон'югату А має формулу I-n-i:

**I-n-i**

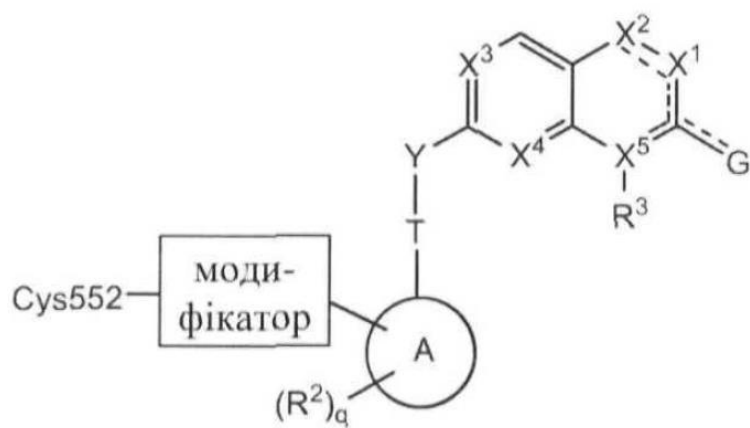
де хвиляста лінія вказує на місце приєднання до Cys552 кон'югату A через модифікатор; і де кожне з кільця A,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і q формули I-n-i є таким, як визначено вище для формули I-n і як визначено й описано у варіантах реалізації, представлених в даній заявці.

[0230] У деяких варіантах реалізації t фрагмент інгібітора кон'югату A має формулу I-q-i:

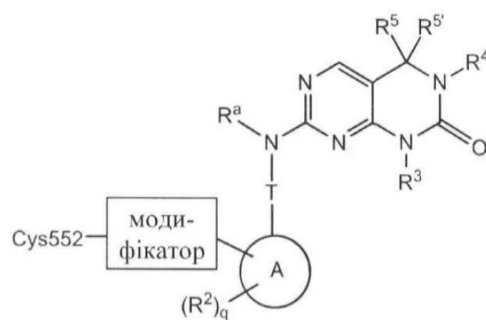
**I-q-i**

де хвиляста лінія вказує на місце приєднання до Cys552 кон'югату A через модифікатор; і де кожне з кільця A,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^a$ , T і q формули I-q-i є таким, як визначено вище для формули I-q і як визначено й описано у варіантах реалізації, представлених в даній заявці.

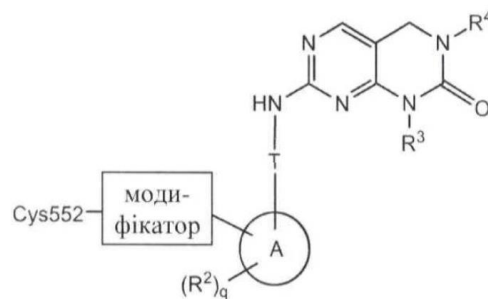
[0231] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонований кон'югат будь-якої з формул, представлених нижче:



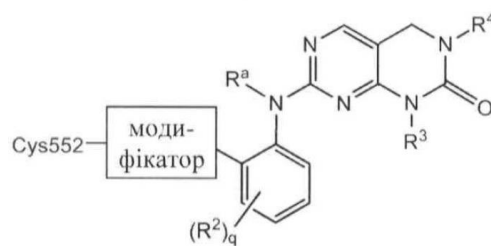
**I-i-m**



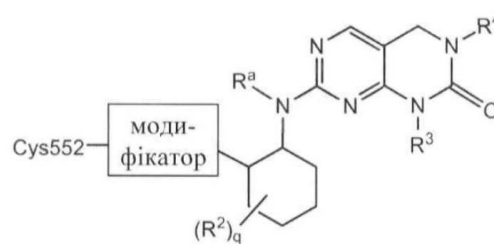
**I-a-i-m**



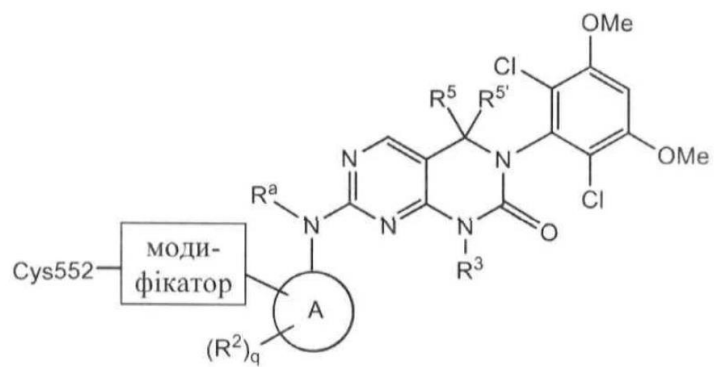
**I-b-i-m**



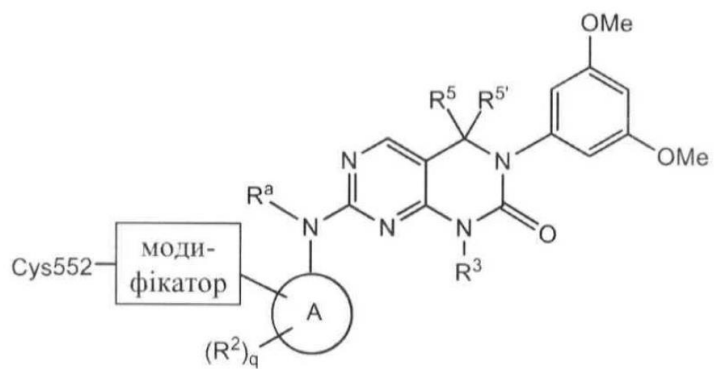
**I-c-i-m**



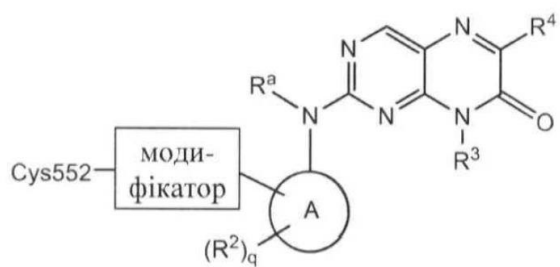
**I-d-i-m**



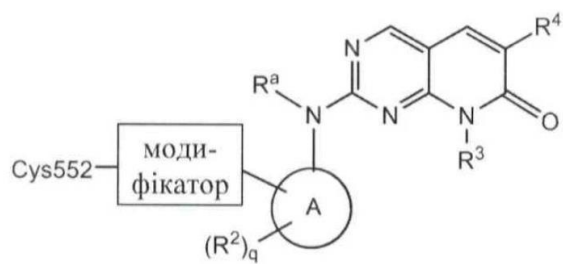
**l-e-i-m**



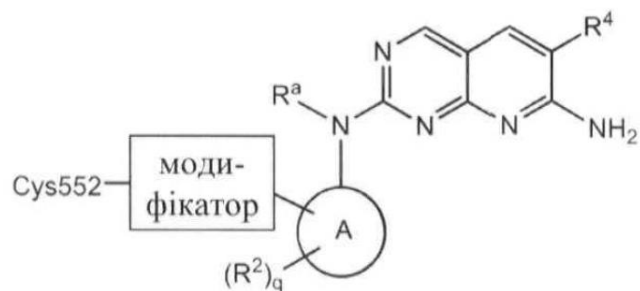
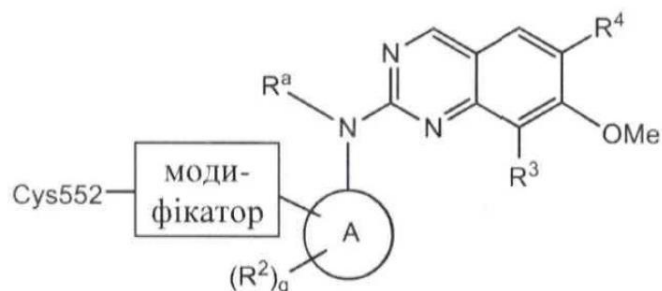
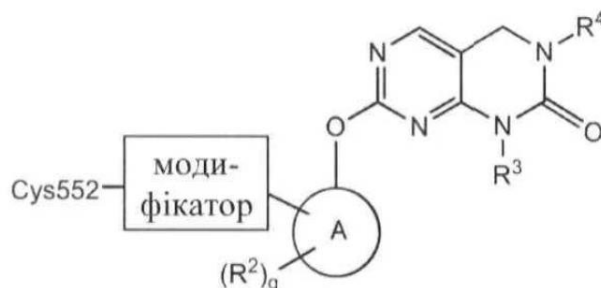
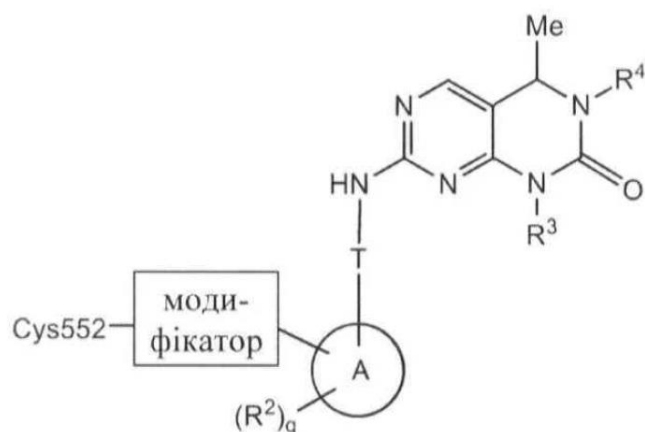
I-f-i-m



**I-g-i-m**



**I-h-i-m**

**I-j-i-m****I-k-i-m****I-n-i-m****I-q-i-m**

де кожний з Cys552, модифікатора, кільця A, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>a</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, T, Y, G і q у вищенаведених формулах є таким, як визначено й описано у варіантах реалізації, представлених в даній заявці для формул I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-j, I-k, I-n і I-q.

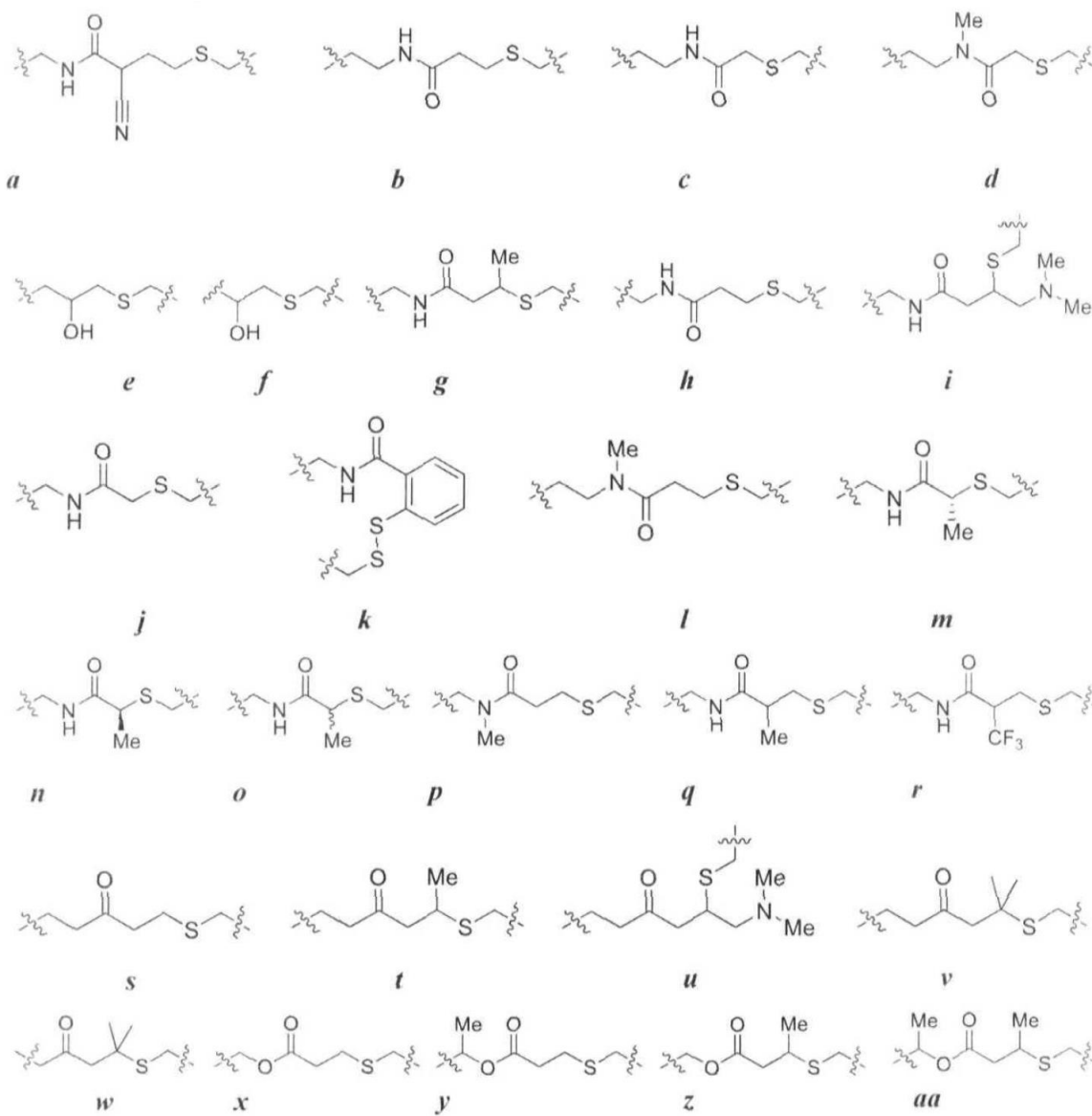
[0232] В інших варіантах реалізації фрагмент модифікатора будь-якого з кон'югатів, описаних вище, вибраний з фрагментів, представлених нижче в таблиці 6. Приклади

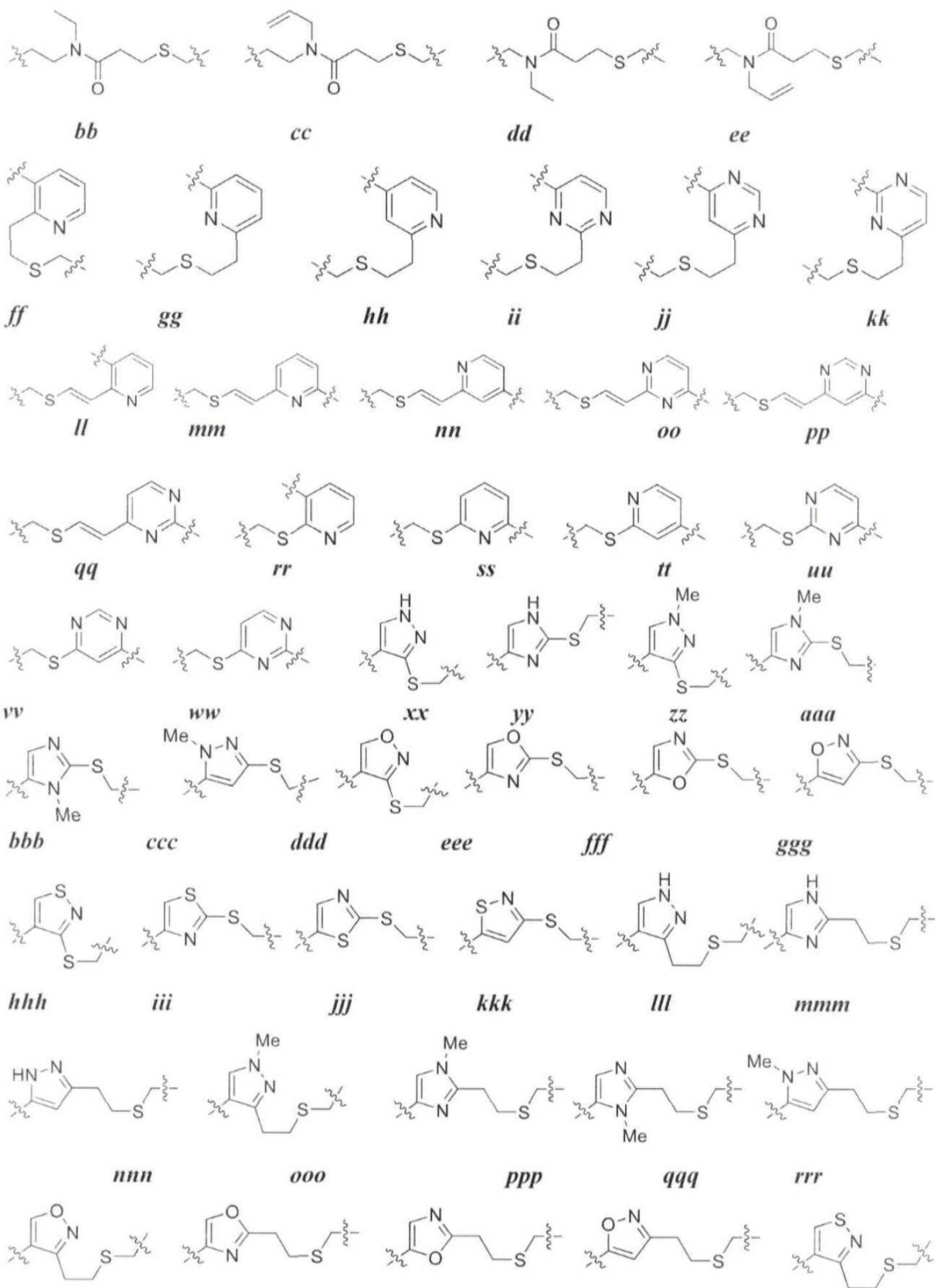
модифікаторів також включають будь-які бівалентні групи, утворені в результаті ковалентного зв'язування фрагмента активної групи з таблиці 1, таблиці 2, таблиці 3, таблиці 5, таблиці 7 або таблиці 8 з цистеїном 552 у FGFR4. Варто розуміти, що наведені нижче приклади модифікаторів кон'юговані з сульфгідрильним фрагментом в Cys552.

5

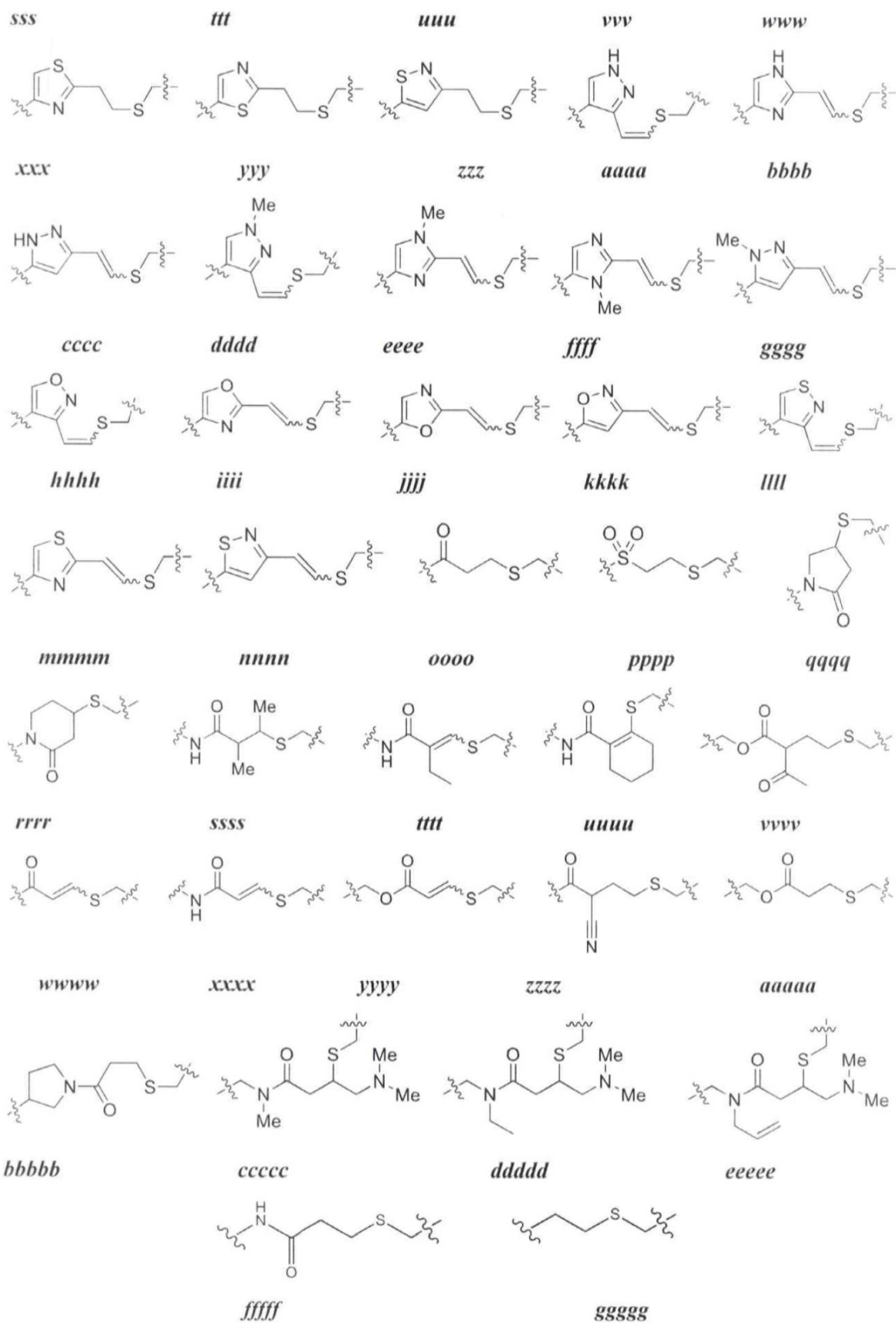
Таблиця 6

## Приклади модифікаторів, кон'югованих з груп Cys552









4. Застосування, отримання та введення  
 Фармацевтично придатні композиції

[0233] Згідно з іншим варіантом реалізації в даному винаході запропонована композиція, що містить сполуку згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятну похідну та фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або речовину-носії. Кількість сполуки в композиції згідно з даним винаходом є кількістю, ефективною для виміряного інгібування протеїнкінази, зокрема FGFR4 або її мутанта, у біологічному зразку або у пацієнта. У деяких варіантах реалізації кількість сполуки в композиції згідно з даним винаходом являється кількістю, ефективною для виміряного інгібування FGFR4 або її мутанта, у біологічному зразку або у пацієнта. У деяких варіантах реалізації композицію згідно з даним винаходом готують для введення пацієнту, що має потребу в такій композиції. У деяких варіантах реалізації композицію згідно з даним винаходом готують для перорального введення пацієнту.

[0234] Термін «пацієнт», що застосовується в даній заявці, означає тварину, переважно ссавця та найбільш переважно людину.

[0235] Термін «фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або речовина-носії» відноситься до нетоксичного носія, ад'юванта або речовини-носія, яка не усуває фармакологічну активність сполуки, з якою вона входить до складу. Фармацевтично придатні носії, ад'юванти або речовини-носії, які використовують у композиціях згідно з даним винаходом, включають, але не обмежуються ними, іонообмінні речовини, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, сироваткові білки, такі як сироватковий альбумін людини, буферні речовини, такі як фосфати, гліцин, сорбінову кислоту, сорбат калію, суміші неповних гліцеридів насичених рослинних жирних кислот, воду, солі або електроліти, такі як протамінсульфат, двозаміщений кислий фосфат натрію, кислий фосфат калію, хлорид натрію, солі цинку, колоїдний діоксид кремнію, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, речовини на основі целюлози, поліетиленгліколь, натрійкарбоксиметилцелюлозу, поліакрилати, воски, блок-співполімери поліетилену і поліоксипропілену, поліетиленгліколь та вовняний жир.

[0236] «Фармацевтично прийнятна похідна» означає будь-яку нетоксичну сіль, складний ефір, сіль складного ефіру або іншу похідну сполуки згідно з даним винаходом, яка при введенні реципієнту здатна забезпечити отримання, пряме або побічне, сполуки згідно з даним винаходом або її інгібіторно активного метаболіту або залишку.

[0237] Термін «інгібіторно активний метаболіт або залишок», що застосовується в даній заявці, означає, що метаболіт або залишок також являється інгібітором FGFR4 або її мутанта.

[0238] Композиції згідно з даним винаходом вводять перорально, парентерально, інгаляційно, місцево, ректально, назально, трансбукально, вагінально або за допомогою імплантованого депо. Термін «парентеральний», що застосовується в даній заявці, включає підшкірний, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, внутрішньосуглобний, внутрішньосиновіальний, внутрішньогрудинний, інтратекальний, внутрішньопечінковий, внутрішньозапальний і внутрішньочерепний способи ін'єкції або інфузії. Переважно композиції вводять перорально, внутрішньочеревинно або внутрішньовенно. Стерильні ін'єкційні форми композицій згідно з даним винаходом включають водні або масляні суспензії. Зазначені суспензії отримують згідно зі способами, відомими в даній області техніки, із застосуванням підходящих диспергуючих або змочуючих агентів і суспендуєчих агентів. Стерильні ін'єкційні препарати також можуть являти собою стерильні ін'єкційні розчини або суспензії в нетоксичному парентерально прийнятному розчиннику або в розчиннику, наприклад, розчини у 1,3-бутандіолі. Придатні речовини-носії та розчинники, які можна застосовувати, включають воду, розчин Рінгера й ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, в якості розчинника або суспендуєчого середовища зазвичай використовують стерильні нелеткі масла.

[0239] З цією метою можна використовувати будь-яке м'яке нелетке масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Для застосування у препаратах для ін'єкцій підходять жирні кислоти, такі як олеїнова кислота, і їх гліцериди, а також природні фармацевтично придатні масла, такі як оливкове масло або касторове масло, особливо в їх поліоксіетильованих формах. Зазначені масляні розчини або суспензії також містять довголанцюговий спиртовий розчинник або диспергатор, такий як карбоксиметилцелюлоза, або подібні диспергуючі агенти, які зазвичай використовують при отриманні фармацевтично придатних лікарських форм, включаючи емульсії та суспензії. Також для отримання складів можна використовувати інші широкозастосовувані поверхнево-активні речовини, такі як Tween, Span, і інші емульгуючі агенти або підсилювачі біодоступності, які зазвичай використовують при виробництві фармацевтично придатних твердих, рідких або інших лікарських форм.

[0240] Фармацевтично придатні композиції згідно з даним винаходом вводять перорально у будь-якій лікарській формі, придатній для перорального введення. Приклади пероральних лікарських форм являють собою капсули, таблетки, водні суспензії або розчини. У випадку таблеток для перорального застосування носії, які використовують, зазвичай включають

лактозу і кукурудзяний крохмаль. Також зазвичай додають змащувальні агенти, такі як стеарат магнію. Розчинники, придатні для перорального введення у формі капсули, включають лактозу і сухий кукурудзяний крохмаль. Якщо для перорального застосування потрібні водні суспензії, активний інгредієнт об'єднують з емульгуючими і суспендуєчими агентами. При бажанні також можна додавати підсолоджувачі, ароматизатори або барвники.

[0241] Альтернативно, фармацевтично придатні композиції згідно з даним винаходом вводять у формі супозиторіїв для ректального введення. Такі форми можуть бути отримані шляхом змішування агента з придатною не подразнюючою допоміжною речовиною, яка є твердою при кімнатній температурі та рідкою при ректальній температурі і, відповідно, плавиться у прямій кишці з вивільненням лікарського засобу. Такі матеріали включають кокосове масло, бджоліній віск і поліетиленгліколі.

[0242] Фармацевтично придатні композиції згідно з даним винаходом також вводять місцево, особливо у випадках, коли місце лікування включає області або органи, легкодоступні для місцевого застосування, включаючи захворювання очей, шкіри або нижньої частини кишківника. Для кожної з таких областей або органів легко отримують придатні склади для місцевого застосування.

[0243] Місцеве застосування у випадку нижньої частини кишківника може бути легко здійснене за допомогою складу у формі ректального супозиторію (див. вище) або придатного складу у формі клізми. Також використовують трансдермальні пластирі для місцевого застосування.

[0244] Фармацевтично придатні композиції, які використовують для місцевого застосування, готують у вигляді придатної мазі, що містить активний компонент, суспендований або розчинений в одному або більше носіях. Приклади носіїв для місцевого введення сполук згідно з даним винаходом являють собою мінеральне масло, рідкий вазелін, білий вазелін, пропіленгліколь, поліоксietilen, поліоксипропілен, емульгуючий віск і воду. Альтернативно, фармацевтично придатні композиції можна готувати у вигляді придатного лосьйону або крему, що містить активні компоненти, суспендовані або розчинені в одному або більше фармацевтично придатних носіях. Придатні носії включають, але не обмежуються ними, мінеральне масло, сорбітанмоностеарат, полісорбат 60, віск цетилових ефірів, цетеариловий спирт, 2-октилдодеканол, бензиловий спирт і воду.

[0245] Фармацевтично придатні композиції, які використовують для офтальмологічного застосування, можна готувати у вигляді мікронізованих суспензій в ізотонічному стерильному сольовому розчині із скоректованим значенням рН або переважно у вигляді розчинів в ізотонічному стерильному сольовому розчині із скоректованим значенням рН, із застосуванням або без застосування консерванта, такого як хлорид бензалконію. Альтернативно, фармацевтично придатні композиції, які використовують для офтальмологічного застосування, готують у вигляді мазі, такої як вазелін.

[0246] Фармацевтично придатні композиції згідно з даним винаходом можна вводити за допомогою назального аерозолю або шляхом інгаляції. Такі композиції отримують згідно зі способами, добре відомими в області отримання фармацевтичних складів, і отримують у вигляді розчинів в сольовому розчині із застосуванням бензилового спирту або інших підходящих консервантів, підсилювачів абсорбції для збільшення біодоступності, фторвуглеця та/або інших звичайних солюбілізуючих або диспергуючих агентів.

[0247] Найбільш переважно фармацевтично придатні композиції згідно з даним винаходом готують для перорального введення. Такі склади можна вводити з їжею або окремо. У деяких варіантах реалізації фармацевтично придатні композиції згідно з даним винаходом вводять без їжі. В інших варіантах реалізації фармацевтично придатні композиції згідно з даним винаходом вводять з їжею.

[0248] Кількість сполук згідно з даним винаходом, яку можна об'єднати з носіями для отримання композиції у вигляді стандартної лікарської форми, варіюється в залежності від пацієнта, який отримує лікування, конкретного способу введення. Переважно запропоновані композиції готують таким чином, щоб забезпечити можливість введення 0,01 - 100 мг/кг маси тіла/день інгібітора пацієнту, який отримує зазначені композиції.

[0249] Також варто розуміти, що конкретні режими дозування та лікування для будь-якого конкретного пацієнта, залежать від численної кількості факторів, включаючи активність конкретної застосовуваної сполуки, вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать, режим харчування, час введення, швидкість виведення, комбінацію лікарських засобів, рішення лікаря та важкість конкретного захворювання, яке піддають лікуванню. Кількість сполуки згідно з даним винаходом в композиції також залежить від конкретної сполуки в композиції.

Застосування сполук і фармацевтично придатних композицій

[0250] Сполуки і композиції, що описані в даній заявці, як правило, підходять для інгібування активності протеїнкінази одного або більше ферментів.

[0251] Резистентність до лікарських засобів є значною проблемою для способів направленої терапії. Наприклад, існують повідомлення про резистентність до лікарських засобів Gleevec® і Iressa®, дослідження для декількох інших інгібіторів кіназ знаходяться на стадії розробки. Крім того, існують повідомлення про резистентність у випадку рецепторів cKit і PDGFR. Існують повідомлення про те, що необоротні інгібітори можуть бути ефективними щодо резистентних форм протеїнкіназ (Kwak, E. L., R. Sordella, et al. (2005). "Irreversible inhibitors of the EGF receptor may circumvent acquired resistance to gefitinib." *PNAS* 102(21): 7665-7670.) Не бажаючи бути зв'язаними будь-якою конкретною теорією, вважають, що сполуки згідно з даним винаходом є ефективними інгібіторами резистентних форм протеїнкіназ.

[0252] Приклади кіназ, які піддаються інгібуванню під дією сполук і композицій, описаних в даній заявці, і щодо яких можна застосовувати способи, що описані в даній заявці, включають FGFR4 або її мутант. У деяких варіантах реалізації запропонована сполука селективно інгібує FGFR4 у порівнянні з іншими кіназами FGFR.

[0253] Активність сполуки, яку застосовують згідно з даним винаходом, в якості досліджуваної сполуки щодо FGFR4 або її мутанта можна дослідити in vitro, in vivo або з використанням клітинних ліній. Дослідження in vitro включають дослідження, в яких визначають інгібування активності фосфорилування та/або за наступними функціями сигнальної системи, або активності АТФази активованого FGFR4 або її мутанта. В якості альтернативи дослідження in vitro дозволяють проводити кількісну оцінку здатності досліджуваної сполуки зв'язувати FGFR4. Зв'язування інгібітора можна виміряти шляхом введення в інгібітор радіоактивної мітки перед зв'язуванням, виділення комплексу досліджуваної сполуки/FGFR4 і визначення кількості зв'язаної радіоактивної мітки. В якості альтернативи зв'язування досліджуваної сполуки можна визначити шляхом проведення паралельного експерименту, в якому нові досліджувані сполуки інкубують з FGFR4, зв'язаним з відомими радіолігандами. Докладний опис умов дослідження сполуки, яку застосовують в даному винаході в якості досліджуваної сполуки щодо FGFR4 або її мутанта, наведені далі у прикладах.

[0254] Протеїнтирозинкінази являють собою клас ферментів, які каталізують перенос фосфатної групи від АТФ або ГТФ до залишку тирозину, розташованого на білковому субстраті. Дія рецепторних тирозинкіназ направлена на передачу сигналу ззовні всередину клітини шляхом активації вторинних месенджерів за допомогою фосфорилування. Зазначені сигнали промотують ряд клітинних процесів, включаючи проліферацію, засвоєння вуглеводів, синтез білків, ангиогенез, ріст клітин і виживання клітин.

#### (a) Сімейство FGFR

[0255] Сімейство рецепторів факторів росту фіброblastів (FGF) з протеїнтирозинкіназною активністю (PTK) регулює широкий діапазон фізіологічних функцій, включаючи мітогенез, загоєння ран, диференціювання й ангиогенез і розвиток клітин. Зміни локальної концентрації FGF, позаклітинних сигнальних молекул, які діють як аутокринні, а також як паракринні фактори, впливають на ріст, а також на проліферацію нормальних і злоякісних клітин. Аутокринна сигнальна система FGF може бути особливо важлива при прогресуванні ракових захворювань, що залежать від гормонів, у форми, що не залежать від гормонів (Powers, et al. (2000) *Endocr. Relat. Cancer*, 7, 165-197).

[0256] Збільшена експресія FGF і їх рецепторів відбувається в декількох тканинах і клітинних лініях, вважають, що збільшена експресія пов'язана із злоякісним фенотипом.

[0257] Двома прототипними членами є кислотний фактор росту фіброblastів (aFGF або FGF1) і основний фактор росту фіброblastів (bFGF або FGF2), і до теперішнього часу виявлені щонайменше двадцять різних членів сімейства FGF. Клітинна відповідь на FGF передається чотирма типами трансмембранних рецепторів фактора росту фіброblastів з протеїнтирозинкіназною активністю з високою афінністю (FGFR), пронумерованих від 1 до 4 (від FGFR1 до FGFR4). Після зв'язування з лігандом рецептори димеризуються та забезпечують ауто- або транс-фосфорилування специфічних цитоплазматичних тирозинових залишків для передачі внутрішньоклітинного сигналу, і в кінцевому підсумку регулюють ефектори ядерного фактору транскрипції.

[0258] Сполуки, інгібуючі FGFR, підходять для забезпечення засобів для запобігання росту або ініціювання апоптозу в пухлинах, зокрема за допомогою придушення ангиогенезу. Таким чином, можна очікувати, що сполуки підходять для лікування або запобігання проліферативних порушень, таких як рак. Зокрема, пухлини з активуючими мутантами рецепторних тирозинкіназ або із збільшеною регуляцією рецепторних тирозинкіназ можуть бути особливо сприйнятливі до дії інгібіторів.

[0259] В різних дослідженнях приведений опис того, що направлена дія на активність FGFR4 кінази або її ліганду FGF 19 з використанням антитіла-антагоніста інгібувала проліферацію та викликала апоптоз в модельних клітинних лініях. Хо (Ho) із співавторами (2009) Journal of Hepatology, 50, показали, що в однієї третини пацієнтів зі звичайним поліморфізмом гена FGFR4 відбувалася збільшена експресія мРНК, і зазначені пухлини були зв'язані зі збільшеною секрецією маркера печінковоклітинної карциноми альфа-фетопротейну.

[0260] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонований спосіб інгібування активності FGFR4 або її мутанта у пацієнта або у біологічному зразку, який включає стадію введення зазначеному пацієнту або приведення зазначеного біологічного зразка в контакт зі сполукою згідно з даним винаходом.

[0261] У деяких варіантах реалізації активність FGFR4 або її мутанта інгібує необоротньо. У деяких варіантах реалізації активність FGFR4 або її мутанта інгібує необоротньо за допомогою ковалентної модифікації Cys 552 у FGFR4.

[0262] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонований спосіб лікування захворювання, опосередкованого FGFR4, у пацієнта, який має потребу в цьому, що включає стадію введення зазначеному пацієнту сполуки згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної композиції.

[0263] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонований спосіб лікування гепатоцелюлярної карциноми у пацієнта, який має потребу в цьому, що включає стадію введення зазначеному пацієнту сполуки згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної композиції.

[0264] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонований спосіб лікування рабдоміосаркоми, раку стравоходу, раку грудей, раку голови або раку шиї у пацієнта, який має потребу в цьому, що включає стадію введення зазначеному пацієнту сполуки згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної композиції.

[0265] Термін «резистентність до лікарського засобу», що застосовується в даній заявці, відноситься до втрати чутливості мішені до лікування лікарським засобом в результаті мутацій в мішені.

[0266] Термін «резистентність», що застосовується в даній заявці, відноситься до змін у послідовності нуклеїнових кислот дикого типу, що кодує білкову мішень, і/або у цільовій послідовності білків, які призводять до зниження або усунення інгібуючої дії інгібітора на білкову мішень.

[0267] Терміни «вилікування», «лікувати» та «лікування», що застосовуються в даній заявці, відносяться до зворотнього розвитку, полегшення, затримки прояву або інгібування розвитку захворювання або розладів або їх одного або більше симптомів, як описано в даній заявці. У деяких варіантах реалізації лікування назначають після виникнення одного або більше симптомів. В інших варіантах реалізації лікування назначають при відсутності симптомів. Наприклад, лікування назначають пацієнту зі схильністю до захворювання до виявлення симптомів (наприклад, з врахуванням раніше виявлених симптомів і/або з врахуванням генетичних або інших факторів схильності). Лікування також продовжують після усунення симптомів, наприклад, для запобігання або затримки їх повторного виявлення.

[0268] Згідно зі способом згідно з даним винаходом сполуки і композиції вводять із застосуванням будь-якої кількості та будь-якого конкретного способу введення, ефективних для лікування або зниження важкості розладів, представлених вище. Точна необхідна кількість варіюється від пацієнта до пацієнта в залежності від виду, віку та загального стану суб'єкта, важкості інфекції, конкретного агента, способу її введення і т.п. Для простоти введення й однорідності дозування сполуки згідно з даним винаходом переважно готують у вигляді стандартної лікарської форми. Вираз «стандартна лікарська форма», що застосовується в даній заявці, відноситься до фізично дискретної форми агента, придатної для пацієнта, який отримує лікування. Тим не менше, варто розуміти, що загальна добова доза сполук і композицій згідно з даним винаходом визначається лікарем з врахуванням результатів проведення медичної оцінки. Конкретне ефективне дозування для будь-якого конкретного пацієнта або організму залежить від численної кількості факторів, включаючи розлад, який зазнав лікування, і важкість розладу; активності конкретної застосовуваної сполуки; конкретної застосовуваної сполуки; вік, маси тіла, загальний стан здоров'я, стать і режим харчування пацієнта; час введення, спосіб введення та швидкість виведення конкретної застосовуваної сполуки; термін лікування; лікарські засоби, які застосовують в комбінації або разом із конкретною застосовуваною сполукою, і інші фактори, добре відомі в області медицини.

[0269] Фармацевтично придатні композиції згідно з даним винаходом можна вводити людям або іншим тваринам перорально, ректально, парентерально, інтрацистернально,

інтравагінально, інтраперитонеально, місцево (у вигляді порошків, мазей або крапель), трансбукально, у вигляді перорального або назального спрею і т.п. в залежності від важкості інфекції, що зазнає лікування. У деяких варіантах реалізації сполуки згідно з даним винаходом вводять перорально або парентерально в дозуванні від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 50 мг/кг і переважно від приблизно 1 мг/кг до приблизно 25 мг/кг маси тіла пацієнта в день, один або більше разів на день, для отримання потрібного терапевтичного ефекта.

[0270] Рідкі лікарські форми для перорального введення включають, але не обмежуються ними, фармацевтично придатні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи й еліксири. На додаток до активних сполук рідкі лікарські форми можуть містити інертні розчинники, що зазвичай застосовуються в даній області техніки, такі як, наприклад, вода або інші розчинники, солюбілізуючі агенти й емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, масла (зокрема, бавовняне, арахісове, кукурудзяне масла, масло паростків пшениці, оливкове, касторове і кунжутне масла), гліцерин, тетрагідрофурфуриловий спирт, поліетиленгліколі та складні ефіри сорбіту і жирних кислот, і суміші зазначених сполук. Окрім інертних розріджувачів композиції для перорального введення також можуть містити ад'юванти, такі як змочуючі агенти, емульгатори і суспендуєчі агенти, підсолоджувачі, ароматизатори і запашники.

[0271] Препарати для ін'єкцій, наприклад, стерильні водні або масляні суспензії для ін'єкцій, отримують згідно зі способами, відомими в даній області техніки, із застосуванням підходящих диспергуючих або змочуючих агентів і суспендуєчих агентів. Стерильні препарати для ін'єкцій також являють собою стерильний розчин, суспензію або емульсію для ін'єкцій в нетоксичному парентерально прийнятному розчиннику або розчиннику, наприклад, у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. Прийнятними речовиними-носіями і розчинниками є вода, розчин Рінгера, U.S.P. й ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, в якості розчинника або суспендуєчого середовища зазвичай використовують стерильні нелеткі масла. З цією метою можна використовувати будь-яке м'яке нелетке масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, у препаратах для ін'єкцій застосовують жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

[0272] Склади для ін'єкцій можна стерилізувати, наприклад, за допомогою фільтрування через фільтр, що утримує бактерії, або шляхом включення стерилізуючих агентів у вигляді твердих стерильних композицій, які перед застосуванням можна розчиняти або диспергувати в стерильній воді або в іншому стерильному середовищі для ін'єкцій.

[0273] Для продовження дії сполуки згідно з даним винаходом зазвичай бажано уповільнити абсорбцію сполуки, що вводиться, за допомогою підшкірної або внутрішньом'язової ін'єкції. Це досягається шляхом використання рідкої суспензії кристалічного або аморфного матеріалу з поганою розчинністю у воді. При цьому швидкість абсорбції сполуки залежить від швидкості її розчинення, яка, в свою чергу, залежить від розміру і форми кристалів. Альтернативно, уповільнення абсорбції парентерально введеної сполуки забезпечують шляхом розчинення або суспендування сполуки в масляній речовині-носії. Депоновані форми для ін'єкцій отримують шляхом формування матриць сполуки, мікроінкапсульованих у біорозкладаних полімерах, таких як полілактид-полігліколід. Швидкість вивільнення сполуки можна контролювати в залежності від співвідношення сполуки і полімеру, і природи конкретного застосовуваного полімеру. Приклади інших біорозкладаних полімерів включають полі(ортоефіри) і полі(ангідриди). Депонованіклади для ін'єкцій також отримують шляхом включення сполуки в ліпосоми або мікроемульсії, сумісні з тканинами організму.

[0274] Композиції для ректального або вагінального введення переважно являють собою супозиторії, які можна готувати шляхом змішування сполук згідно з даним винаходом з придатними не подразнюючими допоміжними речовинами або носіями, такими як кокосове масло, поліетиленгліколь або віск для супозиторіїв, які є твердими речовинами при температурі оточуючого середовища і є рідинами при температурі тіла і, відповідно, плавляться у прямій кишці або вагінальній порожнині та вивільняють активну сполуку.

[0275] Тверді лікарські форми для перорального введення включають капсули, таблетки, пілюлі, порошки і гранули. В таких твердих лікарських формах активну сполуку змішують з щонайменше однією інертною, фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною або носієм, таким як цитрат натрію або дикальційфосфат, і/або а) наповнювачами або розріджувачами, такими як крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт і кремнієва кислота, б) зв'язуючими речовинами, такими як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгінати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза та гуміарабік, с) зволожувачами, такими як гліцерин, d) розпушувачами, такими як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний крохмаль або крохмаль тапіоки, альгінова кислота, деякі силікати і карбонат натрію, е) уповільнювачами розчинення,

такими як парафін, f) прискорювачами абсорбції, такими як четвертинні амонієві сполуки, g) змочуючими агентами, такими як, наприклад, цетиловий спирт і гліцеринмоностеарат, h) абсорбентами, такими як каолінова глина та бентонітова глина, i) змащуючими речовинами, такими як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію, і сумішами зазначених сполук. У випадку капсул, таблеток і пігулок лікарська форма також може містити буферні агенти.

[0276] Тверді композиції подібного типу також застосовують в якості наповнювачів у м'яких і твердих желатинових капсулах з використанням таких допоміжних речовин, як лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярні поліетиленгліколі і т.п. Тверді лікарські форми, такі як таблетки, драже, капсули, пігулки і гранули, можна отримати з покриттями й оболонками, такими як покриття, що будуть розчинятися у кишківнику й інші покриття, добре відомі в області отримання фармацевтичних складів, вони можуть містити опалесцентні агенти і можуть являти собою композицію, яка вивільняє активний(і) інгредієнт(и) лише або переважно в конкретній області кишкового тракту, можливо уповільненим чином. Приклади капсулюючих композицій, які можуть бути застосовані, включають полімерні речовини і воски. Тверді композиції подібного типу також застосовують в якості наповнювачів у м'яких і твердих желатинових капсулах із використанням таких допоміжних речовин, як лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярні поліетиленгліколі та т.п.

[0277] Активні сполуки також можуть знаходитися у формі мікрокапсул з однією або більше допоміжними речовинами, вказаними вище. Тверді лікарські форми, такі як таблетки, драже, капсули, пігулки і гранули, можна отримати з покриттями й оболонками, такими як покриття, що легко розчиняються у кишковому тракті, покриття, що контролюють вивільнення, і інші покриття, добре відомі в області отримання фармацевтичних складів. В таких твердих лікарських формах активна сполука може бути змішана з щонайменше одним інертним розріджувачем, таким як сахароза, лактоза або крохмаль. Як і в звичайній практиці, такі лікарські форми також містять додаткові речовини, що відрізняються від інертних розріджувачів, наприклад, змащувальні речовини для таблетування та інші речовини, що полегшують таблетування, такі як стеарат магнію та мікрокристалічна целюлоза. У випадку капсул, таблеток і пігулок лікарські форми також можуть містити буферні агенти, вони можуть містити опалесцентні агенти і можуть являти собою композицію, яка вивільняє активний(і) інгредієнт(и) лише або переважно в конкретній області кишкового тракту, можливо уповільненим чином. Приклади капсулюючих композицій, які можуть бути застосовані, включають полімерні речовини і воски.

[0278] Лікарські форми для місцевого або трансдермального введення сполуки згідно з даним винаходом включають мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, порошки, розчини, спреї, склади для інгаляцій і пластирі. Активний компонент змішують в стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм і будь-якими необхідними консервантами або буферами. Офтальмологічні склади, вушні краплі й очні краплі також входять в об'єм даного винаходу. Крім того, даний винахід охоплює застосування трансдермальних пластирів, які мають додаткову перевагу, що полягає в забезпеченні контрольованої доставки сполуки в організм. Такі лікарські форми можна отримати шляхом розчинення або диспергування сполуки у відповідному середовищі. Також для збільшення потоку сполуки через шкіру можна застосовувати підсилювачі абсорбції. Швидкість можна контролювати шляхом забезпечення мембрани, яка контролює швидкість, або шляхом диспергування сполуки у полімерній матриці або гелі.

[0279] Згідно з одним із варіантів реалізації даний винахід відноситься до способу інгібування активності протеїнкінази у біологічному зразку, який включає стадію приведення зазначеного біологічного зразка в контакт зі сполукою згідно з даним винаходом або композицією, що містить зазначену сполуку.

[0280] Згідно з іншим варіантом реалізації даний винахід відноситься до способу інгібування активності FGFR4 або її мутанта у біологічному зразку, який включає стадію приведення зазначеного біологічного зразка в контакт зі сполукою згідно з даним винаходом або композицією, що містить зазначену сполуку. У деяких варіантах реалізації даний винахід відноситься до способу необоротного інгібування FGFR4 або її мутанта у біологічному зразку, який включає стадію приведення зазначеного біологічного зразка в контакт зі сполукою згідно з даним винаходом або композицією, що містить зазначену сполуку.

[0281] Термін «біологічний зразок», що застосовується в даній заявці, включає, без обмежень, клітинні культури або їх екстракти; матеріал біопсії, отриманий від ссавця, або його екстракти; і кров, слину, сечу, екскременти, сім'яну рідину, сльози або інші біологічні рідини або їх екстракти.

[0282] Інгібування активності FGFR4 або її мутанта у біологічному зразку підходить для застосування для різних цілей, відомих фахівцю в даній області техніки. Приклади таких цілей

включають, але не обмежуються ними, переливання крові, трансплантацію органів, зберігання біологічних зразків і біологічні дослідження.

[0283] Інший варіант реалізації даного винаходу відноситься до способу інгібування активності протеїнкінази у пацієнта, який включає стадію введення зазначеному пацієнту сполуки згідно з даним винаходом або композиції, що містить зазначену сполуку.

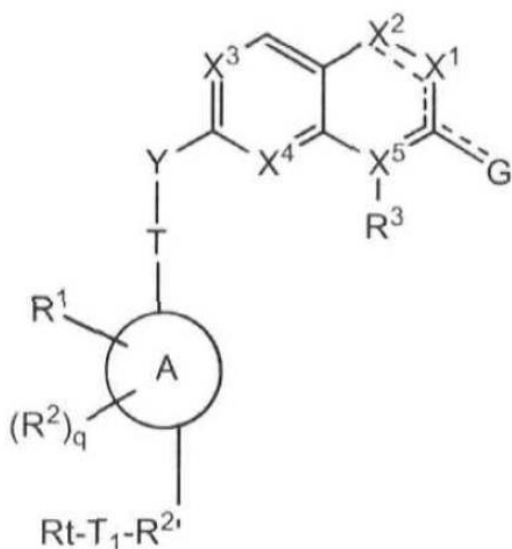
[0284] Згідно з іншим варіантом реалізації даний винахід відноситься до способу інгібування активності FGFR4 або її мутанта у пацієнта, який включає стадію введення зазначеному пацієнту сполуки згідно з даним винаходом або композиції, що містить зазначену сполуку. Згідно з деякими варіантами реалізації даний винахід відноситься до способу необоротного інгібування активності FGFR4 або її мутанта у пацієнта, який включає стадію введення зазначеному пацієнту сполуки згідно з даним винаходом або композиції, що містить зазначену сполуку. В інших варіантах реалізації даний винахід відноситься до способу лікування розладів, опосередкованих FGFR4 або її мутантом, у пацієнта, який має потребу в цьому, що включає стадію введення зазначеному пацієнту сполуки згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної композиції. Такі розлади докладно описані в даній заявці.

[0285] Сполуки згідно з даним винаходом або їх фармацевтично придатні композиції можуть бути включені в композиції для покриття імплантованих медичних пристроїв, таких як протези, штучні клапани, судинні трансплантати, стенти і катетери. Наприклад, судинні стенти використовують для запобігання рестеноза (повторного звуження стінок судин після пошкодження). Тим не менше, пацієнти, що використовують стенти або інші імплантовані пристрої, наражаються на ризик утворення згустків крові або активації тромбоцитів. Зазначені небажані ефекти можна запобігти або пом'якшити шляхом попереднього нанесення на пристрій покриття, що містить фармацевтично прийнятну композицію, яку містить інгібітор кінази. Імплантовані пристрої з покриттям, що містять сполуку згідно з даним винаходом, являють собою інший варіант реалізації даного винаходу.

#### 5. Сполуки-зонди

[0286] В деяких аспектах сполуку згідно з даним винаходом зв'язують з фрагментом, який піддається виявленню з утворенням сполуки-зонда. В одному з аспектів сполука-зонд згідно з даним винаходом містить необоротний інгібітор протеїнкінази будь-якої з формул, описаних в даній заявці, фрагмент, який піддається виявленню та зв'язуючий фрагмент, який зв'язує інгібітор і фрагмент, який піддається виявленню.

[0287] У деяких варіантах реалізації такі сполуки-зонди згідно з даним винаходом містять запропоновану сполуку будь-якої з формул, описаних в даній заявці, зв'язану з фрагментом, який піддається виявленню,  $R^1$ , за допомогою бівалентного зв'язуючого фрагмента,  $-T^1-$ . Зв'язуючий фрагмент приєднаний до сполуки згідно з даним винаходом за допомогою кільця А, кільця В або  $R^1$ . Фахівцю в даній області техніки зрозуміло, що, коли зв'язуючий фрагмент приєднаний до  $R^1$ ,  $R^1$  являє собою бівалентну активну групу, позначену як  $R^1$ . У деяких варіантах реалізації запропонована сполука-зонд вибрана з будь-якої з формул I-t:



I-t



де кожне з кільця  $A$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $G$ ,  $Y$ ,  $T$  і  $q$  є таким, як визначено й описано в даній заявці в класах і підкласах,  $R^2$  являє собою бівалентний  $R^2$ ;  $T^1$  являє собою бівалентний зв'язуючий фрагмент; і  $R^1$  являє собою фрагмент, який піддається виявленню.

[0288] У деяких варіантах реалізації  $R^1$  являє собою фрагмент, який піддається виявленню, вибраний з первинної мітки або вторинної мітки. У деяких варіантах реалізації  $R^1$  являє собою фрагмент, який піддається виявленню, вибраний з флуоресцентної мітки (наприклад, флуоресцентного барвника або фторофору), масової мітки, хемілюмінесцентної групи, хромофору, електроннощільної групи або агента, що забезпечує перенос енергії. У деяких варіантах реалізації  $R^1$  являє собою біотил, сульфоксид біотину, радіоактивний ізотоп або флуоресцентну мітку.

[0289] Згідно з даним описом термін «фрагмент, який піддається виявленню», що використовують взаємозамінно з терміном «мітка» і «репортер», відноситься до будь-якого фрагменту, який піддається виявленню, наприклад, до первинних міток і вторинних міток. Рівень фрагмента, який піддається виявленню, можна виміряти за допомогою способів кількісної оцінки (в абсолютних, приблизних або відносних одиницях) фрагмента, який піддається виявленню, в досліджуваній системі. У деяких варіантах реалізації зазначені способи добре відомі фахівцям в даній області техніки і включають будь-які способи, що забезпечують кількісну оцінку репортерного фрагмента (наприклад, мітки, барвника, фотокрослінкера, цитотоксичної сполуки, лікарського засобу, афінної мітки, фотоафінної мітки, реакційноздатної сполуки, антитіла або фрагмента антитіла, біоматеріалу, наночастинок, спінової мітки, фторофору, металу, що містить фрагменти, радіоактивного фрагмента, квантової(-их) точки(-ок), нової функціональної групи, групи, що вступає в ковалентну або нековалентну взаємодію з іншими молекулами, фрагмента, що містить каркас, який активується під дією світла (англ. «photocaged»), фрагмента, що збуджується випромінюванням активію, ліганду, фрагмента, здатного перетерплювати фотоізомеризацію, біотину, аналога біотину (наприклад, сульфоксиду біотину), фрагмента, що містить важкий атом, хімічно відщеплюваної групи, фотовідщеплюваної групи, окисно-відновного активного агента, фрагмента, міченого ізотопом, біофізичного зонда, фосфоресцируючої групи, хемілюмінесцентної групи, електроннощільної групи, магнітної групи, інтеркалюючої групи, хромофору, агента, що забезпечує перенос енергії, біологічно активного агента, мітки, що піддається виявленню, і будь-якої комбінації приведених вище агентів).

[0290] Первинні мітки, такі як радіоізотопи (наприклад, тритій,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  або  $^{131}\text{I}$ ), масові мітки являють собою стабільні ізотопи (наприклад,  $^{13}\text{C}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{19}\text{F}$  і  $^{127}\text{I}$ ), ізотопи, що випускають позитрони (наприклад,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{124}\text{I}$  і  $^{15}\text{O}$ ) і флуоресцентні мітки, які являють собою репортерні групи, які виробляють сигнал, що піддається виявленню без додаткових модифікацій. Фрагменти, що піддаються виявленню, аналізують за допомогою способів. Типовими способами є флуоресценція, позитронно-емісійна томографія, медична візуалізація SPECT, хемілюмінесценція, електронний спіновий резонанс, спектроскопія поглинання в УФ-видимій області спектра, мас-спектрометрія, ядерний магнітний резонанс, магнітний резонанс, проточна цитометрія, авторадіографія, сцинтиляційний аналіз, фосфоровізуалізація й електрохімічні способи.

[0291] Термін «вторинна мітка», що використовується в даному описі, відноситься до фрагментів, таких як біотин і різні білкові антигени, які портебують наявності вторинного проміжного агента для вироблення сигналу, що піддається виявленню. У випадку біотину вторинний проміжний агент включає кон'югати стрептавідин-фермент. У випадку антигенних міток вторинні проміжні агенти включають кон'югати антитіло-фермент. Деякі флуоресцентні групи діють як вторинні мітки, оскільки вони забезпечують перенос енергії на іншу групу в процесі нерадіоактивного резонансного переносу енергії флуоресценції (FRET), і друга група виробляє сигнал, який піддається виявленню.

[0292] Терміни «флуоресцентна мітка», «флуоресцентний барвник» і «фторофор», що використовують в даному описі, відносяться до фрагментів, які поглинають світлову енергію при певній довжині хвилі збудження та вивільняють світлову енергію зі змінною довжиною хвилі. Приклади флуоресцентних міток включають, але не обмежуються ними: барвники Alexa Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 і Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, барвники BODIPY (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 493/503, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), карбоксиродаміну 6G, карбокси-Х-родаміну (ROX), Cascade Blue, Cascade Yellow, кумарину 343, ціанінових барвників (Cy 3, Cy 5, Cy 3.5, Cy 5.5), дансилу, дапоксилу, діалкіламінокумарину, 4',5'-дихлор-2',7'-диметоксифлуоресцеїну, DM-NERF, еозину, еритрозину,

флуоресцеїну, FAM, гідроксикумарину, IR барвників (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, лісаміну-родаміну B, Marina Blue, метоксикумарину, нафтофлуоресцеїну, Oregon Green 488, Oregon Green 500, Oregon Green 514, Pacific Blue, PyMPO, пірену, родаміну B, родаміну 6G, родамінового зеленого, родамінового червоного, родолу зеленого, 2',4',5',7'-тетрабромсульфонфлуоресцеїну, тетраметилродаміну (TMR), карбокситетраметилродаміну (TAMRA), Texas Red, Texas Red-X, 5(6)-карбоксифлуоресцеїну, 2,7-дихлорфлуоресцеїну, N,N-bis(2,4,6-триметилфеніл)-3,4:9,10-периленбіс(дикарбоксиміду), HPTS, етилеозину, DY-490XL MegaStokes, DY-485XL MegaStokes, Adirondack Green 520, ATTO 465, ATTO 488, ATTO 495, YOYO-1,5-FAM, BCECF, дихлорфлуоресцеїну, родаміну 110, родаміну 123, YO-PRO-1, SYTOX Green, Sodium Green, SYBR Green I, Alexa Fluor 500, FITC, Fluo-3, Fluo-4, fluoro-emerald, YoYo-1 ssDNA, YoYo-1 dsDNA, YoYo-1, SYTO RNASelect, Diversa Green-FP, Dragon Green, EvaGreen, Surf Green EX, Spectrum Green, NeuroTrace 500525, NBD-X, MitoTracker Green FM, LysoTracker Green DND-26, CBQCA, PA-GFP (після активації), WEGFP (після активації), FIASH-CCXXCC, мономерного Azami Green, Azami Green, зеленого флуоресцентного білка (GFP), EGFP (Campbell Tsien 2003), EGFP (Patterson 2001), Kaede Green, 7-бензиламіно-4-нітробенз-2-окса-1,3-діазолу, Bexl, доксорубіцину, Lumio Green і SuperGlo GFP.

[0293] Термін «масова мітка», що використовується в даному описі, відноситься до будь-якого фрагменту, який можна однозначно детектувати згідно з його масою за допомогою способів детектування шляхом мас-спектрометрії (МС). Приклади масових міток включають мітки, що вивільняють електрофори, такі як N-[3-[4'-(п-метокситетрафторбензил)окси]феніл]-3-метилгліцероніл]ізоніпекотинова кислота, 4'-[2,3,5,6-тетрафтор-4-(пентафторфеноксил)]метилацетофенон і їх похідні. Способи синтезу та застосування зазначених масових міток описані у патентах США №4650750, 4709016, 53608191, 5516931, 5602273, 5604104, 5610020 і 5650270. Інші приклади масових міток включають, але не обмежуються ними, нуклеотиди, дидезоксинуклеотиди, олігонуклеотиди з різною довжиною та складом основ, олігопептиди, олігосахариди та інші синтетичні полімери з різною довжиною та складом мономерів. В якості масових міток також застосовують велику кількість органічних молекул, як нейтральних, так і заряджених (біомолекули або синтетичні сполуки), що мають масу у відповідному діапазоні (100-2000 дальтон). В якості масових міток також застосовують стабільні ізотопи (наприклад,  $^{13}\text{C}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$  і  $^{15}\text{N}$ ).

[0294] Термін «хемілюмінесцентна група», що використовується в даному описі, відноситься до групи, яка випускає світло в результаті хімічної взаємодії, не потребуючої підведення тепла. Наприклад, люмінол (5-аміно-2,3-дигідро-1,4-фталазиндіон) взаємодіє з окиснювачами, такими як пероксид водню ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), у присутності основи та металічного каталізатора з утворенням продукту у збудженому стані (3-амінофталат, 3-APA).

[0295] Термін «хромофор», що використовується в даному описі, відноситься до молекули, яка поглинає світло з довжиною хвилі у видимому діапазоні, УФ діапазоні або ІЧ діапазоні.

[0296] Термін «барвник», що використовується в даному описі, відноситься до розчинної фарбуючої речовини, що містить хромофор.

[0297] Термін «електроннощільна група», що використовується в даному описі, відноситься до групи, яка розсіює електрони при опроміненні пучком електронів. Зазначені групи включають, але не обмежуються ними, молібдат амонію, субнітрат вісмуту, йодид кадмію, карбогідразид, гексагідрат хлориду заліза (III), гексаметилентетрамін, безводний трихлорид індію, нітрат лантану, тригідрат ацетату свинця, тригідрат цитрату свинця, нітрат свинця, періодну кислоту, фосфомолібденову кислоту, фосфовольфрамову кислоту, фериціанід калію, фероціанід калію, рутеній червоний, нітрат срібла, протеїнат срібла (вміст Ag в дослідженні: 8,0-8,5%) «сильний», тетрафенілпорфін срібла (S-TPPS), хлораурат натрію, вольфрамат натрію, нітрат талію, тіосемікарбазид (TSC), ацетат уранілу, нітрат уранілу і сульфат ванадилу.

[0298] Термін «агент, що забезпечує перенос енергії», що використовується в даному описі, відноситься до молекули, яка віддає або приймає енергію від іншої молекули. Наприклад, резонансний перенос енергії флуоресценції (FRET) являє собою процес диполь-дипольної взаємодії, в результаті якої енергія збудженого стану флуоресцентної молекули-донора переноситься без виділення радіоактивного випромінювання на незбуджену молекулу-акцептор, яка потім флуоресцилює, вивільняючи отриману енергію з більш довгою довжиною хвилі.

[0299] Термін «фрагмент, що містить важкий атом», що використовується в даному описі, відноситься до групи, що містить іон атому, як правило, більш важкого ніж атом вуглецю. У деяких варіантах реалізації зазначені іони або атоми включають, але не обмежуються ними, кремній, вольфрам, золото, свинець і уран.

[0300] Термін «фотоафінна мітка», що використовується в даному описі, відноситься до мітки, що містить групу, яка під впливом світла утворює зв'язок з молекулою, щодо якої мітка має афінність.

5 [0301] Термін «фрагмент, що містить каркас, який активується під дією світла», що використовується в даному описі, відноситься до групи, яка при опроміненні при визначених довжинах хвиль утворює ковалентні або нековалентні зв'язки з іншими іонами або молекулами.

[0302] Термін «фрагмент, який здатний перетерплювати фотоізомеризацію», що використовується в даному описі, відноситься до групи, яка при опроміненні світлом змінює одну ізомерну форму на іншу.

10 [0303] Термін «радіоактивний фрагмент», що використовується в даному описі, відноситься до групи, ядра якої спонтанно випускають ядерне випромінювання, таке як альфа-, бета- або гамма-частинки; де альфа-частинки являють собою ядра гелію, бета-частинки являють собою електрони, і гамма-частинки являють собою високоенергетичні фотони.

15 [0304] Термін «спінова мітка», що використовується в даному описі, відноситься до молекул, що містять атом або групу атомів, які мають властивість спіну неспарених електронів (тобто до стабільної парамагнітної групи), які у деяких варіантах реалізації детектують шляхом спектроскопії електронного парамагнітного резонансу, а в інших варіантах реалізації приєднують до іншої молекули. Зазначені молекули зі спіноювою міткою включають, але не обмежуються ними, нітрильні радикали і нітроксиди, а у деяких варіантах реалізації являють собою прості парамагнітні мітки або подвійні парамагнітні мітки.

[0305] Термін «квантові точки», що використовується в даному описі, відноситься до колоїдних напівпровідникових нанокристалів, які у деяких варіантах реалізації детектують у ближньому інфрачервоному діапазоні, і які мають дуже високий квантовий вихід (тобто випускають дуже яскраве світло при помірному опроміненні).

25 [0306] Фахівцю в даній області техніки зрозуміло, що фрагмент, який піддається виявленню, приєднується до застосовуваної сполуки за допомогою придатного замісника. Термін «підходящий замісник», що застосовується в даній заявці, відноситься до фрагменту, що здатен ковалентно зв'язуватися з фрагментом, який піддається виявленню. Такі фрагменти добре відомі фахівцю в даній області техніки і включають групи, що містять, без обмежень, наприклад, карбоксилатну групу, аміногрупу, тіольну групу або гідроксильну групу. Варто розуміти, що такі фрагменти приєднують до запропонованої сполуки безпосередньо або за допомогою зв'язуючого фрагмента, такого як бівалентний насичений або ненасичений вуглеводневий ланцюг.

35 [0307] У деяких варіантах реалізації фрагменти, що піддаються виявленню, приєднують до запропонованої сполуки за допомогою клік-хімії. У деяких варіантах реалізації такі фрагменти приєднують за допомогою 1,3-циклоприєднання азиду й алкіну, можливо у присутності мідного каталізатора. Способи застосування клік-хімії відомі в даній області техніки і включають способи, які описані в Rostovtsev et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2596-99 і Sun et al., *Bioconjugate Chem.*, 2006, 17, 52-57. У деяких варіантах реалізації запропонований фрагмент інгібітора, що підходить для клік-реакції, і він взаємодіє з фрагментом  $-T-R^t$ , що підходить для клік-реакції. Термін «підходить для клік-реакції», що застосовується в даній заявці, відноситься до фрагменту, що містить азид або алкін і, що підходить для застосування в реакції клік-хімії. У деяких варіантах реалізації фрагмент інгібітора, що підходить для клік-реакції, містить азид. У деяких варіантах реалізації фрагмент  $-T-R^t$ , що підходить для клік-реакції, містить напружений циклооктин, що підходить для застосування в реакції клік-хімії без застосування мідного каталізатора (наприклад, із застосуванням способів, описаних у Baskin et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007, 104, 16793-16797).

45 [0308] У деяких варіантах реалізації фрагмент, який піддається виявленню,  $R^t$ , вибраний з мітки, барвника, фото-крослінкера, цитотоксичної сполуки, лікарського засобу, афінної мітки, фотоафінної мітки, реакційноздатної сполуки, антитіла або фрагмента антитіла, біоматеріалу, наночастинок, спінової мітки, фторофору, металмісткого фрагмента, радіоактивного фрагмента, квантової(-их) точки(-ок), нової функціональної групи, групи, що вступає в ковалентну або нековалентну взаємодію з іншими молекулами, фрагмента, що містить каркас, який активується під дією світла (англ. «photocaged»), фрагмента, що збуджується випромінюванням активію, ліганду, фрагмента, здатного перетерплювати фотоізомеризацію, біотину, аналога біотину (наприклад, сульфоксиду біотину), фрагмента, що містить важкий атом, хімічно відщеплюваної групи, фотовідщеплюваної групи, окисно-відновного активного агента, фрагмента, міченого ізотопом, біофізичного зонда, фосфоресцируючої групи, хемілюмінесцентної групи, електронношільної групи, магнітної групи, інтеркалюючої групи, хромофору, агента, що

забезпечує перенос енергії, біологічно активного агента, мітки, що піддається виявленню, і будь-якої комбінації приведених вище агентів.

[0309] У деяких варіантах реалізації  $R^t$  являє собою біотин або його аналог. У деяких варіантах реалізації  $R^t$  являє собою біотин. В інших варіантах реалізації  $R^t$  являє собою сульфоксид біотину.

[0310] В іншому варіанті реалізації  $R^t$  являє собою фторофор. В іншому варіанті реалізації фторофор вибраний з барвників Alexa Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 і Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, барвників BODIPY (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 493/503, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), карбоксиродаміну 6G, карбокси-Х-родаміну (ROX), Cascade Blue, Cascade Yellow, кумарину 343, ціанінових барвників (Cy3, Cy5, Cy3.5, Cy5.5), дансилу, дапоксилу, діалкіламінокумарину, 4',5'-дихлор-2',7'-диметоксифлуоресцеїну, DM-NERF, еозину, еритрозину, флуоресцеїну, FAM, гідроксикумарину, IR барвників (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, лісаміну-родаміну B, Marina Blue, метоксикумарину, нафтофлуоресцеїну, Oregon Green 488, Oregon Green 500, Oregon Green 514, Pacific Blue, PyMPO, пірену, родаміну B, родаміну 6G, родамінового зеленого, родамінового червоного, родолу зеленого, 2',4',5',7'-тетрабромсульфонфлуоресцеїну, тетраметилродаміну (TMR), карбокситетраметилродаміну (TAMRA), Texas Red, Texas Red-X, 5(6)-карбоксифлуоресцеїну, 2,7-дихлорфлуоресцеїну, N,N-біс(2,4,6-триметилфеніл)-3,4:9,10-периленбіс(дикарбоксиміду), HPTS, етилеозину, DY-490XL MegaStokes, DY-485XL MegaStokes, Adirondack Green 520, ATTO 465, ATTO 488, ATTO 495, YOYO-1,5-FAM, BCECF, дихлорфлуоресцеїну, родаміну 110, родаміну 123, YO-PRO-1, SYTOX Green, Sodium Green, SYBR Green I, Alexa Fluor 500, FITC, Fluo-3, Fluo-4, fluoro-emerald, YoYo-1 ssDNA, YoYo-1 dsDNA, YoYo-1, SYTO RNaselect, Diversa Green-FP, Dragon Green, EvaGreen, Surf Green EX, Spectrum Green, NeuroTrace 500525, NBD-X, MitoTracker Green FM, LysoTracker Green DND-26, CBQCA, PA-GFP (після активації), WEGFP (після активації), FIASH-CCXXCC, мономерного Azami Green, Azami Green, зеленого флуоресцентного білка (GFP), EGFP (Campbell Tsien 2003), EGFP (Patterson 2001), Kaede Green, 7-бензиламіно-4-нітробенз-2-окса-1,3-діазолу, Bexl, доксорубіцину, Lumio Green і SuperGlo GFP.

[0311] Як описано вище, запропонована сполука-зонд містить зв'язуючий фрагмент, -Т-, який зв'язує необоротний інгібітор і фрагмент, який піддається виявленню. Термін «зв'язуючий фрагмент», що застосовується в даній заявці, відноситься до будь-якої бівалентної хімічної проміжної групи. Прикладами зв'язуючих фрагментів є ковалентний зв'язок, полімер, водорозчинний полімер, можливо заміщений алкіл, можливо заміщений гетероалкіл, можливо заміщений гетероциклоалкіл, можливо заміщений циклоалкіл, можливо заміщений гетероцикліл, можливо заміщений гетероциклоалкілалкіл, можливо заміщений гетероциклоалкілалкеніл, можливо заміщений арил, можливо заміщений гетероарил, можливо заміщений гетероциклоалкілалкенілалкіл, можливо заміщений амідна група, ефірна група, кетонна група, складноефірна група, можливо заміщена карбаматна група, можливо заміщена гідразонна група, можливо заміщена гідразинна група, можливо заміщена оксимна група, дисульфідна група, можливо заміщена імінна група, можливо заміщена сульфонамідна група, сульфонна група, сульфоксидна група, тіоефірна група або будь-яка їх комбінація.

[0312] У деяких варіантах реалізації зв'язуючий фрагмент, -Т<sup>1</sup>-, вибраний з ковалентного зв'язку, полімеру, водорозчинного полімеру, можливо заміщеного алкілу, можливо заміщеного гетероалкілу, можливо заміщеного гетероциклоалкілу, можливо заміщеного циклоалкілу, можливо заміщеного гетероциклоалкілалкілу, можливо заміщеного гетероциклоалкілалкенілу, можливо заміщеного арилу, можливо заміщеного гетероарилу і можливо заміщеного гетероциклоалкілалкенілалкілу. У деяких варіантах реалізації зв'язуючий фрагмент являє собою можливо заміщений гетероцикл. В інших варіантах реалізації гетероцикл вибраний з азиридину, оксирану, епісульфіду, азетидину, оксетану, піроліну, тетрагідрофурану, тетрагідротіофену, піролідину, піразолу, піролу, імідазолу, триазолу, тетразолу, оксазолу, ізоксазолу, оксирену, тіазолу, ізотіазолу, дитіолану, фурану, тіофену, піперидину, тетрагідропірану, тіану, піридину, пірану, тіапірану, піридазину, піримідину, піразину, піперазину, оксазину, тіазину, дитіану і діоксану. У деяких варіантах реалізації гетероцикл являє собою піперазин. В інших варіантах реалізації зв'язуючий фрагмент можливо заміщений галогеном, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, алкілом, S(O) і S(O)<sub>2</sub>. В інших варіантах реалізації водорозчинний полімер являє собою ПЕГ групу.

[0313] В інших варіантах реалізації зв'язуючий фрагмент забезпечує достатнє просторове розділення між фрагментом, який піддається виявленню, і фрагментом інгібітора протеїнкінази. В інших варіантах реалізації зв'язуючий фрагмент є стабільним. В інших варіантах реалізації зв'язуючий фрагмент не завдає суттєвого впливу у відповідь на фрагмент, що піддається

виявленню. В інших варіантах реалізації зв'язуючий фрагмент надає сполуці-зонду хімічну стабільність. В інших варіантах реалізації зв'язуючий фрагмент надає сполуці-зонду достатню розчинність.

[0314] У деяких варіантах реалізації зв'язуючий фрагмент, -  $T^1$ -, такий як водорозчинний полімер, на одному кінці з'єднаний із запропонованим необоротним інгібітором і на іншому кінці – з фрагментом, який піддається виявленню,  $R^1$ . В інших варіантах реалізації водорозчинний полімер з'єднаний за допомогою функціональної групи або замісника запропонованого необоротного інгібітора. В інших варіантах реалізації водорозчинний полімер з'єднаний за допомогою функціональної групи або замісника репортерного фрагмента.

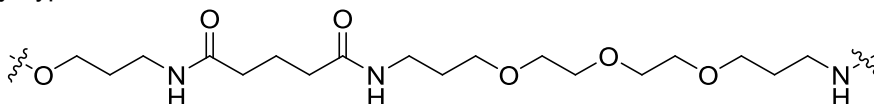
[0315] У деяких варіантах реалізації приклади гідрофільних полімерів, що підходять для застосування в зв'язуючому фрагменті –  $T^1$ -, включають, але не обмежуються ними: прості поліалкілефіри та їх аналоги з кінцевими алкоксигрупами (наприклад, поліоксіетиленгліколь, поліоксіетилен/пропілен-гліколь та їх аналоги з кінцевими метокси- або етоксигрупами, поліоксіетиленгліколь, також відомий як поліетиленгліколь або ПЕГ); полівінілпіролідони; прості полівінілалкілові ефіри; поліоксазоліни, поліалкілоксазоліни і полігідроксіалкілоксазоліни; поліакриламід, поліалкілакриламід і полігідроксіалкілакриламід (наприклад, полігідроксипропілметакриламід і її похідні); полігідроксіалкілакрилати; полісіалові кислоти та їх аналоги, гідрофільні послідовності пептидів; полісахариди та їх похідні, включаючи декстран і похідні декстрану, наприклад, карбоксиметилдекстран, сульфати декстрану, амінодекстран; целюлозу та її похідні, наприклад, карбоксиметилцелюлозу, гідроксіалкілцелюлозу; хітин і її похідні, наприклад, хітозан, сукцинілхітозан, карбоксиметилхітин, карбоксиметилхітозан; гіалуронову кислоту та її похідні; крохмалі; альгірати; хондроїтинсульфат; альбумін; пулулан і карбоксиметилпулулан; поліамінокислоти та їх похідні, наприклад, поліглутамінові кислоти, полілізіни, поліаспарагінові кислоти, поліаспартаміди; співполімери малеїнового ангідриду, такі як: співполімер стиролу і малеїнового ангідриду, співполімер дивінілетилового ефіру і малеїнового ангідриду; полівінілові спирти; їх співполімери, їх терполімери, їх суміші та похідні вищезазначених сполук. В інших варіантах реалізації водорозчинний полімер має будь-яку структурну форму. Прикладами форм є лінійна, роздвоєна та розгалужена. В інших варіантах реалізації багатофункціональні похідні полімерів включають, але не обмежуються ними, лінійні полімери, що мають два кінця, кожний з яких зв'язаний з функціональною групою, де групи можуть бути однаковими або можуть відрізнятися.

[0316] У деяких варіантах реалізації водорозчинний полімер містить фрагмент полі(етиленгліколя). В інших варіантах реалізації молекулярна маса полімеру знаходиться в широкому діапазоні. Приклади діапазонів являють собою діапазони від приблизно 100 Да до приблизно 100000 Да або більше. В інших варіантах реалізації молекулярна маса полімеру становить від приблизно 100 Да до приблизно 100000 Да, приблизно 100000 Да, приблизно 95000 Да, приблизно 90000 Да, приблизно 85000 Да, приблизно 80000 Да, приблизно 75000 Да, приблизно 70000 Да, приблизно 65000 Да, приблизно 60000 Да, приблизно 55000 Да, приблизно 50000 Да, приблизно 45000 Да, приблизно 40000 Да, приблизно 35000 Да, 30000 Да, приблизно 25000 Да, приблизно 20000 Да, приблизно 15000 Да, приблизно 10000 Да, приблизно 9000 Да, приблизно 8000 Да, приблизно 7000 Да, приблизно 6000 Да, приблизно 5000 Да, приблизно 4000 Да, приблизно 3000 Да, приблизно 2000 Да, приблизно 1000 Да, приблизно 900 Да, приблизно 800 Да, приблизно 700 Да, приблизно 600 Да, приблизно 500 Да, приблизно 400 Да, приблизно 300 Да, приблизно 200 Да і приблизно 100 Да. У деяких варіантах реалізації молекулярна маса полімеру становить від приблизно 100 Да до приблизно 50000 Да. У деяких варіантах реалізації молекулярна маса полімеру становить від приблизно 100 Да до приблизно 40000 Да. У деяких варіантах реалізації молекулярна маса полімеру становить від приблизно 1000 Да до приблизно 40000 Да. У деяких варіантах реалізації молекулярна маса полімеру становить від приблизно 5000 Да до приблизно 40000 Да. У деяких варіантах реалізації молекулярна маса полімеру становить від приблизно 10000 Да до приблизно 40000 Да. У деяких варіантах реалізації молекула полі(етиленгліколя) являє собою розгалужений полімер. В інших варіантах реалізації молекулярна маса розгалуженого ланцюга ПЕГ становить від приблизно 1000 Да до приблизно 100000 Да. Приклади діапазонів являють собою приблизно 100000 Да, приблизно 95000 Да, приблизно 90000 Да, приблизно 85000 Да, приблизно 80000 Да, приблизно 75000 Да, приблизно 70000 Да, приблизно 65000 Да, приблизно 60000 Да, приблизно 55000 Да, приблизно 50000 Да, приблизно 45000 Да, приблизно 40000 Да, приблизно 35000 Да, приблизно 30000 Да, приблизно 25000 Да, приблизно 20000 Да, приблизно 15000 Да, приблизно 10000 Да, приблизно 9000 Да, приблизно 8000 Да, приблизно 7000 Да, приблизно 6000 Да, приблизно 5000 Да, приблизно 4000 Да, приблизно 3000 Да, приблизно 2000 Да і приблизно 1000 Да. У деяких варіантах реалізації молекулярна маса розгалуженого ланцюга

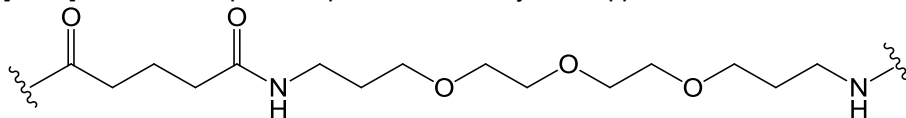
ПЕГ становить від приблизно 1000 Да до приблизно 50000 Да. У деяких варіантах реалізації молекулярна маса розгалуженого ланцюга ПЕГ становить від приблизно 1000 Да до приблизно 40000 Да. У деяких варіантах реалізації молекулярна маса розгалуженого ланцюга ПЕГ становить від приблизно 5000 Да до приблизно 40000 Да. У деяких варіантах реалізації молекулярна маса розгалуженого ланцюга ПЕГ становить від приблизно 5000 Да до приблизно 20000 Да. Наведений вище список головних ланцюгів, по суті розчинених у воді, не є вичерпним і наведений виключно в якості ілюстрації, і у деяких варіантах реалізації полімерні матеріали, що мають властивості, які описані вище, підходять для застосування в способах і композиціях, описаних в даній заявці.

[0317] Фахівцю в даній області техніки зрозуміло, що, якщо  $-T^1-R^1$  приєднаний до сполуки, яка має одну з формул згідно з даною заявкою, за допомогою групи  $R^2$ , тоді отриманий зв'язуючий фрагмент містить групу  $R^2$ .

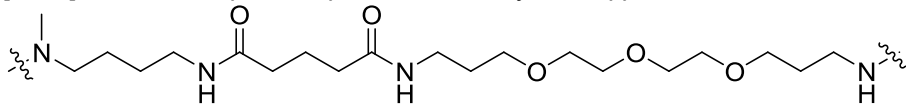
[0318] У деяких варіантах реалізації зв'язуючий фрагмент, -T<sup>1</sup>-, має одну з наступних структур:



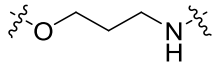
[0319] У деяких варіантах реалізації зв'язуючий фрагмент, -T<sup>1</sup>-, має наступну структуру:



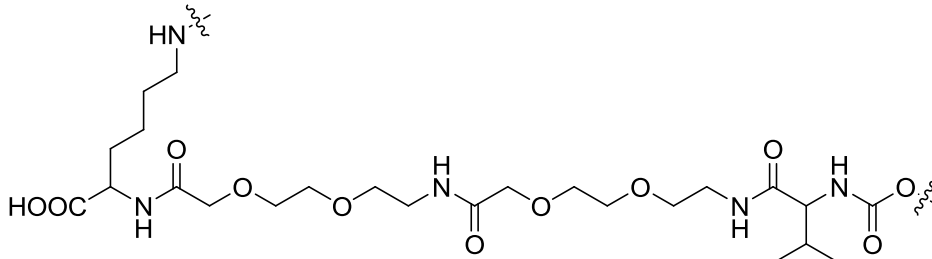
[0320] У деяких варіантах реалізації зв'язуючий фрагмент, -T<sup>1</sup>-, має наступну структуру:



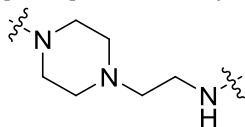
[0321] В інших варіантах реалізації зв'язуючий фрагмент,  $-T^1-$ , має наступну структуру:



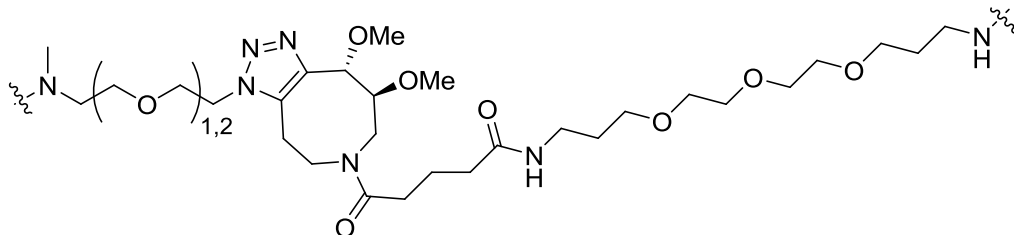
[0322] В інших варіантах реалізації зв'язуючий фрагмент,  $-T^1-$ , має наступну структуру:



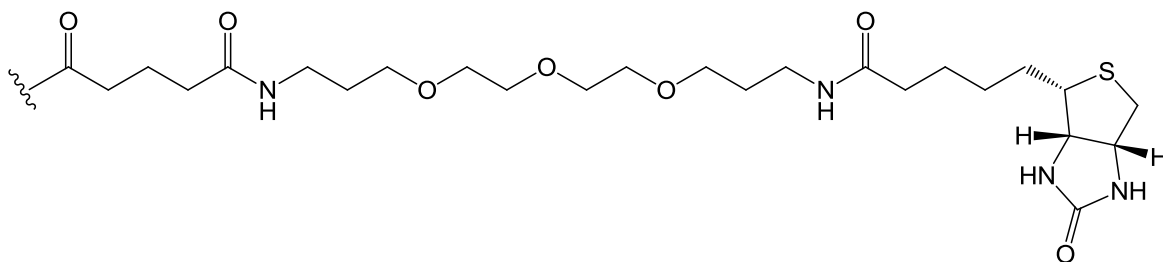
[0323] В інших варіантах реалізації зв'язуючий фрагмент,  $-T^1-$ , має наступну структуру:



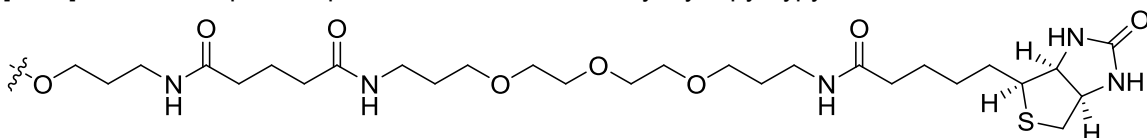
[0324] У деяких варіантах реалізації зв'язуючий фрагмент,  $-T^1-$ , має наступну структуру:



[0325] У деяких варіантах реалізації -  $T^1$ - $R^t$  має наступну структуру:

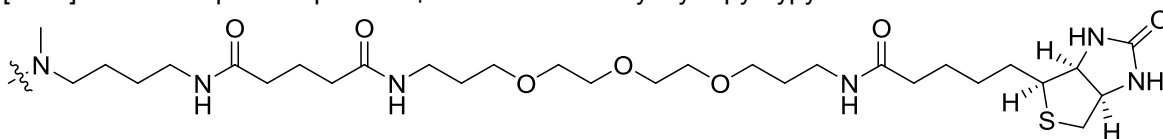


[0326] У деяких варіантах реалізації  $-T^1-R^t$  має наступну структуру:

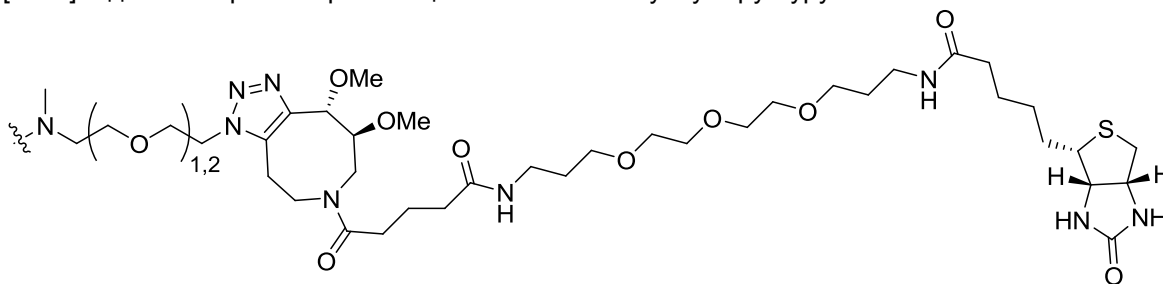


5

[0327] В інших варіантах реалізації  $-T^1-R^t$  має наступну структуру:



[0328] У деяких варіантах реалізації  $-T^1-R^t$  має наступну структуру:

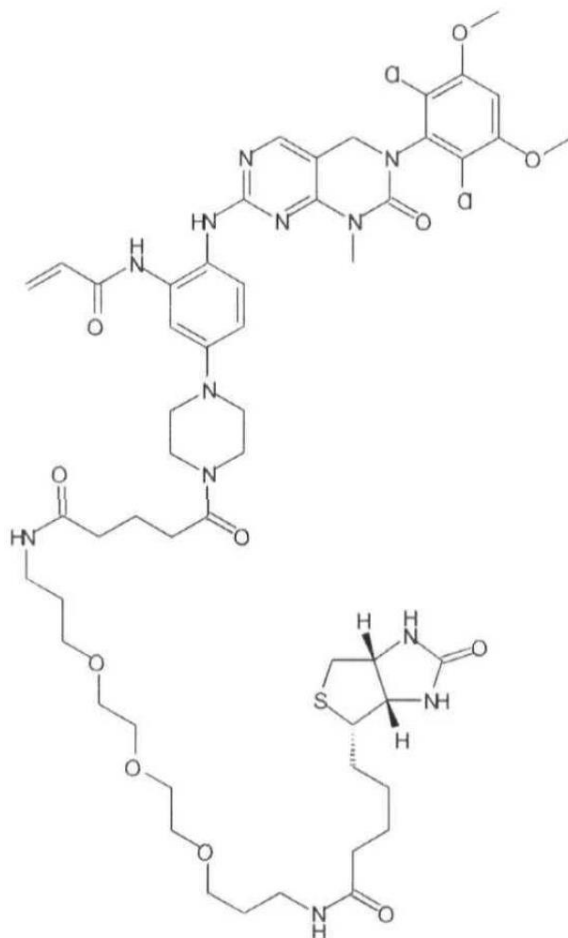


10

[0329] У деяких варіантах реалізації сполуку-зонд формули I-t отримують з будь-якої зі сполук, описаних в даній заявці.

[0330] У деяких варіантах реалізації сполука-зонд має одну з наступних структур:

15



I-127

[0331] Варто розуміти, що численна кількість реагентів  $-T^1-R^t$  є комерційно доступною. Наприклад, різні біотинілюючі агенти доступні в Thermo Scientific і містять зв'язуючі групи різної довжини. Зазначені реагенти включають NHS-ПЕГ<sub>4</sub>-біотин і NHS-ПЕГ<sub>12</sub>-біотин.

[0332] У деяких варіантах реалізації зонди, що мають структуру, аналогічну до тих, що наведені вище, отримують з використанням фрагментів інгібітора або фрагментів  $-T^1-R^t$ , які швидко об'єднують за допомогою способів клік-хімії, описаних в даній заявці.

[0333] У деяких варіантах реалізації запропонована сполука-зонд забезпечує ковалентну модифікацію фосфорильованої конформації протеїнкінази. Згідно з одним із аспектів фосфорильована конформація протеїнкінази являє собою активну або неактивну форму протеїнкінази. У деяких варіантах реалізації фосфорильована конформація протеїнкінази являє собою активну форму зазначеної кінази. У деяких варіантах реалізації сполука-зонд здатна проникати в клітину.

[0334] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонований спосіб визначення рівня зв'язування протеїнкінази запропонованим необоротним інгібітором (тобто сполукою будь-якої з форм, наведених в даному описі) у пацієнта, який включає забезпечення однієї або більше тканин, типів клітин або лізатів, отриманих у пацієнта, якому вводили щонайменше одну дозу зазначеного необоротного інгібітора, приведення зазначеної тканини, типу клітин або лізату в контакт зі сполукою-зондом (тобто зі сполукою формули I-t) для ковалентної модифікації щонайменше однієї протеїнкінази, що міститься в зазначеному лізаті, і вимірювання кількості зазначеної протеїнкінази, ковалентно модифікованої сполукою-зондом, для визначення рівня зв'язування зазначеної протеїнкінази зазначеною сполукою у порівнянні з рівнем зв'язування зазначеної протеїнкінази зазначеною сполукою-зондом. У деяких варіантах реалізації спосіб додатково включає стадію регулювання дози сполуки, що має формулу, наведену в даному описі, для збільшення рівня зв'язування з протеїнкіназою. В інших варіантах реалізації спосіб додатково включає стадію регулювання дози сполуки, що має формулу, наведену в даному описі, для зниження рівня зв'язування з протеїнкіназою.



[0335] Згідно з даним описом терміни «рівень зв'язування» або «зв'язувати» відносяться до рівня ковалентної модифікації протеїнкінази запропонованою сполукою-інгібітором. Фахівці в даній області техніки мають розуміти, що бажано вводити найменшу можливу дозу, яка дозволяє досягати бажаного ефективного рівня зв'язування протеїнкінази.

5 [0336] У деяких варіантах реалізації протеїнкінази, що піддається модифікації, являє собою FGFR4.

[0337] У деяких варіантах реалізації сполука-зонд містить необоротний інгібітор, для якого визначають рівень зв'язування.

10 [0338] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонований спосіб визначення ефективності запропонованого необоротного інгібітора у ссавця, який включає введення запропонованого необоротного інгібітора ссавцю, введення запропонованої сполуки-зонда в тканини або клітини, що виділені у ссавця, або їх лізат, вимірювання активності фрагмента, що піддається виявленню сполуки-зонда та порівняння активності фрагмента, що піддається виявленню за стандартом.

15 [0339] В інших варіантах реалізації в даному винаході запропонований спосіб визначення фармакодинаміки запропонованого необоротного інгібітора у ссавця, який включає введення запропонованого необоротного інгібітора ссавцю, введення сполуки-зонда, запропонованої в даному описі, в один або більше типів клітин або лізатів, що виділені у ссавця, і вимірювання активності фрагмента, що піддається виявленню сполуки-зонда в різні моменти часу після введення інгібітора.

20 [0340] В інших варіантах реалізації в даному винаході запропонований спосіб введення мітки у протеїнкіназу *in vitro*, який включає приведення зазначеної протеїнкінази в контакт зі сполукою-зондом, описаною в даній заявці. В одному з варіантів реалізації стадія приведення в контакт включає інкубацію протеїнкінази зі сполукою-зондом, що наведена в даному описі.

25 [0341] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонований спосіб введення мітки у протеїнкіназу *in vitro*, який включає приведення в контакт однієї або більше клітин або тканин або лізатів, експресію протеїнкінази сполукою-зондом, що описана в даній заявці.

[0342] В інших варіантах реалізації в даному винаході запропонований спосіб детектування міченої протеїнкінази, який включає виділення білків, де білки містять протеїнкіназу, мічену сполукою-зондом, як описано в даній заявці, шляхом електрофорезу і детектування сполуки-зонда шляхом флуоресценції.

30 [0343] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонований спосіб визначення фармакодинаміки запропонованого необоротного інгібітора *in vitro*, який включає інкубацію запропонованого необоротного інгібітора разом із цільовою протеїнкіназою, додавання сполуки-зонда, наведеної в даному описі, до цільової протеїнкінази та визначення кількості мішені, модифікованої сполукою-зондом.

[0344] У деяких варіантах реалізації сполука-зонд детектують шляхом зв'язування з авідином, стрептавідином, нейтравідином або каптавідином.

40 [0345] У деяких варіантах реалізації зонд детектують шляхом вестерн-блоттингу. В інших варіантах реалізації зонд детектують шляхом ELISA. У деяких варіантах реалізації зонд детектують шляхом проточної цитометрії.

45 [0346] В інших варіантах реалізації в даному винаході запропонований спосіб зондування кінома з використанням необоротних інгібіторів, який включає інкубацію одного або більше типів клітин або лізатів, разом із біотинільованою сполукою-зондом для отримання білків, модифікованих фрагментом біотину, гідроліз білків, фіксацію з використанням авідину або його аналога та проведення багатомірної РХ-МС-МС для виявлення протеїнкіназ, модифікованих сполукою-зондом, і місць приєднання зазначених кіназ.

50 [0347] У деяких варіантах реалізації в даному винаході запропонований спосіб визначення синтезу білків у клітинах, який включає інкубацію клітин з необоротним інгібітором білкової мішені, отримання клітинних лізатів в конкретні моменти часу й інкубацію зазначених клітинних лізатів зі сполукою-зондом згідно з даним винаходом для визначення появи вільного білка протягом тривалого періоду часу.

55 [0348] В інших варіантах реалізації в даному винаході запропонований спосіб визначення схеми дозування ссавцю для максимізації рівня зв'язування цільової протеїнкінази, який включає дослідження одного або більше типів клітин або їх лізатів, виділених у ссавця (отриманих, наприклад, зі спленоцитів, периферичних В-клітин, цільної крові, лімфатичних вузлів, тканини кишківника або інших тканин), у ссавця, якому вводили запропонований необоротний інгібітор будь-якої з формул, запропонованих в даному описі, де стадія дослідження включає приведення зазначених однієї або більше тканин, типів клітин або лізатів

в контакт із запропонованою сполукою-зондом і вимірювання кількості протеїнкінази, ковалентно модифікованої сполукою-зондом.

#### Приклади

[0349] Як показано в наведених нижче прикладах, у деяких прикладах варіантів реалізації сполуки отримують згідно з наступними загальними процедурами. Варто розуміти, що хоча загальні способи приведені для синтезу конкретних сполук згідно з даним винаходом, інші загальні способи та інші способи, які відомі фахівцю в даній області техніки, можна застосовувати до всіх сполук, а також підкласів і видів кожної з таких сполук, описаних в даній заявці.

[0350] Номера сполук, що використані у приведених нижче прикладах, відповідають номерам сполук, представленим вище.

[0351] Якщо не зазначено інше, у приведених нижче ілюстративних прикладах реакції проводили при кімнатній температурі або при температурі оточуючого середовища, в діапазоні 18 - 25 °C. Органічні розчини сушили над безводним сульфатом магнію або сульфатом натрію та випаровування розчинника проводили із застосуванням роторного випарника при зниженому тиску. В загальному випадку проходження взаємодії відслідковували шляхом ТШХ або РХМС, і терміни реакцій були типовими. Виходи наведені виключно в ілюстративних цілях і не обов'язково відповідають виходам, які можуть бути отримані при ретельному покращенні способів. Дані <sup>1</sup>H-ЯМР зазначені в дельта-значеннях для основних діагностичних протонів, наведених в мільйонних долях (ppm) відносно тетраметилсилану (TMS) або залишкового розчинника. Спектри <sup>1</sup>H-ЯМР знімали при 400 МГц. Співвідношення розчинників наведені у вигляді співвідношень об'єм:об'єм (об./об.). Дані мас-спектрів (МС) знімали із застосуванням РХМС систем, де ВЕРХ компонент в основному являв собою пристрої Agilent або Shimadzu LCMS-2020, і отримували із застосуванням колонки Serax BR-C18 (4,6x50 мм, 3 мкм) або аналогічної колонки, елюючи за допомогою кислотного елюента (наприклад, з градієнтом 0-95% сумішами вода/ацетонітрил з 0,1% мурашиної кислоти або трифтороцтової кислоти). Хроматограми отримували за допомогою іонізації електророзпиленням (IEP) з детектуванням позитивно- або негативно заряджених іонів і/або в УФ-діапазоні. У всіх прикладах в загальному випадку наведені дані РХМС для m/z, наведені лише іони, які відповідають вихідній масі. Якщо не зазначено інше, значення в лапках відповідають (M+H)<sup>+</sup> або (M+1)<sup>+</sup> в режимі детектування позитивних іонів. Препаративну ВЕРХ проводили на колонці C18 з оксидом кремнію з оберненою фазою із застосуванням серії сумішей зі зменшуючою полярністю в якості елюентів, наприклад, серії сумішей зі зменшуючою полярністю на основі води й ацетонітрилу, що містять 1% трифтороцтової кислоти. Проміжні та кінцеві сполуки з переважним вмістом одного з енантіомерів позначали «абс» і рацемічні аналоги позначали «рац». Продукти та проміжні сполуки з переважним вмістом одного з енантіомерів досліджували за допомогою хіральної ВЕРХ із застосуванням колонки CHIRALPAK AD-H (6x150 мм, 5 мкм) column або аналогічної колонки, і вони, як правило, мали значення енантіомерного співвідношення  $\geq$  95:5. Якщо не зазначено інше, вихідні речовини були комерційно доступними або отримували згідно з відомими способами.

ТФК; трифтороцтова кислота

ТГФ; тетрагідрофуран

ДМФ; N,N-диметилформамід

EtOAc; етилацетат

ДХМ; дихлорметан

ДМСО; диметилсульфоксид

DIPEA; N,N-діізопропілетиламін

ТБАФ; тетра-н-бутиламонію фторид

ДМАП; 4-диметиламінопіридин

NMO; N-метилморфолін-N-оксид

TBDPSCI; трет-бутил(хлор)дифенілсилан

NMP; N-метил-2-піролідон

Ms; мезил, метансульфоніл

НФХ; надкритична флюїдна хроматографія

ег; енантіомерне співвідношення

г: години

хв: хвилини

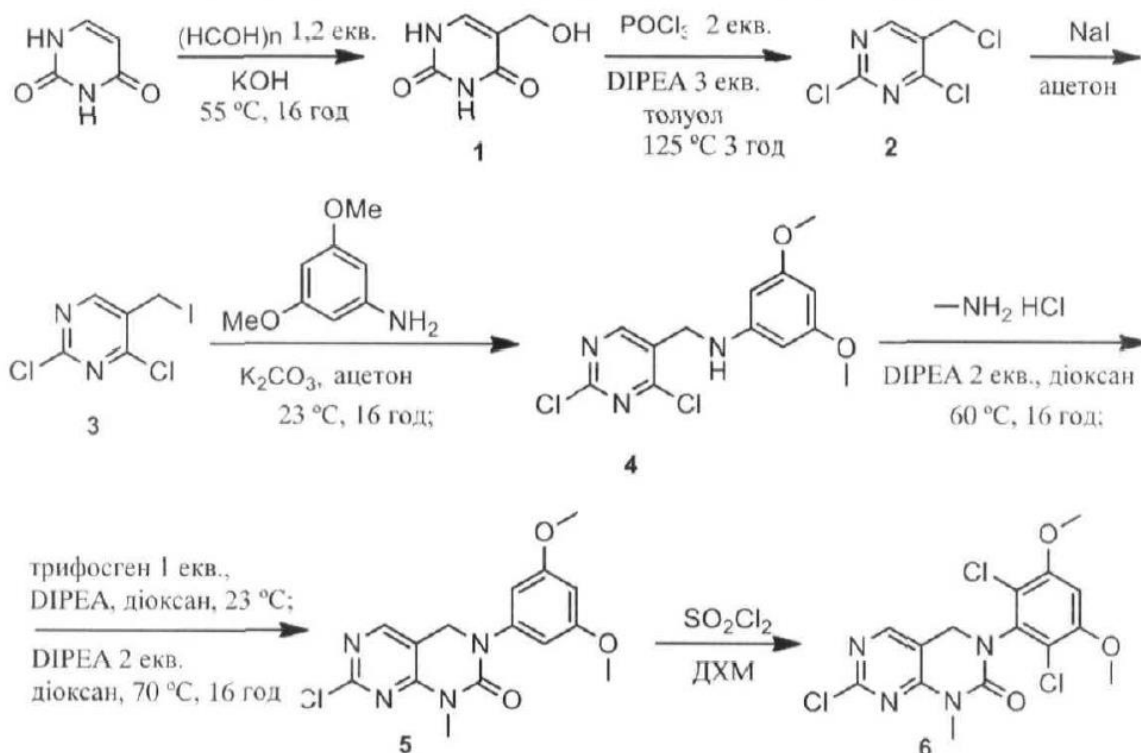
вод.: водний

нас.: насичений

ФБС; фосфатно-буферний сольовий розчин

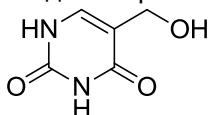
ДТТ; дитіотреїтол  
АТФ; аденозинтрифосфат

### Приклад 1: Синтез спільної проміжної сполуки 6



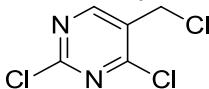
5

#### Стадія 1: Проміжна сполука 1



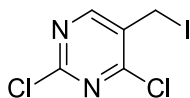
[0353] В 1 л колбу з трьома горловинами, оснащену механічною мішалкою, вносили урацил (45,0 г, 401 ммоль) і параформальдегід (14,5 г, 483 ммоль). Однією порцією додавали розчин гідроксиду калію (0,5 М, 600 мл, 0,30 моль). Отриману суміш перемішували при  $55^\circ\text{C}$  протягом ночі. Суміш охолоджували на водяній бані з льодом і рН доводили до 6 із застосуванням 12 н. розчину  $\text{HCl}$ . Отриманий осад збирали за допомогою фільтрування та сушили з отриманням титильної сполуки (46,0 г) у вигляді білої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  4,12 (d, 2H), 4,78 (t, 1H), 7,24 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 10,98 (s, 1H).

#### Стадія 2: Проміжна сполука 2



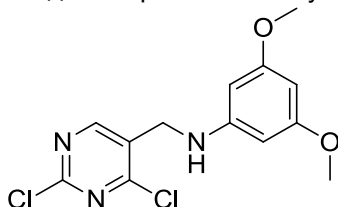
[0354] В 500 мл колбу з трьома горловинами, оснащену механічною мішалкою, вносили проміжну сполуку 1 (25,0 г, 176 ммоль), толуол (30 мл) і оксихлорид фосфору (125 мл). По краплям протягом 10 хв додавали DIPEA (130 мл). Отриману суміш гріли при температурі зворотної конденсації протягом ночі. Розчин концентрували й отриманий залишок повільно занурювали в охолоджений ( $0^\circ\text{C}$ ) 1,5 М розчин  $\text{HCl}$  і екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Органічну фазу промивали водою, насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували з отриманням титильної сполуки (32,0 г), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,64 (s, 2H), 8,66 (s, 1H).

#### Стадія 3: Проміжна сполука 3



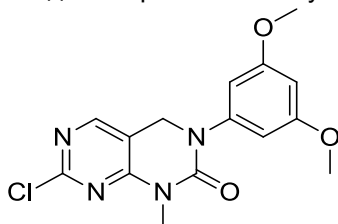
[0355] В 500 мл колбу з трьома горловинами, оснащену механічною мішалкою, вносили проміжну сполуку 2 (32,0 г, 111 ммоль), ацетон (150 мл), NaI (26,5 г, 177 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв, а потім гріли при температурі зворотної конденсації протягом 30 хв. Суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували для видалення отриманої твердої речовини. Фільтрат концентрували з отриманням 46,0 г титульної сполуки, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,39 (s, 2H), 8,60 (s, 1H).

Стадія 4: Проміжна сполука 4



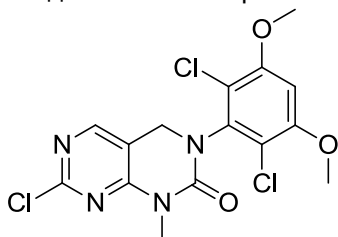
[0356] Суміш проміжної сполуки 3 (15,0 г, 47,9 ммоль), 3,5-диметоксіаніліну (8,80 г, 57,4 ммоль) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (14,4 г, 104 ммоль) в ацетоні (150 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин охолоджували на водяній бані з льодом і фільтрували для видалення отриманої твердої речовини. Фільтрат концентрували і залишок розтирали з EtOH (100 мл), а потім перемішували при 0 °C протягом 30 хв. Осад збирали за допомогою фільтрування та сушили з отриманням 9,40 г титульної сполуки. MS m/z: 314,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,73 (s, 6H), 4,22 (шир, s, 1H), 4,40 (s, 2H), 5,74 (d, 2H), 5,94 (t, 1H), 8,53 (s, 1H).

Стадія 5: Проміжна сполука 5



[0357] Розчин проміжної сполуки 4 (9,40 г, 29,9 ммоль), DIPEA (9,60 г, 74,3 ммоль) і  $\text{MeNH}_2\text{HCl}$  (2,40 г, 35,8 ммоль) в діоксані (150 мл) перемішували в герметичній колбі при 60 °C протягом ночі. Розчин охолоджували до кімнатної температури. Додавали DIPEA (9,60 г, 74,3 ммоль), а потім повільно додавали трифосген (9,30 г, 31,3 ммоль) в діоксані (60 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год, а потім нагрівали до 70 °C протягом 3 год. Розчин концентрували і додавали воду, суміш перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі. Отриману тверду речовину збирали за допомогою фільтрування, а потім розчиняли в суміші  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  (135 мл/15 мл) і гріли при температурі зворотної конденсації протягом 10 хв, після чого розчин охолоджували на водяній бані з льодом і отриману тверду речовину збирали за допомогою фільтрування, промивали холодною сумішшю  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  (об./об.: 18/2) і сушили з отриманням титульної сполуки (5,80 г), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. MS m/z: 335,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,46 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 4,74 (s, 2H), 6,41 (t, 1H), 6,46 (d, 2H), 8,12 (s, 1H).

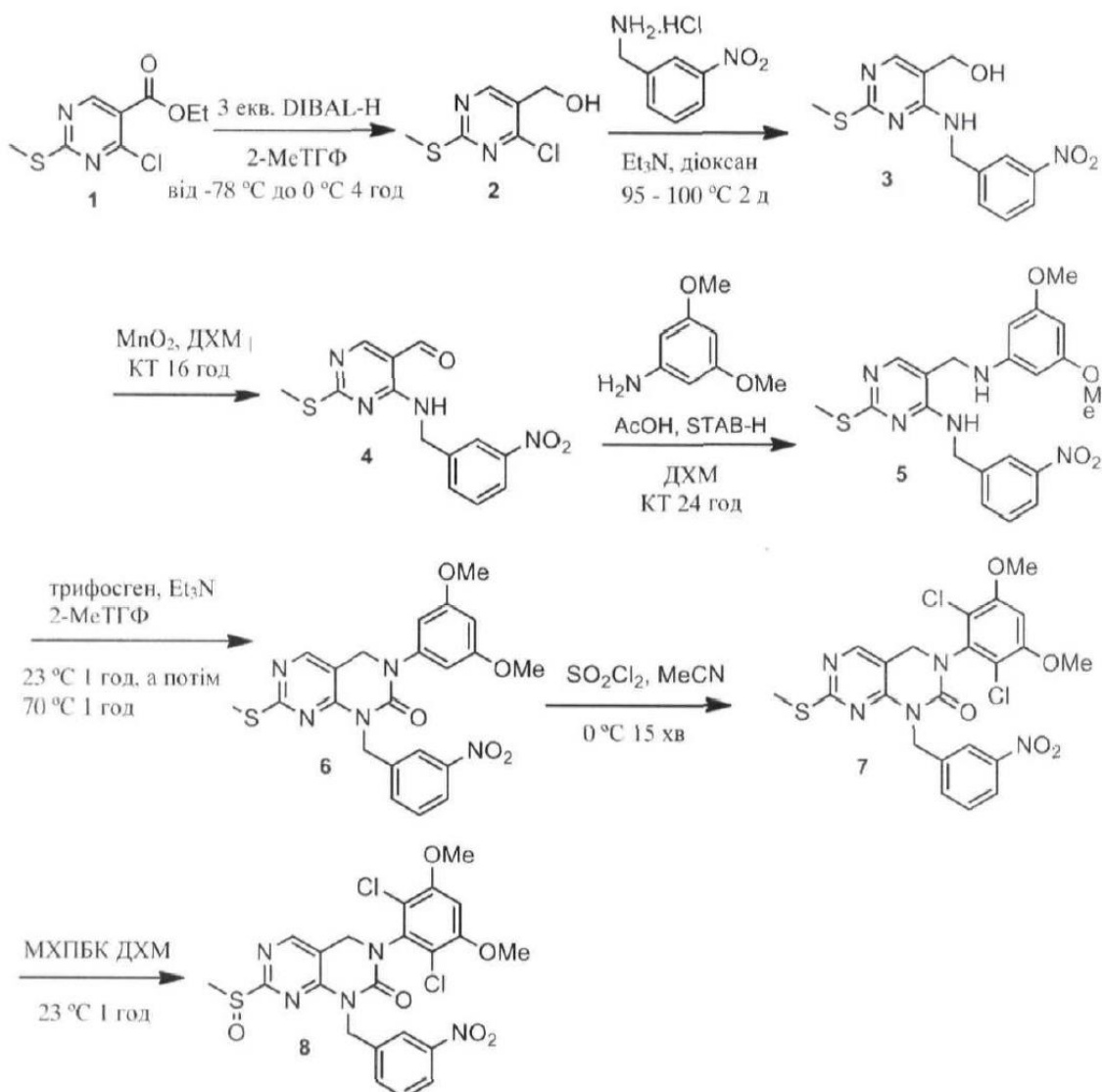
Стадія 6: Спільна проміжна сполука 6



[0358] Розчин проміжної сполуки 5 (5,50 г, 16,4 ммоль) в ДХМ (150 мл) охолоджували до 0 °C і по краплям додавали  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  (4,70 г, 34,8 ммоль) в ДХМ (20 мл). Отриману суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год, після чого суміш занурювали в насичений водний розчин  $\text{NaHCO}_3$ , органічну фазу відділяли, промивали водою та сольовим розчином, сушили над

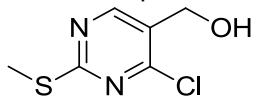
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували з отриманням 6,00 г титульної сполуки. МС m/z: 403,3 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,47 (s, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,65 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).

### Приклад 2: Синтез спільної проміжної сполуки 8



5

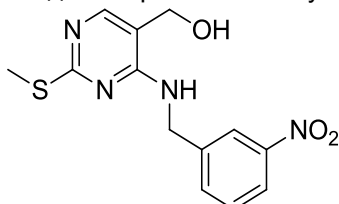
Стадія 1: Проміжна сполука 2



[0359] Проміжну сполуку 2 отримували згідно зі способом, описаним в літературі для проміжної сполуки 1 (EP2112150 A1, 2009).

10

Стадія 2: Проміжна сполука 3



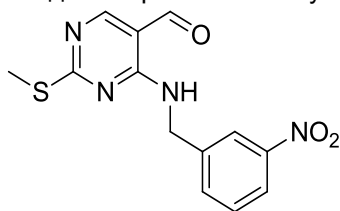
[0360] До суспензії проміжної сполуки 2 (2,10 г, 11,0 ммоль) в 140 мл 1,4-діоксану додавали 3-нітробензиламін гідрохлорид (2,49 г, 13,2 ммоль) і триетиламін (5,22 мл, 37,5 ммоль). Суміш перемішували при 95 °C протягом 24 год. Додавали ще 3-нітробензиламін гідрохлорид (208 мг, 1,10 ммоль) і триетиламін (3,08 мл, 22,1 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 100 °C

15

протягом 17 год. Реакційну суміш концентрували і неочищений продукт піддавали флеш-хроматографії на силікагелі (елюючи з градієнтом 50-100 % сумішами EtOAc в гептані). Отриманий залишок потім розтирали з EtOAc з отриманням 2,05 г титульної сполуки. МС  $m/z$ : 307,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ : 8,18 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,74 (1H, d), 7,59 (2H, m), 5,11 (1H, t), 4,66 (2H, d), 4,35 (2H, d), 2,28 (3H, s).

5

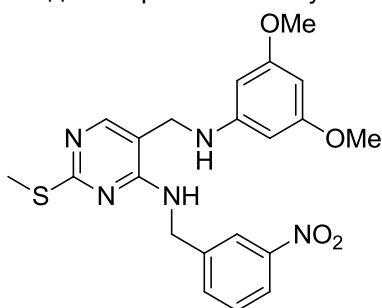
Стадія 3: Проміжна сполука 4



[0361] До розчину проміжної сполуки 3 (2,10 г, 6,69 ммоль) в 140 мл ДХМ додавали оксид марганцю (8,02 г, 53,5 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали ДХМ, фільтрат концентрували при зниженому тиску з отриманням 1,85 г титульної сполуки, яку використовували безпосередньо без очищення. МС  $m/z$ : 305,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ : 9,75 (1H, s), 9,08 (1H, шир s), 8,38 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,15 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,52 (1H, t), 4,87 (2H, d), 2,48 (3H, s).

10

Стадія 4: Проміжна сполука 5



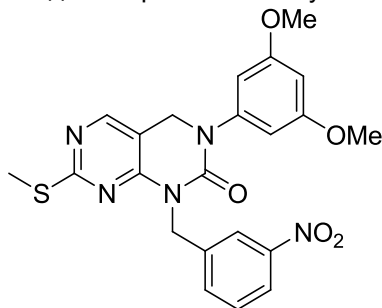
15

[0362] До розчину проміжної сполуки 4 (500 мг, 1,64 ммоль) в 9 мл ДХМ додавали 3,5-диметоксіанілін (229 мг, 1,49 ммоль) і оцтову кислоту (94,1 мкл, 1,64 ммоль) в атмосфері аргону. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв перед додаванням триацетоксиборгїдриду натрію (2 × 238 мг, 2,24 ммоль) 2 порціями з 15 хв інтервалом. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 год, додавали ще триацетоксиборгїдрід натрію (476 мг, 2,24 ммоль) і суміш перемішували протягом додаткових 6 год. Реакцію гасили 10 мл 1 М розчину NaOH, що призводило до бурного виділення газу, після чого суміш перемішували протягом 15 хв. Водний шар екстрагували ДХМ (× 3) і об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт піддавали флеш-хроматографії на силікагелі (елюючи 50% сумішшю EtOAc в гептані), з отриманням 591 мг титульної сполуки. МС  $m/z$ : 442,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

20

25

Стадія 5: Проміжна сполука 6



30

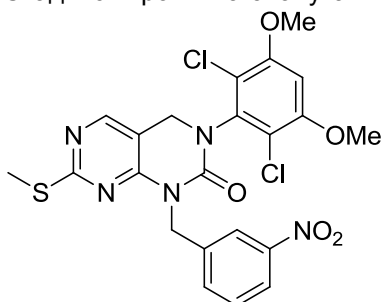
[0363] До розчину проміжної сполуки 5 (591 мг, 1,34 ммоль) в 6 мл 2-МеТГФ додавали трифосген (437 мг, 1,47 ммоль), а потім повільно додавали триетиламін (578 мкл, 4,15 ммоль) в атмосфері аргону. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год, а потім при 70 °C протягом 1,5 год. Реакцію гасили 1:1 сумішшю насиченого водного NaHCO<sub>3</sub> і H<sub>2</sub>O (12 мл) і отримані тверді речовини видаляли за допомогою фільтрування та промивали EtOAc, шари фільтрату відділяли і водну фазу екстрагували EtOAc, а потім ДХМ. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували у вакуумі.

35

Неочищений продукт піддавали флеш-хроматографії на сухій колонці з силікагелем (елюючи з градієнтом 50-70% сумішами EtOAc в гептані). Отриманий залишок потім розтирали з Et<sub>2</sub>O з отриманням 398 мг титульної сполуки. МС m/z: 468,0 (ES<sup>+</sup>, M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 8,34 (1H, s), 8,11 (2H, m), 7,80 (1H, d), 7,47 (1H, t), 6,47 (2H, d), 6,40 (1H, t), 5,38 (2H, s), 4,73 (2H, s), 3,77 (6H, s), 2,52 (3H, s).

5

Стадія 6: Проміжна сполука 7

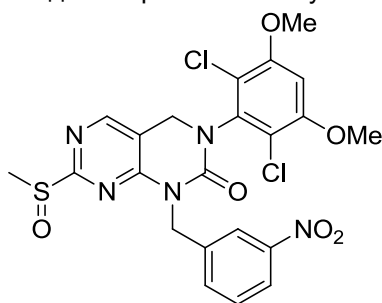


[0364] До охолодженого (0 °C) розчину проміжної сполуки 6 (396 мг, 0,847 ммоль) в 7 мл MeCN і 15 мл ДХМ додавали сульфурилхлорид (137 мкл, 1,69 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 15 хв. Реакцію гасили насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і водну фазу екстрагували ДХМ (×2). Об'єднані органічні шари сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням 452 мг титульного продукту, який використовували безпосередньо без очищення. МС m/z: 536,0 (H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 8,32 (1H, s), 8,09 (2H, m), 7,78 (1H, d), 7,46 (1H, t), 6,61 (1H, s), 5,38 (2H, s), 4,65 (2H, s), 3,94 (6H, s), 2,49 (3H, s).

10

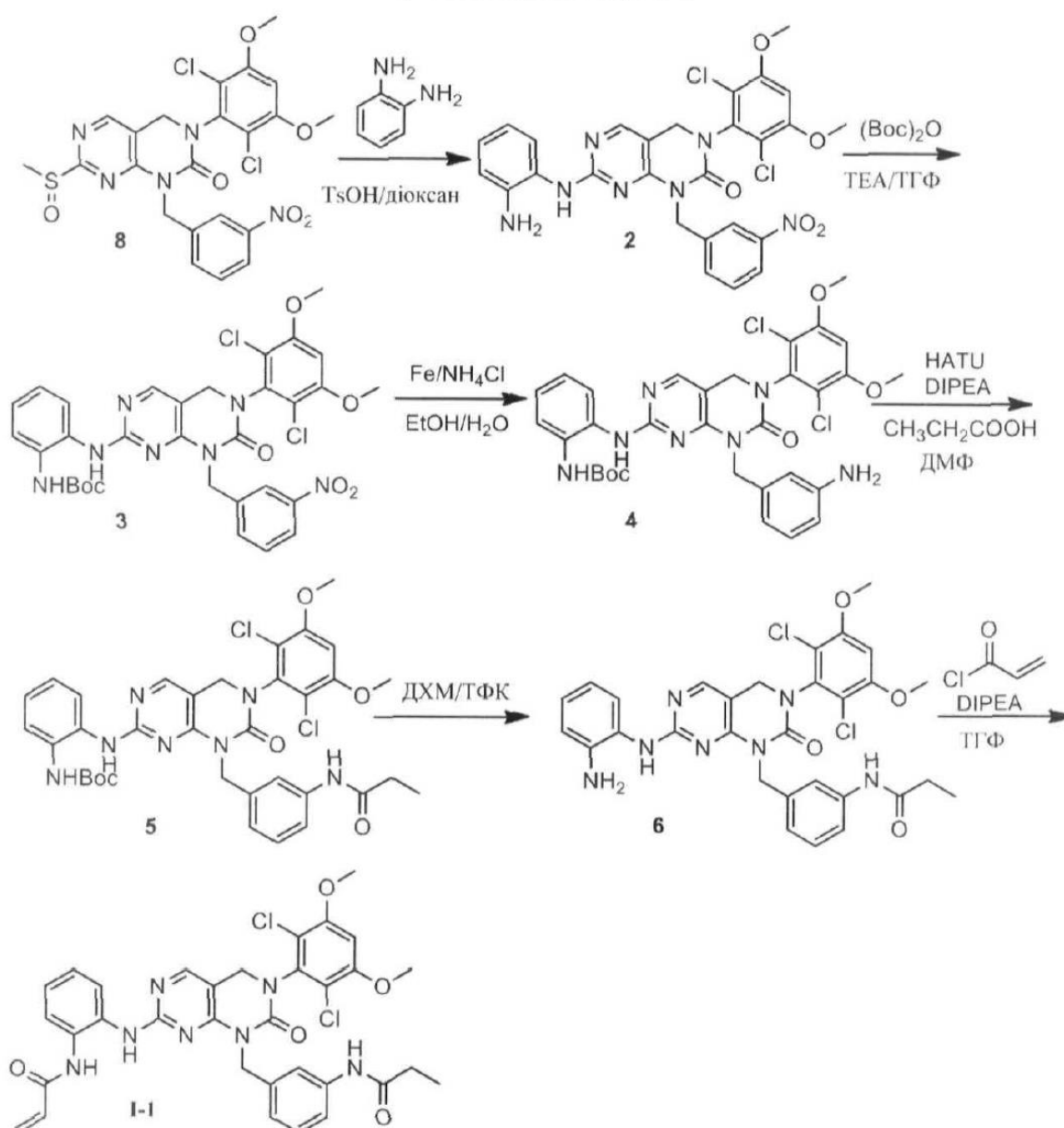
15

Стадія 7: Проміжна сполука 8

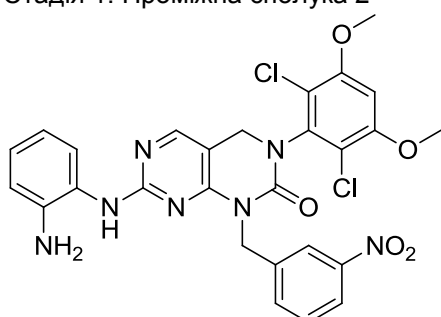


[0365] До розчину проміжної сполуки 7 (451 мг, 0,841 ммоль) в 10 мл ДХМ додавали МХПБК (228 мг, 0,925 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год, а потім реакцію гасили 6 мл насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і 4 мл 2 М тіосульфату натрію. Суміш перемішували протягом 15 хв, а потім розводили H<sub>2</sub>O і водну фазу екстрагували ДХМ (×3). Об'єднані органічні шари сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували з отриманням 468 мг титульного продукту, який використовували безпосередньо без очищення. МС m/z: 552,0 (M+H<sup>+</sup>).

20

**Приклад 3: Синтез I-1**

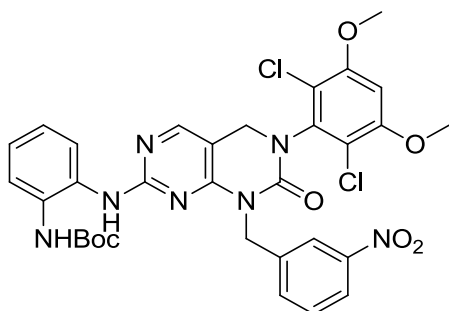
Стадія 1: Проміжна сполука 2



5 [0366] До розчину проміжної сполуки 8 з прикладу 2 (150 мг, 0,27 ммоль) в 1,4-діоксані (8 мл) додавали бензол-1,2-діамін (88,1 мг, 0,82 ммоль) і п-толуолсульфокислоту (23,4 мг, 0,14 ммоль). Суміш гріли при 100 °С протягом ночі в атмосфері азоту. Суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали воду, отриману суспензію фільтрували з отриманням 145 мг титульної сполуки. МС  $m/z$ : 596,3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

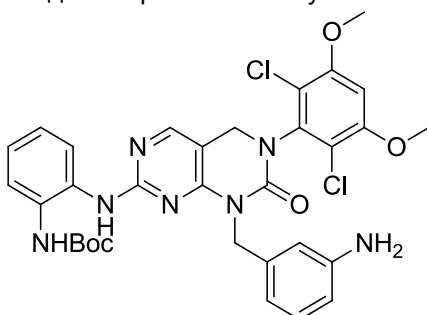
10 Стадія 2: Проміжна сполука 3





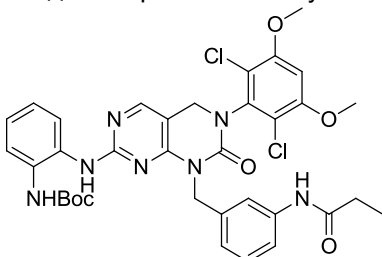
[0367] До розчину проміжної сполуки 2 (145 мг, 0,24 ммоль) в ТГФ (15 мл) додавали триетиламін (98,0 мг, 0,97 ммоль) і (Boc)<sub>2</sub>O (106 мг, 0,48 ммоль). Реакційну суміш гріли при температурі зворотної конденсації протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали воду, водний шар екстрагували EtOAc (30 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт піддавали флеш-хроматографії на силікагелі (65% сумішшю EtOAc/гексан) з отриманням 121 мг титульної сполуки. <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,44 (s, 9H), 3,97 (s, 6H), 4,62 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,96-7,11 (m, 3H), 7,39 (d, 1H), 7,47-7,57 (m, 3H), 8,04-8,07 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,58 (s, 1H).

#### Стадія 3: Проміжна сполука 4



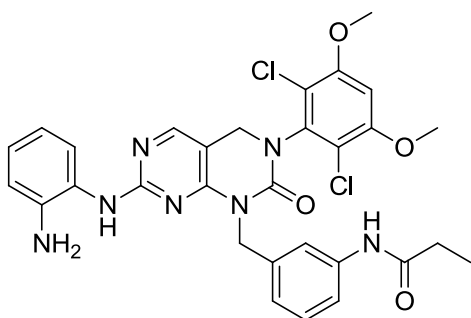
[0368] До розчину проміжної сполуки 3 (112 мг, 0,16 ммоль) в етанолі (8 мл) та воді (4 мл) додавали залізний порошок (54,0 мг, 0,96 ммоль) і NH<sub>4</sub>Cl (52 мг, 0,96 ммоль). Суміш гріли при температурі зворотної конденсації протягом 1,5 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували, фільтрат концентрували. До отриманого залишку додавали воду і водний шар екстрагували EtOAc (30 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим NaHCO<sub>3</sub>, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували з отриманням 104,4 мг титульної сполуки, яку використовували безпосередньо на наступній стадії без очищення. MS m/z: 666,4 [M+H]<sup>+</sup>

#### Стадія 4: Проміжна сполука 5



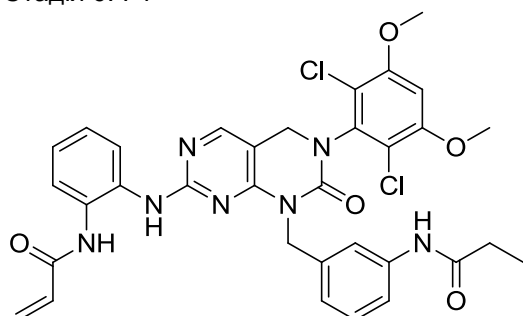
[0369] Суміш проміжної сполуки 4 (98,6 мг, 0,15 ммоль), пропіонової кислоти (16,4 мг, 0,22 ммоль) і HATU (113 мг, 0,30 ммоль) в ДМФ (6 мл) охолоджували до 0 °C. Додавали DIPEA (57,3 мг, 0,44 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду й отриману суміш екстрагували EtOAc (60 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт піддавали флеш-хроматографії на силікагелі (3% сумішшю MeOH/ДХМ) з отриманням 74 мг титульної сполуки. MS m/z: 722,4 [M+H]<sup>+</sup>

#### Стадія 5: Проміжна сполука 6

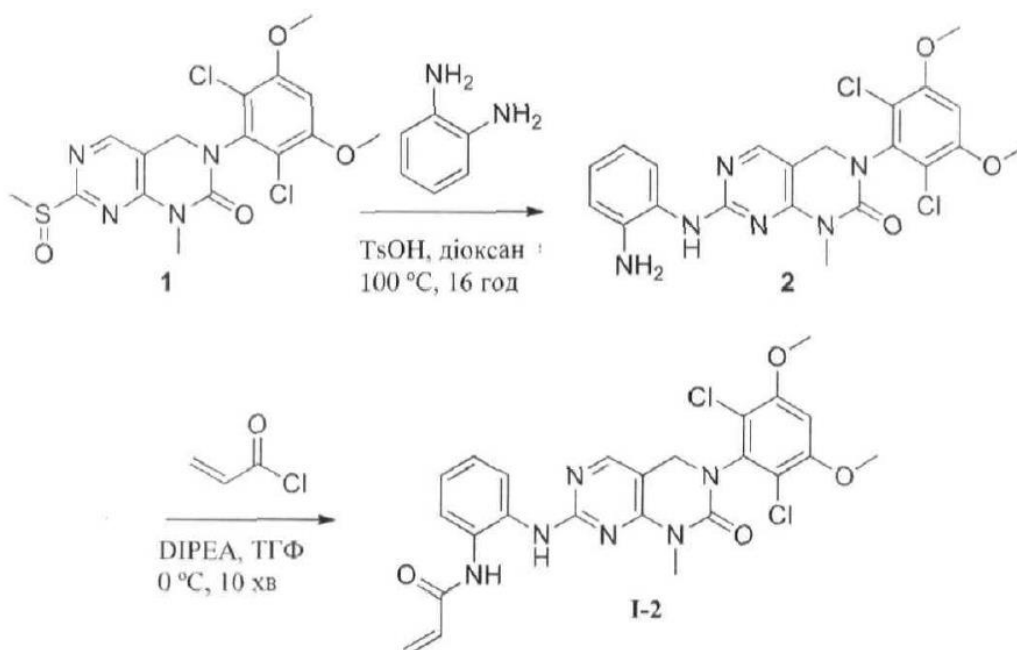


[0370] До розчину проміжної сполуки 5 (74,0 мг, 0,10 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали ТФК (2 мл) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Розчинник видаляли, до залишку додавали воду й екстрагували EtOAc (30 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим NaHCO<sub>3</sub>, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували з отриманням 79 мг титульної сполуки, яку використовували без очищення. МС m/z: 622,4 [M+H]<sup>+</sup>

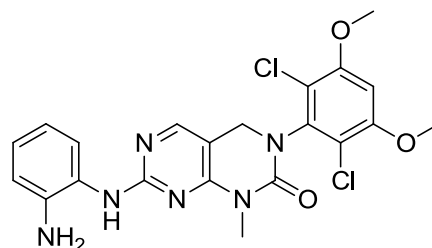
Стадія 6: I-1



[0371] До охолодженого (0 °C) розчину проміжної сполуки 6 (79,0 мг, 0,13 ммоль) і DIPEA (33,0 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (3 мл) додавали акрилоїлхлорид (13,8 мг, 0,15 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хв. Реакцію гасили насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і суміш екстрагували EtOAc (30 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт піддавали флеш-хроматографії на силікагелі (5% сумішшю MeOH/ДХМ) з отриманням 34,3 мг титульної сполуки. МС m/z: 676,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,08 (t, 3H), 2,29 (q, 2H), 3,96 (s, 6H), 4,60 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 5,68-5,83 (m, 1H), 6,26 (dd, 1H), 6,40-6,56 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,95-7,09 (m, 3H), 7,16 (t, 1H), 7,37-7,48 (m, 1H), 7,50-7,53 (m, 3H), 8,14 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,74 (s, 1H).

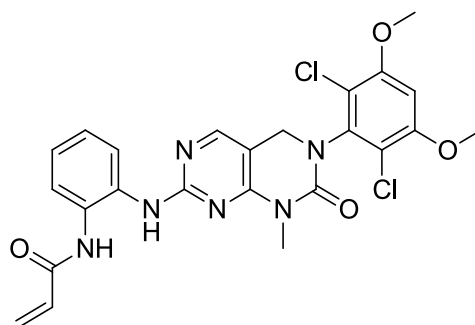
**Приклад 4: Синтез I-2**

Стадія 1: Проміжна сполука 2



- [0372] Суміш проміжної сполуки 1 (отриманої, як описано у прикладі 2, із застосуванням метиламіну замість 3-нітробензиламіну на стадії 2 (106 мг, 0,25 ммоль)), бензол-1,2-діаміну (80 мг, 0,74 ммоль), і p-TsOH (21,2 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-діоксані (8 мл) гріли при температурі зворотної конденсації протягом 16 год в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc і водою. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (5% сумішшю MeOH/ДХМ) з отриманням титульної сполуки (69,3 мг). MS m/z: 475,3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 3,23 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 4,50 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 6,57 (t, 1H), 6,70-6,79 (m, 1H), 6,83-6,94 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,45 (s, 1H).

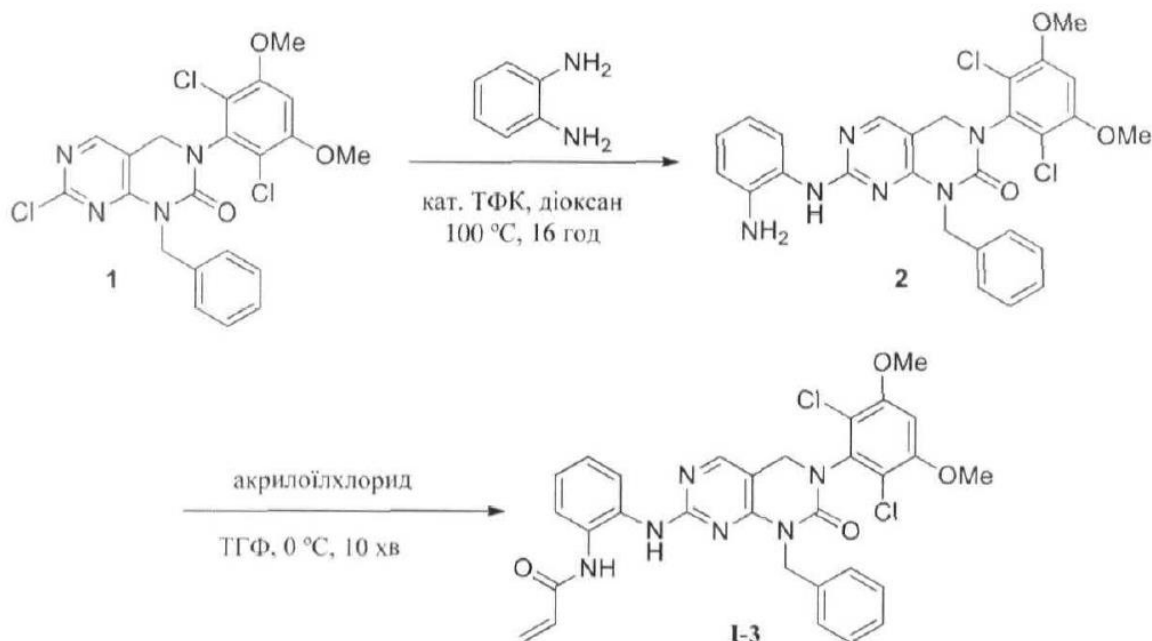
15 Стадія 2: I-2



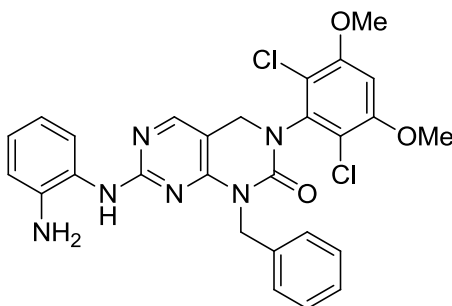
- [0373] До охолодженого (0 °C) розчину проміжної сполуки 2 (69,1 мг, 0,15 ммоль) і DIPEA (37,4 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ (10 мл) додавали акрилоїлхлорид (15,8 мг, 0,17 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хв. Реакцію гасили насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і суміш екстрагували EtOAc (40 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали

насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (3% сумішшю  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ ) з отриманням I-2 (23,3 мг). МС  $m/z$ : 529,3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  3,22 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 4,52 (s, 2H), 5,77 (dd, 2,0 Гц, 1H), 6,27 (dd, 2,0 Гц, 1H), 6,47-6,54 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,108-7,13 (m, 1H), 7,17-7,22 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,76 (s, 1H).

### Приклад 5: Синтез I-3

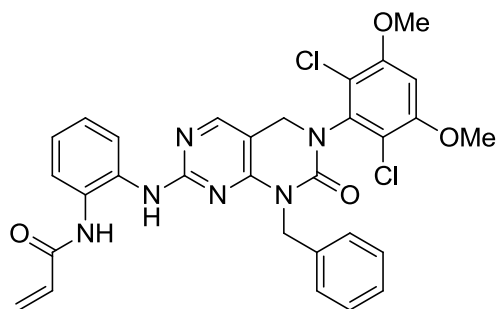


10 Стадія 1: Проміжна сполука 2



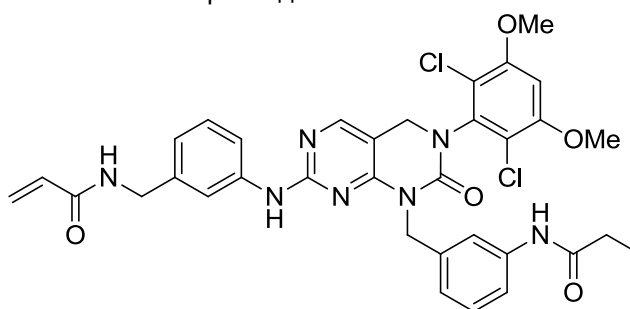
[0374] До суміші проміжної сполуки 1 (отриманої, як описано у прикладі 1, із застосуванням бензиламіну замість метиламіну на стадії 4 (54,0 мг, 0,11 ммоль)), додавали бензол-1,2-діамін (24,0 мг, 0,22 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) і одну краплю ТФК. Реакційну суміш гріли при температурі зворотної конденсації в герметичній колбі протягом 16 год, після чого суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між  $\text{EtOAc}$  і водою. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи 100%  $\text{EtOAc}$ ) з отриманням титульної сполуки (34,5 мг). МС  $m/z$ : 551,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадія 2: I-3



[0375] До охолодженого (0 °C) розчину проміжної сполуки 2 (14,0 мг, 0,025 ммоль) в ТГФ (1 мл) додавали акрилоїлхлорид (1,9 мкл, 0,023 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хв, після чого суміш очищували за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (елюючи з градієнтом 0-90 % сумішами MeCN у воді). Об'єднані фракції перемішували з насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, екстрагували ДХМ і органічні шари концентрували з отриманням 10,6 мг титульної сполуки. MS m/z: 605,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 6: Синтез I-4

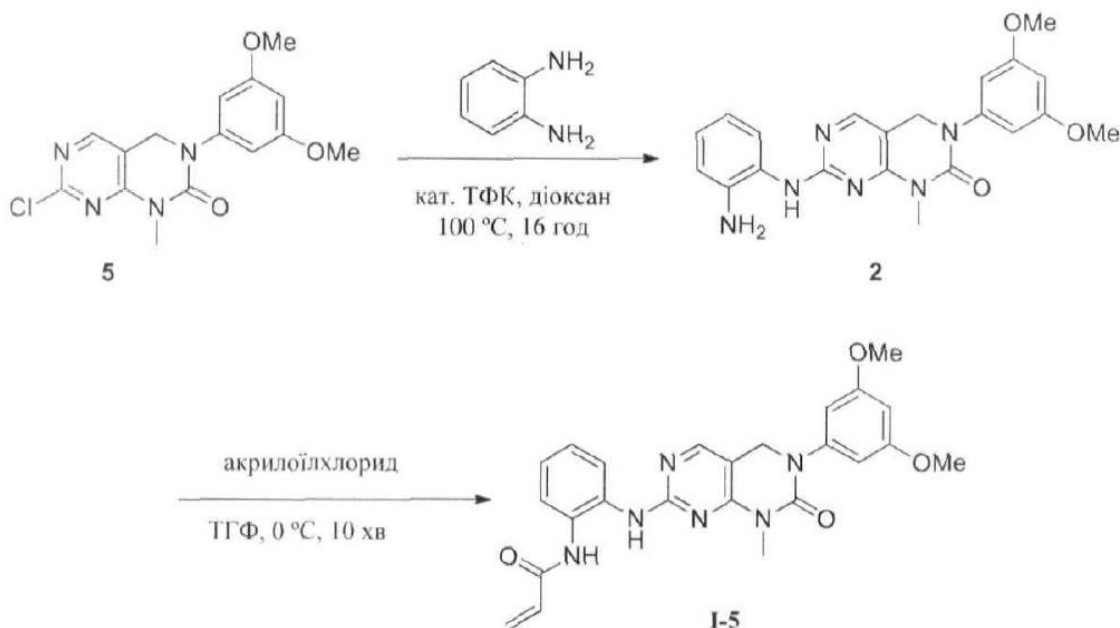


10

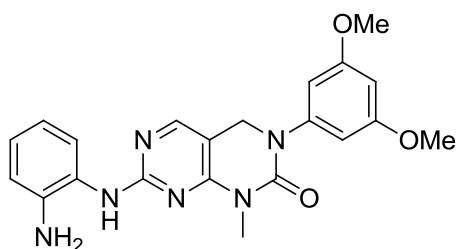
Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 3, із застосуванням трет-бутил-3-амінобензилкарбамату замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1. MS m/z: 690,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ: 8,07 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,32 (2H, m), 7,23 (2H, m), 7,00 (2H, m), 6,90 (1H, s), 6,26 (2H, m), 5,66 (1H, m), 5,28 (2H, s), 4,68 (2H, s), 4,33 (2H, s), 3,96 (6H, s), 2,34 (2H, q), 1,89 (3H, t).

15

#### Приклад 7: Синтез I-5

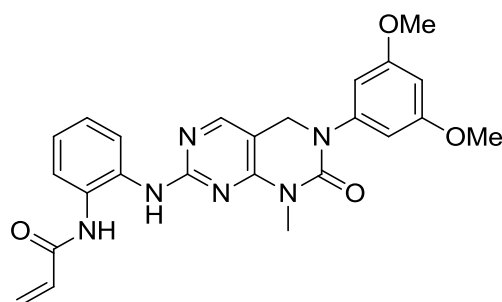


Стадія 1: Проміжна сполука 2



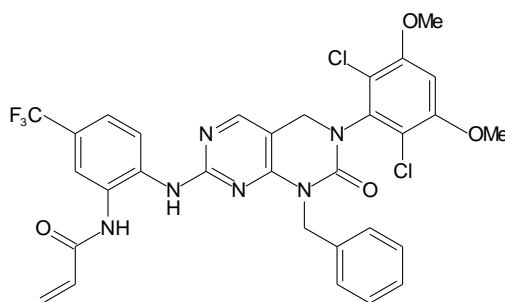
[0377] До суміші проміжної сполуки 5 (30,1 мг, 0,09 ммоль) з прикладу 1 і бензол-1,2-діаміну (19,5 мг, 0,18 ммоль) в 1,4-діоксані (1 мл) додавали одну краплю ТФК. Реакційну суміш гріли при температурі зворотної конденсації в герметичній колбі протягом 16 год, після чого суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc і водою. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи 100% EtOAc) з отриманням титульної сполуки (16,7 мг). МС  $m/z$ : 551,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадія 2: I-5

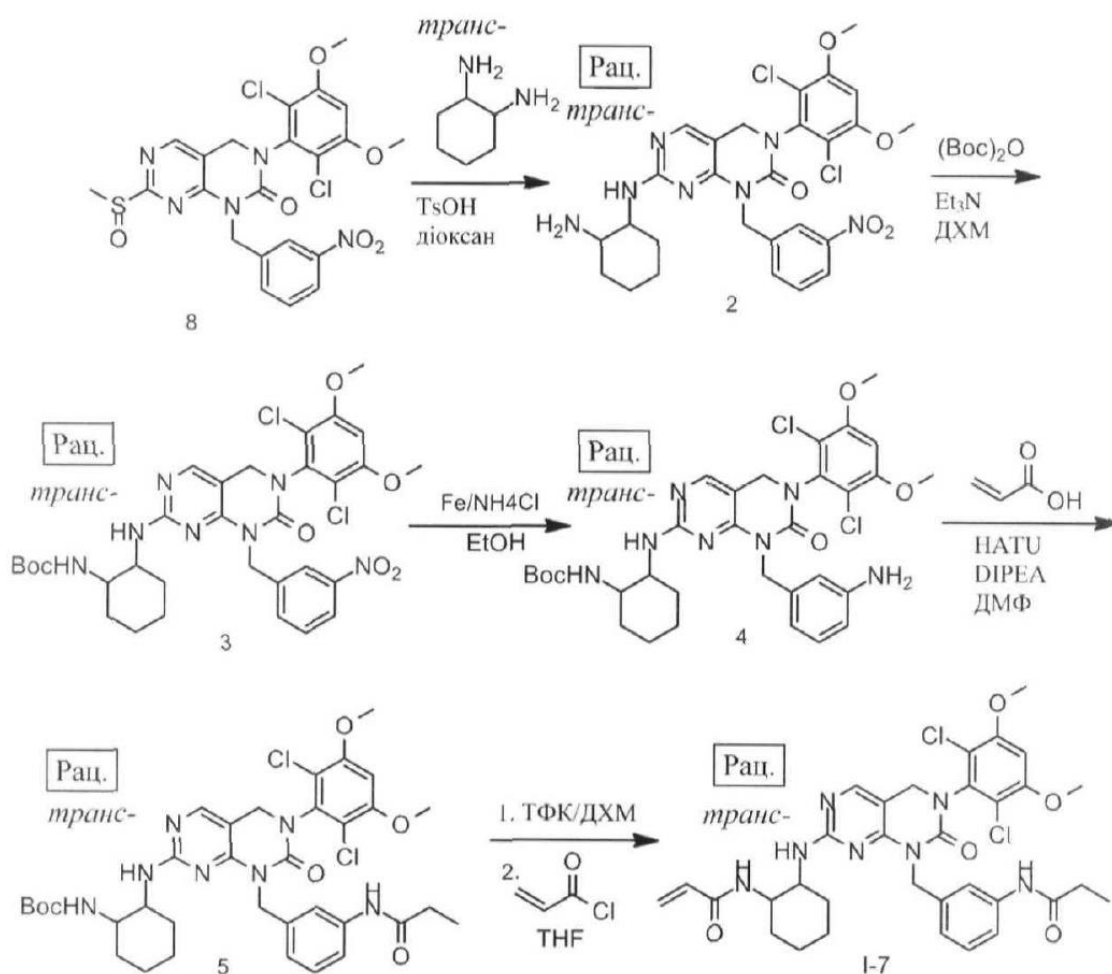


[0378] До охолодженого (0 °C) розчину проміжної сполуки 2 (14,0 мг, 0,034 ммоль) в ТГФ (1 мл) додавали акрилоїлхлорид (2,8 мкл, 0,034 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хв, після чого суміш очищували за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (елюючи з градієнтом 0-90 % сумішами MeCN у воді з додаванням 0,1% ТФК). Об'єднані фракції концентрували, перемішували з насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували ДХМ, органічні шари концентрували з отриманням 14,6 мг титульної сполуки. МС  $m/z$ : 407,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  3,23 (s, 3H), 3,75 (s, 6H), 4,72 (s, 2H), 5,79 (dd, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,56-6,45 (m, 2H), 6,60 (s, 2H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 9,41 (шир, s, 1H), 9,88 (s, 1H).

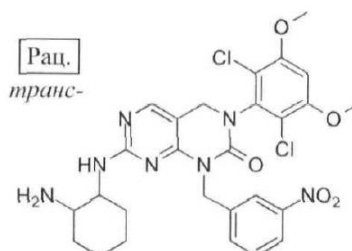
#### Приклад 8: Синтез I-6



[0379] Сполуку I-6 отримували, як описано у прикладі 5, із застосуванням трет-бутил(2-аміно-4-(трифторметил)феніл)карбамату замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1. МС  $m/z$ : 673,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

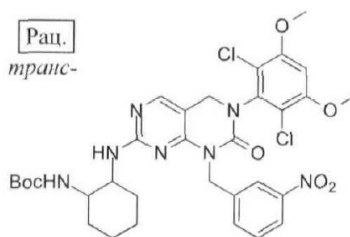
**Приклад 9: Синтез I-7, (рацемічний)**

Стадія 1: проміжна сполука 2



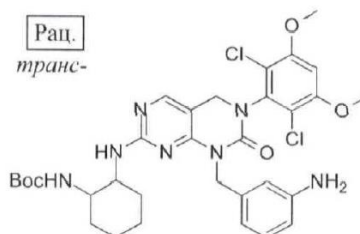
- 5 [0380] До розчину проміжної сполуки 8 з прикладу 2 (150 мг, 0,27 ммоль) в діоксані (15 мл) додавали *транс*-циклогексан-1,2-діамін (62 мг, 0,54 ммоль) і каталітичну кількість п-толуолсульфокислоти. Отриману суміш гріли при температурі зворотної конденсації протягом 16 год. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc і насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар відділяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і випарювали досуха. Неочищений продукт
- 10 очищували за допомогою преп. ТШХ (6,6% сумішшю метанолу в дихлорметані) з отриманням титильної сполуки (150 мг). МС m/z: 602,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 2: Проміжна сполука 3



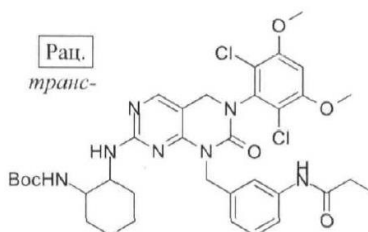
[0381] До розчину проміжної сполуки 2 (150 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ (15 мл) додавали триетиламін (50 мг, 0,49 ммоль) і ди-трет-бутилдикарбонат (65 мг, 0,29 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc і водою. Органічну фазу відділяли, промивали 1 н. розчином HCl і насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, сушили над безводним сульфатом натрію та випарювали досуха з отриманням титульної сполуки (130 мг). MS m/z: 702,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 3: Проміжна сполука 4



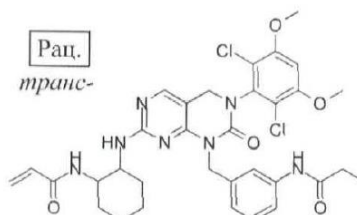
[0382] До суспензії проміжної сполуки 3 (130 мг, 0,180 ммоль) в етанолі (15 мл) і насиченому водному розчині NH<sub>4</sub>Cl (2 мл) додавали порошок Fe (83,0 мг, 1,48 ммоль) і отриману суміш гріли при температурі зворотної конденсації протягом 2 год, після чого розводили ДХМ (60 мл). Органічну фазу відділяли, сушили над безводним сульфатом натрію та випарювали досуха з отриманням титульного продукту (120 мг).

Стадія 4: Проміжна сполука 5



[0383] Проміжну сполуку 4 (110 мг, 0,16 ммоль), пропіонову кислоту (18,0 мг, 0,24 ммоль) і НАТУ (124 мг, 0,33 ммоль) розчиняли в ДМФ (10 мл). Реакційну суміш охолоджували до 0 °C в атмосфері N<sub>2</sub> і повільно додавали DIPEA (63 мг, 0,49 ммоль), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc і водою. Органічну фазу відділяли, промивали водою, сушили над безводним сульфатом натрію та випарювали досуха. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (4% сумішшю MeOH в ДХМ) з отриманням титульного продукту (80 мг). MS m/z: 728,4 (M+H)<sup>+</sup>

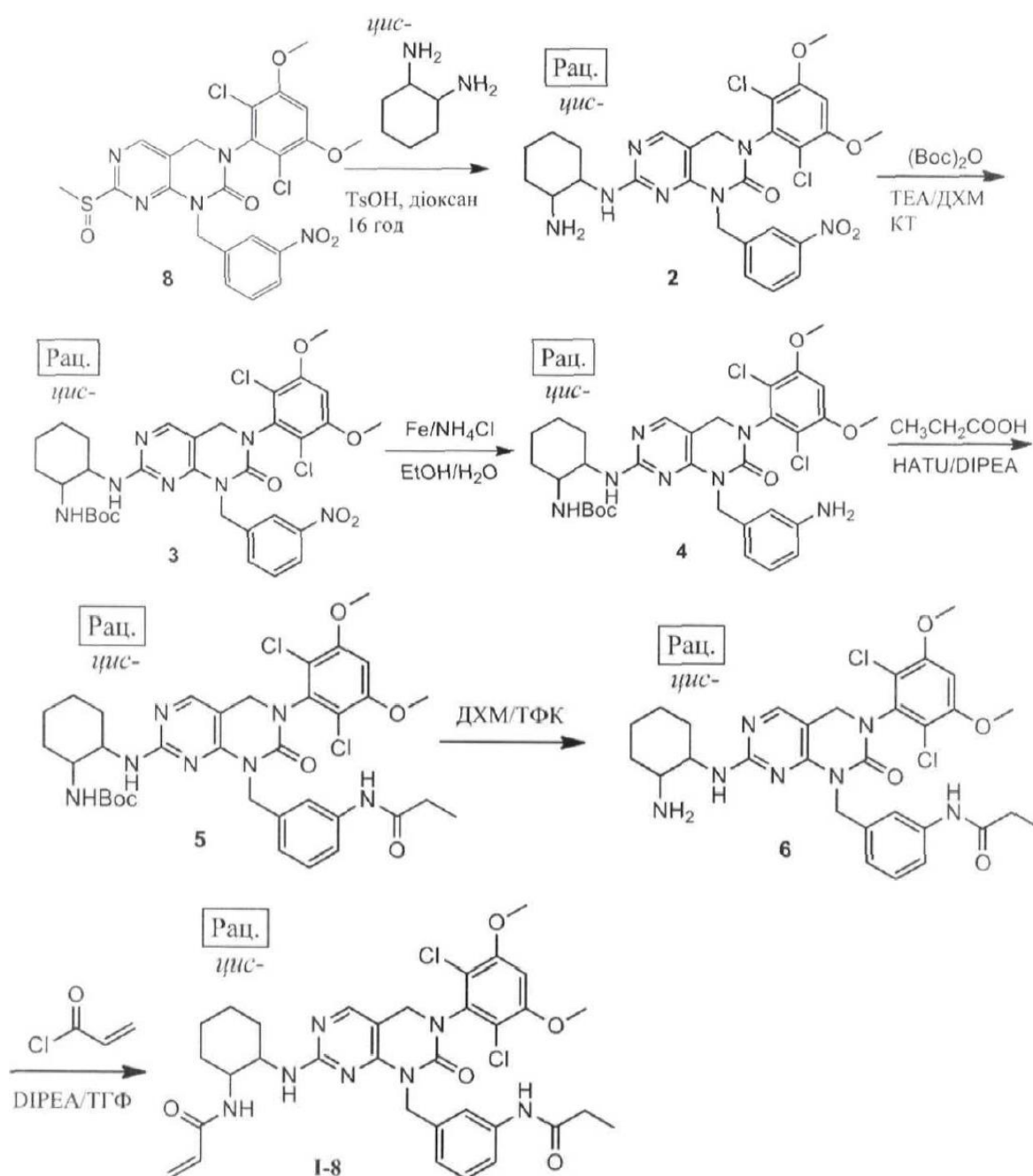
Стадія 5: I-7



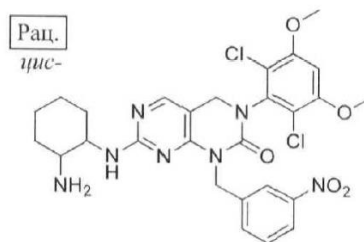


[0384] Проміжну сполуку 5 (80,0 мг, 0,11 ммоль) розчиняли в ДХМ (2 мл), а потім додавали ТФК (5 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год, після чого концентрували. Залишок занурювали в ДХМ і додавали DIPEA до pH=7. Розчин охолоджували до 0 °C і додавали акрилоїлхлорид (15,0 мг, 0,17 ммоль), суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хв. Реакцію гасили додаванням насиченого водного розчину NaHCO<sub>3</sub>, суміш екстрагували EtOAc і органічний шар сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували за допомогою преп. ТШХ (4% сумішшю MeOH в ДХМ) з отриманням титульної сполуки (20 мг, 26%, після двох стадій). МС m/z: 682,4 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ: 1,02-1,11 (t, 3H), 1,16-1,30 (m, 3H), 1,49-1,70 (m, 3H), 1,76-1,94 (m, 2H), 2,28 (q, 2H), 3,66-3,75 (m, 1H), 3,96 (s, 6H), 4,50 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,46-5,54 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 6,03-6,15 (m, 1H), 6,61-6,70 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,34-7,43 (m, 1H), 7,57-7,65 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 9,76 (s, 1H).

**Приклад 10: Синтез I-8, (рацемічний)**

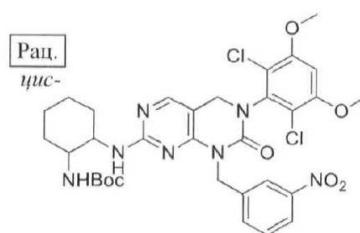


Стадія 1: Проміжна сполука 2



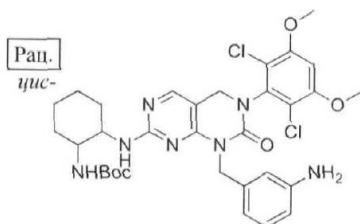
[0385] До розчину проміжної сполуки 8 з прикладу 2 (150 мг, 0,27 ммоль) в 1,4-діоксані (8 мл) додавали цис-циклогексан-1,2-діамін (93,0 мг, 0,82 ммоль) і ПТСК (23,4 мг, 0,14 ммоль). Реакційну суміш гріли при 100 °С протягом 16 год. Додавали воду й отриману суміш екстрагували EtOAc (50 мл×3). Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки (164 мг), яку використовували без додаткового очищення. МС m/z: 602,3 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадія 2: Проміжна сполука 3



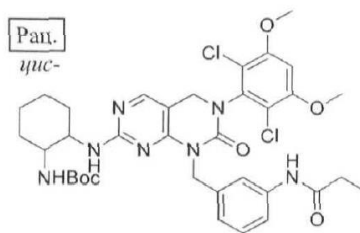
[0386] До розчину проміжної сполуки 2 (164 мг, 0,27 ммоль) в ДХМ (6 мл) додавали триетиламін (82,6 мг, 0,82 ммоль) і ди-трет-бутилдикarbonат (89,0 мг, 0,41 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували і неочищений продукт піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (2% сумішшю MeOH/ДХМ) з отриманням титульної сполуки (159 мг). <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,34 (s, 9H), 1,42-1,52 (m, 2H), 1,56-1,77 (m, 2H), 3,25 (d, 2H), 3,48-3,64 (m, 1H), 3,75-3,91 (m, 1H), 3,97 (s, 6H), 4,55 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,31-6,47 (m, 1H), 6,54-6,64 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,07-8,18 (m, 2H).

Стадія 3: Проміжна сполука 4



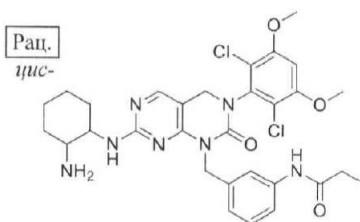
[0387] До розчину проміжної сполуки 3 (153 мг, 0,22 ммоль) в EtOH (10 мл) і води (5 мл) додавали порошок Fe (72,0 мг, 1,31 ммоль) і NH<sub>4</sub>Cl (70,0 мг, 1,31 ммоль). Суміш гріли при температурі зворотної конденсації протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. До залишку додавали воду і водний розчин екстрагували EtOAc (50 мл×3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки (96,7 мг), яку використовували без очищення. МС m/z: 672,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 4: Проміжна сполука 5



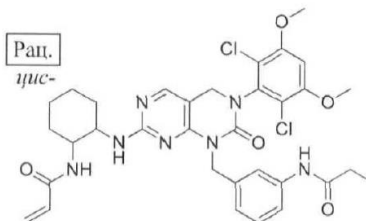
[0388] До розчину проміжної сполуки 4 (96,7 мг, 0,14 ммоль) в ДМФ (6 мл) додавали пропіонову кислоту (16,0 мг, 0,22 ммоль) і HATU (109,5 мг, 0,29 ммоль). Суміш охолоджували до 0 °C і додавали DIPEA (55,7 мг, 0,43 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Додавали воду і суміш екстрагували EtOAc (50 мл×3). Об'єднані органічні шари промивали водою, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (3% сумішшю MeOH/ДХМ) з отриманням титульної сполуки (98,0 мг). МС m/z: 728,5 (M+H)<sup>+</sup>

Стадія 5: Проміжна сполука 6

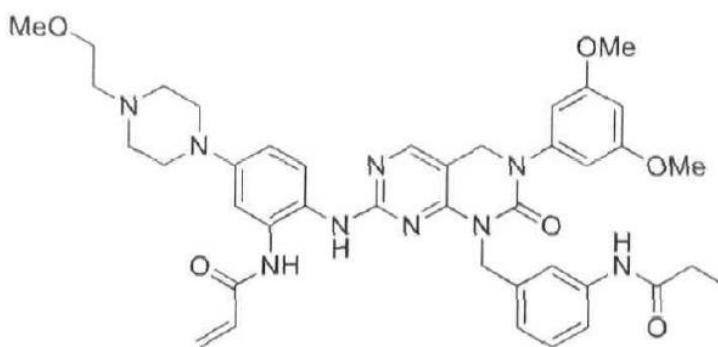


[0389] До розчину проміжної сполуки 5 (98,0 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали ТФК (2 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та додавали воду, отриману суміш екстрагували EtOAc (50 мл×3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки (88,3 мг), яку використовували без додаткового очищення. МС m/z: 628,4 (M+H)<sup>+</sup>

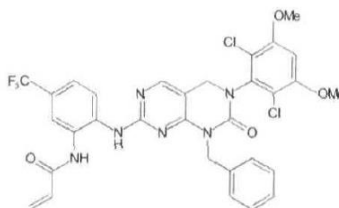
Стадія 6: I-8



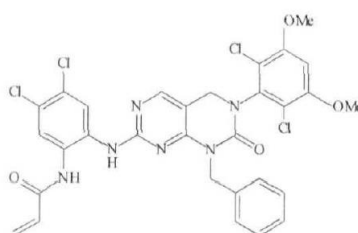
[0390] До охолодженого (0 °C) розчину проміжної сполуки 6 (88,3 мг, 0,14 ммоль) і DIPEA (36,1 мг, 0,28 ммоль) в 4 мл ТГФ додавали акрилоїлхлорид (15,3 мг, 0,17 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хв. Реакцію гасили насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і суміш екстрагували EtOAc (40 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (5% сумішшю MeOH/ДХМ) з отриманням титульної сполуки (55,9 мг). МС m/z: 682,3 (M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,07 (t, 3H), 1,22-1,83 (m, 8H), 2,28 (q, 2H), 3,96 (s, 6H), 4,13 (br, 1H), 4,51 (s, 2H), 5,04-5,14 (m, 2H), 5,55 (dd, 2,4 Гц, 1H), 5,74 (s, 1H), 6,05 (dd, 1H), 6,22-6,41 (m, 1H), 6,60 (шир, s, 1H), 6,91-7,05 (m, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 9,73 (s, 1H).

**Приклад 11: Синтез I-9**

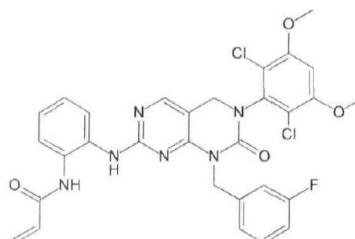
[0391] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 17 (нижче), із застосуванням 1-(2-метоксіетил)піперазину замість N-етилпіперидину на стадії 2 та із застосуванням проміжної сполуки, отриманої за допомогою способу, описаного для проміжної сполуки 6 у прикладі 2, яку окисляли із застосуванням МХПБК, як описано у прикладі 2. МС m/z: 750,3 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,97 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,40 (2H, d), 7,33 (2H, m), 7,16 (1H, t), 6,87 (2H, m), 6,57 (2H, s), 6,45 (1H, dd), 6,39 (1H, m), 5,75 (1H, dd), 5,13 (2H, s), 4,75 (2H, s), 3,77 (6H, s), 3,76 (1H, m), 3,43 (3H, s), 2,36 (2H, q), 1,62 (3H, t)

**Приклад 12: Синтез I-10**

[0392] Сполуку I-10 отримували, як описано у прикладі 5, із застосуванням трет-бутил(2-аміно-5-(трифторметил)феніл)карбамату замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1. МС m/z: 673,1 (M+H<sup>+</sup>).

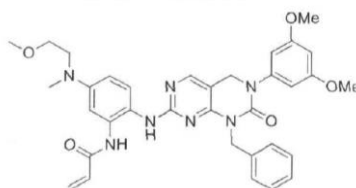
**Приклад 13: Синтез I-11**

[0393] Сполуку I-11 отримували, як описано у прикладі 5, із застосуванням 4,5-дихлорбензол-1,2-діаміну замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1. МС m/z: 673,1 (M+H<sup>+</sup>).

**Приклад 14: Синтез I-12**

[0394] Сполуку I-12 отримували, як описано у прикладі 5, із застосуванням (3-фторфеніл)метанаміну замість метиламіну на стадії 1. МС m/z: 623,3 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 15: Синтез I-13

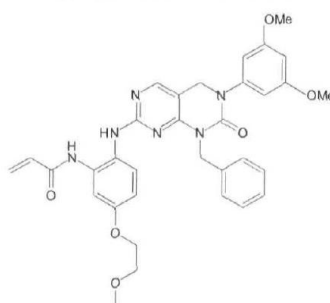


5

[0395] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 17 (нижче), із застосуванням 2-метокси-N-метилетанаміну замість N-етилпіперидину на стадії 2 та із застосуванням похідної проміжної сполуки 5 з прикладу 1 (отриманої із застосуванням бензиламіну замість метиламіну на стадії 5) замість проміжної сполуки 4 на стадії 4. МС m/z: 624,3 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,92 (1H, s), 7,29 (1H, d), 7,21 (6H, m), 6,78 (1H, dd), 6,55 (2H, s), 6,46 (1H, s), 6,41 (2H, m), 5,77 (1H, dd), 5,15 (2H, s), 4,51 (2H, s), 3,78 (6H, s), 3,60 (2H, t), 3,54 (2H, t), 3,06 (3H, t).

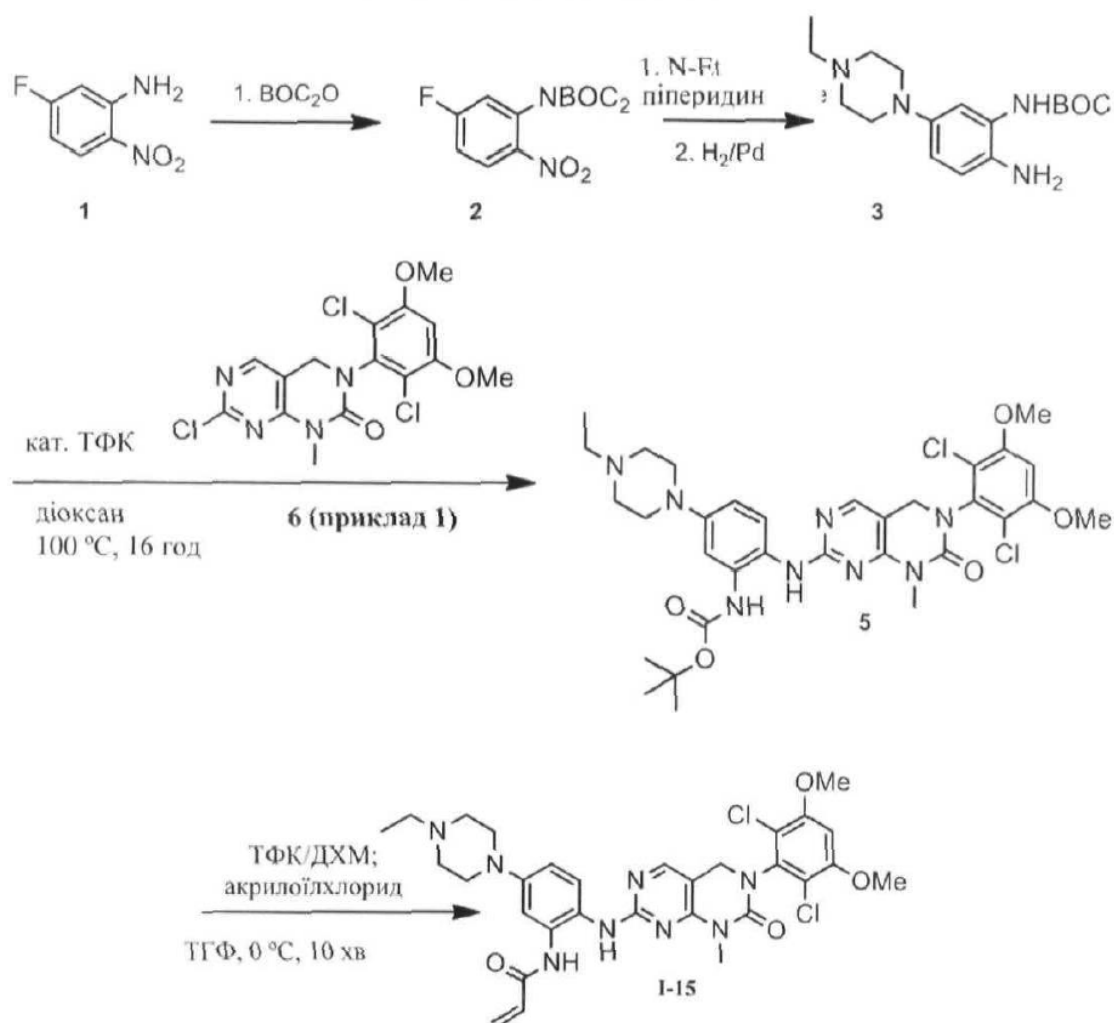
10

Приклад 16: Синтез I-14

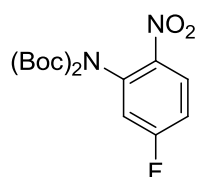


15

[0396] Сполуку I-14 отримували, як описано у прикладі 17, із застосуванням 2-метокси-1-етанолу замість N-етилпіперидину на стадії 2 та із застосуванням похідної проміжної сполуки 5 з прикладу 1 (отриманої із застосуванням бензиламіну замість метиламіну на стадії 5) замість проміжної сполуки 4 на стадії 4. МС m/z: 611,3 (M+H<sup>+</sup>).

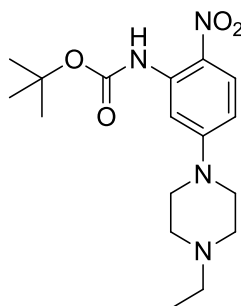
**Приклад 17: Синтез I-15**

5 Стадія 1: Проміжна сполука 2



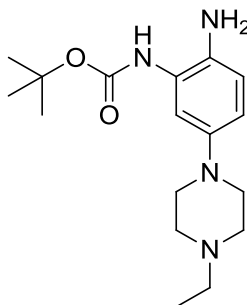
10 [0397] До розчину проміжної сполуки 1 (2,34 г, 15,0 ммоль) в ДМФ (50 мл) додавали  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (6,60 г, 30,3 ммоль) і ДМАП (600 мг, 4,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом ночі. Після видалення ДМФ при зниженому тиску продукт виділяли за допомогою хроматографії на силікагелі. МС  $m/z$ : 357,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Стадія 2



[0398] Проміжну сполуку 2 (300 мг, 0,84 ммоль) і N-етилпіперидин (0,30 мл, 2,19 ммоль) змішували в ДМФ (3,0 мл). Суміш гріли при 110 °С протягом 3,0 год. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі й очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з отриманням 330 мг титульної сполуки. МС m/z: 351,3 (M+H)<sup>+</sup>.

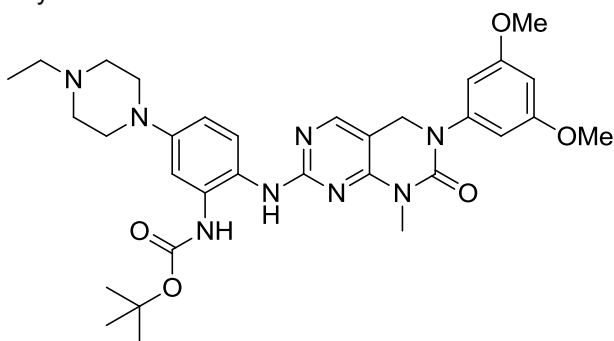
5 Стадія 3: Проміжна сполука 3



[0399] Продукт із стадії 2 розчиняли в MeOH (10 мл) і додавали 10 мас.% Pd/C (100 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері H<sub>2</sub> з балону протягом 4,5 год. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі з отриманням 275 мг титульної сполуки, яку використовували без очищення. МС m/z: 292,1 (M+H)<sup>+</sup>.

10

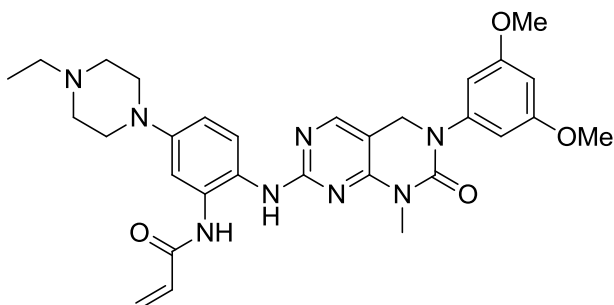
Стадія 4: Проміжна сполука 5



[0400] Проміжну сполуку 3 (200 мг, 0,68 ммоль), проміжну сполуку 6 (з прикладу 1) (150 мг, 0,37 ммоль) і ТФК (5,0 мкл) вносили в 1,4-діоксан (2,0 мл) і реакційну суміш гріли при 110 °С протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням 110 мг титульної сполуки. МС m/z: 619,8 (M+H)<sup>+</sup>.

15

Стадія 4: I-15

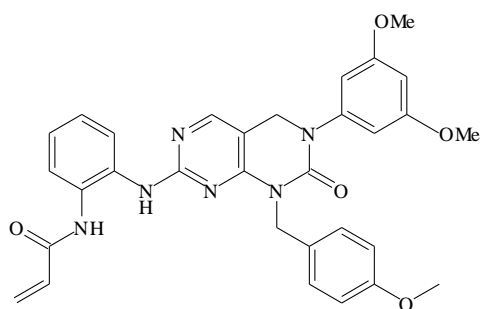


[0401] Проміжну сполуку 5 розчиняли в 20% суміші ТФК/ДХМ при кімнатній температурі та перемішували протягом 3,5 год. Реакційну суміш концентрували, отриманий залишок вносили в ДХМ й обробляли карбонатом на підкладці оксиду кремнію та суміш фільтрували. Фільтрат концентрували, а потім розчиняли в ТГФ (2,0 мл) й охолоджували до -10 °С, а потім додавали акрилоїлхлорид (7,0 мкл, 0,086 ммоль). Через 10 хв реакційну суміш концентрували й очищували за допомогою преп. ВЕРХ. МС m/z: 573,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 8,67 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,48 (1H, d), 6,67 (1H, dd), 6,40 (5H, m), 5,74 (1H, dd), 4,63 (2H, s), 3,77 (6H, s), 3,66 (4H, m), 3,41 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,14 (2H, m), 2,89 (2H, m), 1,39 (3H, t).

20

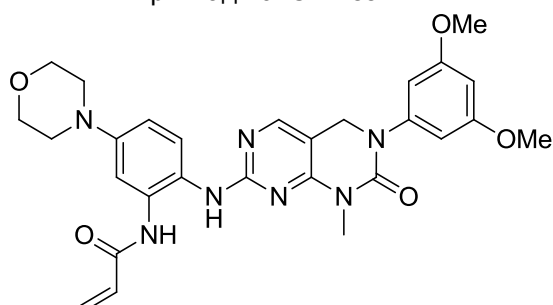
25

## Приклад 18: Синтез I-16



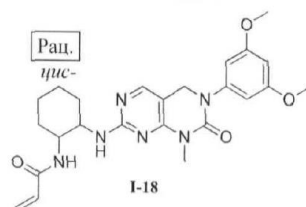
5 [0402] Сполуку I-16 отримували, як описано у прикладі 5, із застосуванням (4-метоксифеніл)метанаміну замість метиламіну з отриманням вихідної речовини. МС  $m/z$ : 635,4 ( $M+H^+$ ).

## Приклад 19: Синтез I-17



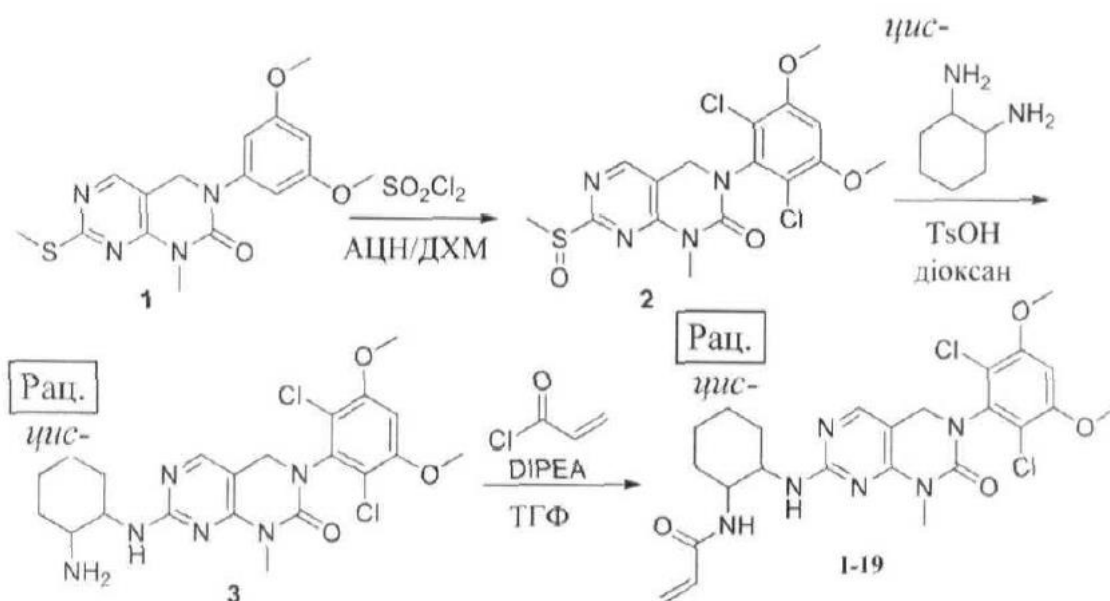
10 [0403] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 17, із застосуванням морфоліну замість N-етилпіперидину на стадії 2 і проміжної сполуки 5 з прикладу 1 замість проміжної сполуки 6 на стадії 4. МС  $m/z$ : 546,2 ( $M+H^+$ ).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$ : 7,87 (1H, s), 7,40 (1H, d), 7,25 (1H, s), 6,98 (1H, dd), 6,54 (2H, s), 6,46 (1H, m), 6,35 (1H, dd), 5,80 (1H, dd), 4,71 (2H, s), 3,84 (4H, t), 3,77 (6H, s), 3,38 (3H, s), 3,21 (4H, t).

## Приклад 20: Синтез I-18 (рацемічний)

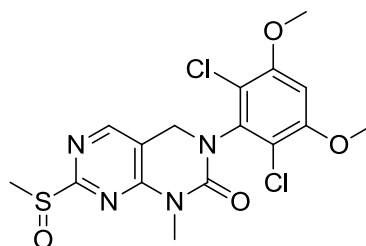


15 [0404] Сполуку I-18 отримували, як описано у прикладі 21, із застосуванням МХПБК замість  $SO_2Cl_2$  на стадії 1 (окиснення МХПБК описано у прикладі 2, стадія 7). МС  $m/z$ : 476,4 ( $M+H^+$ ).



**Приклад 21: Синтез I-19, (рацемічний)**

Стадія 1: Проміжна сполука 2

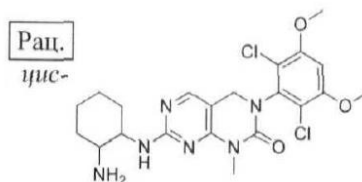


5

[0405] До льодяного розчину проміжної сполуки 1, отриманої, як описано у прикладі 2, із застосуванням метиламіну замість 3-нітробензиламіну на стадії 2 та при пропусканні стадії 6, (250 мг, 0,72 ммоль) в MeCN (2 мл) і ДХМ (4 мл) додавали сульфурилхлорид (0,12 мл, 1,44 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 15 хв. Реакцію гасили насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і водний шар екстрагували ДХМ (30 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (2% сумішшю MeOH/ДХМ) з отриманням 192 мг титульної сполуки. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,96 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 4,03 (s, 6H), 4,81 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 8,64 (s, 1H).

10

Стадія 2: Проміжна сполука 3

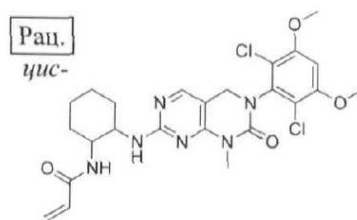


[0406] До розчину проміжної сполуки 2 (60,0 мг, 0,14 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали *cis*-циклогексан-1,2-діамін (47,7 мг, 0,42 ммоль) і ПТСК (12,0 мг, 0,07 ммоль). Реакційну суміш гріли при 105 °C протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали воду, отриману суміш екстрагували EtOAc (50 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (10% сумішшю MeOH/ДХМ) з отриманням 73,9 мг титульної сполуки. MS m/z: 481,3 (M+1)<sup>+</sup>

20

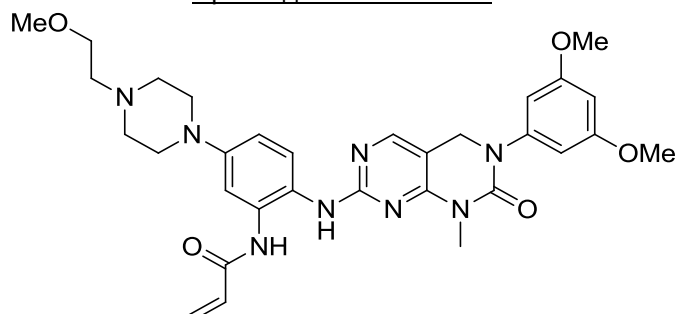
Стадія 3: I-19

25



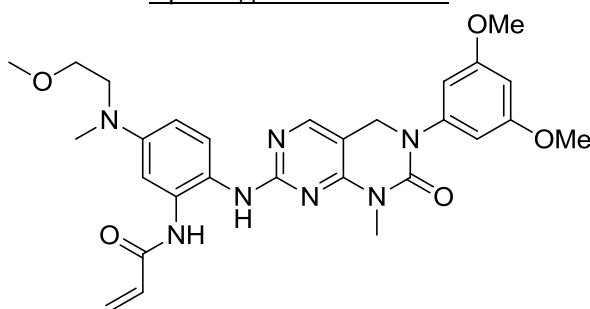
[0407] До льодяного розчину проміжної сполуки 3 (73,9 мг, 0,15 ммоль) і DIPEA (39,7 мг, 0,31 ммоль) в ТГФ (3 мл) додавали акрилоїлхлорид (16,7 мг, 0,18 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 10 хв. Реакцію гасили насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і суміш екстрагували EtOAc (30 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (5% сумішшю MeOH/ДХМ) з отриманням 40,7 мг титульної сполуки. МС m/z: 535,3 (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,35-1,84 (m, 8H), 3,96 (s, 6H), 4,11-4,29 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 5,50-5,75 (m, 1H), 5,99-6,25 (m, 1H), 6,23-6,47 (m, 1H), 6,52-6,86 (m, 1H), 6,97-7,18 (m, 1H), 7,66-7,90 (m, 1H), 7,96-8,14 (m, 1H).

#### Приклад 22: Синтез I-20



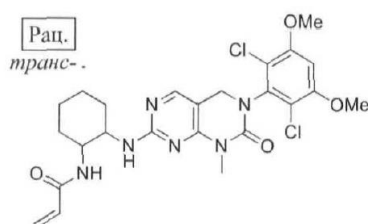
[0408] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 17, із застосуванням 1-(2-метоксietил)піперазину замість N-етилпіперидину на стадії 2 та проміжної сполуки 5 (з прикладу 1) замість проміжної сполуки 6 на стадії 4. МС m/z: 603,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ: 7,94 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,00 (1H, dd), 6,54 (2H, s), 6,44 (2H, m), 6,39 (1H, m), 5,80 (1H, dd), 4,71 (2H, s), 3,79 (6H, s), 3,44 (5H, m), 3,31 (3H, s).

#### Приклад 23: Синтез I-21



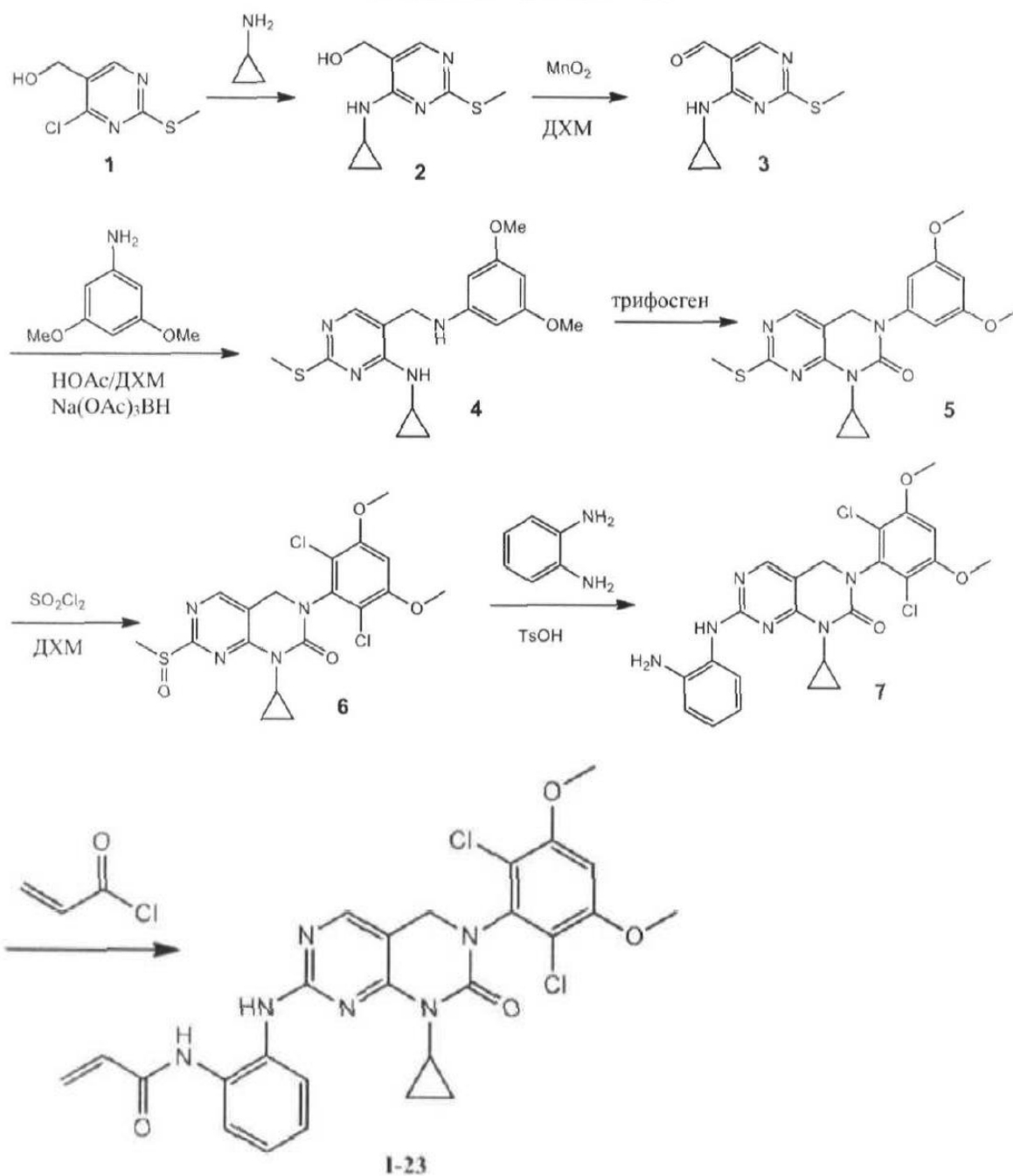
[0409] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 17, із застосуванням 2-метокси-N-метилетанаміну замість N-етилпіперидину на стадії 2 та проміжної сполуки 5 (з прикладу 1) замість проміжної сполуки 6 на стадії 4. МС m/z: 548,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ: 7,86 (1H, s), 7,39 (1H, d), 7,15 (1H, s), 6,85 (1H, dd), 6,53 (2H, m), 6,46 (1H, m), 6,35 (1H, m), 5,79 (1H, dd), 4,70 (2H, s), 3,77 (6H, s), 3,59 (2H, s), 3,38 (3H, s), 3,06 (3H, s).

#### Приклад 24: Синтез I-22 (рацемічний)



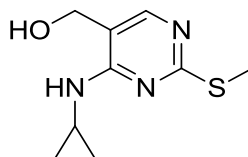
[0410] Сполуку I-22 отримували, як описано у прикладі 21, із застосуванням транс-циклогексан-1,2-діаміну замість цис-циклогексан-1,2-діаміну на стадії 2. МС m/z: 535,3 (M+H<sup>+</sup>).

### Приклад 25: Синтез I-23



5

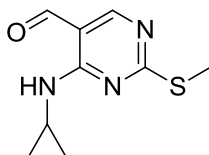
Стадія 1: Проміжна сполука 2



10

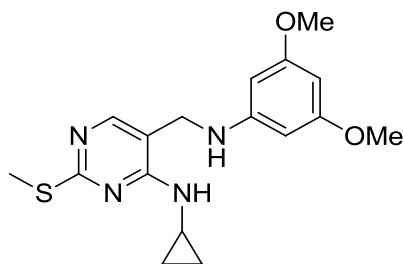
[0411] Розчин проміжної сполуки **1** (750 мг, 3,93 ммоль) в циклопропанаміні (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого розчин концентрували, розтирали з EtOAc і фільтрували з отриманням 700 мг титульної сполуки. МС m/z: 212,1 (M+H)<sup>+</sup>

## Стадія 2: Проміжна сполука 3



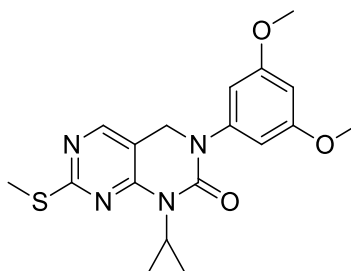
- [0412] До розчину проміжної сполуки 2 (700 мг, 3,32 ммоль) в ДХМ (30 мл) додавали оксид марганцю (2,30 г, 26,4 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали ДХМ, фільтрат концентрували з отриманням 550 мг титульної сполуки. МС m/z: 210,2 (M+H)<sup>+</sup>

## Стадія 3: Проміжна сполука 4



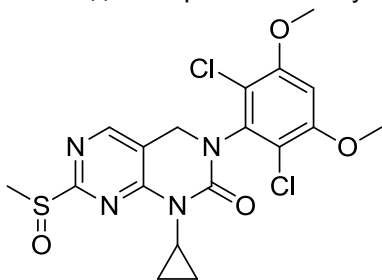
- [0413] До розчину проміжної сполуки 3 (550 мг, 2,63 ммоль) в ДХМ (20 мл) додавали 3,5-диметоксіанілін (480 мг, 3,14 ммоль) і оцтову кислоту (0,13 г, 2,17 ммоль) в атмосфері азоту. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв, а потім двома порціями додавали NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,55 г × 2, 5,19 ммоль) з інтервалом 15 хв. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 год, після чого реакцію гасили 1 М NaOH і суміш перемішували протягом 15 хв. Водний шар екстрагували ДХМ (50 мл × 3) і об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт піддавали флеш-хроматографії на силікагелі (10% сумішшю EtOAc в ДХМ) з отриманням 0,83 г титульної сполуки. МС m/z: 347,2 (M+H)<sup>+</sup>

## Стадія 4: Проміжна сполука 5



- [0414] До розчину проміжної сполуки 4 (830 мг, 2,41 ммоль) в ТГФ (20 мл) додавали трифосген (890 мг, 3,57 ммоль), а потім додавали триетиламін (1,20 г, 11,9 ммоль) в атмосфері азоту. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год, а потім при температурі зворотної конденсації протягом 3 год. Реакцію гасили 1:1 сумішшю насиченого водного розчину NaHCO<sub>3</sub> і H<sub>2</sub>O (20 мл) і суміш екстрагували EtOAc (60 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт промивали гексаном з отриманням 500 мг титульної сполуки. МС m/z: 373,3 (M+H)<sup>+</sup>

## Стадія 5: Проміжна сполука 6

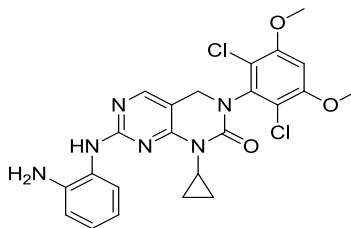


- [0415] До льодяного розчину проміжної сполуки 5 (150 мг, 0,40 ммоль) в MeCN (6 мл) і ДХМ (12 мл) додавали сульфурилхлорид (108 мг, 0,80 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хв. Реакцію гасили насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і водну фазу

екстрагували ДХМ (50 мл×3). Об'єднані органічні шари сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищували за допомогою преп. ТШХ (5% сумішшю MeOH в ДХМ) з отриманням 60 мг титульної сполуки. МС  $m/z$ : 457,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  0,62-0,70 (m, 2H), 1,09-1,00 (m, 2H), 2,73-2,83 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 4,60-4,69 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 8,62 (s, 1H)

5

Стадія 6: Проміжна сполука 7

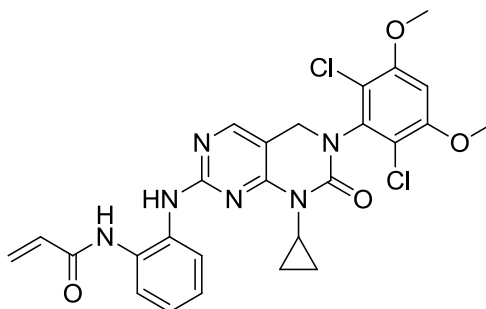


[0416] До розчину проміжної сполуки 6 (60 мг, 0,13 ммоль) в діоксані (10 мл) додавали бензол-1,2-діамін (43 мг, 0,39 ммоль) і каталітичну кількість ПТСК (2 мг). Отриману суміш гріли при температурі зворотньої конденсації протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили EtOAc, промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Неочищений продукт очищували за допомогою преп. ТШХ (2% сумішшю MeOH в ДХМ) з отриманням 30 мг титульної сполуки. МС  $m/z$ : 501,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  0,62 (d, 2H), 0,95 (d, 2H), 2,60 (dd, 1H), 3,95 (s, 6H), 4,39 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 6,47-6,63 (m, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,82-6,86 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 8,39 (s, 1H).

10

15

Стадія 7: I-23

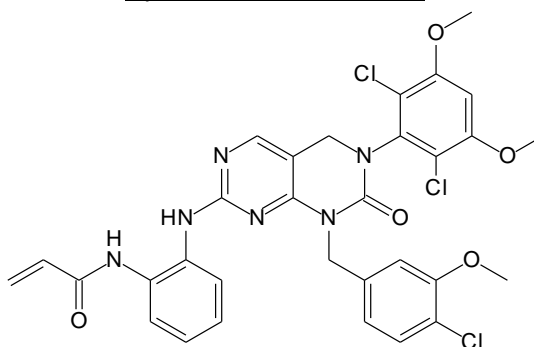


[0417] До розчину проміжної сполуки 7 (30 мг, 0,06 ммоль) в ТГФ (10 мл) додавали DIPEA (15 мг, 0,12 ммоль) і суміш охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$ . До реакційної суміші додавали акрилоїлхлорид (6,5 мг, 0,07 ммоль). Реакційну суміш перемішували при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 10 хв, після чого реакцію гасили насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , суміш екстрагували EtOAc і концентрували. Неочищений продукт очищували за допомогою преп. ТШХ (3~4% сумішшю MeOH в ДХМ) з отриманням 20 мг титульної сполуки. МС  $m/z$ : 555,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  0,55-0,67 (m, 2H), 0,96 (q, 2H), 2,61-2,64 (m, 1H), 3,95 (s, 6H), 4,41 (s, 2H), 5,78 (dd, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,17-7,24 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,83 (s, 1H).

20

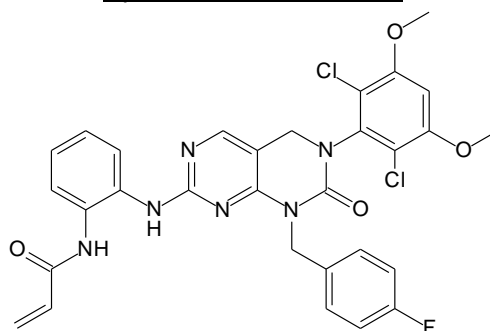
25

#### Приклад 26: Синтез I-24



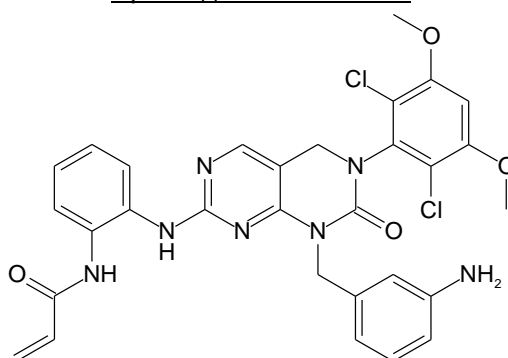
30

[0418] Сполуку I-24 отримували, як описано у прикладі 25, із застосуванням (4-хлор-3-метоксифеніл)метанаміну замість циклопропанаміну на стадії 2. МС  $m/z$ : 669,4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Приклад 27: Синтез I-25

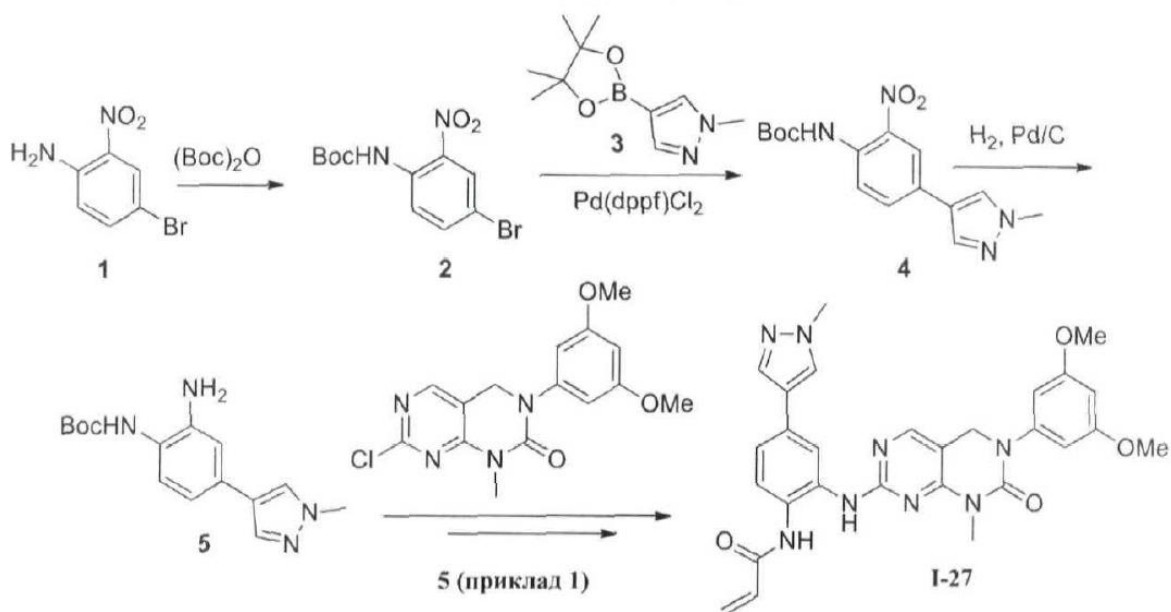
[0419] Сполуку I-25 отримували, як описано у прикладі 25, із застосуванням (4-фторфеніл)метанаміну замість циклопропанаміну на стадії 2. МС m/z: 623,3 (M+H<sup>+</sup>).

5

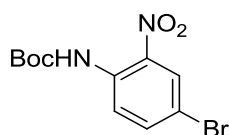
Приклад 28: Синтез I-26

[0420] Сполуку I-26 отримували, як описано на різних стадіях прикладу 3, але у наступному порядку: стадія 1, стадія 6, стадія 3. МС m/z: 620,4 (M+H<sup>+</sup>).

10

Приклад 29: Синтез I-27

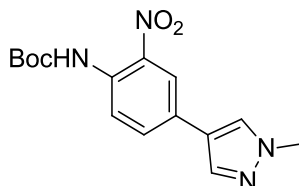
Стадія 1: Проміжна сполука 2



[0421] До розчину проміжної сполуки 1 (466 мг, 2,15 ммоль) в ДМФ (6,0 мл) додавали  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (515 мг, 2,36 ммоль) і ДМАП (20 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. ДМФ видаляли при зниженому тиску і продукт очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням 480 мг титульної сполуки. МС  $m/z$ : 317,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

5

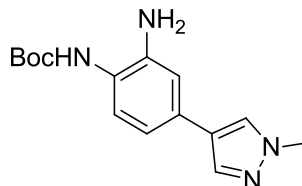
Стадія 2 Проміжна сполука 4



[0422] Проміжну сполуку 2 (90 мг, 0,28 ммоль), проміжну сполуку 3 (120 мг, 0,58 ммоль) і  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (22,0 мг, 0,03 ммоль) об'єднували в 1,4-діоксані (5 мл) і 2 М водному розчині  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1,2 мл). Суміш гріли при 110 °C протягом 30 хв. Реакційну суміш розводили EtOAc, промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок піддавали флеш-хроматографії на силікагелі з отриманням 47 мг титульної сполуки. МС  $m/z$ : 319,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

10

Стадія 3 Проміжна сполука 4

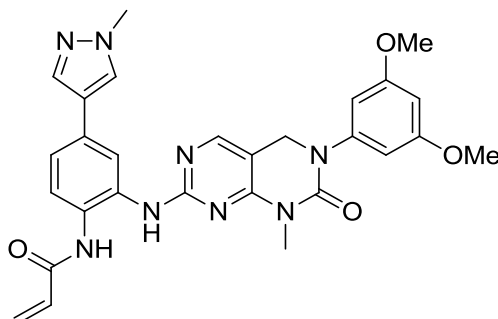


15

[0423] Проміжну сполуку 4 (47,0 мг, 0,15 ммоль) розчиняли в MeOH (5 мл), до якого додавали 10 мас.%  $\text{Pd/C}$  (20 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері  $\text{H}_2$  з балону протягом 3,5 год. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки (кількісний вихід), яку використовували безпосередньо. МС  $m/z$ : 288,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

20

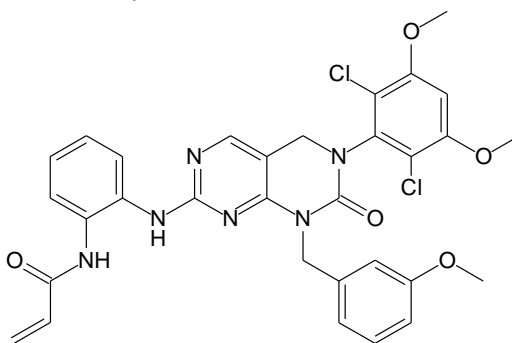
I-27



[0424] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 5, із застосуванням спільної проміжної сполуки 5 з прикладу 1. МС  $m/z$ : 541,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ : 7,92 (1H, s), 7,31 (2H, m), 7,18 (2H, m), 6,92 (1H, m), 6,86 (1H, s), 6,53 (2H, m), 6,46 (1H, dd), 5,44 (1H, dd), 5,01 (2H, s), 4,89 (6H, s), 4,64 (1H, m), 4,57 (1H, s), 3,93 (3H, s), 3,87 (2H, m), 3,29 (1H, m).

25

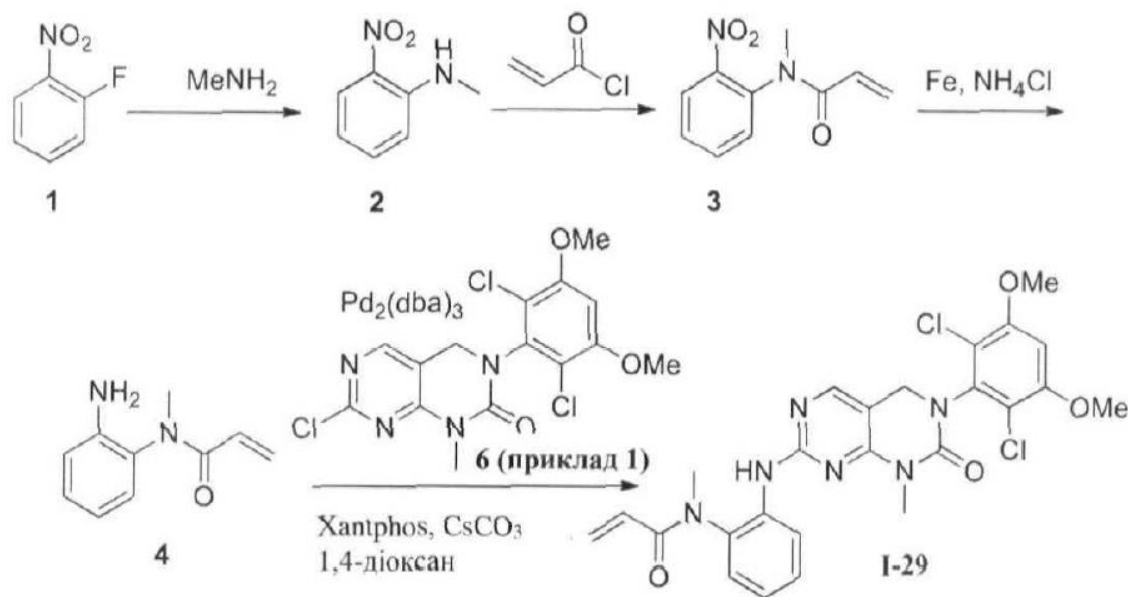
Приклад 30: Синтез I-28



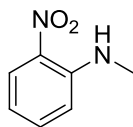
[0425] Сполуку I-28 отримували, як описано у прикладі 5. Вихідну речовину отримували із застосуванням (3-метоксифеніл)метанаміну замість метиламіну. МС  $m/z$ : 654,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

30

## Приклад 31: Синтез I-29

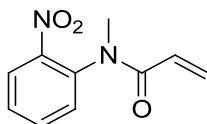


5 Стадія 1: Проміжна сполука 2



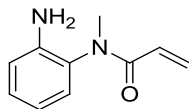
[0426] Розчин проміжної сполуки 1 (3,0 г, 21,3 ммоль) в метанаміні (етанольний розчин, 30 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год, після чого леткі речовини випарювали при зниженому тиску. До залишку додавали водний розчин  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл) і суміш екстрагували  $\text{EtOAc}$  (30 мл x 3). Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували з отриманням 3,53 г титульної сполуки.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3,03 (d, 3H), 6,63-6,67 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,99 (шир, s, 1H), 8,17 (dd, 1H).

Стадія 2: Проміжна сполука 3



[0427] До розчину проміжної сполуки 3 (500 мг, 3,29 ммоль) і DIPEA (900 мг, 7,0 ммоль) в ДМФ (5 мл) додавали акрилоїлхлорид (1,92 г, 21,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 год. Суміш розподіляли між  $\text{EtOAc}$  і водою. Органічний шар відділяли, промивали водою та сольовим розчином і сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , неочищений продукт піддавали флеш-хроматографії на силікагелі (елюючи 6% сумішшю  $\text{MeOH}$  в ДХМ) з отриманням 583 мг титульної сполуки. МС  $m/z$ : 207,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3,32 (s, 3H), 5,53 (d, 1H), 5,82-5,89 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,67-7,71 (m, 1H), 8,01 (d, 1H).

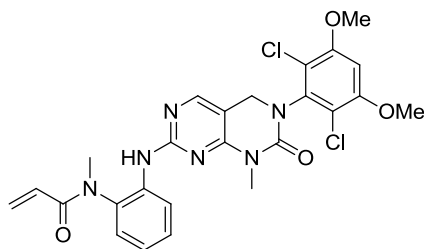
Стадія 3: Проміжна сполука 4



[0428] Суміш проміжної сполуки 3 (200 мг, 0,97 ммоль) і Fe (272 мг, 4,85 ммоль) у водному розчині  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 мл) і  $\text{EtOH}$  (6 мл) перемішували при 80 °C протягом 1 год. Тверді речовини видаляли за допомогою фільтрування та фільтрат концентрували. Залишок розводили водою й екстрагували  $\text{EtOAc}$  (20 мл x 3), органічний шар промивали сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюючи 5% сумішшю  $\text{MeOH}$  в ДХМ) з отриманням 105 мг титульної сполуки. МС  $m/z$ : 177,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3,26 (s, 3H), 3,76 (br, 2H), 5,52 (dd, 1H), 6,07 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,74-6,80 (m, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,26 (s, 1H).

Стадія 4: I-29

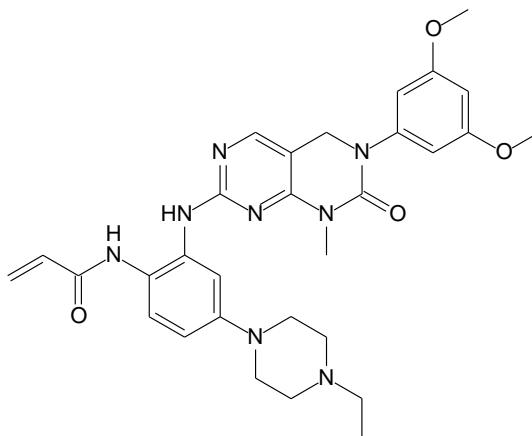




[0429] Суміш проміжної сполуки 6 з прикладу 1 (100 мг, 0,24 ммоль), проміжної сполуки 4 (44 мг, 0,24 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (162 мг, 0,48 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (21,4 мг, 0,038 ммоль) і Xantphos (43,0 мг, 0,076 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) перемішували при 95 °С в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом 5 год.

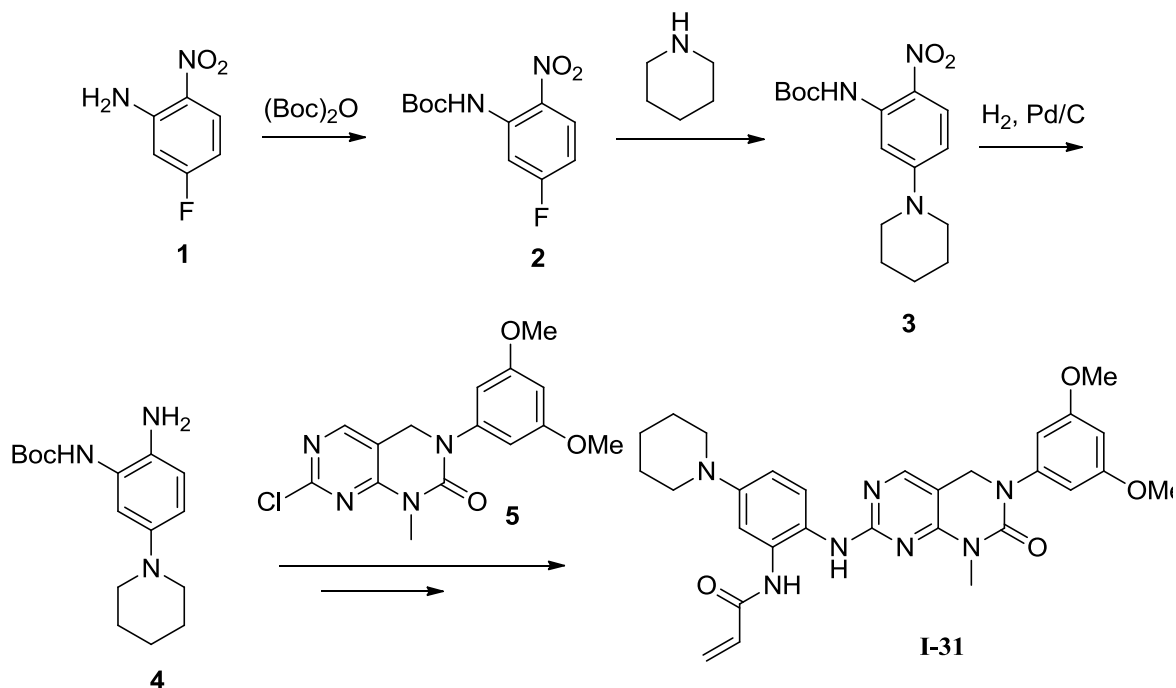
- 5 Леткі речовини випарювали при зниженому тиску. Залишок розподіляли між EtOAc і водою й органічний шар промивали сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт піддавали флеш-хроматографії на силікагелі (елюючи 50% сумішшю EtOAc в гексані) з отриманням 29,8 мг титульної сполуки. МС  $m/z$ : 543,3 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  3,15 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 4,00 (s, 6H), 4,52 (s, 2H), 5,34-5,57 (m, 1H), 5,88-6,16 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,34-7,43 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,76 (s, 1H).

#### Приклад 32: Синтез I-30

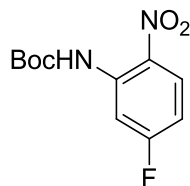


- 15 [0430] Сполуку I-30 отримували, як описано у прикладі 17, із застосуванням проміжної сполуки 5 (з прикладу 1) замість проміжної сполуки 6. МС  $m/z$ : 573,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### Приклад 33: Синтез I-31

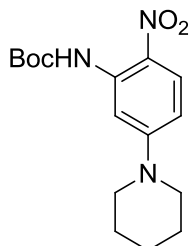


## Стадія 1: Проміжна сполука 2



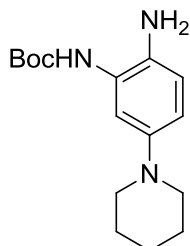
5 [0431] До розчину проміжної сполуки 1 (2,34 г, 15,0 ммоль) в ДМФ (50 мл) додавали  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (6,60 г, 30,3 ммоль) і ДМАП (600 мг, 4,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. ДМФ видаляли при зниженому тиску і титильну сполуку виділяли за допомогою хроматографії на силікагелі. МС  $m/z$ : 257,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Стадія 2: Проміжна сполука 3



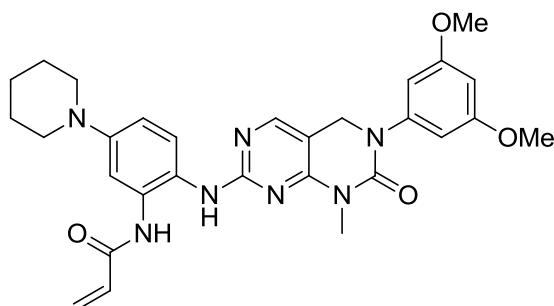
10 [0432] Проміжну сполуку 2 (660 мг, 2,57 ммоль) і піперидин (0,65 мл, 6,60 ммоль) об'єднували в ДМФ (6,0 мл). Реакційну суміш гріли при 110 °C протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі й очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з отриманням 660 мг титильної сполуки. МС  $m/z$ : 322,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Стадія 3: Проміжна сполука 4

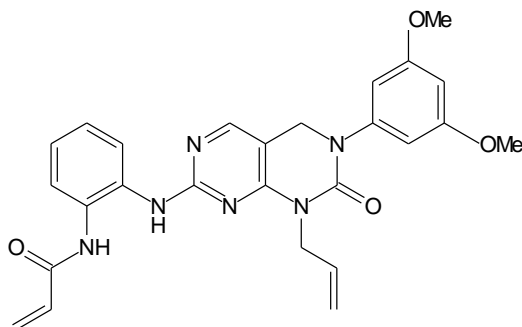


15 [0433] Проміжну сполуку 3 (660 мг, 2,06 ммоль) розчиняли в MeOH (10 мл), до якої додавали 10 мас.% Pd/C (100 мг). Реакційну суміш перемішували в атмосфері  $\text{H}_2$  з балону протягом 4,5 год. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (кільк.) використовували без очищення безпосередньо на наступній стадії. МС  $m/z$ : 292,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

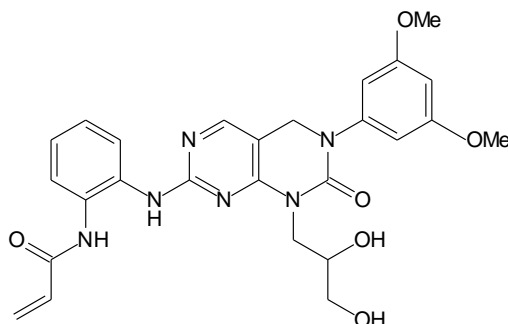
20 I-31



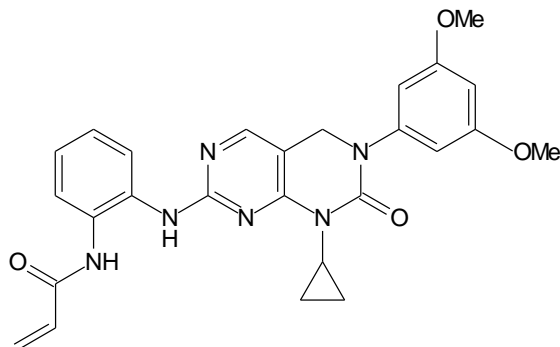
25 [0434] Титильну сполуку отримували з проміжної сполуки 4 і проміжної сполуки 5 (з прикладу 1) із застосуванням способу, описаного у прикладі 5. МС  $m/z$ : 544,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 8,65 (1H, s), 8,24 (1H, s), 7,71 (1H, m), 7,44 (1H, m), 6,41 (5H, m), 5,79 (1H, dd), 4,65 (2H, s), 3,77 (6H, s), 3,39 (4H, m), 3,34 (3H, s), 2,00 (4H, m), 1,67 (2H, m).

Приклад 34: Синтез I-32

[0435] Сполуку I-32 отримували, як описано у прикладі 25, із застосуванням аліаміну замість циклопропанаміну на стадії 1 і МХПБК замість  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  на стадії 5 (окиснення МХПБК описано у прикладі 2, стадія 7). МС  $m/z$ : 487,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Приклад 35: Синтез I-33

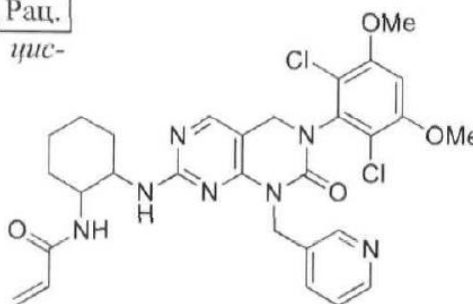
[0436] Сполуку I-33 отримували, як описано у прикладі 25, із застосуванням 3-амінопропан-1,2-діолу замість циклопропанаміну на стадії 1 і МХПБК замість  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  на стадії 5 (окиснення МХПБК описано у прикладі 2, стадія 7). МС  $m/z$ : 521,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Приклад 36: Синтез I-34

[0437] Сполуку I-34 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням циклопропанаміну замість метиламіну на стадії 5. МС  $m/z$ : 487,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

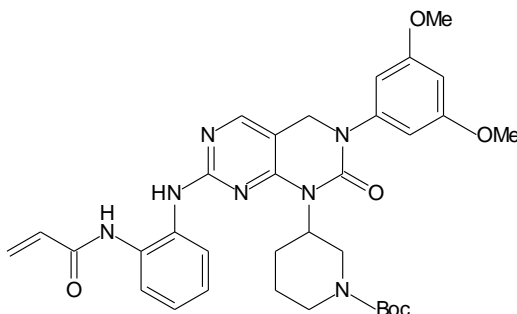
Приклад 37: Синтез I-35 (рацемічний)

Рац.  
цис-



[0438] Сполуку I-35 отримували, як описано у прикладі 21. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 2, із застосуванням піридин-3-ілметанаміну замість 3-нітробензиламіну на стадії 2. МС  $m/z$ : 612,3 ( $M+H^+$ ).

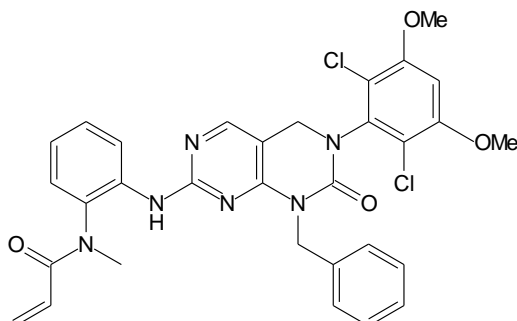
Приклад 38: Синтез I-36



5

[0439] Сполуку I-36 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 2, із застосуванням трет-бутил-3-амінопіридин-1-карбоксилату замість 3-нітробензиламіну на стадії 2 та при пропущенні стадії 6. МС  $m/z$ : 630,3 ( $M+H^+$ ).

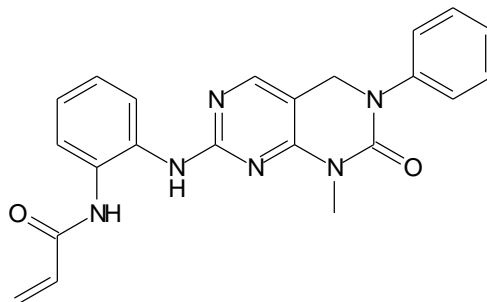
Приклад 39: Синтез I-37



10

[0440] Сполуку I-37 отримували, як описано у прикладі 5, із застосуванням трет-бутил(2-амінофеніл)(метил)карбамату замість 1,2-бензолдіаміну на стадії 1. Перед стадією 2 проводили стадію знімання Boc-захисту (як описано у прикладі 3, стадія 5). МС  $m/z$ : 619,4 ( $M+H^+$ ).

Приклад 40: Синтез I-38

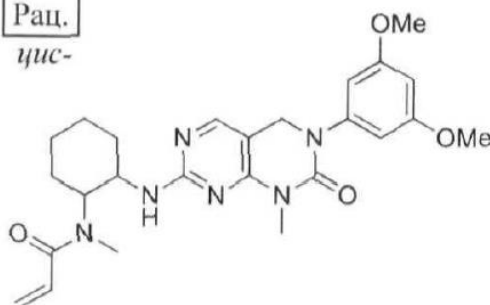


15

[0441] Сполуку I-38 отримували, як описано у прикладі 53, із застосуванням аніліну замість циклопропанаміну на стадії 1. МС  $m/z$ : 401,3 ( $M+H^+$ ).

Приклад 41: Синтез I-39 (рацемічний)

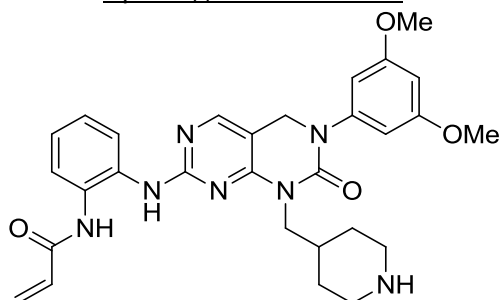
Рац.  
цис-



20

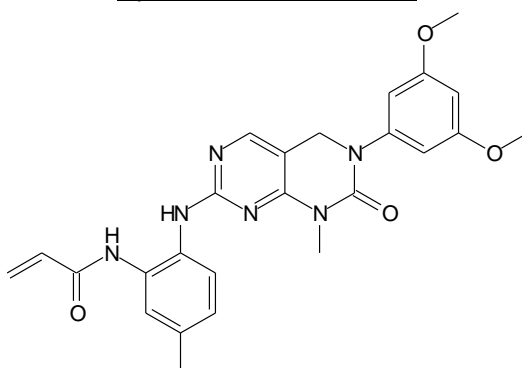
[0442] Сполуку I-39 отримували, як описано у прикладі 21, із застосуванням МХПБК замість  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  на стадії 1 (окиснення МХПБК описано у прикладі 2, стадія 7) і трет-бутил(цис-2-аміноциклогексил)(метил)карбамату замість цис-циклогексан-1,2-діаміну на стадії 2. Перед стадією 3 проводили стадію знімання ВОС-захисту (як описано у прикладі 3, стадія 5). МС  $m/z$ : 481,5 ( $M+H^+$ ).

Приклад 42: Синтез I-40



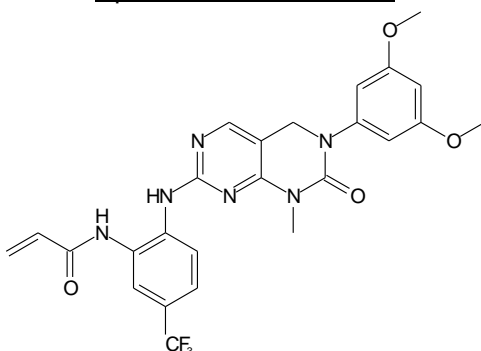
[0443] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 2, із застосуванням трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилату замість 3-нітробензиламіну на стадії 2 та при пропущенні стадії 6. Кінцеве зняття ВОС-захисту проводили, як описано у прикладі 3, стадія 5. МС  $m/z$ : 544,3 ( $M+H^+$ ).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ : 8,02 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,36 (2H, m), 6,53 (2H, s), 6,46 (1H, m), 6,36 (1H, dd), 5,80 (1H, dd), 4,73 (2H, s), 3,82 (2H, d), 3,77 (6H, s), 3,30 (2H, s), 2,81 (2H, t), 1,92 (1H, m), 1,68 (2H, m), 1,30 (2H, q).

Приклад 43: Синтез I-41

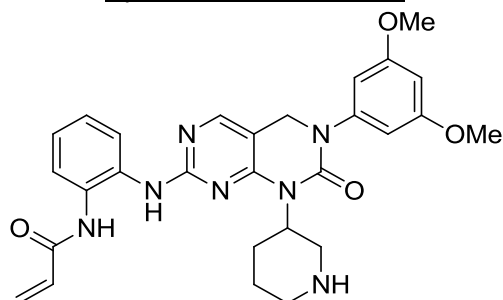


[0444] Сполуку I-41 отримували, як описано у прикладі 7, із застосуванням трет-бутил(2-аміно-5-метилфеніл)карбамату замість 1,2-бензолдіаміну на стадії 1. Перед стадією 2 проводили стадію знімання ВОС-захисту (як описано у прикладі 3, стадія 5). МС  $m/z$ : 475,4 ( $M+H^+$ ).

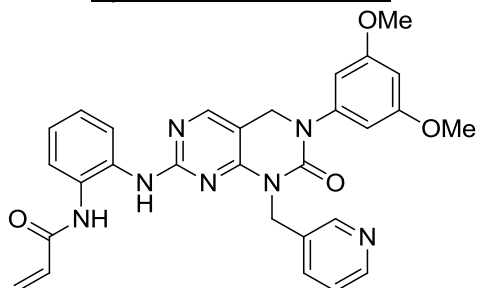
Приклад 44: Синтез I-42



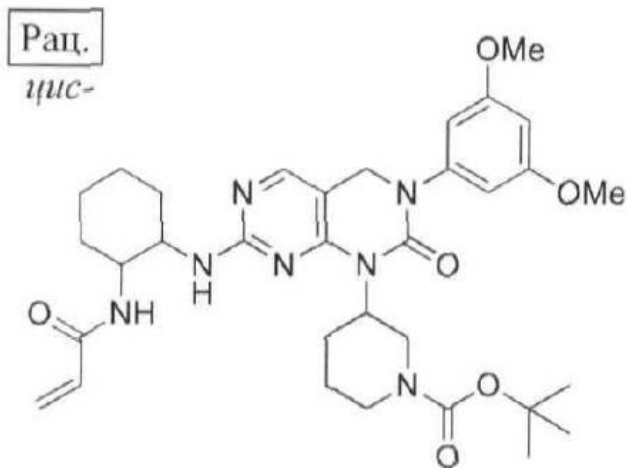
[0445] Сполуку I-42 отримували, як описано у прикладі 7, із застосуванням трет-бутил(2-аміно-5-трифторметилфеніл)карбамату замість 1,2-бензолдіаміну на стадії 1. Перед стадією 2 проводили стадію знімання ВОС-захисту (як описано у прикладі 3, стадія 5). МС  $m/z$ : 529,4 ( $M+H^+$ ).

Приклад 45: Синтез I-43

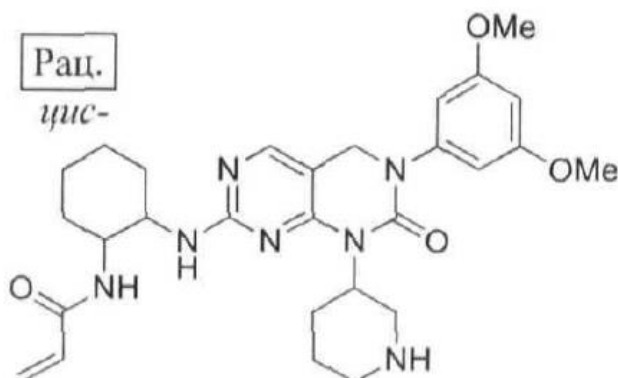
[0446] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 2, із застосуванням трет-бутил-3-амінопіперидин-1-карбоксилату замість 3-нітробензиламіну на стадії 2 та при пропущенні стадії 6. Кінцеве зняття ВОС-захисту проводили, як описано у прикладі 3, стадія 5. МС  $m/z$ : 530,2 ( $M+H^+$ ).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ : 7,87 (1H, s), 7,68 (1H, m), 7,43 (1H, m), 7,24 (1H, m), 7,18 (2H, m), 6,32 (4H, m), 5,68 (1H, dd), 4,85 (1H, m), 4,52 (2H, s), 4,13 (1H, m), 3,70 (6H, s), 3,30 (3H, m), 2,39 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,88 (2H, m).

Приклад 46: Синтез I-44

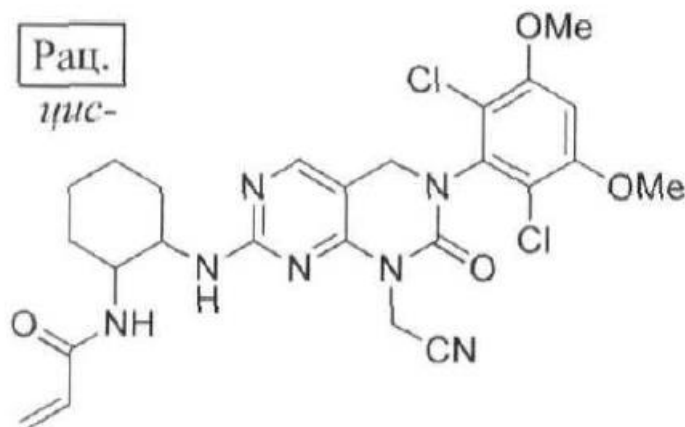
[0447] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 5. Проміжну сполуку 1 отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням піридин-3-ілметанаміну замість метиламіну на стадії 5. МС  $m/z$ : 538,3 ( $M+H^+$ ).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$ : 8,62 (2H, m), 8,23 (1H, d), 8,05 (1H, s), 7,78 (1H, m), 7,65 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,31 (2H, m), 6,55 (2H, s), 6,46 (1H, s), 6,36 (2H, m), 5,77 (1H, dd), 5,22 (2H, dd), 4,75 (2H, s), 3,77 (6H, s).

Приклад 47: Синтез I-45 (рацемічний)

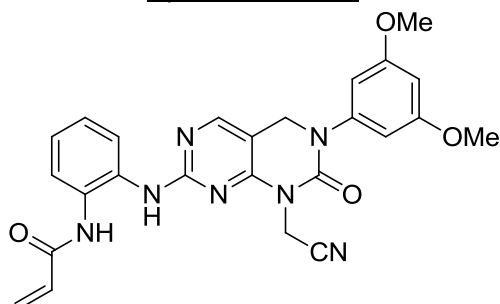
[0448] Сполуку I-45 отримували, як описано у прикладі 10. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 2, із застосуванням трет-бутил-3-амінопіперидин-1-карбоксилату замість 3-нітробензиламіну на стадії 2 та при пропущенні стадії 6. МС  $m/z$ : 636,3 ( $M+H^+$ ).

**Приклад 48: I-46 (рацемічний)**

[0449] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 21, із застосуванням МХПБК замість  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  на стадії 1 (окиснення МХПБК описано у прикладі 2, стадія 7). Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 2, із застосуванням трет-бутил-3-амінопіперидин-1-карбоксилату замість 3-нітробензиламіну на стадії 2 та при пропущенні стадії 6. Кінцеве зняття ВОО-захисту проводили, як описано у прикладі 3, стадія 5. МС  $m/z$ : 536,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ : 7,98 (1H, s), 6,51 (2H, s), 6,46 (1H, s), 6,17 (2H, m), 5,62 (1H, dd), 5,03 (1H, m), 4,62 (2H, m), 4,28 (1H, m), 3,93 (1H, m), 3,77 (6H, s), 3,40 (2H, m), 2,94 (1H, m), 2,59 (1H, m), 2,10 (2H, m), 1,96 (2H, m), 1,77 (6H, m), 1,54 (2H, m).

**Приклад 49: I-47, (рацемічний)**

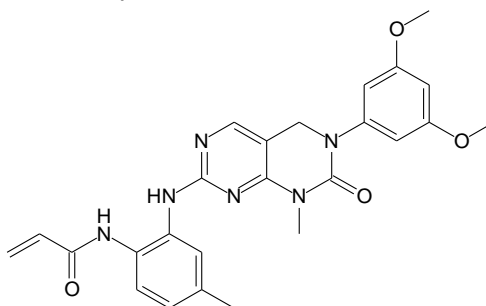
[0450] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 21. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 2, із застосуванням 2-аміноацетонітрилу замість 3-нітробензиламіну на стадії 2. МС  $m/z$ : 560,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ : 8,07 (1H, s), 6,92 (1H, s), 6,33 (1H, m), 6,18 (1H, dd), 5,63 (1H, dd), 5,01 (2H, s), 4,61 (2H, s), 4,48 (2H, m), 3,97 (6H, s), 1,79 (6H, m), 1,55 (2H, m).

**Приклад 50: I-48,**

[0451] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 4. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 2, із застосуванням 2-аміноацетонітрилу замість 3-нітробензиламіну на стадії 2 та при пропущенні стадії 6. МС  $m/z$ : 486,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ : 8,06 (1H,

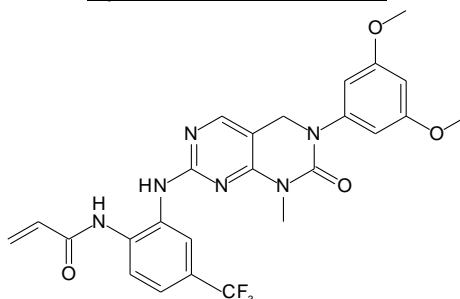
s), 7,76 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,32 (2H, m), 6,56 (2H, s), 6,47 (3H, m), 5,79 (1H, dd), 4,7 (2H, s), 4,72 (2H, s), 3,77 (6H, s).

Приклад 51: Синтез I-49



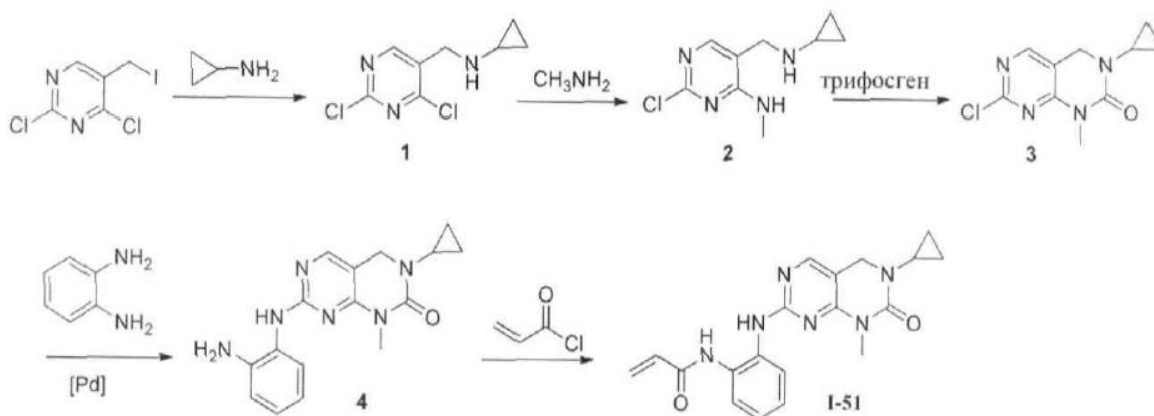
5 [0452] Сполуку I-49 отримували, як описано у прикладі 7, із застосуванням трет-бутил(2-аміно-5-метилфеніл)карбамату замість 1,2-бензолдіаміну на стадії 1. Перед стадією 2 проводили стадію знімання ВОС-захисту (як описано у прикладі 3, стадія 5). МС m/z: 475,4 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 52: Синтез I-50

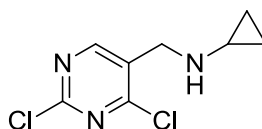


10 [0453] Сполуку I-50 отримували, як описано у прикладі 7, із застосуванням трет-бутил(2-аміно-5-трифторметилфеніл)карбамату замість 1,2-бензолдіаміну на стадії 1. Перед стадією 2 проводили стадію знімання ВОС-захисту (як описано у прикладі 3, стадія 5). МС m/z: 529,4 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 53: I-51



Стадія 1: Проміжна сполука 1

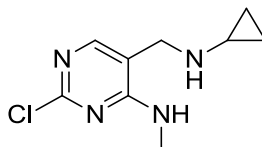


20 [0454] До розчину 2,4-дихлор-5-(йодметил)піримідин (1,70 г, 5,88 ммоль) в MeCN (5 мл) і толуолі (15 мл) додавали водний розчин NaOH (1,5 мл, 5,88 ммоль), циклопропанамін (580 мг, 5,88 ммоль) в суміші MeCN (6 мл)/толуол (6 мл). Суміш перемішували при 0 °C протягом 4 год. Суміш розподіляли між EtOAc і H<sub>2</sub>O. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи 30% сумішшю EtOAc в гексані) з отриманням 540 мг титульної сполуки. МС



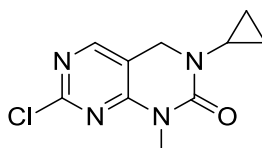
m/z: 218,2 (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) : δ 0,40-0,54 (m, 4H), 2,13-2,18 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 8,62 (s, 1H)

Стадія 2: Проміжна сполука 2



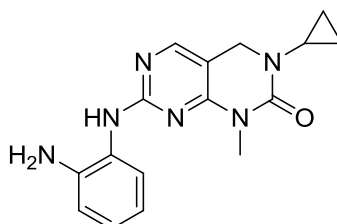
[0455] Розчин проміжної сполуки 1 (540 мг, 2,55 ммоль) в метанаміні (етанольний розчин, 10 мл) перемішували при 0 °С протягом 1 год. Леткі речовини випарювали при зниженому тиску. Залишок розподіляли між EtOAc і водою й органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи 5% сумішшю MeOH в ДХМ) з отриманням 350 мг титульної сполуки. МС m/z: 213,3 (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) : δ 0,29-0,33 (m, 2H), 0,45-0,50 (m, 2H), 2,08-2,13 (m, 1H), 2,98 (d, 3H), 3,74 (s, 2H), 7,17 (шир, 1H), 7,75 (s, 1H).

Стадія 3: Проміжна сполука 3



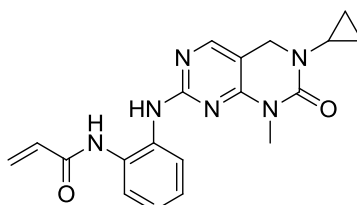
[0456] Суміш проміжної сполуки 2 (100 мг, 0,47 ммоль), трифосгену (83 мг, 0,28 ммоль), TEA (95 мг, 0,94 ммоль) в ТГФ (3 мл) перемішували при 80 °С протягом 16 год. Суміш розподіляли між EtOAc і H<sub>2</sub>O. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи 2% сумішшю MeOH в ДХМ) з отриманням 60 мг титульної сполуки. МС m/z: 239,3 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадія 4: Проміжна сполука 4



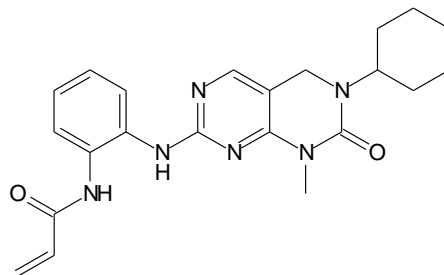
[0457] Суміш проміжної сполуки 3 (60 мг, 0,25 ммоль), бензол-1,2-діаміну (32,7 мг, 0,30 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (164 мг, 0,50 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (21,7 мг, 0,038 ммоль) і Xantphos (43,7 мг, 0,076 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) перемішували при 90 °С протягом 16 год в атмосфері N<sub>2</sub>. Леткі речовини випарювали при зниженому тиску. Залишок розводили водою й екстрагували EtOAc (20 мл x 3). Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи 5% сумішшю MeOH в ДХМ) з отриманням 39 мг титульної сполуки. МС m/z: 311,3 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадія 5: I-51



[0458] До розчину проміжної сполуки 4 (39 мг, 0,13 ммоль) і DIPEA (38,7 мг, 0,3 ммоль) в ТГФ (5 мл) при -78 °С додавали акрилоїлхлорид (13,6 г, 0,15 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 20 хв. Додавали воду і суміш екстрагували EtOAc (20 мл x 3). Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи 5% сумішшю MeOH в ДХМ) з отриманням 9,3 мг титульної сполуки. МС m/z: 365,4 (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,63-0,71 (m, 2H), 0,88 (q, 2H), 2,62-2,69 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 5,71 (d, 1H), 6,21 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,28 (шир, s, 1H), 7,50 (шир, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,38 (шир, s, 1H).

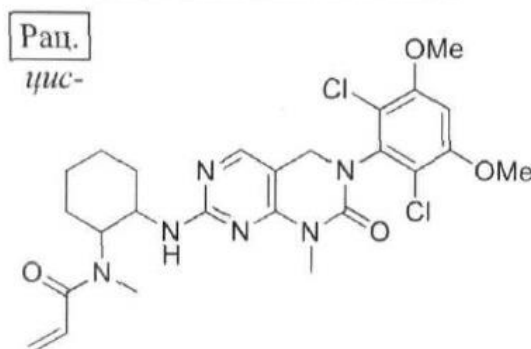
Приклад 54: Синтез I-52



[0459] Сполуку I-52 отримували, як описано у прикладі 53, із застосуванням циклогексанаміну замість циклопропанаміну на стадії 1. МС  $m/z$ : 407,4 ( $M+H^+$ ).

5

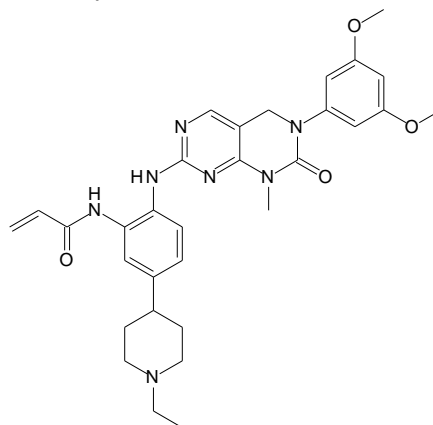
Приклад 55: Синтез I-53



[0460] Сполуку I-53 отримували, як описано у прикладі 21, із застосуванням трет-бутил(цис-2-аміноциклогексил)(метил)карбамату замість цис-циклогексан-1,2-діаміну на стадії 2. Перед стадією 3 проводили стадію знімання ВОС-захисту (як описано у прикладі 3, стадія 5). МС  $m/z$ : 549,5 ( $M+H^+$ ).

10

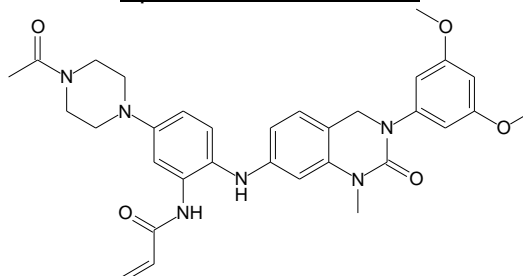
Приклад 56: Синтез I-54



[0461] Сполуку I-54 отримували, як описано у прикладі 17, із застосуванням трет-бутил(2-аміно-5-(1-етилпіперидин-4-іл)феніл)карбамату замість проміжної сполуки 3. МС  $m/z$ : 572,6 ( $M+H^+$ ).

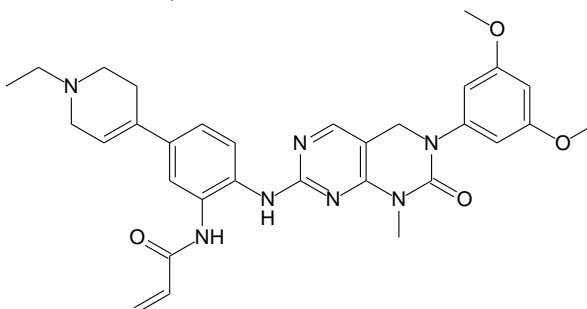
15

Приклад 57: Синтез I-55



[0462] Сполуку I-55 отримували, як описано у прикладі 17, із застосуванням трет-бутил(5-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-2-амінофеніл)карбамату замість проміжної сполуки 3. МС  $m/z$ : 587,5 ( $M+H^+$ ).

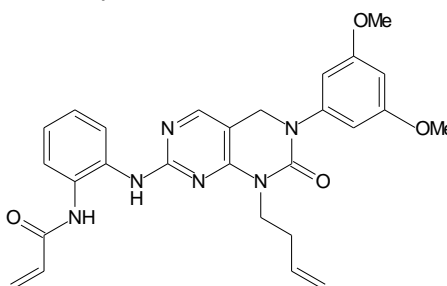
Приклад 58: Синтез I-56



5

[0463] Сполуку I-56 отримували, як описано у прикладі 17, із застосуванням трет-бутил(2-аміно-5-(1-етил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)феніл)карбамату замість проміжної сполуки 3. МС  $m/z$ : 570,6 ( $M+H^+$ ).

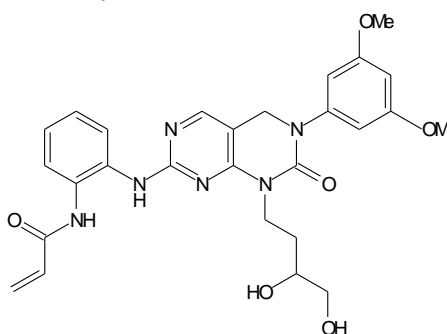
Приклад 59: Синтез I-57



10

[0464] Сполуку I-57 отримували, як описано у прикладі 25, із застосуванням бут-3-ен-1-аміну замість циклопропанаміну на стадії 1 і МХПБК замість  $SO_2Cl_2$  на стадії 5 (окиснення МХПБК описано у прикладі 2, стадія 7). МС  $m/z$ : 501,1 ( $M+H^+$ ).

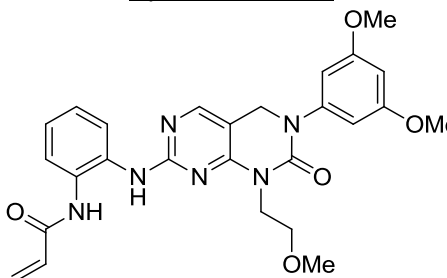
Приклад 60: Синтез I-58



15

[0465] Сполуку I-58 отримували, як описано у прикладі 25, із застосуванням 4-амінобутан-1,2-діолу замість циклопропанаміну на стадії 1 і МХПБК замість  $SO_2Cl_2$  на стадії 5 (окиснення МХПБК описано у прикладі 2, стадія 7). МС  $m/z$ : 535,1 ( $M+H^+$ ).

Приклад 61: I-59

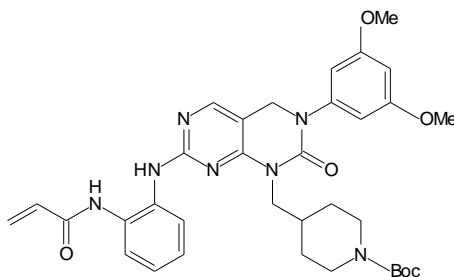


20

[0466] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 2-метоксіетанаміну замість метиламіну на стадії 5 та при пропущенні стадії 6. МС  $m/z$ : 505,3 ( $M+H^+$ ).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$ : 7,97 (1H, s), 7,67

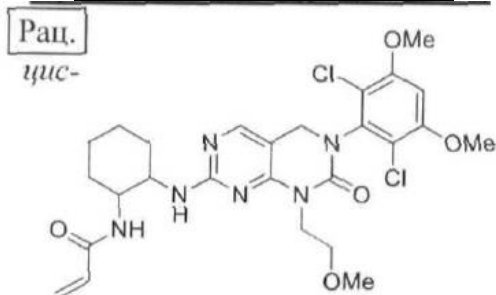
(1H, m), 7,56 (1H, m), 7,34 (2H, m), 6,53 (2H, s), 6,46 (2H, m), 6,39 (1H, m), 5,80 (1H, dd), 4,70 (2H, s), 4,20 (2H, t), 3,77 (6H, s), 3,57 (2H, t), 3,25 (3H, s).

Приклад 62: Синтез I-60



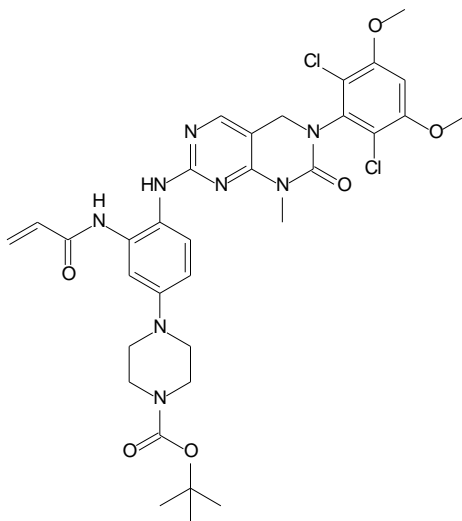
- 5 [0467] Сполуку I-60 отримували, як описано у прикладі 25, із застосуванням трет-бутил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату замість циклопропанаміну на стадії 1 та МХПБК замість SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> на стадії 5 (окиснення МХПБК описано у прикладі 2, стадія 7). МС m/z: 644,7 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 63: I-61, (рацемічний)

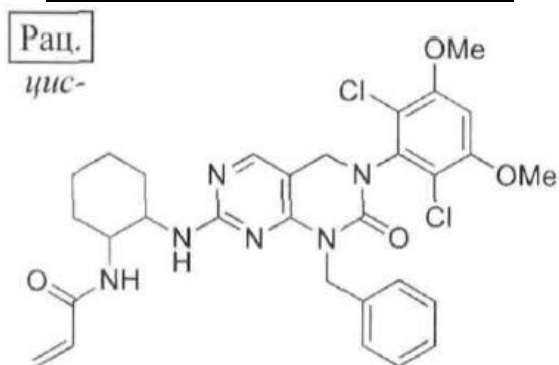


- 10 [0468] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 116. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 2-метоксіетанаміну замість метиламіну на стадії 5. МС m/z: 579,2 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ: 7,97 (1H, s), 6,91 (1H, s), 6,34 (1H, m), 6,17 (1H, dd), 5,63 (1H, d), 4,59 (2H, m), 4,48 (1H, шир s), 4,37 (1H, шир s), 4,29 (2H, m), 3,97 (6H, s), 3,48(2H, s), 3,35 (3H, s), 1,76 (6H, m).

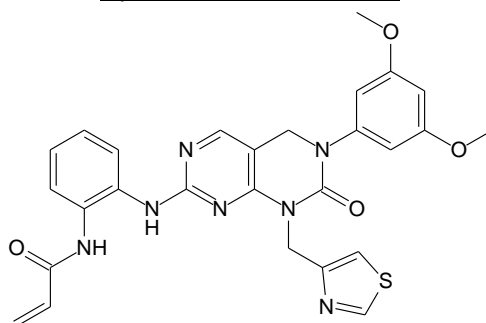
- 15 Приклад 64: Синтез I-62



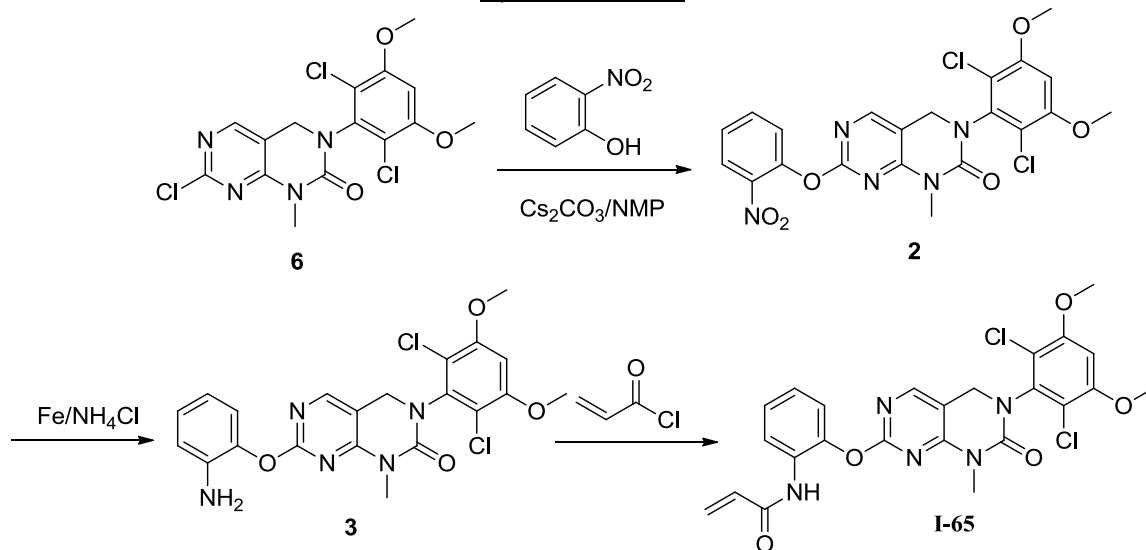
- [0469] Сполуку I-62 отримували, як описано у прикладі 17, із застосуванням трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату замість N-етилпіперазину на стадії 2. МС m/z: 713,5 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 65: Синтез I-63 (рацемічний)

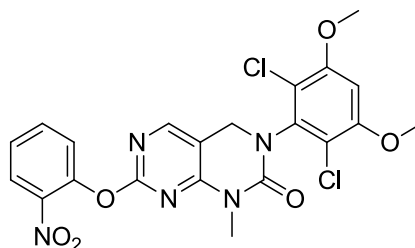
[0470] Сполуку I-63 отримували, як описано у прикладі 21. Проміжну сполуку 1 отримували, як описано у прикладі 2, із застосуванням бензиламіну замість 3-нітробензиламіну на стадії 2.  
5 MS m/z: 611,4 ( $M+H^+$ ).

Приклад 66: Синтез I-64

[0471] Сполуку I-64 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням тіазол-4-ілметанаміну замість метиламіну на стадії 5. MS  
10 m/z: 544,4 ( $M+H^+$ ).

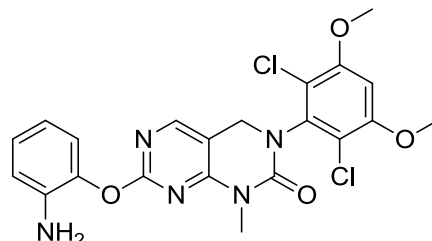
Приклад 67: I-65

Стадія 1: Проміжна сполука 2



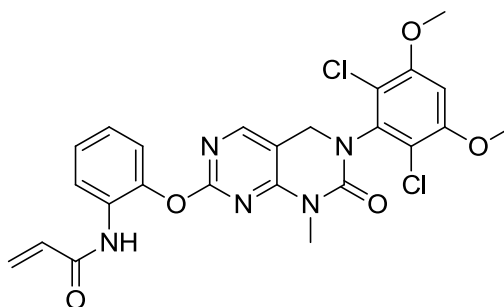
[0472] Суміш проміжної сполуки 6 з прикладу 1 (100 мг, 0,25 ммоль), 2-нітрофенолу (51,7 мг, 0,37 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (162 мг, 0,50 ммоль) в NMP (5 мл) гріли при 100 °C протягом 16 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали воду й отриману суміш екстрагували EtOAc (35 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали водою, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (4% сумішшю EtOAc/ДХМ) з отриманням 52,5 мг титульної сполуки.

Стадія 2: Проміжна сполука 3



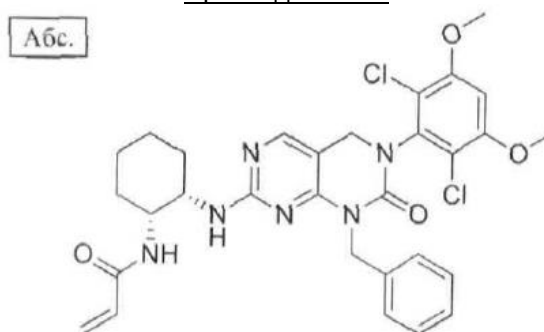
[0473] Суміш проміжної сполуки 2 (52,5 мг, 0,10 ммоль), Fe (34,5 мг, 0,62 ммоль),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (33,3 мг, 0,62 ммоль) в етанолі (4 мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (2 мл) нагрівали до температури зворотної конденсації протягом 2 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, додавали воду й отриману суміш екстрагували EtOAc (35 мл×3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (3% сумішшю MeOH/ДХМ) з отриманням 7,1 мг титульної сполуки. MS m/z: 476,3 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

Стадія 3: I-65



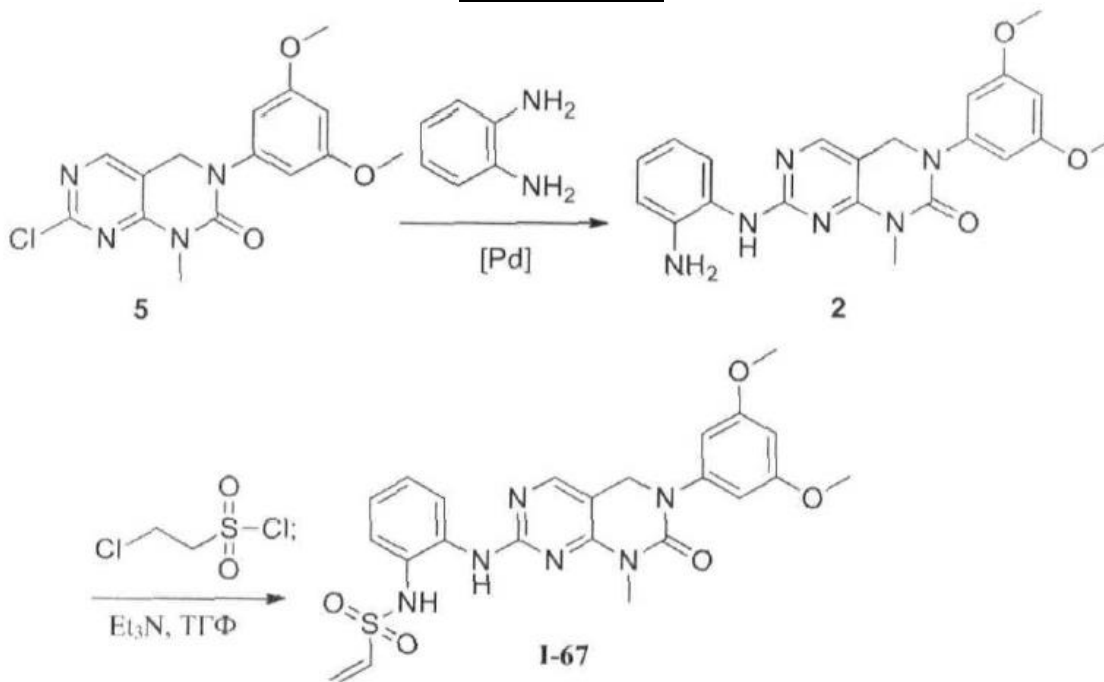
[0474] До охолодженого (0 °C) розчину проміжної сполуки 3 (7,10 мг, 0,02 ммоль) і DIPEA (3,9 мг, 0,03 ммоль) в ТГФ (4 мл) додавали акрилоїлхлорид (1,6 мг, 0,02 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хв, після чого реакцію гасили насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  і суміш екстрагували EtOAc (20 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (4% сумішшю EtOAc в ДХМ) з отриманням 3,0 мг титульної сполуки. MS m/z: 530,4 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): δ 3,45 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 4,57 (s, 2H), 6,08 (d, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,38 (d, 1H).

Приклад 68: I-66

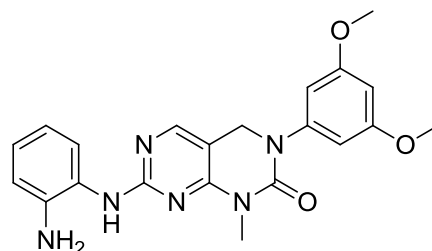


[0475] Титульну сполуку (40 мг) отримували, як описано у прикладі 84, із застосуванням трет-бутил((1R,2S)-2-аміноциклогексил)карбамату замість трет-бутил((1S,2R)-2-аміноциклогексил)карбамату на стадії 3. MS m/z: 611,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): δ: 7,96 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,28 (4H, m), 7,2 (1H, m), 7,0 (1H, s), 6,3 (1H, dd), 6,05 (1H, dd), 5,55 (1H, dd), 5,12 (1H, шир s), 4,5 (2H, s), 3,96 (6H, s), 1,2-1,8 (8H, m).

## Приклад 69: I-67

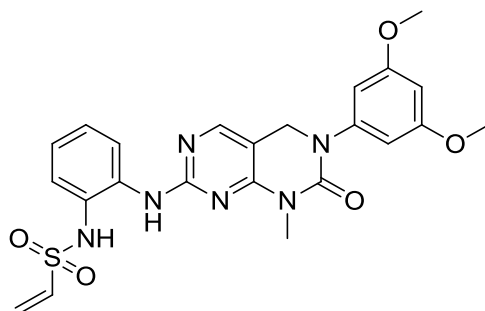


Стадія 1: Проміжна сполука 2



- 5 [0476] Суміш проміжної сполуки 5 з прикладу 1 (150 мг, 0,45 ммоль), бензол-1,2-діаміну (48,5 мг, 0,45 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (292 мг, 0,90 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (41,0 мг, 0,045 ммоль) і Xantphos (51,8 мг, 0,09 ммоль) в 1,4-діоксані (6 мл) перемішували при 90 °C протягом 5 год в атмосфері азоту. Суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали воду й отриману суміш екстрагували  $\text{EtOAc}$  (30 мл  $\times$  3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (3% сумішшю  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ ) з отриманням 88,5 мг титульної сполуки. МС  $m/z$ : 407,4 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

Стадія 2: I-67

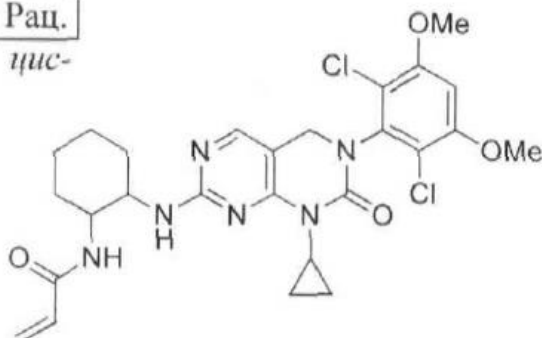


- 15 [0477] До охолодженого (0 °C) розчину проміжної сполуки 2 (88,2 мг, 0,22 ммоль) і  $\text{Et}_3\text{N}$  (87,8 мг, 0,87 ммоль) в ТГФ (6 мл) додавали 2-хлоретансульфонілхлорид (35,4 мг, 0,22 ммоль). Реакційну суміш гріли при 40 °C протягом 6 год. Додавали воду й отриману суміш екстрагували  $\text{EtOAc}$  (30 мл  $\times$  3). Об'єднані органічні шари сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (3% сумішшю  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ ) з отриманням 8,8 мг титульної сполуки. МС  $m/z$ : 497,4 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,40 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 4,64 (s, 2H), 5,86 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 6,39 (s,

1H), 6,48 (d, 2H), 6,55 (dd, 9,6 Гц, 1H), 7,17- 7,27 (m, 3H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).

Приклад 70: Синтез I-68 (рацемічний)

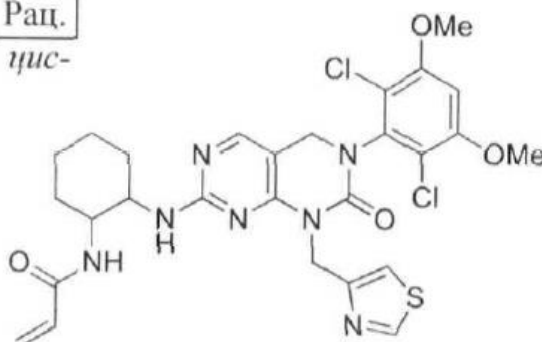
Рац.  
цис-



5 [0478] Сполуку I-68 отримували, як описано у прикладі 21, із застосуванням проміжної сполуки 6 з прикладу 25 замість проміжної сполуки 2. МС m/z: 561,5 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 71: Синтез I-69 (рацемічний)

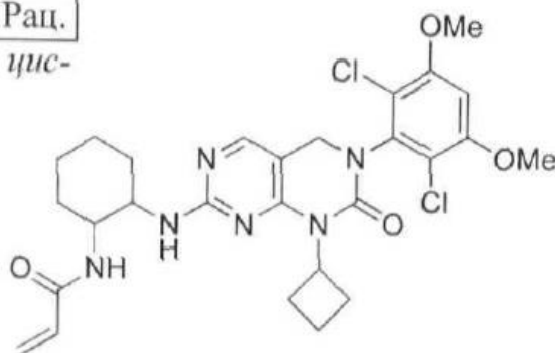
Рац.  
цис-



10 [0479] Сполуку I-69 отримували, як описано у прикладі 21, із застосуванням проміжної сполуки 1 з прикладу 116 замість проміжної сполуки 2. МС m/z: 618,4 (M+H<sup>+</sup>).

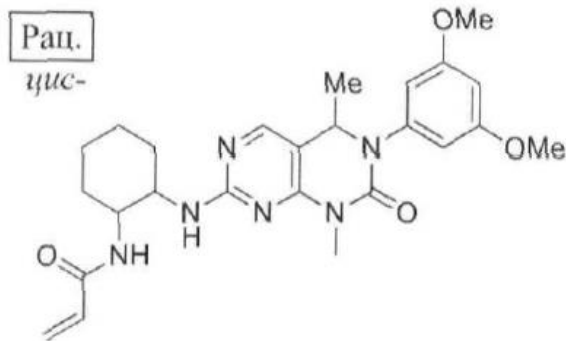
Приклад 72: Синтез I-70 (рацемічний)

Рац.  
цис-

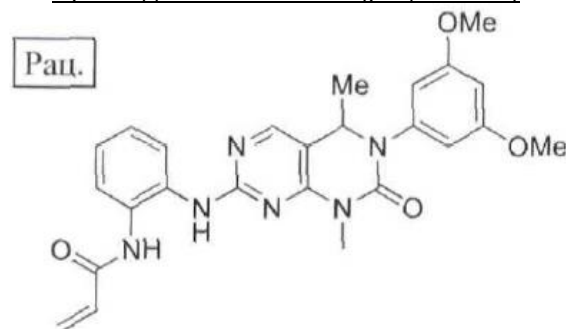


15 [0480] Сполуку I-70 отримували, як описано у прикладі 21. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 2, із застосуванням циклобутиламіну замість 3-нітробензиламіну на стадії 2. МС m/z: 575,3 (M+H<sup>+</sup>).

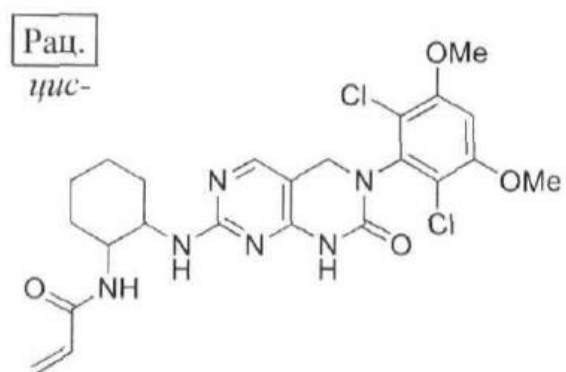


Приклад 73: Синтез I-71 (рацемічний)

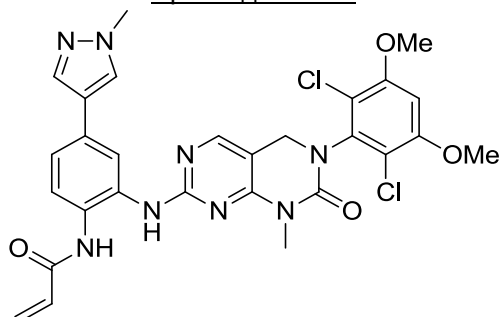
[0481] Сполуку I-71 отримували, як описано у прикладі 10, із застосуванням 7-хлор-3-(3,5-  
 5 диметоксифеніл)-1,4-диметил-3,4-дигідропіримідо[4,5-d]піримідин-2(1H)-ону замість проміжної  
 сполуки 8 на стадії 1 (отриманої, як описано у прикладі 2, із застосуванням 1-(2,4-  
 дихлорпіримідин-5-іл)етанону замість проміжної сполуки 2, метиламіну замість 3-  
 нітробензиламіну на стадії 2 та при пропущенні стадії 6), і при пропущенні стадій 2-5. МС m/z:  
 481,5 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 74: Синтез I-72 (рацемічний)

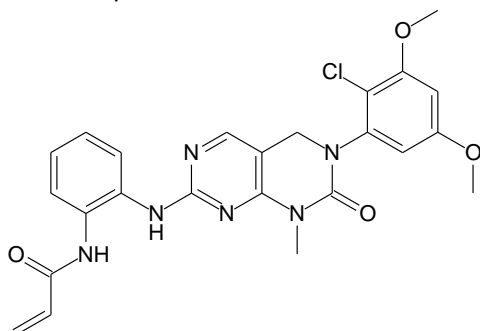
[0482] Сполуку I-72 отримували, як описано у прикладі 4, із застосуванням 7-хлор-3-(3,5-  
 диметоксифеніл)-1,4-диметил-3,4-дигідропіримідо[4,5-d]піримідин-2(1H)-ону замість проміжної  
 15 сполуки 1 на стадії 1 (отриманої, як описано у прикладі 2, із застосуванням 1-(2,4-  
 дихлорпіримідин-5-іл)етанону замість проміжної сполуки 2, метиламіну замість 3-  
 нітробензиламіну на стадії 2 та при пропущенні стадії 6). МС m/z: 475,5 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 75: Синтез I-73 (рацемічний)

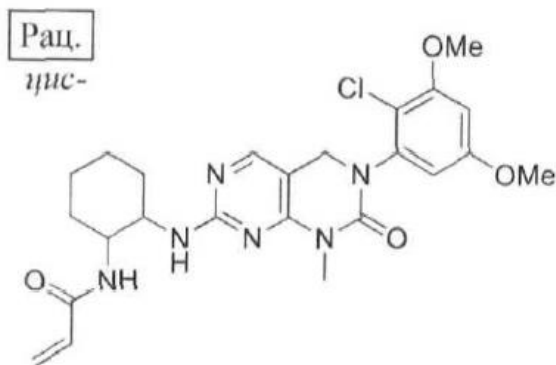
[0483] Сполуку I-73 отримували, як описано у прикладі 21. Вихідну речовину отримували, як  
 20 описано у прикладі 2, із застосуванням аміаку замість 3-нітробензиламіну на стадії 2. МС m/z:  
 521,2 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 76: I-74

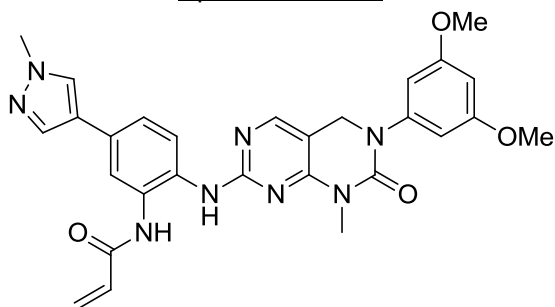
[0484] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 29, із застосуванням проміжної сполуки 6 з прикладу 1 замість проміжної сполуки 5. МС  $m/z$ : 609,0 ( $M+H^+$ ).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ : 8,01 (1H, s), 7,95 (2H, m), 7,84 (1H, s), 7,52 (1H, dd), 7,44 (1H, dd), 6,88 (1H, s), 6,47 (1H, dd), 6,38 (1H, dd), 5,80 (1H, dd), 4,60 (2H, s), 3,95 (6H, s), 3,91 (3H, s), 3,35 (3H, s).

Приклад 77: Синтез I-75

[0485] Сполуку I-75 отримували, як описано у прикладі 102, із застосуванням метиламіну замість циклопропанаміну на стадії 5. МС  $m/z$ : 495,3 ( $M+H^+$ ).

Приклад 78: Синтез I-76 (рацемічний)

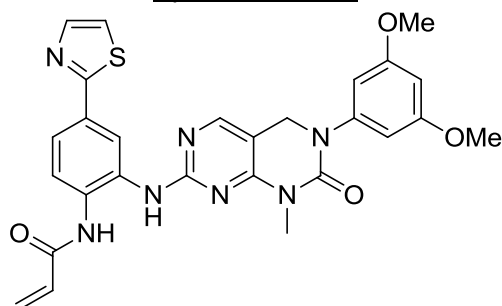
[0486] Сполуку I-76 отримували, як описано у прикладі 21. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 2, із застосуванням метиламіну замість 3-нітробензиламіну на стадії 2, із застосуванням 2-хлор-3,5-диметоксіаніліну замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4 та при пропусценні стадії 6. МС  $m/z$ : 501,3 ( $M+H^+$ ).

Приклад 79: I-77

[0487] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 29, із застосуванням 5-бром-2-нітроаніліну замість проміжної сполуки 1 на стадії 1. МС  $m/z$ : 541,2 ( $M+H^+$ ).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,

$\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 8,00 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,64 (1H, d), 7,53 (1H, m), 6,54 (2H, s), 6,46 (1H, m), 6,41 (1H, m), 5,83 (1H, dd), 4,71 (2H, s), 3,93 (3H, s), 3,78 (6H, s), 3,36 (3H, s).

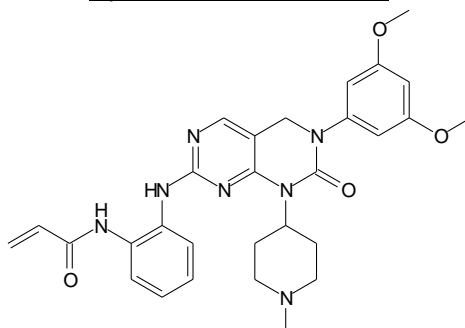
Приклад 80: I-78



5 [0488] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 29, із застосуванням 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тіазолу замість проміжної сполуки 3 на стадії 2. МС  $m/z$ : 544,2 ( $M+H^+$ ).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ : 9,94 (1H, s), 8,91 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,89 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,68 (1H, dd), 6,54 (3H, m), 6,41 (1H, m), 6,27 (1H, dd), 5,79 (1H, dd), 4,69 (2H, s), 3,72 (6H, s), 3,26 (3H, s).

10

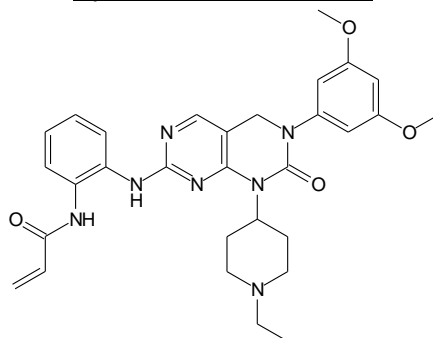
Приклад 81: Синтез I-79



[0489] Сполуку I-79 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 1-метилпіперидин-4-аміну замість метиламіну на стадії 5. МС  $m/z$ : 468,3 ( $M+H^+$ ).

15

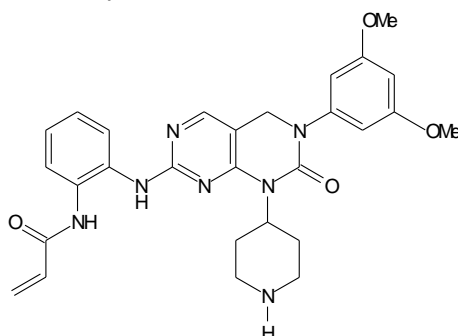
Приклад 82: Синтез I-80



[0490] Сполуку I-80 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 1-етилпіперидин-4-аміну замість метиламіну на стадії 5. МС  $m/z$ : 558,4 ( $M+H^+$ ).

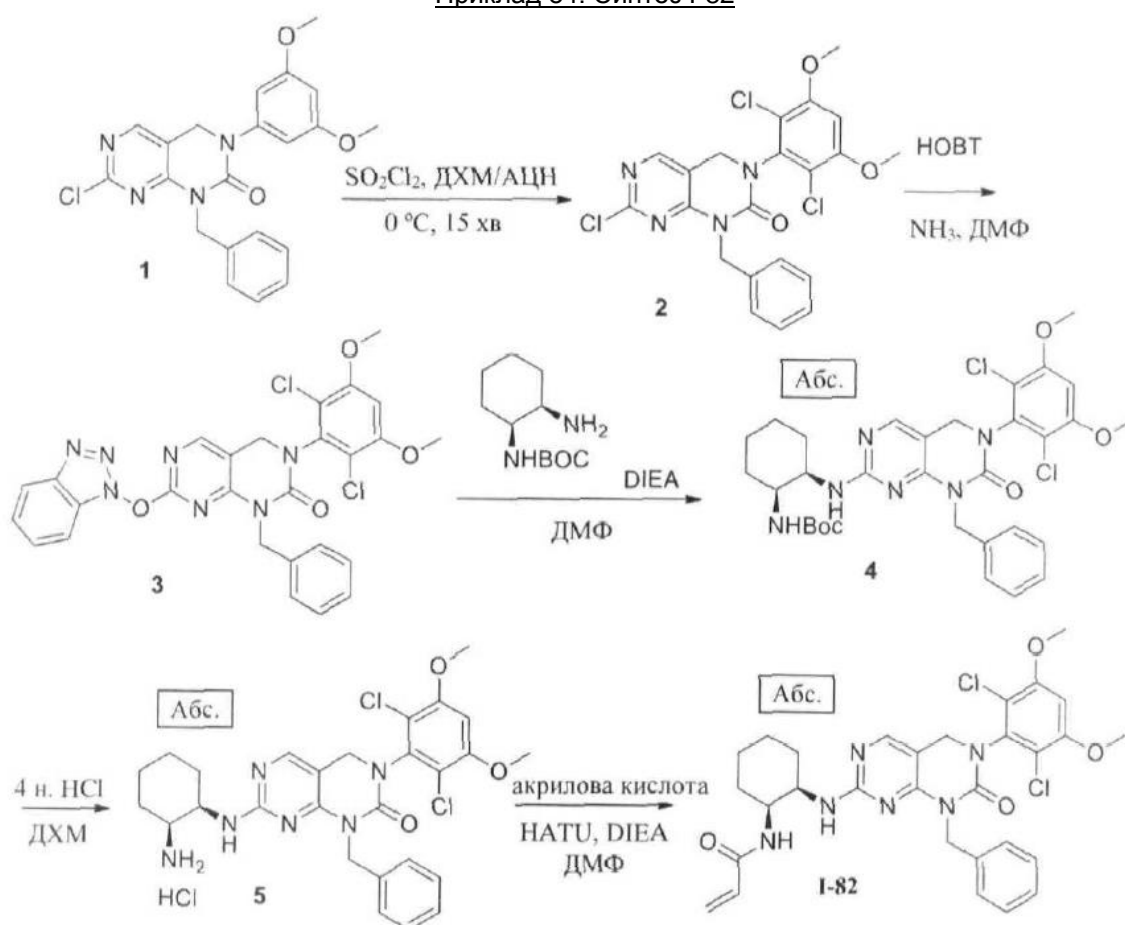
20

## Приклад 83: Синтез I-81

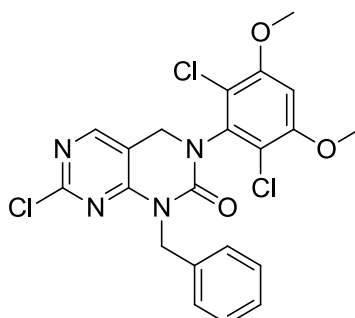


[0491] Сполуку I-81 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилату замість метиламіну на стадії 5. Кінцеве зняття ВОС-захисту проводили, як описано у прикладі 3, стадія 5. MS m/z: 530,3 (M+H<sup>+</sup>).

## Приклад 84: Синтез I-82

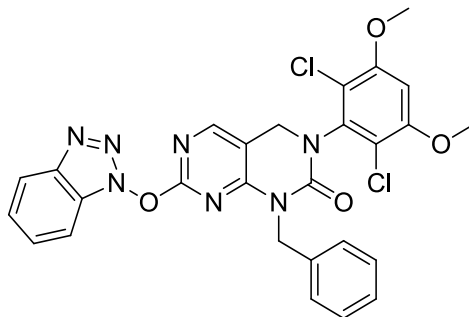


10 Стадія 1: Проміжна сполука 2



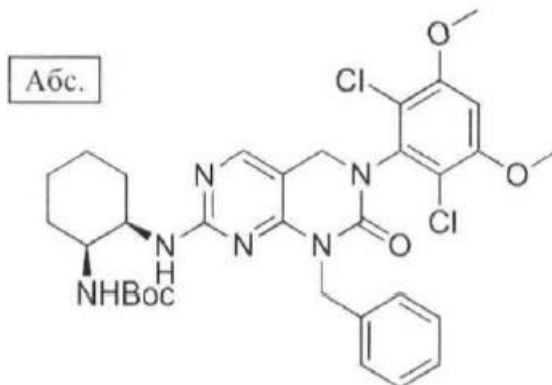
[0492] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням бензиламіну замість метиламіну на стадії 5.

Стадія 2: Проміжна сполука 3



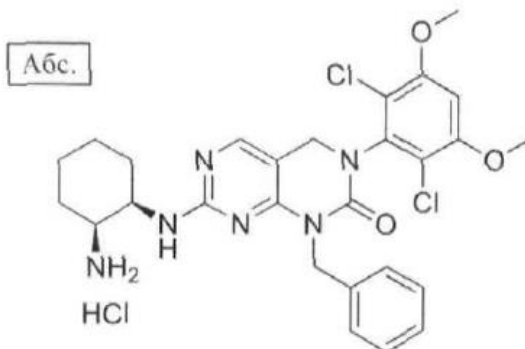
- 5 [0493] Титульну сполуку отримували, як описано в літературі (Chemistry & Biology 2010, 17, 285 – 295). Проміжну сполуку 2 (150 мг, 0,31 ммоль) і НОВТ (78 мг, 0,51 ммоль) розчиняли в 4 мл ДМФ і перемішували протягом 90 хв. Додавали розчин аміаку (3,8 мл, 0,5 н. розчин в діоксані, 1,9 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли при зниженому тиску і реакційну суміш розподіляли між водою, сольовим розчином і хлороформом. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію та розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням 300 мг титульної сполуки, яку використовували безпосередньо на наступній стадії. МС m/z: 578,2 (M+H<sup>+</sup>).
- 10 Розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням 300 мг титульної сполуки, яку використовували безпосередньо на наступній стадії. МС m/z: 578,2 (M+H<sup>+</sup>).

Стадія 3: Проміжна сполука 4



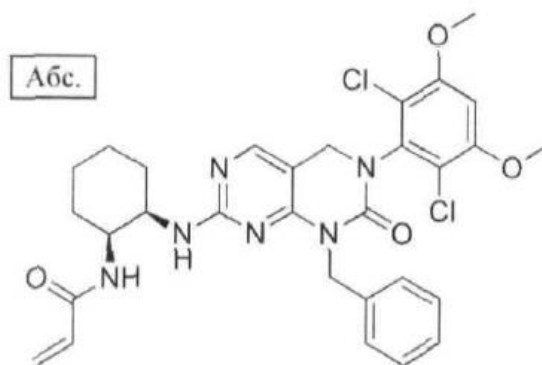
- 15 [0494] Розчин проміжної сполуки 3 (300 мг, 0,52 ммоль), трет-бутил((1S,2R)-2-аміноциклогексил)карбамату (214 мг, 1 ммоль) і DIPEA (170 мкл, 1,56 ммоль) в 4 мл ДМФ нагрівали до 70 °С протягом 4 год. Реакційну суміш охолоджували і розподіляли між водою, сольовим розчином і EtOAc. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію та розчинник видаляли при зниженому тиску. Неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі (елюючи з градієнтом 0-75% сумішами EtOAc в гептані) з отриманням 57 мг титульної сполуки. МС m/z: 657,2 (M+H<sup>+</sup>).
- 20 (елюючи з градієнтом 0-75% сумішами EtOAc в гептані) з отриманням 57 мг титульної сполуки. МС m/z: 657,2 (M+H<sup>+</sup>).

Стадія 4: Проміжна сполука 5



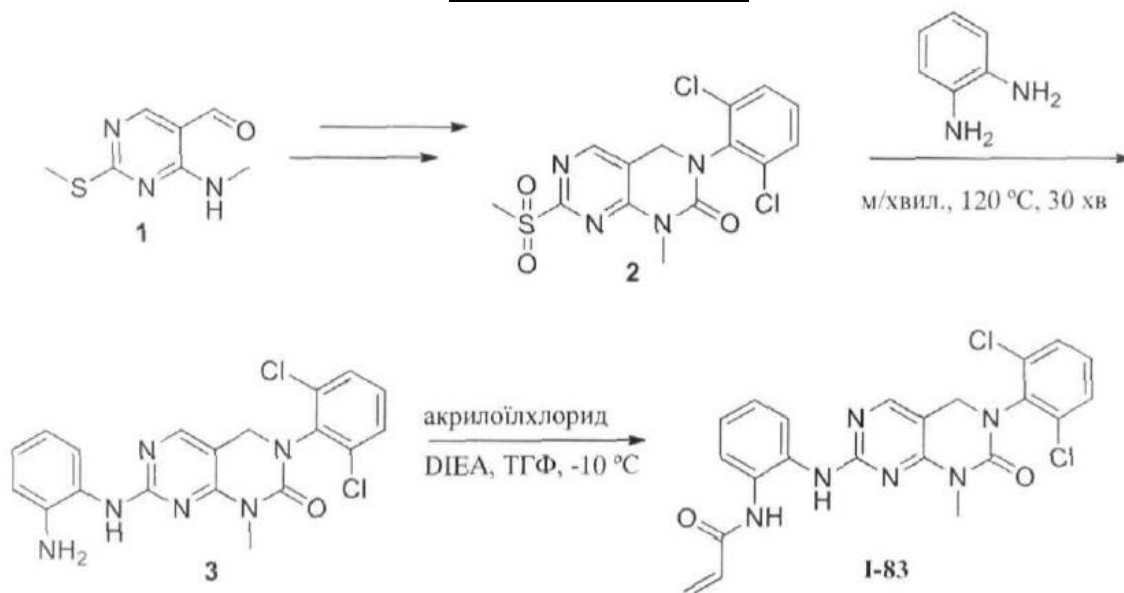
- 25 [0495] До розчину проміжної сполуки 4 (57 мг, 0,087 ммоль) в 5 мл ДХМ додавали 500 мкл HCl (4 н. розчин в діоксані) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням 77 мг титульної сполуки. МС m/z: 557,2 (M+H<sup>+</sup>).

## Стадія 5: I-82

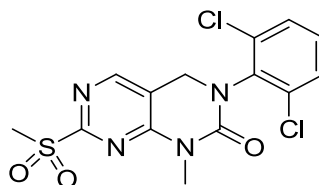


[0496] До розчину проміжної сполуки 5 (77 мг, 0,13 ммоль) й акрилової кислоти (9 мкл, 0,13 ммоль) в 500 мкл ДМФ додавали DIPEA (114 мкл, 0,65 ммоль) і HATU (49 мг, 0,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв, а потім очищували за допомогою флеш-хроматографії (елюючи з градієнтом 0-70% сумішами ацетону в гептані) з отриманням 16 мг титульної сполуки. МС  $m/z$ : 611,1 ( $M+H^+$ ).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$ : 7,96 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,28 (4H, m), 7,2 (1H, m), 7,0 (1H, s), 6,31 (1H, dd), 6,05 (1H, dd), 5,55 (1H, dd), 5,12 (2H, шир s), 4,5 (2H, s), 3,96 (6H, s), 1,2-1,8 (8H, m).

## Приклад 85: Синтез I-83

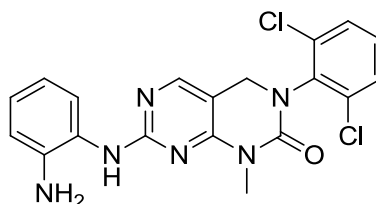


## Стадія 1: Проміжна сполука 2



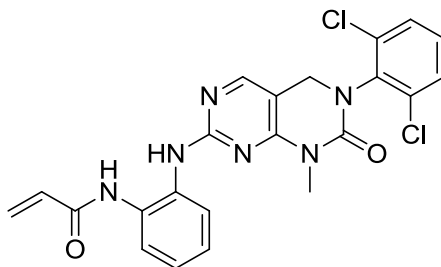
[0497] Титульну сполуку отримували з проміжної сполуки 1 згідно зі способом, описаним в літературі (WO 01/29042; РСТ/EP00/10088).

## Стадія 2: Проміжна сполука 3



[0498] Проміжну сполуку 2 (53 мг, 0,14 ммоль) і фенілендіамін (74 мг, 0,69 ммоль) обережно гріли в мікрохвильовому реакторі при 120 °С протягом 30 хв. Неочищений продукт піддавали флеш-хроматографії на силікагелі (елюючи з градієнтом 0-80% сумішами EtOAc в гептані) з отриманням 30 мг титульної сполуки. МС m/z: 415,1 (M+H<sup>+</sup>).

5 Стадія 3: I-83

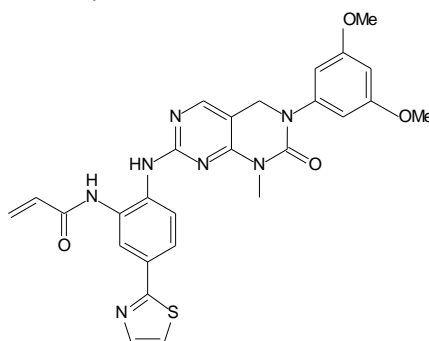


[0499] До охолодженого (-10 °С) розчину проміжної сполуки 3 (30 мг, 0,072 ммоль) в 500 мкл ТГФ додавали акрилоїлхлорид (6,1 мкл, 0,076 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -10 °С протягом 5 хв, а потім обробляли DIPEA (14 мкл, 0,079 ммоль) і перемішували протягом додаткових 5 хв. Реакційну суміш розподіляли між водою та сольовим розчином, органічний шар відділяли й очищували із застосуванням флеш-хроматографії на силікагелі (елюючи з градієнтом 0-100% сумішами EtOAc в гептані) з отриманням 25 мг титульної сполуки. МС m/z: 469,1 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ: 8,68 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,8 (1H, d), 7,64 (2H, d), 7,58 (1H, d), 7,48 (1H, t), 7,2 (1H, t), 7,12 (1H, t), 6,5 (1H, dd), 6,3 (1H, dd), 5,79 (1H, dd), 4,57 (2H, s), 3,25 (3H, s).

10

15

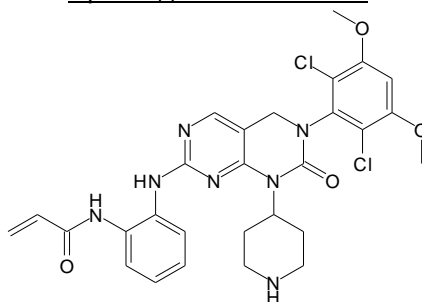
#### Приклад 86: Синтез I-84



[0500] Сполуку I-84 отримували, як описано у прикладі 31, із застосуванням 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тіазолу замість проміжної сполуки 3 на стадії 2. МС m/z: 544,4 (M+H<sup>+</sup>).

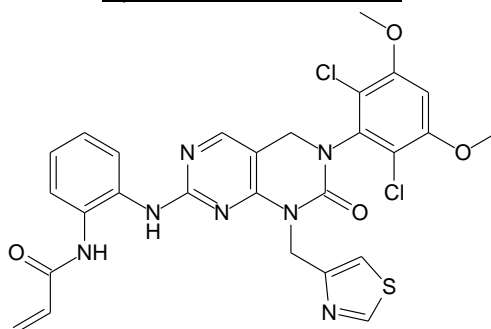
20

#### Приклад 87: Синтез I-85

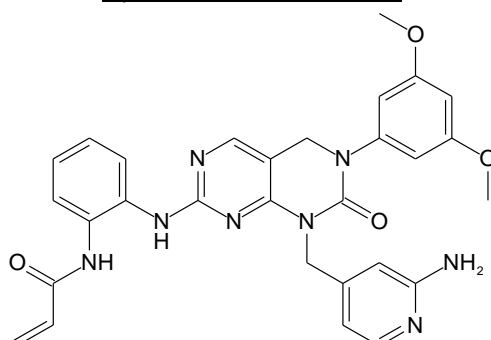


[0501] Сполуку I-85 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилату замість метиламіну на стадії 5. Кінцеве зняття ВОС-захисту проводили, як описано у прикладі 3, стадія 5. МС m/z: 598,2 (M+H<sup>+</sup>).

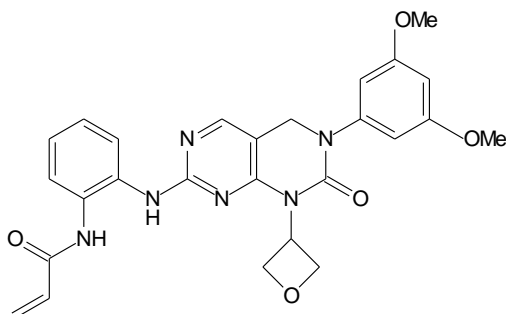
25

Приклад 88: Синтез I-86

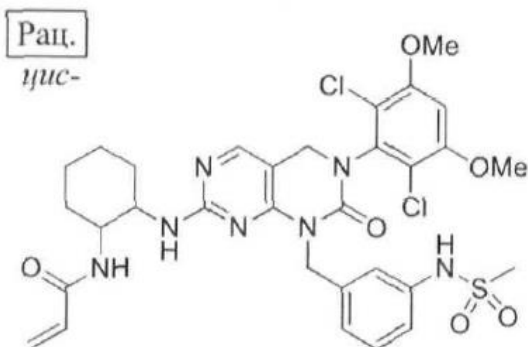
5 [0502] Сполуку I-86 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням тiazол-4-ілметанаміну замість метиламіну на стадії 5. МС m/z: 612,3 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 89: Синтез I-87

10 [0503] Сполуку I-87 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 4-(амінометил)піридин-2-аміну замість метиламіну на стадії 5. МС m/z: 553,4 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 90: Синтез I-88

15 [0504] Сполуку I-88 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням оксетан-3-аміну замість метиламіну на стадії 5. МС m/z: 503,4 (M+H<sup>+</sup>).

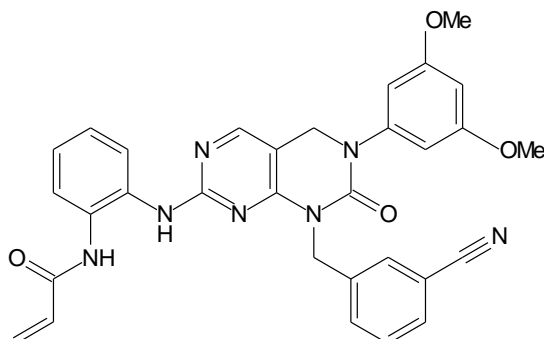
Приклад 91: Синтез I-89 (рацемічний)

Рац.  
цис-



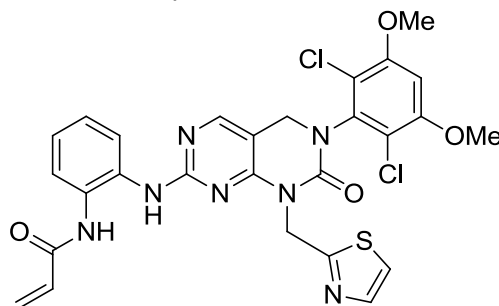
[0505] Сполуку I-89 отримували, як описано у прикладі 21. N-(3-((7-Хлор-3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифеніл)-2-оксо-3,4-дигідропіримідо[4,5-d]піримідин-1(2H)-іл)метил)феніл)метансульфонамід використовували замість проміжної сполуки 2 й отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням N-(3-(амінометил)феніл)метансульфонамід замість метиламіну на стадії 5. MC m/z: 704,3 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 92: Синтез I-90



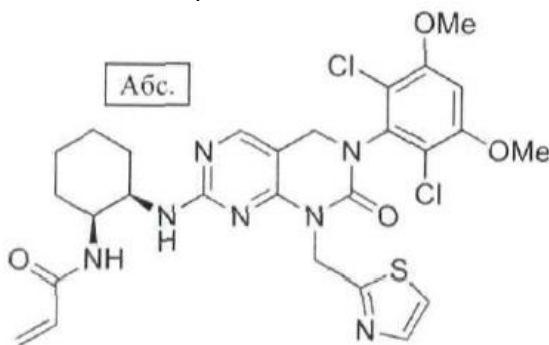
[0506] Сполуку I-90 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 3-(амінометил)бензонітрилу замість метиламіну на стадії 5. MC m/z: 562,5 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 93: I-91



[0507] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 5. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням тіазол-2-ілметанаміну замість метиламіну на стадії 5. MC m/z: 612,0 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 8,07 (1H, s), 7,11 (1H, d), 7,51 (3H, m), 7,23 (2H, m), 6,90 (1H, s), 6,45 (1H, dd), 6,34 (1H, dd), 5,79 (1H, dd), 5,50 (2H, s), 4,67 (2H, s), 3,96 (6H, s).

Приклад 94: I-92

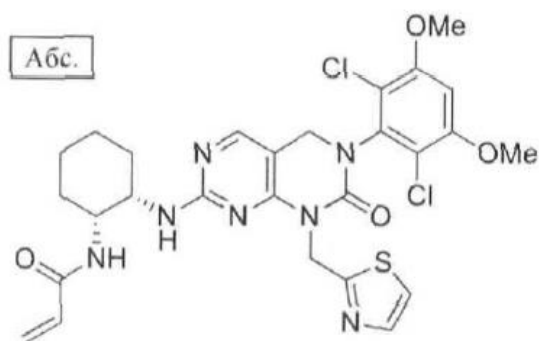


20

[0508] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 116. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням тіазол-2-ілметанаміну замість метиламіну на стадії 5. MC m/z: 618,2 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ: 8,00 (1H, s), 7,70 (1H, d), 7,52 (1H, d), 6,92 (1H, s), 6,32 (1H, dd), 6,16 (1H, d), 5,62 (1H, dd), 5,56 (2H, шир.), 4,65 (2H, s), 3,97 (6H, s), 1,69 (6H, шир.), 1,51 (2H, шир.).

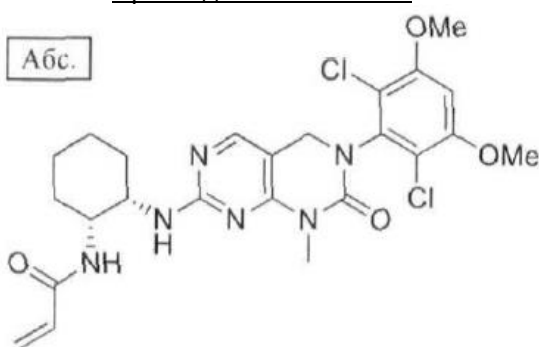
25

## Приклад 95: Синтез I-93



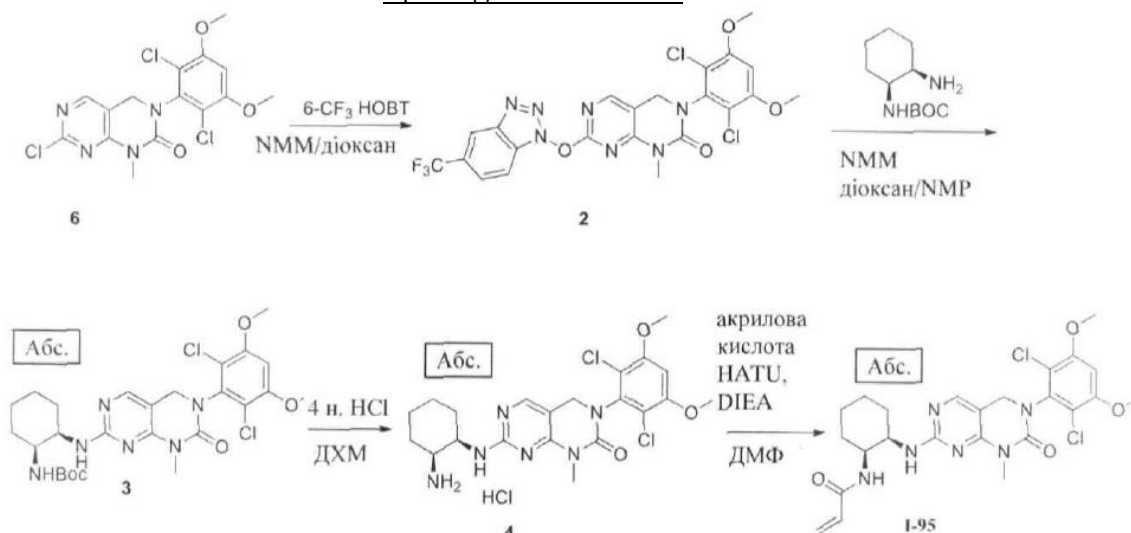
[0509] Сполуку I-93 отримували, як описано у прикладі 116, із застосуванням ((1R,2S)-2-аміноциклогексил)карбамату замість ((1S,2R)-2-аміноциклогексил)карбамату на стадії 2. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням тіазол-2-ілметанаміну замість метиламіну на стадії 5. МС m/z: 618,1 (M+H<sup>+</sup>).

## Приклад 96: Синтез I-94

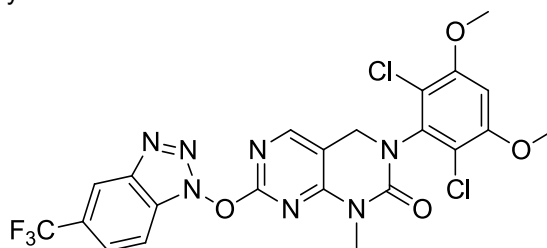


[0510] Сполуку I-94 отримували, як описано у прикладі 116, із застосуванням ((1R,2S)-2-аміноциклогексил)карбамату замість ((1S,2R)-2-аміноциклогексил)карбамату на стадії 2. Вихідна речовина являла собою проміжну сполуку 6 з прикладу 1. МС m/z: 535,1 (M+H<sup>+</sup>).

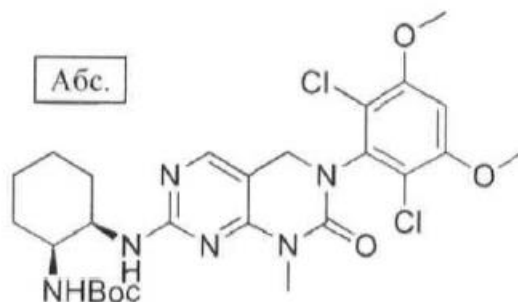
## Приклад 97: Синтез I-95



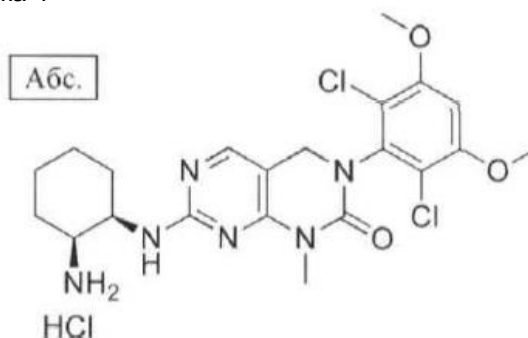
Стадія 1: Проміжна сполука 2



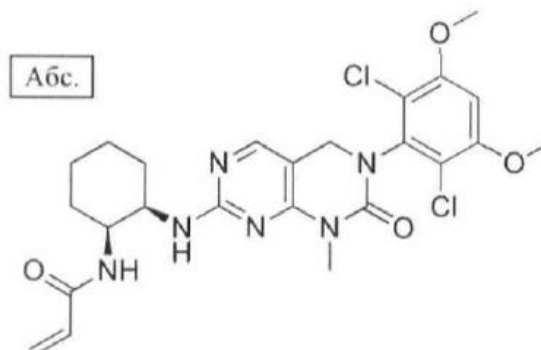
- 5 [0511] Титульну сполуку (645 мг, МС m/z: 570,0 (M+H<sup>+</sup>)) отримували з проміжної сполуки 6 (приклад 1), як описано у прикладі 84, із застосуванням 6-CF<sub>3</sub>-НОВТ замість НОВТ на стадії 2.  
Стадія 2: Проміжна сполука 3



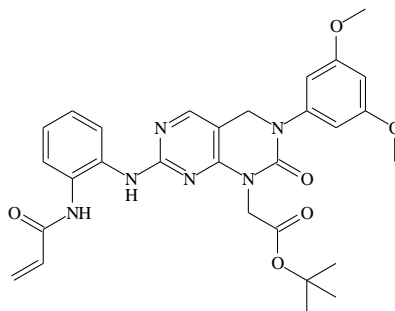
- 10 [0512] Титульну сполуку (440 мг, МС m/z: 581,2 (M+H<sup>+</sup>)) отримували з проміжної сполуки 2, як описано у прикладі 84, стадія 3.  
Стадія 3: Проміжна сполука 4



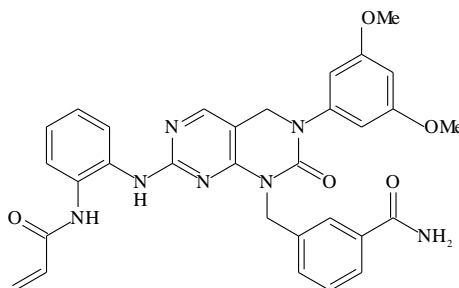
- 15 [0513] До розчину проміжної сполуки 3 (440 мг, 0,76 ммоль) в 10 мл ДХМ додавали 10 мл НСІ (4 н. розчин в діоксані) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску й отриману тверду речовину використовували безпосередньо на наступній стадії.  
Стадія 4: І-95



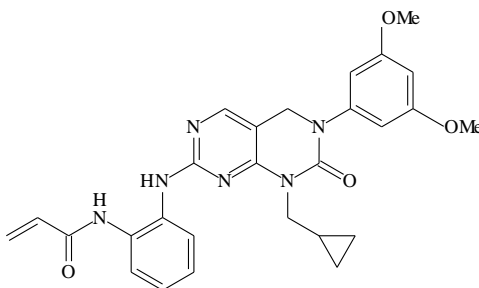
- 20 [0514] Титульну сполуку (190 мг) отримували, як описано у прикладі 84, стадія 5. МС m/z: 535,1 (M+H<sup>+</sup>)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ: 7,96 (1H, s), 7,77 (1H, d), 6,98 (1H, s), 6,7 (1H, шир s), 6,32 (1H, шир s), 6,04 (1H, d), 5,55 (1H, dd), 4,44 (2H, s), 4,14 (2H, m), 3,97 (6H, s), 3,22 (3H, s), 1,37-1,76 (8H, m).

Приклад 98: Синтез I-96

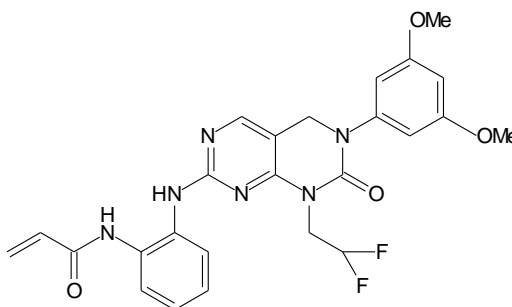
5 [0515] Сполуку I-96 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням трет-бутил-2-аміноацетату замість метиламіну на стадії 5. MS m/z: 561,5 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 99: Синтез I-97

10 [0516] Сполуку I-97 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 3-(амінометил)бензаміду замість метиламіну на стадії 5. MS m/z: 580,4 (M+H<sup>+</sup>).

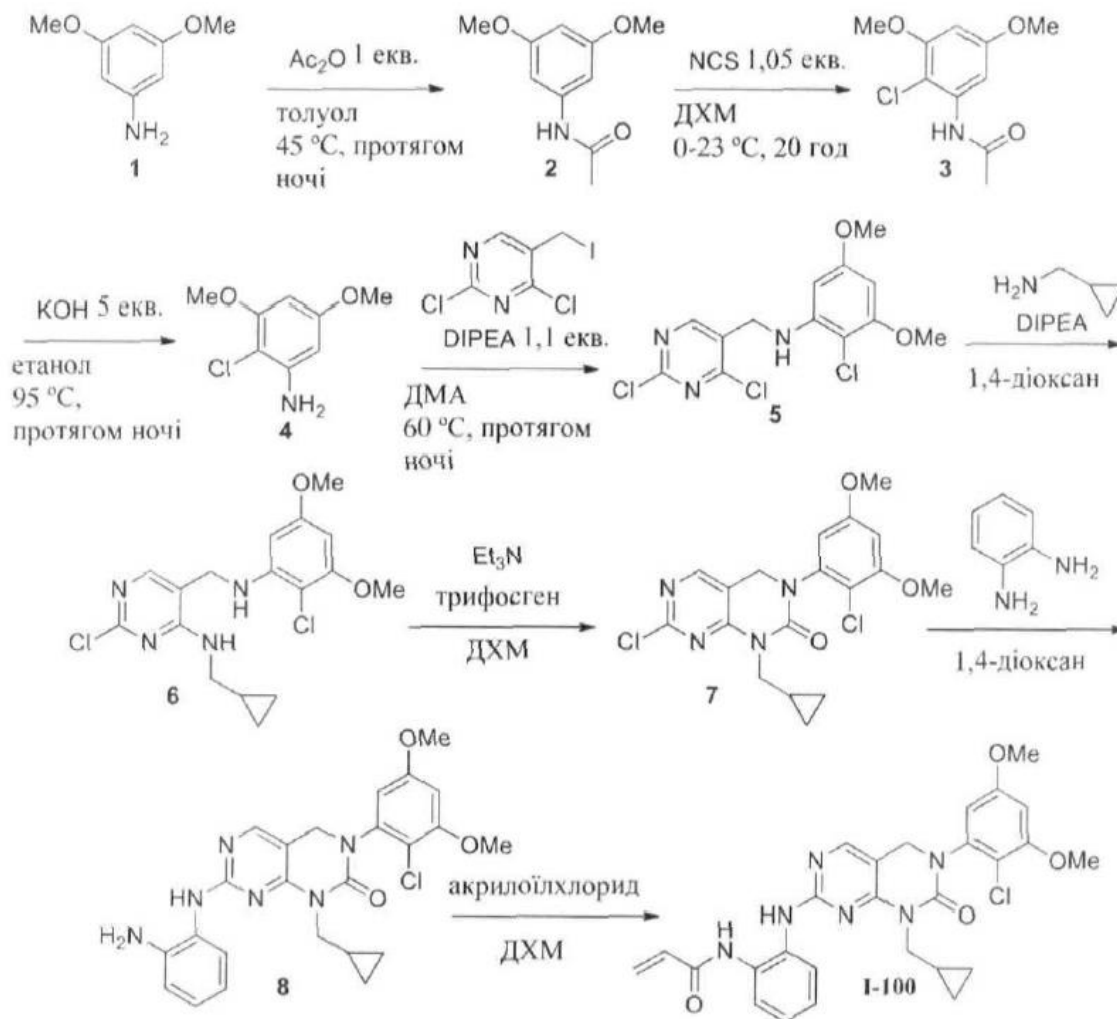
Приклад 100: Синтез I-98

15 [0517] Сполуку I-98 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням циклопропілметанаміну замість метиламіну на стадії 5. MS m/z: 501,5 (M+H<sup>+</sup>).

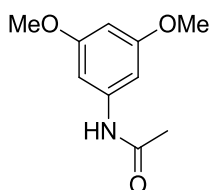
Приклад 101: Синтез I-99

20 [0518] Сполуку I-99 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 2,2-дифторпропан-1-аміну замість метиламіну на стадії 5. MS m/z: 511,6 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 102: I-100



Стадія 1: Проміжна сполука 2

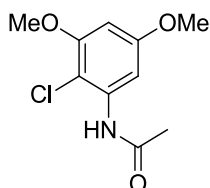


5

[0519] До 125 мл герметичної колби вносили 3,5-диметоксіанілін (2,00 г, 13,1 ммоль) в толуолі (50 мл, 469 ммоль). Повільно додавали оцтовий ангідрид (1,36 мл, 14,4 ммоль) і отримували осад. Реакційну суміш нагрівали до  $45^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин, а потім реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. На наступний день реакційну суміш розводили гексаном і фільтрували, додатково промивали гексаном і сушили у вакуумі з отриманням 2,5 г титильної сполуки. МС  $m/z$ : 196,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

10

Стадія 2: Проміжна сполука 3

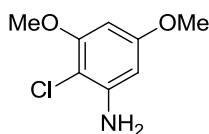


[0520] В 250 мл колбу з круглим дном вносили N-(3,5-диметоксифеніл)ацетамід (3,20 г, 16,4 ммоль) в ДХМ (75 мл). Реакційну суміш охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ . Повільно додавали N-хлорсукцинімід (2,30 г, 17,2 ммоль) в 25 мл ДХМ і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували і вносили в 1:1 суміш гексан-

15

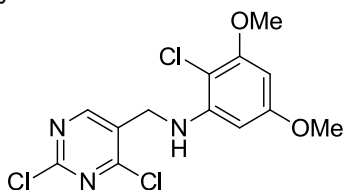
EtOAc. Отриманий осад фільтрували, фільтрат концентрували і вносили в 1:1 суміш гексан-EtOAc, тверду речовину фільтрували з отриманням другої порції твердої речовини. Зібрані осад об'єднували й очищували із застосуванням силікагеля (елюючи 25% сумішшю EtOAc в гексані) з отриманням 1,50 г титульної сполуки. МС m/z: 230,2 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Стадія 3: Проміжна сполука 4



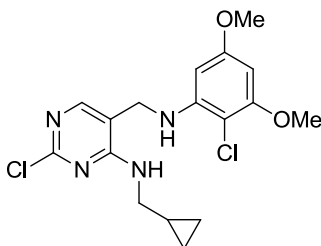
[0521] В 125 мл герметичну колбу вносили проміжну сполуку 3 (1,90 г, 8,27 ммоль) в EtOH (50 мл, 856 ммоль), а потім гідроксид калію (2,32 г, 41,4 ммоль) в 10 мл води. Реакційну суміш перемішували при 95 °С протягом 16 год, після чого суміш охолоджували і концентрували. Отриману маслянисту рідину розподіляли між водою й EtOAc, органічний шар сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували з отриманням 1,00 г титульної сполуки. МС m/z: 188,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 4: Синтез проміжної сполуки 5



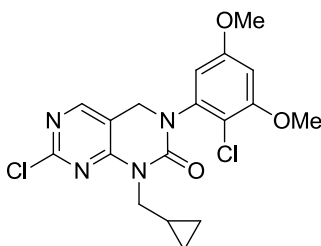
[0522] В герметичну ємність вносили проміжну сполуку 4 (1,50 г, 8,00 ммоль) в ДМА (5 мл, 53,3 ммоль), а потім DIPEA (820 мкл, 8,80 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв при кімнатній температурі та додавали 2,4-дихлор-5-(йодметил)піримідин із прикладу 1 (2,31 г, 8,00 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 7,5 год, а потім протягом 16 год при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували і декілька разів піддавали азеотропному переганянню з толуолом. Додавали EtOAc й органічний шар промивали сольовим розчином (3 х). Органічні шари сушили з сульфатом натрію, концентрували й очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (елюючи 5-25% сумішами EtOAc в гептані) з отриманням 1,75 г титульної сполуки. МС m/z: 348,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 5: Синтез проміжної сполуки 6



[0523] Проміжну сполуку 5 (1,50 г, 4,30 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (20 мл). Додавали циклопропілметанамін (612 мг, 8,61 ммоль) і DIPEA (1,54 мл, 8,61 ммоль). Розчин перемішували при 35 °С протягом 3 год. Додавали воду (20 мл), органічний шар відділяли, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (елюючи ДХМ) з отриманням 1,17 г титульної сполуки. МС m/z: 383,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 6: Проміжна сполука 7

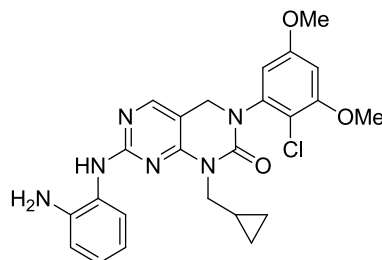


[0524] Проміжну сполуку 6 (1,16 г, 3,03 ммоль) розчиняли в ДХМ (15 мл). Однією порцією додавали трифосген (873 мг, 3,33 ммоль). Жовтий розчин ставав частково непрозорим, а потім знову ставав прозорим. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додавали триетиламін (2,11 мл, 15,13 ммоль) і отриману суспензію перемішували при кімнатній

температурі протягом 18 год. Спостерігали утворення проміжного хлороформіату ( $[M+H]^+ = 445$  m/z). Суспензію переносили в ємність високого тиску і додатково перемішували при 50 °C протягом 48 год. Суміш охолоджували й органічну фазу промивали водою (20 мл) та насиченим водним бікарбонатом натрію (20 мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (0-5% сумішами EtOAc в ДХМ) з отриманням 1,04 г титильної сполуки. МС m/z: 409,4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

5

Стадія 7: Проміжна сполука 8

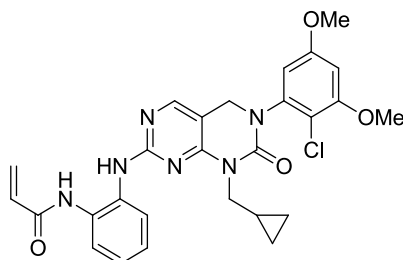


[0525] Проміжну сполуку 7 розчиняли в 1,4-діоксані (3 мл) і додавали бензол-1,2-діамін (52,85 мг, 489 мкмоль) і ТФК (244 мкмоль). Розчин перемішували при 95 °C протягом 20 год. Розчин розводили EtOAc і промивали насиченим водним бікарбонатом натрію (5 мл) та сольовим розчином (5 мл), а потім сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі 5% сумішшю MeOH в ДХМ з отриманням 100 мг титильної сполуки. МС m/z: 481,5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

10

15

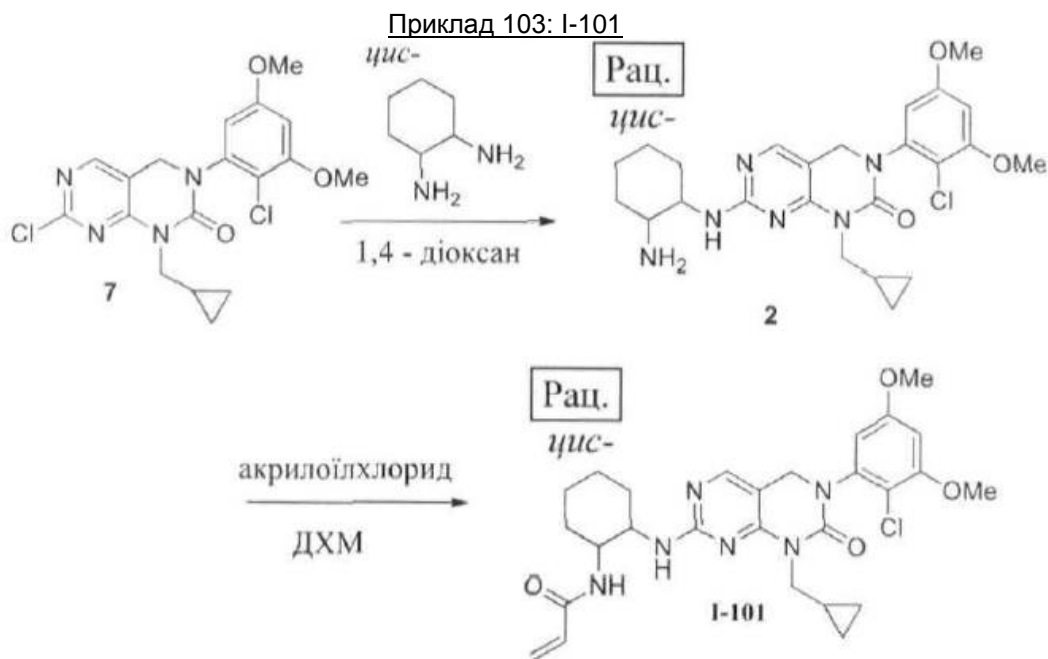
Стадія 8: I-100



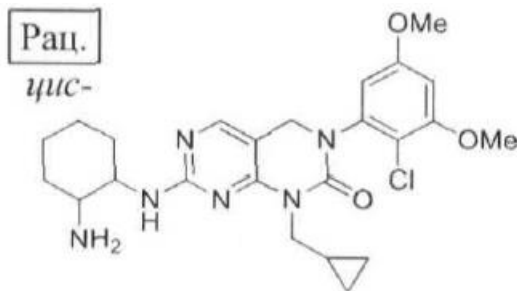
[0526] Проміжну сполуку 8 (98,0 мг, 204 мкмоль) розчиняли в ДХМ (2 мл). Додавали Et<sub>3</sub>N (56,8 мкл, 408 мкмоль), а потім акрилоїлхлорид (19,9 мкл, 245 мкмоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, а потім додавали MeOH і реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою обернено-фазової хроматографії (попередньо елюючи MeOH, а потім 1 н. розчином NH<sub>3</sub> в метанолі). В результаті проведення хроматографії на силікагелі (20-30% сумішами EtOAc в ДХМ) отримували 21,0 мг титильної сполуки. МС m/z: 535,6 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,84 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,19 (td, 1H), 7,12 (td, 1H), 6,76 (dd, 2H), 6,52 (dd, 1H), 6,28 (dd, 1H), 5,78 (dd, 1H), 4,78-4,67 (m, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,14-3,93 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,79 (m, 5H), 1,17 (m, 1H), 1,01-0,69 (m, 1H), 0,48 – 0,10 (m, 4H).

20

25

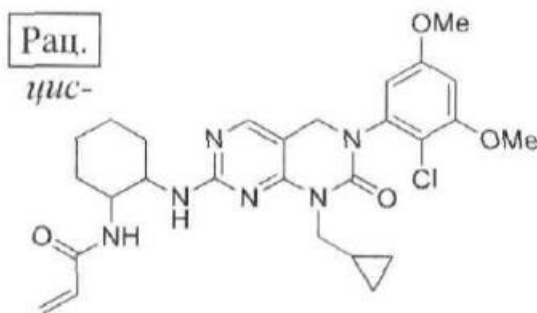


Стадія 1: Проміжна сполука 2



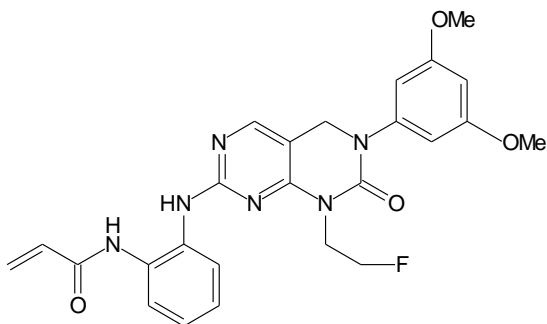
- 5 [0527] Проміжну сполуку 7 з прикладу 102 (100 мг, 244 мкмоль) об'єднували з цис-циклогексан-1,2-діаміном (69,75 мг, 610,85 мкмоль) і розчиняли в 1,4-діоксані (3 мл). Розчин перемішували при 95 °С протягом 20 год. Розчин охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (3% суміш 1 н. розчину NH<sub>3</sub> в MeOH в ДХМ) з отриманням 90 мг титульної сполуки.
- 10 MS m/z: 487,5 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 2: I-101

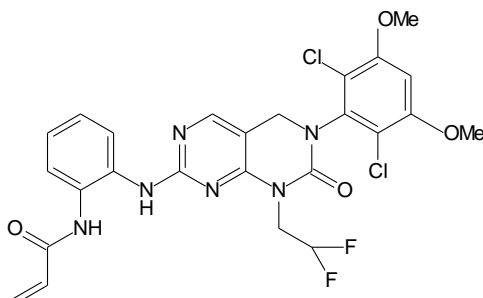


- 15 [0528] Проміжну сполуку 2 (90 мг, 185 мкмоль) розчиняли в ДХМ (2 мл). Додавали триетиламін (51,5 мкл, 370 мкмоль), а потім акрилоїлхлорид (18,0 мкл, 222 мкмоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, після чого реакцію гасили MeOH і суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, а потім із застосуванням силікагеля з отриманням титульної сполуки. MS m/z: 541,6 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,95 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,60 (шир, s, 1H), 6,34 (dd, 2H), 6,04 (dd, 1H), 5,56 (dd, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,22 (шир, s, 1H), 4,05 (шир, s, 1H), 3,90-3,80 (3, 7H), 1,84-1,03 (m, 10H), 0,92-0,73 (m, 1H), 0,61-0,3 (m, 4H).
- 20

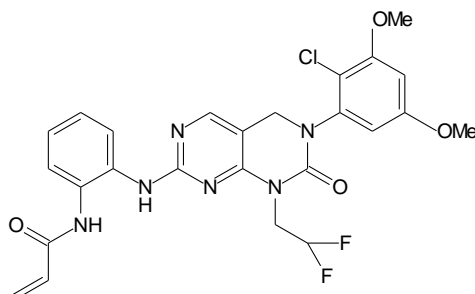


Приклад 104: Синтез I-102

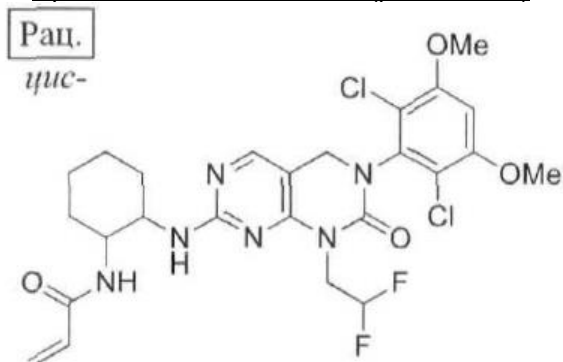
[0529] Сполуку I-102 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 2-фторпропан-1-аміну замість метиламіну на стадії 5.  
5 MS m/z: 493,6 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 105: Синтез I-103

[0530] Сполуку I-103 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 2,2-дифторпропан-1-аміну замість метиламіну на стадії 5.  
10 5. MS m/z: 579,5 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 106: Синтез I-104

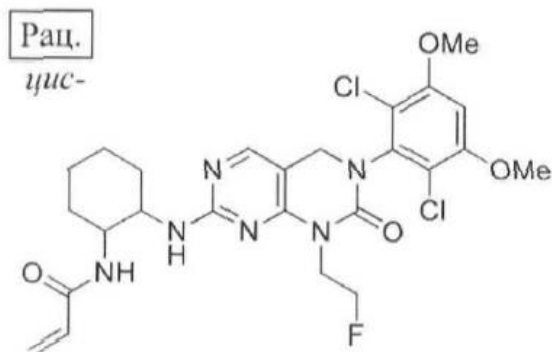
[0531] Сполуку I-104 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 2,2-дифторпропан-1-аміну замість метиламіну на стадії 5 і 2-хлор-3,5-диметоксіаніліну замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4. MS m/z: 545,5 (M+H<sup>+</sup>).  
15

Приклад 107: Синтез I-105 (рацемічний)

[0532] Сполуку I-105 отримували, як описано у прикладі 21. 7-Хлор-3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифеніл)-1-(2,2-дифторетил)-3,4-дигідропіримідо[4,5-d]піримідин-2(1H)-он

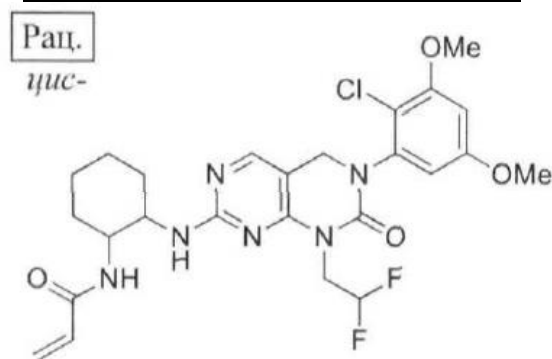
використовували замість проміжної сполуки 2 й отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 2,2-дифторпропан-1-аміну замість метиламіну на стадії 5. МС m/z: 585,5 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 108: Синтез I-106 (рацемічний)



- 5 [0533] Сполуку I-106 отримували, як описано у прикладі 21. 7-Хлор-3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифеніл)-1-(2-фторетил)-3,4-дигідропіримідо[4,5-d]піримідин-2(1H)-он використовували замість проміжної сполуки 2 й отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 2-фторпропан-1-аміну замість метиламіну на стадії 5. МС m/z: 567,5 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 109: Синтез I-107 (рацемічний)

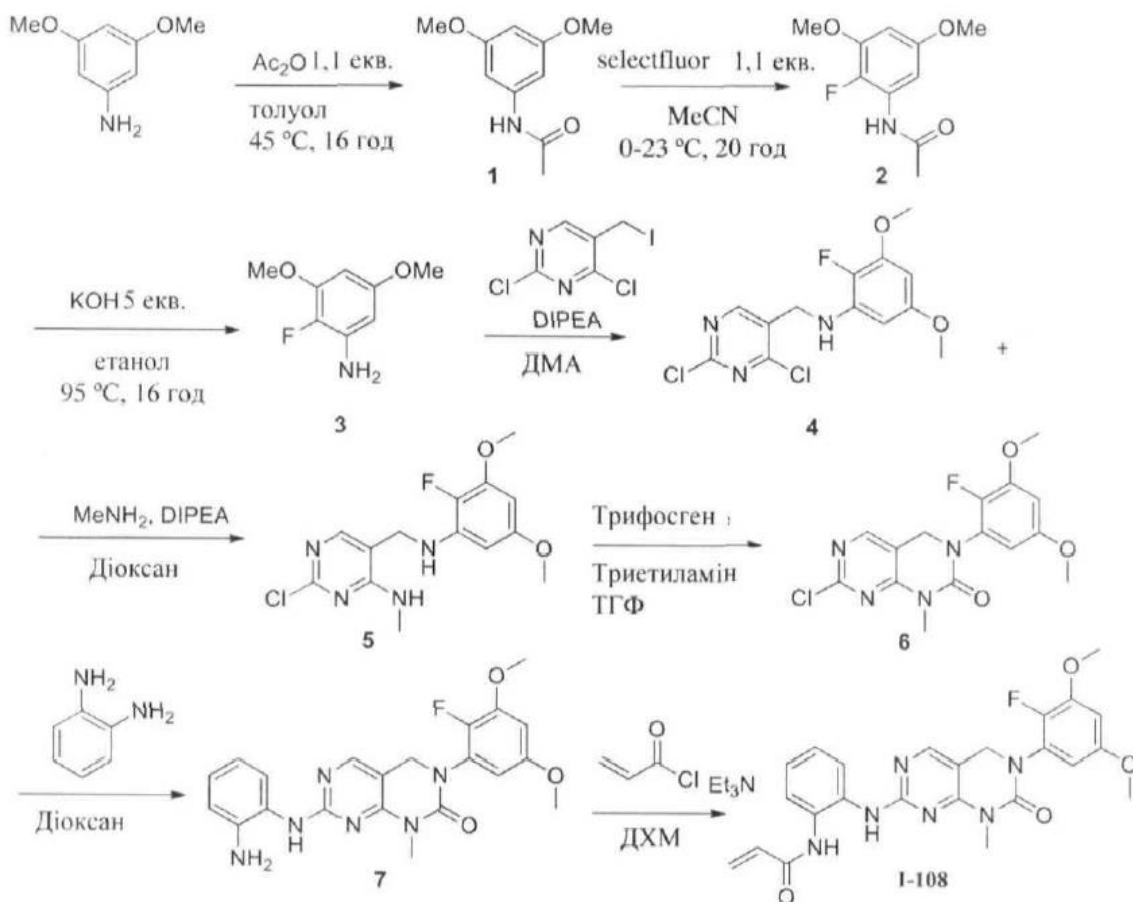


10

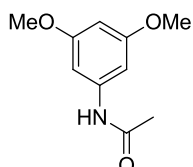
- [0534] Сполуку I-107 отримували, як описано у прикладі 21. 7-Хлор-3-(2-хлор-3,5-диметоксифеніл)-1-(2,2-дифторетил)-3,4-дигідропіримідо[4,5-d]піримідин-2(1H)-он використовували замість проміжної сполуки 2 й отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 2,2-дифторпропан-1-аміну замість метиламіну на стадії 5 та 2-хлор-3,5-диметоксіаніліну замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4. МС m/z: 551,6 (M+H<sup>+</sup>).

15

## Приклад 110: Синтез I-108



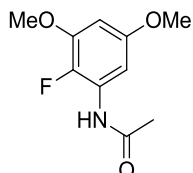
## Стадія 1: Проміжна сполука 1



5

[0535] В 125 мл герметичну колбу вносили 3,5-диметоксіанілін (2,00 г, 13,1 ммоль) в толуолі (50 мл). Додавали оцтовий ангідрид (1,36 мл, 14,4 ммоль) і починав утворюватися осад. Реакційну суміш нагрівали до 45 °С протягом 30 хв, а потім охолоджували до кімнатної температури і перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш розводили гексаном і фільтрували. Тверду речовину додатково промивали гексаном і фільтрат сушили у вакуумі з отриманням 2,50 г титульної сполуки. МС  $m/z$ : 196,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## Стадія 2: Проміжна сполука 2

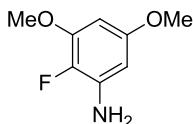


15

[0536] В 125 мл колбу з круглим дном вносили *selectfluor* (5,99 г, 16,9 ммоль) і MeCN (40 мл) і суміш охолоджували до 0 °С. При 0 °С додавали проміжну сполуку 1 (3,00 г, 15,4 ммоль) в 10 мл MeCN, реакційну суміш перемішували і нагрівали до кімнатної температури протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували і додавали EtOAc і H<sub>2</sub>O, органічний шар відділяли, сушили над MgSO<sub>4</sub> і фільтрували, фільтрат концентрували. Отриманий залишок очищували із застосуванням силікагеля (елюючи сумішшю ДХМ-EtOAc). В результаті другого очищення (з елюванням 4% сумішшю MeOH в ДХМ) отримували 800 мг титульної сполуки. РХ. МС  $m/z$ : 214,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

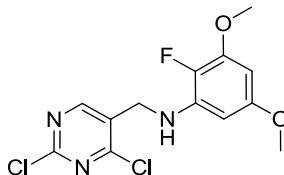
20

## Стадія 3: Проміжна сполука 3



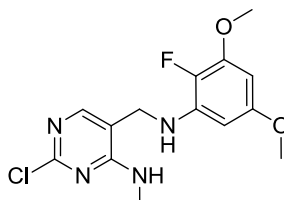
[0537] В 125 мл колбу з круглим дном вносили проміжну сполуку 2 (700 мг, 3,28 ммоль) в EtOH (9,6 мл) і гідроксид калію (918 мг, 16,4 ммоль) в 4 мл H<sub>2</sub>O, реакційну суміш герметизували і гріли протягом 20 год при 90 °С. Реакційну суміш концентрували і додавали H<sub>2</sub>O і EtOAc, органічний шар відділяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Отриману тверду речовину очищували із застосуванням силікагеля (елюючи 40% сумішшю EtOAc в гексані) з отриманням 450 мг титульної сполуки. РХ. МС m/z: 172,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадія 4: Проміжна сполука 4



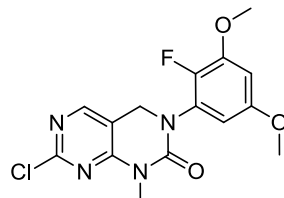
[0538] В герметичну ємність вносили проміжну сполуку 3 (2,38 г, 13,9 ммоль), ДМА (20 мл) і DIPEA (27,8 ммоль, 2,59 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв, після чого додавали 2,4-дихлор-5-(йодметил)піримідин (4,02 г, 13,9 ммоль). Реакційну суміш гріли при 50 °С протягом 16 год, після чого охолоджували до кімнатної температури, а потім розподіляли між насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl (40 мл) і EtOAc (40 мл). Органічну фазу збирали і водну фазу додатково екстрагували із застосуванням EtOAc (40 мл). Органічні фази об'єднували, сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували. В результаті очищення за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (з елюванням 30% сумішшю EtOAc в гексані) отримували 4,07 г титульної сполуки. МС m/z: 332,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадія 5: Проміжна сполука 5



[0539] До розчину проміжної сполуки 4 (1,00 г, 3,00 ммоль) в діоксані (10 мл) додавали DIPEA (0,70 мл, 7,53 ммоль) і 2 М розчин метиламіну в ТГФ (4,52 мл, 9,03 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 50 °С протягом 16 год. Додавали ще метиламіну (9,03 ммоль, 4,52 мл) і реакційну суміш додатково перемішували при 50 °С протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували й очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюючи 50% сумішшю EtOAc в гептані) з отриманням 570 мг титульної сполуки. МС m/z: 327,3 (M+H)<sup>+</sup>.

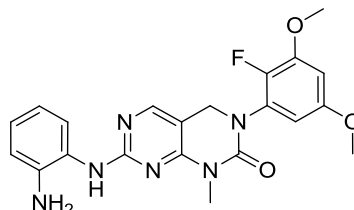
## Стадія 6: Проміжна сполука 6



[0540] До розчину проміжної сполуки 5 (570 мг, 1,74 ммоль) в ТГФ (10 мл) при кімнатній температурі додавали трифосген (1,92 ммоль, 569 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, після чого додавали Et<sub>3</sub>N (0,74 мл, 5,23 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. До реакційної суміші повільно додавали H<sub>2</sub>O (5 мл), а потім насичений водний розчин NaH<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 мл) до досягнення pH 10.

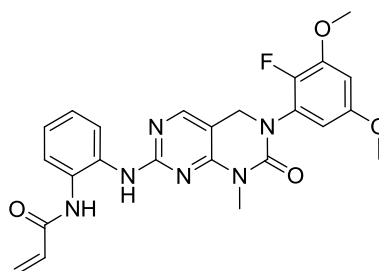
[0541] Реакційну суміш екстрагували EtOAc (2 x 20 мл), об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином і сушили над MgSO<sub>4</sub>, розчинник видаляли при зниженому тиску. Отриманий залишок розтирали з Et<sub>2</sub>O і тверду речовину фільтрували з отриманням 490 мг титульної сполуки. Фільтрат концентрували з отриманням ще 100 мг титульної сполуки, яку очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюючи 10% сумішшю EtOAc в ДХМ) з отриманням додаткових 20 мг титульної сполуки. МС m/z: 353,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадія 7: Проміжна сполука 7



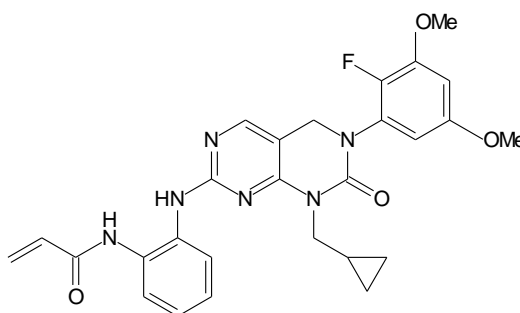
[0542] До розчину проміжної сполуки 6 (250 мг, 0,71 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) при кімнатній температурі додавали 1,2-фенілдіамін (230 мг, 2,3 ммоль), а потім 2 краплі ТФК. Реакційну суміш гріли при 95 °С протягом 16 год, після чого охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 мл) і  $\text{EtOAc}$  (20 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували при зниженому тиску, отриманий залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюючи 20% сумішшю  $\text{EtOAc}$  в ДХМ) з отриманням 163 мг титульної сполуки. МС  $m/z$ : 425,5 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадія 8: I-108



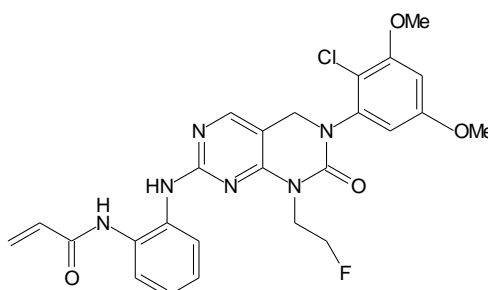
[0543] До розчину проміжної сполуки 7 (163 мг, 0,38 ммоль) в ДХМ (5 мл) додавали  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,05 мл, 0,38 ммоль). Суміш охолоджували до 0 °С і по краплям додавали акрилоїлхлорид (34,8 мг, 0,38 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 5 хвилин, а потім нагрівали до кімнатної температури протягом 30 хв. Реакційну суміш розподіляли між насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 мл) і  $\text{EtOAc}$  (20 мл). Органічну фазу сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували, залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюючи 60% сумішшю  $\text{EtOAc}$  в ДХМ) з отриманням 32 мг титульної сполуки. МС  $m/z$ : 479,5 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,4 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,6 (s, 2H), 5,75 (d, 1H), 6,2 (m, 1H), 6,4 (m, 2H), 6,55 (d, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,5 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,4 (s, 1H).

## Приклад 111: Синтез I-109



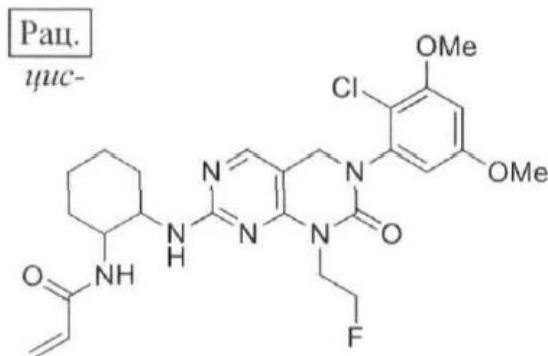
[0544] Сполуку I-109 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням циклопропілметанаміну замість метиламіну на стадії 5 та 2-фтор-3,5-диметоксіаніліну замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4. МС  $m/z$ : 519,6 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

## Приклад 112: Синтез I-110



[0545] Сполуку I-110 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 2-фторпропан-1-аміну замість метиламіну на стадії 5 та 2-хлор-3,5-диметоксіаніліну замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4. МС  $m/z$ : 527,5 ( $M+H^+$ ).

Приклад 113: Синтез I-111 (рацемічний)



5

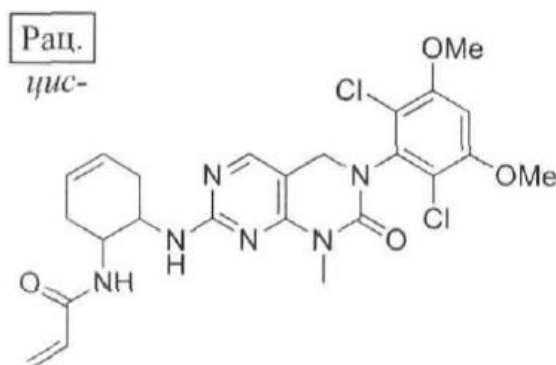
[0546] Сполуку I-111 отримували, як описано у прикладі 21. 7-Хлор-3-(2-хлор-3,5-диметоксифеніл)-1-(2-фторетил)-3,4-дигідропіримідо[4,5-d]піримідин-2(1H)-он використовували замість проміжної сполуки 2 й отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 2-фторпропан-1-аміну замість метиламіну на стадії 5 та 2-хлор-3,5-диметоксіаніліну замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4. МС  $m/z$ : 533,5 ( $M+H^+$ ).

10

Приклад 114: Синтез I-112 (рацемічний)

[0547] Сполуку I-112 отримували, як описано у прикладі 21, із застосуванням цис-циклопентан-1,2-діаміну замість цис-циклогексан-1,2-діаміну на стадії 2. МС  $m/z$ : 521,3 ( $M+H^+$ ).

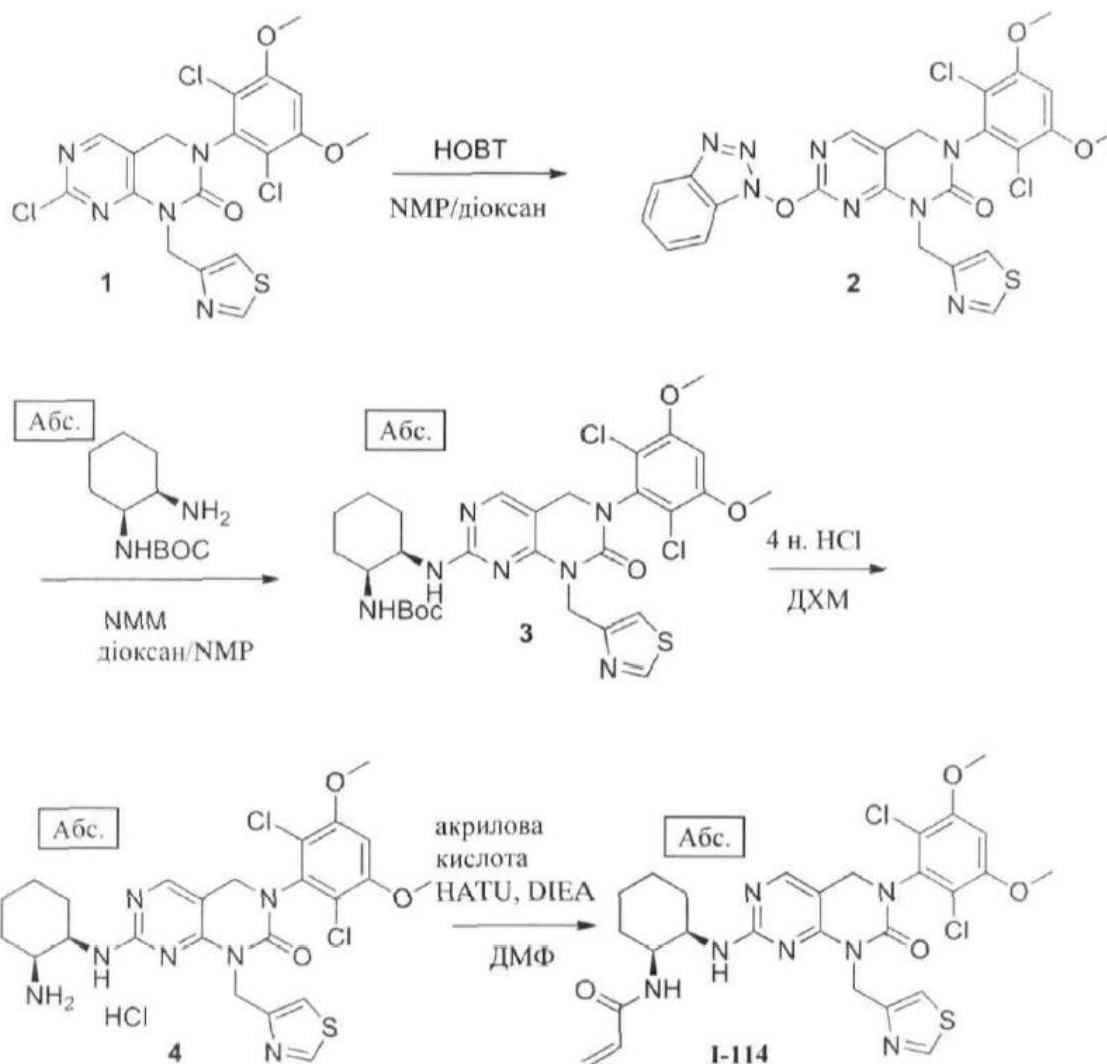
Приклад 115: Синтез I-113 (рацемічний)



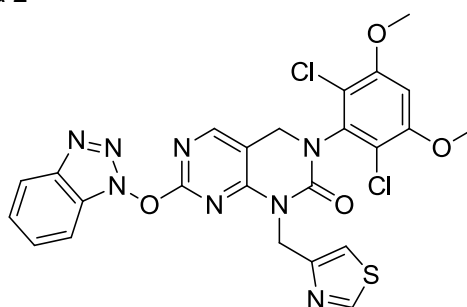
15

[0548] Сполуку I-113 отримували, як описано у прикладі 21, із застосуванням цис-циклогекс-4-ен-1,2-діаміну замість цис-циклогексан-1,2-діаміну на стадії 2. МС  $m/z$ : 533,4 ( $M+H^+$ ).

## Приклад 116: Синтез I-114

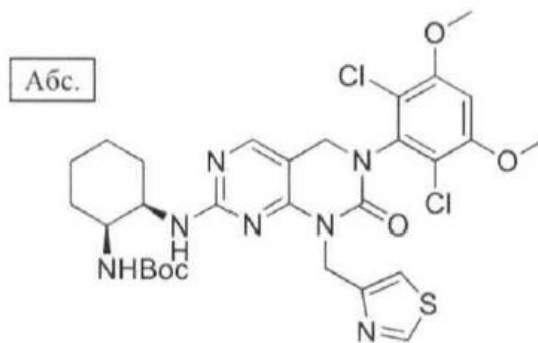


## Стадія 1: Проміжна сполука 2



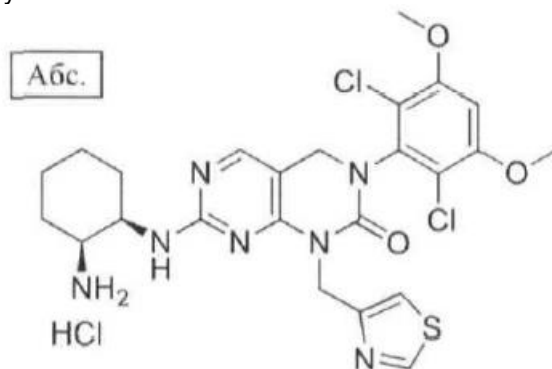
- 5 [0549] Титульну сполуку отримували з проміжної сполуки 1 згідно з модифікованим способом, описаним в літературі (WO 2009; PCT/US2009/002401.) Проміжну сполуку 1 отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням тіазол-4-ілметанаміну замість метиламіну на стадії 5. Проміжну сполуку 1 (540 мг, 1,11 ммоль), HOBT (340 мг, 2,23 ммоль) і NMP (735 мкл, 6,68 ммоль) вносили в 12 мл діоксану; нагрівали до 100 °C протягом 2 год.
- 10 Розчинник видаляли при зниженому тиску і додавали воду для утворення осаду, отриману тверду речовину видаляли за допомогою фільтрування та фільтрат концентрували з отриманням 672 мг титульної сполуки, яку використовували безпосередньо на наступній стадії. MS m/z: 585,0 (M+H<sup>+</sup>).

## Стадія 2: Проміжна сполука 3



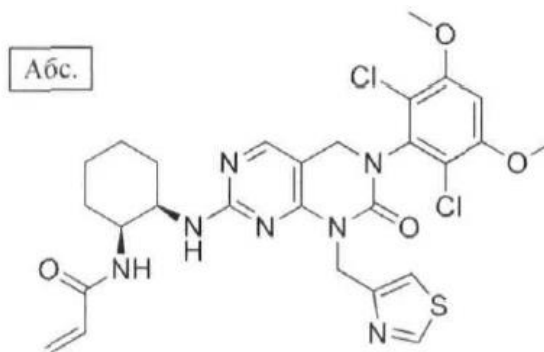
- 5 [0550] Розчин проміжної сполуки 2 (672 мг, 1,15 ммоль), трет-бутил((1S,2R)-2-аміноциклогексил)карбамату (492 мг, 2,3 ммоль) і NMP (400 мкл, 3,67 ммоль) в суміші 12 мл ДМФ/1,2 мл NMP нагрівали до 100 °С протягом 16 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску і неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі (елюючи з градієнтом 0 - 100 % сумішами EtOAc в гептані) з отриманням 650 мг титульної сполуки. МС m/z: 664,1 (M+H<sup>+</sup>).

## Стадія 3: Проміжна сполука 4



- 10 [0551] До розчину проміжної сполуки 3 (650 мг, 0,98 ммоль) в 10 мл ДХМ додавали 10 мл HCl (4 н. розчин в діоксані) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням титульної сполуки. МС m/z: 564,0 (M+H<sup>+</sup>).

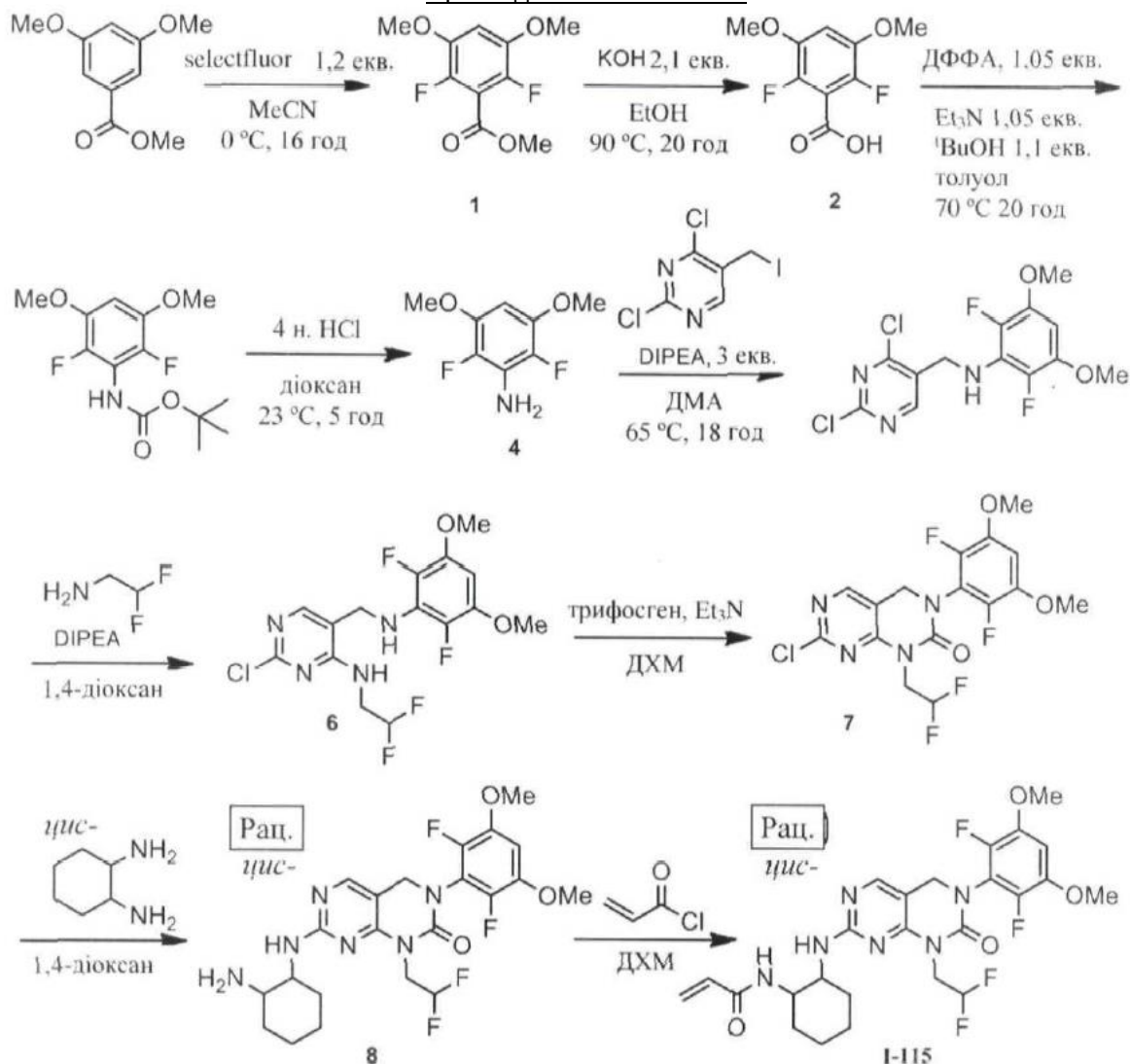
## Стадія 4: I-114



- 15 [0552] Розчин проміжної сполуки 4 (552 мг, 0,98 ммоль) в 3 мл ДМФ охолоджували на бані льодяна вода/метанол і додавали акрилову кислоту (62 мкл, 0,98 ммоль). До суміші додавали DIPEA (1 мл, 5,9 ммоль), а потім HATU (345 мг, 0,98 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв й очищували за допомогою флеш-хроматографії (елюючи з градієнтом 0-100% сумішами ацетону в гептані) з отриманням 515 мг титульної сполуки. МС m/z: 618,0 (M+H<sup>+</sup>).
- 20

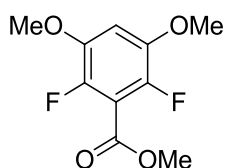


## Приклад 117: Синтез I-115



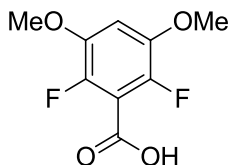
Стадія 1: Проміжна сполука 1

5



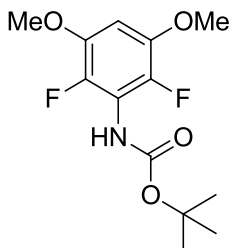
[0553] В 1000 мл колбу з круглим дном вносили *selectfluor* (13,5 г, 38,2 ммоль) і MeCN (400 мл). Суспензію охолоджували до 0 °C і протягом 10 хвилин повільно додавали метил-3,5-диметоксibenзоат (5,00 г, 25,5 ммоль) в мінімальній кількості MeCN. Реакційну суміш перемішували і нагрівали до кімнатної температури протягом 2 днів, після чого додавали насичений водний розчин карбонату натрію, реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин і MeCN видаляли при зниженому тиску. Додавали воду і EtOAc й органічний шар промивали водним насиченим розчином NaCl (3 x). Органічний шар сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували, концентрували й очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі: (елюючи 30 - 50% сумішами гексану в ДХМ) з отриманням 1,0 г титульної сполуки. MS m/z: 233,3 (M+H<sup>+</sup>).

## Стадія 2: Синтез проміжної сполуки 2



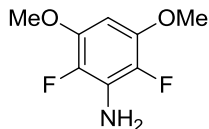
5 [0554] В 125 мл герметичну колбу вносили метильну проміжну сполуку 1 (1,00 г, 4,31 ммоль) і KOH (507 мг, 9,04 ммоль) в EtOH (25 мл). Реакційну суміш нагрівали до 90 °С протягом 20 год, а потім охолоджували і концентрували. Додавали воду й отриманий розчин обробляли 1 н. розчином HCl до досягнення pH <3. Утворювався білий осад, який відфільтровували і промивали водою. Тверду речовину розчиняли в EtOAc і сушили над MgSO<sub>4</sub>, органічний фільтрат концентрували з отриманням 600 мг титульної сполуки. МС m/z: 219,2 (M+H<sup>+</sup>).

## Стадія 3: Проміжна сполука 3



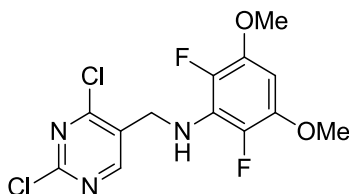
10 [0555] В 125 мл колбу з круглим дном вносили проміжну сполуку 2 (0,62 г, 2,84 ммоль), дифенілфосфоразидат (647 мкл, 2,98 ммоль), Et<sub>3</sub>N (416 мкл, 2,98 ммоль) і 2-метилпропан-2-ол (299 мкл, 3,13 ммоль) в толуолі (5 мл), реакційну суміш герметизували і нагрівали до 70 °С протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували і видаляли толуол при зниженому тиску.  
15 Додавали EtOAc й органічну фазу послідовно промивали насиченим водним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 х) і насиченим водним розчином NaCl (2х). Органічну фазу сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували, отриманий залишок очищували із застосуванням силікагеля (елюючи 100% ДХМ) з отриманням 500 мг титульної сполуки. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,81 (s, 1H), 6,89 (t, 1H), 3,32 (s, 6H), 1,42 (s, 9H).

## Стадія 4: Проміжна сполука 4



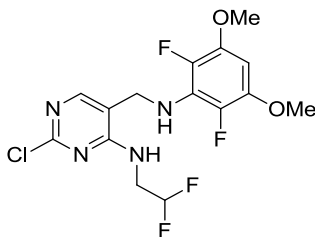
25 [0556] В 125 мл колбу з круглим дном вносили проміжну сполуку 3 (500 мг, 1,73 ммоль) і 4 н. розчин HCl в діоксані (8,64 мл, 34,6 ммоль), реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год, після чого суміш концентрували з отриманням HCl солі титульної сполуки. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,17 (s, 2H), 3,77 (s, 6H).

## Стадія 5: Проміжна сполука 5



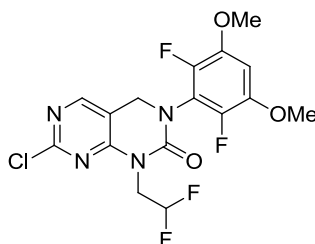
30 [0557] В 125 мл колбу вносили проміжну сполуку 4 (360 мг, 1,60 ммоль), 2,4-дихлор-5-(йодметил)піримідин (461 мг, 1,60 ммоль) і DIPEA (848 мкл, 4,79 ммоль) в ДМА (4 мл). Колбу герметизували і реакційну суміш нагрівали до 65 °С при перемішуванні протягом 4 год, після чого суміш охолоджували, концентрували і декілька разів сумісно випарювали з толуолом. Отриману маслянисту рідину розчиняли в EtOAc і тверду речовину видаляли за допомогою фільтрування. Фільтрат концентрували, розчиняли в ДХМ й очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюючи сумішшю EtOAc/гексан) з отриманням 350 мг титульної  
35 сполуки. МС m/z: 350,3 (M+H<sup>+</sup>).

## Стадія 6: Проміжна сполука 6



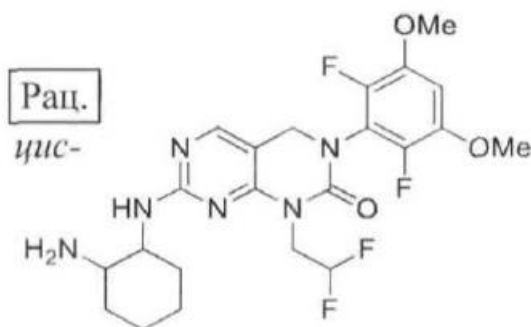
5 [0558] Проміжну сполуку 5 (128 мг, 365,56 мкмоль) і 2,2-дифторетанамін (59,3 мг, 731 мкмоль) розчиняли в 1,4-діоксані. Додавали DIPEA (131 мкл, 731 мкмоль) і розчин перемішували при 45 °С протягом 5 год, а потім при 40 °С протягом 2 днів. Розчин концентрували при зниженому тиску й отриманий залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (30% сумішшю EtOAc в гексані) з отриманням 105 мг титульної сполуки. МС m/z: 395,4 (M+H<sup>+</sup>).

## Стадія 7: Проміжна сполука 7



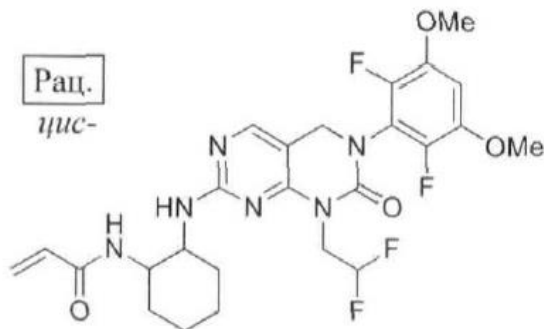
10 [0559] Проміжну сполуку 6 (103 мг, 261 мкмоль) розчиняли в ДХМ (2 мл) і додавали трифосген (85,2 мг, 287 мкмоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Додавали Et<sub>3</sub>N (182 мкл, 1,30 ммоль) і розчин додатково перемішували протягом 1 год. Результати РХМС демонстрували відсутність проміжної сполуки 6 й утворення проміжного  
15 хлорангідриду карбамінової кислоти. Реакційну суміш гріли при 50 °С протягом 72 год, після чого суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали воду (2 мл), а потім насичений водний бікарбонат натрію (3 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, а потім екстрагували ДХМ, органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на  
20 силікагелі (елюючи ДХМ) з отриманням 80 мг титульної сполуки. МС m/z: 421,4 (M+H<sup>+</sup>).

## Стадія 8: Проміжна сполука 8



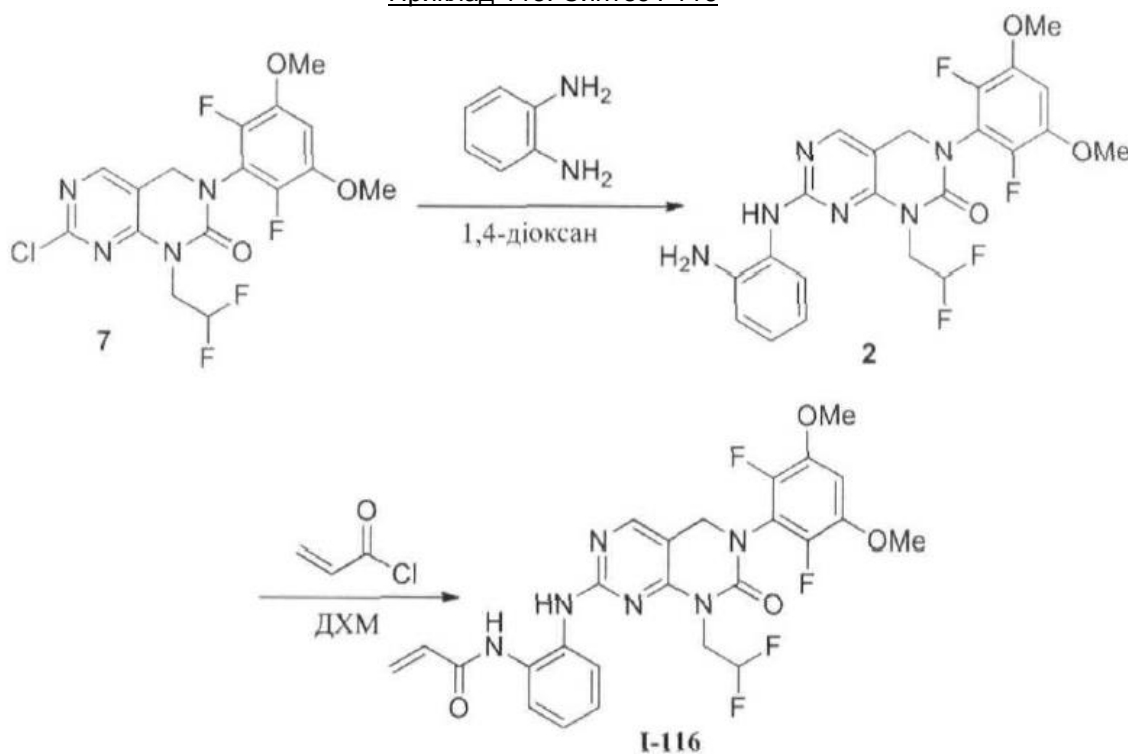
25 [0560] Проміжну сполуку 7 (32,0 мг, 76,1 мкмоль) розчиняли в 1,4-діоксані (0,5 мл) та додавали цис-циклогексан-1,2-діамін (21,7 мг, 190 мкмоль). Розчин перемішували в герметичній колбі при 90 °С протягом 18 год, після чого суміш концентрували при зниженому тиску й отриманий залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюючи 10% сумішшю MeOH в ДХМ) з отриманням 33 мг титульної сполуки. МС m/z: 499,6 (M+H<sup>+</sup>).

Стадія 9: I-115

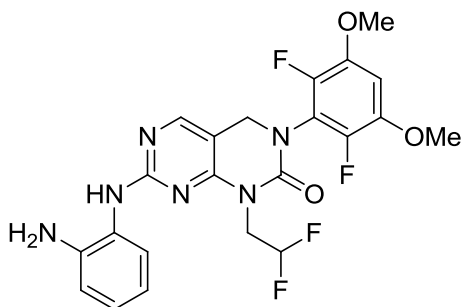


[0561] Проміжну сполуку 8 (30 мг, 60,2 мкмоль) розчиняли в ДХМ. Розчин охолоджували до 0 °С і додавали Et<sub>3</sub>N (16,8 мкл, 120 мкмоль), а потім акрилоїлхлорид (4,87 мкл, 60,2 мкмоль). Суспензію перемішували при 0 °С протягом 45 хв. Додавали метанол й отриманий розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (єлюючи 60% сумішшю EtOAc в ДХМ) з отриманням 20 мг титульної сполуки. МС m/z: 553,6 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,01 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,00-6,60 (m, 1H), 6,48-6,11 (m, 2H), 6,03 (dd, 1H), 5,54 (dd, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,37 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,09 (s, 6H), 1,86-1,24 (m, 8H).

## Приклад 118: Синтез I-116



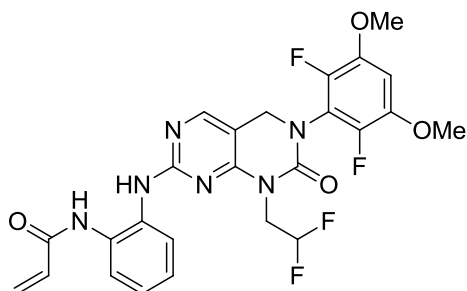
Стадія 1: Проміжна сполука 2



[0562] Проміжну сполуку 7 з прикладу 117 розчиняли в 1,4-діоксані (0,5 мл) і додавали бензол-1,2-діамін (16,5 мг, 152 мкмоль) і 2 краплі ТФК. Ємність герметизували і розчин перемішували при 90 °С протягом 18 год, після чого реакційну суміш концентрували при

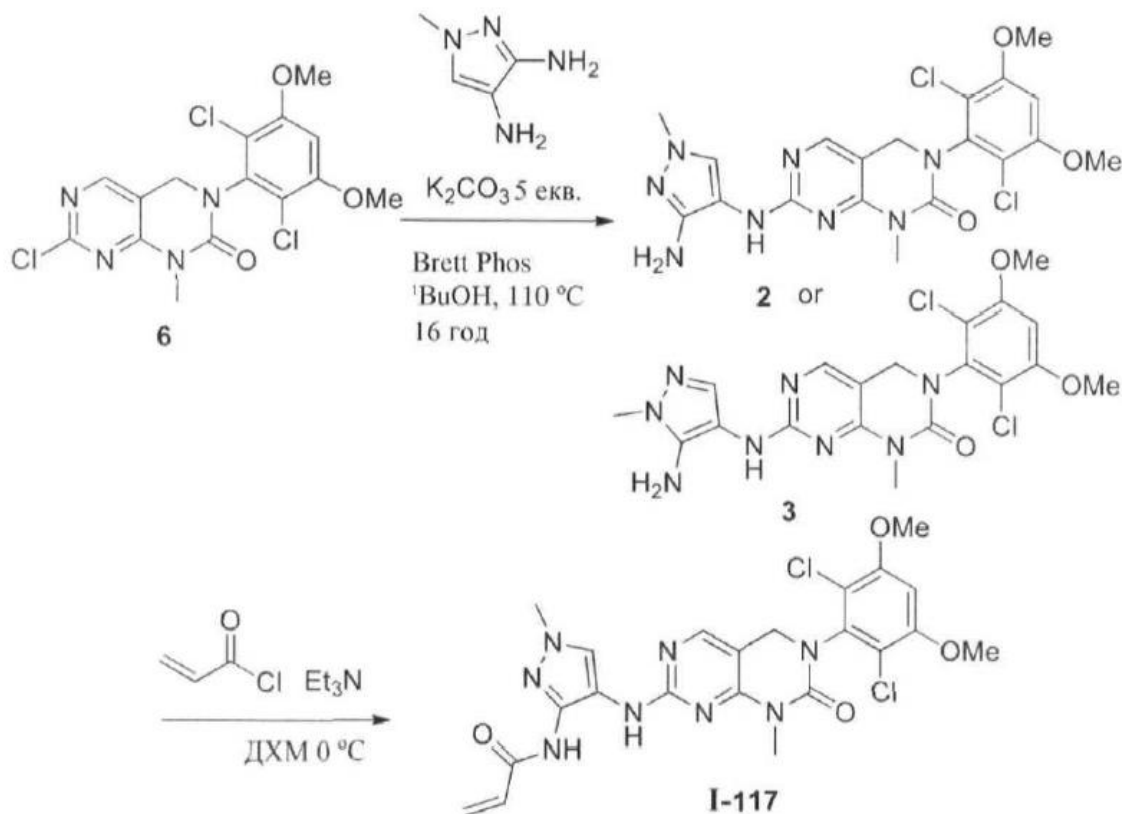
зниженому тиску й отриманий залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (60% сумішшю EtOAc в ДХМ) з отриманням 21,0 мг титульної сполуки. МС m/z: 493,5 (M+H<sup>+</sup>).

Стадія 2: I-116

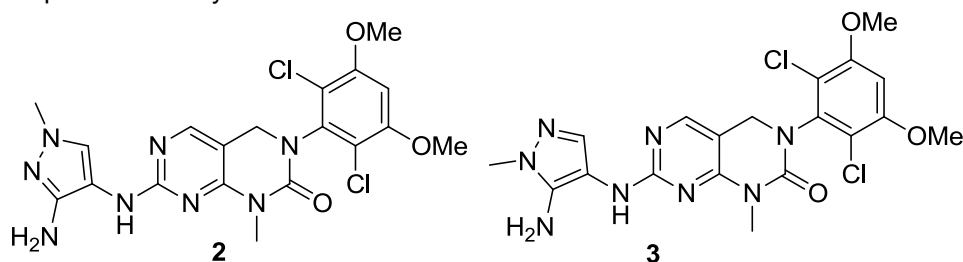


- 5 [0563] Проміжну сполуку 2 (20,0 мг, 40,6 мкмоль) розчиняли в ДХМ і розчин охолоджували до 0 °С. Додавали Et<sub>3</sub>N (11,3 мкл, 81,2 мкмоль), а потім акрилоїлхлорид (3,21 мкл, 40,6 мкмоль). Суспензію перемішували при 0 °С протягом 1,5 год, після чого додавали метанол і суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (30% сумішшю EtOAc в ДХМ) з отриманням 11,0 мг титульної сполуки. МС m/z: 547,6 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,82 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,65-7,53 (m, 1H), 7,25-7,01 (m, 3H), 6,51 (dd, 1H), 6,40-6,04 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,32 (m, 2H), 3,90 (s, 6H).
- 10

Приклад 119: Синтез I-117



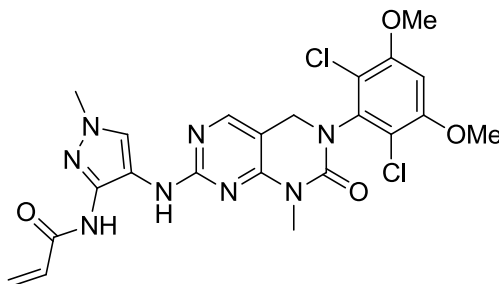
- 15 Стадія 1: Проміжна сполука 2



[0564] В 10 мл колбу вносили проміжну сполуку 6 з прикладу 1 (140 мг, 347 мкмоль), карбонат калію (240 мг, 1,73 ммоль), Brett Phos (16,2 мг, 17,3 мкмоль), 1-метил-1H-піразол-3,4-

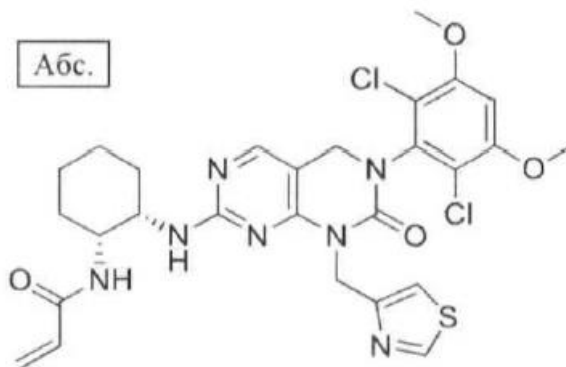
діаміндігідрохлорид (64,2 мг, 347 мкмоль) в трет-бутанол (6 мл, 62,7 ммоль), реакційну суміш герметизували і продували азотом. Суміш нагрівали до 110 °С протягом 8 год, після чого суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали воду. Отриманий осад збирали за допомогою фільтрування. Фільтрат екстрагували ДХМ. Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували. Об'єднані тверді речовини очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (сумішшю  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ ) з отриманням 48,0 мг титульної сполуки. МС  $m/z$ : 479,4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Дані  $^1\text{H}$ -ЯМР відповідали окремому ізомеру, хоча разом із даними  $^2\text{D}$ -ЯМР не дозволяли ідентифікувати конкретний ізомер, що утворився. Регіохімію проміжної сполуки 2 визначали на основі передпозитивного зниження електрофільності N-метилпіразоламіну та речовину використовували на наступній стадії.

Стадія 2: I-117



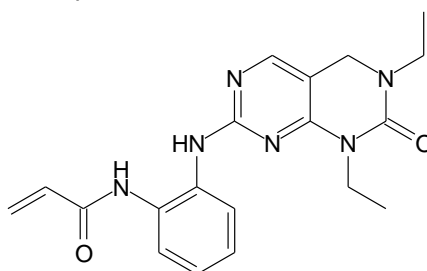
[0565] Проміжну сполуку 2 (48,0 мг, 100 мкмоль) розчиняли в ДХМ (1 мл). Суспензію охолоджували до 0 °С. Додавали  $\text{Et}_3\text{N}$  (27,9 мкл, 200 мкмоль), а потім акрилоїлхлорид (7,92 мкл, 100 мкмоль). Отриману суспензію перемішували при 0 °С протягом 90 хв. Додавали метанол і суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (30% сумішшю ДХМ в  $\text{EtOAc}$ ) з отриманням 30,0 мг титульної сполуки. МС  $m/z$ : 533,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  10,74 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 5,82 (dd, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,98 (s, 6H), 3,81 (s, 3H).

Приклад 120: I-119



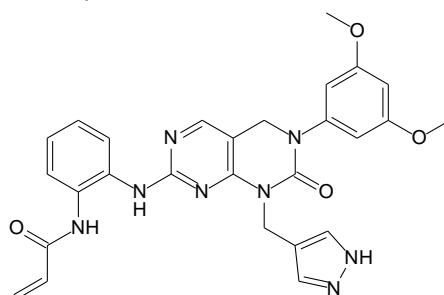
[0566] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 116, із застосуванням трет-бутил((1R,2S)-2-аміноциклогексил)карбамату замість трет-бутил((1S,2R)-2-аміноциклогексил)карбамату на стадії 2. МС  $m/z$ : 618,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$ : 9,01 (1H, d), 8,0 (1H, s), 7,69 (1H, d), 6,99 (1H, s), 6,3 (1H, dd), 6,05 (1H, dd), 5,55 (1H, dd), 5,26 (2H, bs), 4,52 (2H, s), 3,96 (6H, s), 3,3 (4H, m), 2,16 (4H, m), 1,9 (4H, m).

Приклад 121: Синтез I-120



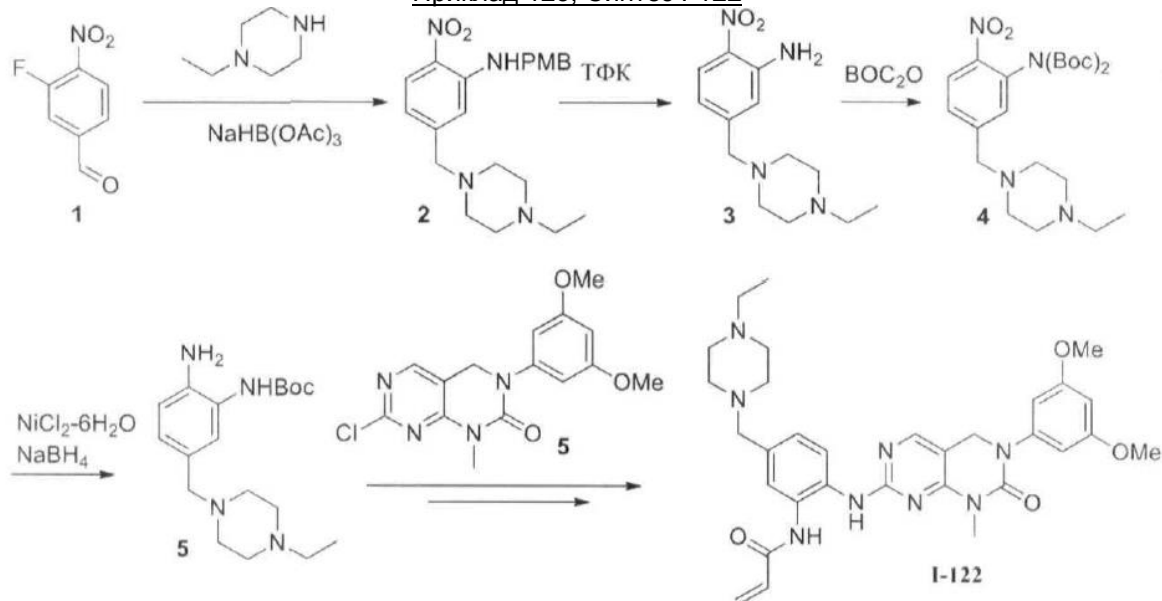
[0567] Сполуку I-120 отримували, як описано у прикладі 53, із застосуванням етиламіну замість циклопропанаміну на стадії 1 та замість метиламіну на стадії 2. МС  $m/z$ : 367,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Приклад 122: Синтез I-121

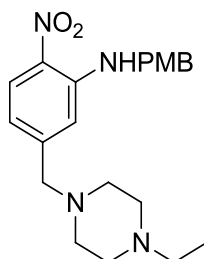


[0568] Сполуку I-121 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням (1H-піразол-4-іл)метанаміну замість метиламіну на стадії 5. МС m/z: 527,5 (M+H<sup>+</sup>).

## Приклад 123: Синтез I-122



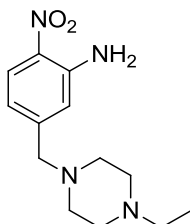
Стадія 1, Проміжна сполука 2



10 [0569] Проміжну сполуку 1 (57,0 мг, 0,034 ммоль) і РМВ-NH<sub>2</sub> (0,13 мл, 1,01 ммоль) в ДМФ (2,0 мл) гріли при 110 °С протягом 4 год. ДМФ видаляли у вакуумі й отриманий залишок розчиняли в ДХМ (5 мл), а потім додавали АсОН (0,1 мл) і N-етилпіперазин (0,10 мл, 7,90 ммоль). Через 1 год додавали NaHB(OAc)<sub>3</sub> (100 мг, 0,47 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 16 год. Додавали EtOAc й органічну фазу промивали насиченим водним розчином

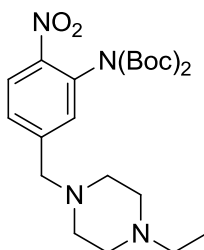
15 NaHCO<sub>3</sub> і сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували у вакуумі. В результаті флеш-хроматографії на силікагелі отримували 80 мг титульної сполуки. МС m/z: 385,2 (M+H<sup>+</sup>).

## Стадія 2: Проміжна сполука 3



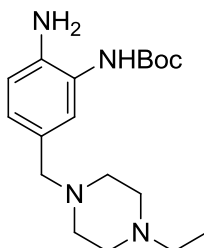
5 [0570] Проміжну сполуку 2 (80,0 мг, 0,21 ммоль) обробляли 20% (об./об.) сумішшю ТФК в ДХМ при кімнатній температурі та реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш концентрували у вакуумі й отриманий залишок обробляли карбонатом на підкладці оксиду кремнію, фільтрували і концентрували з отриманням кількісного виходу титульної сполуки, яку використовували без додаткового очищення. МС m/z: 265,2 (M+H<sup>+</sup>).

## Стадія 3, Проміжна сполука 4



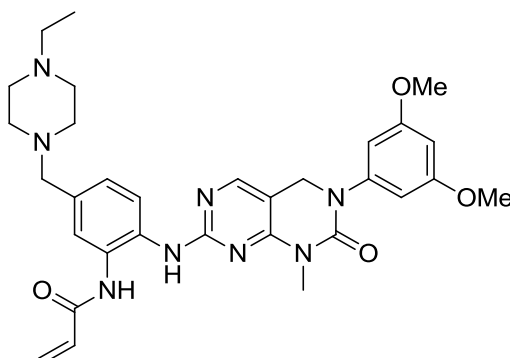
10 [0571] До розчину проміжної сполуки 3 (56,0 мг, 0,21 ммоль) в ДМФ (4,0 мл) додавали (Boc)<sub>2</sub>O (100 мг, 0,46 ммоль) і ДМАП (10,0 мг, 0,08 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. ДМФ видаляли при зниженому тиску і продукт виділяли за допомогою хроматографії на силікагелі (98,0 мг). МС m/z: 465,3 (M+H<sup>+</sup>).

## Стадія 4, Проміжна сполука 5



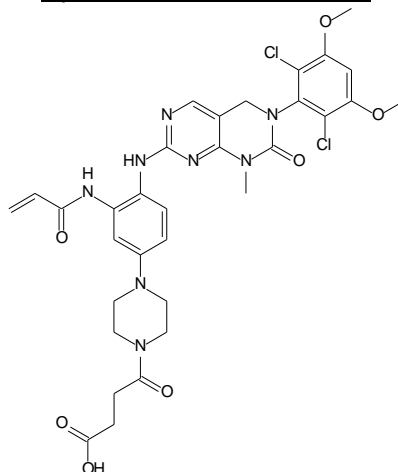
15 [0572] До розчину проміжної сполуки 4 (98,0 мг, 0,21 ммоль) в MeOH (5 мл) при 0 °C додавали NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O і NaBH<sub>4</sub>. Через 30 хв реакцію гасили додаванням води, суміш фільтрували через целіт і концентрували з отриманням 62,0 мг титульної сполуки, яку використовували без додаткового очищення. МС m/z: 335,3 (M+H<sup>+</sup>).

## Стадія 5: I-122



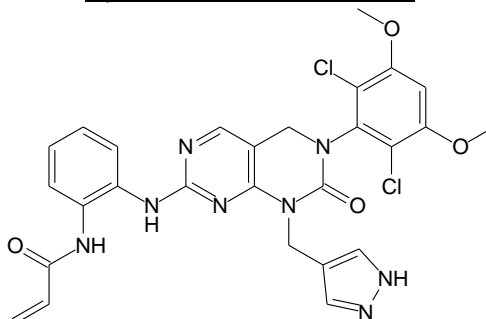
25 [0573] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 5, із застосуванням проміжної сполуки 5 з прикладу 1. МС m/z: 587,3 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ: 8,00 (1H, s), 7,79 (1H, d), 7,64 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,29 (1H, dd), 6,53 (2H, s), 6,45 (2H, m), 5,81 (1H, dd), 4,71 (2H, s), 3,78 (6H, s), 3,77 (2H, s), 3,35 (3H, s), 3,35 (4H, d), 3,30 (4H, d), 3,19 (2H, q), 1,32 (3H, t).



Приклад 124: Синтез I-123

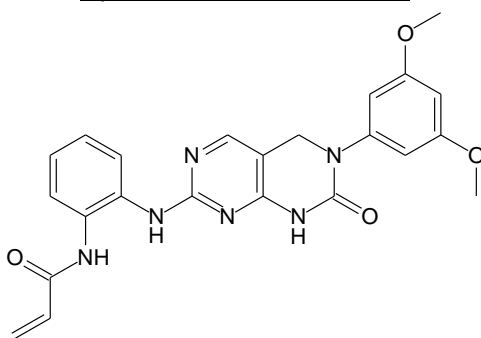
[0574] Сполуку I-123 отримували, як описано у прикладі 128, із застосуванням бурштинової кислоти замість N-біотиніл-NH-(ПЕГ)<sub>2</sub>-COOH на стадії 2. МС m/z: 713,5 (M+H<sup>+</sup>).

5

Приклад 125: Синтез I-124

[0575] Сполуку I-124 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням трет-бутил-4-(амінометил)-1H-піразол-1-карбоксилату замість метиламіну на стадії 5. Кінцеве зняття VOC-захисту проводили, як описано у прикладі 3, стадія 5. МС m/z: 595,4 (M+H<sup>+</sup>).

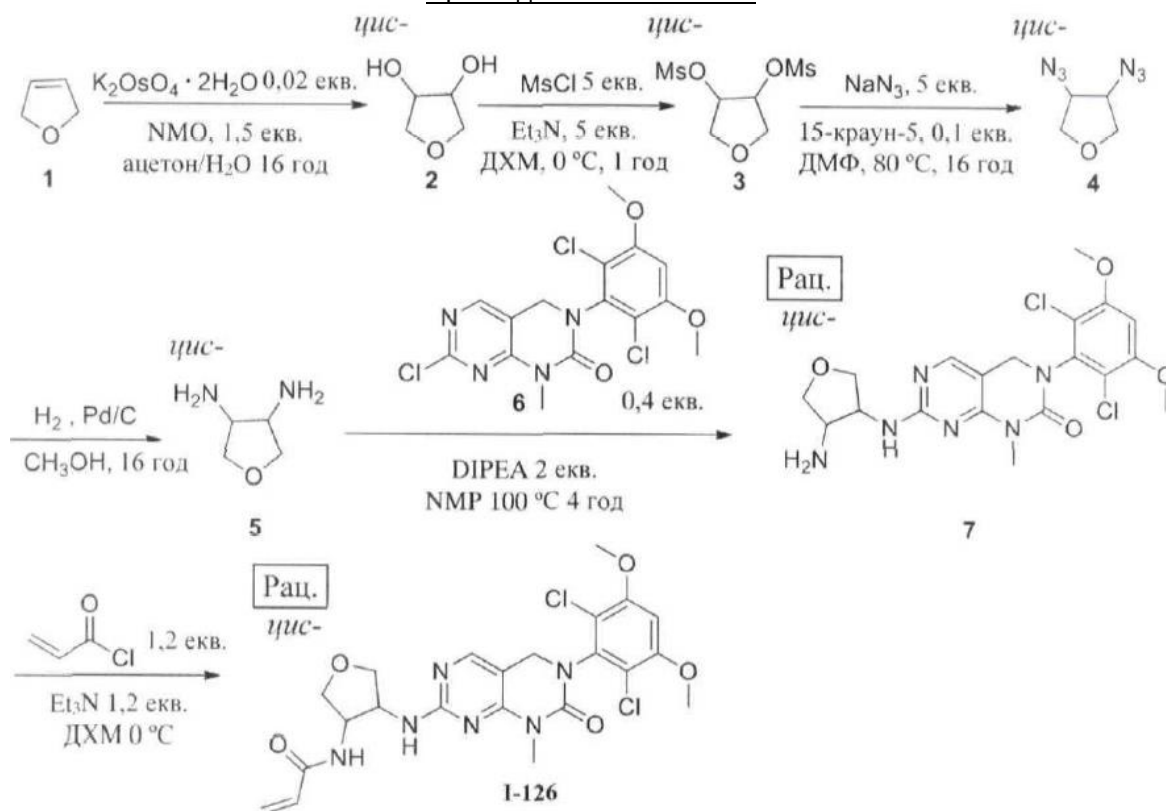
10

Приклад 126: Синтез I-125

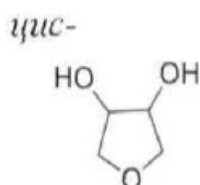
[0576] Сполуку I-125 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням аміаку замість метиламіну на стадії 5. МС m/z: 447,4 (M+H<sup>+</sup>).

15

## Приклад 127: Синтез I-126



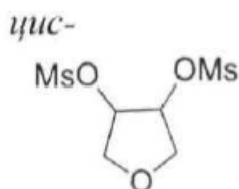
Стадія 1: Проміжна сполука 2



5

[0577] До розчину проміжної сполуки 1 (2,00 г, 28,53 ммоль) в 50 мл суміші ацетон/H<sub>2</sub>O (4:1) додавали NMO (10 г, 50% водний розчин, 42,7 ммоль) і K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (210 мг, 0,57 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Додавали Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (8,0 г) й отриману суміш перемішували протягом 10 хв. Реакційну суміш випарювали досуха та залишок вносили в EtOAc. Отриману суспензію фільтрували і фільтрат випарювали досуха з отриманням 2,50 г титульної сполуки.

Стадія 2: Проміжна сполука 3

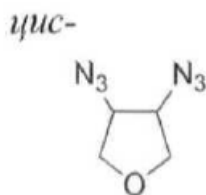


15

[0578] До льодяного розчину проміжної сполуки 2 (2,50 г, 24,0 ммоль) і Et<sub>3</sub>N (12,2 г, 121 ммоль) в ДХМ (50 мл) додавали метансульфонілхлорид (13,8 г, 121 ммоль). Суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв. Додавали насичений водний розчин Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і реакційну суміш розподіляли між ДХМ і водою. Органічний шар відділяли, промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і випарювали. Неочищену тверду речовину перекристалізовували із застосуванням етанолу з отриманням 4,83 г титульної сполуки. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,15 (s, 6H), 3,98-4,02 (m, 2H), 4,14-4,19 (m, 2H), 5,18-5,21 (m, 2H).

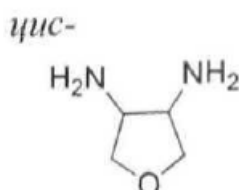
20

## Стадія 3: Проміжна сполука 4



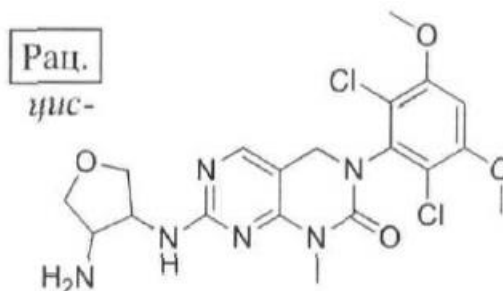
- 5 [0579] До розчину проміжної сполуки 3 (4,83 г, 18,6 ммоль) в ДМФ (50 мл) додавали 15-краун-5 (0,40 г, 1,82 ммоль) і NaN<sub>3</sub> (6,03 г, 92,8 ммоль). Суміш нагрівали до 100 °С в атмосфері N<sub>2</sub> протягом ночі. Реакційний розчин розводили EtOAc, промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і випарювали досуха з отриманням 2,60 г титульної сполуки.

## Стадія 4: Проміжна сполука 5



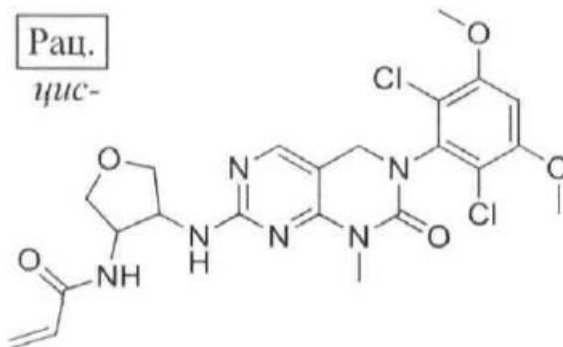
- 10 [0580] До розчину проміжної сполуки 4 (2,60 г, 16,9 ммоль) в MeOH (15 мл) додавали Pd/C (10%, мас./мас., 0,78 г) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували з отриманням 1,45 г титульної сполуки, яку використовували без додаткового очищення.

## Стадія 5: Проміжна сполука 6



- 15 [0581] До розчину проміжної сполуки 5 (0,90 г, 8,81 ммоль) і проміжної сполуки 6 з прикладу 1 (1,42 г, 0,40 екв.) в NMP (10 мл) додавали DIPEA (2,30 г, 17,8 ммоль). Реакційну суміш гріли при 100 °С протягом 16 год в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали воду, водний шар екстрагували EtOAc (40 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили (безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. В результаті очищення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (5% сумішшю MeOH в ДХМ) отримували 162 мг титульної сполуки. MS m/z: 469,4 (M+H)<sup>+</sup>.
- 20

## Стадія 9: I-126

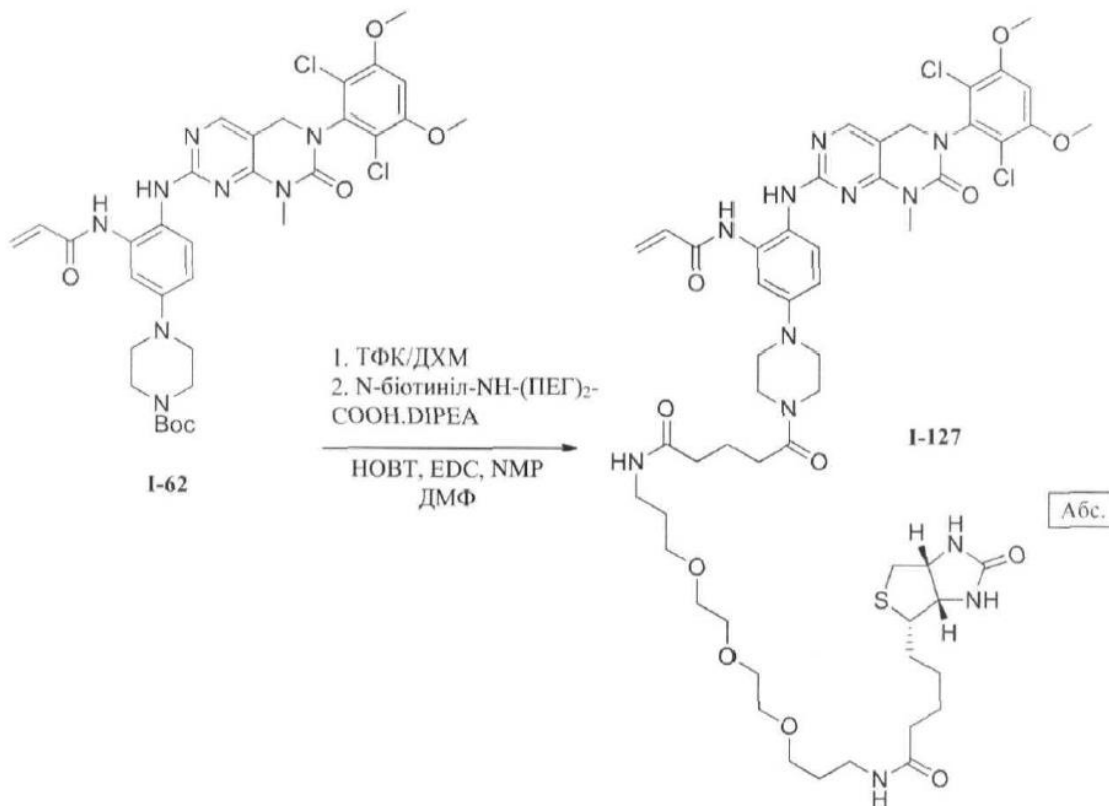


- 25 [0582] До льодяного розчину проміжної сполуки 6 (162 мг, 0,35 ммоль) і Et<sub>3</sub>N (37,5 мг, 0,41 ммоль) в ДХМ (10 мл) додавали акрилоїлхлорид (41,9 мг, 0,41 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 10 хв. Реакцію гасили насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> й отриману суміш екстрагували EtOAc. Органічну фазу сушили і концентрували, залишок очищували за

допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (3% сумішшю MeOH в ДХМ) з отриманням 112 мг титульної сполуки. МС m/z: 523,4 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,39 (s, 3H), 3,71-3,81 (m, 2H), 3,94 (s, 6H), 4,17-4,21 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,73-4,79 (m, 2H), 5,62-5,65 (m, 2H), 6,02-6,07 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,32 (шир, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).

5

Приклад 128: Синтез I-127

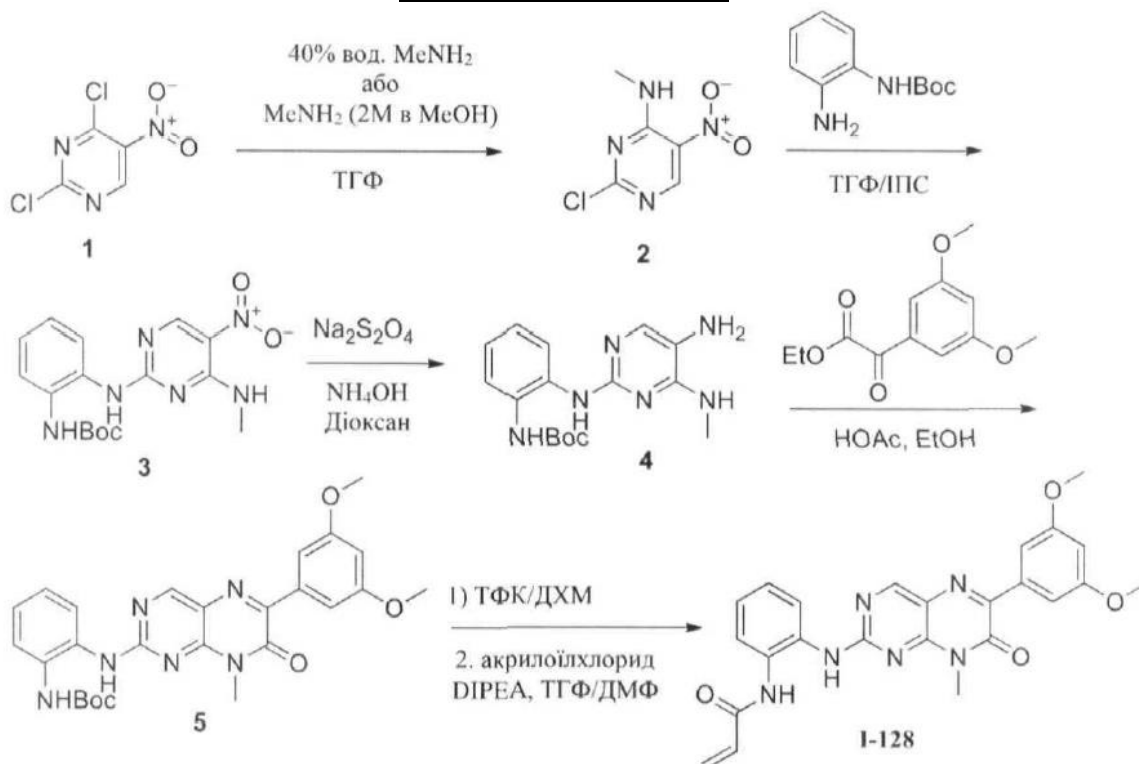


[0583] До розчину I-62 (30,0 мг, 0,042 ммоль) в 2 мл ДХМ додавали 200 мкл ТФК і реакційну суміш перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Розчинник видаляли при зниженому тиску й отриману тверду речовину розчиняли в 300 мкл ДМФ. До зазначеного розчину додавали N-біотиніл-NH-(ПЕГ)<sub>2</sub>-COOH.DIPEA (35 мг, 0,049 ммоль), HOBT (7 мг, 0,046 ммоль), EDC (9 мг, 0,046 ммоль) і NMM (30 мкл, 0,28 ммоль), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Неочищений продукт очищували за допомогою обернено-фазової препаративної ВЕРХ (елюючи з градієнтом 10-90 % сумішами MeCN у H<sub>2</sub>O з 0,1% водним ТФК) з отриманням 22 мг титульної сполуки. МС m/z: 1155,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,73 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,77 (2H, m), 7,47 (1H, d), 7,3 (1H, s), 7,0 (1H, s), 6,86 (1H, dd), 6,5 (1H, dd), 6,45 (1H, шир, s), 6,25 (1H, dd), 5,77 (1H, dd), 4,51 (2H, s), 4,3 (1H, m), 4,1-3,0 (31H, m), 2,8 (1H, dd), 2,34 (3H, m), 2,08 (5H, tt), 1,73 (3H, m), 1,6 (6H, m), 1,5-1,2 (8H, m).

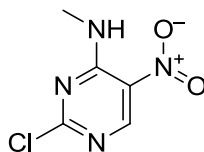
10

15

## Приклад 129: Синтез I-128



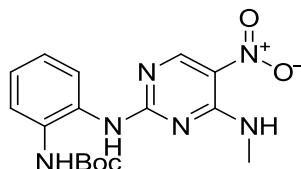
Стадія 1: Проміжна сполука 2



5

[0584] Титульну сполуку отримували з проміжної сполуки 1 згідно зі способом, описаним в літературі (WO 01/19825; PCT/US00/17037; WO 2008/051820; PCT/US2007/081899).

Стадія 2: Проміжна сполука 3

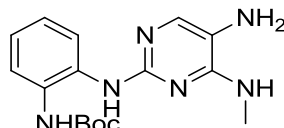


10

[0585] Розчин проміжної сполуки 2 (200 мг, 1,04 ммоль) і моно-BOC-фенілендіаміну (450 мг, 2,07 ммоль) в 9 мл 1:2 суміші ТГФ/ІПС нагрівали до 100 °С протягом 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску і реакційну суміш розподіляли між водою й EtOAc. Органічний шар сушили з Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі (елюючи з градієнтом 0 - 50 % сумішами EtOAc в гептані) з отриманням 150 мг титульної сполуки. MS m/z: 361,1 (M+H<sup>+</sup>)

15

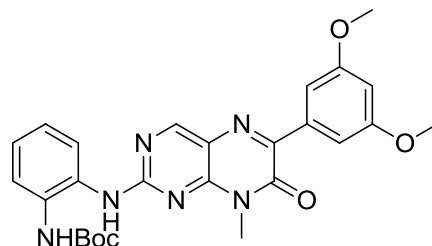
Стадія 3: Проміжна сполука 4



20

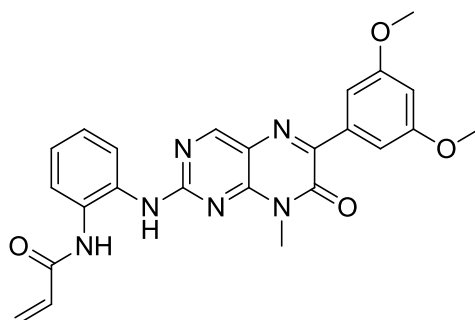
[0586] До розчину проміжної сполуки 3 (250 мг, 0,69 ммоль) в 6 мл діоксану додавали розчин гідросульфату натрію (1,5 г, 8,68 ммоль в 12 мл води) і 500 мкл концентрованого гідроксиду амонію. Утворювалась тверда речовина, яку обробляли ультразвуком до отримання розчину. Розчин концентрували і розподіляли між сольовим розчином і EtOAc; органічний шар сушили з Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і фільтрували, розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням 260 мг титульної сполуки. MS m/z: 331,1 (M+H<sup>+</sup>)

## Стадія 4: Проміжна сполука 5



- 5 [0587] Розчин проміжної сполуки 4 (260 мг, 0,79 ммоль) і етил-2-(3,5-диметоксифеніл)-2-оксоацетату (220 мг, 0,94 ммоль) в 10 мл EtOH, що містить 400 мкл оцтової кислоти; кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 год. Утворювалась тверда речовина, яку фільтрували з отриманням 150 мг титульної сполуки. МС m/z: 505,2 (M+H<sup>+</sup>)

Стадія 6: I-128

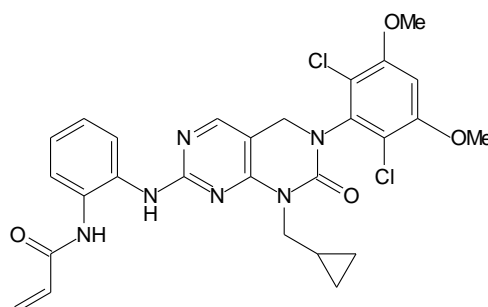


- 10 [0588] До розчину проміжної сполуки 5 (150 мг, 0,3 ммоль) в 10 мл ДХМ додавали 2 мл ТФК і реакційну суміш перемішували протягом 2 год при кімнатній температурі. Розчинник видаляли при зниженому тиску і розподіляли між холодним (0 °C) насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і EtOAc. Отриману тверду речовину фільтрували з отриманням 122 мг вільного проміжного аміну. МС m/z: 405,2 (M+H<sup>+</sup>). Потім тверду речовину суспендували в 5 мл ТГФ і 500 мкл ДМФ і розчин охолоджували на бані льодяна вода/метанол. Додавали акрилоїлхлорид (20 мкл, 0,23 ммоль) і реакційну суміш перемішували при -10 °C протягом 5 хв, після чого суміш обробляли DIPEA (50 мкл, 0,276 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Розчинник видаляли і неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі (елюючи з градієнтом 0-75 % сумішами EtOAc в гептані). Потім титульну сполуку очищували за допомогою обернено-фазової препаративної ВЕРХ (елюючи з градієнтом 10-90% сумішами ацетонітрилу в H<sub>2</sub>O з 0,1% водним ТФК) з отриманням 10 мг титульної сполуки. МС m/z: 459,0 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ: 9,87 (1H, s), 9,43 (1H, s), 8,87 (1H, s), 7,81 (1H, d), 7,649 (1H, d), 7,408 (2H, d), 7,25 (2H, m), 6,64 (1H, dd), 6,5 (1H, dd), 6,3 (1H, dd), 5,78 (1H, dd), 3,8 (6H, s), 3,50 (3H, s).
- 15
- 20

Приклад 130: Синтез I-129 (рацемічний)

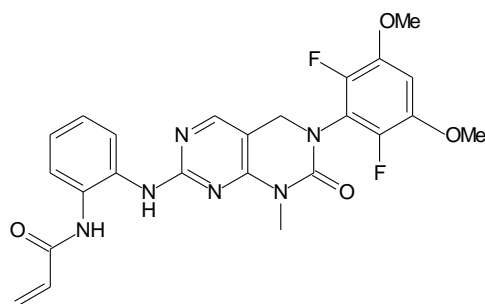
- 25 [0589] Сполуку I-129 отримували, як описано у прикладі 21. 7-Хлор-1-(циклопропілметил)-3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифеніл)-3,4-дигідропіримідо[4,5-d] піримідин-2(1H)-он використовували замість проміжної сполуки 2 й отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням циклопропілметанаміну замість метиламіну на стадії 5. МС m/z: 575,5 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 131: Синтез I-130



- 30 [0590] Сполуку I-130 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням циклопропілметанаміну замість метиламіну на стадії 5. МС m/z: 569,5 (M+H<sup>+</sup>).

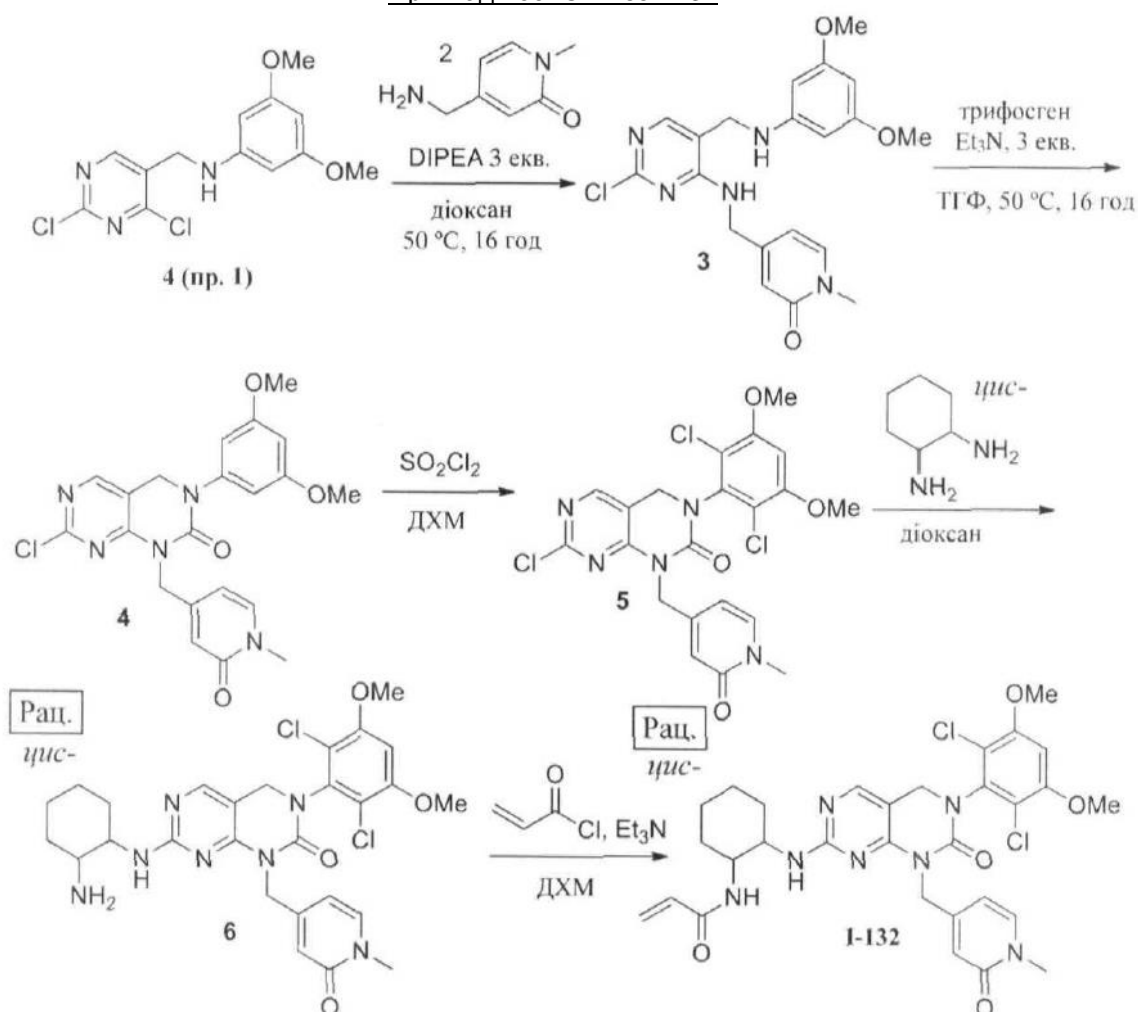
Приклад 132: Синтез I-131



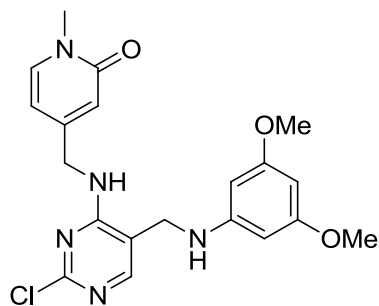
[0591] Сполуку I-131 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 2,6-дифтор-3,5-диметоксіаніліну замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4. МС m/z: 497,5 (M+H<sup>+</sup>).

5

#### Приклад 133: Синтез I-132



Стадія 1: Проміжна сполука 3

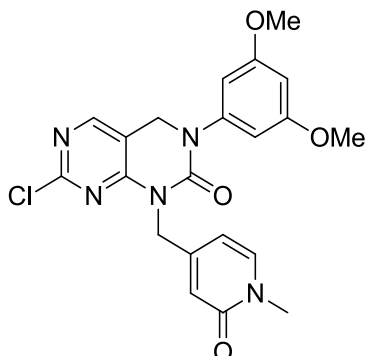


[0592] Проміжну сполуку 4 з прикладу 1 (380 мг, 1,21 ммоль), проміжну сполуку 2 (отриману, як описано у патенті США № US 7713994) (251 мг, 1,81 ммоль) і DIPEA (642 мкл, 3,63 ммоль)

10

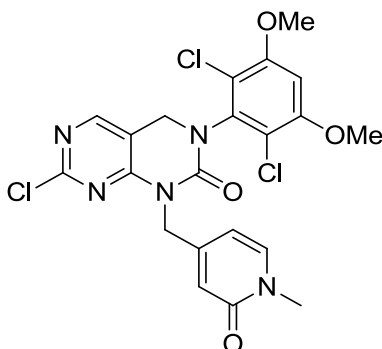
- об'єднували в 1,4-діоксані (5 мл). Реакційну ємність герметизували і нагрівали до 50 °С протягом 16 год, після чого суміш концентрували й отриманий залишок вносили в ДХМ. Тверді речовини фільтрували і фільтрат очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюючи 1-5% сумішами MeOH в EtOAc) з отриманням 160 мг титульної сполуки з 20% вмістом регіоізомеру, яку використовували без додаткового очищення. МС m/z: 416,4 (M+H<sup>+</sup>).

Стадія 4: Проміжна сполука 4



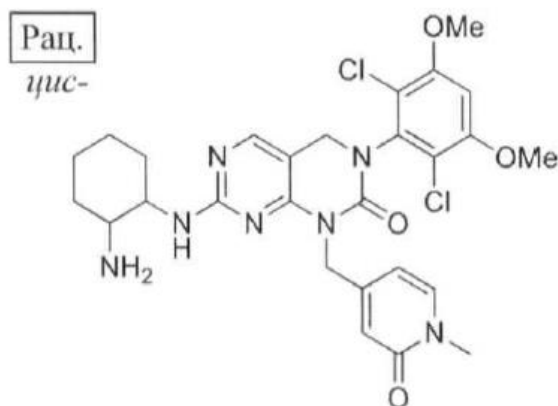
- [0593] Проміжну сполуку 3 (160 мг, 385 мкмоль) і трифосген (120 мг, 404 мкмоль) об'єднували в ТГФ (5 мл) і перемішували протягом 30 хв. Додавали Et<sub>3</sub>N (154 мкл, 1,15 ммоль) і реакційну суміш нагрівали до 50 °С протягом 16 год, після чого суміш охолоджували до кімнатної температури й отриманий залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюючи сумішшю MeOH/ДХМ) з отриманням 60 мг титульної сполуки. МС m/z: 442,4 (M+H<sup>+</sup>).

Стадія 5: Проміжна сполука 5



- [0594] Проміжну сполуку 4 (56 мг, 127 мкмоль) розчиняли в MeCN (0,3 мл) і ДХМ (0,3 мл). Розчин охолоджували до 0 °С і додавали сульфурилдихлорид (20,6 мкл, 254 мкмоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 2 год. Додавали воду, а потім насичений водний бікарбонат натрію та суміш перемішували протягом додаткових 20 хв при кімнатній температурі. Реакційну суміш екстрагували ДХМ й об'єднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску й очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюючи 30% сумішшю EtOAc в ДХМ) з отриманням 16 мг титульної сполуки. МС m/z: 510 (M+H<sup>+</sup>).

Стадія 6: Проміжна сполука 6

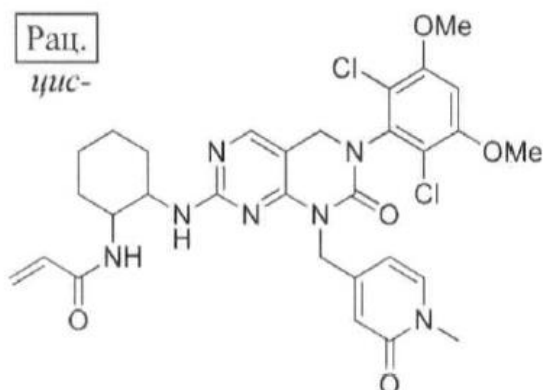


- [0595] Проміжну сполуку 5 (16,0 мг, 31,3 мкмоль) суспендували в 1,4-діоксані (0,5 мл) і додавали (цис)-циклогексан-1,2-діамін (7,15 мг, 62,3 мкмоль) і Et<sub>3</sub>N (13,1 мкл, 94,0 мкмоль).



Отриману суспензію перемішували при 95 °С протягом 6 год, після чого реакційну суміш концентрували при зниженому тиску й отриманий залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюючи 15% сумішшю MeOH в ДХМ) з отриманням 15.0 мг титульної сполуки.

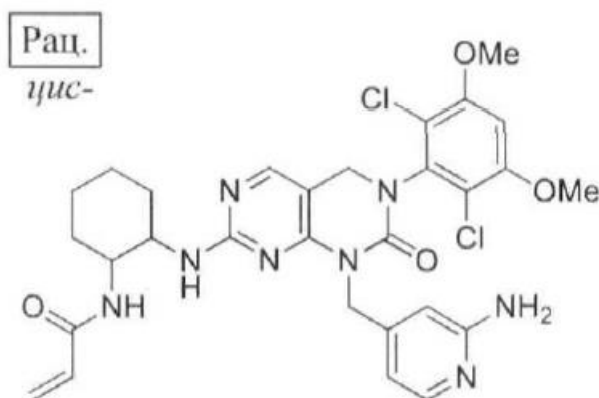
5 Стадія 7: I-132



[0596] Проміжну сполуку 6 (15,0 мг, 25,5 мкмоль) суспендували в ДХМ (0,25 мл) і додавали Et<sub>3</sub>N (7,11 мкл, 51,0 мкмоль). Суміш охолоджували до 0 °С і додавали акрилоїлхлорид (1,60 мкл, 25,5 мкмоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв, а потім додавали MeOH (3 мл). Розчин концентрували при зниженому тиску й отриманий залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (10% сумішшю MeOH в ДХМ) з отриманням 5 мг титульної сполуки. MS m/z: 642,6 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,01 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,40 - 6,23 (m, 1H), 6,17 - 5,98 (m, 3H), 5,54 (dt, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,96 (s, 5H), 4,01 (m, 1H), 3,36 (s, 6H), 1,87 - 1,11 (m, 8H).

15

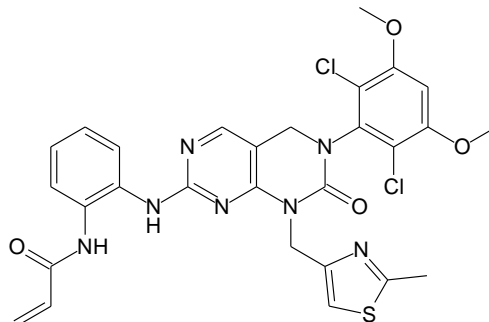
Приклад 134: Синтез I-133



[0597] Сполуку I-133 отримували, як описано у прикладі 21. 1-((2-Амінопіридин-4-іл)метил)-7-хлор-3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифеніл)-3,4-дигідропіримідо[4,5-d]піримідин-2(1H)-он використовували замість проміжної сполуки 2 й отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 4-(амінометил)піридин-2-аміну замість метиламіну на стадії 5. MS m/z: 627,5 (M+H<sup>+</sup>).

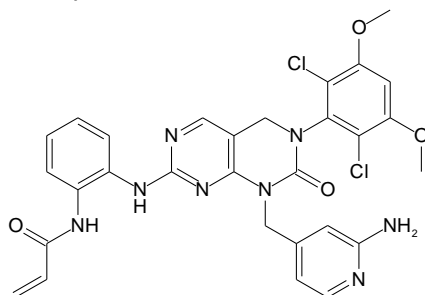
20

Приклад 135: Синтез I-134

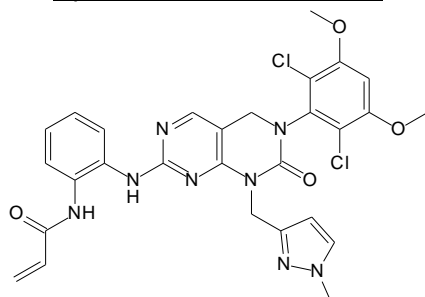


[0598] Сполуку I-134 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням (2-метилтіазол-4-іл)метанаміну замість метиламіну на стадії 5. MS m/z: 626,4 (M+H<sup>+</sup>).

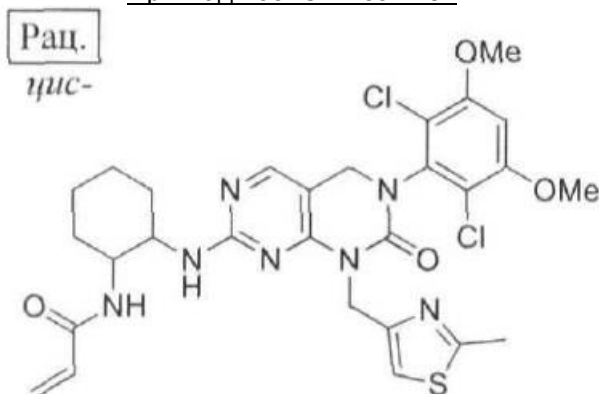
25

Приклад 136: Синтез I-135

[0599] Сполуку I-135 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 4-(амінометил)піридин-2-аміну замість метиламіну на стадії 5. МС  $m/z$ : 621,4 ( $M+H^+$ ).

Приклад 137: Синтез I-136

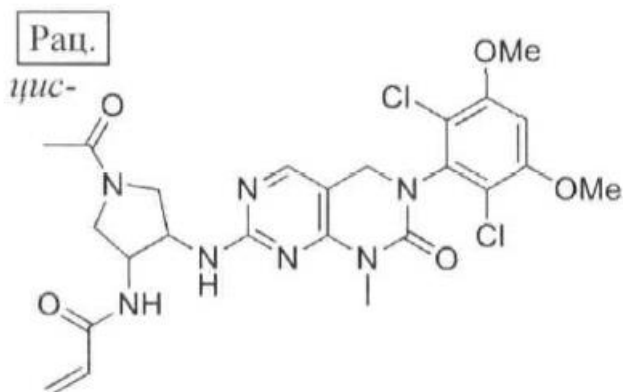
[0600] Сполуку I-136 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням (1-метил-1H-піразол-3-іл)метанаміну замість метиламіну на стадії 5. МС  $m/z$ : 609,4 ( $M+H^+$ ).

Приклад 138: Синтез I-137

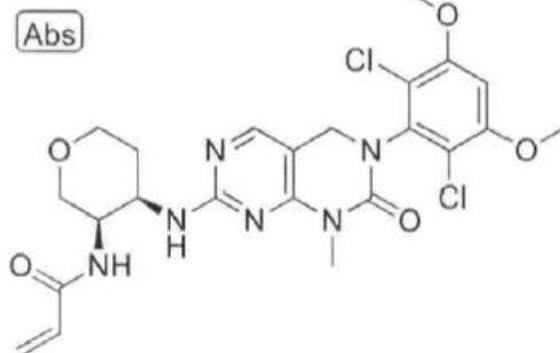
[0601] Сполуку I-137 отримували, як описано у прикладі 21. 7-Хлор-3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифеніл)-1-((2-метилтіазол-4-іл)метил)-3,4-дигідропіримідо[4,5-d]піримідин-2(1H)-он використовували замість проміжної сполуки 2 й отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням (2-метилтіазол-4-іл)метанаміну замість метиламіну на стадії 5. МС  $m/z$ : 632,5 ( $M+H^+$ ).

Приклад 139: Синтез I-138 (рацемічний)

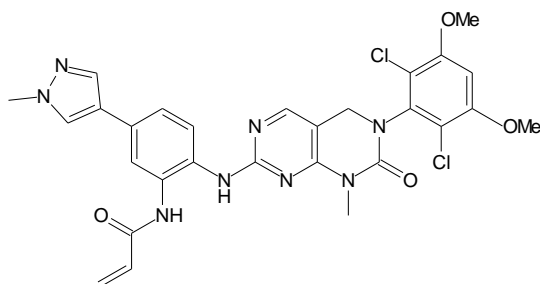
[0602] Сполуку I-138 отримували, як описано у прикладі 21, із застосуванням цис-1-метилпіролідін-3,4-діаміну замість цис-циклогексан-1,2-діаміну на стадії 2. МС  $m/z$ : 536,4 ( $M+H^+$ ).

Приклад 140: Синтез I-139 (рацемічний)

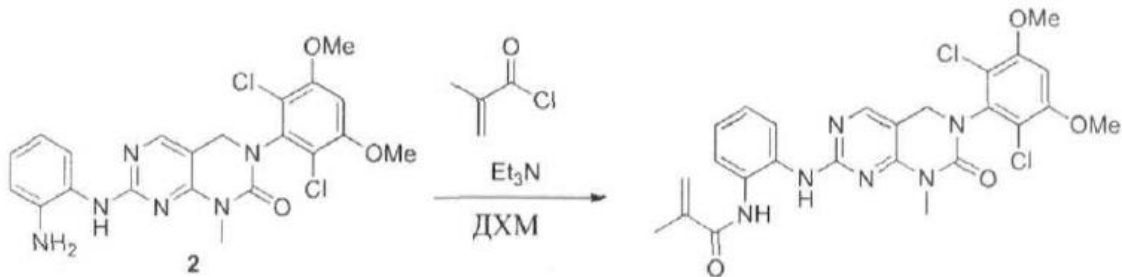
5 [0603] Сполуку I-139 отримували, як описано у прикладі 21, із застосуванням цис-1-(3,4-діамінопіролідін-1-іл)етанону замість цис-циклогексан-1,2-діаміну на стадії 2. МС m/z: 564,5 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 141: Синтез I-140

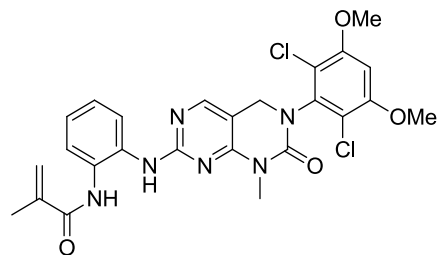
10 [0604] Титульну сполуку (2 мг) отримували, як описано у прикладі 84, із застосуванням трет-бутил((3R,4R)-4-амінотетрагідро-2H-піран-3-іл)карбамату замість ((1S,2R)-2-аміноциклогексил)карбамату на стадії 3 і, починаючи з проміжної сполуки 6 з прикладу 1 (отриманої із застосуванням бензиламіну замість метиламіну на стадії 5). МС m/z: 537,2 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 142: Синтез I-141

15 [0605] Сполуку I-141 отримували, як описано у прикладі 29, із застосуванням 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу замість проміжної сполуки 3 на стадії 2 та спільної проміжної сполуки 6 з прикладу 1 на стадії 4. МС m/z: 609,4 (M+H<sup>+</sup>).

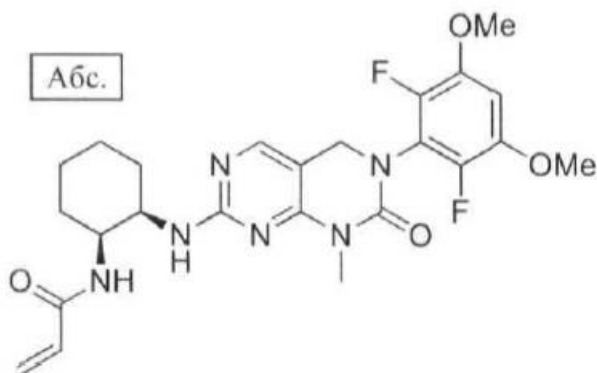
Приклад 143: Синтез I-142

## Стадія 1: I-142



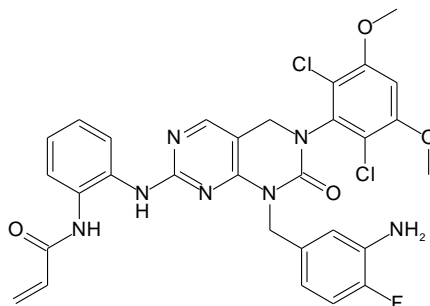
[0606] Проміжну сполуку 2 з прикладу 4 (43,0 мг, 90,5 мкмоль) суспендували в ДХМ (1 мл) і додавали Et<sub>3</sub>N (37,8 мкл, 272 мкмоль). Суспензію охолоджували до 0 °С і додавали метакрилоїлхлорид (9,81 мкл, 99,5 мкмоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 45 хв, при 0 °С додавали метанол і реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (5% сумішшю EtOAc в ДХМ) з отриманням 3,4 мг титульної сполуки. МС m/z: 543,5 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,49 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,17 (ddd, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,52 (t, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,22 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).

## Приклад 144: I-143

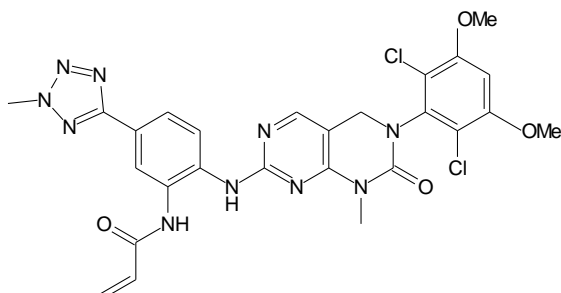


[0607] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 84, починаючи зі стадії 2. Проміжну сполуку 2 отримували, як описано у прикладі 117 для проміжної сполуки 7, із застосуванням метиламіну замість 2,2-дифторетанаміну на стадії 6. МС m/z: 503,1 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ: 7,94 (1H, s), 6,96 (1H, t), 6,29 (1H, шир.), 6,19 (1H, dd), 5,64 (1H, dd), 4,65 (2H, s), 4,44 (2H, шир.), 3,92 (6H, s), 3,42 (3H, s), 1,78 (6H, шир.), 1,56 (2H, шир.).

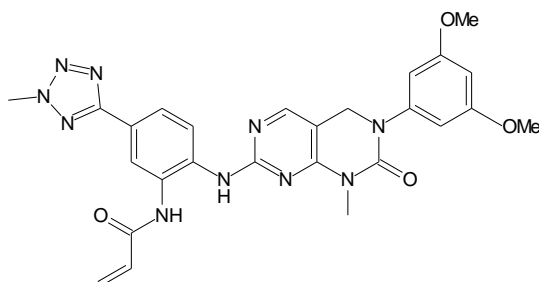
## Приклад 145: Синтез I-144



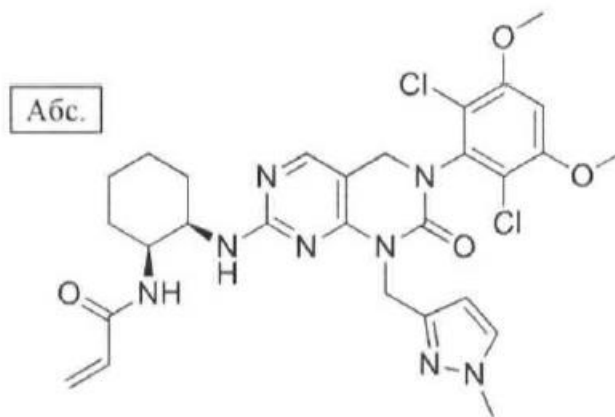
[0608] Сполуку I-144 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням трет-бутил(5-(амінометил)-2-фторфеніл)карбамату замість метиламіну на стадії 5. Кінцеве зняття VOC-захисту проводили, як описано у прикладі 3, стадія 5. МС m/z: 638,5 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 146: Синтез I-145

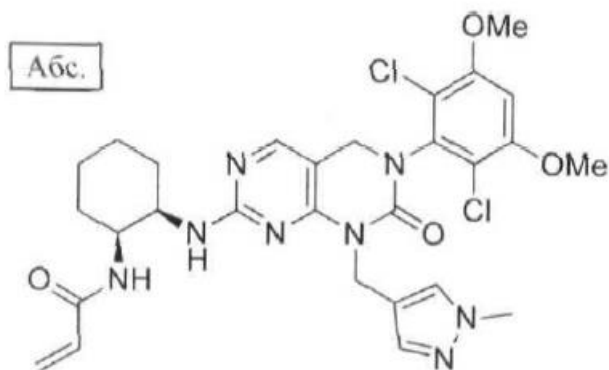
[0609] Сполуку I-145 отримували, як описано у прикладі 17, із застосуванням 4-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-2-нітроаніліну (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18(18), 4997-5001; 2008) замість проміжної сполуки 1 та при пропущенні стадії 2. МС m/z: 611,4 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 147: Синтез I-146

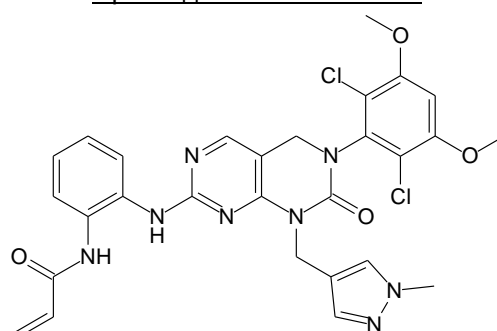
[0610] Сполуку I-146 отримували, як описано у прикладі 17, із застосуванням 4-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-2-нітроаніліну (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18(18)) замість проміжної сполуки 1, із застосуванням проміжної сполуки 5 з прикладу 1 та при пропущенні стадії 2. МС m/z: 543,5 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 148: Синтез I-147

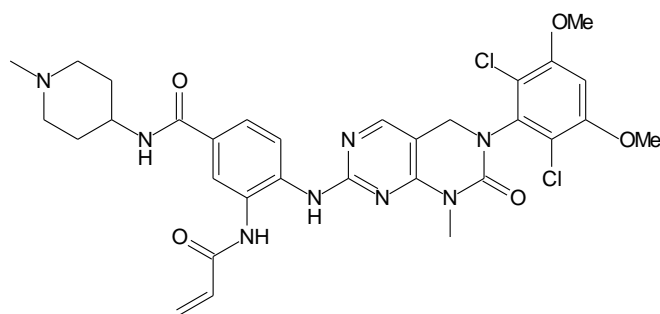
[0611] Сполуку I-147 отримували, як описано у прикладі 116. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням (1-метил-1H-піразол-3-іл)метанаміну замість метиламіну на стадії 5. МС m/z: 615,5 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 149: Синтез I-148

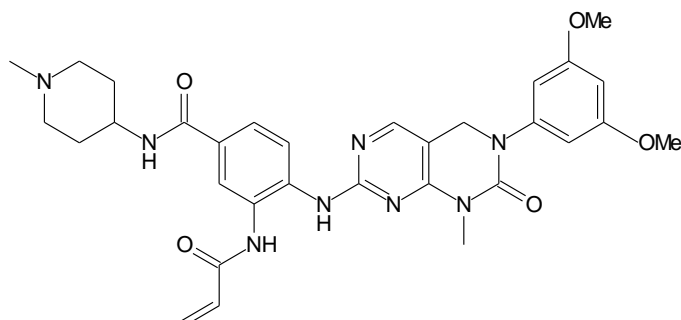
[0612] Сполуку I-148 отримували, як описано у прикладі 116. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням (1-метил-1H-піразол-4-іл)метанаміну замість метиламіну на стадії 5. МС m/z: 605,6 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 150: Синтез I-149

[0613] Сполуку I-149 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням (1-метил-1H-піразол-4-іл)метанаміну замість метиламіну на стадії 5. МС m/z: 522,6 (M+H<sup>+</sup>).

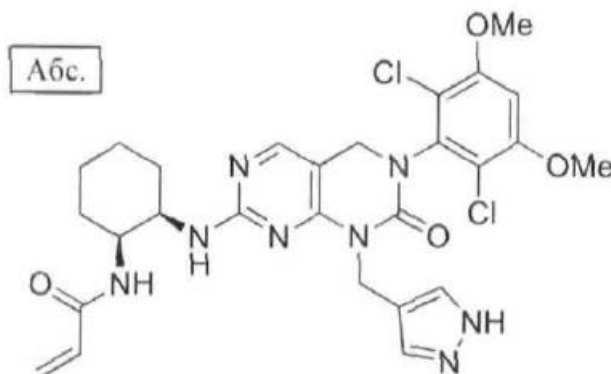
Приклад 151: Синтез I-150

[0614] Сполуку I-150 отримували, як описано у прикладі 7. Трет-бутил(2-аміно-5-((1-метилпіперидин-4-іл)карбамоїл)феніл)карбамат використовували замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1. Проміжну сполуку 6 з прикладу 1 використовували замість проміжної сполуки 5. МС m/z: 669,5 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 152: Синтез I-151

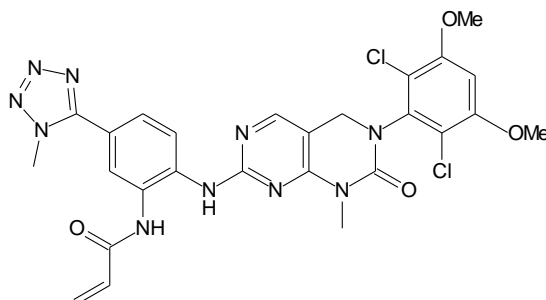
[0615] Сполуку I-151 отримували, як описано у прикладі 7. Трет-бутил(2-аміно-5-((1-метилпіперидин-3-іл)карбамоїл)феніл)карбамат використовували замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1. МС  $m/z$ : 601,5 ( $M+H^+$ ).

Приклад 153: Синтез I-152



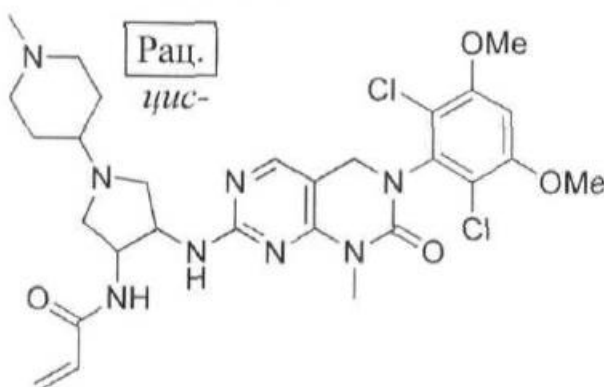
[0616] Сполуку I-152 отримували, як описано у прикладі 116. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням трет-бутил-4-(амінометил)-1H-піразол-1-карбоксилату замість метиламіну на стадії 5. Кінцеве зняття ВОС-захисту проводили, як описано у прикладі 3, стадія 5. МС  $m/z$ : 601,4 ( $M+H^+$ ).

Приклад 154: Синтез I-153



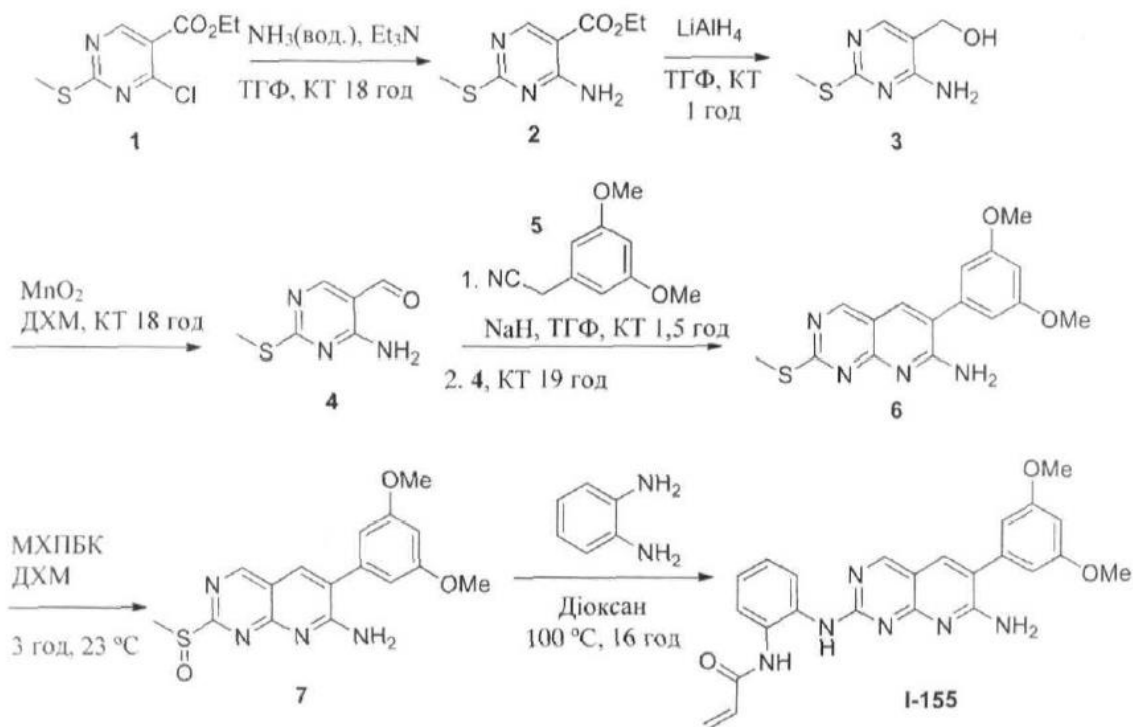
[0617] Сполуку I-154 отримували, як описано у прикладі 17, із застосуванням 4-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)-2-нітроаніліну (отриманого, як описано в міжнародній заявці РСТ 2007066201, опублікованій 14 червня 2007 року) замість проміжної сполуки 1 і при пропущенні стадії 2. МС  $m/z$ : 611,4 ( $M+H^+$ ).

Приклад 155: Синтез I-154 (рацемічний)

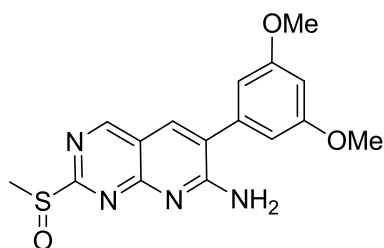


[0618] Сполуку I-155 отримували, як описано у прикладі 7. Цис-1-(1-метилпіперидин-4-іл)піролідин-3,4-діамін використовували замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1. Проміжну сполуку 6 з прикладу 1 використовували замість проміжної сполуки 5. МС  $m/z$ : 547,1 ( $M+H^+$ ).

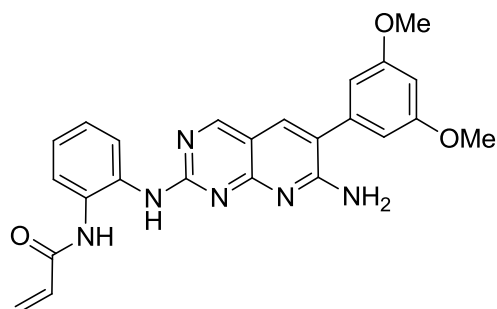
## Приклад 156: I-155



Проміжна сполука 7



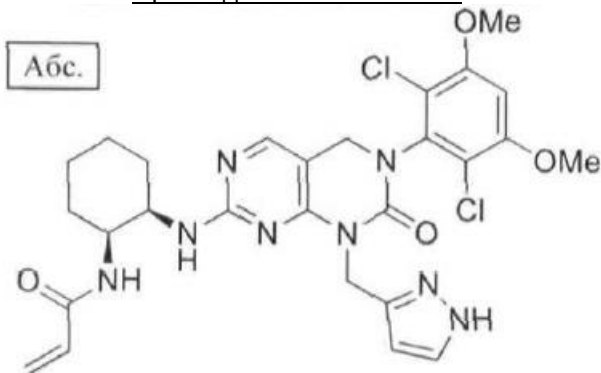
- 5 [0619] Титульну сполуку отримували згідно зі способом, описаним в літературі (J. Med. Chem. 2005, 48, 4628-4653) й як описано на схемі вище.



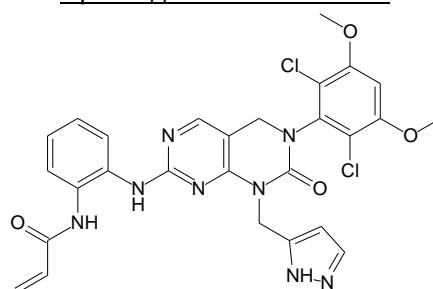
I-155

- 10 [0620] Титульну сполуку отримували з проміжної сполуки 7, як описано у прикладі 7, стадія 2. МС m/z: 443,1 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,92 (1H, шир, s), 9,51 (1H, шир, s), 8,99 (1H, s), 8,15 (2H, шир, s), 7,76-7,67 (2H, m), 7,26-7,26 (2H, m), 6,64-6,62 (4H, m), 6,62 (1H, dd), 6,28 (1H, dd), 5,78 (1H, dd).

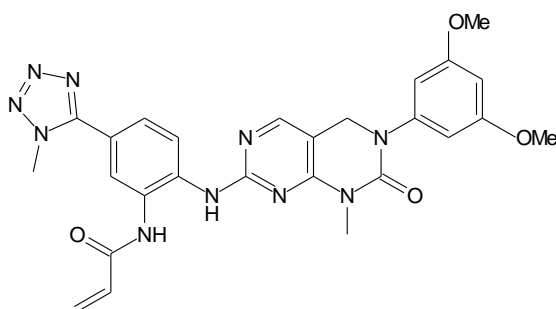


Приклад 157: Синтез I-156

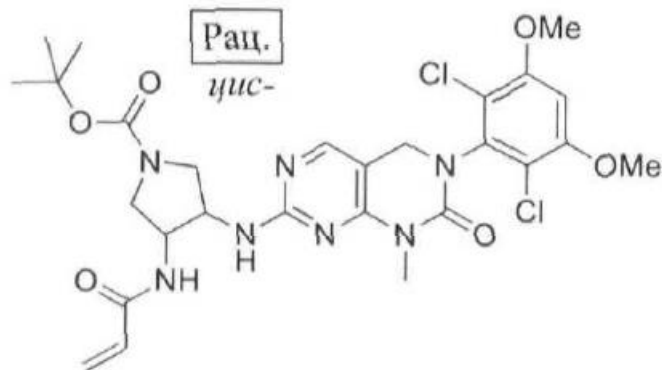
5 [0621] Сполуку I-156 отримували, як описано у прикладі 116. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням трет-бутил-3-(амінометил)-1H-піразол-1-карбоксилату замість метиламіну на стадії 5. Кінцеве зняття ВОС-захисту проводили, як описано у прикладі 3, стадія 5. МС  $m/z$ : 601,4 ( $M+H^+$ ).

Приклад 158: Синтез I-157

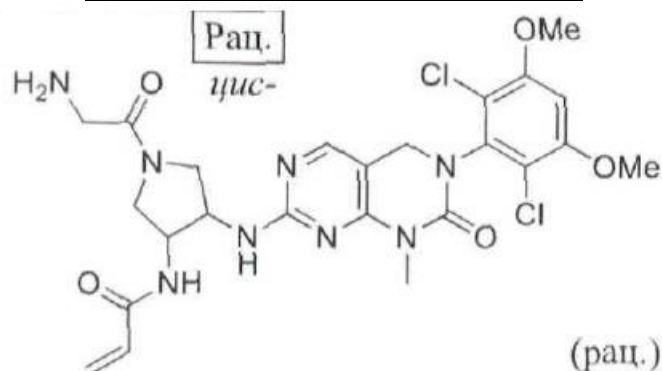
10 [0622] Сполуку I-157 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням трет-бутил 5-(амінометил)-1H-піразол-1-карбоксилату замість метиламіну на стадії 5. Кінцеве зняття ВОС-захисту проводили, як описано у прикладі 3, стадія 5. МС  $m/z$ : 595,4 ( $M+H^+$ ).

Приклад 159: Синтез I-158

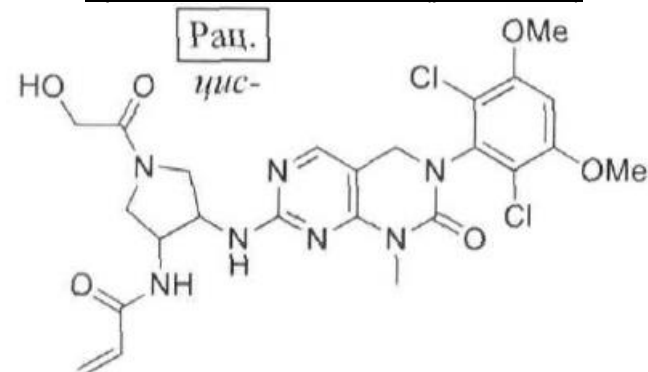
15 [0623] Сполуку I-158 отримували, як описано у прикладі 17, із застосуванням 4-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)-2-нітроаніліну (отриманого, як описано в міжнародній заявці РСТ 2007066201, опублікованій 14 червня 2007 року) замість проміжної сполуки 1, проміжної сполуки 5 з прикладу 1 замість проміжної сполуки 6 та при пропущенні стадії 2. МС  $m/z$ : 543,5 ( $M+H^+$ ).

Приклад 160: Синтез I-159 (рацемічний)

- [0624] Сполуку I-159 отримували, як описано у прикладі 7. Цис-трет-бутил-3,4-діамінопіролідін-1-карбоксилат використовували замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1.  
 5 Проміжну сполуку 6 з прикладу 1 використовували замість проміжної сполуки 5. МС m/z: 622,5 (M+H<sup>+</sup>).

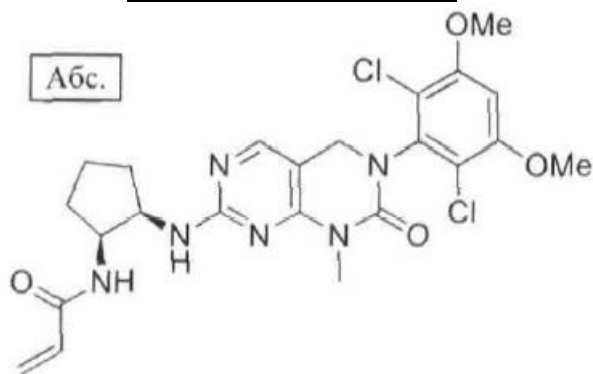
Приклад 161: Синтез I-160 (рацемічний)

- [0625] Сполуку I-160 отримували, як описано у прикладі 7. Трет-бутил(2-((цис)-3,4-діамінопіролідін-1-іл)-2-оксоетил)карбамат використовували замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1. Проміжну сполуку 6 з прикладу 1 використовували замість проміжної сполуки 5. Кінцеве зняття ВОС-захисту проводили, як описано у прикладі 3, стадія 5. МС m/z: 579,5 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 162: Синтез I-161 (рацемічний)

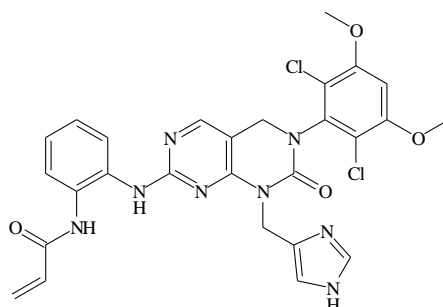
- [0626] Сполуку I-161 отримували, як описано у прикладі 7. 1-((Цис)-3,4-діамінопіролідін-1-іл)-2-гідроксіетанон використовували замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1. Проміжну сполуку 6 з прикладу 1 використовували замість проміжної сполуки 5. МС m/z: 580,4 (M+H<sup>+</sup>).

## Приклад 163: Синтез I-162



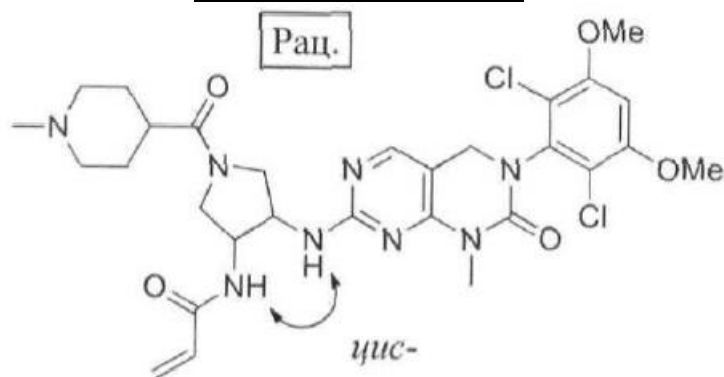
[0627] Сполуку I-162 отримували, як описано у прикладі 116, із застосуванням трет-бутил((1S,2R)-2-аміноциклопентил)карбамату замість трет-бутил((1S,2R)-2-аміноциклогексил)карбамату на стадії 2 і, починаючи з проміжної сполуки 6 з прикладу 1. МС  $m/z$ : 521,1 ( $M+H^+$ ).

## Приклад 164: Синтез I-163



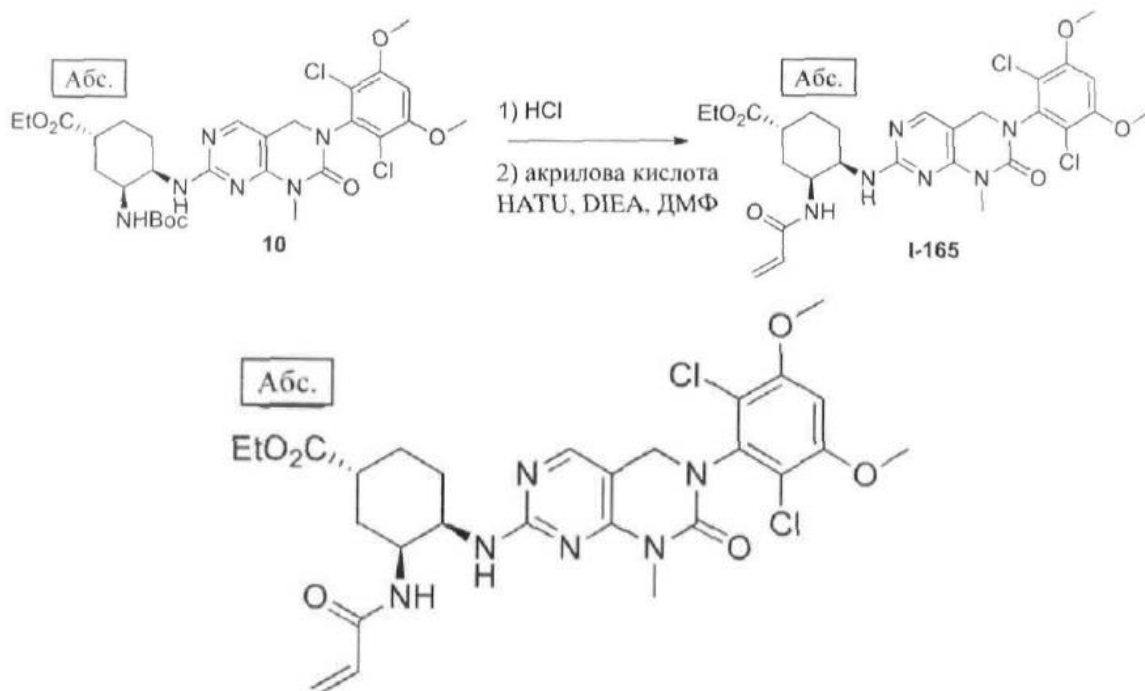
[0628] Сполуку I-163 отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням трет-бутил-5-(амінометил)-1H-імідазол-1-карбоксилату замість метиламіну на стадії 5. Кінцеве зняття ВОС-захисту проводили, як описано у прикладі 3, стадія 5. МС  $m/z$ : 595,4 ( $M+H^+$ ).

## Приклад 165: Синтез I-164



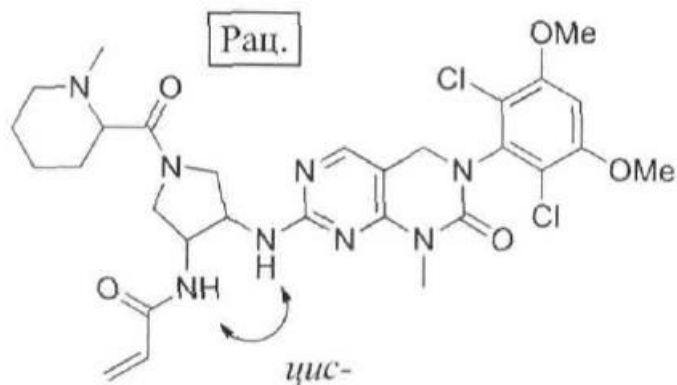
[0629] Сполуку I-164 отримували, як описано у прикладі 7. ((Цис)-3,4-діамінопіролідин-1-іл)(1-метилпіперидин-4-іл)метанон використовували замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1. Проміжну сполуку 6 з прикладу 1 використовували замість проміжної сполуки 5. МС  $m/z$ : 647,5 ( $M+H^+$ ).

## Приклад 166: Синтез I-165

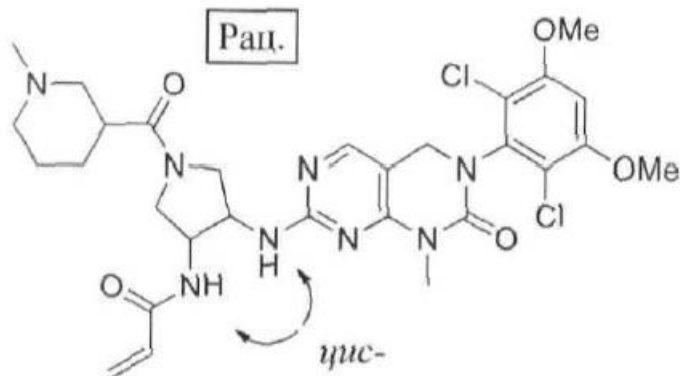


- [0630] До розчину проміжної сполуки 10 з прикладу 178 (86,0 мг, 0,13 ммоль) в 2 мл ДХМ додавали 200 мкл HCl (4 н. розчин в діоксані) і реакційну суміш перемішували при КТ протягом 30 хв. Розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням гідрохлоридної солі аміну. МС  $m/z$ : 553,2 ( $M+H^+$ ). Розчин солі й акрилової кислоти (10 мкл, 0,13 ммоль) в 500 мкл ДМФ охолоджували на бані льодяна вода/метанол. До суміші додавали DIEA (130 мкл, 0,74 ммоль), а потім HATU (55 мг, 0,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 15 хв й очищували за допомогою флеш-хроматографії (елюючи з градієнтом 0-70% сумішами ацетону в гептані) з отриманням 36 мг титульної сполуки. МС  $m/z$ : 607,1 ( $M+H^+$ ).

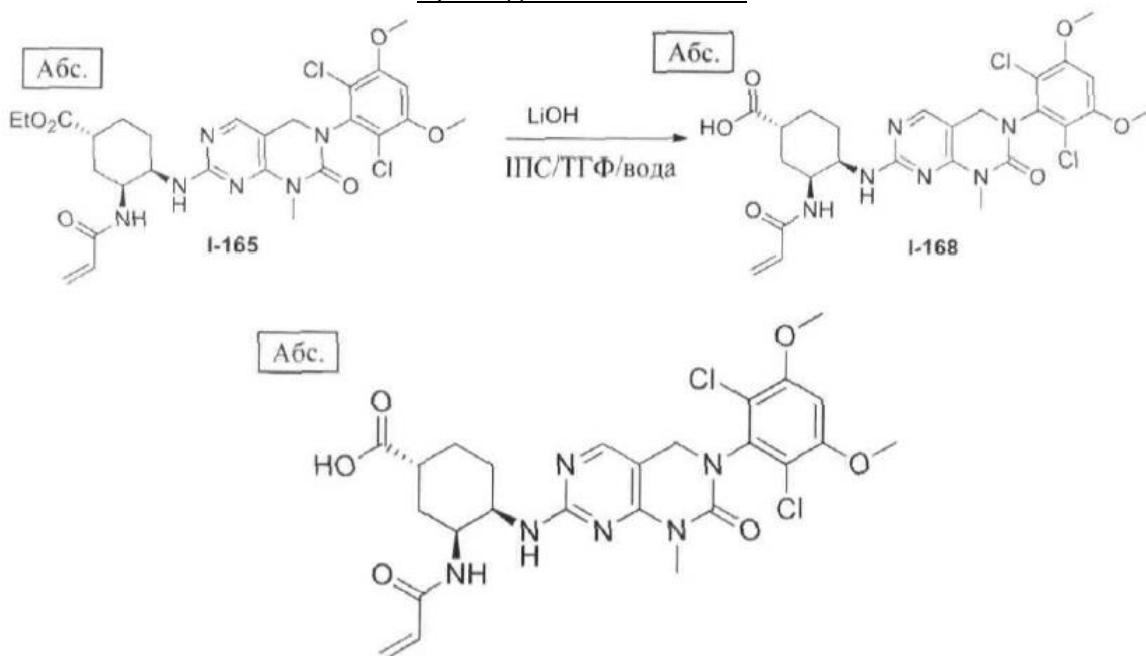
## Приклад 167: Синтез I-166 (рацемічний)



- [0631] Сполуку I-166 отримували, як описано у прикладі 7. ((Цис)-3,4-діамінопіролідін-1-іл)(1-метилпіперидин-2-іл)метанон використовували замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1. Проміжну сполуку 6 з прикладу 1 використовували замість проміжної сполуки 5. МС  $m/z$ : 647,5 ( $M+H^+$ ).

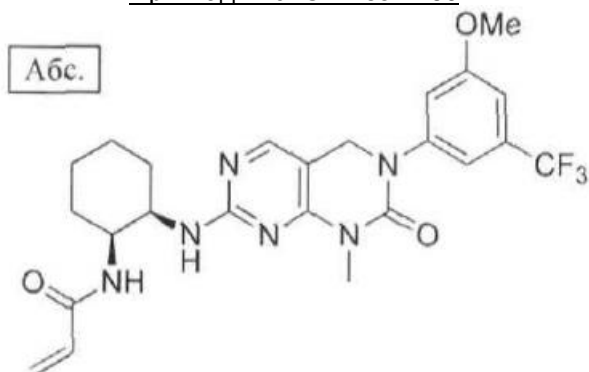
Приклад 168: Синтез I-167 (рацемічний)

[0632] Сполуку I-167 отримували, як описано у прикладі 7. ((Цис)-3,4-діамінопіролідін-1-іл)(1-метилпіперидин-3-іл)метанон використовували замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1.  
 5 Проміжну сполуку 6 з прикладу 1 використовували замість проміжної сполуки 5. МС m/z: 647,5 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 169: Синтез I-168

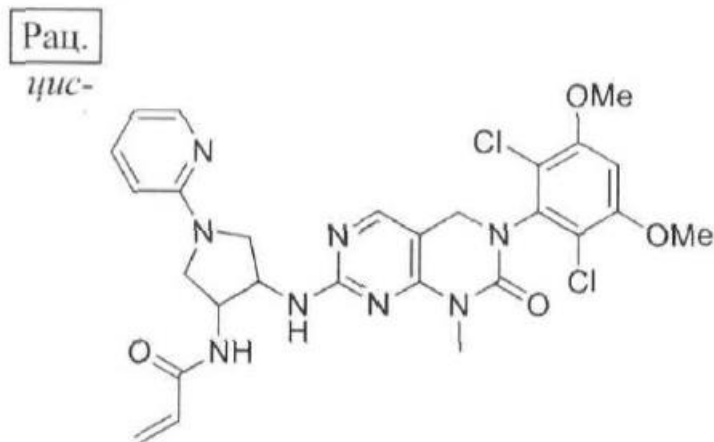
10 [0633] До розчину I-165 з прикладу 166 (34,0 мг, 0,06 ммоль) в 500 мкл кожної з ІПС, ТГФ і води додавали моногідрат LiOH (7,50 мг, 0,18 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску й отриманий залишок обробляли 2 краплями 3 н. розчину HCl з отриманням осаду. Осад фільтрували і сушили з отриманням 14,0 мг титульної сполуки. МС m/z: 579,2 (M+H<sup>+</sup>).

15 Приклад 170: Синтез I-169



[0634] Сполуку I-169 отримували, як описано у прикладі 116. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 3-метокси-5-(трифторметил)аніліну замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4 та при пропущенні стадії 7. МС  $m/z$ : 505,5 ( $M+H^+$ ).

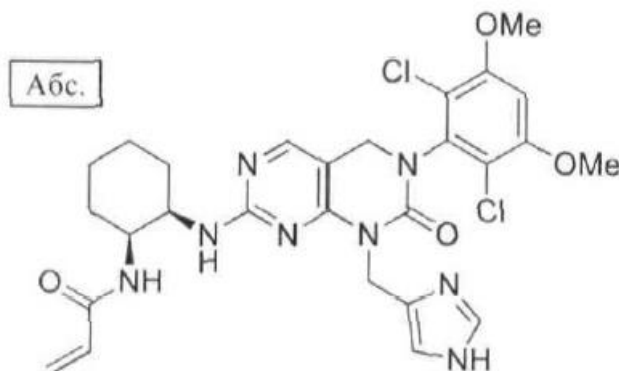
Приклад 171: Синтез I-170 (рацемічний)



5

[0635] Сполуку I-170 отримували, як описано у прикладі 7. (Цис)-1-(піридин-2-іл)піролідин-3,4-діамін використовували замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1. Проміжну сполуку 6 з прикладу 1 використовували замість проміжної сполуки 5. МС  $m/z$ : 559,4 ( $M+H^+$ ).

Приклад 172: Синтез I-171

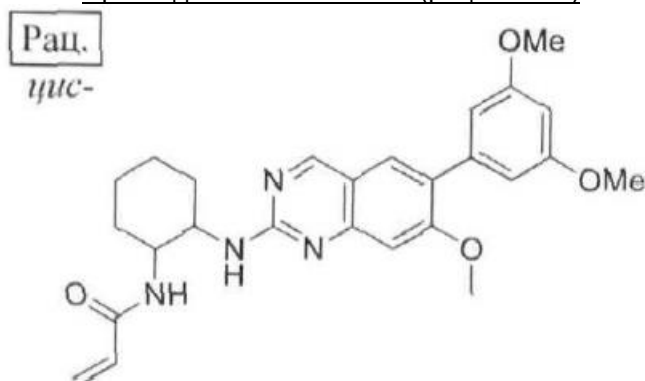


10

[0636] Сполуку I-171 отримували, як описано у прикладі 116. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням трет-бутил-5-(амінометил)-1H-імідазол-1-карбоксилату замість метиламіну на стадії 5. Кінцеве зняття ВОС-захисту проводили, як описано у прикладі 3, стадія 5. МС  $m/z$ : 601,4 ( $M+H^+$ ).

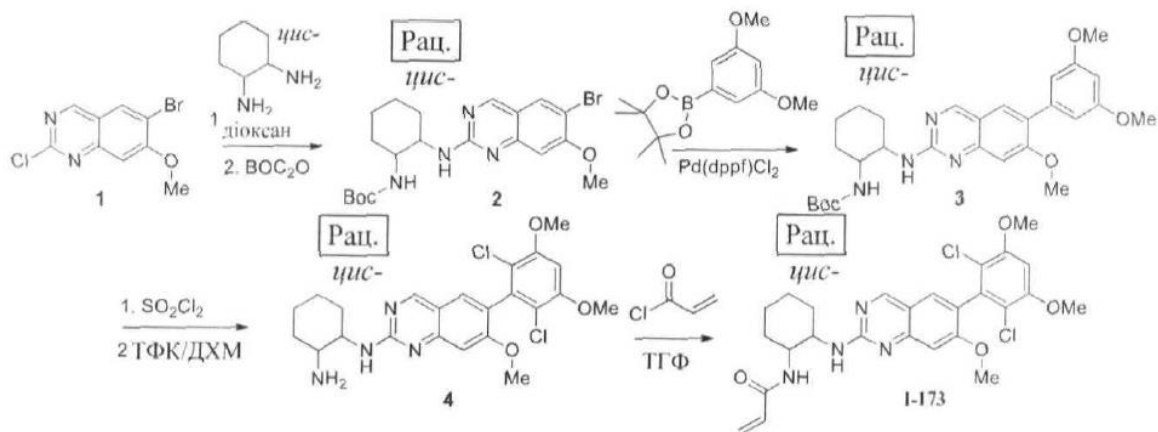
15

Приклад 173: Синтез I-172 (рацемічний)

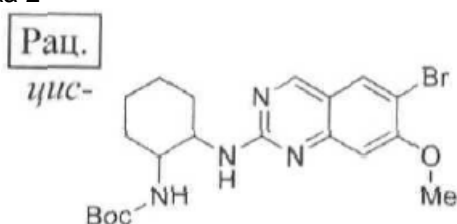


[0637] Сполуку I-172 отримували, як описано у прикладі 174, при пропущенні стадії 4. МС  $m/z$ : 463,2 ( $M+H^+$ ).

## Приклад 174: Синтез I-173

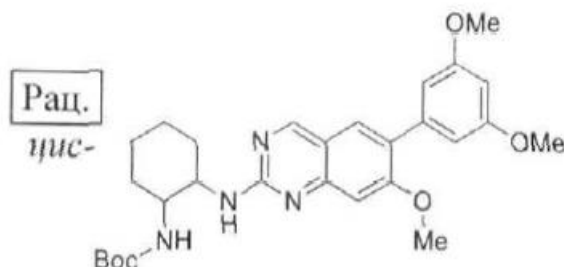


Стадії 1-2: Проміжна сполука 2



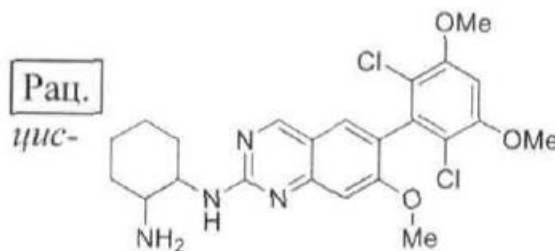
- 5 [0638] Суміш проміжної сполуки 1 (WO 2009153313) (102 мг, 0,37 ммоль) і цис-1,2-діаміноциклогексану (0,20 мл, 1,67 ммоль) в діоксані (2,0 мл) гріли при 110 °С протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували досуха, розчиняли в ДХМ (20 мл) й обробляли  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (1,20 г) при кімнатній температурі, а потім перемішували протягом ночі. Потім неочищену реакційну суміш концентрували та піддавали флеш-хроматографії на силікагелі (0-100 % сумішами EtOAc/гексан) з отриманням 50 мг титульної сполуки. МС: 452,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$
- 10

Стадія 3: Проміжна сполука 3



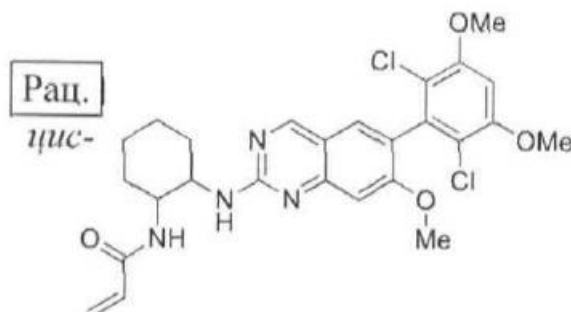
- 15 [0639] Проміжну сполуку 2 (50,0 мг, 0,110 ммоль), 2-(3,5-диметоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (60,0 мг, 0,22 ммоль) і  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (10,0 мг, 0,014 ммоль) об'єднували в діоксані (3 мл) і 2,0 М водному розчині  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,7 мл). Суміш гріли при 120 °С протягом 30 хв в мікрохвильовому реакторі. Реакційну суміш розводили EtOAc, промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з отриманням 48 мг титульної сполуки. МС  $m/z$ : 509,4  $(\text{M}+\text{H}^+)$ .
- 20

Стадії 4-5: Проміжна сполука 4



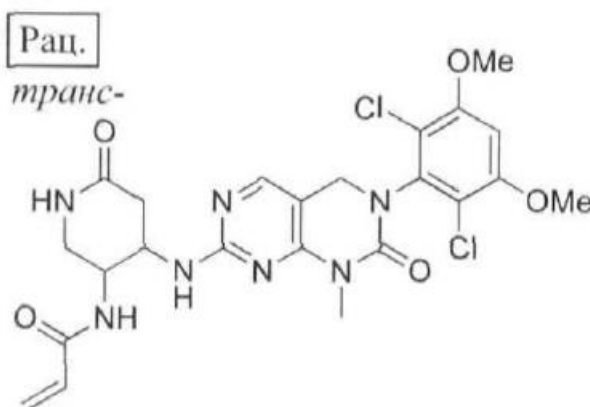
[0640] Проміжну сполуку 3 (40,0 мг, 0,079 ммоль) розчиняли в ДХМ (2 мл) і MeCN (2 мл). При 0 °С додавали SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 мкл, 0,16 ммоль) і реакційну суміш витримували при 0 °С протягом 2,5 год. Після видалення розчинника неочищену суміш обробляли 20% сумішшю ТФК/ДХМ (4,0 мл) при кімнатній температурі протягом 30 хв. Після випарювання всіх легколетких сполук залишок вносили в ДХМ й обробляли карбонатом на підкладці оксиду кремнію з отриманням основи з вільною аміногрупою. Після фільтрування та концентрування отримували кількісний вихід продукту, який використовували на наступній стадії без очищення. МС m/z: 477,4 (M+H<sup>+</sup>).

Стадія 6: I-173



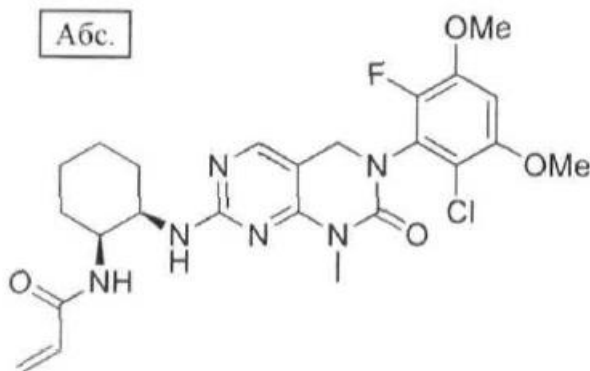
[0641] Проміжну сполуку 4 (40 мг, 0,088 ммоль) розчиняли в ТГФ (3,0 мл) і охолоджували до -10 °С. Додавали акрилоїлхлорид (7,2 мкл, 0,088 ммоль) і реакційну суміш перемішували при -10 °С протягом 10 хв. Реакційну суміш концентрували, отриманий залишок розчиняли в ДМСО й очищували за допомогою преп. ВЕРХ. МС m/z: 531,2 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 9,25 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,77 (1H, s), 6,91 (1H, s), 6,36 (1H, dd), 6,16 (1H, dd), 5,62 (1H, dd), 4,56 (2H, m), 3,97 (6H, s), 3,95 (3H, s), 1,86 (6H, m), 1,60 (2H, m).

Приклад 175: Синтез I-174 (рацемічний)



[0642] Сполуку I-174 отримували, як описано у прикладі 7. Трет-бутил((транс)-4-аміно-6-оксопєридин-3-іл)карбамат використовували замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1. Проміжну сполуку 6 з прикладу 1 використовували замість проміжної сполуки 5. Кінцеве зняття ВОС-захисту проводили, як описано у прикладі 3, стадія 5. МС m/z: 550,4 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 176: Синтез I-175



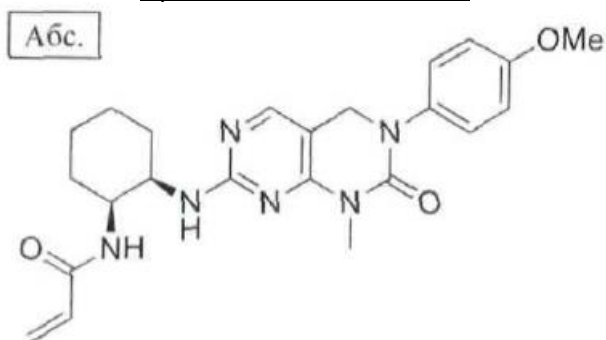
[0643] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 102, де проміжну циклічну хлорпєримідинсечовину (еквівалент проміжної сполуки 7 з прикладу 102) отримували, як описано у прикладі 102, із застосуванням 2-хлор-6-фтор-3,5-диметоксіаніліну замість проміжної



сполуки 4, метиламіну замість циклопропілметанаміну на стадії 5 та трет-бутил((1S,2R)-2-аміноциклогексил)карбамату замість 1,2-бензолдіаміну на стадії 7. МС m/z: 519,4 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,81 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,23 (ddd, 1H), 6,03 (ddd, 1H), 5,59 (ddd, 1H), 4,52 (d, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,17 (d, 1H), 3,92 (d, 6H), 3,38 (s, 3H), 2,00 – 1,00 (m, 9H).

5

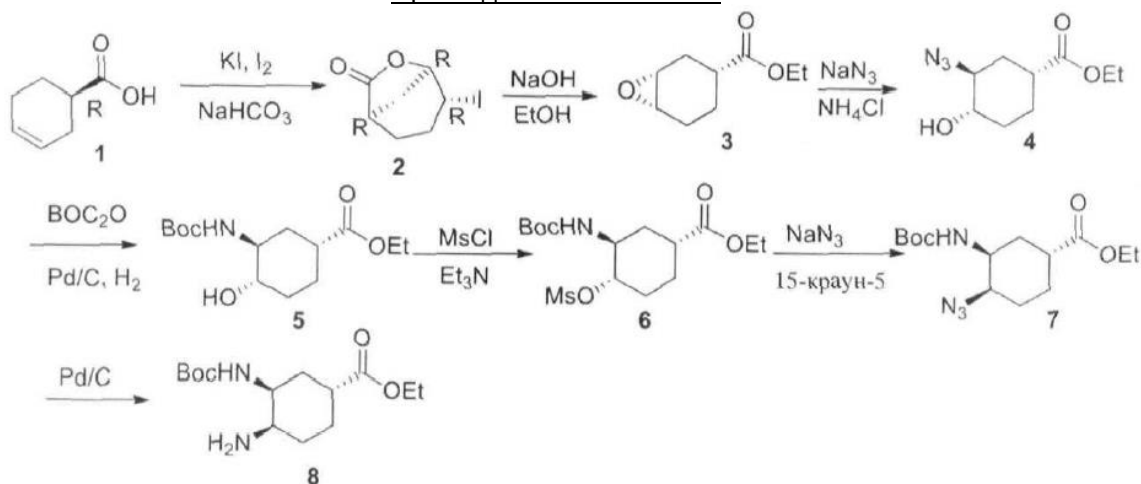
Приклад 177: Синтез I-176

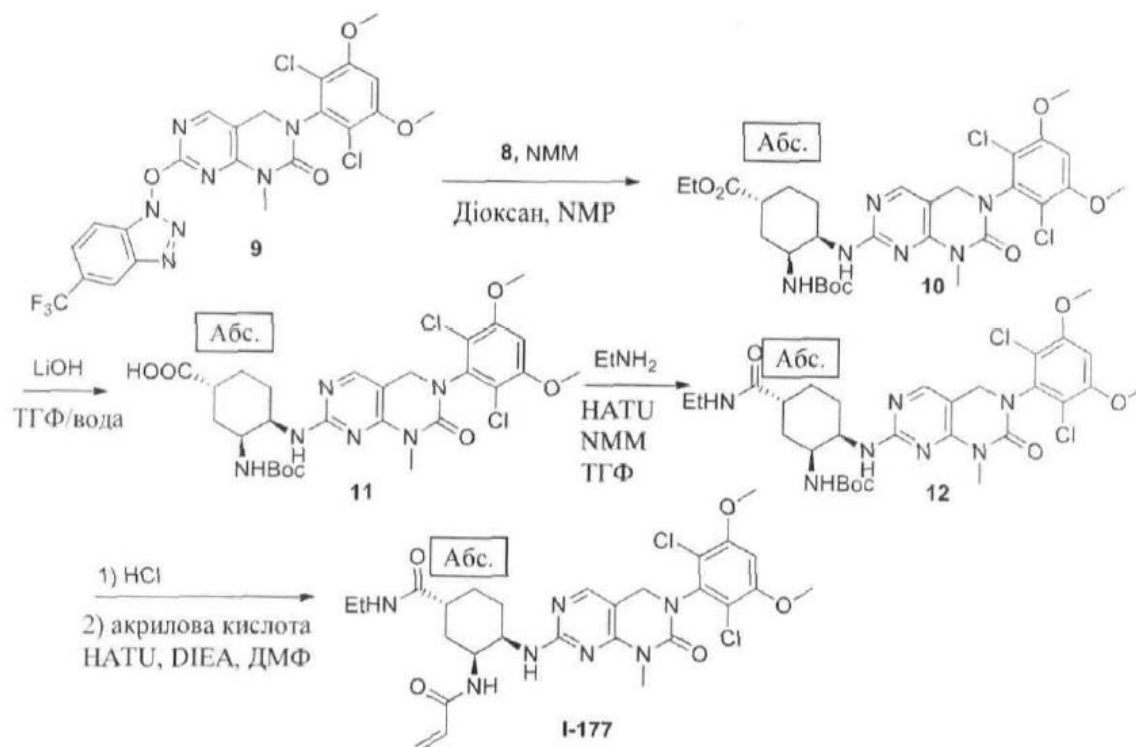


[0644] Сполуку I-176 отримували, як описано у прикладі 116. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 4-метоксіаніліну замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4 та при пропущенні стадії 7. МС m/z: 437,4 (M+H)<sup>+</sup>.

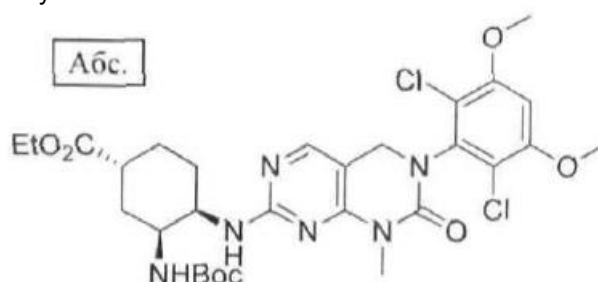
10

Приклад 178: Синтез I-177



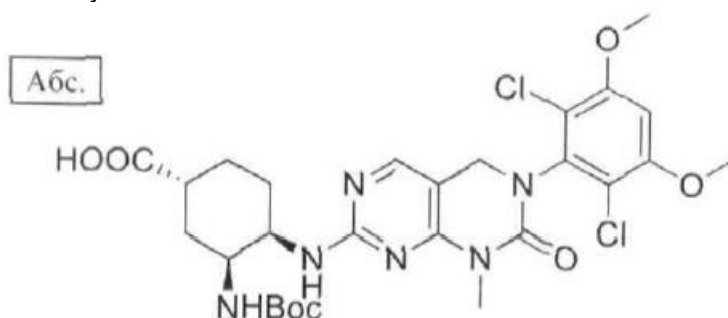


Стадія 1: Проміжна сполука 10



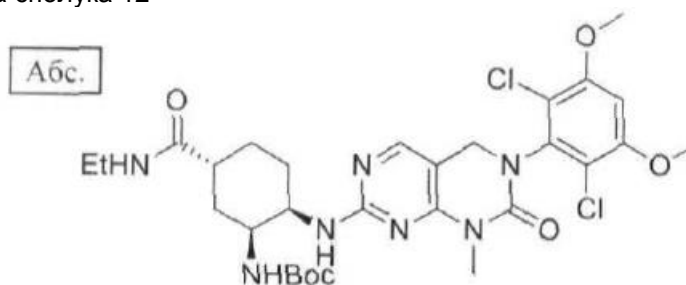
- [0645] Титульну сполуку отримували за допомогою способу, описаного в літературі, і як описано на схемі вище. Розчин проміжної сполуки 8 (US 2005/0020645 A1; Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2009, 17, 1193-1206) (45,0 мг, 0,16 ммоль), проміжної сполуки 9, отриманої, як описано у прикладі 116, із застосуванням проміжної сполуки 6 з прикладу 1 (45 мг, 0,08 ммоль), NMM (26 мкл, 0,24 ммоль) в 1 мл діоксану і 100 мкл NMP нагрівали до 100 °C протягом 16 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску й отриманий залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюючи з градієнтом 0-100 % сумішами EtOAc в гептані) з отриманням 40 мг титульної сполуки. МС m/z: 653,2 (M+H<sup>+</sup>).

Стадія 2: Проміжна сполука 11



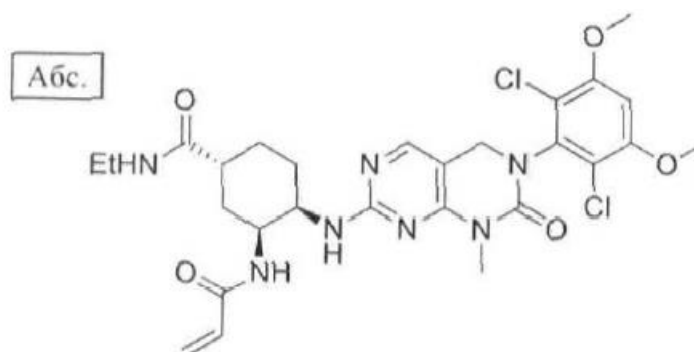
- [0646] До розчину проміжної сполуки 10 (100 мг, 0,15 ммоль) в 1 мл ТГФ і 500 мкл води додавали моногідрат LiOH (20,0 мг, 0,46 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску й отриманий залишок обробляли 5 краплями 3 н. розчину HCl з утворенням осаду. Осад фільтрували і сушили з отриманням 50 мг титульної сполуки. МС m/z: 625,1 (M+H<sup>+</sup>).

## Стадія 3: Проміжна сполука 12



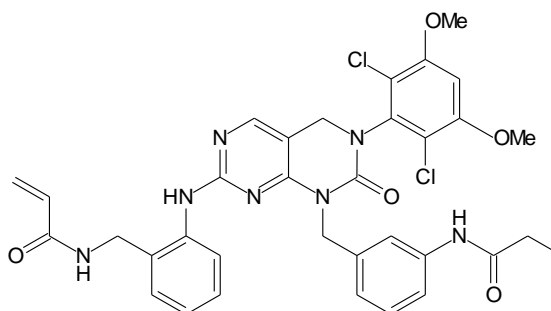
[0647] До розчину проміжної сполуки 11 (50 мг, 0,08 ммоль) в 500 мкл ТГФ додавали НАТУ (30,0 мг, 0,08 ммоль), NMM (26 мкл, 0,24 ммоль) і надлишок етиламіну (2 М розчин в ТГФ, 5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 днів. Розчинник видаляли при зниженому тиску й отриманий залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюючи з градієнтом 0-100% сумішами ацетону в гептані) з отриманням 25,0 мг титульної сполуки. МС  $m/z$ : 652,2 ( $M+H^+$ ).

Стадії 4 і 5: I-177

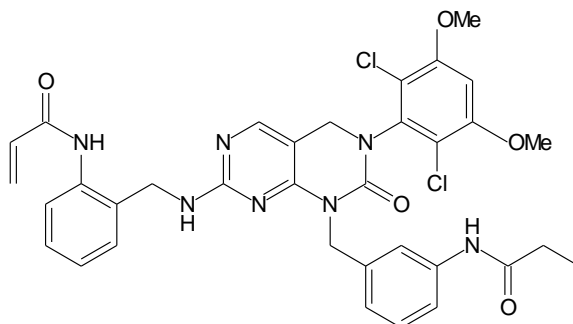


[0648] До розчину проміжної сполуки 12 (25 мг, 0,04 ммоль) в 5 мл ДХМ додавали 1 мл HCl (4 н. розчин в діоксані) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням гідрохлоридної солі аміну проміжної сполуки 12, МС  $m/z$ : 552,2 ( $M+H^+$ ), яку вносили в 500 мкл ДМФ, і до суміші додавали акрилову кислоту (2,4 мкл, 0,04 ммоль). Реакційну суміш охолоджували на бані льодяна вода/метанол і додавали DIPEA (40 мкл, 0,21 ммоль), а потім НАТУ (14,0 мг, 0,04 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв, а потім очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (елюючи з градієнтом 10-90 % сумішами води, що містить 0,1% ТФК, і MeCN) з отриманням 7,0 мг титульної сполуки. МС  $m/z$ : 606,2 ( $M+H^+$ ).

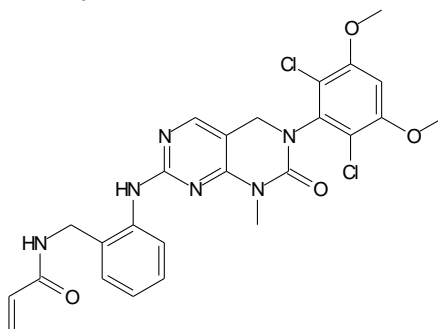
Приклад 180: Синтез I-179



[0649] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 3. Трет-бутил-3-амінобензилкарбамат використовували замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1 та пропускали зняття Вос-захисту на стадії 2. МС  $m/z$ : 690,2 ( $M+H^+$ ).

Приклад 181: Синтез I-180

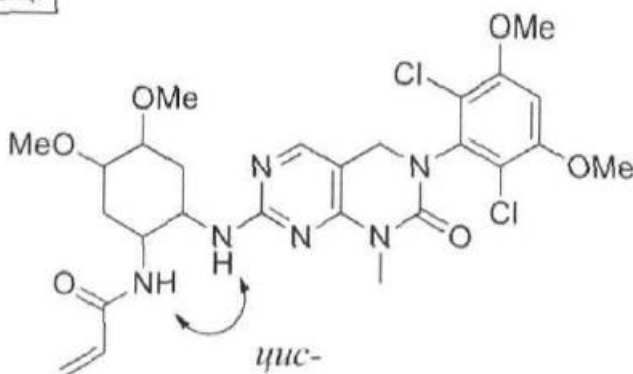
[0650] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 3. Трет-бутил-3-амінобензилкарбамат використовували замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1. Перед стадією 2 проводили стадію знімання BOC-захисту (як описано у прикладі 3, стадія 5). МС  $m/z$ : 690,1 ( $M+H^+$ ).

Приклад 182: Синтез I-181

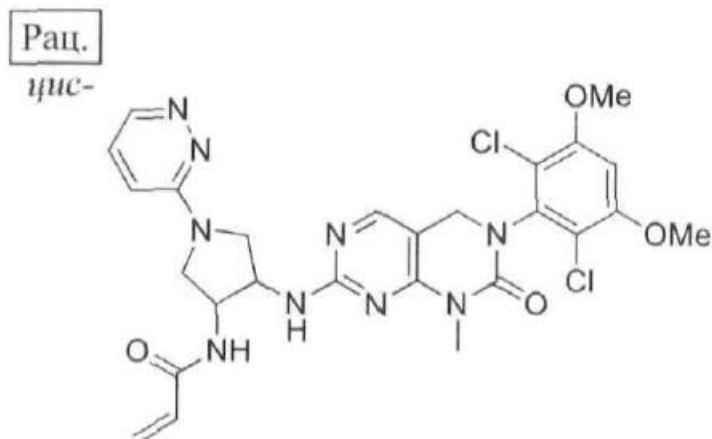
[0651] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 7. Трет-бутил-3-амінобензилкарбамат використовували замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1. Проміжну сполуку 6 з прикладу 1 використовували замість проміжної сполуки 5. Перед стадією 2 проводили стадію знімання BOC-захисту (зняття BOC-захисту описане у прикладі 3, стадія 5). МС  $m/z$ : 543,3 ( $M+H^+$ ).

Приклад 183: Синтез I-182 (рацемічний)

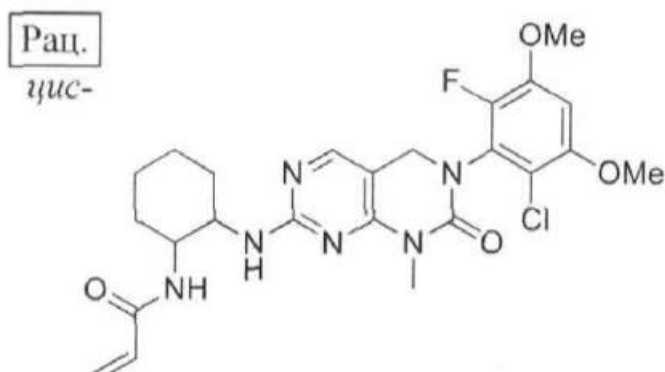
Рац.



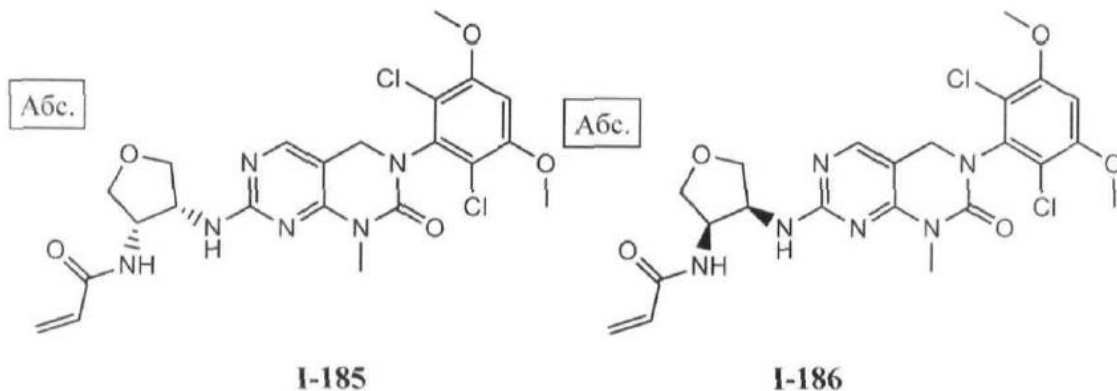
[0652] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 7. 4,5-Диметоксциклогексан-цис-1,2-діамін використовували замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1. Проміжну сполуку 6 з прикладу 1 використовували замість проміжної сполуки 5. МС  $m/z$ : 595,5 ( $M+H^+$ ).

Приклад 184: Синтез I-183 (рацемічний)

[0653] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 7. Цис-1-(піридазин-3-іл)піролідін-3,4-діамін використовували замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1. Проміжну сполуку 6 з прикладу 1 використовували замість проміжної сполуки 5. МС m/z: 600,4 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 185: Синтез I-184 (рацемічний)

[0654] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 116. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 2-хлор-6-фтор-3,5-диметоксіаніліну замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4 та при пропущенні стадії 7. МС m/z: 519,4 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 186: Хіральне розділення I-185 і I-186

[0655] В результаті хірального розділення I-126 (Chiralpak IA, 250 мм x 4,6 мм ID, 5 мікрон, 0,4 мл/хв, 30% сумішшю гептану в EtOH) отримували два енантіомера з Rt = 23 і 31 хв, які позначали абсолютними конфігураціями I-186 і I-185, відповідно (>98% ee). Абсолютні конфігурації визначали за аналогією з I-94 і I-95 на основі активності щодо ферментів і клітин.

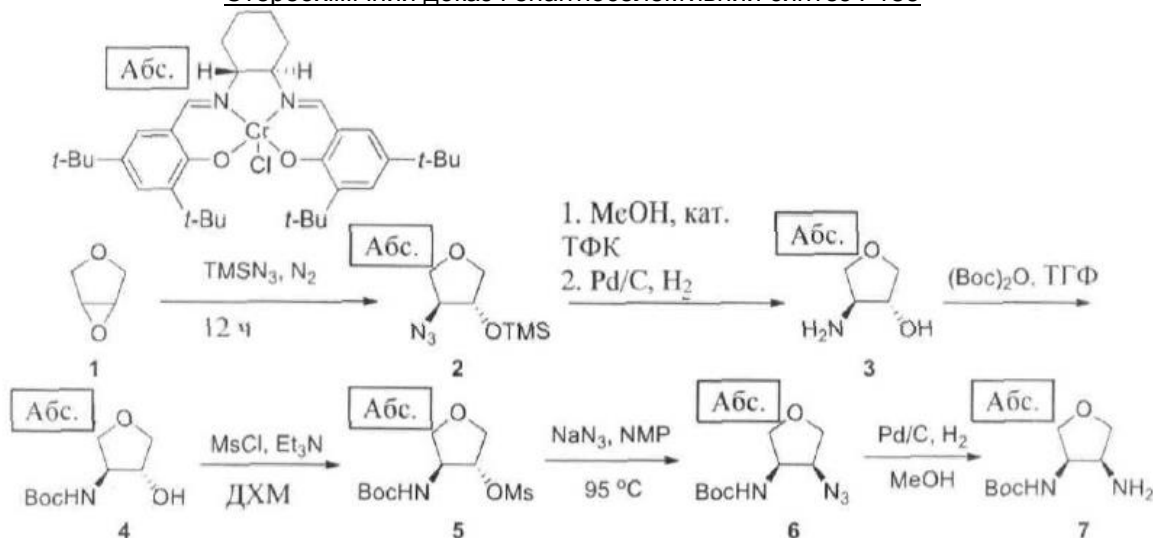
[0656] I-185: МС m/z: 523,5 (M+H<sup>+</sup>), [α]<sub>D</sub> = -20 (C = 1,00 мг/мл, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 23°C), <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,39 (s, 3H), 3,71-3,81 (m, 2H), 3,94 (s, 6H), 4,17-4,21 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,73-4,79 (m, 2H), 5,62-5,65 (m, 2H), 6,02-6,07 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,32 (шир, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).

[0657] I-186: МС m/z: 523,5 (M+H<sup>+</sup>), [α]<sub>D</sub> = +38 (C = 1,00 мг/мл, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 23°C), <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,39 (s, 3H), 3,71-3,81 (m, 2H), 3,94 (s, 6H), 4,17-4,21 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,73-

4,79 (m, 2H), 5,62-5,65 (m, 2H), 6,02-6,07 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,32 (шир, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).

[0658] Абсолютну конфігурацію I-186 підтверджували за допомогою енантіоселективного синтезу згідно з нижченаведеною схемою. N-((3R,4S)-4-Амінотетрагідрофуран-3-іл)акриламід отримували за допомогою способу, описаного в літературі (JACS, 1995, 117, 5897-5898), і як описано у прикладі 226, і використовували замість цис-тетрагідрофуран-3,4-діаміну в прикладі 127.

#### Стереохімічний доказ і енантіоселективний синтез I-186

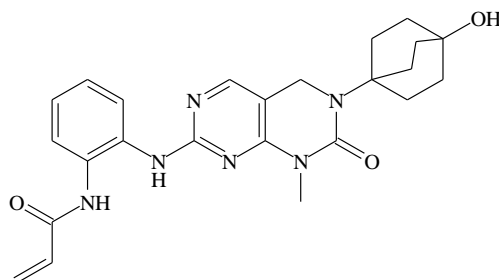


[0659] Проміжну сполуку 7 (схема вище) отримували згідно зі способом, описаним у прикладі 226. Проміжну сполуку 7 використовували для отримання I-186 за допомогою поєднання з проміжною сполукою 6 з прикладу 127, а потім знімання Вос-захисту й утворення акриламіду із застосуванням способу, описаного у прикладі 127. I-186: МС m/z: 523,5 (M+H<sup>+</sup>), <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,39 (s, 3H), 3,71-3,81 (m, 2H), 3,94 (s, 6H), 4,17-4,21 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,73-4,79 (m, 2H), 5,65 (dd, 1H), 6,02-6,07 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,32 (шир, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).

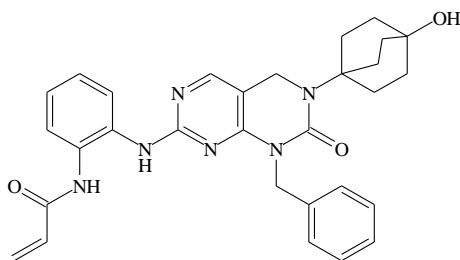
#### Приклад 187: Синтез

[0660] Із застосуванням способів, описаних в даній заявці, можуть бути отримані наступні сполуки. Для сполук, які одержують у вигляді рацемічних або діастереомерних сумішей, індивідуальні ізомери можуть бути отримані в оптично чистій формі при використанні хіральних вихідних речовин або за допомогою хіральної хроматографії.

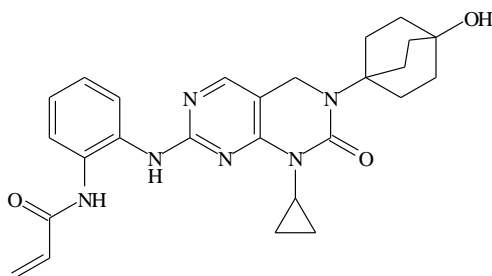
#### Сполука I-187



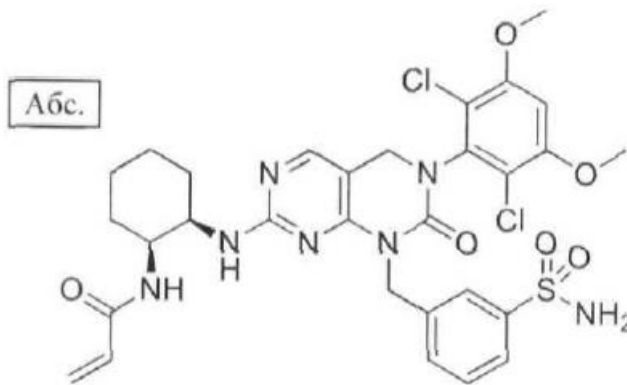
[0661] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 4-амінобіцкло[2.2.2]октан-1-олу замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4 та при пропущенні стадії 7.

Сполука I-188

[0662] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 4-амінобіцкло[2.2.2]октан-1-олу замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4, бензиламіну замість метиламіну на стадії 5 та при пропущенні стадії 7.

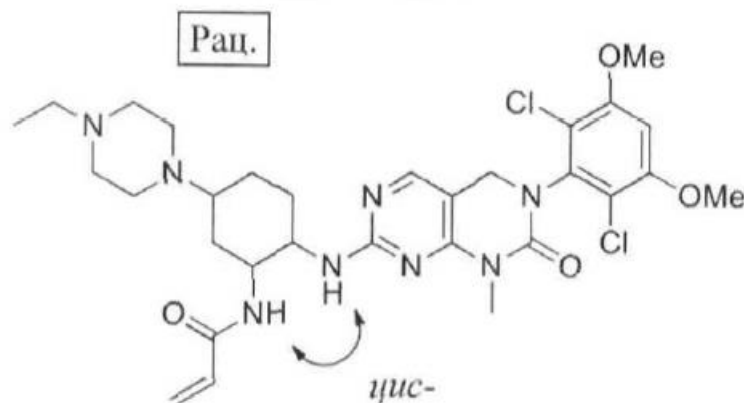
Сполука I-189

[0663] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 4-амінобіцкло[2.2.2]октан-1-олу замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4, циклопропанаміну замість метиламіну на стадії 5 та при пропущенні стадії 7.

Сполука I-190

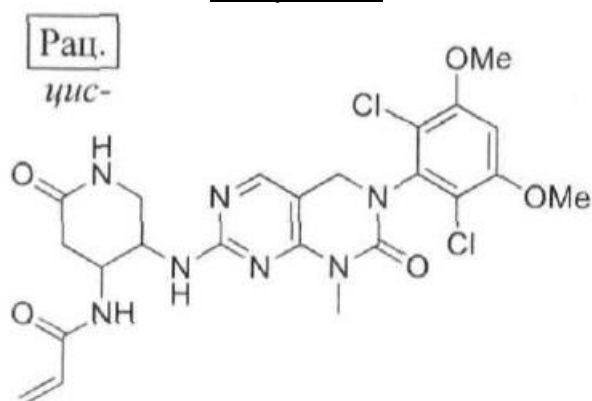
[0664] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 116. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 3-(амінометил)бензолсульфонамідів замість метиламіну на стадії 5.

## Сполука I-191



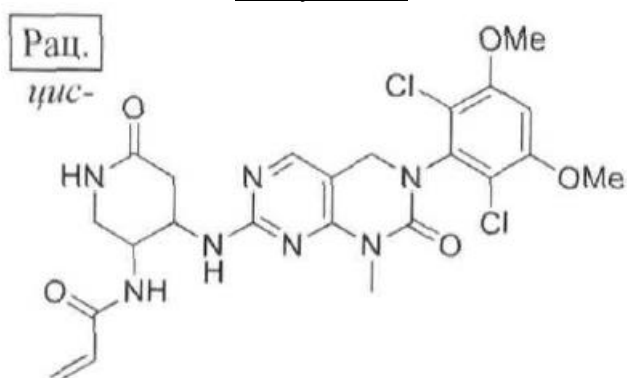
5 [0665] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 7, із застосуванням трет-бутил трет-бутил(2-аміно-5-(4-етилпіперазин-1-іл)циклогексил)карбамату замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1, проміжної сполуки 6 з прикладу 1 замість проміжної сполуки 5 та при проведенні стадії кінцевого знімання ВОС-захисту, як описано у прикладі 3, стадія 5.

## Сполука I-193



10 [0666] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 7, із застосуванням трет-бутил((цис)-5-аміно-2-оксопіперидин-4-іл)карбамату замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1, проміжної сполуки 6 з прикладу 1 замість проміжної сполуки 5 та при проведенні стадії кінцевого знімання ВОС-захисту, як описано у прикладі 3, стадія 5.

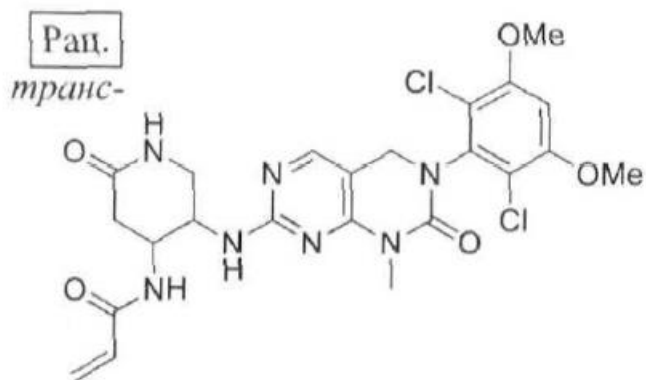
## Сполука I-194



15 [0667] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 7, із застосуванням трет-бутил((цис)-4-аміно-6-оксопіперидин-3-іл)карбамату замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1, проміжної сполуки 6 з прикладу 1 замість проміжної сполуки 5 та при проведенні стадії кінцевого знімання ВОС-захисту, як описано у прикладі 3, стадія 5.

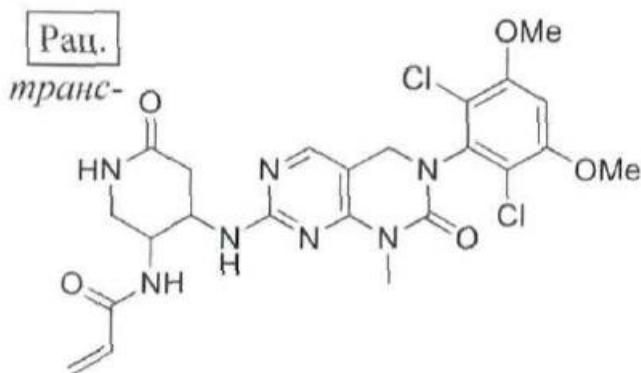


## Сполука I-195



- [0668] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 7, із застосуванням трет-бутил((транс)-5-аміно-2-оксопіперидин-4-іл)карбамату замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1, проміжної сполуки 6 з прикладу 1 замість проміжної сполуки 5 та при проведенні стадії кінцевого знімання ВОС-захисту, як описано у прикладі 3, стадія 5.

## Приклад 188: Синтез I-196

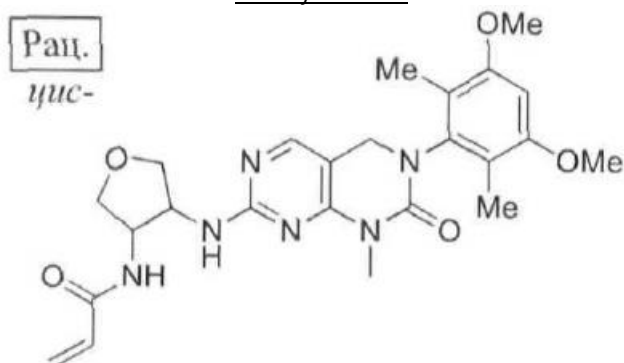


- [0669] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 7, із застосуванням трет-бутил((транс)-4-аміно-6-оксопіперидин-3-іл)карбамату замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1, проміжної сполуки 6 з прикладу 1 замість проміжної сполуки 5 та при проведенні стадії кінцевого знімання ВОС-захисту, як описано у прикладі 3, стадія 5. MS m/z: 550,4 (M+H<sup>+</sup>).

## Приклад 189: Синтез

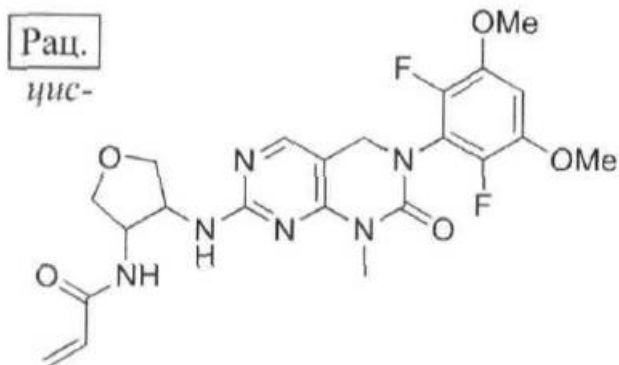
- [0670] Із застосуванням способів, описаних в даній заявці, можуть бути отримані наступні сполуки. Для сполук, які одержують у вигляді рацемічних або діастереомерних сумішей, індивідуальні ізомери можуть бути отримані в оптично чистій формі при використанні хіральних вихідних речовин або за допомогою хіральної хроматографії.

## Сполука I-197



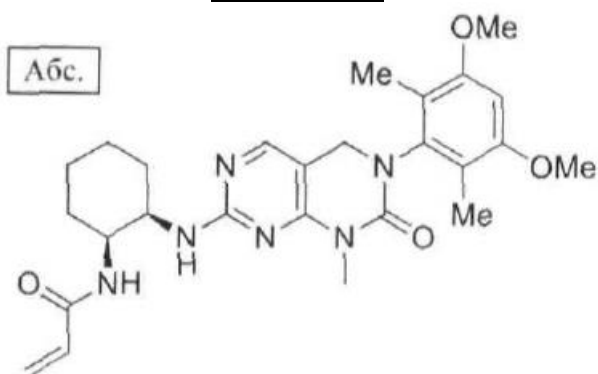
- [0671] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 127. Похідну циклічної хлорсечовини отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 3,5-диметокси-2,6-диметиланіліну замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4 та при пропущенні стадії 7.

Сполука I-198



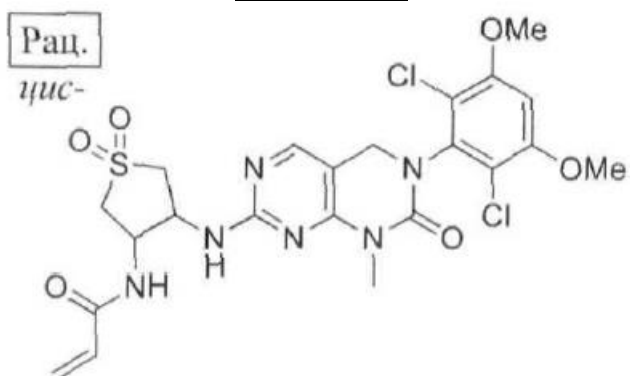
[0672] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 127. Похідну циклічної хлорсечовини отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 2,6-дифтор-3,5-диметоксіаніліну замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4 та при пропущенні стадії 7. МС  $m/z$ : 491,5 ( $M+H^+$ ).

Сполука I-199

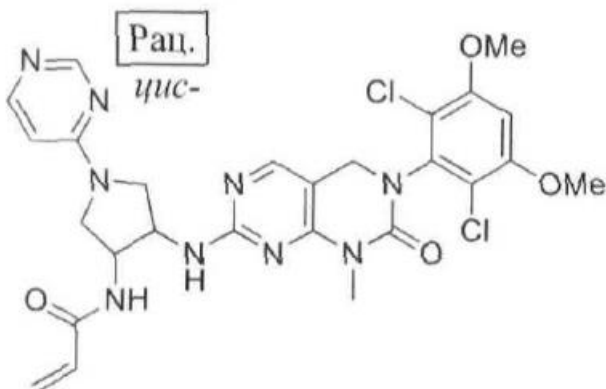


[0673] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 116. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 2,6-диметил-3,5-диметоксіаніліну замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4 та при пропущенні стадії 7.

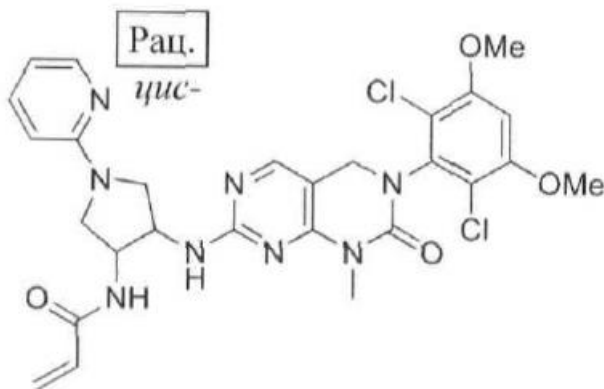
Сполука I-200



[0674] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 127, із застосуванням 2,5-дигідротіофену замість проміжної сполуки 2 й окиснення сірки проводили, як описано в літературі (JOC, 2010, 75, 4629-4631). МС  $m/z$ : 571,4 ( $M+H^+$ ).

Сполука I-201

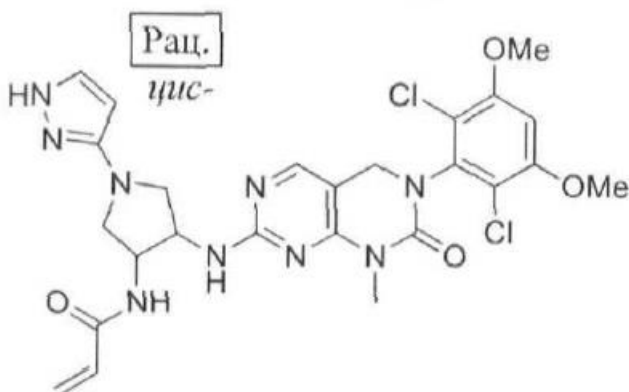
[0675] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 7, із застосуванням (цис)-1-(піримідин-4-іл)піролідін-3,4-діаміну замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1 та проміжної сполуки 6 з прикладу 1 замість проміжної сполуки 5. МС m/z: 600,5 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 190: Синтез I-202

[0676] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 7, із застосуванням (цис)-1-(піридин-2-іл)піролідін-3,4-діаміну замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1 та проміжної сполуки 6 з прикладу 1 замість проміжної сполуки 5. МС m/z: 599,4 (M+H<sup>+</sup>).

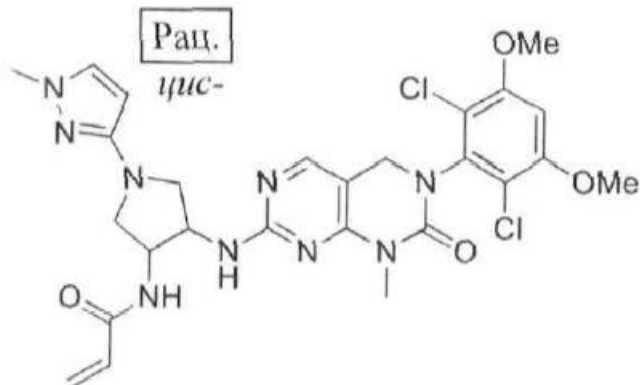
Приклад 191: Синтез

[0677] Із застосуванням способів, описаних в даній заявці, можуть бути отримані наступні сполуки. Для сполук, які одержують у вигляді рацемічних або діастереомерних сумішей, індивідуальні ізомери можуть бути отримані в оптично чистій формі при використанні хіральних вихідних речовин або за допомогою хіральної хроматографії.

Сполука I-203

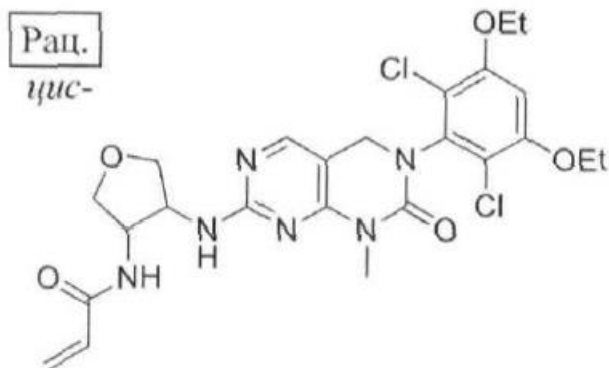
[0678] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 7, із застосуванням (цис)-1-(1H-піразол-3-іл)піролідін-3,4-діаміну замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1 та проміжної сполуки 6 з прикладу 1 замість проміжної сполуки 5.

Приклад 192: Синтез I-204



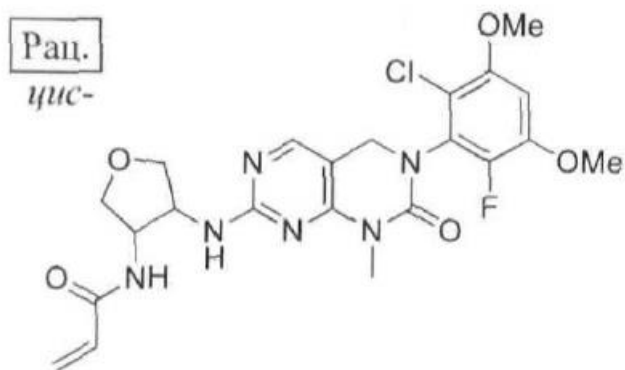
[0679] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 7, із застосуванням (цис)-1-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)піролідин-3,4-діаміну замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1 та проміжної сполуки 6 з прикладу 1 замість проміжної сполуки 5. МС m/z: 602,5 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 193: Синтез I-205



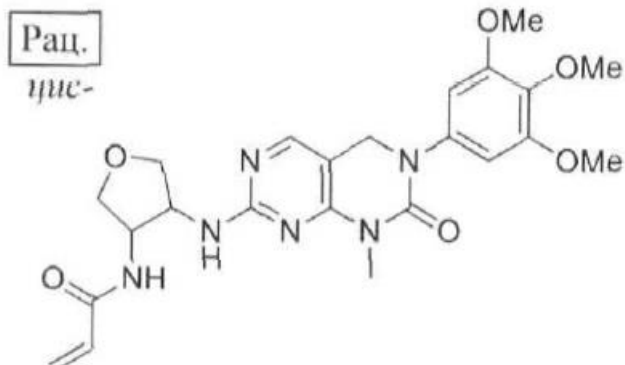
[0680] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 127. Похідну циклічної хлорсечовини отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 3,5-діетоксіаніліну замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4. МС m/z: 551,5 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 194: Синтез I-206



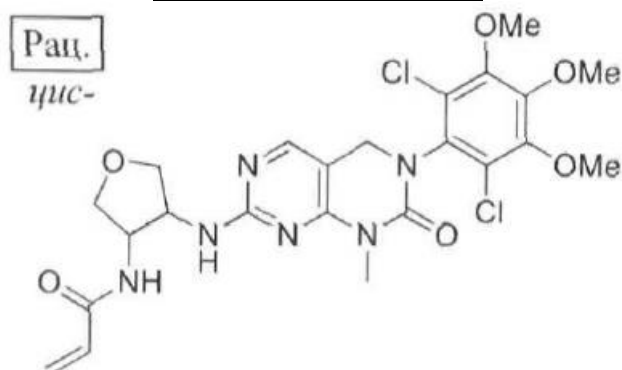
[0681] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 127. Похідну циклічної хлорсечовини отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 2-хлор-6-фтор-3,5-диметоксіаніліну замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4 і при пропущенні стадії 7. МС m/z: 507,4 (M+H<sup>+</sup>).

## Приклад 195: Синтез I-207



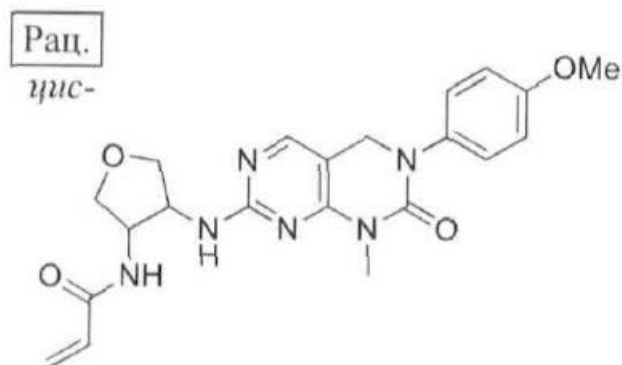
[0682] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 127. Похідну циклічної хлорсечовини отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 3,4,5-триметоксіаніліну замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4 та при пропущенні стадії 7. МС  $m/z$ : 485,5 ( $M+H^+$ ).

## Приклад 196: Синтез I-208



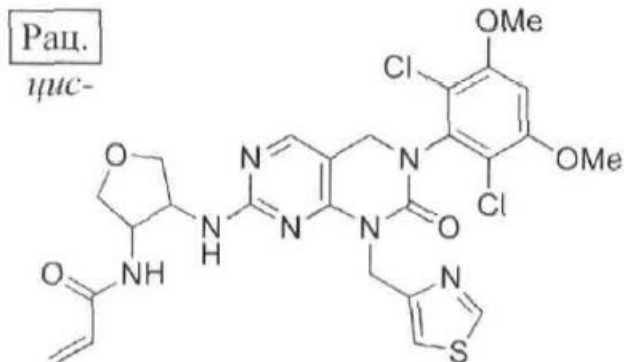
[0683] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 127. Похідну циклічної хлорсечовини отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 3,4,5-триметоксіаніліну замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4. МС  $m/z$ : 553,4 ( $M+H^+$ ).

## Приклад 197: Синтез I-209



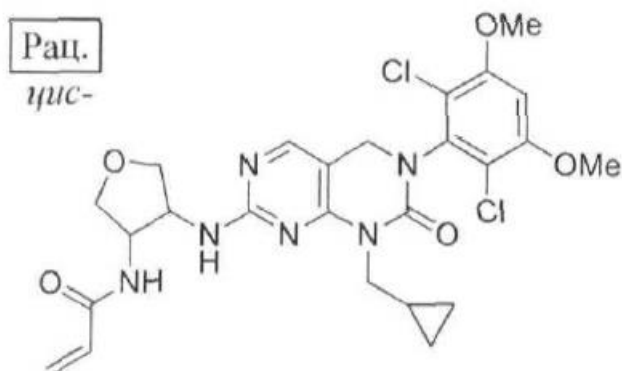
[0684] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 127. Похідну циклічної хлорсечовини отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 4-метоксіаніліну замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4 та при пропущенні стадії 7. МС  $m/z$ : 425,4 ( $M+H^+$ ).

## Приклад 198: Синтез I-210



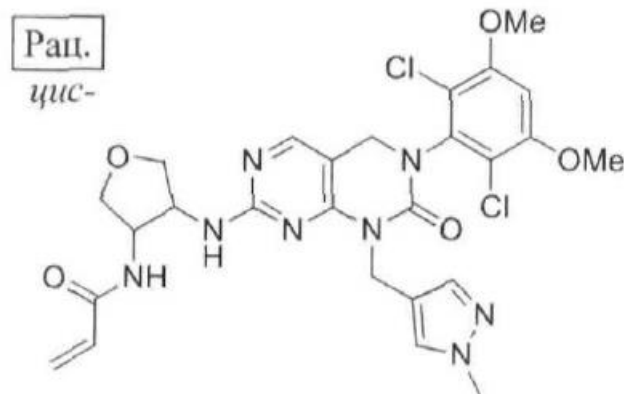
[0685] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 127. Похідну циклічної хлорсечовини отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням тіазол-4-ілметанаміну замість метиламіну на стадії 5. МС  $m/z$ : 606,4 ( $M+H^+$ ).

## Приклад 199: Синтез I-212



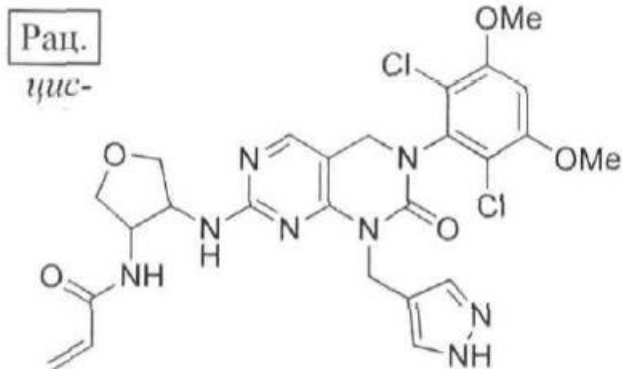
[0686] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 127. Похідну циклічної хлорсечовини отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням циклопропілметанаміну замість метиламіну на стадії 5. МС  $m/z$ : 563,4 ( $M+H^+$ ).

## Приклад 200: Синтез I-213



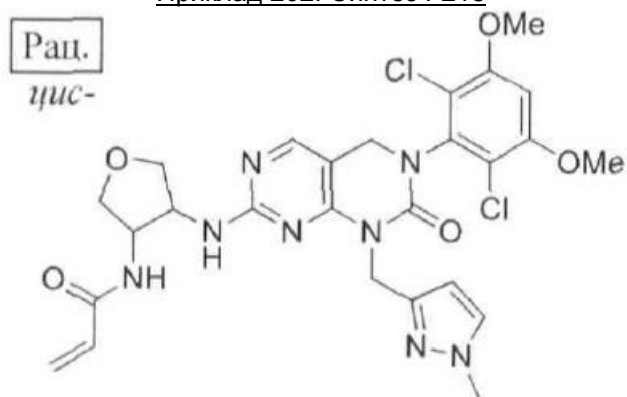
[0687] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 127. Похідну циклічної хлорсечовини отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням (1-метил-1H-піразол-4-іл)метанаміну замість метиламіну на стадії 5. МС  $m/z$ : 603,5 ( $M+H^+$ ).

## Приклад 201: Синтез I-214



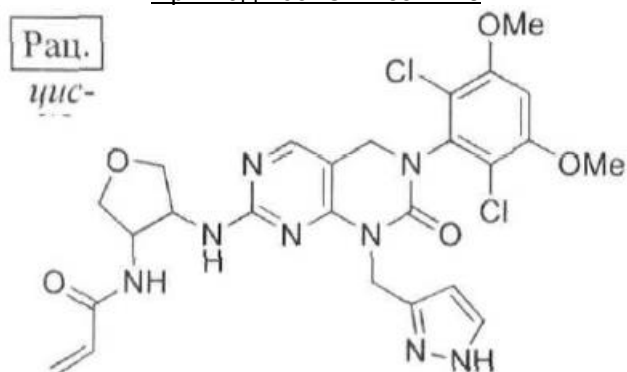
[0688] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 127. Похідну циклічної хлорсечовини отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням (1H-піразол-4-іл)метанаміну замість метиламіну на стадії 5. МС m/z: 589,5 (M+H<sup>+</sup>).

## Приклад 202: Синтез I-215



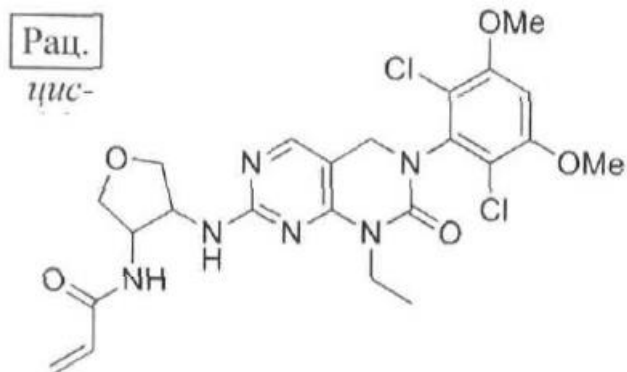
[0689] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 127. Похідну циклічної хлорсечовини отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням (1-метил-1H-піразол-3-іл)метанаміну замість метиламіну на стадії 5. МС m/z: 603,5 (M+H<sup>+</sup>).

## Приклад 203: Синтез I-216



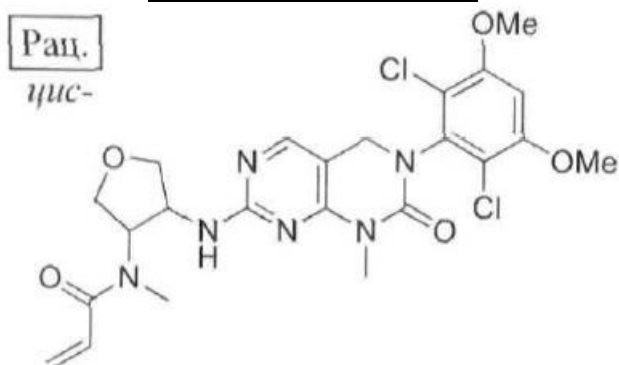
[0690] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 127. Похідну циклічної хлорсечовини отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням (1H-піразол-3-іл)метанаміну замість метиламіну на стадії 5. МС m/z: 589,5 (M+H<sup>+</sup>).

## Приклад 204: Синтез I-217



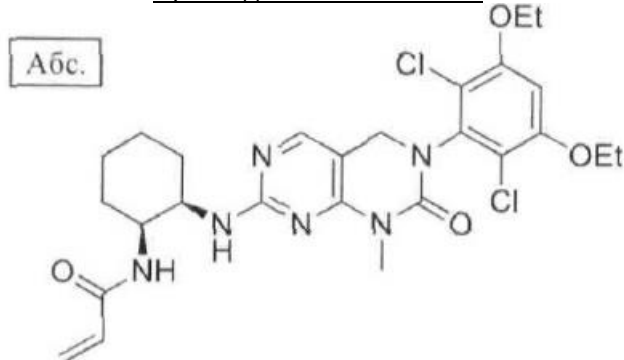
[0691] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 127. Похідну циклічної хлорсечовини отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням етиламіну замість метиламіну на стадії 5. МС m/z: 537,4 (M+H<sup>+</sup>).

## Приклад 205: Синтез I-218



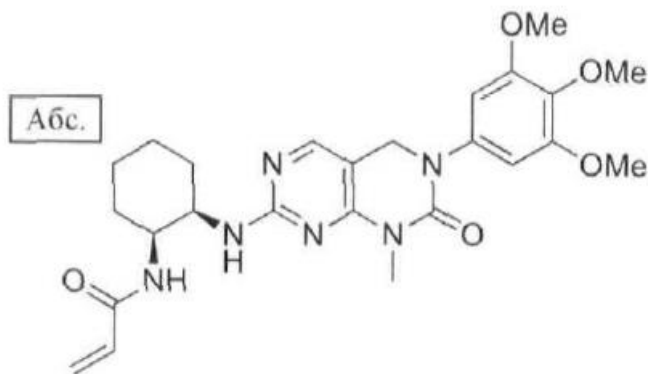
[0692] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 127, з проведенням стадії метилювання (як описано у прикладі 31, стадія 1) перед стадією 5. МС m/z: 537,5 (M+H<sup>+</sup>).

## Приклад 206: Синтез I-219



[0693] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 116. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 3,5-діетоксіаніліну замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4. МС m/z: 563,5 (M+H<sup>+</sup>).

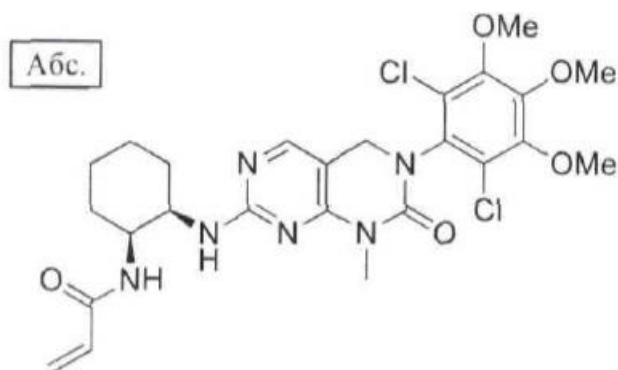


Приклад 207: Синтез I-220

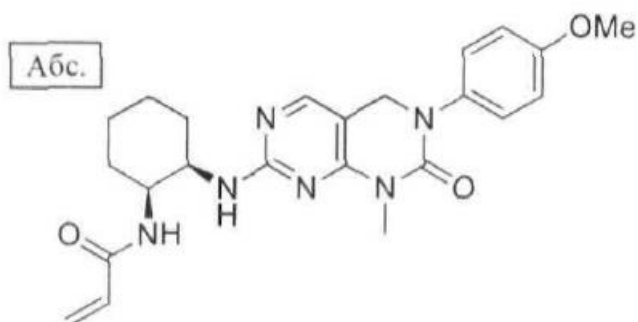
[0694] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 116. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 3,4,5-триметоксіаніліну замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4 та при пропущенні стадії 7. МС  $m/z$ : 497,5 ( $M+H^+$ ).

Приклад 208: Синтез

[0695] Із застосуванням способів, описаних в даній заявці, можуть бути отримані наступні сполуки. Для сполук, одержуваних у вигляді рацемічних або діастереомерних сумішей, індивідуальні ізомери можуть бути отримані в оптично чистій формі при використанні хіральних вихідних речовин або за допомогою хіральної хроматографії.

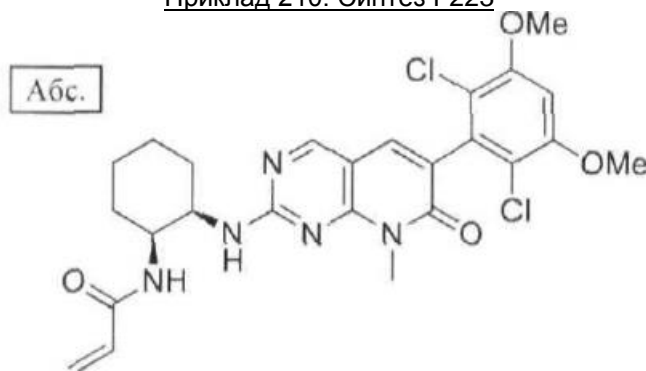
Сполука I-221

[0696] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 116. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 3,4,5-триметоксіаніліну замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4. МС  $m/z$ : 565,5 ( $M+H^+$ ).

Приклад 209: Синтез I-222

[0697] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 116. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 4-метоксіаніліну замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4 та при пропущенні стадії 7. МС  $m/z$ : 437,5 ( $M+H^+$ ).

## Приклад 210: Синтез I-223

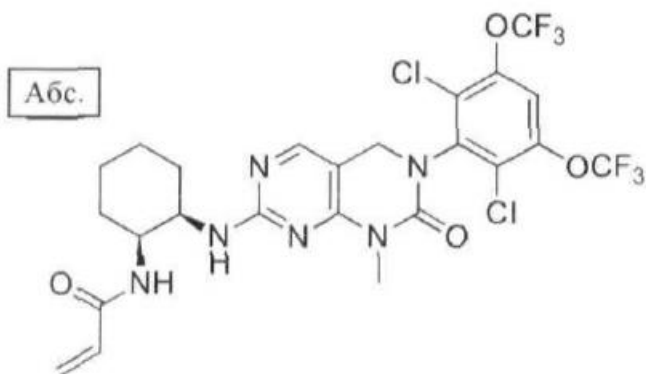


- [0698] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 224, із застосуванням трет-бутил((1S,2R)-2-аміноциклогексил)карбамату замість цис-тетрагідрофуран-3,4-діаміну на стадії 1. МС  $m/z$ : 532,5 ( $M+H^+$ ).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 1,50-1,78 (m, 8H), 3,68 (s, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,30 (шир, 1H), 4,53 (шир, 1H), 5,61 (d, 1H), 5,99-6,05 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 8,44 (s, 1H).

## Приклад 211: Синтез

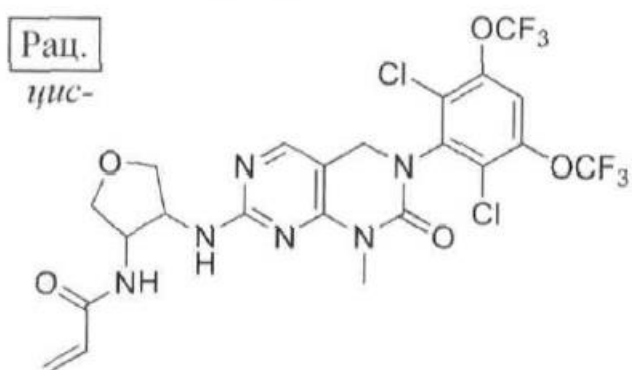
- [0699] Із застосуванням способів, описаних в даній заявці, можуть бути отримані наступні сполуки. Для сполук, одержуваних у вигляді рацемічних або діастереомерних сумішей, індивідуальні ізомери можуть бути отримані в оптично чистій формі при використанні хіральних вихідних речовин або за допомогою хіральної хроматографії.

## Сполука I-224

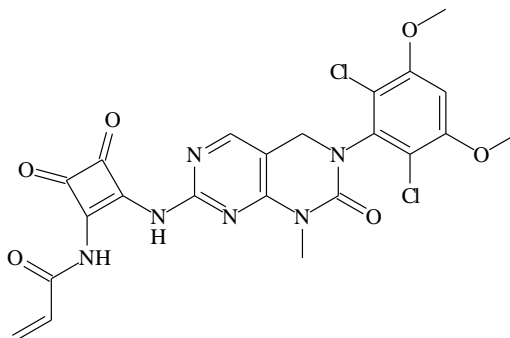


- [0700] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 116. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 3,5-біс(трифторметоксі)аніліну замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4.

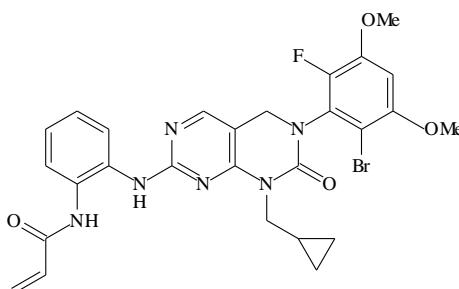
## Сполука I-225



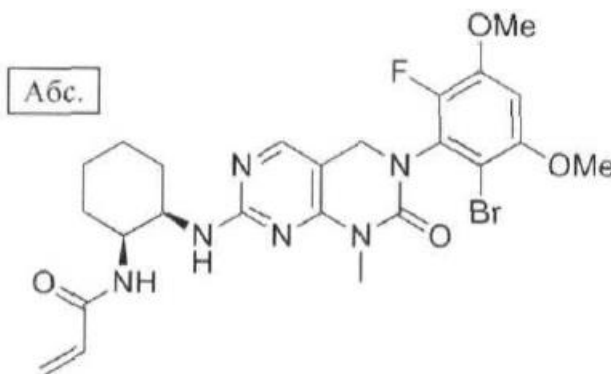
- [0701] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 127. Похідну циклічної хлорсечовини отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 3,5-біс(трифторметоксі)аніліну замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4.

Сполука I-226

[0702] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 7, із застосуванням 3,4-діаміноциклобут-3-ен-1,2-діону замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1 та проміжної сполуки 6 з прикладу 1 замість проміжної сполуки 5.

Сполука I-227

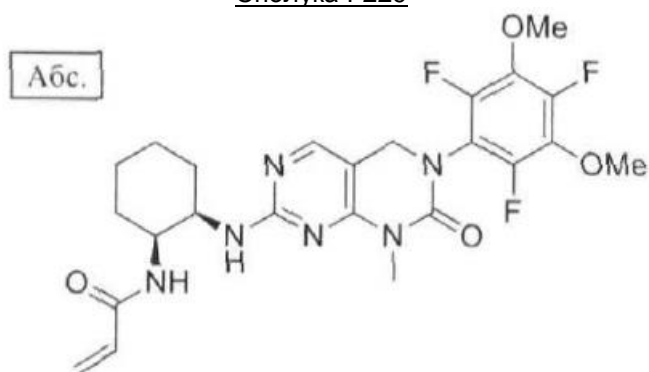
[0703] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 7. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 2-бром-6-фтор-3,5-диметоксіаніліну замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4, циклопропілметанаміну замість метиламіну на стадії 5 та при пропусненні стадії 7.

Приклад 212: Синтез I-228

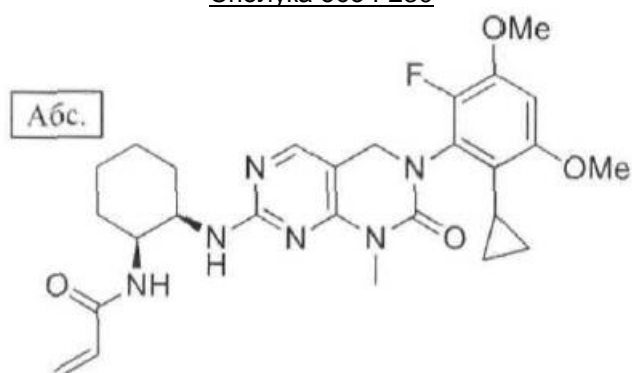
[0704] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 116. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 2-бром-6-фтор-3,5-диметоксіаніліну замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4 та при пропусненні стадії 7. МС m/z: 563,4 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 213: Синтез

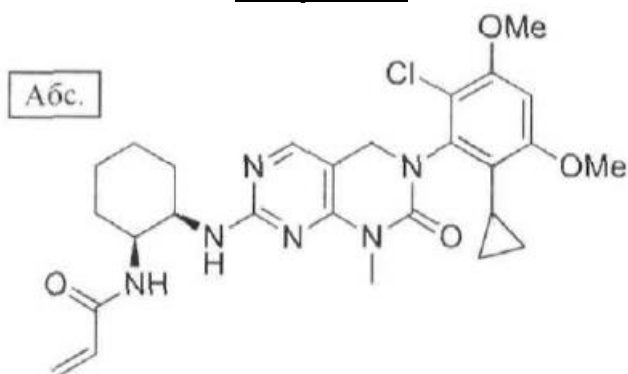
[0705] Із застосуванням способів, описаних в даній заявці, можуть бути отримані наступні сполуки. Для сполук, одержуваних у вигляді рацемічних або діастереомерних сумішей, індивідуальні ізомери можуть бути отримані в оптично чистій формі при використанні хіральних вихідних речовин або за допомогою хіральної хроматографії.

Сполука I-229

[0706] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 116. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 2,4,6-трифтор-3,5-диметоксіаніліну замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4 та при пропущенні стадії 7.

Сполука 363 I-230

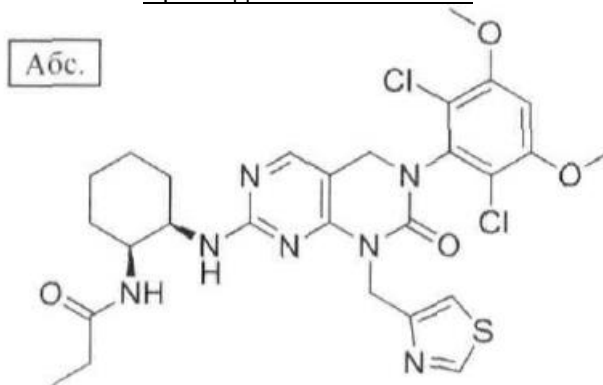
[0707] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 116. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 2-циклопропіл-6-фтор-3,5-диметоксіаніліну замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4 та при пропущенні стадії 7.

Сполука I-231

[0708] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 116. Вихідну речовину отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 2-циклопропіл-6-хлор-3,5-диметоксіаніліну замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4 та при пропущенні стадії 7.

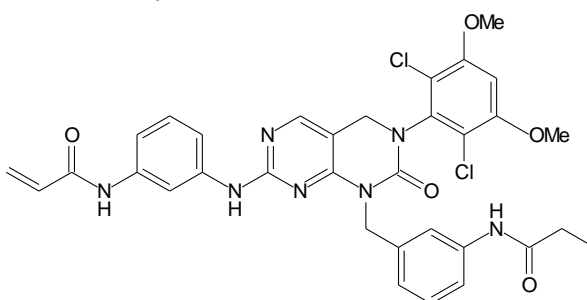
Приклад 214: Синтез I-118

Абс.



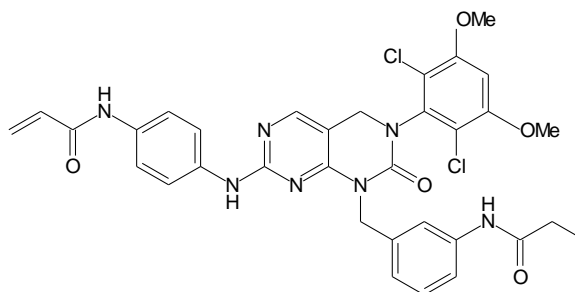
[0709] Сполуку I-118 отримували, як описано у прикладі 116, із застосуванням пропіонової кислоти замість акрилової кислоти на стадії 4. МС m/z: 602,2 (M+H<sup>+</sup>).

5

Приклад 215: Синтез I-232

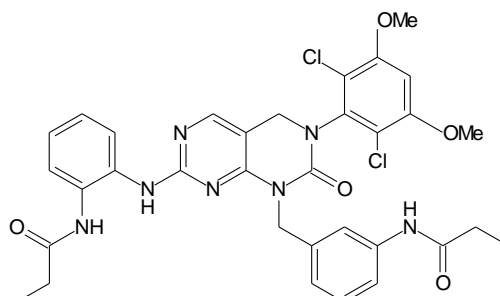
[0710] Сполуку I-232 отримували, як описано у прикладі 3. Трет-бутил(3-амінофеніл)карбамату використовували замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1. МС m/z: 676,4 (M+H<sup>+</sup>).

10

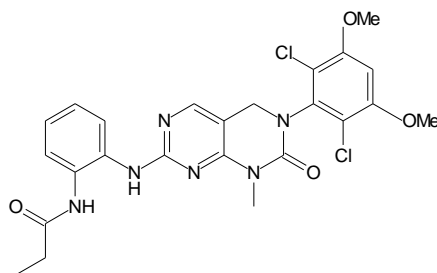
Приклад 216: Синтез I-233

[0711] Сполуку I-233 отримували, як описано у прикладі 3. Трет-бутил(4-амінофеніл)карбамату використовували замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1. МС m/z: 676,3 (M+H<sup>+</sup>).

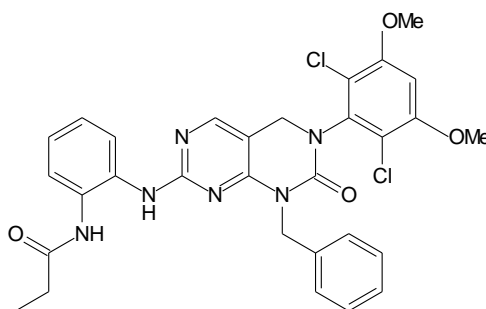
15

Приклад 217: Синтез I-234

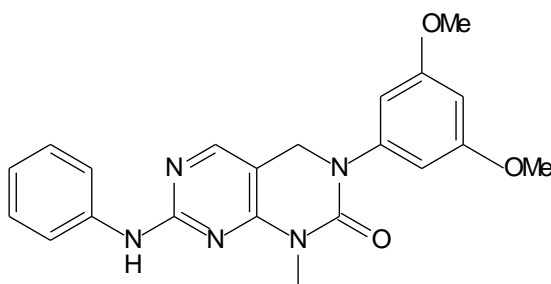
[0712] Сполуку I-234 отримували, як описано у прикладі 3. Хлористий пропіоніл використовували замість акрилоїлхлориду на стадії 6. МС m/z: 678,2 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 218: Синтез I-235

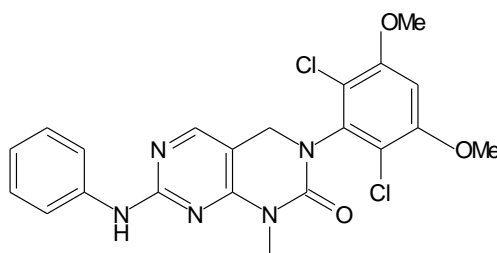
5 [0713] Сполуку I-235 отримували, як описано у прикладі 7. Проміжну сполуку 6 з прикладу 1 використовували замість проміжної сполуки 5. Хлористий пропіоніл використовували замість акрилоїлхлориду на стадії 2. МС m/z: 531,0 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 219: Синтез I-236

10 [0714] Сполуку I-236 отримували, як описано у прикладі 5. Хлористий пропіоніл використовували замість акрилоїлхлориду на стадії 2. МС m/z: 607,1 (M+H<sup>+</sup>).

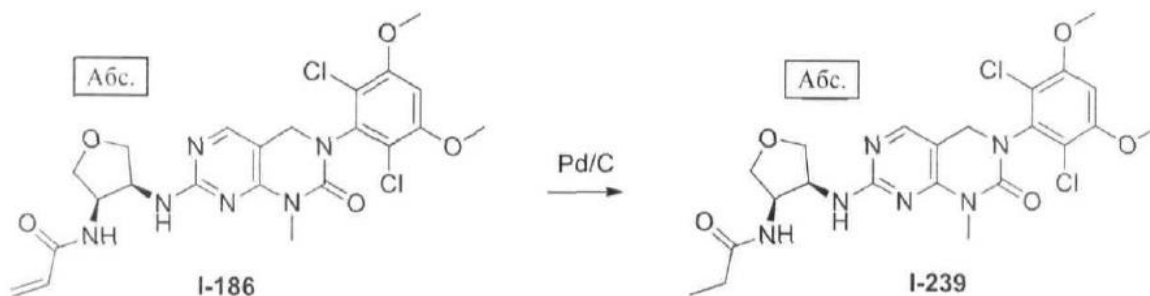
Приклад 220: Синтез I-237

[0715] Сполуку I-237 отримували, як описано у прикладі 7. Анілін використовували замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1. МС m/z: 392,3 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 221: Синтез I-238

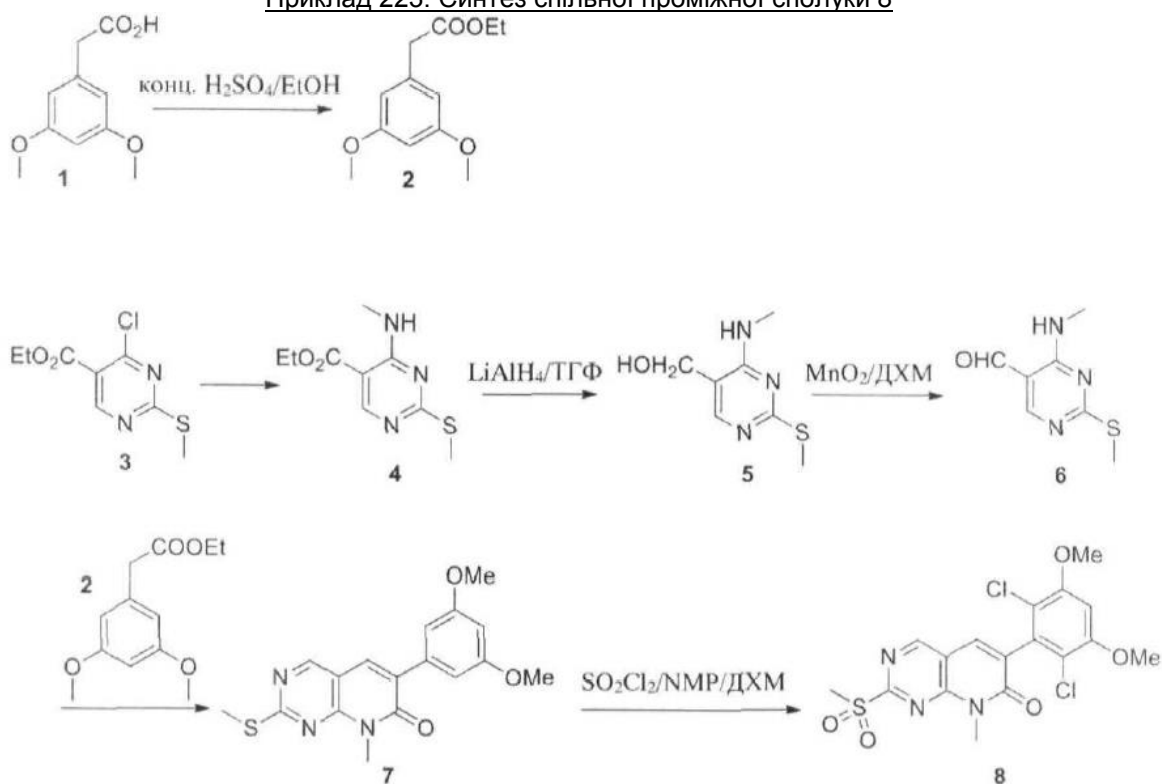
15 [0716] Сполуку I-238 отримували, як описано у прикладі 7. Анілін використовували замість бензол-1,2-діаміну на стадії 1. Проміжну сполуку 6 з прикладу 1 використовували замість проміжної сполуки 5. МС m/z: 460,1 (M+H<sup>+</sup>).

## Приклад 222: Синтез I-239

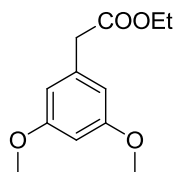


- 5 [0717] До розчину проміжної сполуки I-186 (3,80 мг, 0,007 ммоль) в 500 мкл ТГФ додавали каталітичну кількість 10% Pd/C. За допомогою балона створювали тиск  $H_2$  1 атм і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту та розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням 3,7 мг титульної сполуки. МС  $m/z$ : 525,2 ( $M+H^+$ ).

## Приклад 223: Синтез спільної проміжної сполуки 8

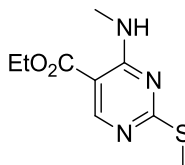


- 10 Стадія 1: Проміжна сполука 2



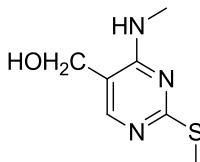
- 15 [0718] До суміші проміжної сполуки 1 (1,35 г, 6,88 ммоль) в EtOH додавали конц.  $H_2SO_4$  (4 краплі). Реакційну суміш гріли при 85 °C протягом 16 год, після чого суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Отриманий залишок розводили водою (20 мл) й екстрагували ДХМ (25 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  і концентрували з отриманням титульної сполуки (2,85 г, 100%) у вигляді жовтої твердої речовини.

## Стадія 2: Проміжна сполука 4



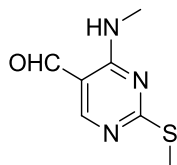
[0719] Розчин метиламіну в EtOH (33%, 17,5 мл, 140 ммоль) при 0 °C повільно додавали до розчину проміжної сполуки 3 (10,0 г, 43,1 ммоль) в 120 мл дихлорметану. Розчин перемішували протягом 30 хв. Додавали воду (150 мл) й отриману суміш розділяли, органічний шар сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували з отриманням титульної сполуки (9,77 г, 100%) у вигляді білої твердої речовини.

## Стадія 3: Проміжна сполука 5



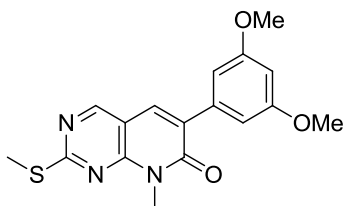
[0720] До суміші ЛАН (2,45 г, 64,6 ммоль) у безводному ТГФ (30 мл) при 0 °C по краплям додавали розчин проміжної сполуки 4 (9,77 г, 43,0 ммоль) у безводному ТГФ (45 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хв при температурі оточуючого середовища. По краплям обережно додавали воду (18 мл). Суміш перемішували протягом 30 хв. По краплям додавали водний розчин NaOH (15%, 8,5 мл), а потім додавали воду (26 мл). Отриману суспензію перемішували протягом 17 год при кімнатній температурі, після чого реакційну суміш фільтрували і промивали ТГФ (100 мл x 2). Об'єднані фільтрати і змиви концентрували й отриманий залишок суспендували в суміші етилацетат/гексан (об./об.: 2:1, 200 мл). Тверді речовини збирали за допомогою фільтрування з отриманням титульної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (4,23 г, 53%).

## Стадія 4: Проміжна сполука 6



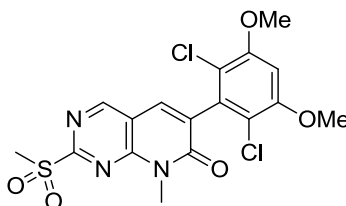
[0721] Сполуку 5 (4,23 г, 23,2 ммоль) вносили в дихлорметан (1 л) і при перемішуванні обробляли діоксидом марганця (18,0 г, 207 ммоль). Отриману суспензію перемішували протягом 24 год, а потім фільтрували через целіт і промивали дихлорметаном (100 мл), об'єднані органічні шари концентрували з отриманням титульної сполуки (3,00 г, 75%).

## Стадія 5: Проміжна сполука 7



[0722] Суміш проміжної сполуки 2 (1,29 г, 5,75 ммоль), проміжної сполуки 6 (1,00 г, 5,46 ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,50 г, 10,9 ммоль) в ДМФ (100 мл) нагрівали до 110 °C протягом 4 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, занурювали у воду та фільтрували, тверді речовини сушили з отриманням титульної сполуки (1,20 г, 63%) у вигляді білої твердої речовини.

## Стадія 6: Проміжна сполука 8

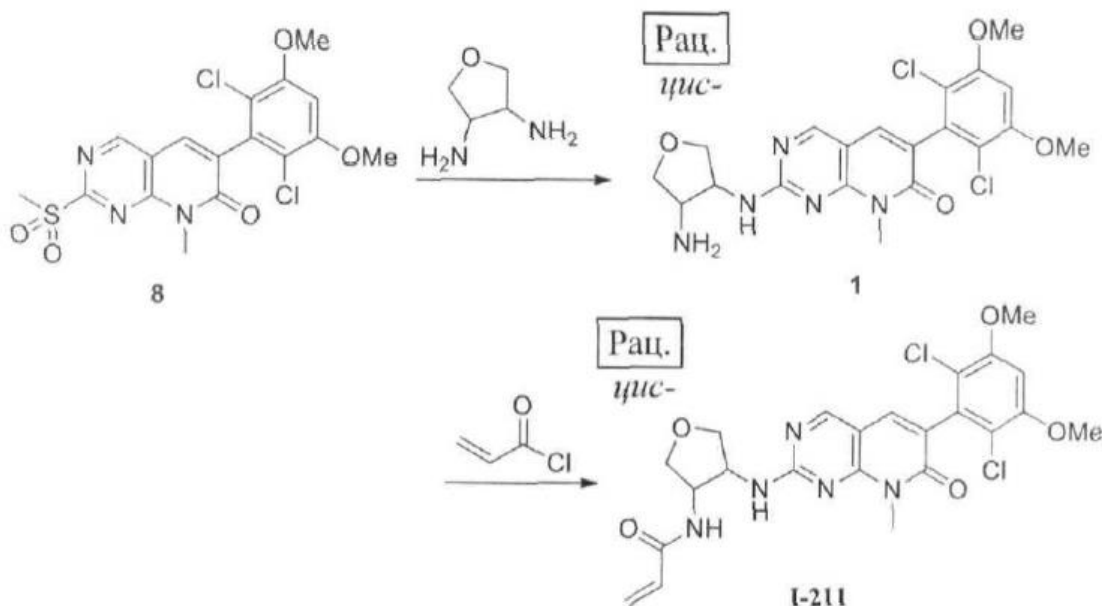


[0723] До розчину проміжної сполуки 7 (1,33 г, 3,88 ммоль) в ДХМ (15 мл) і NMP (5 мл) при 0 °C по краплям додавали SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,10 г, 15,6 ммоль). Отриману суміш перемішували при 0 °C

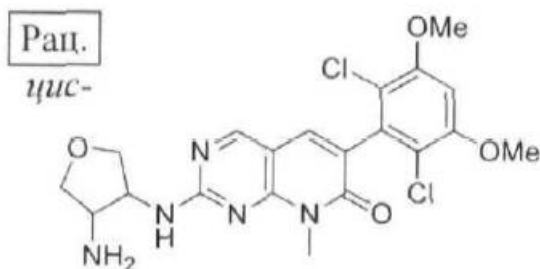


протягом 30 хв, після чого суміш концентрували, розводили водою й екстрагували EtOAc (25 мл х 4), об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органічні шари концентрували з отриманням титульної сполуки (1,50 г, 87%) у вигляді білої твердої речовини. Отриману тверду речовину перекристалізовували із застосуванням етилацетату або очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з отриманням титульної сполуки у вигляді білої твердої речовини (1,20 г, 70%).

#### Приклад 224: Синтез I-211



Стадія 1: Проміжна сполука 1

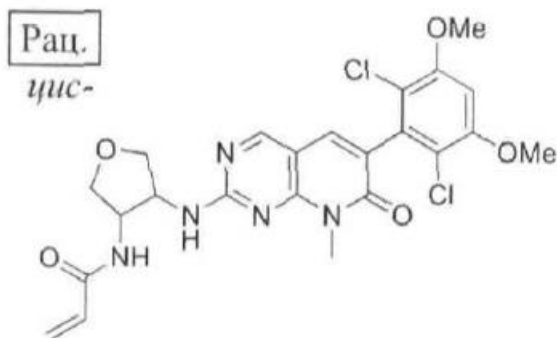


10

[0724] Суміш спільної проміжної сполуки 8 з прикладу 223 (300 мг, 0,68 ммоль), цис-тетрагідрофуран-3,4-діаміну (204 мг, 2,0 ммоль) і DIPEA (387 мг, 3,0 ммоль) в NMP (5 мл) нагрівали до 80 °C протягом 3 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc і водою. Органічну фазу відділяли, промивали водою та сольовим розчином і сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з отриманням титульної сполуки (137 мг, 44%). МС m/z: 466,3 (M+H<sup>+</sup>).

15

Стадія 2: I-211

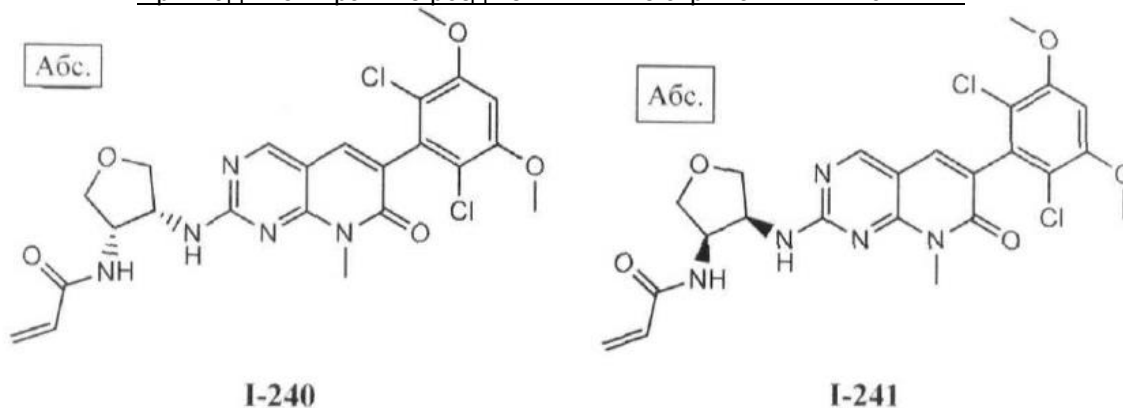


20

[0725] До розчину проміжної сполуки 1 (3,50 г, 7,5 ммоль) і DIPEA (1,94 г, 15 ммоль) у безводному ДХМ (100 мл) при 0 °C по краплям додавали розчин акрилоїлхлориду (680 мг, 7,50 ммоль) у безводному ДХМ (5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв, після чого

розподіляли між ДХМ і  $\text{H}_2\text{O}$ . Органічну фазу відділяли, промивали сольовим розчином і сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з отриманням титульної сполуки (2,90 г, 74%). МС  $m/z$ : 520,4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400Гц,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,68-3,85 (m, 5H), 3,95 (s, 6H), 4,16-4,24 (m, 2H), 4,87 (шир, 2H), 5,62 (d, 1H), 6,02-6,08 (m, 1H), 6,24-6,39 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

Приклад 225: Хіральне розділення I-211 з отриманням I-240 і I-241



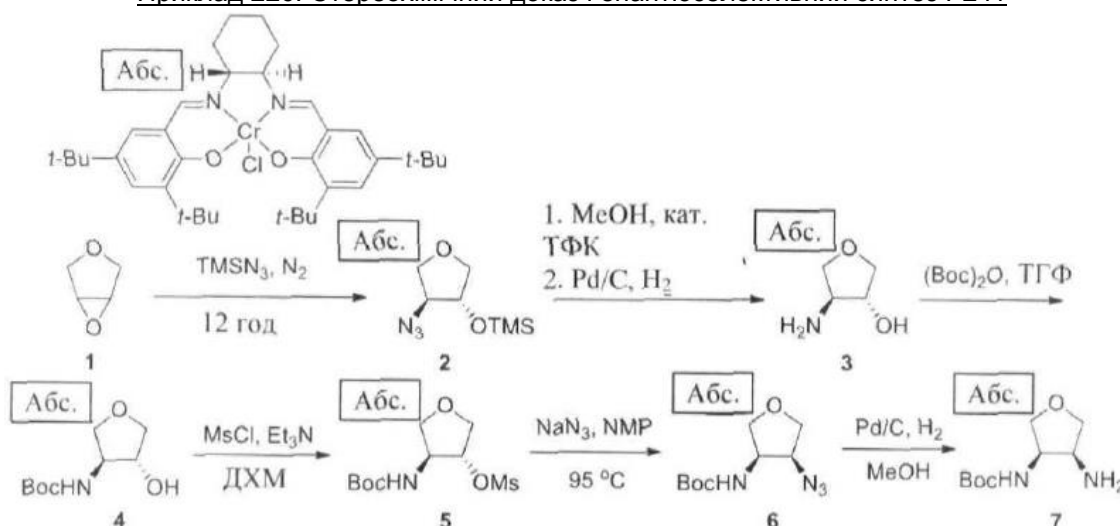
[0726] В результаті розділення I-211 за допомогою хіральної НФХ (ChiralCel OD-3, 150×4,6 мм, 5 мікрон, 2,4 мл/хв, 40% MeOH з 0,05% DEA в  $\text{CO}_2$ ) отримували два енантіомери з  $R_t = 3,46$  і 4,89 хв, які позначали абсолютними конфігураціями I-240 і I-241, відповідно (>98% ee). Абсолютні конфігурації визначали за аналогією з I-94 і I-95 на основі активності щодо ферментів і клітин.

[0727] I-241: МС  $m/z$ : 520,4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ),  $[\alpha]_D = +75$  ( $C = 4,00$  мг/мл,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 23°C),  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 Гц,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,68-3,85 (m, 5H), 3,95 (s, 6H), 4,16-4,24 (m, 2H), 4,87 (шир, 2H), 5,62 (d, 1H), 6,02-6,08 (m, 1H), 6,24-6,39 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

[0728] I-240: МС  $m/z$ : 520,4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ),  $[\alpha]_D = -65$  ( $C = 4,00$  мг/мл,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 23°C),  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 Гц,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,68-3,85 (m, 5H), 3,95 (s, 6H), 4,16-4,24 (m, 2H), 4,87 (шир, 2H), 5,62 (d, 1H), 6,02-6,08 (m, 1H), 6,24-6,39 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

[0729] Абсолютну конфігурацію I-241 підтверджували за допомогою енантіоселективного синтезу згідно з нижченаведеною схемою. N-((3R,4S)-4-Амінотетрагідрофуран-3-іл)акриламід отримували за допомогою способу, описаного в літературі (JACS, 1995, 117, 5897-5898), і як описано у прикладі 226, і використовували замість цис-тетрагідрофуран-3,4-діаміну в прикладі 224.

Приклад 226: Стереохімічний доказ і енантіоселективний синтез I-241



Стадія 1: Проміжна сполука 2, ((3R,4S)-4-азидотетрагідрофуран-3-ілокси)триметилсилан

[0730] В колбу, оснащену механічною мішалкою, вносили каталізатор (R,R)-Salen (600 мг, 0,02 екв., Sigma Aldrich, каталог 531944, CAS # 164931-83-3) і колбу продували  $\text{N}_2$ . При кімнатній температурі послідовно додавали циклопентеноксид (4,30 г, 50,0 ммоль) і  $\text{TMSN}_3$  (6,00 г, 1,05 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 12 год, протягом яких надлишок  $\text{TMSN}_3$  видаляли при зниженому тиску, і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи 30% сумішшю EtOAc/гексан) з отриманням титульної сполуки у вигляді

жовтої маслянистої рідини (7,80 г, 78%, 91% ee, JACS, 1995, 117, 5897-5898).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  0,00 (s, 9H), 3,46-3,49 (m, 1H), 3,64-3,69 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,89 (dd, 1H), 4,08-4,11 (m, 1H).

Стадія 2: Проміжна сполука 3, (3R,4S)-4-амінотетрагідрофуран-3-ол

[0731] До розчину ((3R,4S)-4-азидотетрагідрофуран-3-ілокси)триметилсилану (7,80 г, 38,8 ммоль) в MeOH (100 мл) додавали ТФК (10,0 мг, 0,002 екв.) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Отриманий розчин обробляли Pd/C (1,90 г, 25 мас.%) і перемішували при кімнатній температурі в атмосфері  $\text{H}_2$  протягом 40 год. Реакційний розчин фільтрували через целіт і шар фільтрату промивали MeOH. Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску з отриманням титульної сполуки (3,10 г).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  3,38-3,40 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,68-3,72 (m, 2H), 3,75 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 4,00-4,03 (m, 1H).

Стадія 3: Проміжна сполука 4, трет-бутил(3S,4R)-4-гідрокситетрагідрофуран-3-ілкарбамат

[0732] До розчину (3R,4S)-4-амінотетрагідрофуран-3-олу (1,00 г, 9,71 ммоль) в ТГФ (30 мл) додавали  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (2,70 г, 1,30 екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок розподіляли між EtOAc і водою, органічний шар промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (елюючи 5% сумішшю EtOAc/гексан) з отриманням титульної сполуки у вигляді білої твердої речовини (1,20 г, 61%).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  1,45 (s, 9H), 3,11 (s, 1H), 3,60-3,63 (m, 1H), 3,68-3,71 (1H), 3,95 (s, шир, 1H), 4,04-4,11 (m, 2H), 4,28-4,30 (m, 1H), 4,74 (s, шир, 1H).

Стадія 4: Проміжна сполука 5, (3R,4S)-4-(трет-бутоксикарбоніламіно)тетрагідрофуран-3-ілметансульфонат

[0733] До розчину трет-бутил(3S,4R)-4-гідрокситетрагідрофуран-3-ілкарбамату (1,20 г, 5,91 ммоль) і TEA (0,89 г, 1,50 екв.) в ДХМ (40 мл) при 0 °C порціями додавали метансульфонілхлорид (0,88 г, 1,30 екв.) в атмосфері азоту. Суміш повільно нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 1 год. Отриманий розчин промивали водою, 1 н. розчином HCl і насиченим водним бікарбонатом натрію, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску з отриманням титульної сполуки (1,60 г, 96%).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  1,45 (s, 9H), 3,21 (s, 3H), 3,70-3,73 (m, 1H), 3,97-3,99 (m, 1H), 4,05-4,07 (m, 1H), 4,17-4,19 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 5,05 (d, 1H).

Стадія 5: Проміжна сполука 6, трет-бутил(3R,4S)-4-азидотетрагідрофуран-3-ілкарбамат

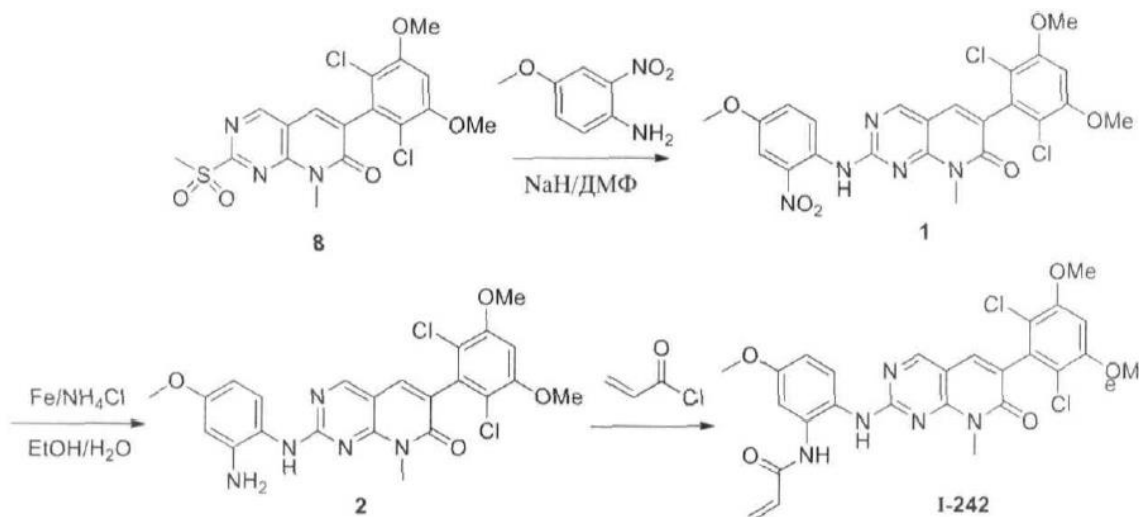
[0734] До розчину (3R,4S)-4-(трет-бутоксикарбоніламіно)тетрагідрофуран-3-ілметансульфонату (1,60 г, 5,70 ммоль) в NMP (10 мл) додавали  $\text{NaN}_3$  (0,92 г, 2,50 екв.). Суміш перемішували при 95 °C протягом 5 год. Реакцію гасили водою й отриманий розчин екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням титульної сполуки (620 мг, 48%).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  1,47 (s, 9H), 3,45 (t, 1H), 3,87-3,89 (m, 1H), 4,02-4,07 (m, 2H), 4,21 (s, шир, 1H), 4,36-4,44 (m, 1H), 4,85 (s, шир, 1H).

Стадія 6: Проміжна сполука 7, трет-бутил(3R,4S)-4-амінотетрагідрофуран-3-ілкарбамат

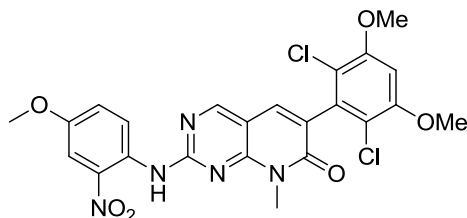
[0735] До розчину трет-бутил(3R,4S)-4-азидотетрагідрофуран-3-ілкарбамату (620 мг, 2,72 ммоль) в метанолі (15 мл) додавали Pd/C (10%, 170 мг). Суміш гідрували (3 атм.) при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом ночі, після чого реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували з отриманням титульної сполуки (350 мг, 63%, 91% ee).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  1,26 (s, шир, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,68 (s, шир, 1H), 3,47-3,49 (m, 1H), 3,57-3,59 (m, 2H), 3,98-4,06 (m, 2H), 4,10 (d, 1H), 5,24 (s, шир, 1H).

[0736] Проміжну сполуку 7 використовували для отримання I-241 за допомогою поєднання з проміжною сполукою 8 з прикладу 224, а потім знімання Boc-захисту й утворення акриламідів із застосуванням способу, описаного у прикладі 224. I-241: МС m/z: 520,4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ),  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,68-3,85 (m, 5H), 3,95 (s, 6H), 4,16-4,24 (m, 2H), 4,87 (шир, 2H), 5,62 (d, 1H), 6,02-6,08 (m, 1H), 6,24-6,39 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

## Приклад 227: Синтез I-242

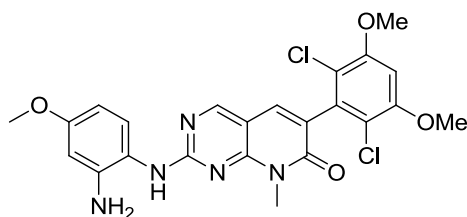


Стадія 1: Проміжна сполука 1



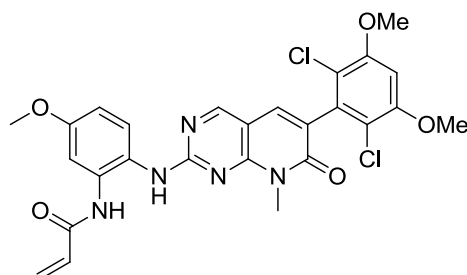
- 5 [0737] До розчину 4-метокси-2-нітроаніліну (170 мг, 1,02 ммоль) у безводному NMP (5 мл) додавали NaH (60%, 42,0 мг, 1,02 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв при кімнатній температурі, після чого суміш гріли при 100 °С протягом 0,5 год, а потім додавали загальну проміжну сполуку 8 з прикладу 223 (300 мг, 0,68 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом ночі, після чого суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc і водою. Органічну фазу відділяли і промивали водою та сольовим розчином і сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з отриманням титульної сполуки (200 мг, 55%). МС m/z: 532,4 (M+H<sup>+</sup>).

Стадія 2: Проміжна сполука 2



- 15 [0738] Суміш проміжної сполуки 1 (200 мг, 0,38 ммоль), Fe (130 мг, 2,26 ммоль) і NH<sub>4</sub>Cl (130 мг, 2,43 ммоль) в EtOH (10 мл) з H<sub>2</sub>O (6 мл) нагрівали до температури зворотньої конденсації протягом 1 год. Отриману тверду речовину видаляли за допомогою фільтрування, і фільтрат екстрагували ДХМ. Органічну фазу промивали сольовим розчином і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з отриманням титульної сполуки (180 мг, 95%). МС m/z: 502,4 (M+H<sup>+</sup>).

Стадія 3: I-242



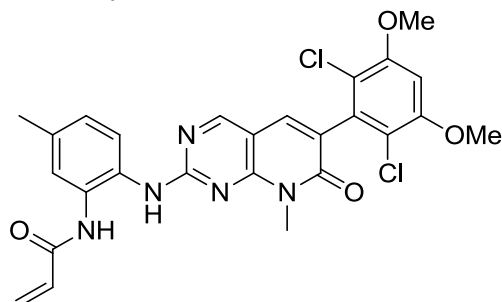
[0739] До розчину проміжної сполуки 2 (180 мг, 0,36 ммоль) і DIPEA (70 мг, 0,54 ммоль) у безводному ДХМ (5 мл) при 0 °С по краплям додавали розчин акрилоїлхлориду (40 мг, 0,43 ммоль) у безводному ДХМ (1 мл). Через 10 хв. реакційну суміш розподіляли між ДХМ і H<sub>2</sub>O й органічну фазу відділяли, промивали сольовим розчином і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Отриману

5

тверду речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з отриманням титульної сполуки (60,0 мг, 30%). МС m/z: 556,4 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 Гц, ДМСО-d<sub>6</sub>):

δ 3,48 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,96 (q, 6H), 5,74 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 6,53 (q, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,40 (шир, 1H), 7,58 (шир, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,68 (шир, 1H).

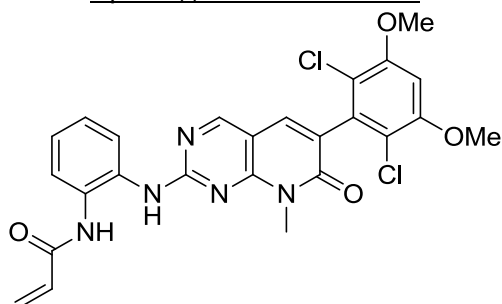
Приклад 228: Синтез I-243



10

[0740] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 227, із застосуванням 4-метил-2-нітроаніліну замість 4-метокси-2-нітроаніліну на стадії 1. МС m/z: 540,5 (M+H<sup>+</sup>).

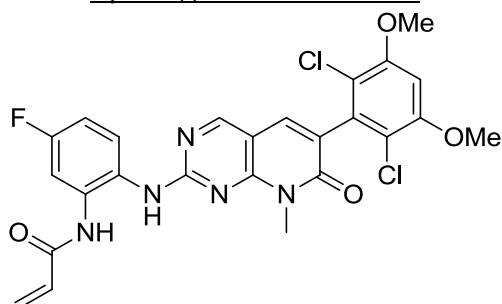
Приклад 229: Синтез I-244



15

[0741] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 227, із застосуванням 2-нітроаніліну замість 4-метокси-2-нітроаніліну на стадії 1. МС m/z: 526,4 (M+H<sup>+</sup>).

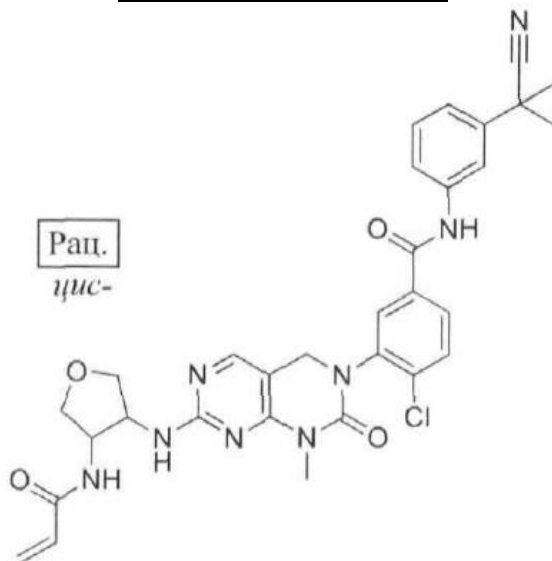
Приклад 230: Синтез I-245



20

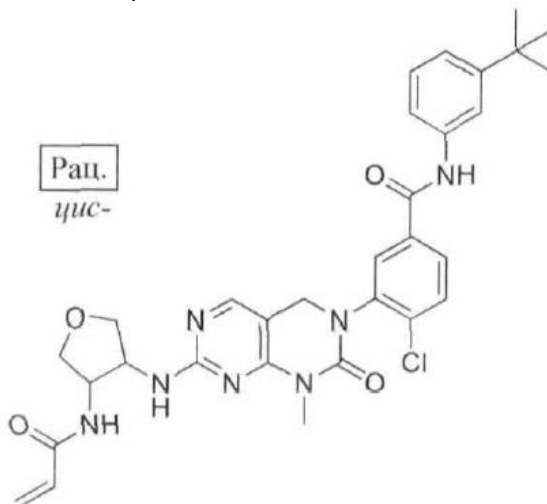
[0742] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 227, із застосуванням 4-фтор-2-нітроаніліну замість 4-метокси-2-нітроаніліну на стадії 1. МС m/z: 544,4 (M+H<sup>+</sup>).

## Приклад 231: Синтез I-246



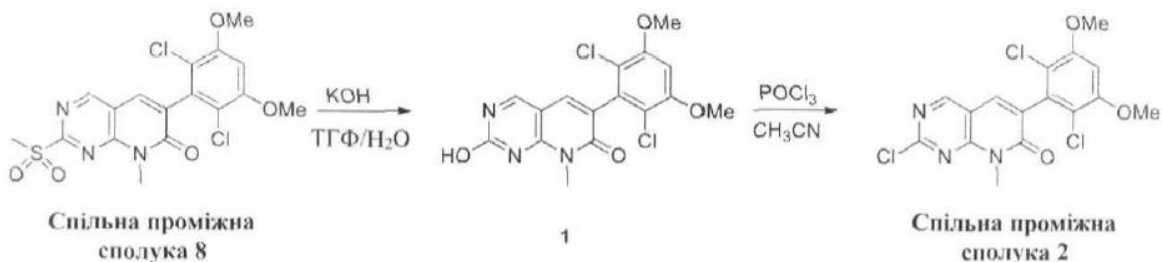
[0743] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 127, із застосуванням 4-хлор-3-(7-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіримідо[4,5-d]піримідин-3(4H)-іл)-N-(3-(2-ціанопропан-2-іл)феніл)бензаміду замість проміжної сполуки 6 на стадії 5 (яку отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 3-аміно-4-хлор-N-(3-(2-ціанопропан-2-іл)феніл)бензаміду замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4). МС m/z: 615,6 (M+H<sup>+</sup>).

## Приклад 232: Синтез I-247



[0744] Титульну сполуку отримували, як описано у прикладі 127, із застосуванням N-(3-(трет-бутил)феніл)-4-хлор-3-(7-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіримідо[4,5-d] піримідин-3(4H)-іл)бензаміду замість проміжної сполуки 6 на стадії 5 (яку отримували, як описано у прикладі 1, із застосуванням 3-аміно-N-(3-(трет-бутил)феніл)-4-хлорбензаміду замість 3,5-диметоксіаніліну на стадії 4). МС m/z: 604,6 (M+H<sup>+</sup>).

## Приклад 233: Спільна проміжна сполука 2



Стадія 1: Проміжна сполука 1

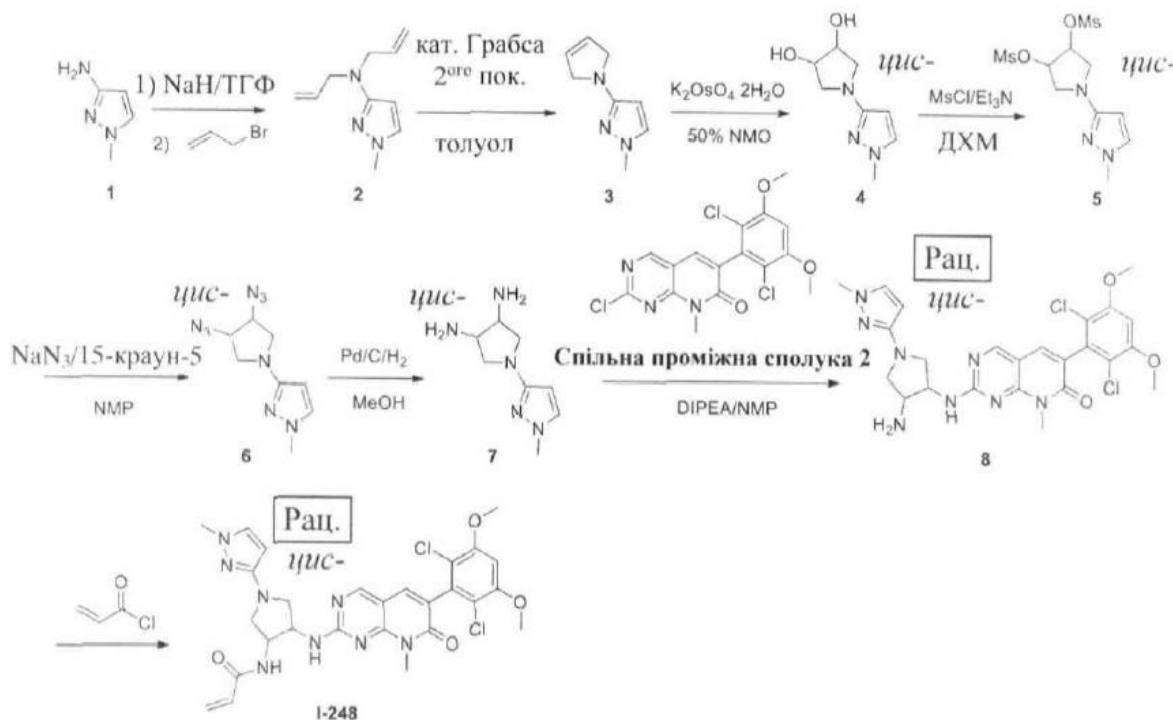
[0745] КОН (1,30 г, 23,6 ммоль) при 0 °С порціями додавали до суміші спільної проміжної сполуки 8 з прикладу 223 (3,50 г, 7,88 ммоль) в ТГФ/Н<sub>2</sub>О (50/50 мл). Отриману суміш

перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год, після чого суміш концентрували і рН доводили до 2. Отриманий осад збирали за допомогою фільтрування та сушили з отриманням титильної сполуки (2,50 г, 83%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: 382,3 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 3,46 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 6,99 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 12,43 (s, 1H).

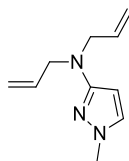
Стадія 2: Спільна проміжна сполука 2

[0746] POCl<sub>3</sub> (10,0 мл) додавали до суміші проміжної сполуки 1 (2,50 г, 6,56 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (80 мл). Суміш перемішували при 90 °C протягом 6 год, після чого суміш концентрували і вносили у воду. Осад фільтрували і сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) з отриманням титильної сполуки (2,50 г, 95%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: 400,3 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 3,65 (s, 3H), 3,98 (s, 6H), 7,04 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 9,08 (s, 1H).

Приклад 234: I-248

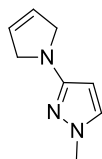


Стадія 1: Проміжна сполука 2



[0747] До розчину 1-метил-1H-піразол-3-аміну (2,0 г, 20,6 ммоль), 3-бромпроп-1-ену (5,25 г, 43,4 ммоль) в сухому ТГФ (50 мл) при кімнатній температурі порціями додавали NaH (60%, 1,73 г, 43,3 ммоль). Суміш перемішували при 60 °C протягом 16 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і реакцію обережно гасили шляхом додавання води по краплям при охолодженні. Реакційну суміш концентрували й екстрагували EtOAc (50 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Неочищений продукт очищували за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи 50% сумішшю EtOAc в гексані, з отриманням титильної сполуки (2,07 г, 54%) у вигляді жовтої маслянистої рідини.

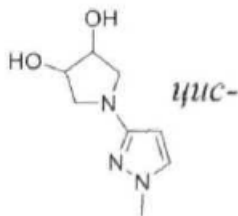
Стадія 2: Проміжна сполука 3



[0748] До розчину проміжної сполуки 2 (1,00 г, 5,65 ммоль) в толуолі (50 мл) додавали каталізатор Грабса 2<sup>ого</sup> покоління (50 мг, 43,3 ммоль). Суміш перемішували при 95 °C протягом

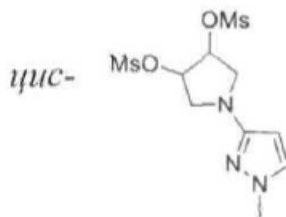
16 год в атмосфері азоту, після чого суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи 50% сумішшю EtOAc в гексані, з отриманням титульної сполуки (130 мг, 15%) у вигляді жовтої маслянистої рідини. РХМС: 150,2 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,61-3,64 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,77-3,82 (m, 2H), 5,26-5,29 (m, 2H), 5,46 (d, 1H), 7,15(d, 1H).

Стадія 3: Проміжна сполука 4



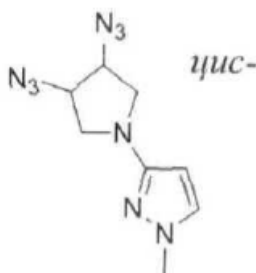
[0749] До розчину проміжної сполуки 3 (130 мг, 0,87 ммоль) і K<sub>2</sub>O<sub>8</sub>O<sub>4</sub> 2H<sub>2</sub>O (38,0 мг, 0,10 ммоль) в ТГФ (50 мл) додавали 50% NMO (306 мг, 1,31 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Додавали Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (200 мг) і реакційну суміш перемішували протягом додаткових 30 хв. Суміш концентрували й отриманий залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи 5% сумішшю MeOH в ДХМ, з отриманням титульної сполуки (90 мг, 60%) у вигляді безбарвної маслянистої рідини. РХМС: 184,2 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,27-3,30 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,47-3,51 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 5,41 (d, 1H), 7,09 (d, 1H).

Стадія 4: Проміжна сполука 5



[0750] До розчину проміжної сполуки 4 (456 мг, 2,49 ммоль) й Et<sub>3</sub>N (754 мг, 7,47 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0 °C по краплям додавали MsCl (115 мг, 7,43 ммоль). Суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв. Реакцію гасили H<sub>2</sub>O (25 мл) і суміш екстрагували ДХМ (50 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували з отриманням титульної сполуки (103 г) у вигляді світло-жовтої твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення. РХМС: 340,2 [M+1]<sup>+</sup>.

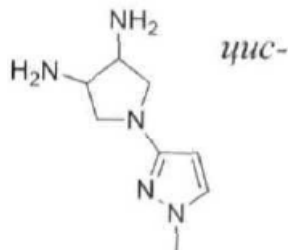
Стадія 5: Проміжна сполука 6



[0751] Проміжну сполуку 5 (103 мг, 3,03 ммоль), NaN<sub>3</sub> (601 мг, 9,25 ммоль) і 15-краун-5 (102 мг, 0,46 ммоль) об'єднували в NMP (4 мл) й отриману суміш перемішували при 85 °C протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc і водою. Органічну фазу промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували з отриманням титульної сполуки (905 мг) у вигляді світло-жовтої маслянистої рідини, яку використовували без додаткового очищення. РХМС: 234,2 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,38-3,42 (m, 2H), 3,58-3,62 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,13-4,17 (m, 2H), 5,41 (d, 1H), 7,10 (d, 1H).

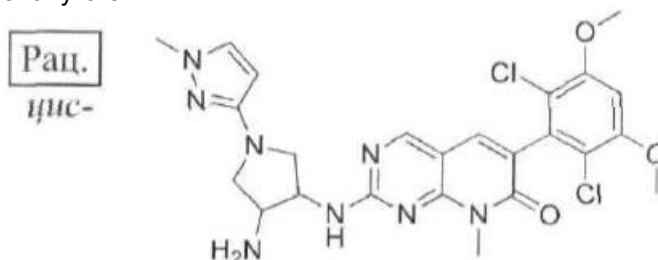


## Стадія 6: Проміжна сполука 7



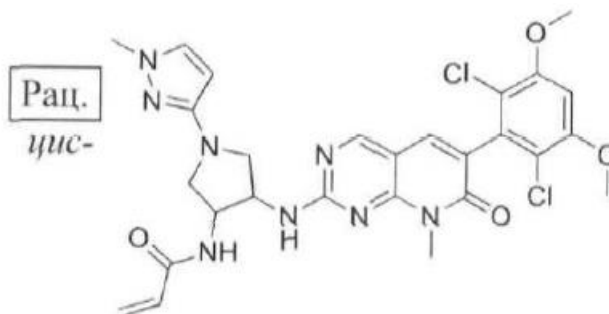
5 [0752] До розчину проміжної сполуки 6 (905 мг, 3,88 ммоль) в MeOH (50 мл) додавали 10% Pd/C (200 мг). Отриману суспензію дегазували в вакуумі та продували  $H_2$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год в атмосфері водню. Суспензію фільтрували через шар целіту та промивали MeOH. Об'єднані фільтрати концентрували досуха з отриманням титульної сполуки (682 мг, 97%) у вигляді світло-жовтої маслянистої рідини. МС: 182,2 [M+1]

## Стадія 7: Проміжна сполука 8



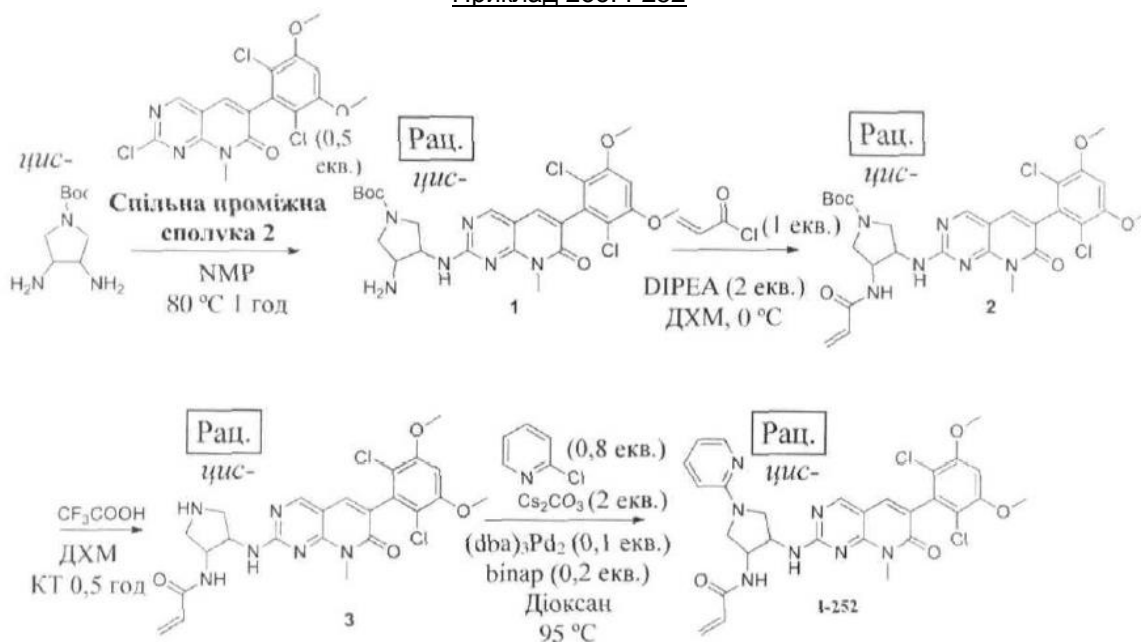
10 [0753] Суміш проміжної сполуки 7 (100 мг, 0,55 ммоль), спільної проміжної сполуки 2 з прикладу 233 (148 мг, 0,37 ммоль) і DIPEA (142 мг, 1,10 ммоль) в NMP (10 мл) дегазували і продували  $N_2$ . Отриману реакційну суміш гріли при 100 °C протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і занурювали в льодяну воду. Отриману тверду речовину фільтрували, промивали водою та сушили з отриманням неочищеного продукту, який очищували за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи 5% сумішшю MeOH в ДХМ, з отриманням титульної сполуки (170 мг, 84%) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС: 545,6 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  3,27-3,35 (m, 2H), 3,63-3,67 (m, 1H), 3,73 (шир, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,77-3,81 (m, 2H), 3,95 (s, 6H), 4,67-4,68 (m, 1H), 5,49 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

## 20 Стадія 8: I-248

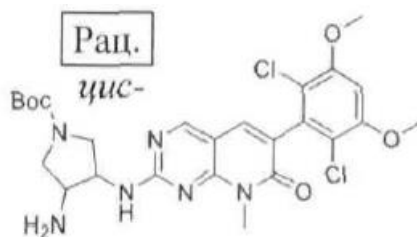


25 [0754] До розчину проміжної сполуки 8 (190 мг, 0,35 ммоль) і DIPEA (90,0 мг, 0,70 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0 °C по краплям додавали акрилоїлхлорид (31,6 мг, 0,35 ммоль). Суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв. Реакцію гасили водою та суміш екстрагували ДХМ (50 мл x 3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували. Залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи 5% сумішшю MeOH в ДХМ, з отриманням титульної сполуки (90,0 мг, 43%) у вигляді білуватої твердої речовини. МС: 599,5 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  3,38-3,46 (m, 2H), 3,71-3,76 (m, 7H), 3,81-3,85 (m, 1H), 3,95 (s, 6H), 4,91-4,93 (m, 2H), 5,51 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 6,03-6,10 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,35 (шир, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,45 (s, 1H).

## Приклад 235: I-252

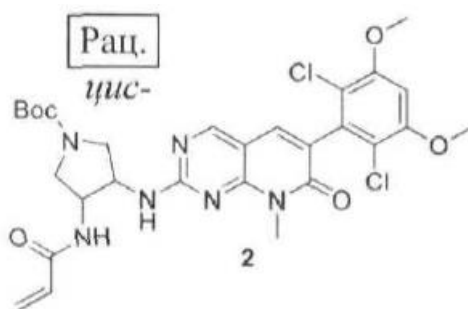


Стадія 1: Проміжна сполука 1



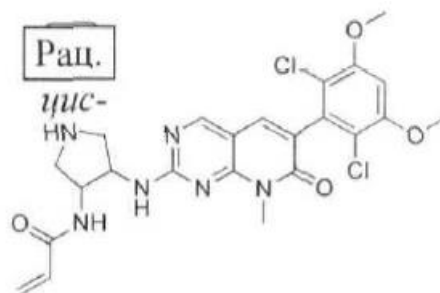
- 5 [0755] Суміш спільної проміжної сполуки 2 з прикладу 233 (200 мг, 0,45 ммоль), цис-трет-бутил-3,4-діамінопіролідін-1-карбоксилату (180 мг, 0,90 ммоль) і DIPEA (116 мг, 0,90 ммоль) в NMP (4 мл) гріли при 80 °C в атмосфері N<sub>2</sub> протягом 1 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc і водою. Органічну фазу відділяли, промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і випарювали з отриманням титульної
- 10 сполуки (270 мг, 91%) у вигляді жовтої твердої речовини.

Стадія 2: Проміжна сполука 2



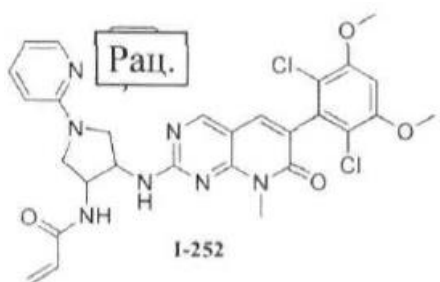
- [0756] Акрилоїлування проводили згідно з вищенаведеною схемою і, як описано вище, з отриманням титульної сполуки.

- 15 Стадія 3: Проміжна сполука 3



[0757] Зняття Вос-захисту проводили згідно з вищенаведеною схемою і, як описано вище, з отриманням титульної сполуки.

Стадія 3: Проміжна сполука 4



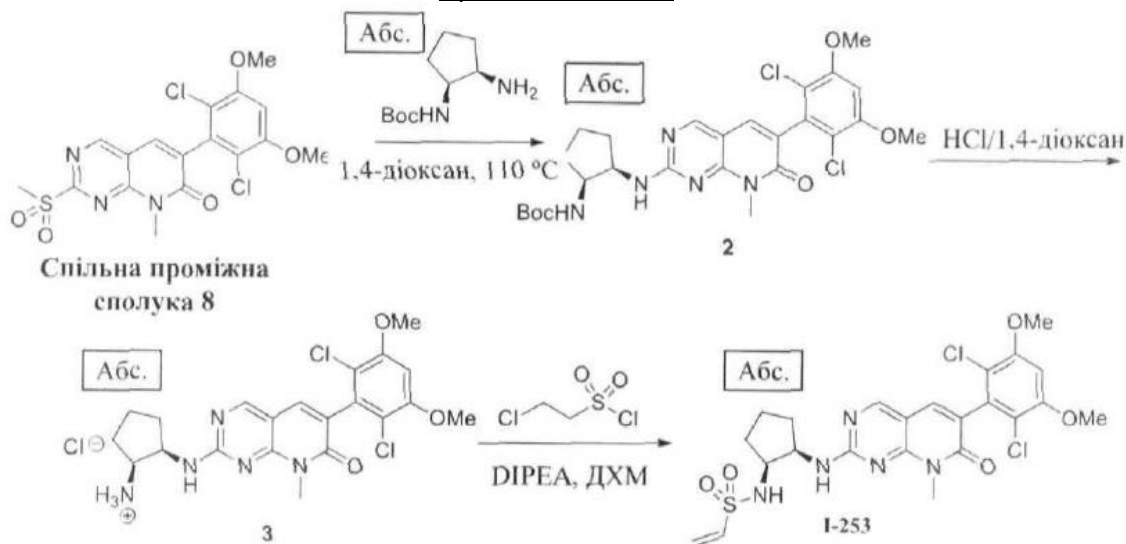
5

[0758] До розчину проміжної сполуки 3 (207 мг, 0,40 ммоль) в 1,4-діоксані (8 мл) додавали 2-хлорпіридин (37,0 мг, 0,36 ммоль), BINAP (46,0 мг, 0,08 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (37,0 мг, 0,04 ммоль) і  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (260 мг, 0,80 ммоль) і суміш перемішували при 95 °C в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між ДХМ і водою. Органічну фазу відділяли, промивали нас. розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (елюючи 5% сумішшю  $\text{MeOH}$  в ДХМ) з отриманням титульної сполуки (35,0 мг, 15%). РХМС: 596,1  $[\text{M}+1]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,53 (dd, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,95 (s, 6H), 3,96-4,07 (m, 2 H), 4,95 (s, 2H), 5,66 (d, 1H), 6,06 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,61-6,67 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,46 (s, 1H).

10

15

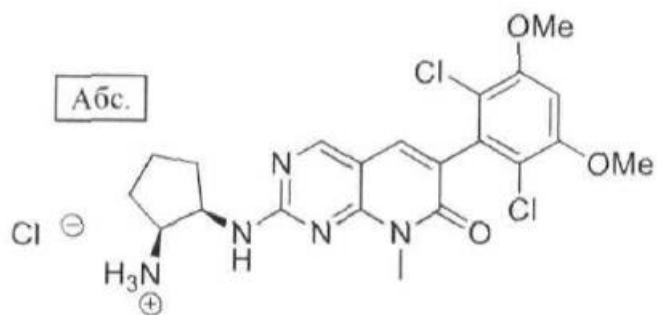
Приклад 236: I-253



Стадія 1: Проміжна сполука 2

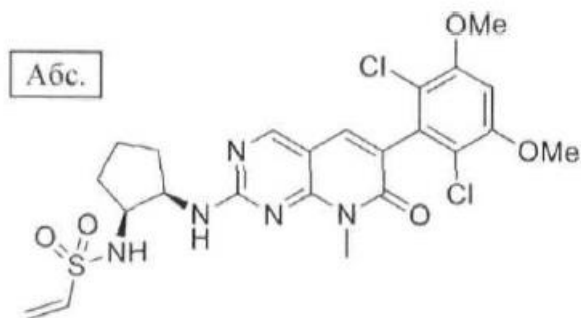
[0759] Спільну проміжну сполуку 8 з прикладу 223 (96,0 мг, 0,22 ммоль) і трет-бутил((1S,2R)-2-аміноциклопентил)карбамат (200 мг, 1,00 ммоль) гріли в 1,4-діоксані (2,0 мл) при 110 °C протягом 20 год. Реакційну суміш концентрували й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100% сумішами  $\text{EtOAc}$ /гексан) з отриманням титульної сполуки (120 мг, 97%). РХМС  $m/z$ : 564,2  $[\text{M}+H]^+$ .

20



Стадія 2: Проміжна сполука 3

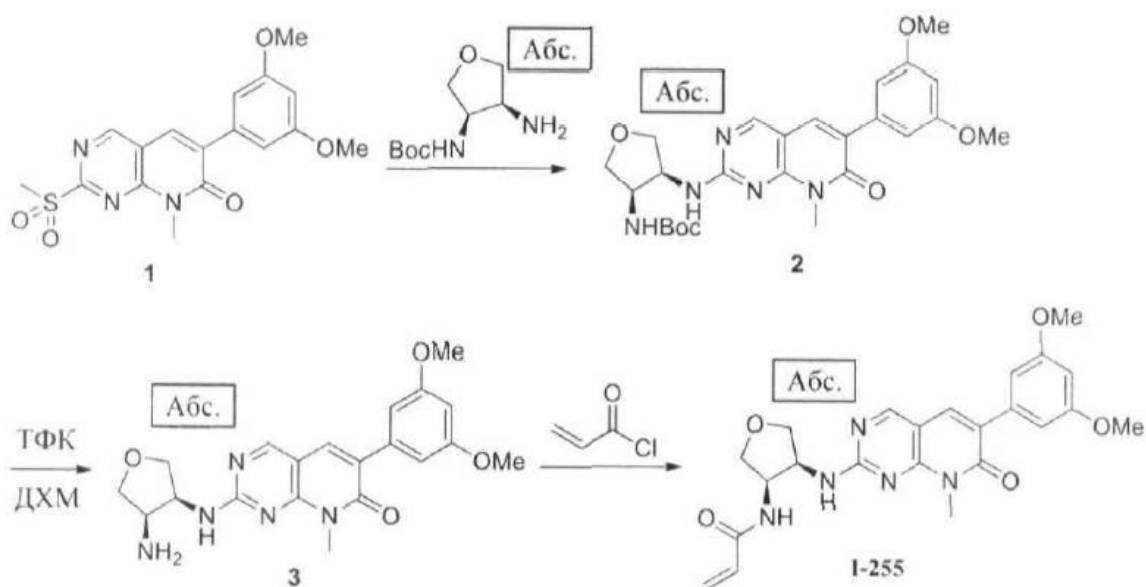
[0760] Проміжну сполуку 2 (120 мг) при кімнатній температурі вносили в 4,0 М розчин НСІ в діоксані та суміш перемішували протягом 2 год, після чого реакційну суміш випарювали досуха й отриманий залишок використовували на наступній стадії без додаткового очищення.



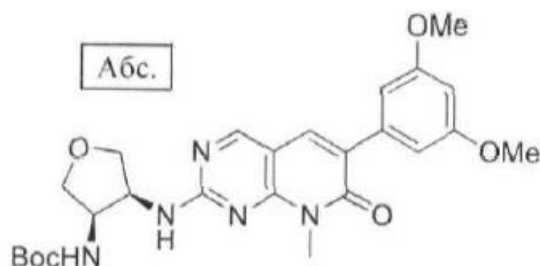
Стадія 3: I-253

[0761] До розчину проміжної сполуки 3 (23,0 мг, 0,046 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) додавали DIPEA (100 мкл) і 3-хлорпропан-1-сульфонілхлорид (8 мкл, 0,066 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год, а потім концентрували й очищували за допомогою преп. ВЕРХ з отриманням титульної сполуки. РХМС: 554,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 237: I-255

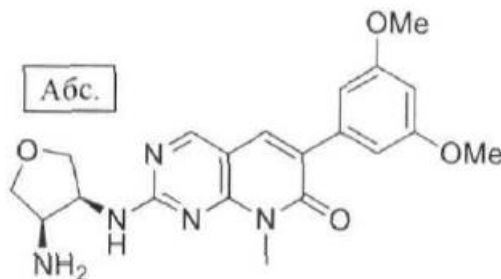


Стадія 1: Проміжна сполука 2



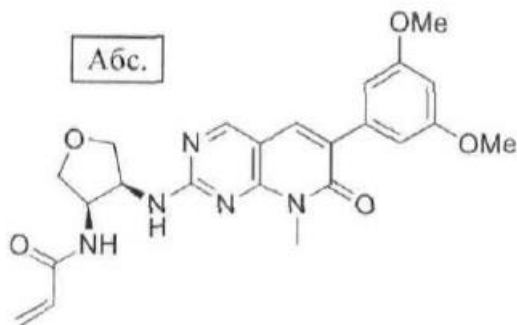
[0762] Проміжну сполуку 1 отримували, як описано у прикладі 223, із застосуванням 3 екв.  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  на стадії 6. Проміжну сполуку 1 (139 мг, 0,37 ммоль), трет-бутил(3R,4S)-4-амінотетрагідрофуран-3-ілкарбамат, яку отримували, як описано у прикладі 226, (112 мг, 0,55 ммоль) і DIPEA (95,0 мг, 0,74 ммоль) вносили в NMP (6 мл) і нагрівали до 80 °C протягом 1 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc і водою. Органічну фазу відділяли, промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (10% сумішшю MeOH в ДХМ) з отриманням титульної сполуки (90,0 мг, 49%). РХМС: 498,6  $[\text{M}+1]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,38 (s, 9H), 2,00-2,04 (m, 1H), 2,36-2,40 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,95 (s, 6H), 3,83 (s, 6H), 4,23-4,27 (m, 1H), 4,51 (шир, 1H), 4,76-4,81 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 6,48 (t, 1H), 6,82 (d, 2H), 7,63 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).

Стадія 2: Проміжна сполука 3



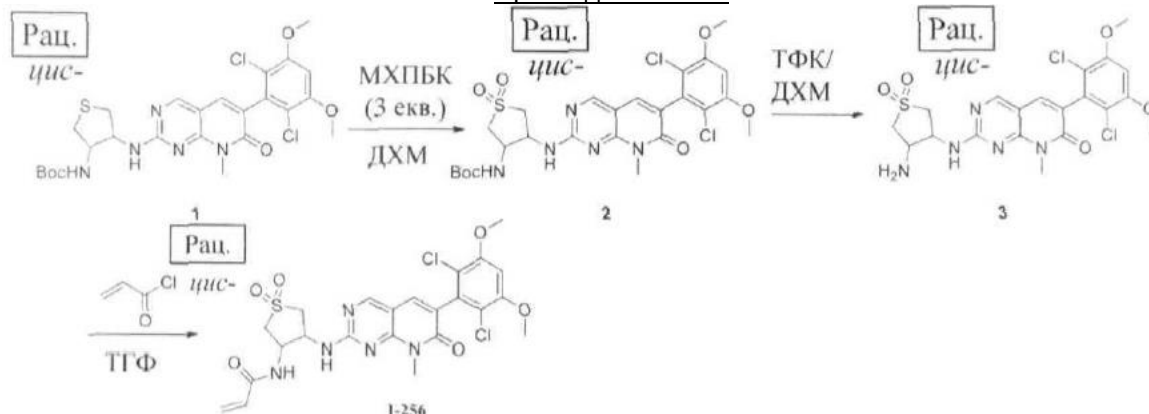
[0763] До розчину проміжної сполуки 2 (70,0 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали ТФК (4 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували з отриманням титульної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС: 398,4  $[\text{M}+1]^+$

Стадія 3: I-255

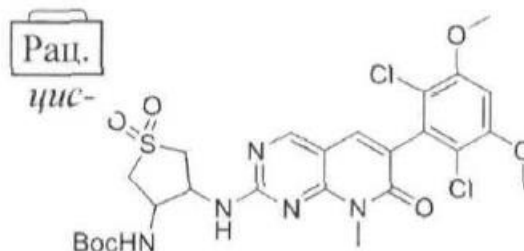


[0764] До розчину проміжної сполуки 2 і DIPEA (39,0 мг, 0,30 ммоль) в сухому ДХМ (6 мл) при -78°C по краплям додавали розчин акрилоїлхлориду (14,0 мг, 0,15 ммоль) в сухому ДХМ (1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин, після чого суміш розподіляли між ДХМ і  $\text{H}_2\text{O}$ . Органічну фазу відділяли, промивали сольовим розчином і сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Отриманий залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням титульної сполуки (50,0 мг, 74%). РХМС: 452,4  $[\text{M}+1]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,72 (s, 3H), 3,75-3,79 (m, 8H), 4,18-4,21 (m, 1H), 4,25-4,29 (m, 1H), 4,83-4,88 (m, 2H), 5,63 (dd, 1H), 5,86 (шир, 1H), 5,98-6,05 (m, 2H), 6,26 (dd, 1H), 6,49 (t, 1H), 6,81 (d, 2H), 7,62 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).

Приклад 238: I-256

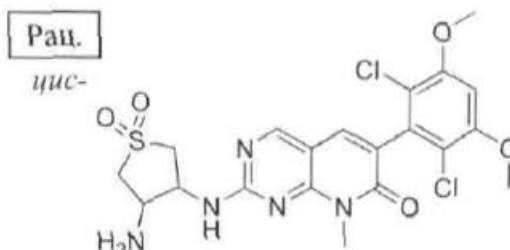


Стадія 1: Проміжна сполука 2



5 [0765] До розчину проміжної сполуки 1 (120 мг, 0,207 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 25 °С додавали МХПБК (89,0 мг, 0,517 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 5 год, після чого суміш концентрували й отриманий залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (5% сумішшю MeOH в ДХМ) з отриманням титульної сполуки (40,0 мг, 31%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: 614,5 [M+1]<sup>+</sup>.

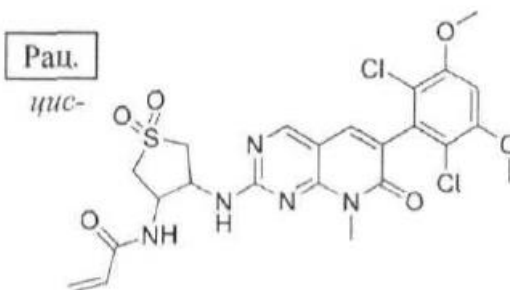
10 Стадія 2: Проміжна сполука 3



[0766] До розчину проміжної сполуки 2 (40,0 мг, 0,065 ммоль) в ДХМ (4 мл) при 25 °С додавали ТФК (4 мл) і суміш перемішували при 25 °С протягом 4 год. Суміш концентрували з отриманням титульної сполуки у вигляді жовтої маслянистої рідини, яку використовували без додаткового очищення.

15

Стадія 3: I-256



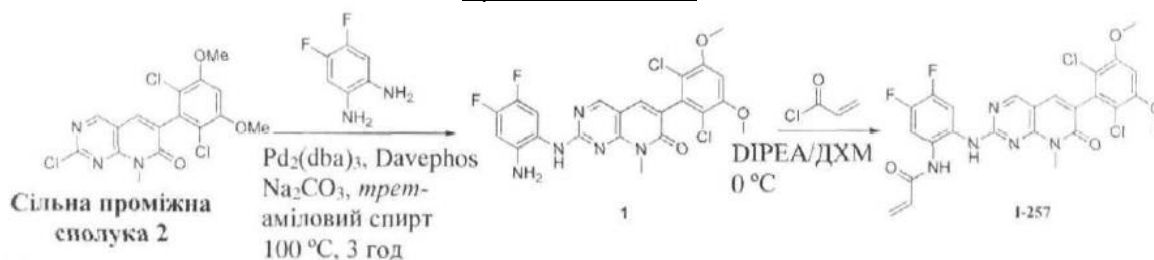
[0767] До розчину проміжної сполуки 3 (33,5 мг, 0,065 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -20 °С додавали акрилоїлхлорид (6,48 мг, 0,072 ммоль). Суміш перемішували при -20 °С протягом 30 хвилин, після чого реакцію гасили водою та суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (5% сумішшю MeOH

20

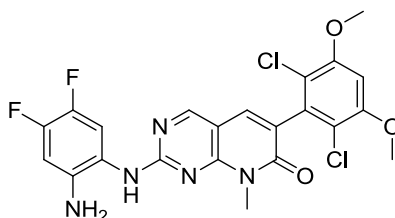
в ДХМ) з отриманням титульної сполуки (13,5 мг, 36%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: 568,5  $[M+1]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  3,42-3,59 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,67-3,77 (m, 3H), 3,96 (s, 6H), 5,00-5,09 (m, 3H), 5,60-5,62 (m, 1H), 6,09-6,23 (m, 3H), 6,97(s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,72 (s, 1H).

5

## Приклад 239: I-257

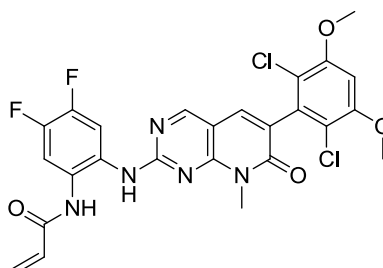


Стадія 1: Проміжна сполука 1



[0768] Суміш спільної проміжної сполуки 2 з прикладу 233 (100 мг, 0,28 ммоль), 4,5-дифторбензол-1,2-діаміну (48,0 мг, 0,34 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (50,0 мг, 0,05 ммоль), Davephos (43,0 мг, 0,11 ммоль) і  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (206 мг, 1,95 ммоль) в трет-аміловому спирті (4 мл) гріли при  $100\text{ }^\circ\text{C}$  протягом 3 год в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розводили водою (25 мл). Отриману суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи 1-2% сумішами MeOH в ДХМ) з отриманням титульної сполуки (25 мг, 18%). РХМС: 508,4  $[M+H]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,88 (s, 1H), 9,28 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,84 (s, 3H).

Стадія 2: I-257

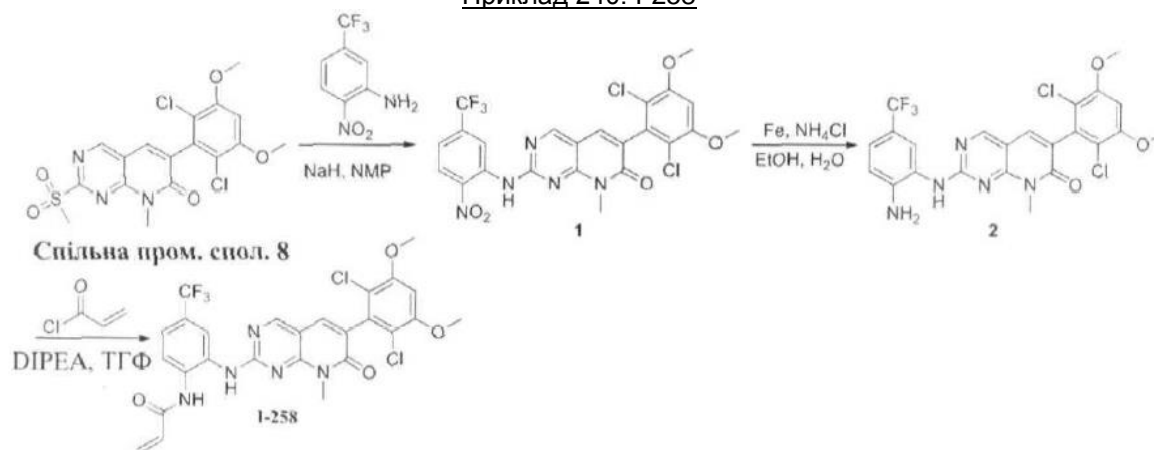


20

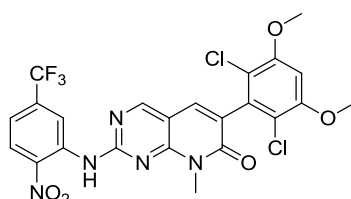
[0769] Акрилоїлхлорид (5,30 мг, 0,06 ммоль) при  $0\text{ }^\circ\text{C}$  додавали до суміші проміжної сполуки 1 (30,0 мг, 0,05 ммоль) і DIPEA (14,2 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (10 мл) й отриману суміш перемішували при  $0\text{ }^\circ\text{C}$  протягом 10 хв. Реакцію гасили водою та водну суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи 2-5% сумішами MeOH в ДХМ) з отриманням титульної сполуки у вигляді білої твердої речовини (12,1 мг, 42%). РХМС: 562,5  $[M+H]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,53 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,27 (q, 1H), 5,81 (d, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,69 (s, 3H).

30

## Приклад 240: I-258

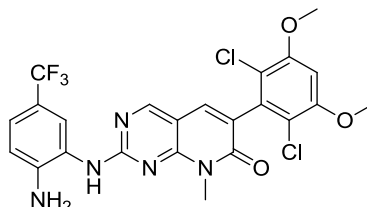


Стадія 1: Проміжна сполука 1



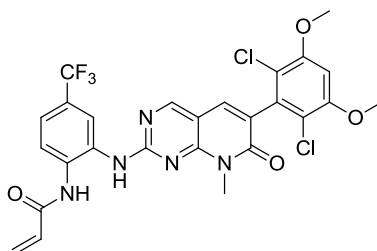
- 5 [0770] До розчину 2-нітро-5-(трифторметил)аніліну (100 мг, 0,23 ммоль) в NMP (10 мл) при 25 °С по краплям додавали NaH (5,40 мг, 0,23 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 0,5 год. Додавали загальну проміжну сполуку 8 з прикладу 223 (100 мг, 0,23 ммоль) й отриману суміш перемішували при 100 °С протягом 1 год. Реакцію гасили водою, суміш екстрагували EtOAc й об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),
- 10 фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки (100 мг, 78%) у вигляді жовтої твердої речовини.

Стадія 2: Проміжна сполука 2



- 15 [0771] Суміш проміжної сполуки 1 (100 мг, 0,17 ммоль), Fe (59,0 мг, 1,05 ммоль) і NH<sub>4</sub>Cl (57,0 мг, 1,05 ммоль) в суміші EtOH (10 мл)/вода (10 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 год. Тверду речовину видаляли за допомогою фільтрування та фільтрат концентрували. Отриманий залишок екстрагували EtOAc й об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи 2-5% сумішами MeOH в ДХМ) з
- 20 отриманням титульної сполуки (10,0 мг, 11%) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС: 540,5 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадія 3: I-258

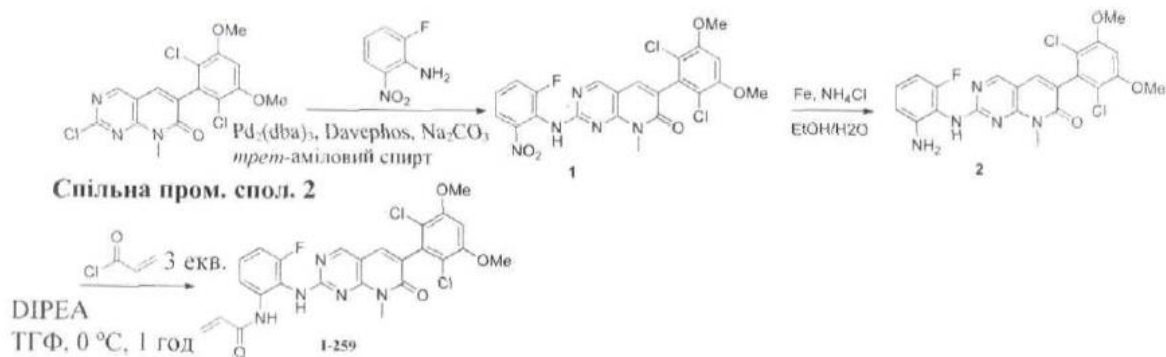


- 25 [0772] Суміш проміжної сполуки 2 (10,0 мг, 0,02 ммоль) і DIPEA (4,70 мг, 0,04 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемішували при 25 °С. При 0 °С додавали акрилоїлхлорид (2,00 мг, 0,02 ммоль) і отриману суміш перемішували при 0 °С протягом 10 хв. Реакцію гасили водою та суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),

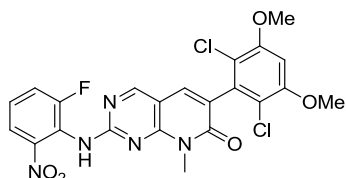


фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи 2-5% сумішами MeOH в ДХМ) з отриманням титульної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (4,60 мг, 42%). РХМС: 594,5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,65 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,45-6,31 (m, 2H), 5,73 (d, 1H), 3,86 (s, 6H), 3,56 (s, 3H).

#### Приклад 241: I-259

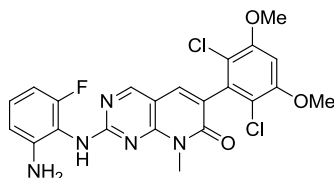


Стадія 1: Проміжна сполука 1



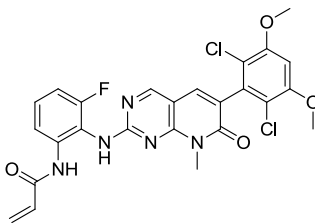
[0773] Суміш спільної проміжної сполуки 2 з прикладу 233 (50,0 мг, 0,13 ммоль), 2-фтор-6-нітроаніліну (23,5 мг, 0,15 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (24,0 мг, 0,026 ммоль), Davephos (20,0 мг, 0,052 ммоль) і Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (96,0 мг, 0,91 ммоль) в трет-аміловому спирті (2 мл) гріли при 100 °C протягом 4 год в атмосфері N<sub>2</sub>. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між ДХМ і водою. Органічний шар відділяли, промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою преп. ТШХ з отриманням титульної сполуки (20,0 мг, 31%). РХМС: 520,4 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадія 2: Проміжна сполука 2



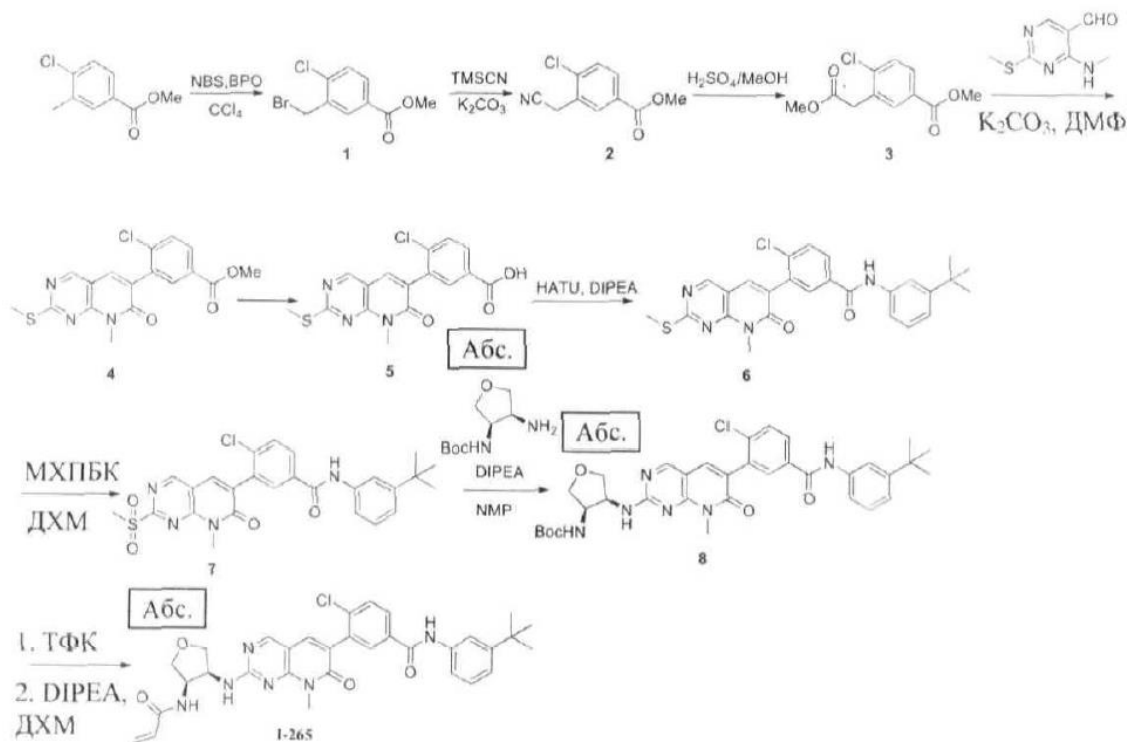
[0774] Суміш проміжної сполуки 1 (20,0 мг, 0,038 ммоль), Fe (13,0 мг, 1,40 ммоль) і NH<sub>4</sub>Cl (80,0 мг, 1,40 ммоль) в суміші EtOH/H<sub>2</sub>O (10/10 мл) нагрівали до 80 °C і перемішували протягом 4 годин. Суспензію фільтрували і фільтрат концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою преп. ТШХ з отриманням продукту (10,0 мг, 53%) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС: 490,4 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадія 3: I-259

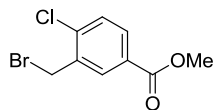


[0775] Акрилоїлування проміжної сполуки 2 проводили, як описано у попередніх прикладах, з отриманням титульної сполуки. РХМС: 544,5 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 3,45 (s, 3H), 3,86 (s, 6H), 5,64-5,67 (m, 1H), 6,24-6,29 (m, 1H), 6,33-6,40 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,58 (s, 1H).

### Приклад 242: I-265



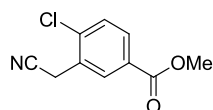
Стадія 1: Проміжна сполука 1



5 [0776] Суміш метил-4-хлор-3-метилбензоату (4,00 г, 24,0 ммоль), н-бромсукциніміду (NBS, 4,30 г, 24,0 ммоль) і бензоїлпероксиду (BPO, 0,58 г, 2,40 ммоль) в  $\text{CCl}_4$  (50 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували, фільтрат концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи 2-5% сумішами EtOAc в гексані) з отриманням

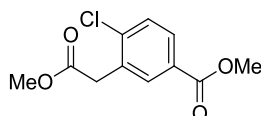
10 титульної сполуки (2,70 г, 43%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,12 (d, 1H), 7,92 (dd, Гц, 1H), 7,47 (d, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

Стадія 2: Проміжна сполука 2



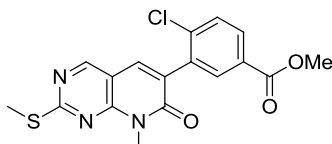
[0777] Суміш проміжної сполуки 1 (1,00 г, 3,80 ммоль), TMSCN (0,56 г, 5,69 ммоль) і  $K_2CO_3$  (786 мг, 5,69 ммоль) в  $CH_3CN$  (50 мл) кип'ялили зі зворотним холодильником протягом 16 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували, фільтрат концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи 5-10% сумішами EtOAc в гексані) з отриманням титульної сполуки (590 мг, 75%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,18 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (s, 2H).

### Стадія 3: Проміжна сполука 3



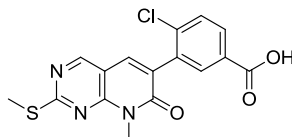
[0778] До розчину проміжної сполуки 2 (920 мг, 4,41 ммоль) в MeOH (10 мл) при 25 °C додавали H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (4 мл). Суміш перемішували при 60 °C протягом 16 год. Суміш підлугували насиченим водним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH 8 і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували з отриманням титульної сполуки у вигляді білуватої твердої речовини (910 мг, 86%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,97 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,72 (s, 3H).

## Стадія 4: Проміжна сполука 4



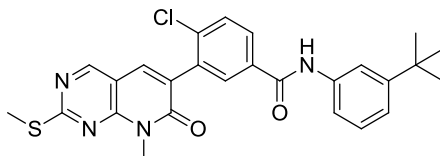
5 [0779] До розчину проміжної сполуки 3 (270 мг, 1,11 ммоль) і 4-(метиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбальдегіду (204 мг, 1,11 ммоль) в ДМФ (10 мл) при 25 °С додавали  $K_2CO_3$  (307 мг, 2,22 ммоль). Суміш перемішували при 110 °С протягом 4 год, після чого додавали воду й осад збирали за допомогою фільтрування з отриманням титульної сполуки (320 мг, 77%). РХМС: 376,3  $[M+H]^+$ .

## Стадія 5: Проміжна сполука 5



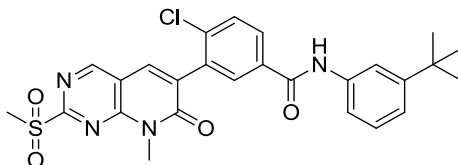
10 [0780] До розчину проміжної сполуки 4 (320 мг, 0,85 ммоль) в ТГФ (10 мл) додавали 5 М розчин NaOH (5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год, після чого суміш підлугувували 1 М розчином HCl до pH = 6 і тверду речовину збирали за допомогою фільтрування з отриманням титульної сполуки (150 мг, 49%).

## Стадія 6: Проміжна сполука 6



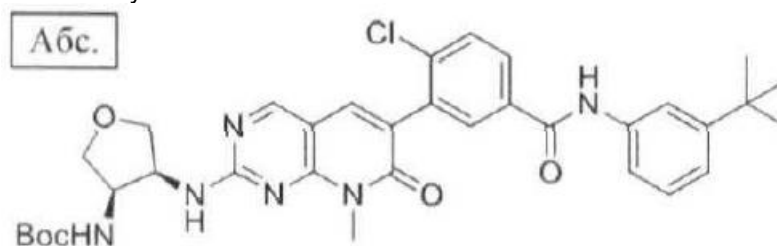
15 [0781] До розчину проміжної сполуки 5 (180 мг, 0,50 ммоль), НАТУ (87,0 мг, 0,23 ммоль) і 3-трет-бутиланіліну (67,4 мг, 0,45 ммоль) в ДМФ (20 мл) при кімнатній температурі по краплям додавали DIPEA (117 мг, 0,90 ммоль). Суміш перемішували при 40 °С протягом 4 год, після чого суміш розподіляли між EtOAc і  $H_2O$ . Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$  і концентрували, отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи 5-10% сумішами EtOAc в гексані) з отриманням титульної сполуки (100 мг, 41%) у вигляді жовтого порошка. РХМС: 493,5  $[M+1]^+$ .

## Стадія 7: Проміжна сполука 7



25 [0782] До розчину проміжної сполуки 6 (100 мг, 0,20 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0 °С додавали МХПБК (87 мг, 0,51 ммоль). Суміш перемішували при КТ протягом 16 год. Суміш розподіляли між EtOAc і  $H_2O$ . Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$  і концентрували, неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи 2-5% сумішами MeOH в ДХМ) з отриманням титульної сполуки (80 мг, 75%) у вигляді жовтого порошка.

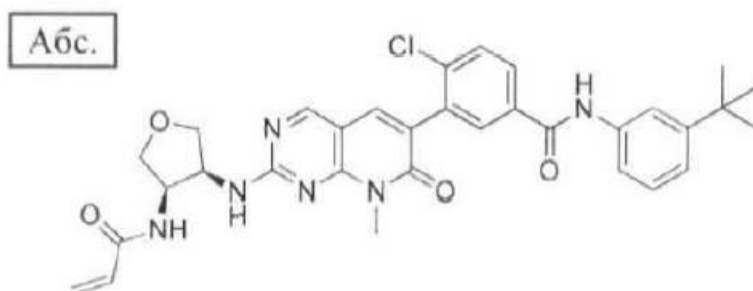
## Стадія 8: Проміжна сполука 8



35 [0783] Розчин проміжної сполуки 7 (80,0 мг, 0,15 ммоль), трет-бутил(3R,4S)-4-амінотетрагідрофуран-3-ілкарбамату, отриманої, як описано у прикладі 226 (61,0 мг, 0,30 ммоль), і DIPEA (39,0 мг, 0,30 ммоль) в NMP дегазували і продували  $N_2$ . Суміш перемішували

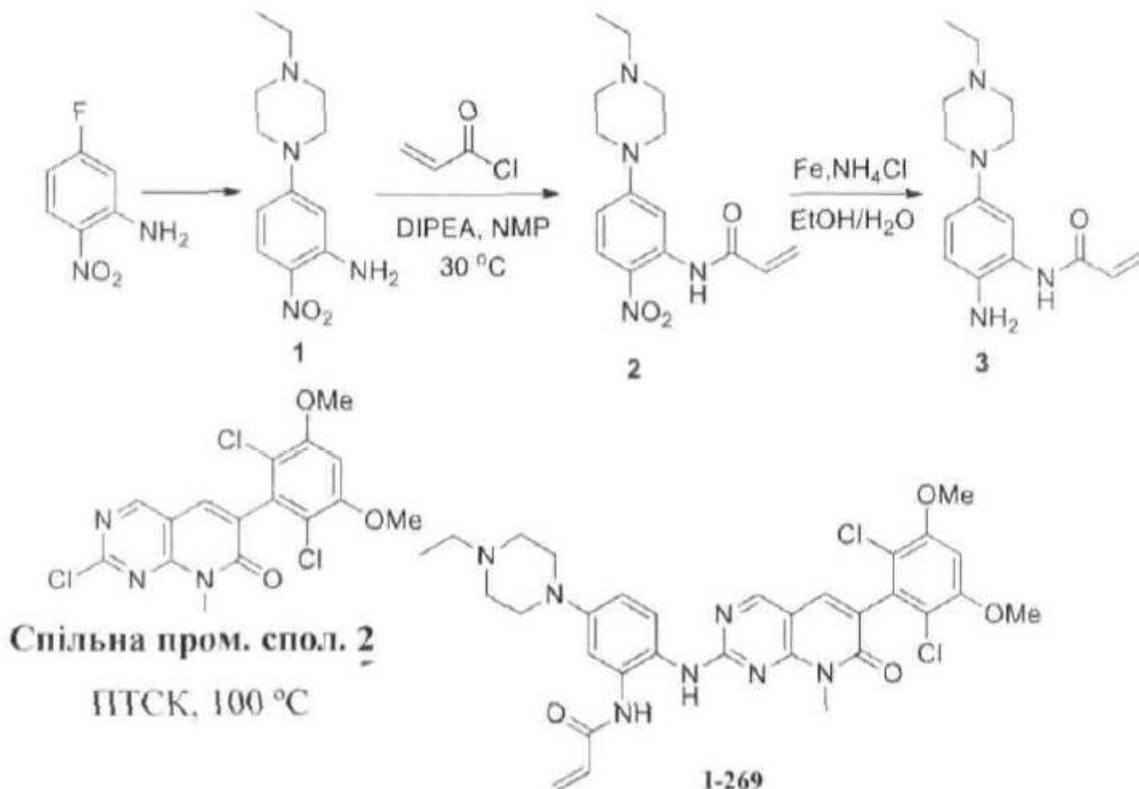
при 80 °С протягом 1 год, після чого суміш розподіляли між EtOAc і H<sub>2</sub>O. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували, отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи 2-5% сумішами MeOH в ДХМ) з отриманням титульної сполуки (30,0 мг, 31%). РХМС: 647,7 [M+1]<sup>+</sup>.

5 Стадія 9: I-265



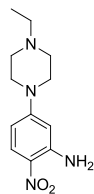
[0784] Розчин проміжної сполуки 8 (30,0 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (2 мл) і ТФК (2 мл) перемішували при 25 °С протягом 1 год. Суміш концентрували і рН доводили до >7 із застосуванням DIPEA. До суміші при 0 °С додавали акрилоїлхлорид (4,20 мг, 0,05 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом додаткових 10 хв, після чого реакцію гасили насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (25 мл) і суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи 5-10% сумішами MeOH в ДХМ) з отриманням титульної сполуки (7,50 мг, 25%) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС: 601,6 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,81 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,61-7,55 (m, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,14 (q, 1H), 5,67 (d, 1H), 5,04-4,96 (m, 1H), 4,91-4,88 (m, 1H), 4,24-4,17 (m, 2H), 3,96-3,93 (m, 1H), 3,88-3,83 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

Приклад 243: I-269



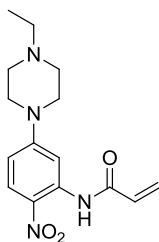
20

## Стадія 1: Проміжна сполука 1



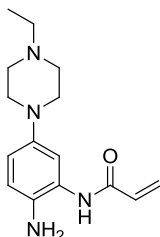
- [0785] Суміш 5-фтор-2-нітроаніліну (2,00 г, 12,8 ммоль), 1-етилпіперазину (1,60 г, 14,1 ммоль) і  $K_2CO_3$  (2,65 г, 119,2 ммоль) в ДМСО (50 мл) перемішували при 100 °С протягом 12 год. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc і  $H_2O$ , органічний шар промивали сольовим розчином, сушили ( $Na_2SO_4$ ), фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищували із застосуванням силікагеля (сумішшю ДХМ:MeOH=30:1) з отриманням титульної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (1,40 г, 44%).

## Стадія 2: Проміжна сполука 2



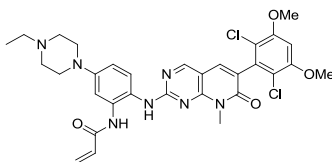
- [0786] Акрилоїлхлорид (867 мг, 9,6 ммоль) по краплям додавали до суміші проміжної сполуки 1 (400 мг, 1,60 ммоль) і DIPEA (2,06 г, 16,0 ммоль) в NMP (10 мл). Реакційну суміш перемішували при 30 °С протягом 12 год. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc і  $H_2O$ , об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили ( $Na_2SO_4$ ), фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням проміжної сполуки 2 у вигляді жовтої маслянистої рідини (400 мг, неочищена). РХМС: 305,4  $[M+1]^+$ .  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  1,03 (t, 3H), 2,36 (q, 2H), 3,47-3,49 (m, 4H), 3,41-3,44 (m, 4H), 5,84-5,87 (m, 1H), 6,27-6,31 (m, 1H), 6,50-6,56 (m, 1H), 6,84 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

## Стадія 3: Проміжна сполука 3



- [0787] Проміжну сполуку 2 з попередньої стадії, Fe (1,16 г, 20,7 ммоль) і  $NH_4Cl$  (1,12 г, 20,7 ммоль) вносили в суміш EtOH/ $H_2O$  (20 мл/10 мл) і перемішували при 75 °С протягом 2 год, після чого реакційну суміш охолоджували і фільтрували, осад промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі, а потім розподіляли між EtOAc і вод. розчином  $NaHCO_3$ . Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили ( $Na_2SO_4$ ), фільтрували і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (сумішшю ДХМ:MeOH: $NH_4OH$ =400:8:4) з отриманням титульної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (200 мг, 22%). РХМС: 275,4  $[M+1]^+$ .

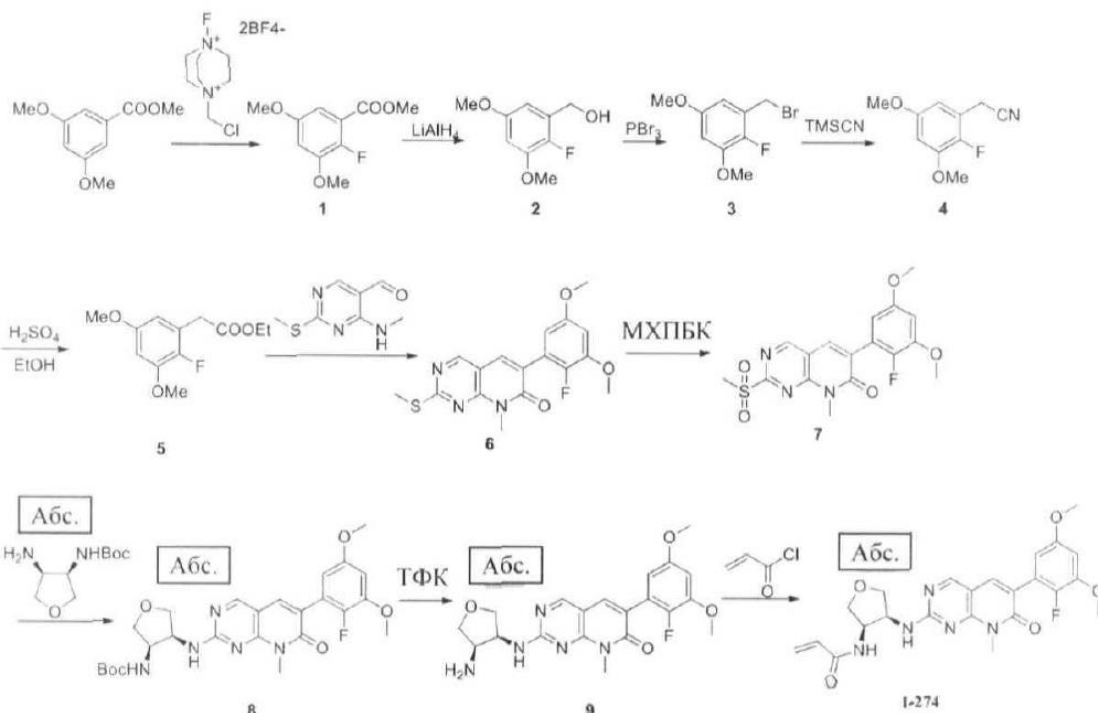
## Стадія 4: I-269



- [0788] Суміш проміжної сполуки 3 (200 мг, 0,73 ммоль), спільної проміжної сполуки 2 з прикладу 233 (290 мг, 0,73 ммоль) і п-толуолсульфонової кислоти (62,0 мг, 0,36 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) перемішували при 100 °С протягом 12 год в атмосфері  $N_2$ . Реакційну суміш розподіляли між EtOAc і вод. розчином  $NaHCO_3$ , і органічний шар промивали сольовим розчином, сушили ( $Na_2SO_4$ ), фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищували за допомогою обернено-фазової преп. ВЕРХ з отриманням титульної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (29,2 мг, 6%). РХМС: 638,6  $[M+1]^+$ .  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$

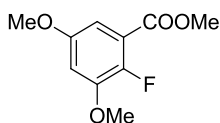
1,43 (t, 3H), 3,12-3,15 (m, 2H), 3,24-3,33 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,70-3,73 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 8H), 5,79 (dd, 1H), 6,37-6,52 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,68-7,70 (m, 2H), 8,70 (s, 1H).

## Приклад 244: I-274



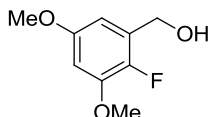
5

## Стадія 1: Проміжна сполука 1



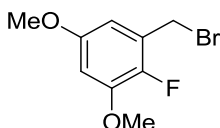
[0789] До розчину метил-3,5-диметоксibenзоату (2,00 г, 10,2 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 мл) додавали дитетрафторборат 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-діазоніабіцикло[2.2.2]октану (Selectfluor™, 5,40 г, 15,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого суміш розводили водою й екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (сумішшю гексан/етилацетат: 10/1) з отриманням титильної сполуки у вигляді білої твердої речовини (800 мг, 38%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,81 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,70 (dd, 1H), 6,91 (dd, 1H).

## Стадія 2: Проміжна сполука 2



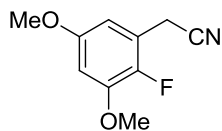
[0790] До льодяного розчину проміжної сполуки 1 (800 мг, 3,70 ммоль) в ТГФ (10 мл) порціями додавали  $\text{LiAlH}_4$  (0,30 г, 7,90 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, а потім до суміші повільно додавали воду й отриману тверду речовину видаляли за допомогою фільтрування. Фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням титильної сполуки у вигляді маслянистої рідини (610 мг, 87,9%), яку використовували безпосередньо на наступній стадії.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,79 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,88 (s, 1H), 4,74 (d, 2H), 6,45-6,49 (m, 1H), 6,49-6,55 (m, 1H).

## Стадія 3: Проміжна сполука 3



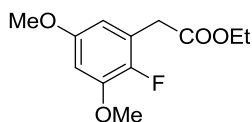
[0791] До розчину проміжної сполуки 2 (610 мг, 3,30 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0 °С додавали  $\text{PBr}_3$  (1,06 г, 3,90 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин  $\text{NaHCO}_3$  і суміш розводили водою й екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (сумішшю гексан/етилацетат: 10/1) з отриманням титульної сполуки у вигляді білої твердої речовини (640 мг, 79%).

Стадія 4: Проміжна сполука 4



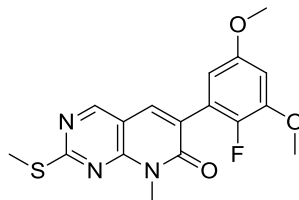
[0792] До розчину проміжної сполуки 3 (640 мг, 2,60 ммоль) в ДХМ (15 мл) додавали  $\text{TMSCN}$  (510 мг, 5,1 ммоль) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (709 мг, 5,10 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом ночі, після чого реакційну суміш розводили водою й екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (сумішшю гексан/етилацетат: 10/1) з отриманням титульної сполуки у вигляді білої твердої речовини (454 мг, 90%).

Стадія 5: Проміжна сполука 5



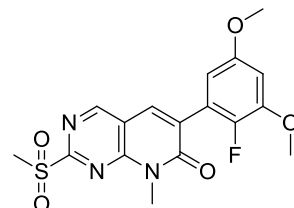
[0793] До розчину проміжної сполуки 4 (454 мг, 2,30 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (4 мл) додавали концентрований розчин  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 4 годин. Реакційну суміш розводили водою й екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки (400 мг, 59%), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 6: Проміжна сполука 6



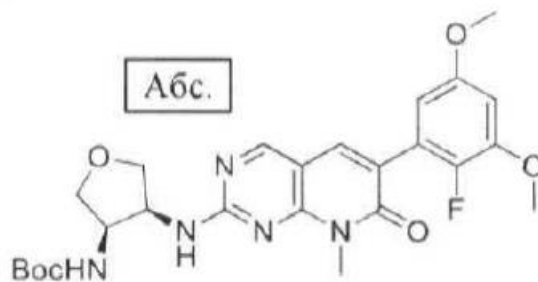
[0794] До розчину проміжної сполуки 5 (400 мг, 1,65 ммоль) в ДМФ (10 мл) додавали 4-(метиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбальдегід (302,6 мг, 1,65 ммоль) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (456 мг, 3,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 4 год. Реакційну суміш розводили водою й осад збирали за допомогою фільтрування з отриманням титульної сполуки (500 мг, 84%) у вигляді білої твердої речовини.  $\text{P}_{\text{HMC}}$ : 362,4  $[\text{M}+1]^+$ .

Стадія 7: Проміжна сполука 7



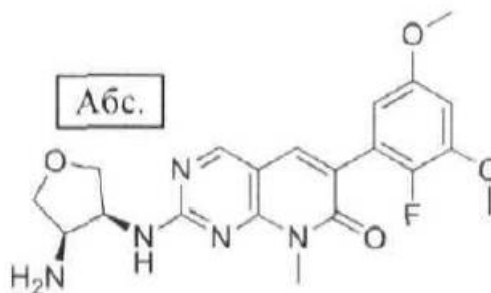
[0796] До розчину проміжної сполуки 6 (500 мг, 1,38 ммоль) в ДХМ (10 мл) додавали МХПБК (594 мг, 3,45 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого суміш фільтрували і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (сумішшю ДХМ/MeOH: 40/1) з отриманням титульної сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини (210 мг, 30%).  $\text{P}_{\text{HMC}}$ : 394,3  $[\text{M}+1]^+$ .

## Стадія 8: Проміжна сполука 8



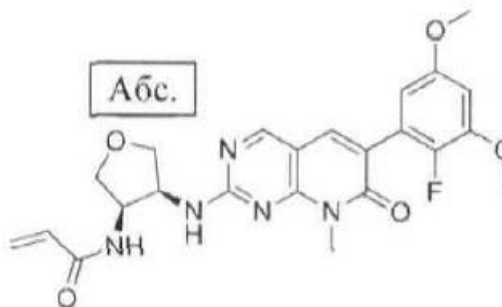
- [0797] До розчину проміжної сполуки 7 (50,0 мг, 0,13 ммоль) в NMP (5 мл) додавали трет-бутил(3R,4S)-4-амінотетрагідрофуран-3-ілкарбамат (38,5 мг, 0,19 ммоль) і DIPEA (33,0 мг, 0,26 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 1 год, після чого суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою й екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (сумішшю ДХМ/МеОН: 20/1) з отриманням титульної сполуки у вигляді білої твердої речовини (60,0 мг, 92%). РХМС: 516,6 [M+1]<sup>+</sup>.

## Стадія 9: Проміжна сполука 9



- [0798] До розчину проміжної сполуки 8 (60,0 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (3 мл) додавали ТФК (3 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі, після чого розчинник випарювали у вакуумі з отриманням титульної сполуки (52,0 мг), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

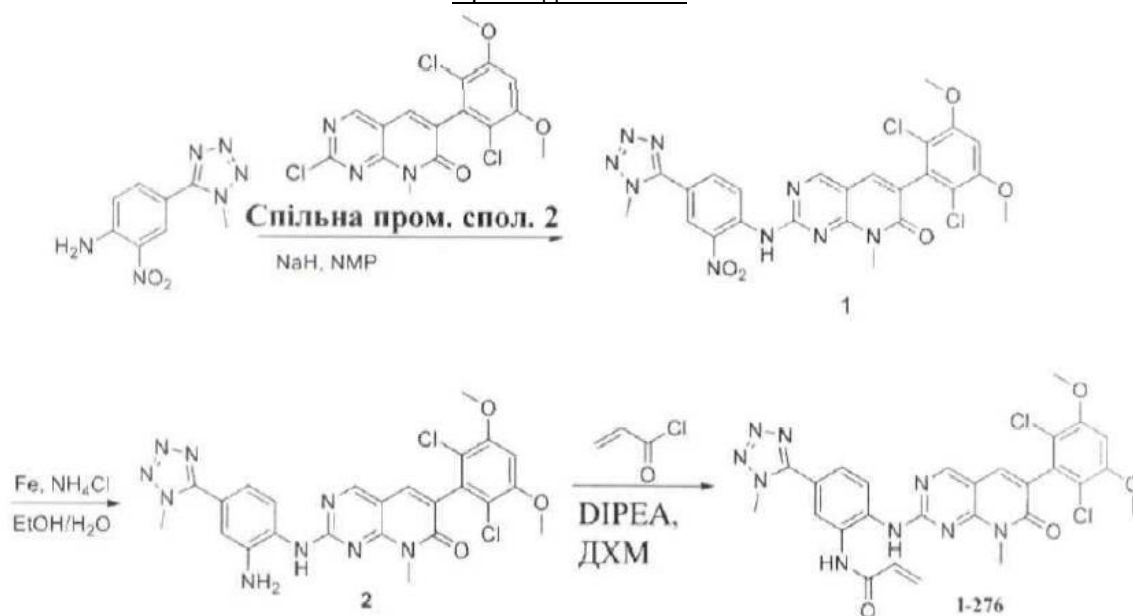
## Стадія 10: I-274



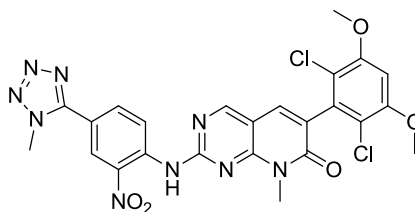
- [0799] До розчину проміжної сполуки 9 (52,0 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0 °С додавали DIPEA (28,4 мл, 0,22 ммоль) й акрилоїлхлорид (9,00 мг, 0,10 ммоль). Реакційну суміш при перемішуванні нагрівали до кімнатної температури протягом 30 хв. Реакційну суміш розводили водою й екстрагували ДХМ. Органічні шари промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (сумішшю ДХМ/МеОН: 20/1) з отриманням титульної сполуки у вигляді білої твердої речовини (7,10 мг, 12%). РХМС: 470,5 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,71 (s, 3H), 3,75-3,78 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,81-3,85 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,17-4,22 (m, 1H), 4,24-4,31 (m, 1H), 4,81-4,90 (m, 2H), 5,65 (dd, 1H), 5,80-5,89 (m, 1H), 6,04 (d, 2H), 6,26 (dd, 1H), 6,56 (dd, 2H), 7,62 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).



## Приклад 245: I-276



## Стадія 1: Проміжна сполука 1

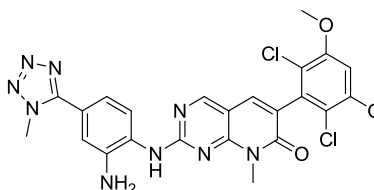


5

[0800] До розчину 4-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)-2-нітроаніліну (30,0 мг, 0,14 ммоль) в NMP (5 мл) при 25 °C додавали NaH (11,3 мг, 0,47 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 0,5 год. Додавали загальну проміжну сполуку 2 з прикладу 233 (50,0 мг, 0,11 ммоль) й отриману суміш перемішували при 100 °C протягом 1 год. Реакцію гасили водою та суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки (47,0 мг, 73%) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС: 584,4 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## Стадія 2: Проміжна сполука 2

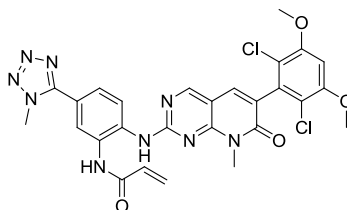


15

[0801] Проміжну сполуку 1 (47,0 мг, 0,08 ммоль), Fe (27,0 мг, 0,48 моль) і NH<sub>4</sub>Cl (26,0 мг, 0,48 моль) вносили в суміш EtOH (10 мл)/вода (10 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 год. Тверді речовини видаляли за допомогою фільтрування та фільтрат концентрували. Отриманий залишок вносили в EtOAc, промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (елюючи 2-5% сумішами MeOH в ДХМ) з отриманням титульної сполуки (30,0 мг, 68%) у вигляді жовтої твердої речовини.

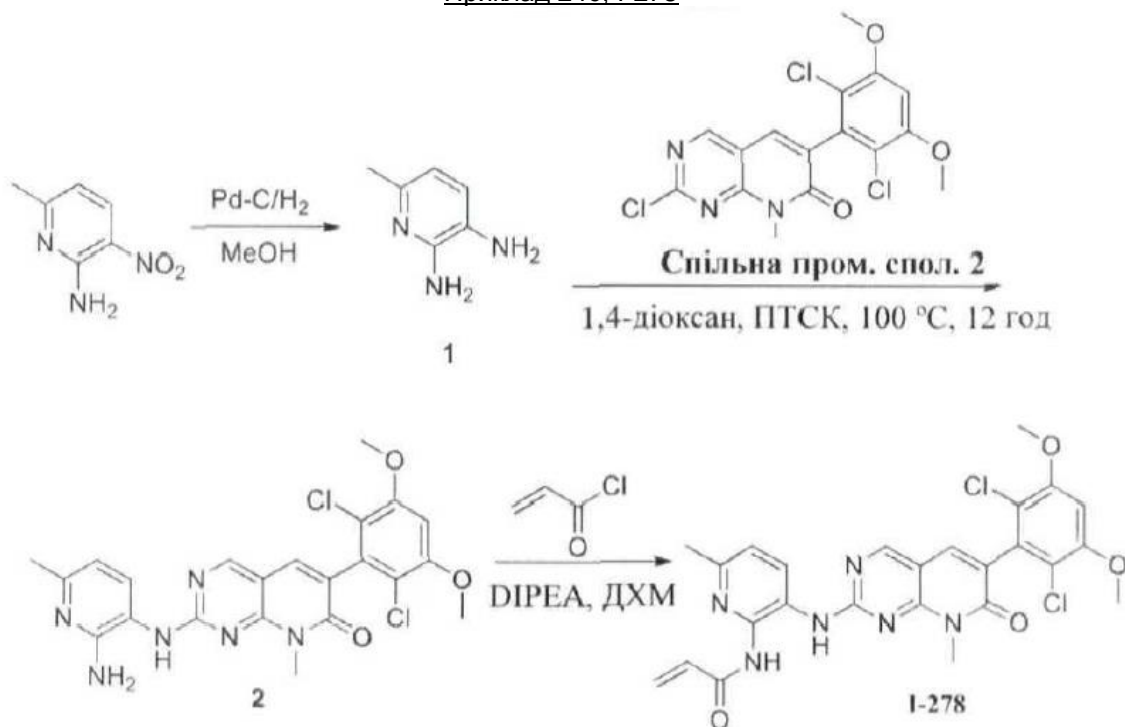
20

## Стадія 3: I-276

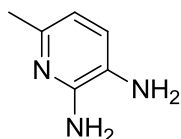


[0802] Розчин проміжної сполуки 2 (30,0 мг, 0,05 ммоль) і DIPEA (14,0 мг, 0,10 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемішували при 25 °С. При 0 °С додавали акрилоїлхлорид (5,00 мг, 0,05 ммоль) й отриману суміш перемішували при 0 °С протягом 10 хв. Реакцію гасили водою та суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи 2-5% сумішами MeOH в ДХМ) з отриманням титульної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (3,60 мг, 12%). РХМС: 608,6 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,01 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,60-6,52 (m, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 3,56 (s, 3H).

## Приклад 246. I-278

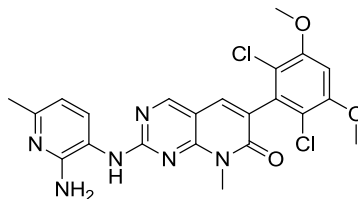


Стадія 1: Проміжна сполука 1



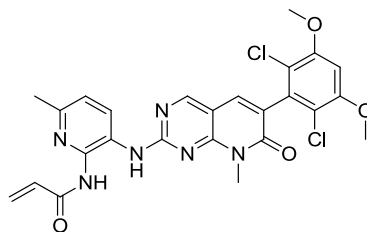
[0803] Суміш 6-метил-3-нітропіридин-2-аміну (500 мг, 3,26 ммоль) і Pt/C (250 мг) в MeOH (12 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год в атмосфері водню. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували з отриманням жовтої твердої речовини (300 мг, 75% вихід). РХМС: 124,3 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадія 2: Проміжна сполука 2



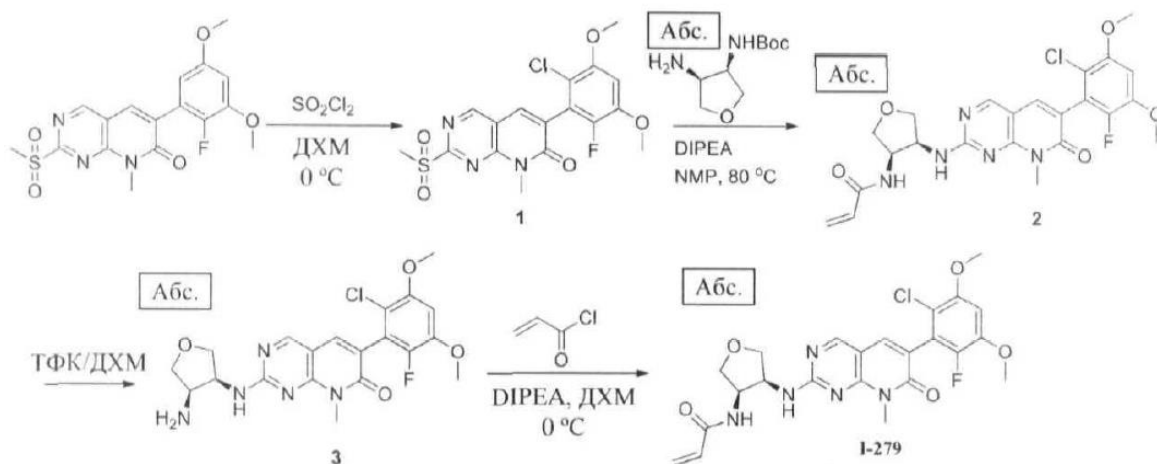
[0804] Суміш проміжної сполуки 1 (56,0 мг, 0,45 ммоль), спільної проміжної сполуки 2 з прикладу 233 (150 мг, 0,38 ммоль) і ПТСК (10,0 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-діоксані (12 мл) гріли при 100 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували й отриманий залишок розчиняли в ДХМ, промивали нас. вод. розчином NaHCO<sub>3</sub> і сольовим розчином, концентрували й очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (10% сумішшю MeOH в ДХМ) з отриманням титульної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (32,0 мг, 17% вихід). РХМС: 487,4 [M+1]<sup>+</sup>.

## Стадія 3: I-278

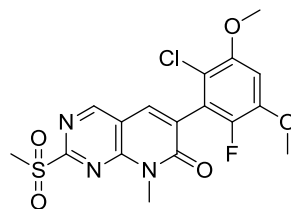


[0805] До охолодженого (0 °C) розчину проміжної сполуки 2 (32,0 мг, 0,07 ммоль) і DIPEA (17,0 мг, 0,131 ммоль) в ДХМ (6 мл) додавали акрилоїлхлорид (6,00 мг, 0,07 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хв, після чого реакцію гасили додаванням води і суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (1% сумішшю MeOH в ДХМ) з отриманням титульної сполуки у вигляді білої твердої речовини (20,0 мг, 56%). РХМС: 541,5 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,55 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 5,92 (d, 1H), 6,49-6,54 (m, 1H), 6,59-6,67 (m, 2H), 7,19 (шир, 1H), 7,46 (s, 1H), 8,50 (шир, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,50 (шир, 1H).

## Приклад 247: I-279

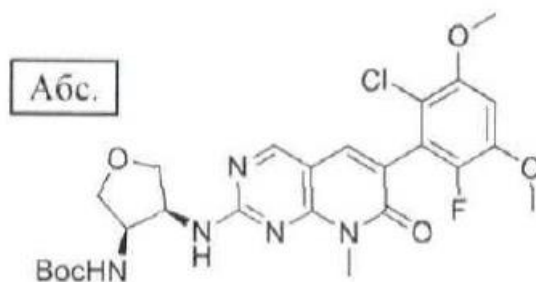


15 Стадія 1: Проміжна сполука 1



[0806] До льодяного розчину 6-(2-фтор-3,5-диметоксифеніл)-8-метил-2-(метилсульфоніл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону, отриманого, як описано у прикладі 244, (160 мг, 0,40 ммоль) в ДХМ (10 мл) додавали SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (55,0 мг, 0,38 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв. Додавали нас. розчин NaHCO<sub>3</sub> й органічний шар відділяли, промивали сольовим розчином, сушили і концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки (162 мг, 94%).

## Стадія 2: Проміжна сполука 2



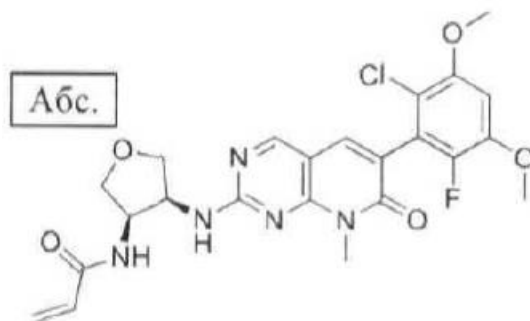
[0807] Суміш проміжної сполуки 1 (180 мг, 0,42 ммоль), трет-бутил(3R,4S)-4-амінотетрагідрофуран-3-ілкарбамату, отриманої, як описано у прикладі 226, (97,0 мг, 0,48 ммоль) і DIPEA (10 мг, 0,80 ммоль) в NMP (5 мл) гріли при 85 °C в атмосфері N<sub>2</sub> протягом 3 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc і водою. Органічну

5

фазу відділяли, промивали водою, сольовим розчином і сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отриманий залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (елюючи 5% сумішшю

MeOH в ДХМ) з отриманням титульної сполуки (90,0 мг, 40%) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС: 550,5 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадія 3: I-279



10

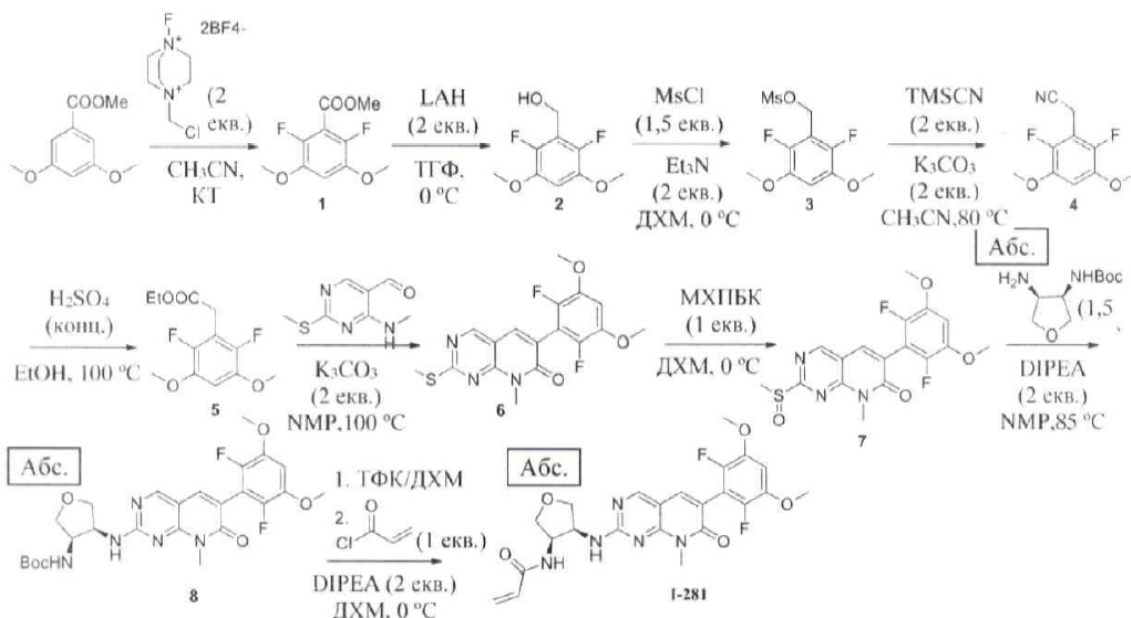
[0808] Акрилоїлування проводили, як описано вище, з отриманням титульної сполуки (34%). Результати хіральної ВЕРХ свідчили про утворення 1:1 суміші атропоізомерів, які розділяли за допомогою препаративної НФХ хроматографії MG II із застосуванням колонки ChiralCel OD-H з 60% CO<sub>2</sub> в етанолі (0,1% NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O) в якості рухомої фази та при витраті 50 мл/хв. Виділяли чисті

15

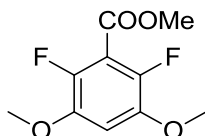
фракції, які при зберіганні при кімнатній температурі приходили в стан рівноваги з отриманням суміші з отриманням таким чином I-279 у вигляді суміші атропоізомерів. РХМС: 504,5 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,71 (s, 3H), 3,76 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,92 (d, 6H), 4,19 (dd, 1H), 4,22-4,30 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 5,63 (d, 1H), 6,03 (dd, 1H), 6,26 (d, 2H), 6,66 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

20

#### Приклад 248: I-281



Стадія 1: Проміжна сполука 1

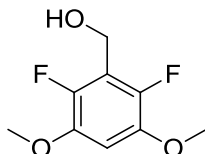


25

[0809] До розчину метил-3,5-диметоксибензоату (500 мг, 2,55 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (25 мл) невеликими порціями додавали дитетрафторборат 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-діазоніабіцикло[2.2.2]октану (Selectfluor™, 1,80 г, 5,10 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш занурювали у воду, екстрагували EtOAc,

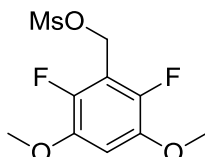
сушили і випарювали досуха. Отриманий залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (елюючи 20% сумішшю EtOAc в гексані) з отриманням титульної сполуки (240 мг, 49%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,89 (s, 6H), 3,96 (s, 3H), 6,73 (t, 1H).

Стадія 2: Проміжна сполука 2



[0810] До льодяного розчину проміжної сполуки 1 (240 мг, 1,03 ммоль) в ТГФ додавали ЛАН (60,0 мг, 1,58 ммоль) і суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв. Додавали EtOAc і воду й отриману суміш екстрагували EtOAc, сушили і випарювали у вакуумі. Отриманий залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (елюючи 30% сумішшю EtOAc в гексані) з отриманням титульної сполуки (100 мг, 43%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,93 (t, 1H), 3,88 (s, 6H), 4,80 (d, 2H), 6,62 (t, 1H).

Стадія 3: Проміжна сполука 3



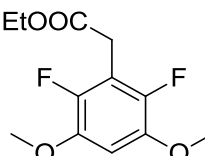
[0811] До льодяного розчину проміжної сполуки 2 (670 мг, 3,28 ммоль) і  $\text{Et}_3\text{N}$  (660 мг, 6,0 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0 °С повільно додавали MsCl (83,0 г, 310 ммоль) і суміш перемішували при 0 °С протягом 0,5 год. Реакцію гасили льодяною водою, суміш екстрагували ДХМ, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і випарювали досуха з отриманням титульної сполуки (920 мг, 99%).

Стадія 4: Проміжна сполука 4



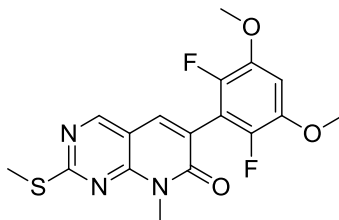
[0812] До розчину проміжної сполуки 3 (0,92 г, 3,28 ммоль) і TMSCN (650 мг, 6,57 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (15 мл) додавали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,97 г, 6,57 ммоль). Суміш перемішували при 80 °С в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом ночі. Реакцію гасили насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , суміш екстрагували етилацетатом, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і випарювали досуха з отриманням титульної сполуки у вигляді коричневої маслянистої рідини, яка після витримання затвердівала (0,60 г, 85%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,74 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 6,65 (t, 1H).

Стадія 5: Проміжна сполука 5



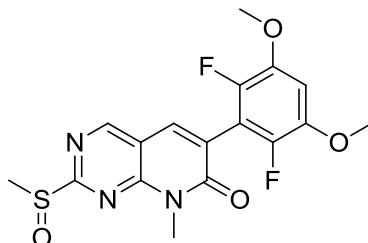
[0813] До розчину проміжної сполуки 4 (600 мг, 2,82 ммоль) в EtOH (8 мл) повільно додавали  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (4 мл) і суміш нагрівали до температури зворотньої конденсації протягом 16 год. Реакцію гасили насиченим водним розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , рН суміші доводили до >7. Водний шар екстрагували етилацетатом, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і випарювали досуха з отриманням титульної сполуки (600 мг, 82%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,26 (t, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,89 (s, 6H), 4,18 (q, 2H), 6,59 (t, 1H).

Стадія 6: Проміжна сполука 6



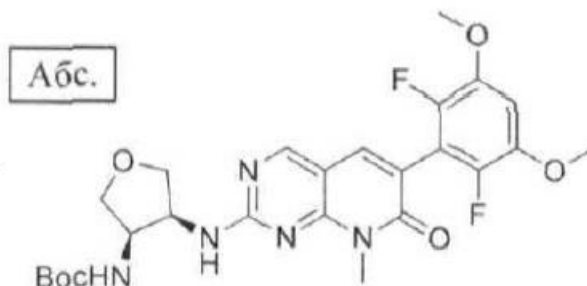
[0814] До розчину 4-(метиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбальдегіду (349 мг, 1,92 ммоль) в ДМФ (10 мл) додавали проміжну сполуку 5 (500 мг, 1,92 ммоль) і  $K_2CO_3$  (530 мг, 3,84 ммоль) і суміш перемішували при 100 °C протягом 20 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і занурювали у воду. Отриману тверду речовину фільтрували, промивали водою та перекристалізовували із застосуванням етанолу з отриманням титульної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (250 мг, 34%). РХМС: 380,2  $[M+1]^+$ .

Стадія 7: Проміжна сполука 7



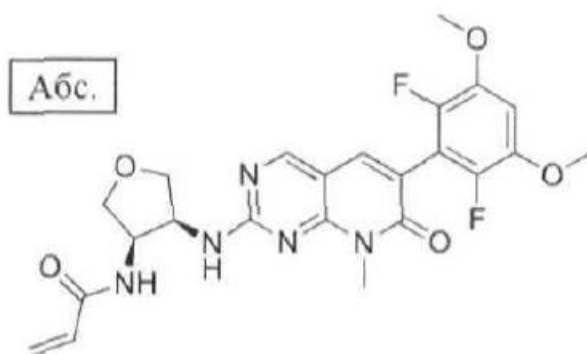
[0815] До розчину проміжної сполуки 6 (210 мг, 0,55 ммоль) в ДХМ (20 мл) однією порцією додавали МХПБК (146 мг, 0,85 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Суміш розводили ДХМ, промивали нас. розчином  $Na_2SO_3$  і нас. розчином  $NaHCO_3$ . Органічний шар відділяли, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки (210 мг, 97%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХМС: 396,2  $[M+1]^+$ .

Стадія 8: Проміжна сполука 8



[0816] Суміш проміжної сполуки 7 (100 мг, 0,25 ммоль), трет-бутил((3R,4S)-4-амінотетрагідрофуран-3-іл)карбамату, отриманої, як описано у прикладі 226, (77,0 мг, 0,38 ммоль) і DIPEA (10,0 мг, 0,80 ммоль) в NMP (3 мл) гріли при 85 °C в атмосфері  $N_2$  протягом 1,5 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc і водою. Органічну фазу відділяли, промивали водою та сольовим розчином і сушили над безводним  $Na_2SO_4$ . Отриманий залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (елюючи 5% сумішшю MeOH в ДХМ) з отриманням титульного продукту (106 мг, 79%) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС: 534,5  $[M+1]^+$ .

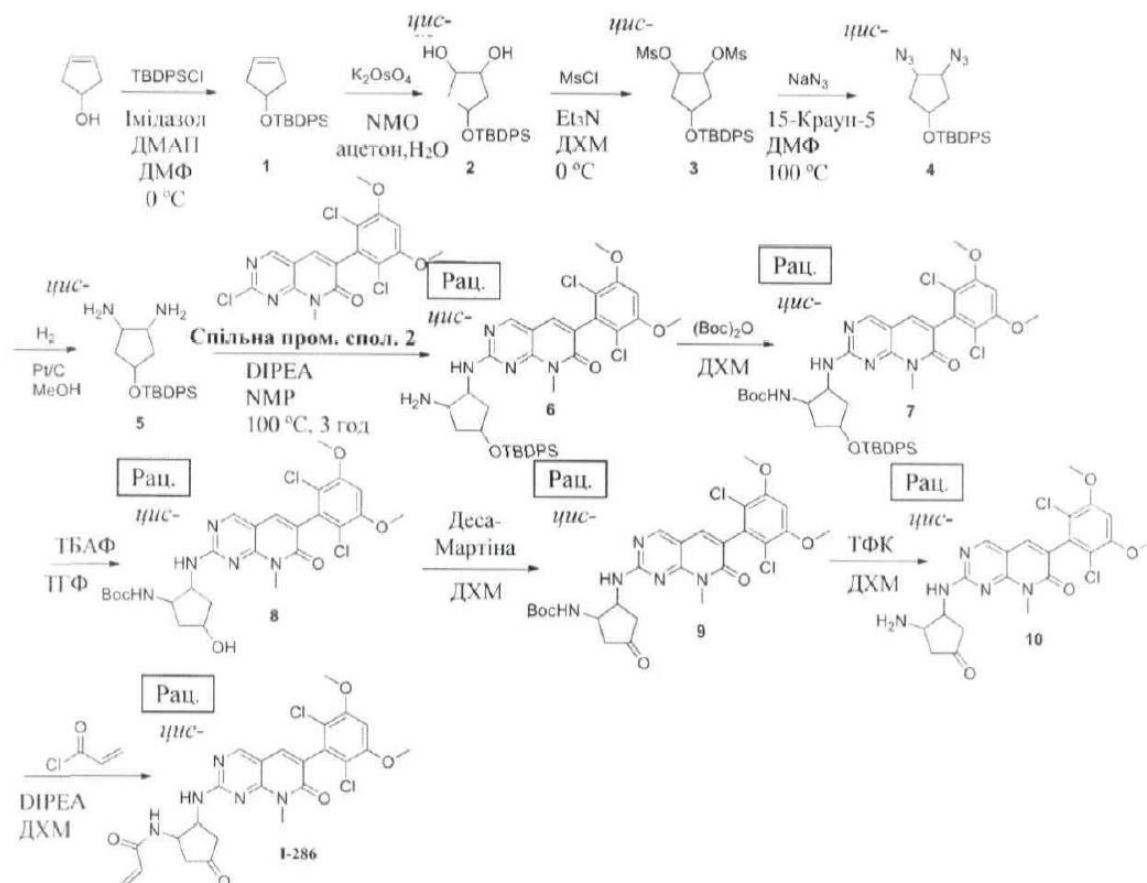
Стадія 9: I-281



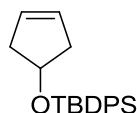
[0817] Акрилоїлування проводили згідно з вищенаведеною схемою і, як описано вище, з отриманням титульної сполуки (54,0 мг, 69%). РХМС: 488,5  $[M+1]^+$ .

[0818]  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  3,71 (s, 3H), 3,75-3,80 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,89 (s, 6H), 4,16-4,22 (m, 1H), 4,24-4,31 (m, 1H), 4,82-4,90 (m, 2H), 5,64 (d, 1H), 6,02 (dd, 2H), 6,27 (d, 1H), 6,69 (t, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

## Приклад 249: I-286

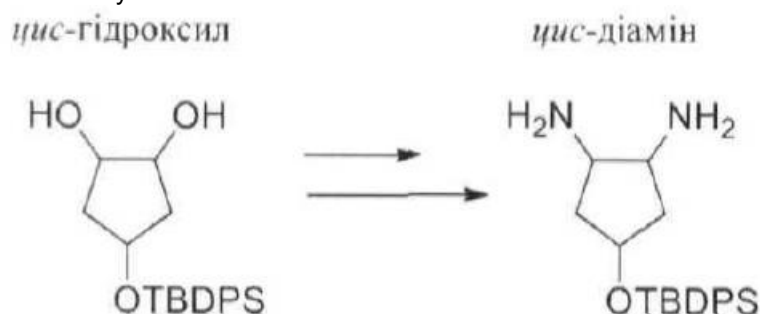


Стадія 1: Проміжна сполука 1



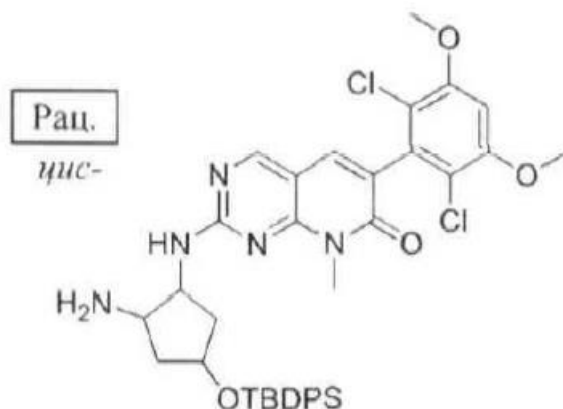
- 5 [0819] Розчин циклопент-3-ену (1,5 г, 17,9 ммоль) в 10 мл ДМФ охолоджували до 0 °С і до суміші додавали TBDPSCI (7,35 г, 26,8 ммоль), імідазол (3,6 г, 53,6 ммоль) і ДМАП (0,2 г, 1,8 ммоль) в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш перемішували при 28 °С в атмосфері N<sub>2</sub> протягом ночі, після чого реакцію гасили додаванням насиченого водного розчину NaHCO<sub>3</sub>, суміш екстрагували EtOAc, сушили і випарювали досуха. (5,0 г, 87%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,08 (s, 9H), 2,32-2,51 (m, 4H), 4,54-4,59 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 7,35-7,46 (m, 6H), 7,68 (dd, 4H).

Стадія 2: Проміжна сполука 5



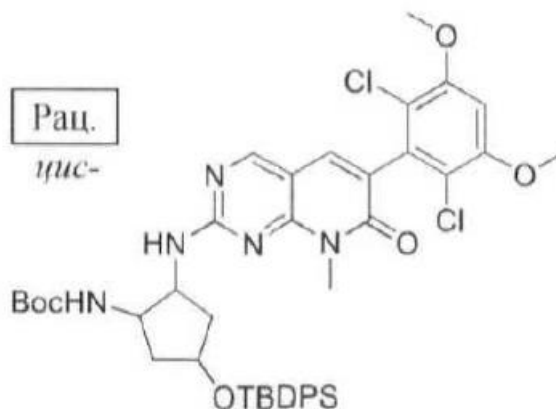
[0820] Проміжну сполуку 1 перетворювали у проміжну сполуку 5 згідно з вищенаведеною схемою із застосуванням способу, описаного у прикладі 226.

- 15 Стадія 6: Проміжна сполука 6



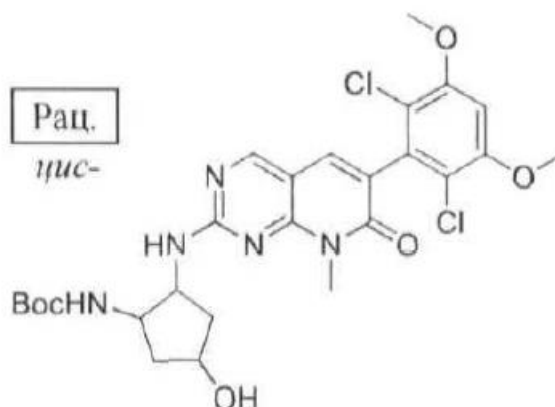
- [0821] Суміш проміжної сполуки 5 (233 мг, 0,57 ммоль), спільної проміжної сполуки 2 з прикладу 233 (200 мг, 0,57 ммоль) і DIPEA (125 мг, 1,00 ммоль) в NMP (6 мл) нагрівали до 80 °С протягом 1 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc і водою. Органічну фазу відділяли, промивали водою та сольовим розчином і сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії з отриманням титульної сполуки (60,0 мг, 15%). РХМС: 818,7 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадія 7: Проміжна сполука 7



- [0822] До розчину проміжної сполуки 6 (500 мг, 0,69 ммоль) в 20 мл ДХМ додавали (Boc)<sub>2</sub>O (304 мг, 1,38 ммоль) і суміш перемішували при 30 °С протягом 2 год. Реакцію гасили NaHSO<sub>4</sub> (10%), нас. розчином NaCl (нас. вод.) і нас. розчином NaHCO<sub>3</sub> (нас. вод.), суміш екстрагували ДХМ, сушили і концентрували з отриманням титульної сполуки (400 мг, 71%). РХМС: 818,6 [M+H]<sup>+</sup>.

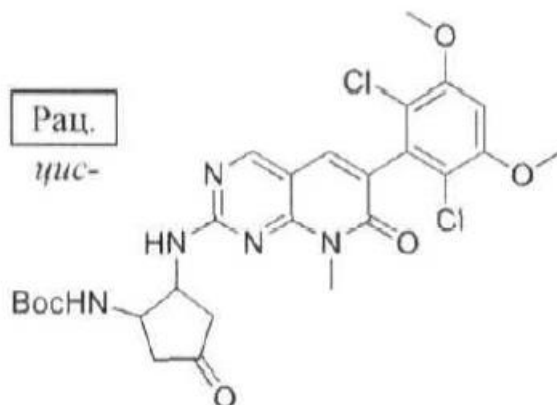
- Стадія 8: Проміжна сполука 8



- [0823] До розчину проміжної сполуки 7 (300 мг, 0,37 ммоль) в 8 мл ТГФ додавали ТБАФ (311 мг, 0,73 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакцію гасили водою, суміш екстрагували EtOAc, сушили і випарювали досуха з отриманням титульної сполуки. (160 мг, 74%). РХМС: 580,5 [M+H]<sup>+</sup>.

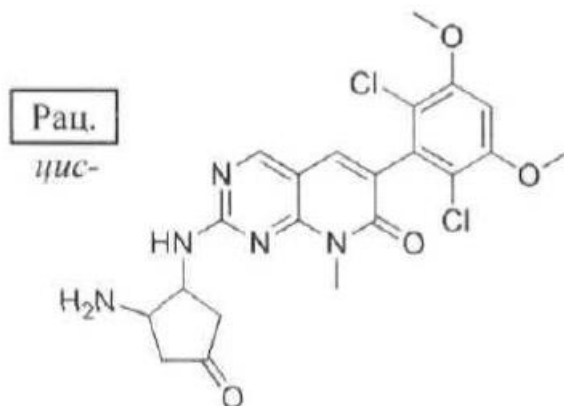


## Стадія 9: Проміжна сполука 9



5 [0824] До розчину проміжної сполуки 8 (160 мг, 0,27 ммоль) в 6 мл ДХМ додавали перйодинан Деса-Мартіна (234 мг, 0,54 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакцію гасили нас. розчином  $\text{NaHCO}_3$  (нас. вод.), суміш екстрагували ДХМ, сушили і випарювали досуха. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (сумішшю ДХМ:MeOH=20:1) з отриманням титulyної сполуки. (120 мг, 76%). РХМС: 578,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

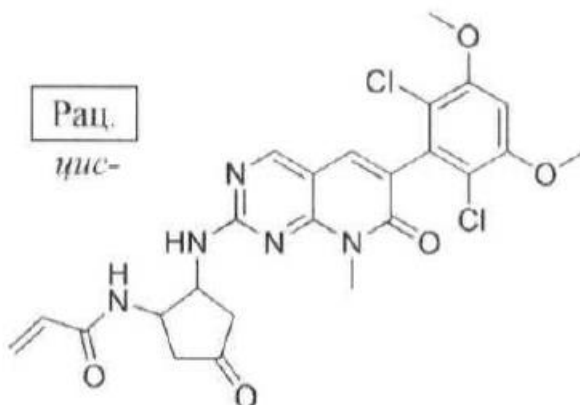
## Стадія 10: Проміжна сполука 10



10

[0825] До розчину проміжної сполуки 9 (50,0 мг, 0,087 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали ТФК (2 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Розчинник видаляли у вакуумі з отриманням продукту у вигляді ТФК солі.

## Стадія 11: I-286

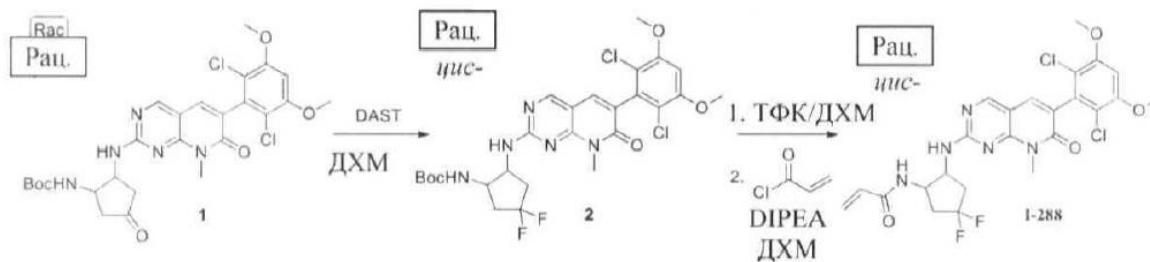


15

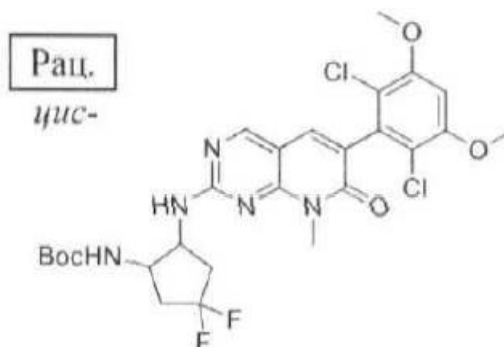
[0826] Акрилоїлування проміжної сполуки 10 проводили згідно з вищенаведеною схемою і, як описано вище, з отриманням титulyної сполуки. РХМС: 532,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,47-2,61 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 3,63 (d, 3H), 3,95 (d, 6H), 4,81-4,99 (m, 2H), 5,63 (s, 1H), 6,09 (dd, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,48 (s, 1H).

20

## Приклад 250: I-288

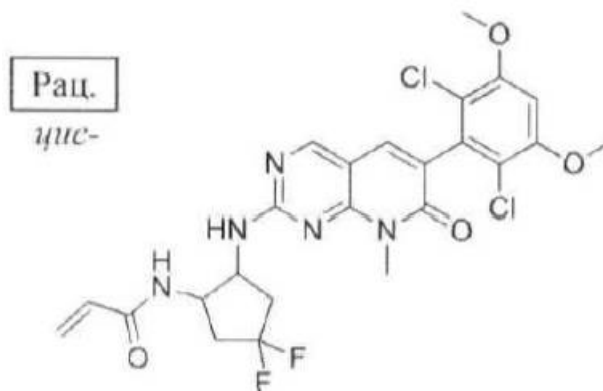


Стадія 1: Проміжна сполука 2



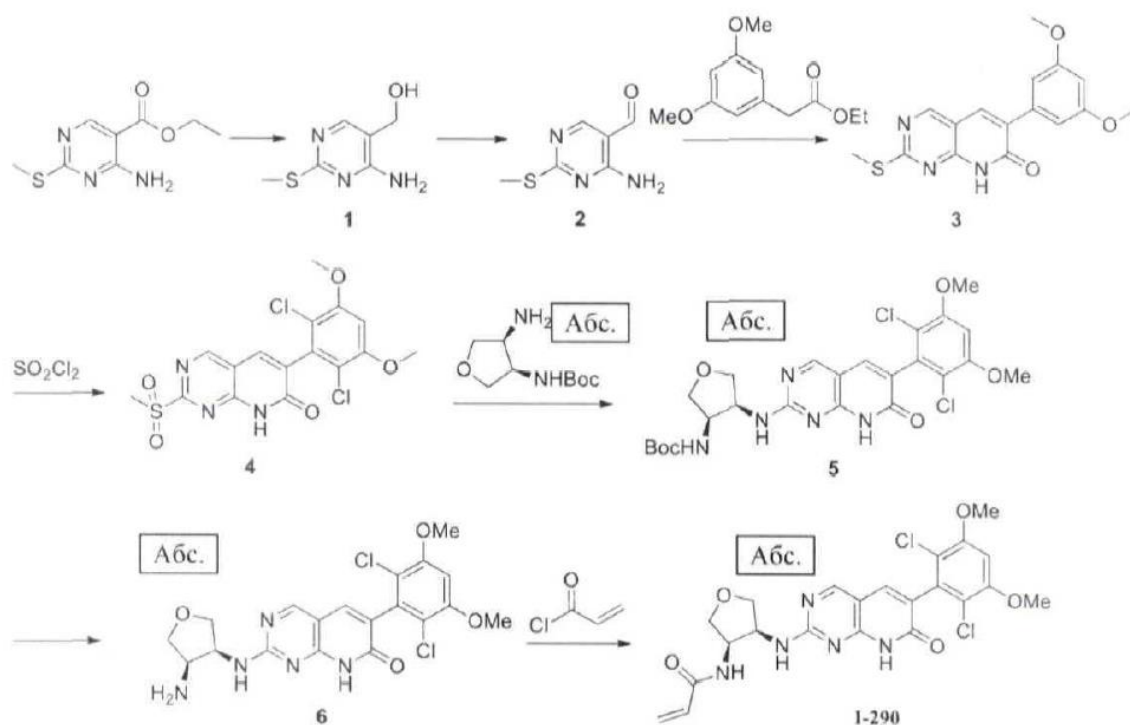
- 5 [0827] Розчин проміжної сполуки 1 з прикладу 249 (60,0 мг, 0,10 ммоль) в 10 мл ДХМ охолоджували до 0 °С і по краплям додавали діетиламінотрифторид сірки (DAST) (8 мл). Суміш перемішували при 0 °С протягом 0,5 год. Реакцію гасили нас. розчином  $\text{NaHCO}_3$ , суміш екстрагували ДХМ, сушили і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (сумішшю ДХМ:MeOH=30:1) з отриманням титульної сполуки (40 мг, 67%) РХМС: 600,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадія 2: I-288



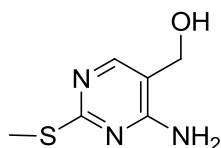
- 15 [0828] I-288 отримували з проміжної сполуки 2, як описано вище. РХМС: 554,5  $(\text{M}+\text{H})^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,28-2,41 (m, 2H), 2,65-2,79 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,74-4,90 (m, 2H), 5,64 (dd, 1H), 6,02 (dd, 2H), 6,26 (dd, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

## Приклад 251: I-290



Стадія 1: Проміжна сполука 1

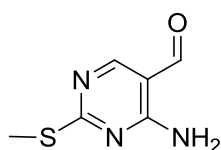
5



[0829] До розчину (9,0 г, 42 ммоль) у безводному ТГФ (50 мл) при 0 °С порціями додавали  $\text{LiAlH}_4$  (3,2 г, 84 ммоль), після чого суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. До суміші додавали  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ , а потім суміш фільтрували. Фільтрат концентрували з отриманням титульної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (7,55 г). РХМС: 172,3  $[\text{M}+1]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,38 (dd, 3H), 2,52 (s, 3H), 4,34 (q, 2H), 5,62-5,49 (m, 1H), 8,70 (s, 1H).

10

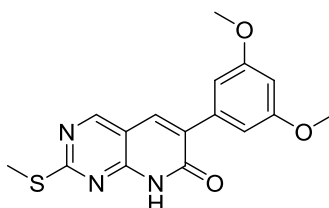
Стадія 2: Проміжна сполука 2



[0830] Суміш проміжної сполуки 1 (7,5 г, 44 ммоль) і  $\text{MnO}_2$  (55 г, 630 ммоль) в ДХМ (60 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (сумішшю ДХМ:MeOH=20:1) з отриманням титульної сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини (3,85 г, 52%). РХМС: 170,2  $[\text{M}+1]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,55 (s, 3H), 8,42 (s, 1H), 9,78 (s, 1H).

15

Стадія 3: Проміжна сполука 3

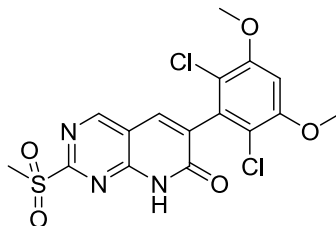


20

[0831] Суміш проміжної сполуки 2 (500 мг, 3,0 ммоль), етил-2-(3,5-диметоксифеніл)ацетату (1,0 г, 4,5 ммоль) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,3 г, 9,4 ммоль) в ДМФ (20 мл) нагрівали до 110 °С протягом ночі. Суміш розводили водою й отриману суспензію фільтрували. Осад промивали водою та сушили

з отриманням титульної сполуки (830 мг) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: 330,3 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 2,59 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 6,55 (t, 1H), 6,89 (d, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 12,55 (s, 1H).

Стадія 4: Проміжна сполука 4

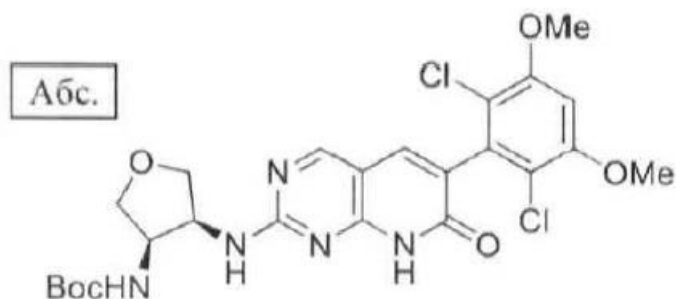


5

[0832] До розчину проміжної сполуки 3 (500 мг, 1,5 ммоль) в NMP (10 мл) при -10 °С по краплям додавали SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (620 мг, 4,6 ммоль) і отриману суміш перемішували протягом 1 год. Суміш розводили водою, осад збирали за допомогою фільтрування та сушили з отриманням титульної сполуки у вигляді білуватої твердої речовини (770 мг, 100%). РХМС: 430,3 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,45-3,35 (m, 3H), 3,95 (t, 6H), 6,68 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,48 (s, 1H).

10

Стадія 5: Проміжна сполука 5

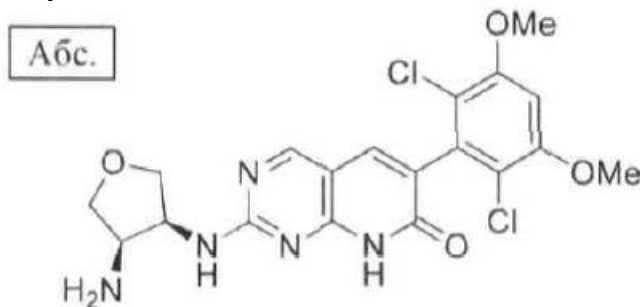


[0833] Проміжну сполуку 4 (200 мг, 0,47 ммоль), DIPEA (91 мг, 0,71 ммоль) і трет-бутил(3R,4S)-4-амінотетрагідрофуран-3-ілкарбамат із прикладу 226 (110 мг, 0,55 ммоль) вносили в NMP (10 мл) і перемішували при 85 °С протягом 3 год в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою й екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (5% сумішшю MeOH/ДХМ) з отриманням титульної сполуки у вигляді білої твердої речовини (214 мг, 85%). РХМС: 552,5 [M+1]<sup>+</sup>.

15

20

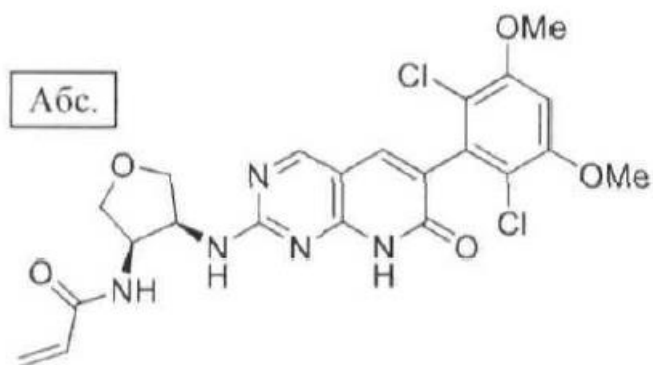
Стадія 6: Проміжна сполука 6



[0834] ТФК (4 мл) додавали до розчину проміжної сполуки 5 (214 мг) в ДХМ (8 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 год. ТФК видаляли у вакуумі, залишок розводили ДХМ (20 мл), промивали нас. розчином бікарбонату натрію, сушили і концентрували з отриманням титульної сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини (170 мг). РХМС: 452,4 [M+1]<sup>+</sup>.

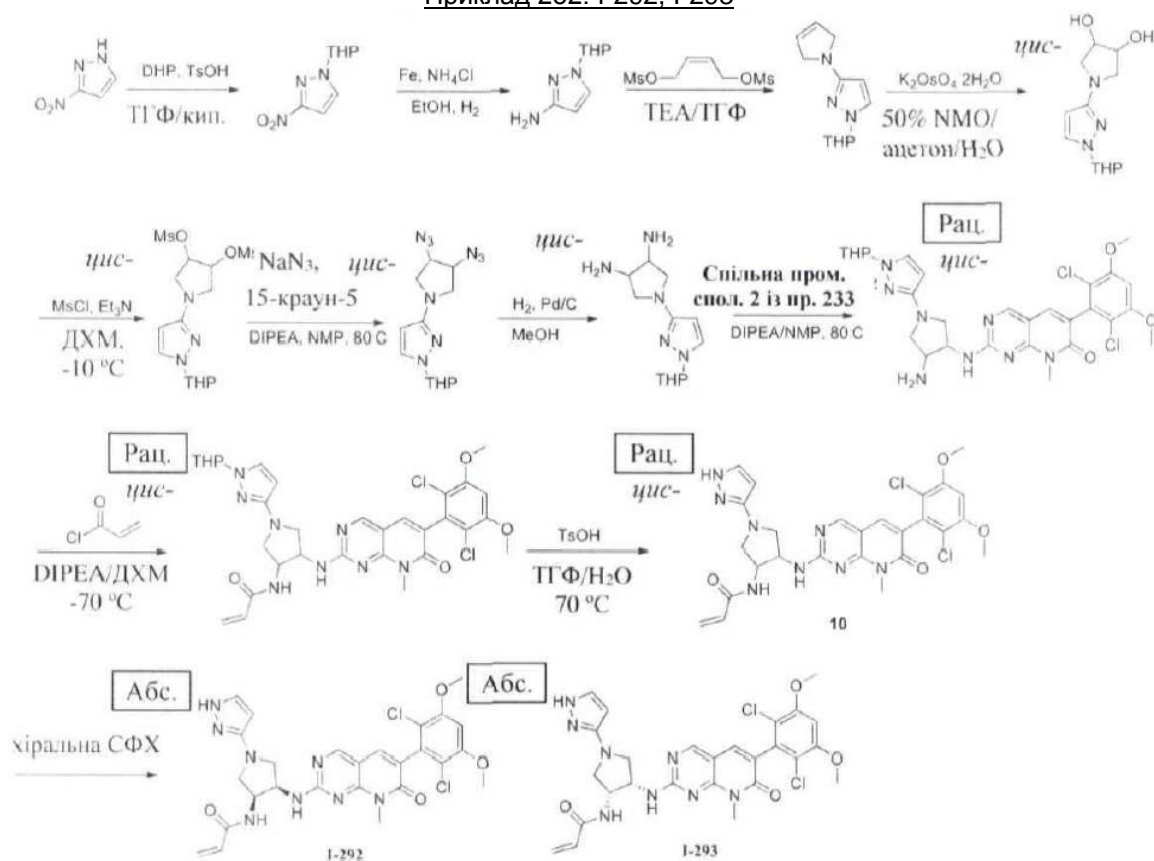
25

## Стадія 7: I-290

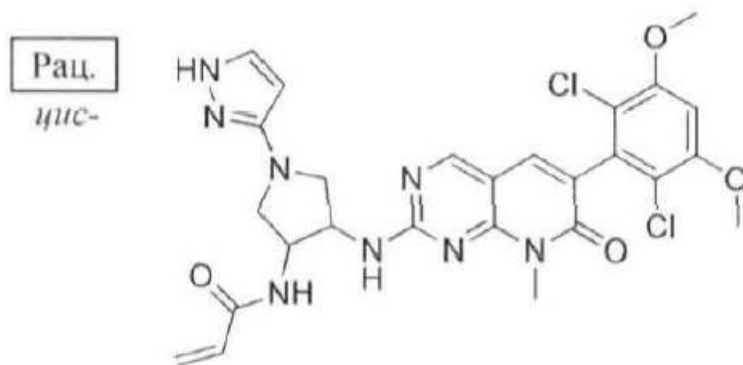


[0835] Акрилоїлування проміжної сполуки 6 проводили, як описано вище, з отриманням титульної сполуки (50 мг, 55%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: 506,4  $[M+1]^+$ .  $^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  3,72-3,92 (m, 2H), 3,98 (d, 8H), 4,83-4,96 (m, 2H), 5,46-5,54 (m, 1H), 5,71-5,81 (m, 1H), 6,07-6,16 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,85-8,77 (m, 1H).

## Приклад 252: I-292, I-293

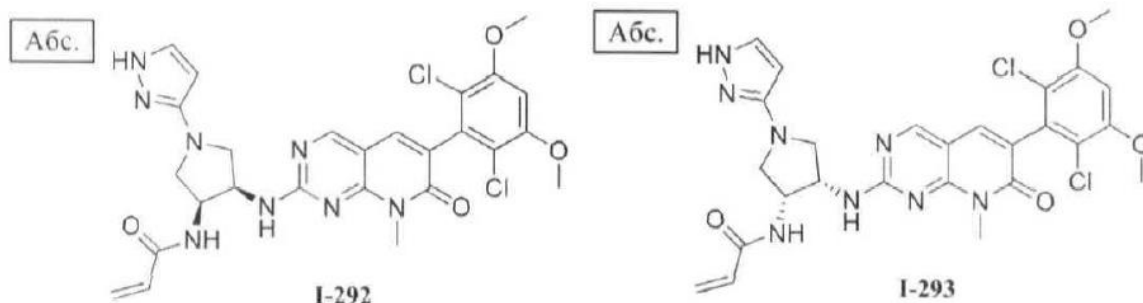


Стадії 1-10: Проміжна сполука 10



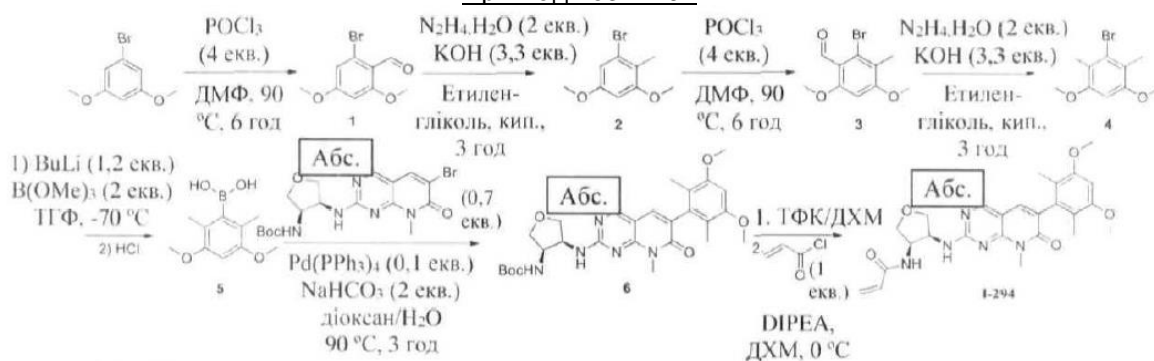
[0836] Проміжну сполуку 10 отримували згідно з вищеведеною схемою і, як описано для I-248. РХМС: 585,2  $[M+1]^+$ .  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  3,28-3,31 (m, 1H), 3,39-3,43 (m, 1H), 3,53-3,56 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,66-3,70 (m, 1H), 3,96 (s, 6H), 4,70-4,84 (m, 2H), 5,49-5,59 (m, 2H), 5,98-6,08 (m, 1H), 6,18-6,25 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 11,73 (шир, 1H).

Стадія 11: I-292, I-293

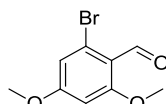


[0837] Проміжну сполуку 10 очищували за допомогою препаративної НФХ хроматографії з отриманням титульної сполуки з >98% ег (колонка ChiralCel OJ-H, 250×30 мм I.D, рухома фаза: 60%  $CO_2$  в МЕОН, 0,1%  $NH_3 \cdot H_2O$ , витрата = 50 мл/хв, 38 °C). Абсолютні конфігурації визначали за аналогією з I-94/I-95 і I-240/I-241 на основі активності щодо ферментів і клітин.

#### Приклад 253: I-294



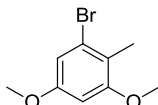
Стадія 1: Проміжна сполука 1



[0838] В атмосфері азоту в 250 мл колбі з трьома горловинами 1-бром-3,5-диметоксибензол (3,5 г) розчиняли в ДМФ й охолоджували до -20 °C. За допомогою крапельної лійки по краплям додавали  $POCl_3$  (4,8 г) при підтриманні температури реакційної суміші нижче 5 °C. Потім реакційну суміш нагрівали до 90 °C і перемішували протягом ночі. Суміш занурювали в льодяну воду, екстрагували  $EtOAc$ , промивали  $NaHCO_3$ , сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували

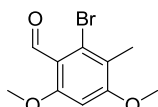
у вакуумі. Отриманий залишок (5,0 г, 0,02 моль) використовували безпосередньо на наступній стадії.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,88 (d, 6H), 6,44 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 10,32 (s, 1H).

Стадія 2: Проміжна сполука 2



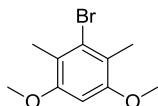
5 [0839] До розчину проміжної сполуки 2 (5,0 г, 0,021 моль) в етиленгліколі (10 мл) додавали KOH (3,5 г, 6,3 ммоль) і  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (2,1 г, 42 ммоль). Реакційну суміш гріли при температурі зворотної конденсації протягом 3 год, а потім охолоджували до кімнатної температури, розводили водою й екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали  $\text{NaHCO}_3$ , сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок використовували безпосередньо на наступній стадії.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,22 (s, 3H), 3,78 (d, 6H), 6,38 (d, 1H), 6,70 (d, 1H).

Стадія 3: Проміжна сполука 3



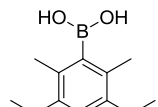
15 [0840] Синтез проміжної сполуки 3 аналогічний до способу отримання проміжної сполуки 1.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,28 (s, 3H), 3,92 (d, 6H), 6,43 (s, 1H), 10,38 (s, 1H).

Стадія 4: Проміжна сполука 4



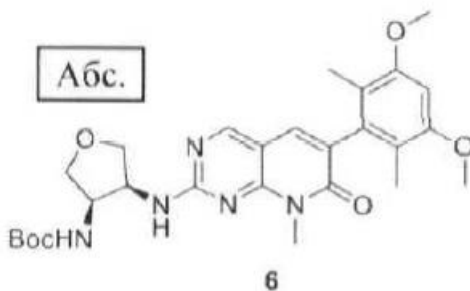
20 [0841] Синтез проміжної сполуки 4 аналогічний до способу отримання проміжної сполуки 2.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,27 (s, 6H), 3,82 (d, 6H), 6,43 (s, 1H).

Стадія 5: Проміжна сполука 5



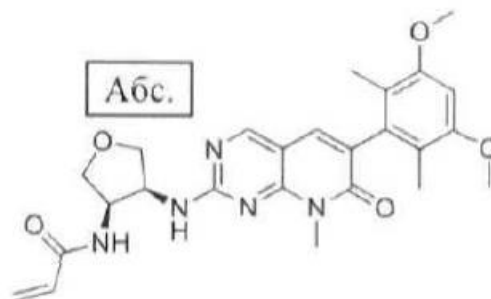
25 [0842] До розчину проміжної сполуки 4 (1,0 г, 4,1 ммоль) в ТГФ (5 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  по краплям додавали розчин н-бутиллітію (2 мл, 2,5 М розчин в гексані, 4,9 ммоль) в ТГФ (10 мл). Через 30 хв додавали триметилборат (0,9 г, 8,2 моль) і суміш охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Суміш занурювали в 10% розчин HCl й екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували з отриманням титульної сполуки у вигляді коричневої маслянистої рідини.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,07 (s, 1H), 2,27 (s, 6H), 3,82 (s, 6H), 6,43 (s, 1H).

Стадія 6: Проміжна сполука 6



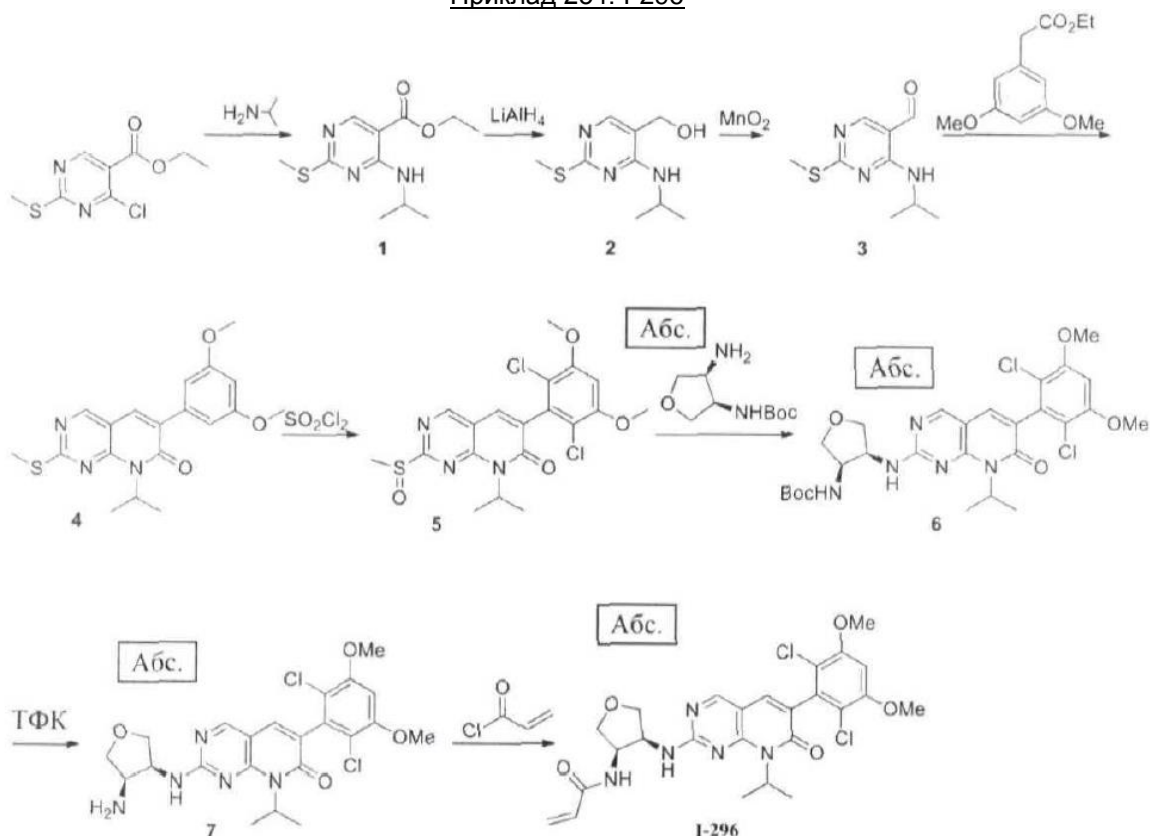
30 [0843] До розчину ((3R,4S)-4-((6-бром-8-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d] піримідин-2-іл)аміно)тетрагідрофуран-3-іл)карбамату (150 мг, 0,34 ммоль) в суміші толуол/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл/0,5 мл) додавали проміжну сполуку 5 (200 мг, 0,68 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (39 мг, 0,03 ммоль) і  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (73 мг, 0,7 ммоль). Отриману суміш перемішували при  $95^\circ\text{C}$  протягом ночі. Суміш розводили EtOAc, промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (елюючи 50% сумішшю EtOAc в гексані) з отриманням титульної сполуки (80 мг, 45%). РХМС: 526,3  $[\text{M}+1]^+$ .

## Стадія 7: I-294

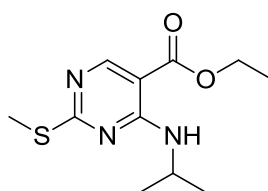


- [0844] До розчину проміжної сполуки 6 (80 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (5 мл) додавали ТФК (5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Легколеткі речовини випарювали з отриманням титильної сполуки у вигляді ТФК солі, яку розчиняли в ДХМ (10 мл). Додавали DIPEA до pH>7, суміш охолоджували до 0 °C і по краплям додавали розчин акрилоїлхлориду (14 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв, після чого суміш розподіляли між ДХМ і водою, органічну фазу відділяли, промивали сольовим розчином і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з отриманням титильної сполуки (24 мг, 34%). РХМС: 480,3 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,90 (d, 6H), 3,73 (s, 3H), 3,87 (d, 7H), 3,96 (dd, 1H), 4,18-4,24 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 5,02 (d, 1H), 5,66 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,79-6,81 (dd, 1H), 7,27 (s, 1H), 8,20 (s, 1H).

## Приклад 254: I-296



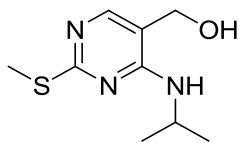
## Стадія 1: Проміжна сполука 1





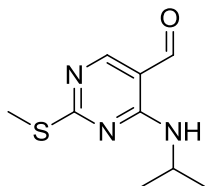
[0845] Суміш етил-4-хлор-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилату (5,0 г, 21 ммоль) і пропан-2-аміну (2,5 г, 43 ммоль) в NMP (15 мл) перемішували при 60 °С протягом ночі. Суміш розводили водою й отриману суспензію фільтрували, сушили, концентрували й очищували за допомогою колонкової хроматографії (12,5% сумішшю етилацетату в гексані) з отриманням титульної сполуки у вигляді білуватої твердої речовини (4,9 г, 98%). РХМС: 256,3 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадія 2: Проміжна сполука 2



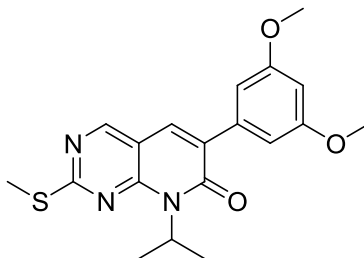
[0846] До розчину проміжної сполуки 1 (4,9 г, 19 ммоль) у безводному ТГФ (50 мл) при 0 °С порціями додавали LiAlH<sub>4</sub> (1,4 г, 39 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год, а потім по краплям додавали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували з отриманням титульної сполуки у вигляді білуватої твердої речовини (4,23 г, 100%). РХМС: 214,3 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадія 3: Проміжна сполука 3



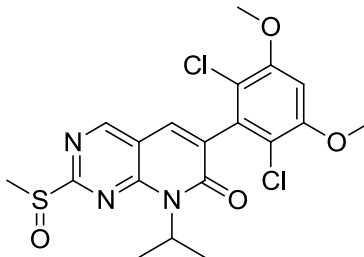
[0847] Суміш проміжної сполуки 2 (4,2 г, 19 ммоль) і MnO<sub>2</sub> (18 г, 210 ммоль) в ДХМ (50 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (сумішшю ДХМ:MeOH=20:1) з отриманням титульної сполуки у вигляді коричневої твердої речовини (3,0 г, 75%). РХМС: 212,2 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадія 4: Проміжна сполука 4



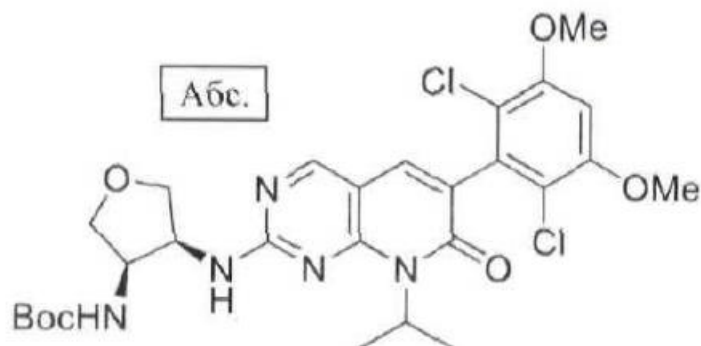
[0848] Суміш етил-2-(3,5-диметоксифеніл)ацетату (59 мг, 2,6 ммоль), KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1,7 г, 12 ммоль) і проміжної сполуки 3 (500 мг, 2,4 ммоль) в NMP (20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 год. Суміш додавали до сольового розчину, екстрагували EtOAc, сушили над (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді маслянистої рідини. РХМС: 312,4 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадія 5: Проміжна сполука 5



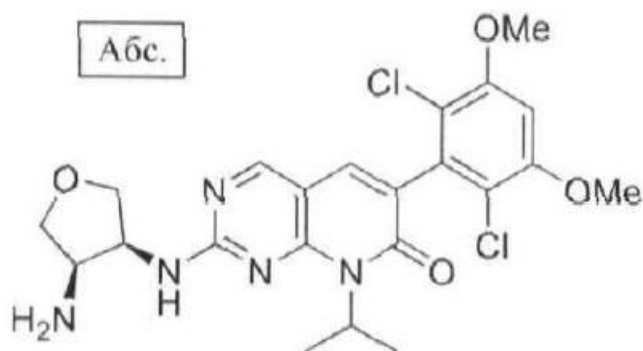
[0849] До розчину проміжної сполуки 4 (880 мг, 2,4 ммоль) в ДХМ (30 мл) при -10 °С по краплям додавали SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (640 мг, 4,7 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 1 год, після чого реакцію гасили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, сушили і концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді білуватої твердої речовини (860 мг, 79%). РХМС: 456,1 [M+1]<sup>+</sup>.

## Стадія 6: Проміжна сполука 6



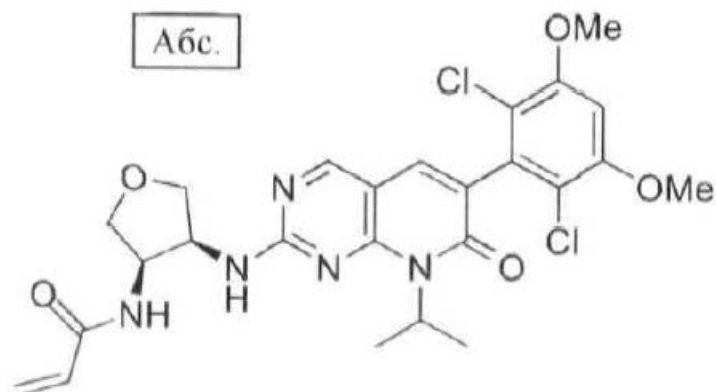
[0850] Проміжну сполуку 5 (200 мг, 0,44 ммоль), DIPEA (85 мг, 0,66 ммоль) і трет-бутил(3R,4S)-4-амінотетрагідрофуран-3-ілкарбамат із прикладу 226 (107 мг, 0,53 ммоль) об'єднували в NMP (10 мл) і перемішували при 85 °C протягом 2 год в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою й екстрагували етилацетатом, органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (1% сумішшю MeOH/ДХМ) з отриманням титульної сполуки у вигляді білої твердої речовини (190 мг, 73%). РХМС: 594,2 [M+1]<sup>+</sup>.

## Стадія 7: Проміжна сполука 7



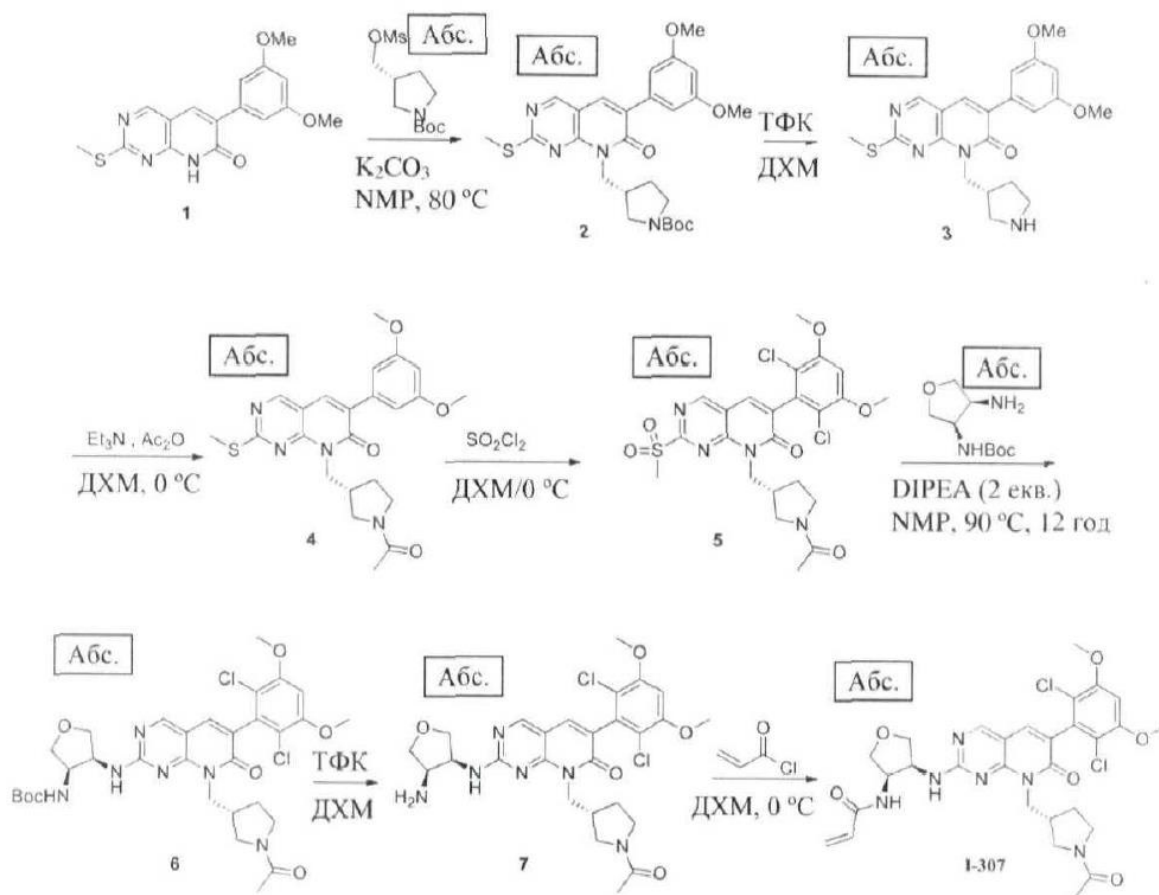
[0851] Зняття Вос-захисту з проміжної сполуки 6 проводили, як описано вище, з отриманням титульної сполуки (170 мг). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,05 (s, 3H), 3,62-3,66 (m, 1H), 3,68-3,77 (m, 2H), 3,94 (s, 6H), 4,12 (q, 3H), 4,23-4,31 (m, 1H), 4,46-4,55 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,44 (s, 1H).

## Стадія 8: I-296

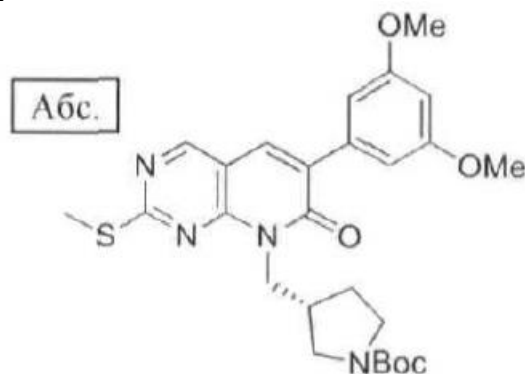


[0852] Акрилоїлування проміжної сполуки 7 проводили, як описано вище, з отриманням титульної сполуки (40 мг, 46%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: 548,3 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,61 (d, 6H), 3,86 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 4,23 (dd, 2H), 4,78-4,93 (m, 2H), 5,66 (dd, 1H), 5,74 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 6,29 (dd, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,42 (s, 1H).

## Приклад 255: I-307



## Стадія 1: Проміжна сполука 2

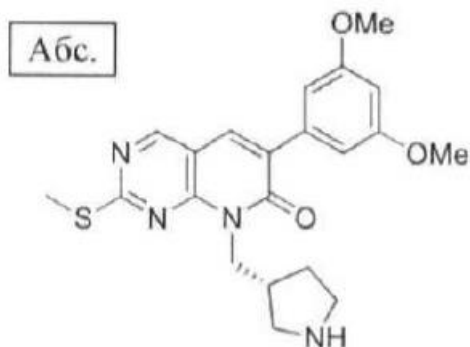


5

[0853] Суміш проміжної сполуки 1 з прикладу 251 (654 мг, 1,99 ммоль), (R)-трет-бутил-3-(((метилсульфоніл)окси)метил)піролідин-1-карбоксилату (832 мг, 2,98 ммоль) і  $K_2CO_3$  (550 мг, 3,98 ммоль) в NMP (20 мл) нагрівали до  $80\text{ }^\circ\text{C}$  протягом 3 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc і водою. Органічну фазу відділяли, промивали водою та сольовим розчином і сушили над безводним  $Na_2SO_4$ . Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (сумішшю ДХМ:MeOH=120:1) з отриманням титуюного продукту (1,0 г, 99%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: 513,3  $[M+1]^+$ .

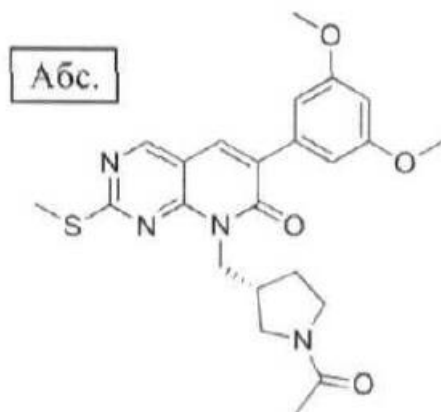
10

## Стадія 2: Проміжна сполука 3



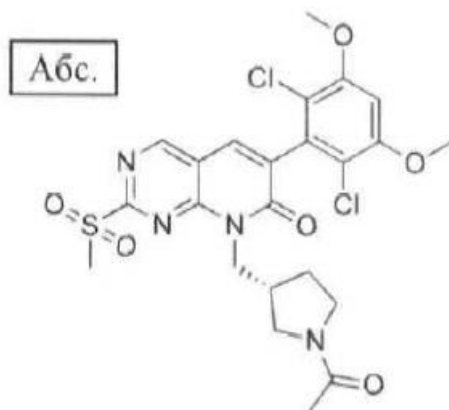
5 [0854] Суміш проміжної сполуки 2 (1,00 г, 1,95 ммоль) і ТФК (8 мл) в ДХМ (16 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. рН розчину доводили до 9, суміш розводили ДХМ, промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (сумішшю ДХМ:MeOH:NH<sub>4</sub>OH=300:10:4) з отриманням титульної сполуки (600 мг, 75%) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС: 413,3 [M+1]<sup>+</sup>.

## Стадія 3: Проміжна сполука 4



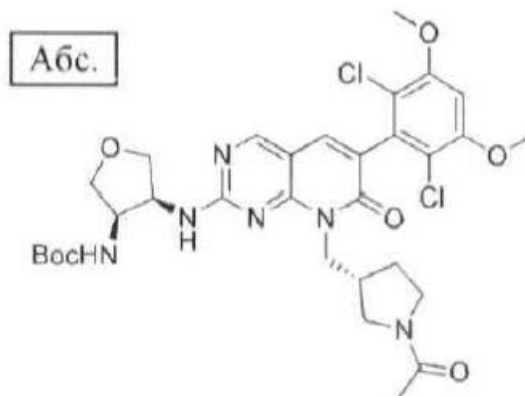
10 [0855]  $\text{Ac}_2\text{O}$  (178 мг, 1,75 ммоль) при 0 °С по краплям додавали до суміші проміжної сполуки 3 (600 мг, 1,46 ммоль) і  $\text{Et}_3\text{N}$  (220 мг, 2,18 ммоль) в ДХМ (20 мл). Суміш перемішували протягом 0,5 год, після чого суміш промивали 1 н. розчином  $\text{HCl}$ , водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували з отриманням титульної сполуки (600 мг, 91%) у вигляді жовтої маслянистої рідини. РХМС: 455,3 [M+1]<sup>+</sup>.

## Стадія 4: Проміжна сполука 5



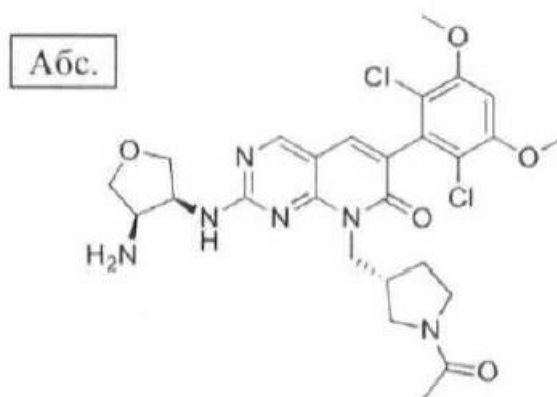
20 [0856] До розчину проміжної сполуки 4 (200 мг, 0,44 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0 °С по краплям додавали  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  (148 мг, 1,1 ммоль), а потім суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв, реакцію гасили водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , суміш промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували з отриманням титульного продукту (270 мг) у вигляді жовтої маслянистої рідини, яку використовували безпосередньо на наступній стадії. РХМС: 677,3 [M+1]<sup>+</sup>.

## Стадія 5: Проміжна сполука 6



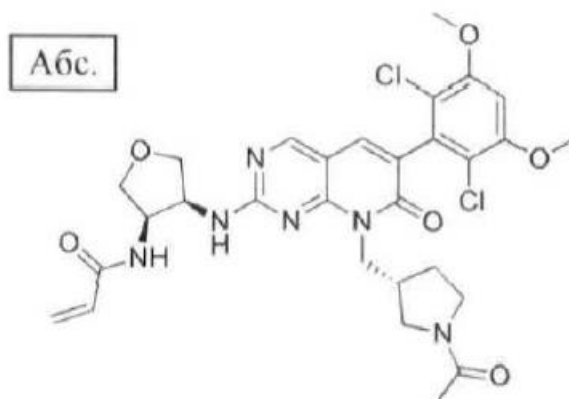
[0857] До суміші проміжної сполуки 5 (270 мг, 0,48 ммоль), трет-бутил((3R,4S)-4-амінотетрагідрофуран-3-іл)карбамату (127 мг, 0,63 ммоль) і DIPEA (186 мг, 1,44 ммоль) в NMP (10 мл) нагрівали до 80 °C протягом 3 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc і водою. Органічну фазу відділяли, промивали водою та сольовим розчином і сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (сумішшю ДХМ:MeOH=40:1) з отриманням титульного продукту (200 мг, 61%) у вигляді білої твердої речовини.

## Стадія 6: Проміжна сполука 7



[0858] Суміш проміжної сполуки 6 (100 мг, 0,15 ммоль) і ТФК (2 мл) в ДХМ (4 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 год. Реакційний розчин концентрували й отриманий залишок використовували безпосередньо на наступній стадії (приблизно 100% вихід). РХМС: 577,2 [M+1]<sup>+</sup>.

## Стадія 7: I-307



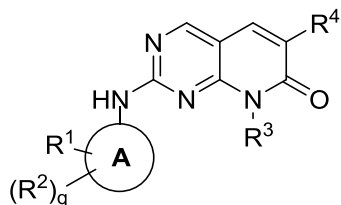
[0859] До розчину проміжної сполуки 7 і DIPEA (194 мг, 1,5 ммоль) в сухому ДХМ (20 мл) по краплям додавали розчин акрилоїлхлориду (13 мг, 0,15 ммоль) в сухому ДХМ (2 мл) на бані з льодяним сольовим розчином. Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв, після чого суміш розподіляли між ДХМ і H<sub>2</sub>O. Органічну фазу відділяли, промивали сольовим розчином і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, неочищений продукт очищували за допомогою преп. ВЕРХ з отриманням титульної

сполуки (20 мг) у вигляді білої твердої речовини. РХМС  $[M+1]^+$ : 631,2.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,86-2,06 (m, 5H), 2,94-3,00 (m, 1H), 3,32-3,33 (m, 2H), 3,39-3,98 (m, 10H), 4,13-4,24 (m, 2H), 4,47-4,64 (m, 2H), 4,80-4,85 (m, 1H), 4,94-4,97 (m, 1H), 5,54-5,60 (m, 1H), 6,08-6,16 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,63 (s, 1H).

5

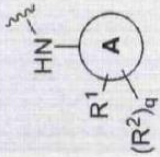
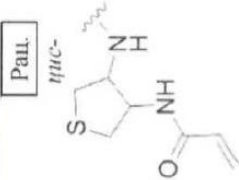

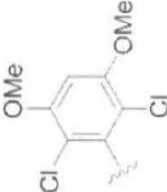
Приклад 256: Додаткові сполуки

Сполуки, що представлені нижче в таблицях 7 і 8, отримували і досліджували, як описано у вищенаведених прикладах.



10

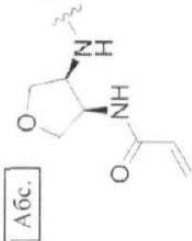


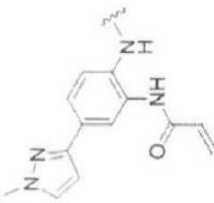

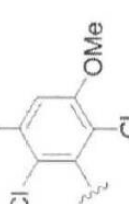
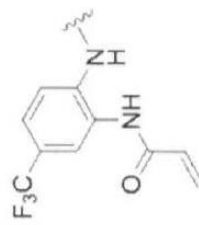

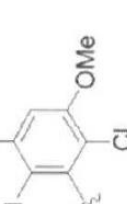
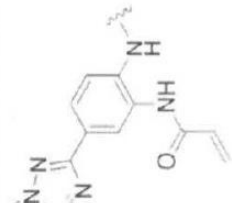

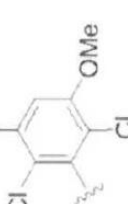
ТАБЛИЦЯ 7

ID		R³	R⁴	<sup>1</sup> H-ЯМР
I-249				РХМС: 536,5 [M+H] <sup>+</sup> , <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 2,75-2,76 (m, 2H), 3,33-3,43 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,87-4,91 (m, 2H), 5,67-5,69 (m, 1H), 6,07 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

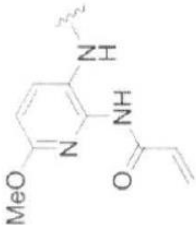

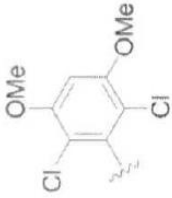
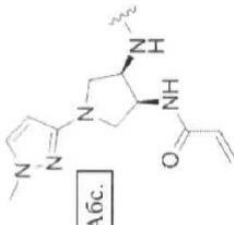

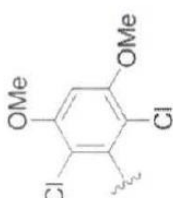
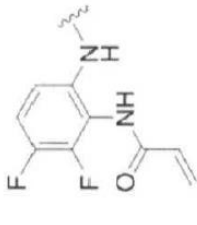

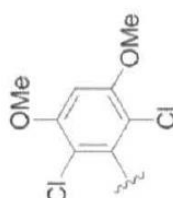
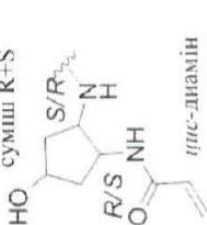

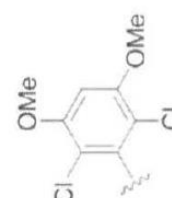
I-250				РХМС: 556,0 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 3,58-3,81 (m, 5H), 3,95 (s, 6H), 4,10-4,31 (m, 2H), 4,75-4,94 (m, 2H), 5,72 (d, 1H), 6,03 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,65 (s, 1H).
I-251				РХМС: 518,0 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 2,80 (s, 3H), 3,60-3,74 (m, 5H), 3,95 (s, 6H), 4,08 (m, 1H), 4,13 (шир. 1H), 6,87 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,62 (s, 1H).
I-254				РХМС: 486,5 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 3,71 (s, 3H), 3,74-3,86 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 4,18 (dd, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,80-4,93 (m, 2H), 5,62 (d, 1H), 6,04 (dd, 2H), 6,21-6,41 (m, 2H), 6,48 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).
I-260				РХМС: 544,5 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 3,56 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 5,77-5,80 (m, 1H), 6,26-6,30 (m, 1H), 6,47-6,51 (m, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,59-7,61 (m, 1H), 7,83-7,88 (m, 2H), 8,83 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,87 (s, 1H).



I-261				<p>PXMC: 540,5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 2,32 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 5,73-5,76 (m, 1H), 6,24-6,29 (m, 1H), 6,46-6,53 (m, 1H), 7,00-7,02 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,78 (s, 1H).</p>
I-262				<p>PXMC: 518,5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,71-1,84 (m, 3H), 1,95-2,22 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 4,57-4,68 (m, 2H), 5,49-5,51 (m, 1H), 6,08 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H).</p>
I-263				<p>PXMC: 516,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,60-1,82 (m, 3H), 1,86-1,98 (m, 1H), 2,01-2,19 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,60-3,79 (m, 1H), 3,94 (s, 6H), 4,53 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,63 (s, 1H).</p>
I-264				<p>PXMC: 606,5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 3,53 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 5,77-5,80 (m, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,50-6,57 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,79-7,84 (m, 4H), 8,13 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,87 (s, 1H).</p>

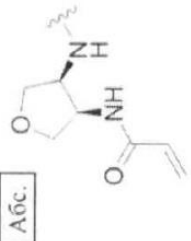
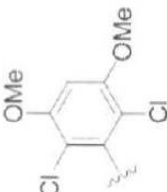
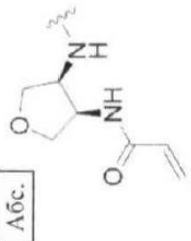
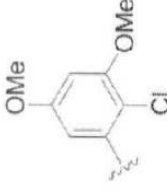
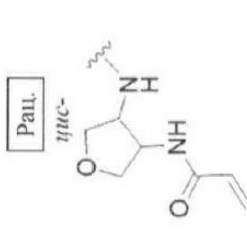
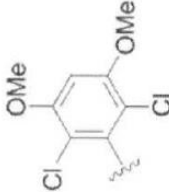
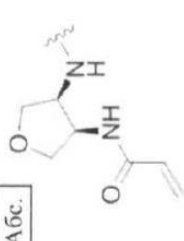
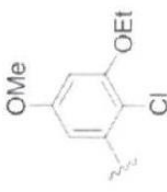
I-266				PXMC: 612,6 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,65 (s, 1H), 7,99-7,92 (m, 3H), 7,84 (s, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,20-6,08 (m, 2H), 5,60-5,53 (m, 1H), 4,96-4,91 (m, 2H), 4,28-4,19 (m, 1H), 4,14 (dd, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 4H), 1,75 (s, 6H).
I-267				PXMC: 606,5 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСO-d <sub>6</sub> ): δ 3,32 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 6,28 (d, 1H), 6,51-6,58 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,95 (s, 1H).
I-268				PXMC: 594,5 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСO-d <sub>6</sub> ): δ 8,78 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,57-6,43 (m, 2H), 5,85 (d, 1H), 3,98 (s, 6H), 3,30 (s, 3H).
I-270				PXMC: 608,5 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСO-d <sub>6</sub> ): δ 3,54 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 4,44 (s, 3H), 5,79 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,52-6,57 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,95 (s, 1H).

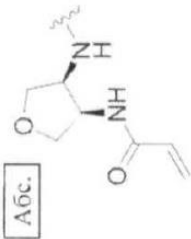
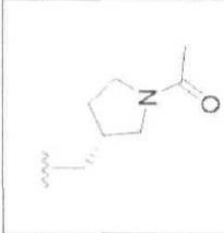
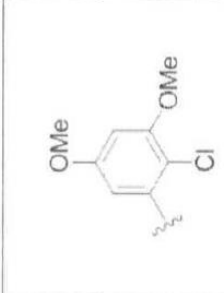
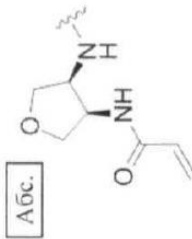
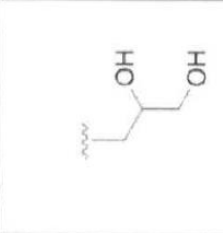
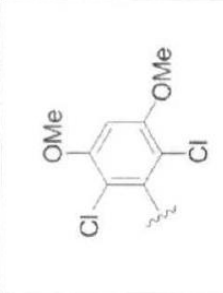
I-271				<p>PMSC: 544,5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯMP (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,68 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,36-7,30 (m, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,41-6,35 (m, 1H), 5,99 (d, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,72 (s, 3H).</p>
I-272				<p>PMSC: 566,6 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯMP (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,68-0,77 (m, 2H), 0,94-1,02 (m, 2H), 1,86-1,98 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 5,76 (d, 1H), 6,23 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,62-7,50 (m, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,53 (s, 1H).</p>
I-273				<p>PMSC: 561,5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯMP (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,10 (s, 3H), 3,46-3,63 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,83-3,91 (m, 1H), 3,95 (s, 6H), 4,01-4,12 (m, 1H), 4,76-4,91 (m, 2H), 5,64-5,72 (m, 1H), 6,02-6,13 (m, 1H), 6,25-6,37 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,46 (s, 1H).</p>
I-275				<p>PMSC: 527,5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯMP (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,79 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 5,88 (d, 1H), 6,39-6,46 (m, 1H), 6,56-6,61 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 8,31-8,38 (m, 2H), 8,47 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,83 (шир, 1H).</p>

I-277				<p>РХМС: 557,5 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,66 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 5,91 (d, 1H), 6,35-6,42 (m, 1H), 6,57-6,62 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,21 (шар, 1H), 8,52 (s, 1H).</p>
I-280				<p>РХМС: 599,5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,38-3,46 (m, 2H), 3,71-3,76 (m, 7H), 3,81-3,85 (m, 1H), 3,95 (s, 6H), 4,91-4,93 (m, 2H), 5,51 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 6,03-6,10 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,35 (шар, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,45 (s, 1H).</p>
I-282				<p>РХМС: 562,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,78 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,57-6,43 (m, 2H), 5,85 (d, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,98 (s, 3H).</p>
I-284				<p>РХМС: 534,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,76-1,86 (m, 2H), 2,40-2,52 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 4,54-4,59 (m, 1H), 4,65-4,74 (m, 2H), 5,59 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,95-6,04 (m, 1H), 6,33-6,50 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,44 (s, 1H).</p>

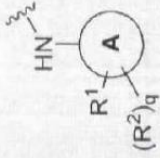
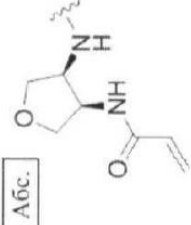
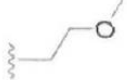
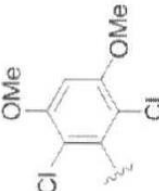
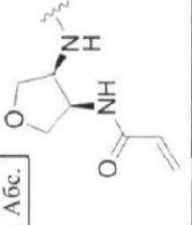

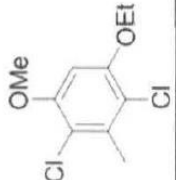
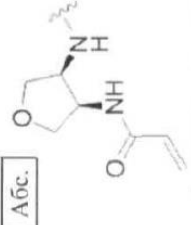

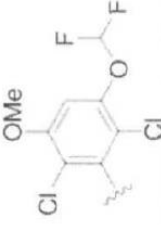


I-285				РХМС: 562,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 9,71 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,57-6,48 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,75 (dd, 1H), 3,53-3,36 (m, 1H), 3,96 (s, 6H).
I-297				РХМС: 472,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 3,76-3,80 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,94-3,95 (m, 1H), 4,07-4,14 (m, 2H), 4,81-4,82 (m, 1H), 4,91-4,96 (m, 1H), 5,41 (d, 1H), 5,67 (dd, 1H), 6,06 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,13 (шир, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,88 (шир, 1H), 13,68 (шир, 1H).
I-298				РХМС: 590,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): 1,74-1,80 (m, 1H), 1,91-2,04 (m, 1H), 2,82-2,87 (m, 1H), 3,63-3,67 (m, 1H), 3,73-3,85 (m, 4H), 3,89-3,99 (m, 7H), 4,12-4,28 (m, 2H), 4,41 (d, 2H), 4,78-4,83 (m, 2H), 5,63 (ddd, 1H), 6,00-6,10 (m, 1H), 6,23-6,29 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).
I-299				РХМС: 631,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,91 (d, 6H), 2,70-2,93 (m, 1H), 3,23-3,94 (m, 13H), 4,02 (dd, 2H), 4,21-4,36 (m, 1H), 4,44-4,64 (m, 1H), 5,42 (d, 1H), 5,98 (s, 2H), 6,77 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 8,51 (s, 1H).

I-300			PXMC: 590,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-ЯMP (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1,33-1,54 (m, 2H), 2,51-2,88 (m, 2H), 3,42-3,82 (m, 4H), 4,78-4,80 (m, 1H), 4,61-4,65 (m, 1H), 5,95-5,99 (m, 1H), 6,16-5,53-5,57 (m, 2H), 5,95-5,99 (m, 1H), 6,16-6,20 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,64 (s, 1H).
I-301			PXMC: 597,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-ЯMP (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 2,06 (t, 5H), 2,81-3,06 (m, 1H), 3,42 (dd, 3H), 3,63-3,80 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,90 (t, 4H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,18-4,28 (m, 1H), 4,30-4,47 (m, 1H), 4,58-4,75 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 5,57 (s, 1H), 6,11 (s, 2H), 6,52-6,58 (m, 1H), 6,70 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,61 (s, 1H).
I-302			PXMC: 580,5 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-ЯMP (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 3,47-3,72 (m, 3H), 3,72-3,90 (m, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,12 (d, 4H), 4,50-4,75 (m, 2H), 4,84-4,99 (m, 2H), 5,63 (d, 1H), 5,95-6,08 (m, 1H), 6,26 (d, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,53 (s, 1H).
I-306			PXMC: 500,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-ЯMP (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 1,41 (t, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,78 (d, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,02 (q, 2H), 4,31-4,14 (m, 2H), 4,94-4,79 (m, 2H), 5,64 (d, 1H), 6,04 (d, 1H), 6,23-6,13 (m, 1H), 6,27 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,46 (s, 1H).

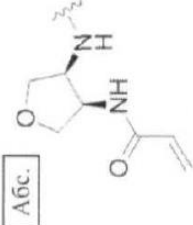

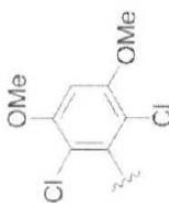
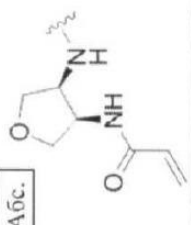
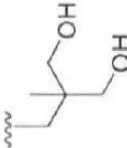
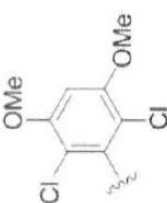
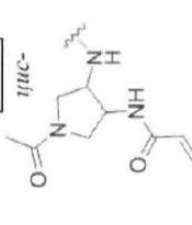
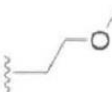
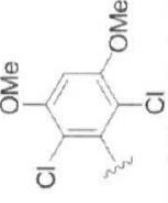
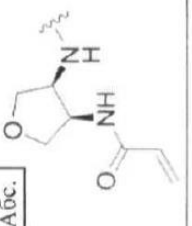

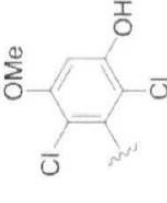
I-308				<p>PXMC: 597,3 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,88-2,07 (m, 5H), 2,94-2,96 (m, 1H), 3,32-3,33 (m, 2H), 3,42-3,91 (m, 10H), 4,13-4,24 (m, 2H), 4,46-4,63 (m, 2H), 4,85-4,89 (m, 2H), 5,57-5,60 (m, 1H), 6,09-6,13 (m, 2H), 6,54-6,55 (m, 1H), 6,70-6,71 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,62 (s, 1H).</p>
I-309				<p>PXMC: 580,5 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,47-3,72 (m, 3H), 3,72-3,90 (m, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,12 (d, 4H), 4,50-4,75 (m, 2H), 4,84-4,99 (m, 2H), 5,63 (d, 1H), 5,95-6,08 (m, 1H), 6,26 (d, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,50 (d, Hz, 1H), 8,53 (s, 1H).</p>

ТАБЛИЦЯ 8

ID		R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	<sup>1</sup> H-ЯМР
I-295	 Абс.			РХМС: 564,4 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,34 (s, 3H), 3,63 – 4,07 (m, 10H), 4,07 – 4,29 (m, 2H), 4,37 – 4,94 (m, 4H), 5,49 – 5,70 (m, 1H), 6,01 (dd, 1H), 6,15 – 6,32 (m, 1H), 6,63 (d, 3H), 7,44 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).
I-291	 Абс.			РХМС: 534,4 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,47 (td, 3H), 3,38 – 3,88 (m, 5H), 3,91 (d, 3H), 4,01 – 4,42 (m, 4H), 4,77 – 4,93 (m, 2H), 5,56 (dd, 1H), 5,96 – 6,07 (m, 1H), 6,22 (dd, 1H), 6,61 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,50 (s, 1H).
I-287	 Абс.			РХМС: 554,4 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 8,49 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,95-6,1 (m, 2H), 5,65 (d, 1H), 4,82-4,93 (m, 2H), 4,23-4,31 (m, 1H), 4,16-4,22 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,74-3,86 (m, 2H), 3,71 (s, 3H).



I-283				PXMC: 464,8 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,63 – 3,91 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 4,06 – 4,39 (m, 2H), 4,68 – 4,98 (m, 2H), 5,65 (dd, 1H), 6,03 (dd, 2H), 6,27 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,50 (s, 1H).
I-289				PXMC: 562,0 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 8,24 (шир s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,14 (шир s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,26-6,41 (m, 1H), 6,18-6,24 (m, 1H), 5,76 (d, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,39 (s, 3H).
I-303				PXMC: 550,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,60 (s, 1H), 3,67 – 3,88 (m, 2H), 3,94 (m, 8H), 4,06 – 4,28 (m, 2H), 4,49 – 4,76 (m, 2H), 5,60 (m, 1H), 5,82 – 6,11 (m, 1H), 6,11 – 6,44 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).
I-305				PXMC: 608,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 8,53 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,68 (t, 1H), 6,33 (m, 2H), 6,21-6,25 (dd, 1H), 5,9-6,1 (m, 1H), 5,60-5,65 (dd, 1H), 4,97 (шир s, 2H), 4,55-4,70 (m, 1H), 4,55-4,65 (m, 1H), 4,46-4,56 (m, 1H), 4,1-4,25 (m, 2H), 3,85-3,96 (m, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,8-3,9 (m, 4H), 3,52-3,62 (m, 1H).

I-304				<p>РХМС: 552,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,82 (шир s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,16-6,11 (m, 1H), 5,67 (dd, 1H), 5,02-4,99 (m, 1H), 4,89-4,81 (m, 3H), 4,74-4,70 (m, 2H), 4,24-4,20 (m, 2H), 3,07 (s, 7H), 3,89-3,86 (m, 1H) ppm.</p>
I-310				<p>РХМС: 608,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0,87 (m, 3H), 3,03-3,57 (m, 4H), 3,72-3,87 (m, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,07-4,54 (m, 5H), 4,90 (m, 2H), 5,50-5,71 (m, 1H), 5,84-6,43 (m, 4H), 6,63 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,56 (s, 1H).</p>
I-311				<p>РХМС: 604,8 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,48 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,01 (шир s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,37-6,27 (m, 1H), 6,19-6,08 (m, 1H), 5,70-5,63 (m, 1H), 4,85-4,55 (m, 4H), 4,20-4,03 (m, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,84-3,48 (m, 5H), 3,35 (d, 3H), 2,10 (s, 3H) ppm.</p>
I-312				<p>РХМС: 506,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,47 (s, 1H), 8,69-8,65 (m, 1H), 8,09-8,07 (m, 1H), 7,89-7,49 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,40-5,84 (m, 2H), 5,67-5,34 (m, 1H), 4,79-4,64 (m, 2H), 4,25-3,95 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,58-3,56 (m, 3H).</p>

Приклад 257: Дослідження зміни маси білків

[0861] Необроблений білок FGFR4 (отриманий в SignalChem (спосіб а в таблиці 9) або Invitrogen (спосіб b в таблиці 9) і сполуку згідно з даним винаходом (10-кратний надлишок сполуки у порівнянні з білком) інкубували протягом 60 хвилин. Після інкубації 5 мкл аліквоти зразків розводили 15 мкл 0,2% ТФК, після чого видаляли солі згідно з протоколом мікро C4 ZipTip, додавання проводили безпосередньо до мішені MALDI з використанням синапінової кислоти у вигляді десорбційної матриці (10 мг/мл в 0,1% ТФК:ацетонітрил, 50:50, (об./об.)). Центр мас FGFR4 в контрольному зразку порівнювали з центром мас FGFR4, який інкубували зі сполукою згідно з даним винаходом. Зсув центра мас обробленого FGFR4 у порівнянні з необробленим FGFR4 ділили на молекулярну масу сполуки згідно з даним винаходом. Зазначені розрахунки давали відсотковий вміст модифікованого білка після годинної інкубації. В зазначеному дослідженні підтверджували або спростовували ковалентне зв'язування мішені FGFR4 з досліджуваною сполукою (тобто визначали наявність зміни маси білка).

[0862] Наприклад, для визначення зміни маси FGFR4 з використанням I-1 необроблений FGFR4 (Invitrogen, кат.№: P3054) інкубували окремо та разом з I-1 (10-кратний надлишок I-1 у порівнянні з білком). Через 60 хвилин розводили зразки білка та проводили підготовку згідно з наведеним вище описом. Проводили порівняння центра мас білка (m/z: 42761,7; як показано на графіку А на фігурі 1) з центром мас обробленого білка (m/z: 43350,2; як показано на графіку В на фігурі 1). Зсув центра мас в 589 Да (87%) вказував на повноту модифікації FGFR4 під дією I-1. Таким чином досліджували й інші сполуки. Результати зазначених експериментів наведені в таблиці 9.

[0863] В таблицях 9, 10 і 11 показана активність окремих сполук згідно з даним винаходом в різних дослідженнях FGFR. Номера сполук, наведених в таблицях 9, 10 і 11, відповідають номерам сполук, наведеним вище.

[0864] Сполуки, що мають активність, позначену як «А» мали  $EC_{50}/IC_{50}/GI_{50} \leq 100$  нМ; сполуки, що мають активність, позначену як «В», мали значення  $EC_{50}/IC_{50}/GI_{50}$ , що складає 101-500 нМ; сполуки, що мають активність, позначену як «С», мали значення  $EC_{50}/IC_{50}/GI_{50}$ , що складає 501-999 нМ; сполуки, що мають активність, позначену як «D», мали  $EC_{50}/IC_{50}/GI_{50} \geq 1000$  нМ.

[0865] Сполуки, що мають активність, позначену як «Е», забезпечували зміну маси  $\geq 70\%$ ; сполуки, що мають активність, позначену як «F», забезпечували зміну маси, що складає 31 – 69%; сполуки, що мають активність, позначену як «G», забезпечували зміну маси  $\leq 30\%$ .

Таблиця 9

## Короткі дані зміни маси під дією досліджуваних сполук

Спол.	MC FGFR4	Спосіб
I-1	E	a
I-2	E	a
I-3	F	a
I-5	E	a
I-7	F	a
I-8	F	a
I-9	F	a
I-10	G	a
I-11	F	a
I-12	E	a
I-13	E	a
I-14	E	a
I-15	E	a
I-17	E	a
I-19	E	a
I-20	F	a
I-21	F	a
I-23	E	a
I-24	E	a
I-25	E	a
I-26	E	a

## Короткі дані зміни маси під дією досліджуваних сполук

Спол.	MC FGFR4	Спосіб
I-28	F	a
I-30	F	a
I-31	E	a
I-32	F	a
I-33	F	a
I-34	E	a
I-35	E	a
I-36	F	a
I-38	E	a
I-42	F	a
I-43	E	b
I-44	E	b
I-45	F	b
I-46	G	a
I-47	E	a
I-48	E	a
I-49	E	a
I-50	E	a
I-52	F	a
I-54	F	a
I-55	F	a
I-57	F	a
I-58	F	a
I-64	E	b
I-66	G	b
I-69	E	b
I-82	F	b
I-83	E	b
I-117	E	b
I-155	E	a
I-179	E	a
I-180	F	a
I-181	E	a
I-232	G	a
I-233	G	a
I-236	G	a
I-237	G	a
I-238	G	a
I-241	E	a

Приклад 257: Протокол дослідження Omnia для визначення активності щодо фермента FGFR 4

- 5 [0866] 10X маточний розчин FGFR4-WT (PR4380C або P3054) (отримували в Invitrogen, Carlsbad, CA), який відповідає способу а, наведеному в таблиці 10, отримували згідно з наведеним нижче описом. В якості альтернативи 10X маточний розчин FGFR4-WT (F01-11G) (SignalChem, Richmond, BC), який відповідає способу b, наведеному в таблиці 10, отримували згідно з наведеним нижче описом. 1,4X розчин АТФ (AS001A) і 5X кон'югований пептидний субстрат Tyr-Sox (KNZ3101) готували в 1X буфері для кіназної реакції, що складається з 20 mM
- 10 Tris, pH 7,5, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EGTA, 5 mM β-гліцерофосфату, 5% гліцерину (10X маточний розчин, KB002A) і 0,2 mM DTT (DS001A). 5 мкл FGFR4 відбирали за допомогою піпетки в 384-лунковий білий планшет для мікротитрування з незв'язуючою поверхнею Corning (#3574) (Corning, NY), що містить 0,5 мкл 100% ДМСО. Послідовне розведення сполук проводили на Tecan EVO100. В кожну лунку в другий раз додавали 10 мкл субстрату Tyr-Sox FGFR4 і
- 15 запускали кіназні реакції шляхом додавання 35 мкл 1,4x АТФ. Проходження реакцій

відслідковували кожну 71 секунду протягом 240 хвилин при  $\lambda_{\text{збудж}} 360/\lambda_{\text{вип}} 485$  на аналізаторі планшетів Synergy виробництва BioTek (Winooski, VT). По завершенні кожного дослідження проводили аналіз кривих процесу для кожної лунки для визначення лінійної кінетики реакції та статистичних параметрів відповідності ( $R^2$ , 95% довірчий інтервал, абсолютна сума квадратів).

- 5 Початкову швидкість (від 0 хвилин до ~60 хвилин) кожної реакції визначали за коефіцієнтом нахилу графіка залежності флуоресценції у відносних одиницях від часу (секунди), потім будували графік залежності від концентрації інгібітора для оцінки  $IC_{50}$  за залежністю  $\log[\text{інгібітор}]$  від відповіді (модель зі змінним коефіцієнтом нахилу в GraphPad Prism із програмного забезпечення GraphPad Software (San Diego, CA)).

- 10 Способи:

а) [FGFR4-WT] = 10 нМ, [АТФ] = 300 мкМ, [Y10-Sox] = 10 мкМ (АТФ  $K_{\text{Мapp}} \sim 300$  мкМ),

б) [FGFR4-WT] = 2,5 нМ, [АТФ] = 250 мкМ, [Y10-Sox] = 10 мкМ (АТФ  $K_{\text{Мapp}} \sim 250$  мкМ),  
tools.invitrogen.com/content/sfs/manuals/omnia\_kinase\_assay\_man.pdf

- 15 [0867] Результати зазначених експериментів, які виражені як  $IC_{50}$ , підтверджують здатність сполук згідно з даним винаходом інгібувати активність фермента FGFR і показані в таблиці 10.

Таблиця 10

Короткі дані дії досліджуваних сполук щодо ферментів

Спол.	FGFR4 $IC_{50}$ (нМ)	Спосіб
I-1	A	a
I-2	A	b
I-3	A	b
I-5	A	a
I-6	C	b
I-7	C	b
I-8	A	b
I-9	A	b
I-10	D	b
I-11	C	b
I-12	B	b
I-13	B	b
I-14	A	b
I-15	A	b
I-17	A	a
I-18	D	b
I-19	B	a
I-20	A	b
I-21	A	a
I-22	C	a
I-23	A	b
I-24	A	b
I-25	B	b
I-26	A	b
I-27	A	a
I-28	A	a
I-29	B	a
I-30	A	a
I-31	A	a
I-32	A	a
I-34	A	a
I-35	A	a
I-36	A	a
I-37	B	a
I-38	C	a
I-39	D	a
I-40	A	a
I-41	A	a

Короткі дані дії досліджуваних сполук щодо ферментів

Спол.	FGFR4 IC <sub>50</sub> (нМ)	Спосіб
I-42	A	a
I-43	A	a
I-44	A	a
I-45	D	a
I-46	D	a
I-47	A	a
I-48	A	a
I-49	A	a
I-50	A	a
I-51	D	a
I-52	C	a
I-53	A	a
I-54	A	a
I-55	A	a
I-56	A	a
I-57	A	a
I-58	A	a
I-59	A	a
I-60	A	a
I-61	A	a
I-62	A	a
I-63	A	a
I-64	A	a
I-65	A	a
I-66	D	a
I-67	A	a
I-68	B	a
I-69	A	a
I-70	A	a
I-73	B	a
I-74	A	a
I-75	A	a
I-76	C	a
I-77	A	a
I-78	A	a
I-79	B	a
I-80	B	a
I-81	B	a
I-82	A	a
I-83	B	a
I-84	C	a
I-85	A	a
I-86	A	a
I-87	A	a
I-88	A	a
I-89	A	a
I-90	A	a
I-91	A	a
I-92	A	a
I-93	D	a
I-94	D	a
I-95	A	a
I-96	D	a

Короткі дані дії досліджуваних сполук щодо ферментів

Спол.	FGFR4 IC <sub>50</sub> (нМ)	Спосіб
I-97	A	a
I-98	A	a
I-99	A	a
I-100	A	a
I-101	B	a
I-102	A	a
I-103	A	a
I-104	A	a
I-105	B	a
I-106	B	a
I-107	D	a
I-108	A	a
I-109	A	a
I-110	A	a
I-111	C	a
I-112	A	a
I-113	A	a
I-114	A	a
I-115	B	a
I-116	A	a
I-117	A	a
I-118	D	a
I-119	D	a
I-120	D	a
I-121	A	a
I-122	B	a
I-123	A	a
I-124	A	a
I-125	B	a
I-126	A	a
I-127	A	a
I-128	B	a
I-129	A	a
I-130	A	a
I-131	A	a
I-132	A	a
I-133	A	a
I-134	A	a
I-135	A	a
I-136	A	a
I-137	A	a
I-138	B	a
I-139	A	a
I-140	B	a
I-141	A	a
I-142	A	a
I-143	A	a
I-144	A	a
I-145	A	a
I-146	A	a
I-147	A	a
I-148	A	a
I-149	A	a

Короткі дані дії досліджуваних сполук щодо ферментів

Спол.	FGFR4 IC <sub>50</sub> (нМ)	Спосіб
I-150	A	a
I-151	A	a
I-152	A	a
I-153	A	a
I-154	B	a
I-155	A	a
I-181	A	b
I-185	D	a
I-186	A	a
I-196	A	a
I-198	A	a
I-200	A	a
I-201	A	a
I-202	A	a
I-204	A	a
I-205	B	a
I-206	A	a
I-207	D	a
I-208	C	a
I-209	D	a
I-210	A	a
I-211	A	a
I-212	A	a
I-213	A	a
I-214	A	a
I-215	A	a
I-216	A	a
I-217	A	a
I-218	D	a
I-219	B	a
I-220	D	a
I-221	D	a
I-222	D	a
I-223	A	a
I-228	B	a
I-232	A	b
I-233	A	b
I-234	B	b
I-235	B	b
I-236	B	b
I-237	B	a
I-238	A	a
I-241	A	a
I-240	D	a
I-242	A	a
I-243	A	a
I-244	A	a
I-245	A	a
I-246	B	a
I-247	B	a
I-248	A	a
I-249	A	a
I-250	A	a



Короткі дані дії досліджуваних сполук щодо ферментів

Спол.	FGFR4 IC <sub>50</sub> (нМ)	Спосіб
I-251	A	a
I-252	A	a
I-253	A	a
I-254	A	a
I-255	C	a
I-256	A	a
I-257	A	a
I-258	A	a
I-259	A	a
I-260	A	a
I-261	A	a
I-262	A	a
I-263	A	a
I-264	A	a
I-265	A	a
I-266	A	a
I-267	A	a
I-268	A	a
I-269	A	a
I-270	A	a
I-271	A	a
I-272	A	a
I-273	A	a
I-274	A	a
I-275	A	a
I-276	A	a
I-277	A	a
I-278	A	a
I-279	A	a
I-280	A	a
I-281	A	a
I-282	A	a
I-283	C	a
I-284	A	a
I-285	A	a
I-286	A	a
I-287	A	a
I-288	A	a
I-289	A	a
I-290	A	a
I-291	A	a
I-292	A	a
I-293	B	a
I-294	A	a
I-295	A	a
I-296	A	a
I-297	A	a
I-298	A	a
I-299	A	a
I-300	A	a
I-301	A	a
I-302	A	a
I-303	A	a

## Короткі дані дії досліджуваних сполук щодо ферментів

Спол.	FGFR4 IC <sub>50</sub> (нМ)	Спосіб
I-304	A	a
I-305	A	a
I-306	A	a
I-307	A	a
I-308	A	a
I-309	A	a

Приклад 258: Сигнальна система FGFR4

[0868] Підготовка клітин: Використовували клітини MDA-MB-453 (карцинома грудей) і Huh7 (печінковоклітинна карцинома). Клітини Huh7 вирощували в DMEM (Invitrogen, Carlsbad, CA), доповненої 10% ЕБС (Invitrogen) і 1% пеніциліном-стрептоміцином (P/S, Lonza, Walkersville, MD). Клітини MDA-MB-453 вирощували у повній RPMI 1640 (Invitrogen), доповненої 10% ЕБС і 1% P/S. Всі клітини підтримували та вирощували у вигляді одношарових культур при 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> в інкубаторі з вологою камерою.

[0869] У випадку доліджень MSD і ELISA спільні антитіла до FGFR4 отримували в R&D Systems (Minneapolis, MN), які використовували в розведенні 1:500. Для дослідження імуноблоттингу (вестерн-блоттинг) спільні антитіла до FGFR4 отримували в Santa Cruz (Santa Cruz, CA) і використовували в розведенні 1:1000. Антитіла до фосфо-FGFR отримували в Cell Signaling (Danvers, MA) або R&D Systems і використовували в розведенні 1:1000. Антитіла до фосфо-FGFR, отримані в Cell Signaling, використовували для імуноблоттингу, тоді як антитіла до фосфо-FGFR, отримані в R&D, використовували для досліджень MSD і ELISA. Вторинні антитіла використовували в розведенні 1:10000. Козине антимишаче антитіло IgG IRDye 800CW отримували в LiCor Biosciences (Lincoln, NE), і козиний антикролячий IgG Alexa Fluor 680 отримували в Invitrogen. Антикролячі антитіла з сульфо-міткою й антитіла до стрептавідину з сульфо-міткою отримували в Meso Scale Discovery (Gaithersburg, MD) і використовували в розведенні 1:1000 і 1:5000, відповідно.

Імуноблоттинг (вестерн-блоттинг, WB) – спосіб A (тільки для MDA-MB-453)

[0870] У випадку сигнальної системи клітин MDA-MB-453 клітини вирощували в 96-лункових планшетах з покриттям полі-D-лізину (BD Bioscience, San Jose, CA) до досягнення 90% конфлюентності, а потім інкубували в середовищі з низьким вмістом сироватки (0,1% ЕБС) протягом 16-18 годин. Потім клітини обробляли 5, 1,25, 0,31, 0,078, 0,020 або 0,005 мкМ досліджуваною сполукою в середовищі з низьким вмістом сироватки (0,1% ЕБС) протягом 1 години. Після обробки клітини промивали холодним PBS (Invitrogen) і відразу проводили лізис шляхом 3х заморожувань/розморожувань в 32 мкл холодного буфера для екстракції клітин (Invitrogen), доповненого інгібітором протеази Complete (Roche, Indianapolis, IN) й інгібіторами фосфатази PhosphoSTOP (Roche).

[0871] Концентрації білка MDA-MB-453 визначали за допомогою аналізу дослідження ВСА (Pierce, Rockford, IL). 50-100 мкг зразок кожного лізату відділяли шляхом ДСН-ПААГ з градієнтом 4-12% (Invitrogen), переносили на нітроцелюлозну мембрану (Biorad, Hercules, CA) і проводили зондування з використанням специфічних антитіл. Проводили кількісну оцінку сигналів фосфо-білка з використанням системи візуалізації інфрачервоного випромінювання Odyssey Infrared Imaging (Li-Cor Biosciences).

[0872] Для дослідження сигнальної системи фосфо-FGFR у п'ятна вводили зонди антитіл до фосфо-FGFR (Y653/Y654) і спільних антитіл до FGFR. Сигнал фосфо-FGFR нормували за спільною експресією FGFR для кожного зразка. Результати зазначені у вигляді % у порівнянні з ДМСО, використані в якості контролю. Проводили підстановку нормованих даних за допомогою програми аналізу сигмоїдальних кривих (Graph Pad Prism, версія 5) зі змінним коефіцієнтом нахилу для визначення значень EC<sub>50</sub>. Результати наведені в таблиці 11 в колонці, що має назву «EC<sub>50</sub> щодо сигнальної системи (нМ)».

Середньомаштабне дослідження (MSD) – спосіб B (для MDA-MB-453 і Huh7)

[0873] Клітини MDA-MB-453 і Huh7 вирощували в 96-лункових планшетах з покриттям-D-лізину (BD Bioscience, San Jose, CA) до досягнення 90% конфлюентності. Потім клітини інкубували в середовищі з низьким вмістом сироватки (0,1% ЕБС) протягом 16-18 годин, а потім обробляли 5, 1,67, 0,56, 0,185, 0,068, 0,021 або 0,007 мкМ досліджуваною сполукою в середовищі з низьким вмістом сироватки (0,1% ЕБС) протягом 1 години. Після обробки клітини

промивали холодним PBS (Invitrogen) і відразу проводили лізис шляхом 3X заморожування/розморожування в 32 мкл холодного буфера для екстракції клітин (Invitrogen), доповненого інгібітором протеази Complete (Roche) й інгібіторами фосфатази PhosphoSTOP (Roche).

5 [0874] У планшети MSD (Meso Scale Discovery) наносили покриття спільних антитіл до FGFR-4 протягом ночі при 4 °C. У планшет MSD додавали лізат (25 мкл) протягом ночі при 4 °C. Сигнали MSD отримували шляхом інкубації з антитілами до фосфо-FGFR (R&D Systems) й антикролячими антитілами з сульфо-міткою (Meso Scale) протягом 2 годин при кімнатній температурі. Результати зазначені у вигляді % відносно ДМСО, що використовується в якості контролю. Проводили підстановку даних з використанням програми аналізу сигмоїдальної кривої (Graph Pad Prism, версія 5) зі змінним коефіцієнтом нахилу для визначення значень EC<sub>50</sub>. Результати наведені в таблиці 11 в колонці, що має назву «EC<sub>50</sub> щодо сигнальної системи (нМ)».

#### ELISA-спосіб С (тільки для MDA-MB-453)

15 [0875] Клітини MDA-MB-453 вирощували в 96-лункових планшетах з покриттям полі-D-лізину (BD Bioscience, San Jose, CA) до досягнення 90% конфлюентності. Потім клітини інкубували в середовищі з низьким вмістом сироватки (0,1% ЕБС) протягом 16-18 годин. Потім клітини MDA-MB-453 обробляли 5, 1,67, 0,56, 0,185, 0,068, 0,021 або 0,007 мкМ досліджуваною сполукою в середовищі з низьким вмістом сироватки (0,1% ЕБС) протягом 1 години. Після обробки клітини MDA-MB-453 промивали холодним PBS (Invitrogen) і відразу проводили лізис шляхом 3X заморожування/розморожування в 32 мкл холодного буфера для екстракції клітин (Invitrogen), доповненого інгібітором протеази Complete (Roche) й інгібіторами фосфатази PhosphoSTOP (Roche).

20 [0876] У планшети Nunc-immuno (96-лункові; Sigma, St. Louis, MO) наносили покриття спільних антитіл до FGFR-4 протягом ночі при 4 °C. У планшет додавали лізат (25 мкл) протягом 2 годин при кімнатній температурі. В лунки додавали детектуючі антитіла до фосфо-FGFR (100 мкл) протягом 2 годин при кімнатній температурі, потім козині антикролячі антитіла HRP (100 мкл) протягом 45 хвилин. Результати зазначені у вигляді % відносно ДМСО, що використовується в якості контролю. Проводили підстановку даних з використанням програми аналізу сигмоїдальної кривої (Graph Pad Prism, версія 5) зі змінним коефіцієнтом нахилу для визначення значень EC<sub>50</sub>.

25 [0877] Результати зазначених експериментів підтверджують здатність сполук згідно з даним винаходом інгібувати сигнальну систему клітин, в якій задіяне фосфорилювання FGFR4. Результати наведені в таблиці 11 в колонці, що має назву «EC<sub>50</sub> щодо сигнальної системи (нМ)». Результати для клітин MDA-MB-453 наведені під заголовком «pFGFR4 (MDA)», результати для клітин Huh7 наведені під заголовком «pFGFR4 (Huh)».

#### Приклад 259: Проліферація клітин

35 [0878] Клітини MDA-MB-453 і Huh7 розміщували у відповідному поживному середовищі, доповненому 5% ЕБС і 1% P/S в 96-лункові планшети для тканинних культур (Corning), зазначену в таблиці 11. У випадку клітин MDA-MB-453 і Huh7 початкова щільність становила 5000 клітин на лунку. Клітини залишали для осадження на 4 год, а потім обробляли 5, 1,25, 0,31, 0,078, 0,020 або 0,005 мкМ досліджуваною сполукою протягом: 96 годин у випадку MDA-MB-453 і 120 годин у випадку клітин Huh7. Життєздатність клітин визначали шляхом CellTiter Glo (Promega, Madison, WI), результати переводили в кількість клітин з використанням стандартної кривої. Значення пригнічення росту (GI<sub>50</sub>) визначали з використанням Graph Pad Prism.

45 [0879] Результати зазначених експериментів, які підтверджують здатність сполук пригнічувати ріст клітин у FGFR-залежних клітинних лініях, наведені в таблиці 11, в колонках, що мають назву «GI<sub>50</sub> щодо проліферації клітин (нМ)». Результати для клітин MDA-MB-453 наведені під назвою «MDA», а результати для клітин Huh7 наведені під назвою «Huh».

#### Приклад 260: Дослідження зв'язування мішені

50 [0880] Для оцінки рівня вільного білка FGFR4 використовували біотинільований ковалентний зонд. Згідно з описом способу В, наведеного у прикладі 235, клітини MDA-MB-453 обробляли досліджуваною сполукою, промивали і проводили лізис. Кожен лізат (25 мкл) додавали в 96-лунковий планшет, потім додавали 2 мкМ біотинільованого ковалентного зонда (I-127). Реакційні суміші інкубували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Суміш зразків і зонда переносили у планшет MSD з покриттям FGFR4 протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отримували сигнал MSD з використанням антитіл до стрептавідину з сульфо-міткою (Meso Scale) протягом 1 години при кімнатній температурі. Результати зазначені як % відносно ДМСО, що використовуються в якості контролю. Проводили підстановку даних з використанням

програми аналізу сигмоїдальної кривої (Graph Pad Prism, версія 5) зі змінним коефіцієнтом нахилу для визначення значень  $EC_{50}$ .

[0881] Результати зазначених експериментів підтверджують здатність сполук згідно з даним винаходом ковалентно модифікувати FGFR4 в клітинах MDA-MB-453 згідно з результатами оцінки кількості вільного білка FGFR4. Якщо сполука повністю (100%) ковалентно модифікує FGFR4, то в результаті має бути відсутній вільний FGFR4, доступний для ковалентної модифікації з використанням біотинільованого зонду та подальшого зв'язування з стрептавідином і детектування. Результати наведені в таблиці 11 в колонці, що має назву « $EC_{50}$  щодо зв'язування FGFR4 (нМ)».

Таблиця 11

Короткі дані дії досліджуваних сполук щодо клітин

Сполука	$EC_{50}$ щодо сигнальної системи (нМ)		$GI_{50}$ щодо проліферації клітин (нМ)		$EC_{50}$ щодо зв'язування FGFR4 (нМ)	Спосіб визначення $EC_{50}$ щодо сигнальної системи
	pFGFR4 (MDA)	pFGFR4 (Huh)	MDA	HUH		pFGFR4 (MDA)
I-1	A	A	A	B	A	B
I-2	A		A	B		A
I-3	A		A	A	A	C
I-5	B	B	C	D	B	B
I-6	B	B	A	B		B
I-7	C					B
I-8	A	B	A	B	B	B
I-9	A	B	A	C	A	B
I-10	D					B
I-11	D					B
I-12	A		B		B	B
I-13	B	B	B	D	B	B
I-14	B					B
I-15	A		A		B	B
I-17	A		B		B	B
I-18	D					B
I-19	B	B	B	C	C	B
I-20	A		A		B	B
I-21	A	A	B	C	B	B
I-22	D					B
I-23	A		A			B
I-24	A		A			B
I-25	A	B	A	C	B	B
I-26	A	A	A	A	A	B
I-28	A					B
I-30	B					B
I-31	B		B			B
I-32	A		C			B
I-33	B	D		D		B
I-34	A		C			B
I-35	B		B	C	B	B
I-36	B	B		D		B
I-38	D					B
I-40	D					B
I-41	B	B		D		B
I-42	B	A		D		B
I-43	C	D		B		B
I-44	A	A	B	D	B	B
I-45	D					B
I-46	D					B

## Короткі дані дії досліджуваних сполук щодо клітин

Сполука	EC <sub>50</sub> щодо сигнальної системи (нМ)		GI <sub>50</sub> щодо проліферації клітин (нМ)		EC <sub>50</sub> щодо зв'язування FGFR4 (нМ)	Спосіб визначення EC <sub>50</sub> щодо сигнальної системи
	pFGFR4 (MDA)	pFGFR4 (Huh)	MDA	HUH		pFGFR4 (MDA)
I-47	B	C		D		B
I-48	B	B	C	D		B
I-49	C					B
I-50	B	B		D		B
I-52	D					B
I-54	B					B
I-55	A		B	B	B	B
I-56	A					B
I-57	A					B
I-58	B					B
I-59	B	B	C	D	B	B
I-60	B					B
I-61	B	B	B	C	B	B
I-62	A					B
I-63	B	A	B	B	B	B
I-64	B	B	B	D		B
I-65	B					B
I-66	D					B
I-67	A		C			B
I-68	B	C	D	D		B
I-69	A	B	B	C		B
I-70	B					B
I-73	B					B
I-74	A					B
I-75	A		B			B
I-76	C	D		D		B
I-77	A		B			B
I-78	B		B			B
I-79	B	C				B
I-80	B	D		D		B
I-81	C	D		D		B
I-82	A		A			B
I-83	B	B	C	D		B
I-84	B					B
I-85	A		A	B		B
I-86	A		A			B
I-87	A	A	A	B		B
I-88	B	B	C	D		B
I-89	B					B
I-90	B		B			B
I-91	A		A			B
I-92	B		B			B
I-93	D					B
I-94	D					B
I-95	B	B	B	C	B	B
I-96	D					B
I-97	B	B	B	D		B
I-98	A	A	B	D		B
I-99	B	B	B	D		B

Короткі дані дії досліджуваних сполук щодо клітин

Сполука	EC <sub>50</sub> щодо сигнальної системи (нМ)		GI <sub>50</sub> щодо проліферації клітин (нМ)		EC <sub>50</sub> щодо зв'язування FGFR4 (нМ)	Спосіб визначення EC <sub>50</sub> щодо сигнальної системи
	pFGFR4 (MDA)	pFGFR4 (Huh)	MDA	HUH		pFGFR4 (MDA)
I-100	A	A	B	C		B
I-101	B					B
I-102	B	A		D		B
I-103	A		A	B		B
I-104	A	A	A	B		B
I-105	B	B		C		B
I-106	B	B		D		B
I-107	C	D		D		B
I-108	A		B			B
I-109	A		A			B
I-110	A	A	B	C		B
I-111	C	D		D		B
I-112	B					B
I-113	B	B		C		B
I-114	B	B	B	B	B	B
I-115	B	B		D		B
I-116	A	A	A	B		B
I-117	A	A		B		B
I-118	D					B
I-119	D					B
I-120	D					B
I-121	A	A	B	C		B
I-122	B					B
I-123	A					B
I-124	A	A	A	B		B
I-125	C	D		D		B
I-126	A	A	A	B	A	B
I-127	B	B		D		B
I-128	D					B
I-129	B					B
I-130	A					B
I-131	A	A	A	B		B
I-132	B	B		D		B
I-133	A	A	A	B		B
I-134	A		A		A	B
I-135	A		A			B
I-136	A		A			B
I-137	B	B		C		B
I-138	B	B		D		B
I-139	B	B		C		B
I-140	B	B		C		B
I-141	A					B
I-142	B					B
I-143	B	B				B
I-144	A					B
I-145	A					B
I-146	B	B		D		B
I-147	A					B
I-148	A					B

Таблиця 11

Короткі дані дії досліджуваних сполук щодо клітин

Сполука	EC <sub>50</sub> щодо сигнальної системи (нМ)		GI <sub>50</sub> щодо проліферації клітин (нМ)		EC <sub>50</sub> щодо зв'язування FGFR4 (нМ)	Спосіб визначення EC <sub>50</sub> щодо сигнальної системи
	pFGFR4 (MDA)	pFGFR4 (Huh)	MDA	HUH		pFGFR4 (MDA)
I-149	A			A		B
I-150	A					B
I-151	C	D		D		B
I-152	A					B
I-153	A	A		B		B
I-154	B	D		D		B
I-155	B	D				B
I-179	A		B	B		A
I-180	A					C
I-181	A					B
I-185	B	D		D		B
I-186	A	A		A		B
I-198		A		B		
I-200		B				
I-201		B		C		
I-204		A				
I-205		B				
I-206		A		A		
I-207		D				
I-208		D				
I-209		D				
I-210		A		B		
I-211		A		A		
I-212		A		A		
I-213		A		A		
I-214		B		B		
I-215		A		B		
I-216		B		B		
I-217		A		A		
I-218		D				
I-219		C				
I-220		D				
I-221		D				
I-223		A		B		
I-228		B		B		
I-232	A					A
I-233	A					A
I-234	B		D		D	A
I-235	C					B
I-236	B				D	B
I-237	B					B
I-238	A	A		A		B
I-241	A	A	A	A	A	B
I-240		D		D		
I-242		A		A		
I-243		A				
I-244		A				
I-245		A				
I-246		B				

Короткі дані дії досліджуваних сполук щодо клітин

Сполука	EC <sub>50</sub> щодо сигнальної системи (нМ)		GI <sub>50</sub> щодо проліферації клітин (нМ)		EC <sub>50</sub> щодо зв'язування FGFR4 (нМ)	Спосіб визначення EC <sub>50</sub> щодо сигнальної системи
	pFGFR4 (MDA)	pFGFR4 (Huh)	MDA	HUH		pFGFR4 (MDA)
I-247		A				
I-248		A		A		
I-249		A				
I-250		A				
I-251		A				
I-252		A				
I-253		A				
I-254		A		B		
I-255		C				
I-256		A				
I-257		A		B		
I-258		A				
I-259		A		B		
I-260		A				
I-261		A				
I-262		A	B	B		
I-263		A				
I-264		A				
I-265		A				
I-266		B				
I-267		A				
I-268		A				
I-269		A	A	B		
I-270		A	A	B		
I-271		A				
I-272		A	A	B		
I-273		A		C		
I-274		A				
I-275		A	A	B		
I-276		A	A	B		
I-277		A	B	D		
I-278		A				
I-279		A	A	A		
I-280		A	A	A		
I-281		A	B	A		
I-282		B				
I-283		B				
I-284		B				
I-285		A	A	A		
I-286		A				
I-287		A				
I-288		A				
I-289		A	A	C		
I-290		A		A		
I-291		A		A		
I-292		A		A		
I-293		B				
I-294		A		B		
I-295		A		A		



Короткі дані дії досліджуваних сполук щодо клітин

Сполука	EC <sub>50</sub> щодо сигнальної системи (нМ)		GI <sub>50</sub> щодо проліферації клітин (нМ)		EC <sub>50</sub> щодо зв'язування FGFR4 (нМ)	Спосіб визначення EC <sub>50</sub> щодо сигнальної системи
	pFGFR4 (MDA)	pFGFR4 (Huh)	MDA	HUH		pFGFR4 (MDA)
I-296		A				
I-297		B				
I-298		A		A		
I-299		A		B		
I-300		A				
I-301		A		A		
I-302		A		B		
I-303		A		B		
I-304		A				
I-305		A				
I-306		A				
I-307		A		B		
I-308		A		B		
I-309		A		B		

Приклад 261: Експеримент з періодом вимивання

[0882] Клітини MDA-MB-453 розташовували у відповідному поживному середовищі, доповненому 10% ЕБС і 1% P/S до досягнення 90% конфлюентності в 12- або 96-лункові планшети для тканинних культур. Клітини залишали осаджуватися на 4 год, а потім витримували в середовищі з низьким вмістом сироватки (0,1% ЕБС) протягом ночі.

[0883] На наступний ранок видалили середовище і клітини обробляли 1000-2000 нМ досліджуваною сполукою в середовищі з низьким вмістом сироватки протягом 1 години. Клітини промивали для видалення досліджуваної сполуки (3X) з використанням PBS (Invitrogen). В одній групі клітин негайно проводили лізис, як зазначено вище, і відмічали як момент часу 0 годин. Клітини, що залишилися, інкубували разом із відповідним повним поживним середовищем (10-20% FBS) протягом 1, 2, 4, 8, 16 (у визначених випадках) і 24 годин. Для всіх моментів часу проводили контрольні дослідження з ДМСО (0,5%).

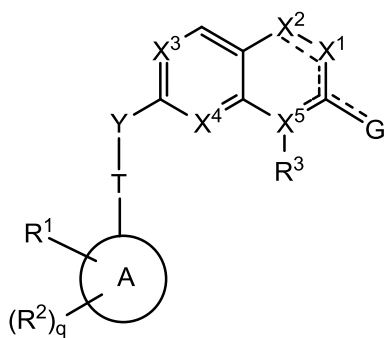
[0884] Типові дані наведені на фігурах 2 і 3. Дані, наведені на фігурі 2, підтверджують, що типова сполука I-69 забезпечує довготривале інгібування аутофосфорилування FGFR4, що визначали шляхом детектування фосфорильованого FGFR4 (pFGFR4) після промивання клітин. Графік, наведений на фігурі 2, підтверджує, що інгібування pFGFR4 відповідає швидкості повторного синтезу FGFR4 в досліджуваних клітинах (T<sub>1/2</sub> ~ 4-8 годин). В даних, наведених на фігурі 3, показане порівняння терміну дії сполуки, що забезпечує ковалентну модифікацію (необоротну), I-1, і відповідного аналога, що забезпечує нековалентну модифікацію (оборотну), I-234. I-1, ковалентно модифікуюче FGFR4, мала довгострокову дію, що відповідала швидкості повторного синтезу FGFR4 в клітинах, тоді як I-234 не чинила довгострокової дії після вимивання.

[0885] Незважаючи на те, що в даному описі описаний ряд варіантів реалізації даного винаходу, варто розуміти, що типові приклади можна змінювати для забезпечення інших варіантів реалізації, в яких застосовують сполуки і способи згідно з даним винаходом. Таким чином, варто розуміти, що об'єм даного винаходу визначений прикладеною формулою винаходу, але не конкретними варіантами реалізації, наведеними в якості прикладів.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

(57)

1. Сполука формули I:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де

$X^1$  являє собою  $-NR^4$  або  $-CR^4$ ;

$X^2$  являє собою N,  $-CR^5R^5$  або  $-CR^5$ ;

5  $X^3$  являє собою N або  $CR^6$ ;

$X^4$  являє собою N або  $CR^7$ ;

$X^5$  являє собою N або C; де щонайменше один із  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  або  $X^5$  являє собою N;

G являє собою O, OR або  $N(R)(R)$ ;

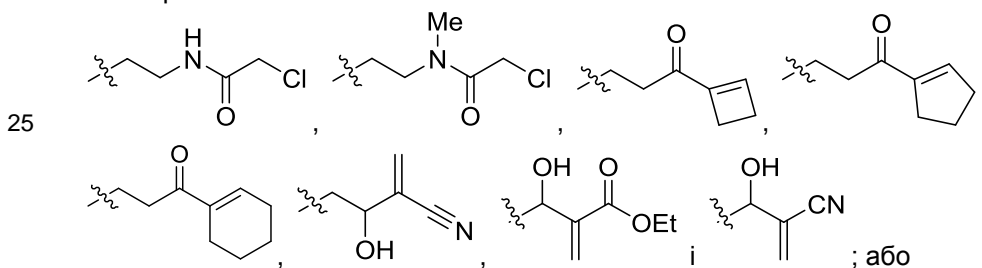
10 кільце A вибрано з 3-8-членного насиченого або частково ненасиченого карбоциклічного кільця, 5-6-членного моноциклічного гетероарильного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, або 4-7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки;

15 кожний з R незалежно являє собою водень або можливо заміщену групу, вибрану з  $C_{1-6}$  аліфатичної групи, 3-8-членного насиченого або частково ненасиченого карбоциклічного кільця, 4-7-членного гетероциклічного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, або 5-6-членного моноциклічного гетероарильного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки; або

20 дві групи R в одного атома азоту разом із атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить 0-2 додаткових гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки;

$R^1$  являє собою активну групу  $-L-Y$ ; де  $R^1$  приєднаний до атома, суміжного з атомом, приєднаним до T, де:

$R^1$  вибраний з



30 L являє собою бівалентний  $C_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, де L містить щонайменше один подвійний зв'язок, і одна або дві метиленових ланки в L можливо та незалежно замінені на  $-NRC(O)-$ ,  $-C(O)NR-$ ,  $-N(R)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$ , циклопропілен,  $-O-$ ,  $-N(R)-$  або  $-C(O)-$ ; або

35 L являє собою бівалентний  $C_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, де L містить щонайменше один алкілідений подвійний зв'язок, і щонайменше одна метиленова ланка в L замінена на  $-C(O)-$ ,  $-NRC(O)-$ ,  $-C(O)NR-$ ,  $-N(R)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-OC(O)-$  або  $-C(O)O-$ , і одна додаткова метиленова ланка в L замінена на циклопропілен,  $-O-$ ,  $-N(R)-$  або  $-C(O)-$ ; або

40 L являє собою бівалентний  $C_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, де одна метиленова ланка в L замінена на циклопропілен, і одна додаткова метиленова ланка в L замінена на  $-C(O)-$ ,  $-NRC(O)-$ ,  $-C(O)NR-$ ,  $-N(R)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-OC(O)-$  або  $-C(O)O-$ ; або

L являє собою бівалентний  $C_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, де L містить щонайменше один потрійний зв'язок, і одна або дві метиленових ланки в L можливо та незалежно замінені на  $-C(O)-$ ,  $-NRC(O)-$ ,  $-C(O)NR-$ ,  $-N(R)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-OC(O)-$  або  $-C(O)O-$ ; і

група Y в R<sup>1</sup> являє собою водень, C<sub>1-6</sub>аліфатичну групу, можливо заміщену оксо, галогеном, NO<sub>2</sub> або CN, або 3-10-членне моноциклічне або біциклічне, насичене, частково ненасичене або арильне кільце, що містить 0-3 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, і де зазначене кільце заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>; або

5 L являє собою ковалентний зв'язок, -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -C(O)-, CH<sub>2</sub>NH-, NHCH<sub>2</sub>-, -NHC(O)-, NHC(O)CH<sub>2</sub>OC(O)-, CH<sub>2</sub>NHC(O)-, NHSO<sub>2</sub>-, NHSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- або SO<sub>2</sub>NH-, і група Y в R<sup>1</sup> вибрана з:

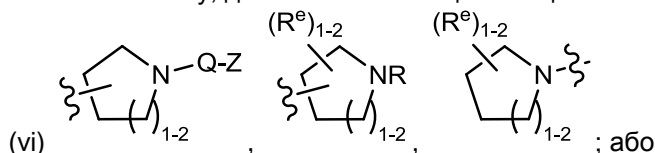
(i) C<sub>1-6</sub>алкілу, заміщеного оксо, галогеном, NO<sub>2</sub> або CN; або

(ii) C<sub>2-6</sub>алкенілу, заміщеного оксо, галогеном, NO<sub>2</sub> або CN; або

(iii) C<sub>2-6</sub>алкінілу, можливо заміщеного оксо, галогеном, NO<sub>2</sub> або CN; або

10 (iv) насиченого 3-4-членного гетероциклічного кільця, що містить 1 гетероатом, вибраний з кисню або азоту, де зазначене кільце заміщене 1-2 групами R<sup>e</sup>; або

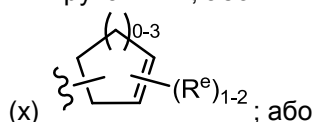
(v) насиченого 5-6-членного гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатоми, вибрані з кисню або азоту, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>; або



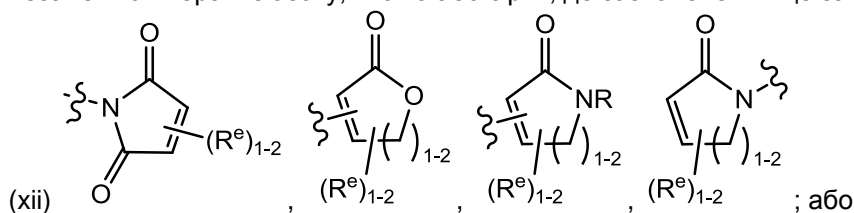
15 (vii) насиченого 3-6-членного карбоциклічного кільця, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>; або

(viii) частково ненасиченого 3-6-членного моноциклічного кільця, що містить 0-3 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>; або

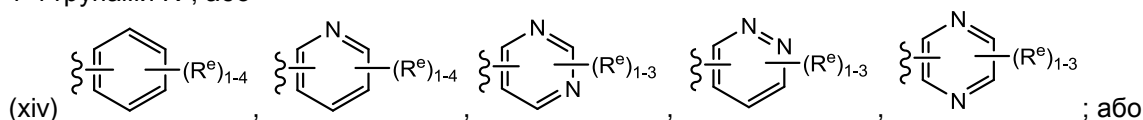
20 (ix) частково ненасиченого 3-6-членного карбоциклічного кільця, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>; або



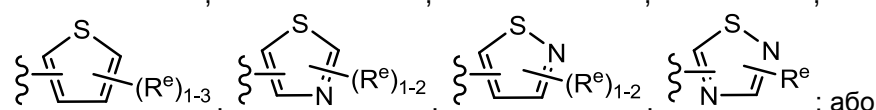
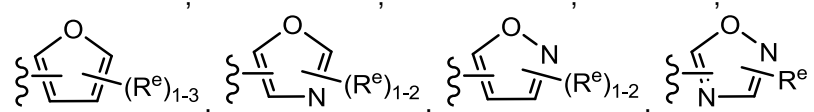
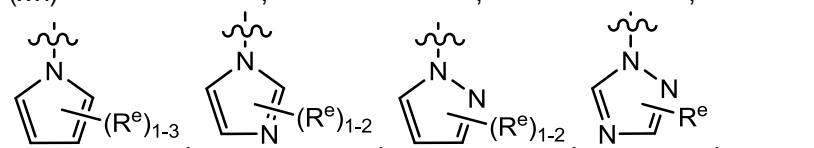
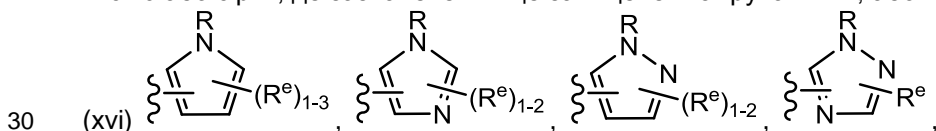
(xi) частково ненасиченого 4-6-членного гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>; або



25 (xiii) 6-членного ароматичного кільця, що містить 0-2 атоми азоту, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>; або



(xv) 5-членного гетероарильного кільця, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-3 групами R<sup>e</sup>; або



(xvii) 8-10-членного біциклічного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця, що містить 0-3 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $R^e$ ; або

5 L являє собою ковалентний зв'язок,  $-C(O)-$ ,  $-N(R)C(O)-$  або бівалентний  $C_{1-8}$  насичений або ненасичений, лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг; і група Y з  $R^1$  вибрана з:

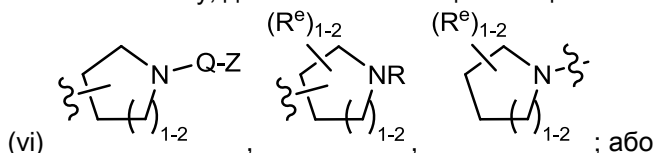
(i)  $C_{1-6}$ алкілу, заміщеного оксо, галогеном,  $NO_2$  або CN; або

(ii)  $C_{2-6}$ алкенілу, заміщеного оксо, галогеном,  $NO_2$  або CN; або

(iii)  $C_{2-6}$ алкінілу, можливо заміщеного оксо, галогеном,  $NO_2$  або CN; або

10 (iv) насиченого 3-4-членного гетероциклічного кільця, що містить 1 гетероатом, вибраний з кисню або азоту, де зазначене кільце заміщене 1-2 групами  $R^e$ ; або

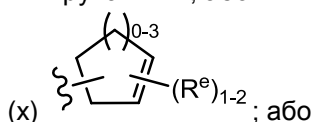
(v) насиченого 5-6-членного гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатоми, вибрані з кисню або азоту, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $R^e$ ; або



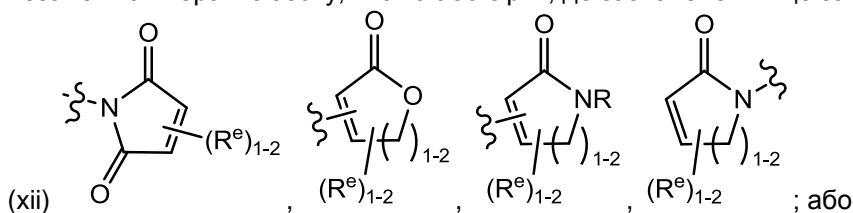
15 (vii) насиченого 3-6-членного карбоциклічного кільця, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $R^e$ ; або

(viii) частково ненасиченого 3-6-членного моноциклічного кільця, що містить 0-3 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $R^e$ ; або

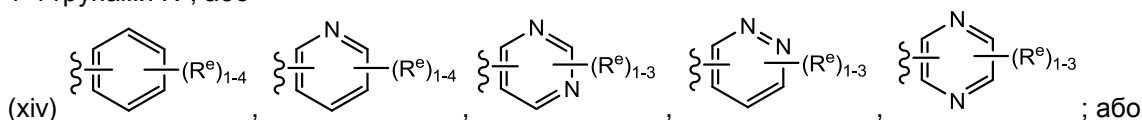
20 (ix) частково ненасиченого 3-6-членного карбоциклічного кільця, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $R^e$ ; або



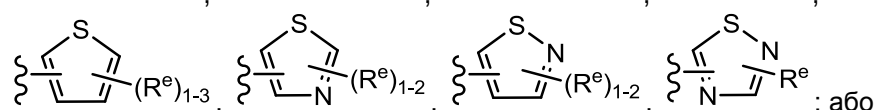
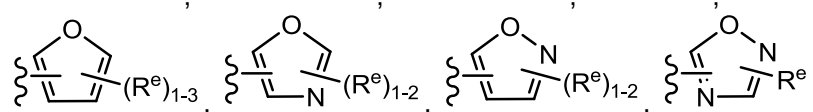
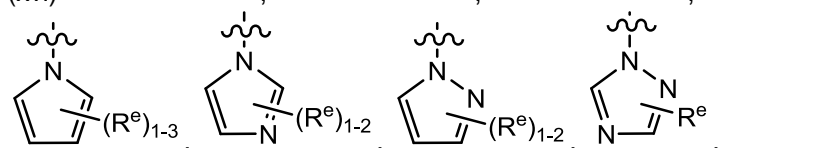
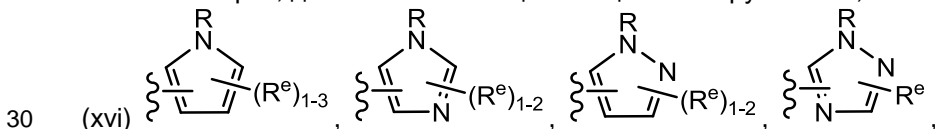
(xi) частково ненасиченого 4-6-членного гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $R^e$ ; або



25 (xiii) 6-членного ароматичного кільця, що містить 0-2 атоми азоту, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $R^e$ ; або



(xv) 5-членного гетероарильного кільця, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-3 групами  $R^e$ ; або



- (хvii) 8-10-членного біциклічного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця, що містить 0-3 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $R^e$ ;
- кожний з  $R^e$  незалежно вибраний з -Q-Z, оксо,  $NO_2$ , галогену, CN,  $C_{1-6}$ аліфатичної групи, можливо заміщеної оксо, галогеном,  $NO_2$  або CN, або придатної відхідної групи, вибраної з алкокси, сульфонілокси, можливо заміщеного алкілсульфонілокси, можливо заміщеного алкенілсульфонілокси, можливо заміщеного арилсульфонілокси, ацилу або діазонію, де
- Q являє собою бівалентний  $C_{1-6}$  насичений або ненасичений, лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, де одна або дві метиленових ланки в Q можливо та незалежно замінені на -N(R)-, -S-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)SO<sub>2</sub>- або -SO<sub>2</sub>N(R)-; і
- кожний Z незалежно являє собою водень або  $C_{1-6}$ аліфатичну групу, можливо заміщену оксо, галогеном,  $NO_2$  або CN;
- кожний з  $R^2$  незалежно являє собою -R, галоген, -галогеналкіл, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub> або -N(R)<sub>2</sub>;
- $R^3$  являє собою водень,  $C_{2-6}$ алкеніл, -W-Cy або  $C_{1-6}$ алкіл, де  $C_{1-6}$ алкіл можливо заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену, -CN, оксо, -OR' або -C(O)O( $C_{1-6}$ алкілу);
- W відсутній або являє собою бівалентний  $C_{1-3}$ алкіленовий ланцюг;
- кожний R' незалежно являє собою водень або  $C_{1-6}$ алкіл;
- Sy являє собою феніл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл або 3-7-членне моноциклічне насичене, частково ненасичене або гетероарильне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, де Sy можливо заміщений 1-3  $R^x$ ;
- кожний  $R^x$  незалежно являє собою H, -CN, оксо, -NH<sub>2</sub>,  $C_{1-6}$ алкіл, галоген, -OR', -N(R')<sub>2</sub>, -NHC(O)( $C_{1-6}$ алкіл), -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -C(O)O( $C_{1-6}$ алкіл), -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>( $C_{1-6}$ алкіл) або -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>;
- або  $R^3$  відсутній, якщо це заборонено валентністю;
- $R^4$  являє собою можливо заміщену групу, вибрану з  $C_{1-6}$ аліфатичної групи, фенілу, 3-8-членного насиченого або частково ненасиченого карбоциклічного кільця, яке можливо є містковим, або 7-10-членного біциклічного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця, яке можливо є містковим;
- кожний з  $R^5$  і  $R^5$  незалежно являє собою -R;
- Y являє собою O або NR<sup>a</sup>;
- R<sup>a</sup> являє собою водень;
- T являє собою ковалентний зв'язок або бівалентний лінійний або розгалужений, насичений або ненасичений  $C_{1-6}$ вуглеводневий ланцюг;
- q дорівнює 0-2; і
- кожний з  $R^6$  і  $R^7$  незалежно являє собою -R, де
- замісник для можливо заміщеного атома вуглецю можливо заміщеної групи незалежно вибраний з:
- (i) галогену; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>R°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OR°; -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>R°; -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)OR°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>CH(OR°)<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>SR°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>Ph, які можливо заміщені R°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph, який можливо заміщений R°; -CH=CHPh, який можливо заміщений R°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-піридилу, який можливо заміщений R°; -NO<sub>2</sub>; -CN; -N<sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N(R°)<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N(R°)C(O)R°; N(R°)C(S)R°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N(R°)C(O)NR°<sub>2</sub>; -N(R°)C(S)NR°<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N(R°)C(O)OR°; -N(R°)N(R°)C(O)R°; -N(R°)N(R°)C(O)NR°<sub>2</sub>; -N(R°)N(R°)C(O)OR°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)R°; -C(S)R°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)OR°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)SR°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)OSiR°<sub>3</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OC(O)R°; -OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>SR°; -SC(S)SR°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>SC(O)R°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)NR°<sub>2</sub>; -C(S)NR°<sub>2</sub>; -C(S)SR°; -SC(S)SR°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OC(O)NR°<sub>2</sub>; -C(O)N(OR°)R°; -C(O)C(O)R°; -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R°; -C(NOR°)R°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>SSR°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>S(O)<sub>2</sub>R°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>S(O)<sub>2</sub>OR°; (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OS(O)<sub>2</sub>R°; -S(O)<sub>2</sub>NR°<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>S(O)R°; -N(R°)S(O)<sub>2</sub>NR°<sub>2</sub>; -N(R°)S(O)<sub>2</sub>R°; N(OR°)R°; -C(NH)NR°<sub>2</sub>; -P(O)<sub>2</sub>R°; -P(O)R°<sub>2</sub>; -OP(O)R°<sub>2</sub>; -OP(O)(OR°)<sub>2</sub>; -SiR°<sub>3</sub>; -(C<sub>1-4</sub> лінійний або розгалужений алкілен)O-N(R°)<sub>2</sub>; або -(C<sub>1-4</sub> лінійний або розгалужений алкілен)C(O)O-N(R°)<sub>2</sub>;
- кожний R° незалежно являє собою водень,  $C_{1-6}$ аліфатичну групу, -CH<sub>2</sub>Ph, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph, -CH<sub>2</sub>-(5-6-членне гетероарильне кільце) або 5-6-членне насичене, частково ненасичене або арильне кільце, яке містить 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, або два незалежних R° спільно з проміжним(и) атомом(ами) утворюють 3-12-членне насичене, частково ненасичене або арильне моно- або біциклічне кільце, яке містить 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки;
- де кожний R° (або кільце, утворене двома незалежними R° спільно з проміжними атомами), може незалежно бути заміщений
- (a) галогеном, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>R°-(галогенR°), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>OR°, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>CH(OR°)<sub>2</sub>, -O(галогенR°), -CN, -N<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)R°, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)OR°, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>SR°, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>SH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NH<sub>2</sub>,

$-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^*$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}_2^*$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $\text{SiR}_3^*$ ,  $-\text{OSiR}_3^*$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^*$ ,  $(\text{C}_{1-4}$  лінійний або розгалужений алкілен) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^*$ , або  $-\text{SSR}^*$ ;

кожний  $\text{R}^*$  є незаміщеним або, при наявності попереднього терміна "галоген-", заміщений тільки одним або більше галогенами та незалежно вибраний з  $\text{C}_{1-4}$  аліфатичної групи,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$  або 5-6-членного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця, яке містить 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки; або

(b)  $=\text{O}$  або  $=\text{S}$ ; або

(ii)  $=\text{O}$ ,  $=\text{S}$ ,  $=\text{NNR}_2^*$ ,  $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ ,  $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^*$ ,  $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^*$ ,  $=\text{NR}^*$ ,  $=\text{NOR}^*$ ,  $-\text{O}(\text{C}(\text{R}_2^*))_{2-3}\text{O}-$  або  $-\text{S}(\text{C}(\text{R}_2^*))_{2-3}\text{S}$ ; або замісник для можливо заміщених сусідніх атомів вуглецю можливо заміщеної групи незалежно вибраний з  $-\text{O}(\text{CR}_2^*)_{2-3}\text{O}-$ ;

де кожний  $\text{R}^*$  незалежно вибраний з водню,  $\text{C}_{1-6}$  аліфатичної групи або незаміщеного 5-6-членного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця, яке містить 0-4 гетероатоми незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки;

де замісники в аліфатичній групі  $\text{R}^*$  незалежно вибрані з галогену,  $-\text{R}^*$ ,  $-(\text{галогенR}^*)$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^*$ ,  $-\text{O}(\text{галогенR}^*)$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^*$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^*$ ,  $-\text{NR}_2^*$  або  $-\text{NO}_2$ ;

кожний  $\text{R}^*$  є незаміщеним або, при наявності попереднього терміна "галоген-", заміщений тільки одним або більше галогенами та незалежно являє собою  $\text{C}_{1-4}$  аліфатичну групу,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$  або 5-6-членне насичене, частково ненасичене або арильне кільце, яке містить 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки; і

замісник для можливо заміщеного атома вуглецю можливо заміщеної групи незалежно вибраний з  $-\text{R}^\dagger$ ,  $\text{NR}_2^\dagger$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2^\dagger$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_2^\dagger$ ,  $\text{C}(\text{NH})\text{NR}_2^\dagger$  або  $\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ ;

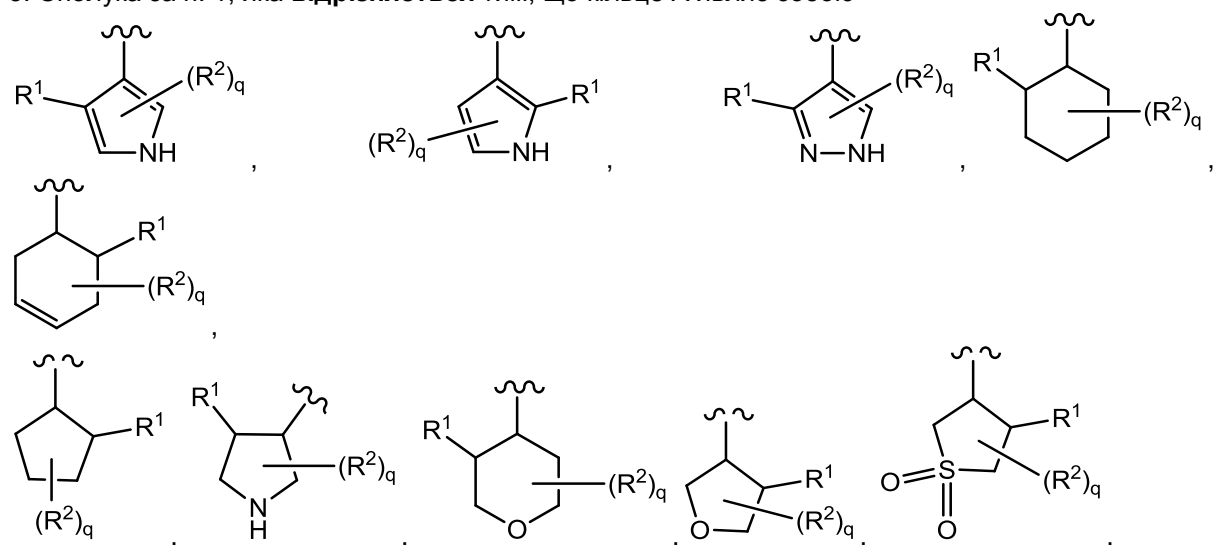
де кожний з  $\text{R}^\dagger$  незалежно являє собою водень,  $\text{C}_{1-6}$  аліфатичну групу, незаміщений  $-\text{OPh}$  або незаміщене 5-6-членне насичене, частково ненасичене або арильне кільце, яке містить 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки; або два незалежних  $\text{R}^\dagger$  спільно з проміжним(и) атомом(ами) утворюють незаміщене 3-12-членне насичене, частково ненасичене або арильне моно- або біциклічне кільце, яке містить 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки;

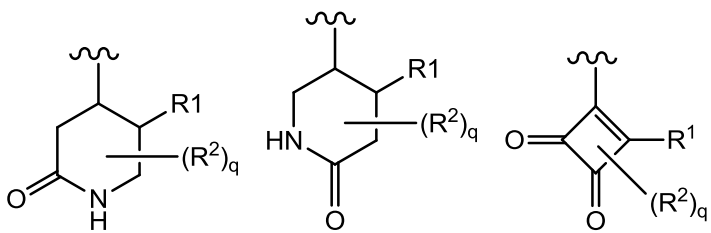
де замісники для аліфатичної групи  $\text{R}^\dagger$  незалежно вибрані з  $-\text{R}^*$ ,  $-(\text{галогенR}^*)$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^*$ ,  $-\text{O}(\text{галогенR}^*)$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^*$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^*$ ,  $-\text{NR}_2^*$  або  $-\text{NO}_2$ ; і

кожний  $\text{R}^*$  є незаміщеним або, при наявності попереднього терміна "галоген-", заміщений тільки одним або більше галогенами та незалежно являє собою  $\text{C}_{1-4}$  аліфатичну групу,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$  або 5-6-членне насичене, частково ненасичене або арильне кільце, яке містить 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки.

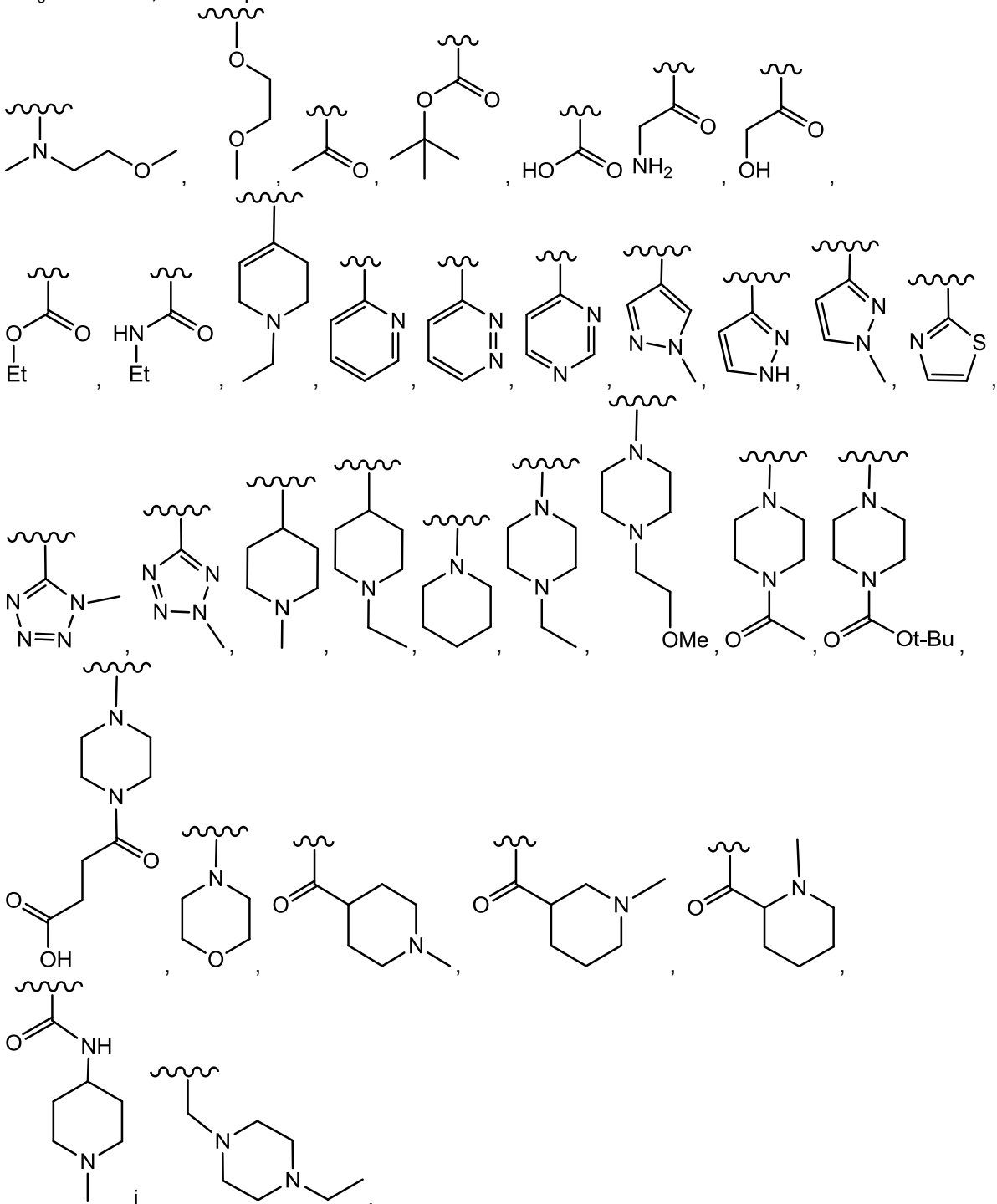
2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що кільце А являє собою циклогексил, циклогексеніл, цикlopентил, циклобутил, циклопропіл, піридин, піримідин, піразин, піридазин, пірол, піразол, піперидин, піперидинон, піролідин, тетрагідропіран, тетрагідрофуран, тетрагідротіофендіоксид або циклобутендіон.

3. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що кільце А являє собою

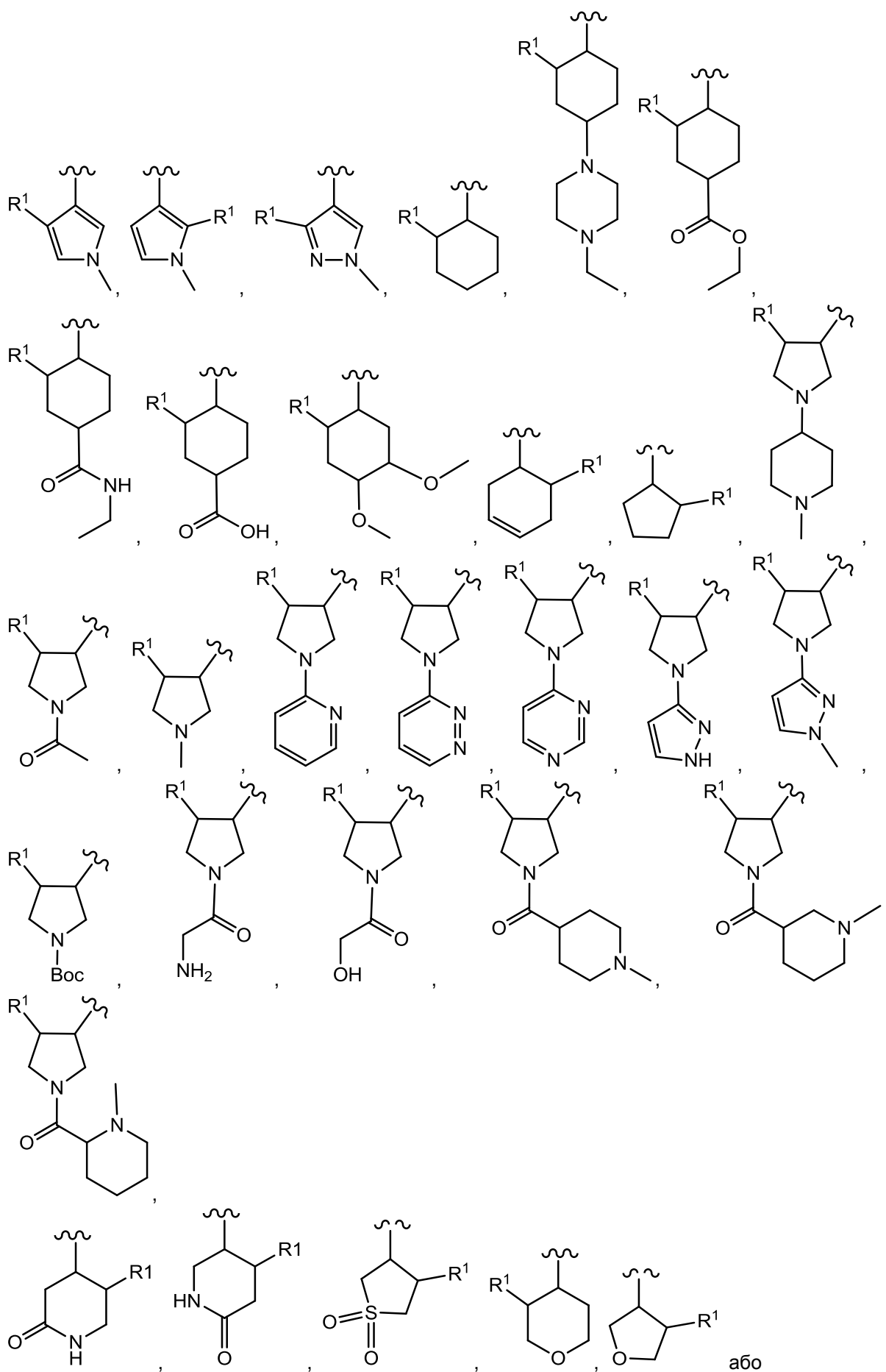




4. Сполука за п. 3, яка **відрізняється** тим, що кожний з  $R^2$  незалежно являє собою галоген, -галогеналкіл, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub> або -N(R)<sub>2</sub>.
5. Сполука за п. 3, яка **відрізняється** тим, що кожний з  $R^2$  незалежно являє собою -CH<sub>3</sub>, -Cl, -F, -CF<sub>3</sub> або -OMe; або вибраний з



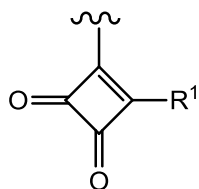
6. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що кільце А вибране з



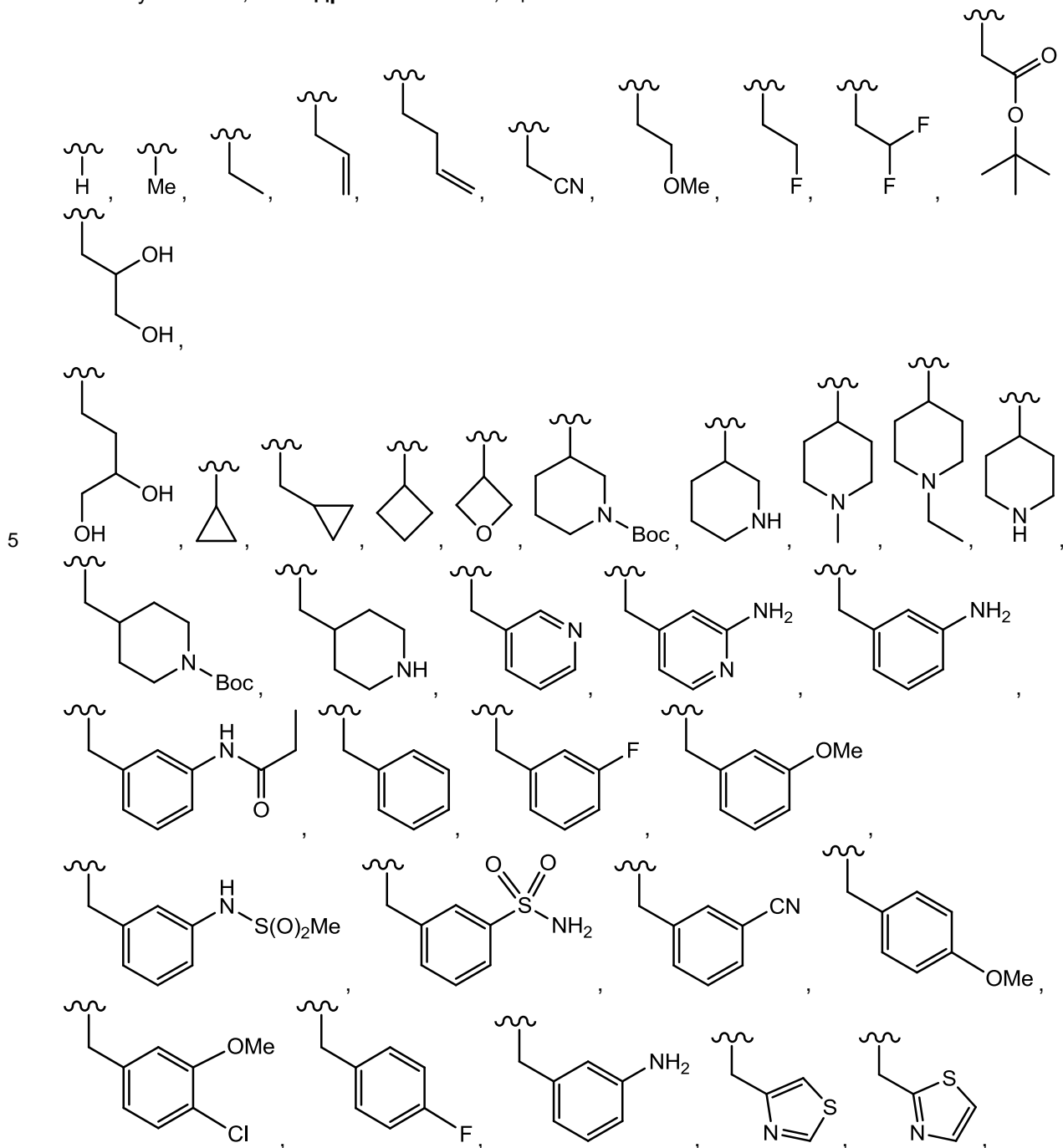
5

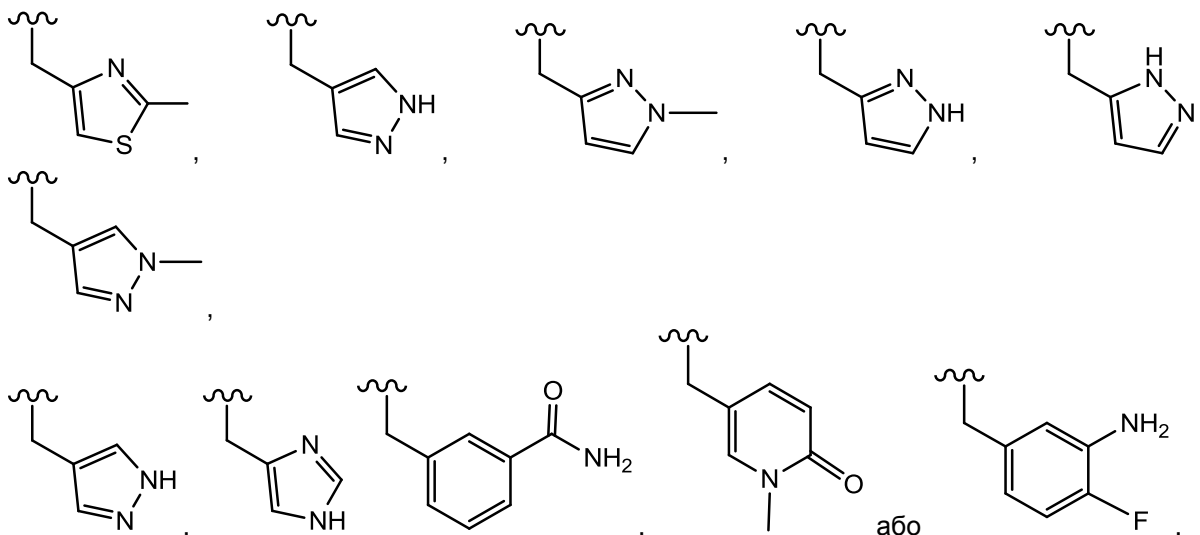
a60





7. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R³ являє собою

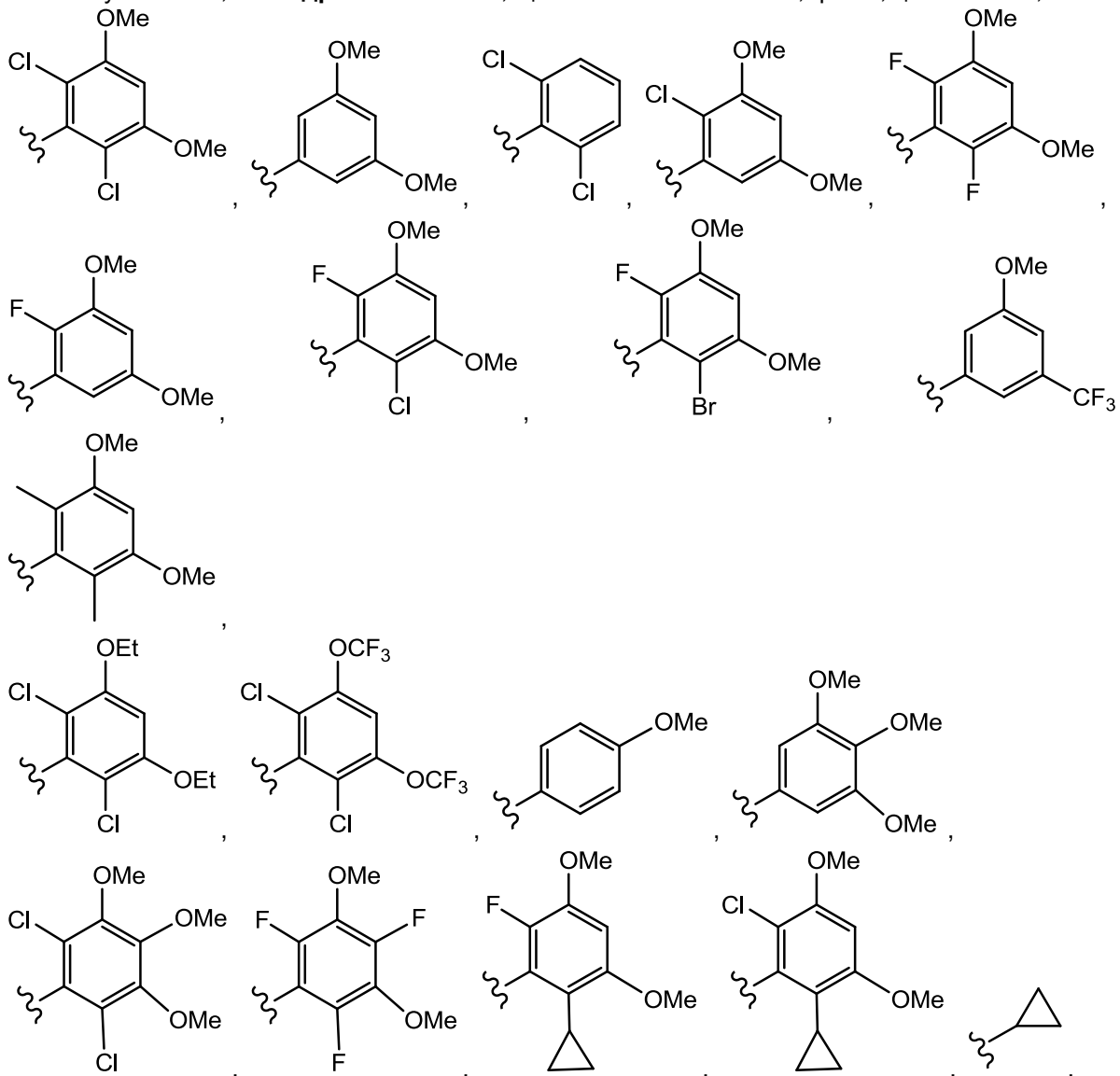


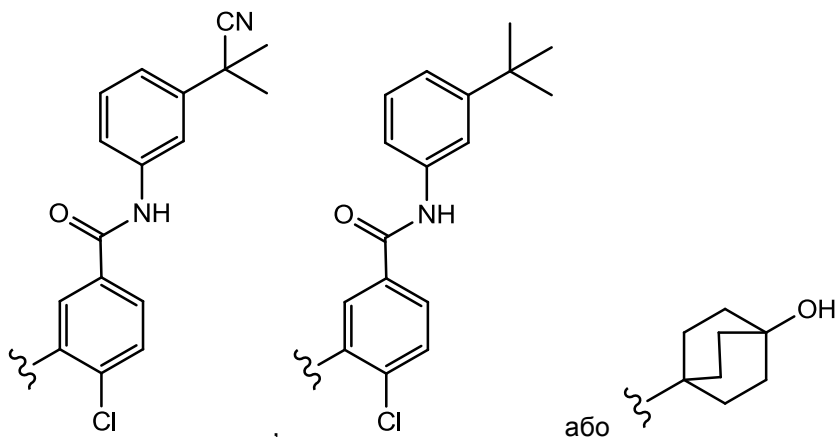


8. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що  $R^4$  являє собою можливо заміщений феніл.

9. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що  $R^4$  являє собою можливо заміщену  $C_{1-6}$  аліфатичну групу або можливо заміщене кільце, вибране з 3-8-членного насиченого або частково ненасиченого карбоциклічного кільця.

10. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R<sup>4</sup> являє собою етил, феніл, циклогексил,



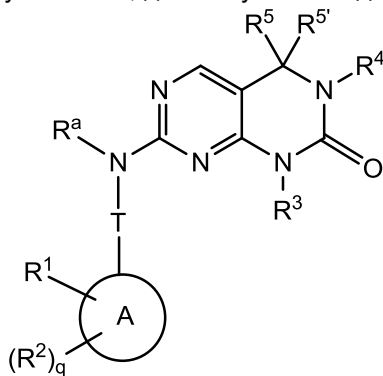


11. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що кожний з  $R^5$  і  $R^{5'}$  незалежно являє собою Н або -Me.

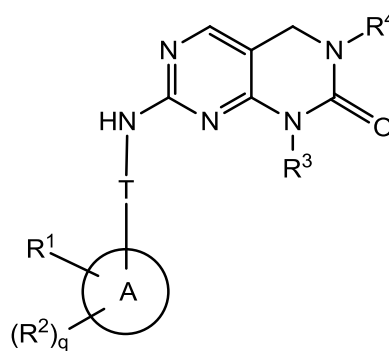
12. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Т являє собою ковалентний зв'язок.

5 13. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Т являє собою бівалентний лінійний або розгалужений, насичений або ненасичений  $C_{1-6}$ вуглеводневий ланцюг.

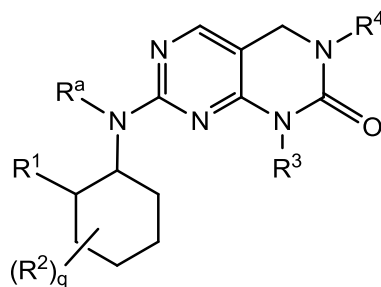
14. Сполука за п. 1, де сполука має одну з наступних формул:



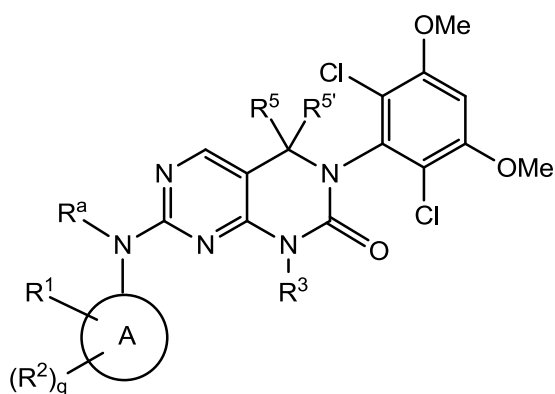
I-a



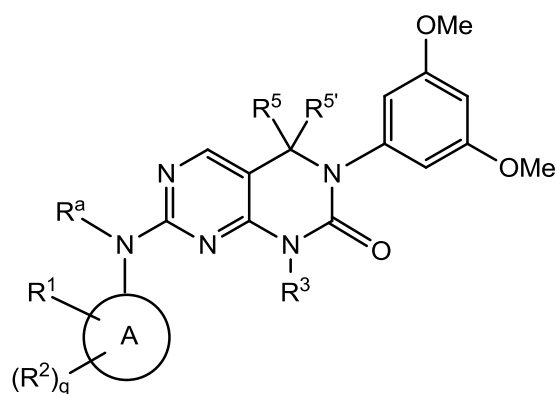
I-b



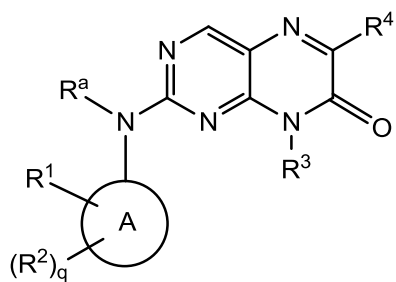
I-d



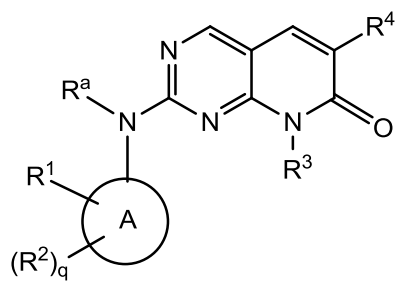
I-e



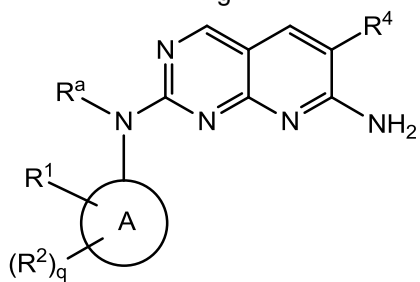
I-f



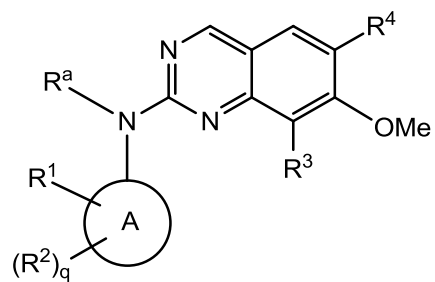
I-g



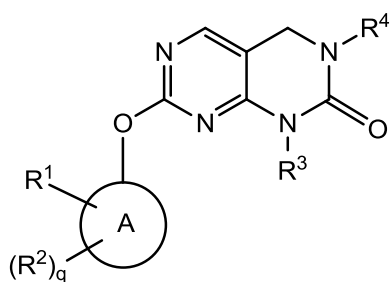
I-h



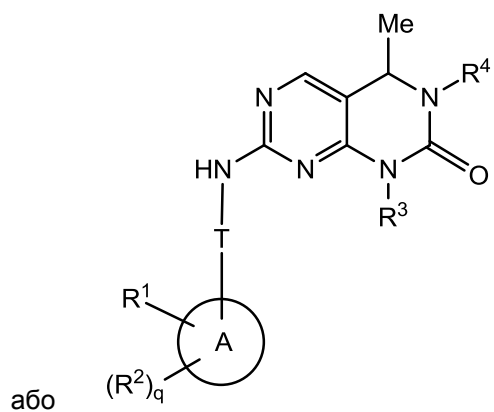
I-j



I-k



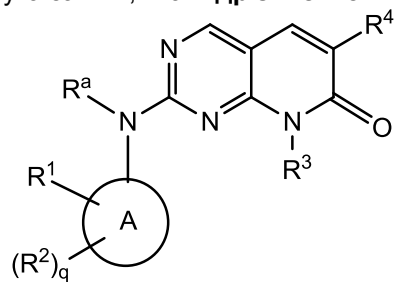
I-n



I-q

або її фармацевтично прийнятна сіль.

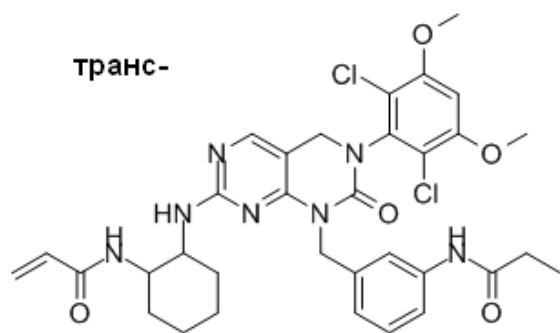
15. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що сполука являє собою сполуку формули I-h



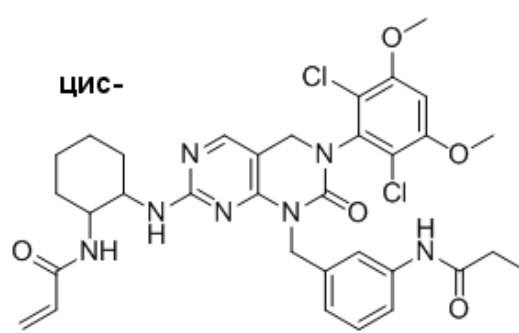
I-h

або її фармацевтично прийнятну сіль.

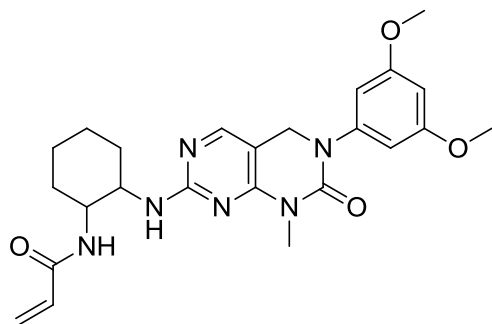
16. Сполука за п. 1, вибрана з



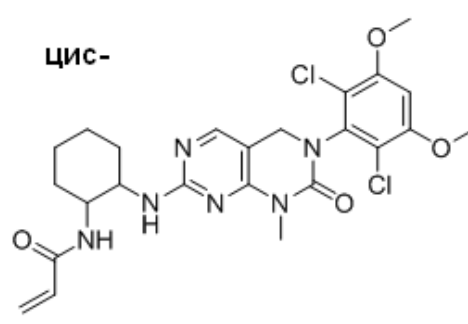
I-7



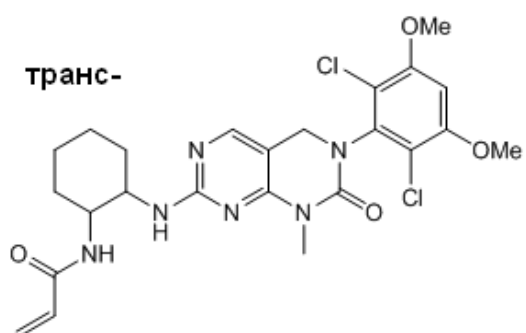
I-8



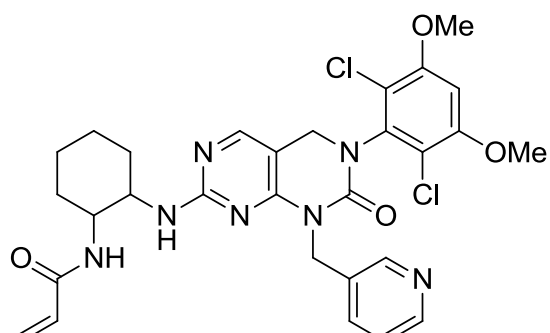
I-18



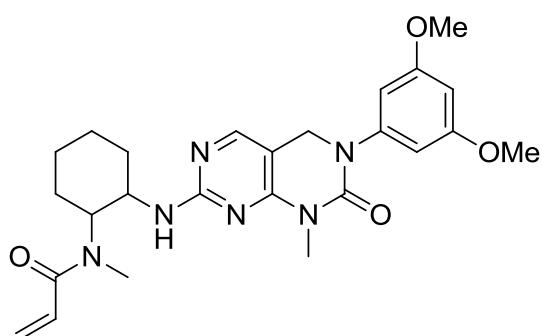
I-19



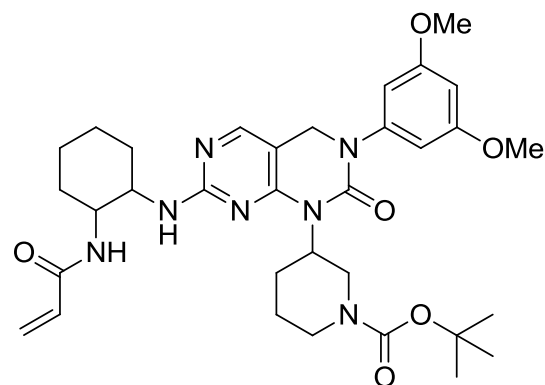
I-22



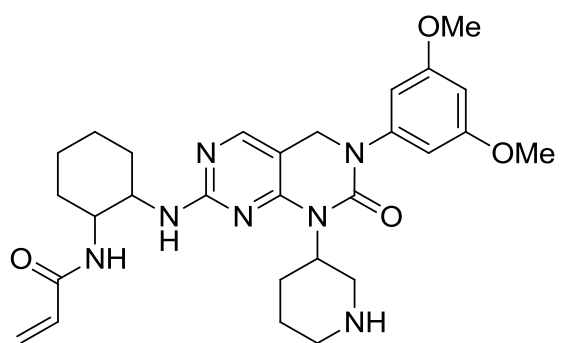
I-35



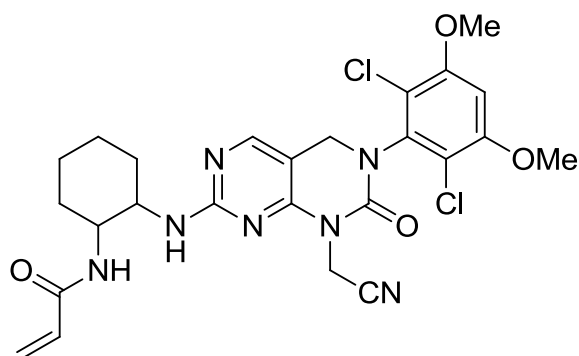
I-39



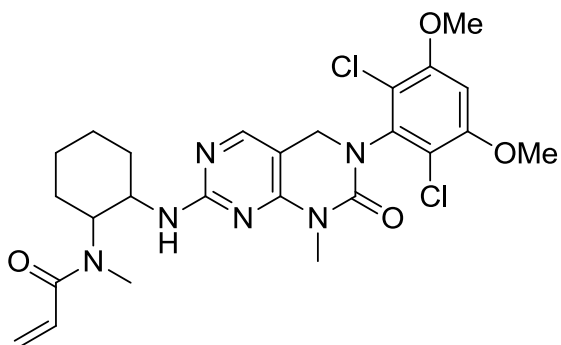
I-45



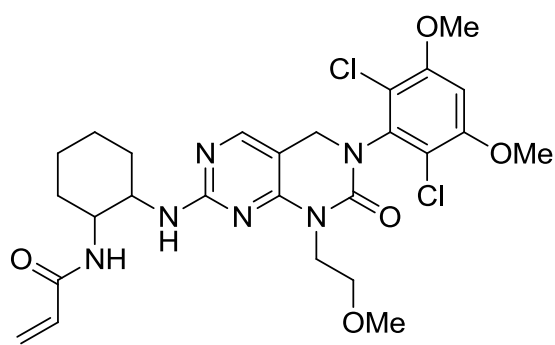
I-46



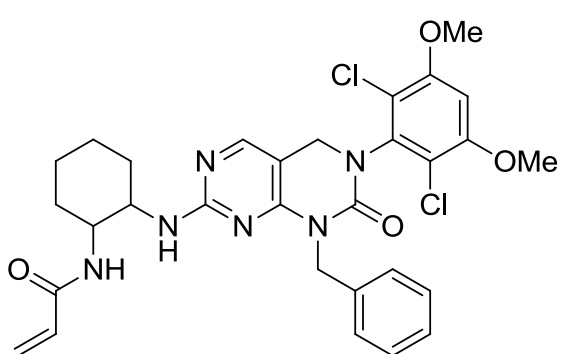
I-47



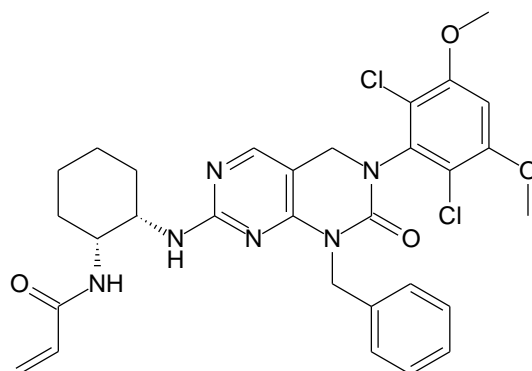
I-53



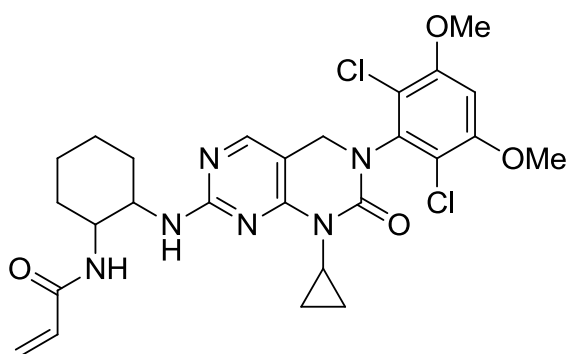
I-61



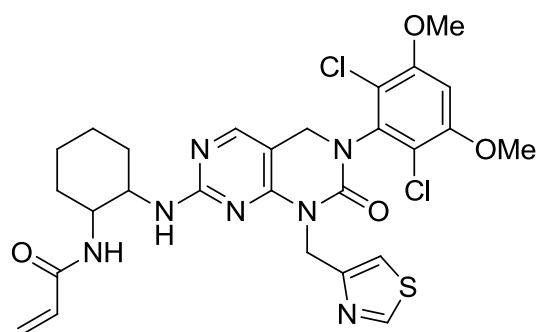
I-63



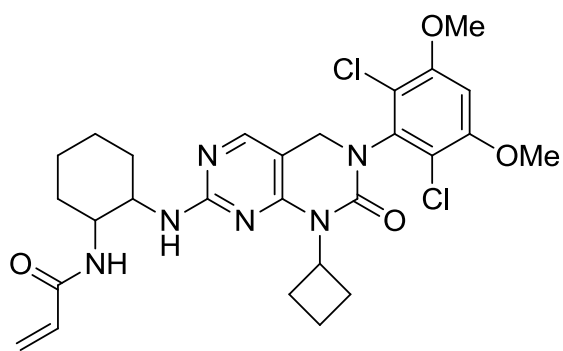
I-66



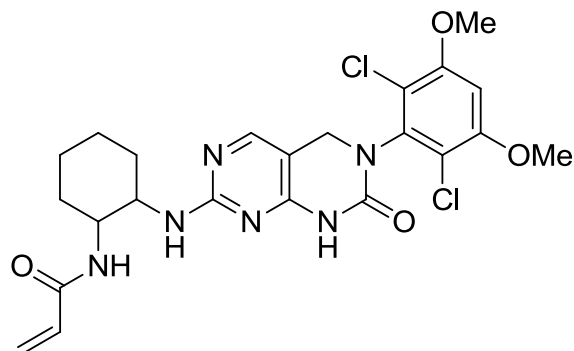
I-68



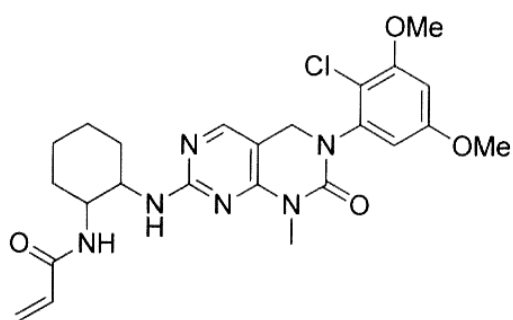
I-69



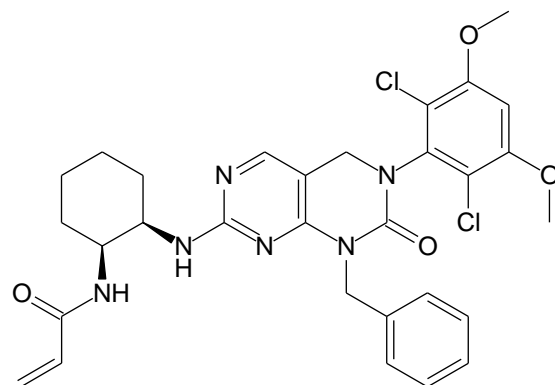
I-70



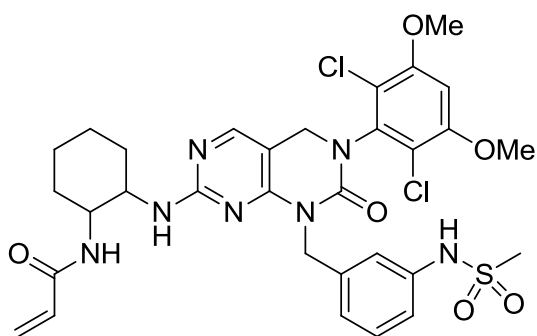
I-73



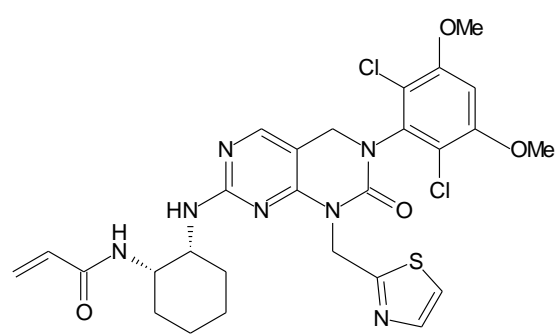
I-76



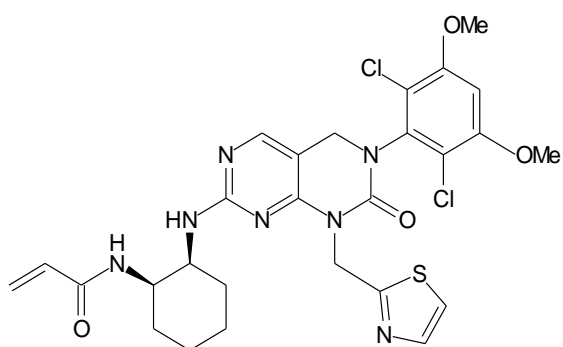
I-82



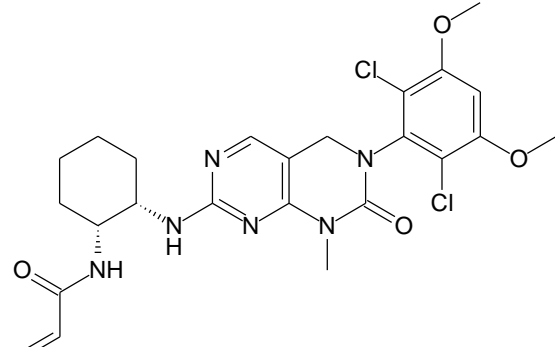
I-89



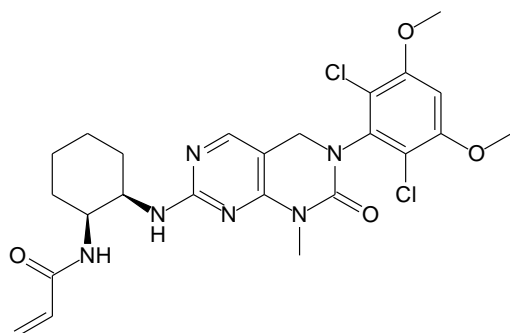
I-92



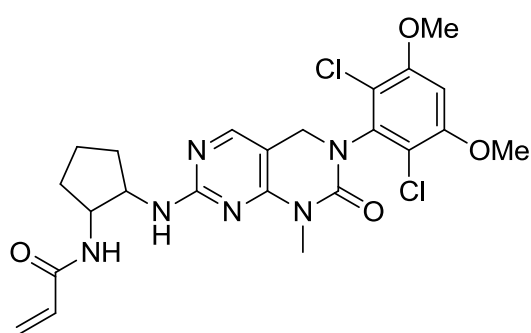
I-93



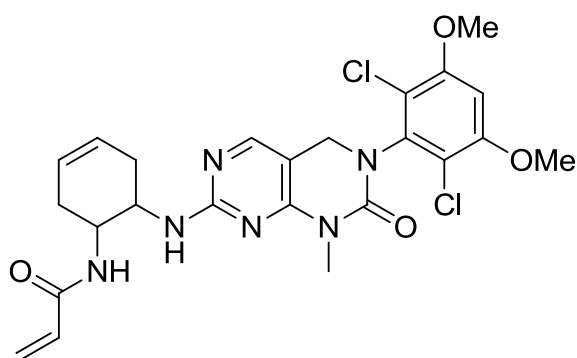
I-94



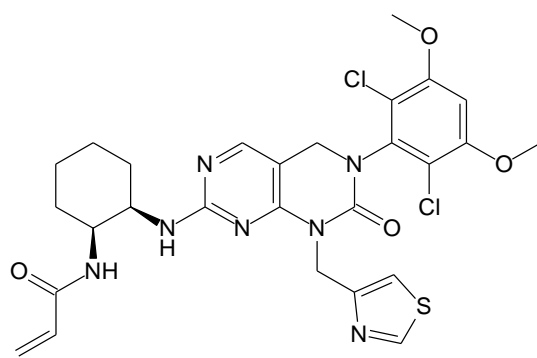
I-95



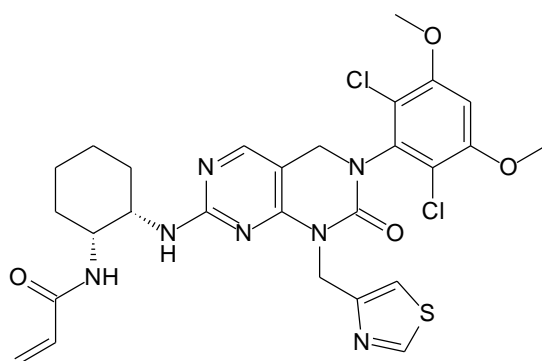
I-112



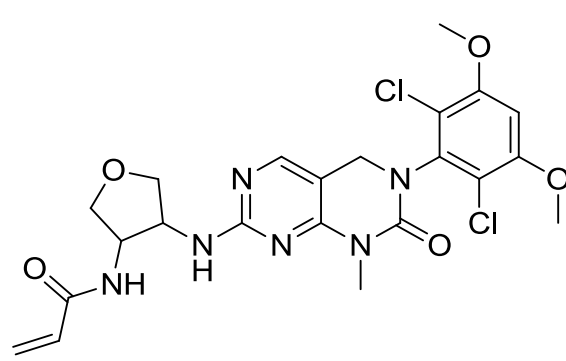
I-113



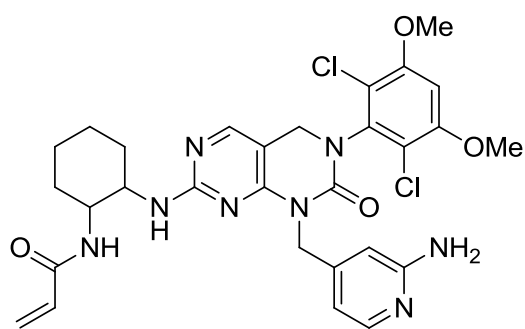
I-114



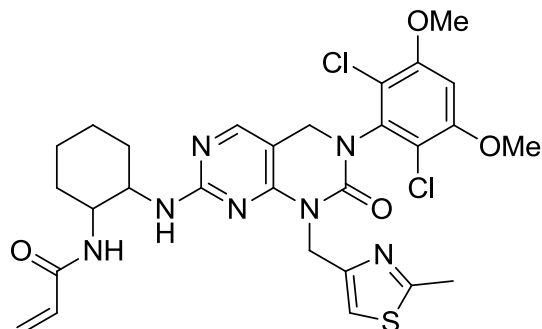
I-119



I-126

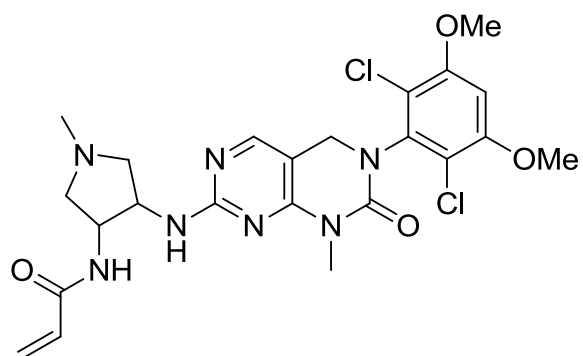


I-133

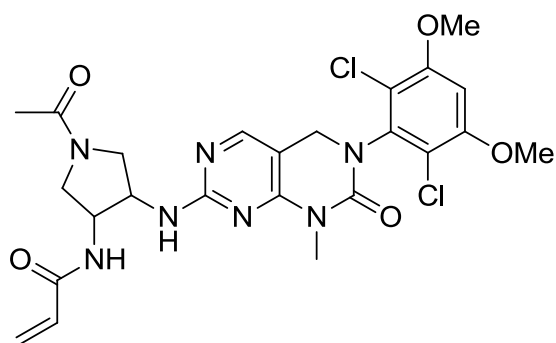


I-137

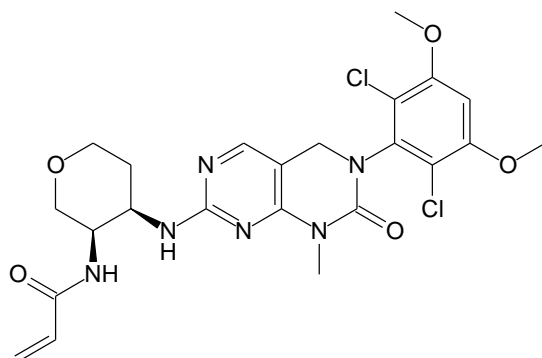




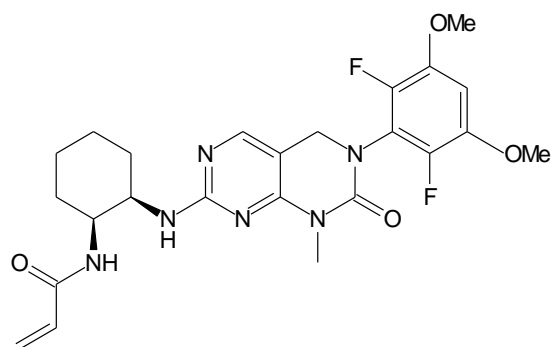
I-138



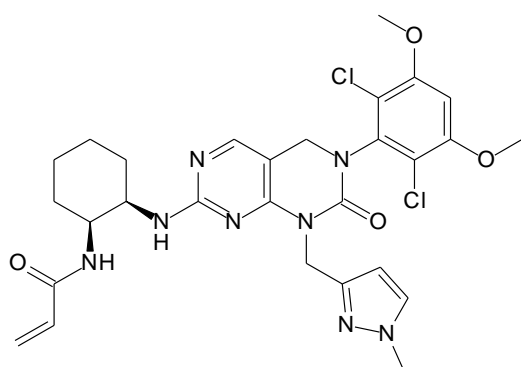
I-139



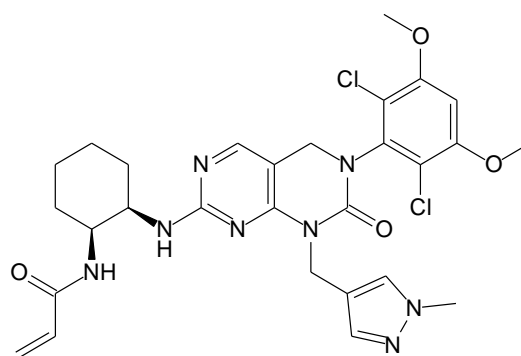
I-140



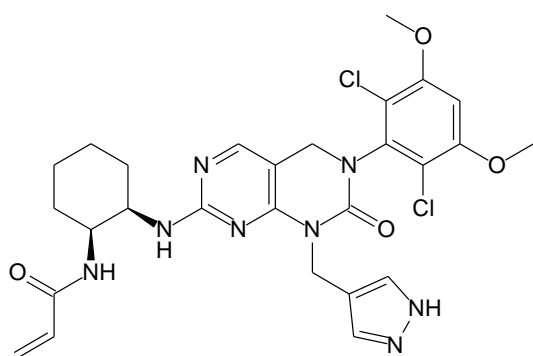
I-143



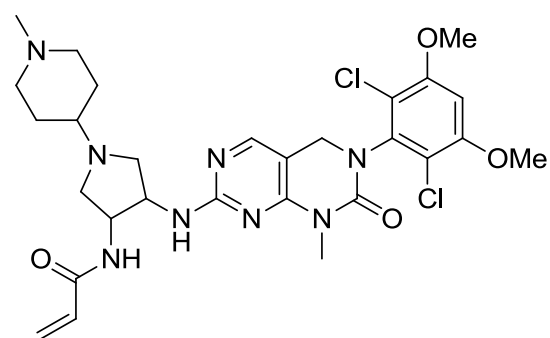
I-147



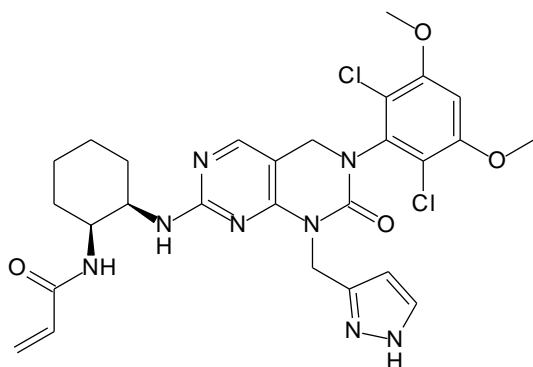
I-148



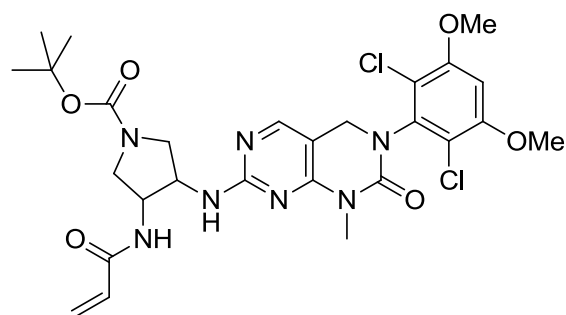
I-152



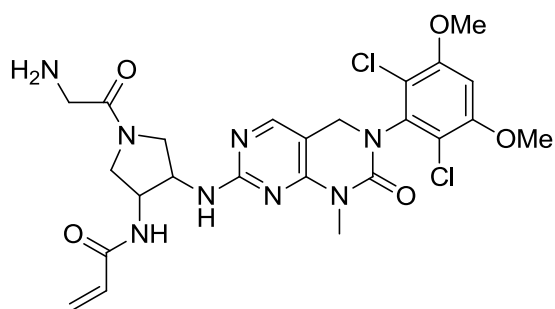
I-154



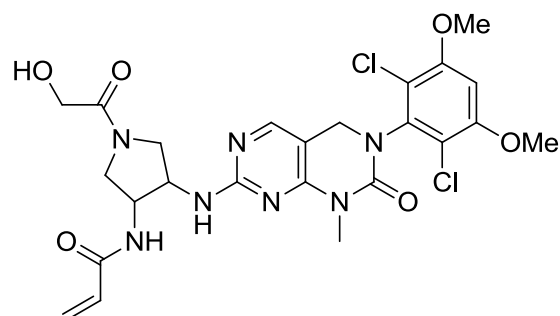
I-156



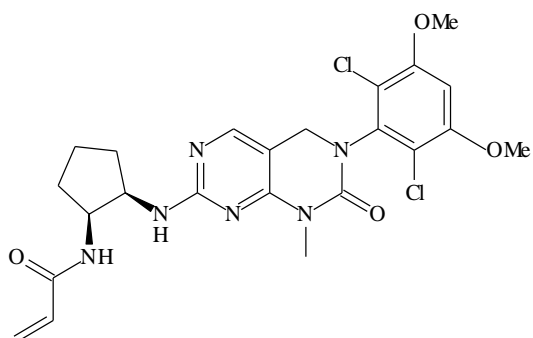
I-159



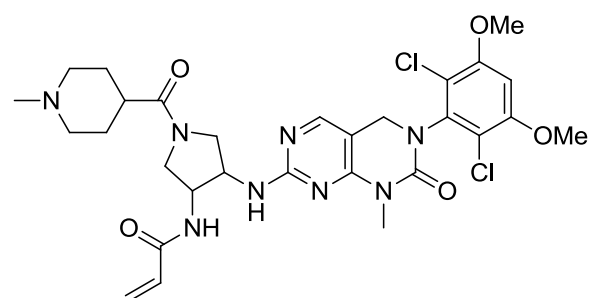
I-160



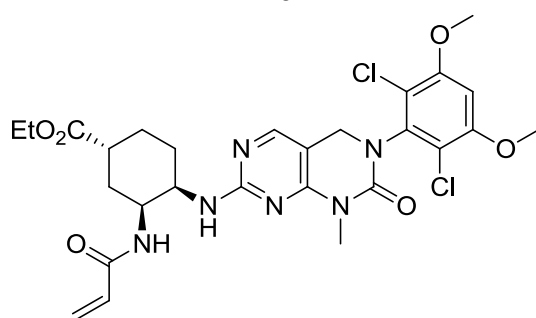
I-161



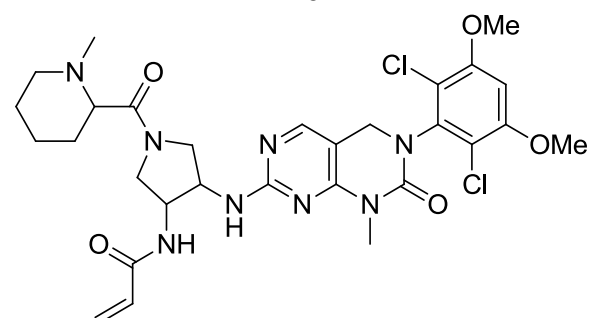
I-162



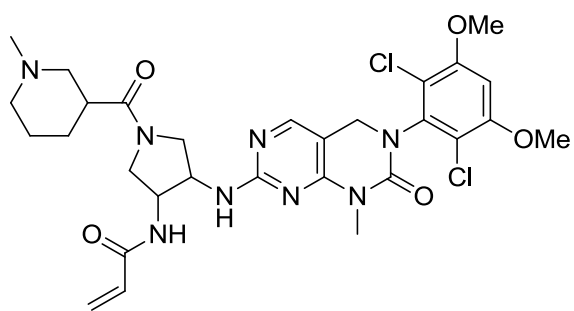
I-164



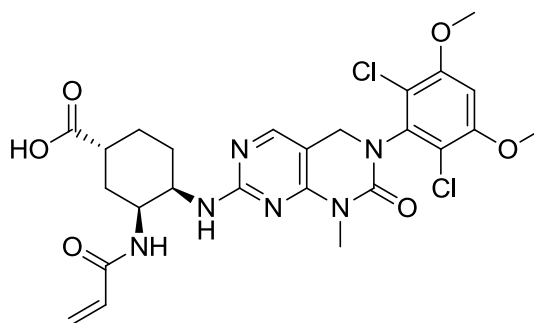
I-165



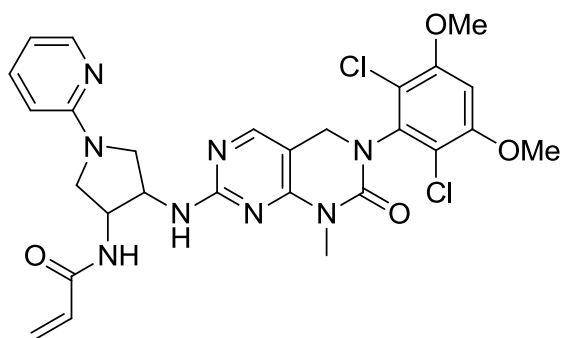
I-166



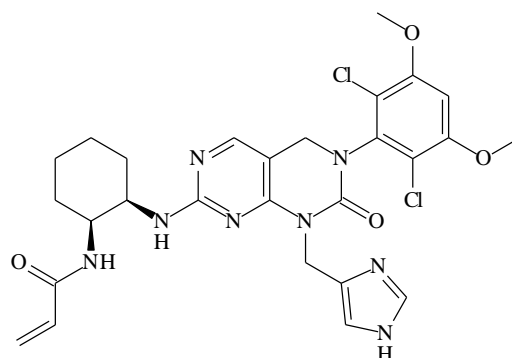
I-167



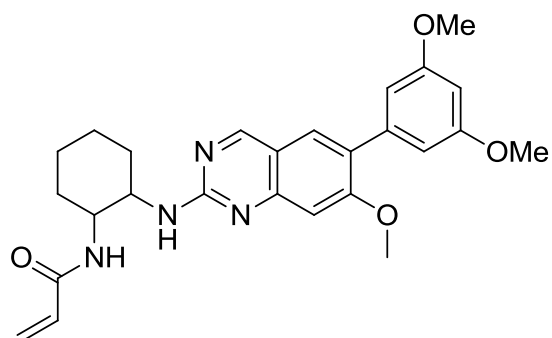
I-168



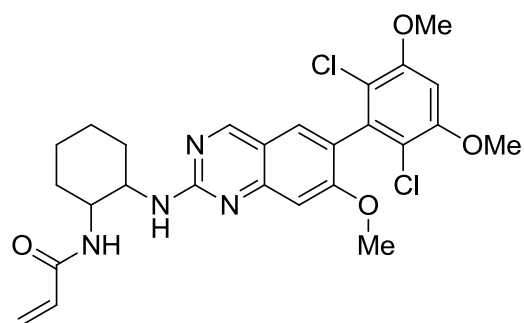
I-170



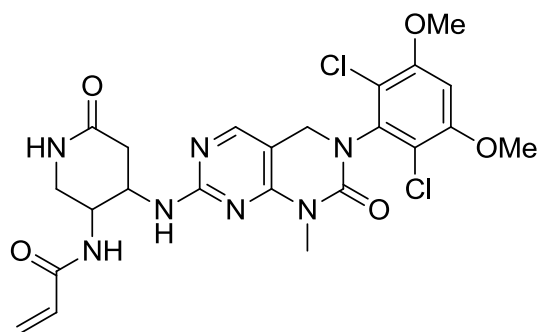
I-171



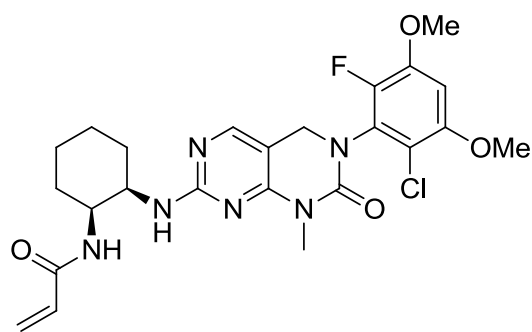
I-172



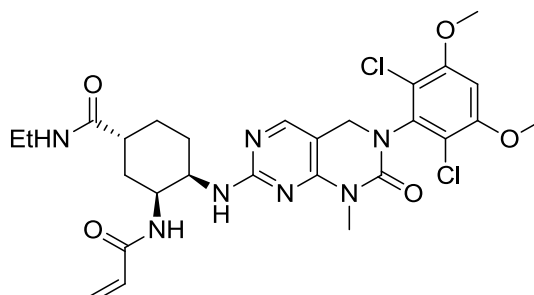
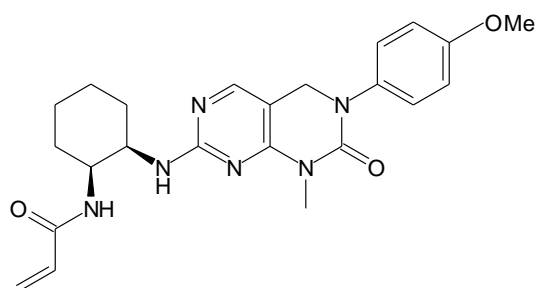
I-173



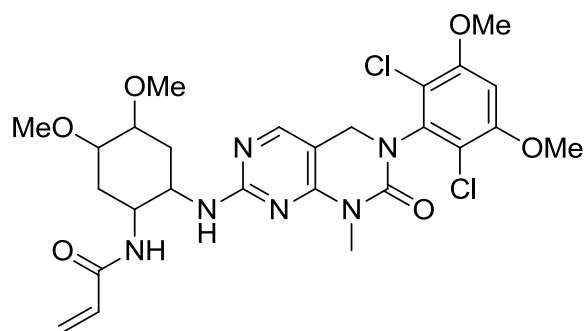
I-174



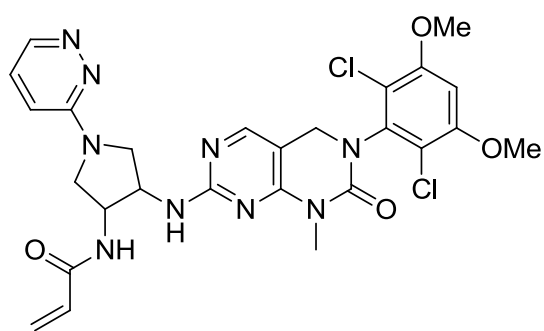
I-175



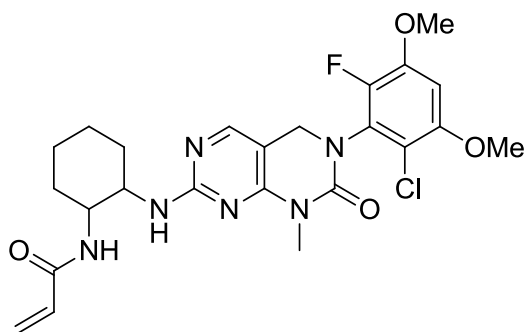
I-176



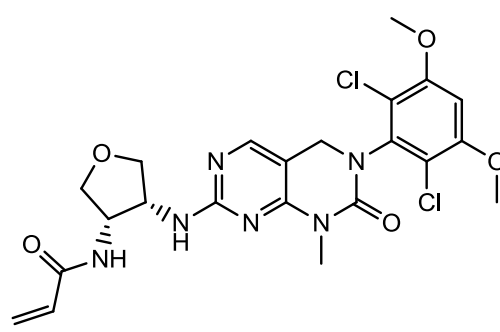
I-177



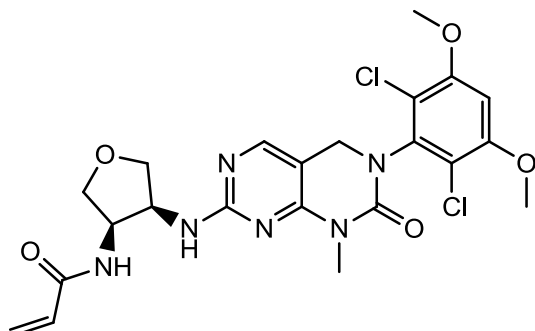
I-182



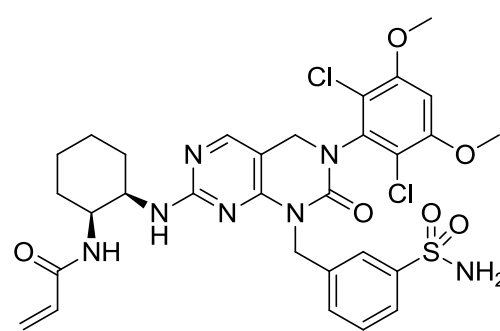
I-183



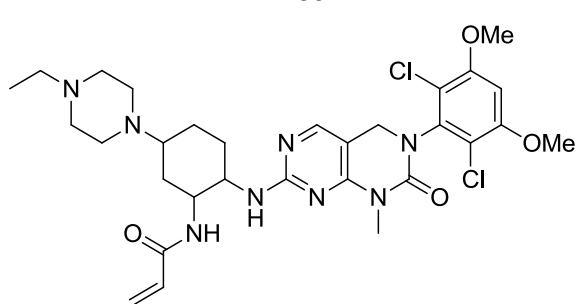
I-184



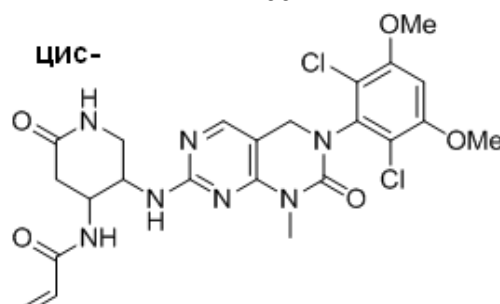
I-185



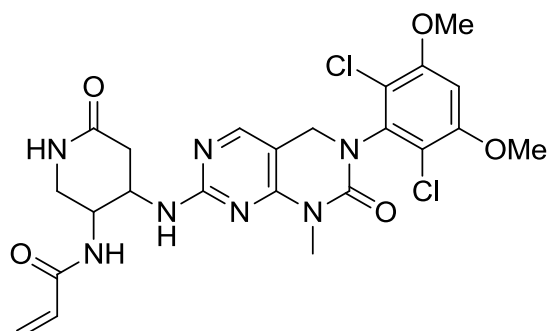
I-186



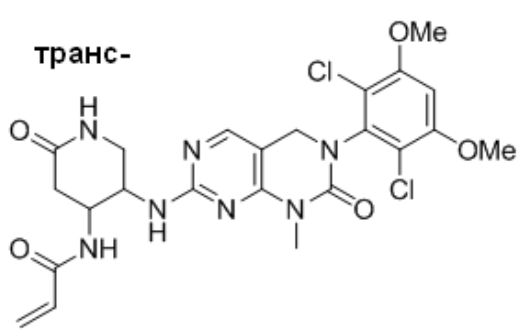
I-190



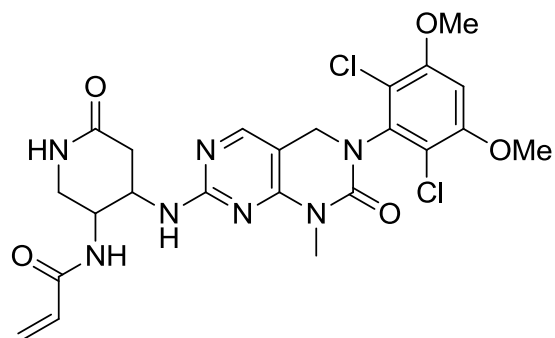
I-191



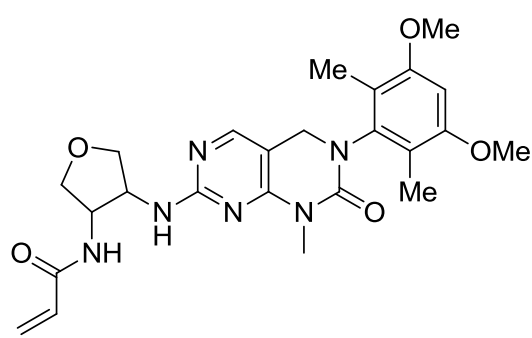
I-193



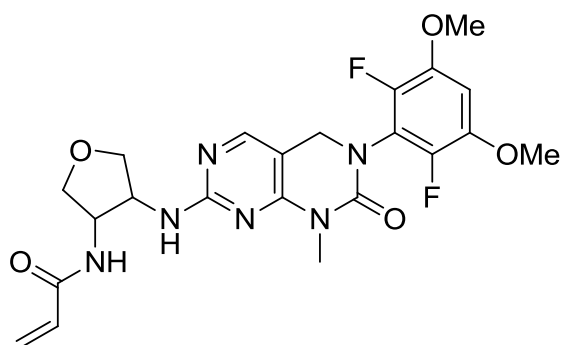
I-194



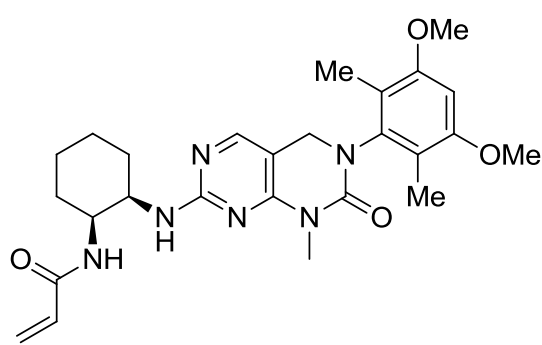
I-195



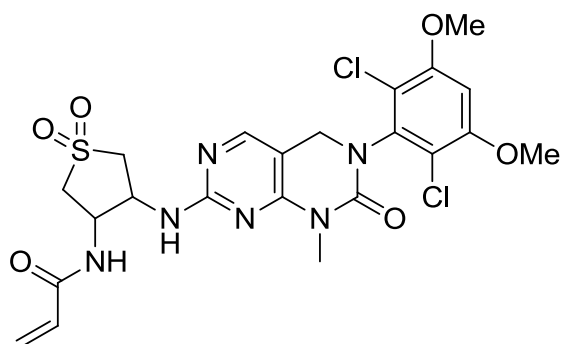
I-196



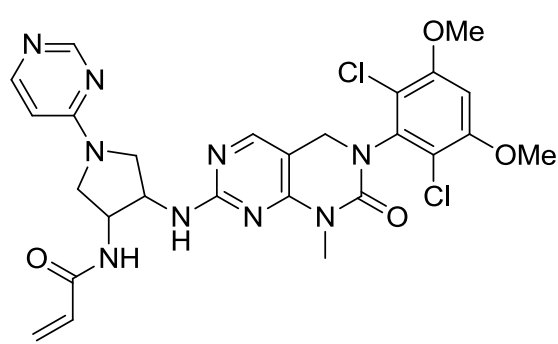
I-197



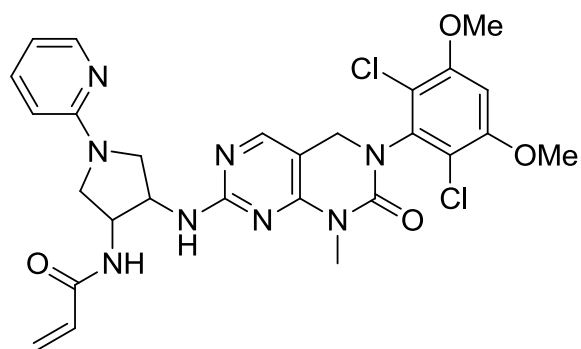
I-198



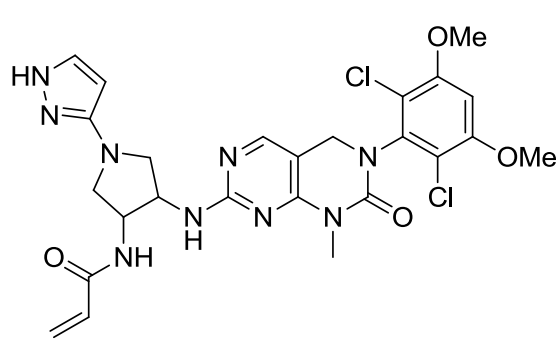
I-199



I-200



I-201

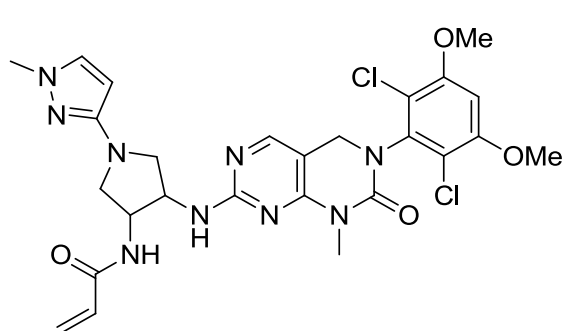


I-202

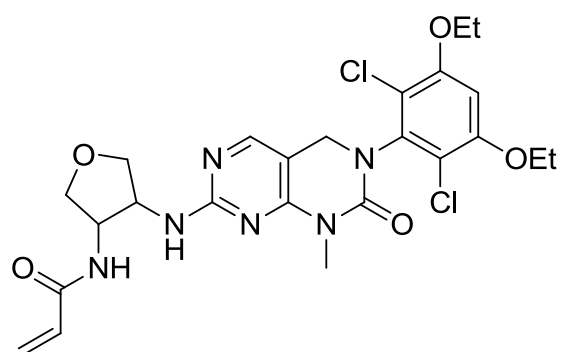


I-203

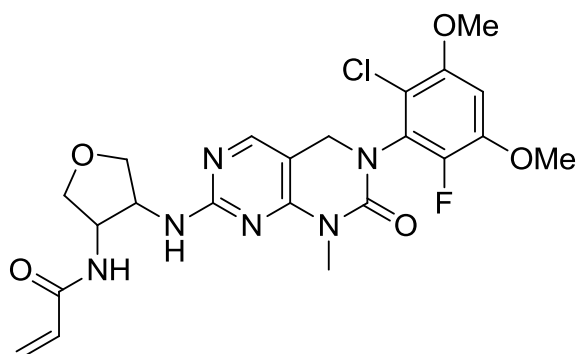




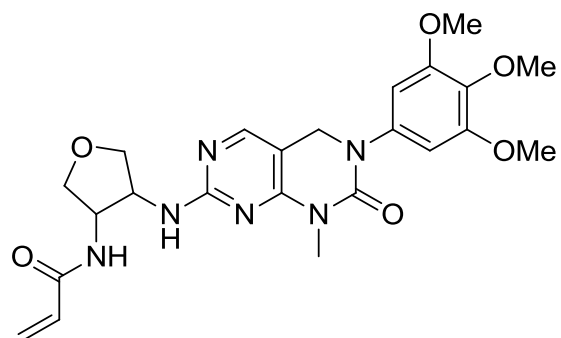
I-204



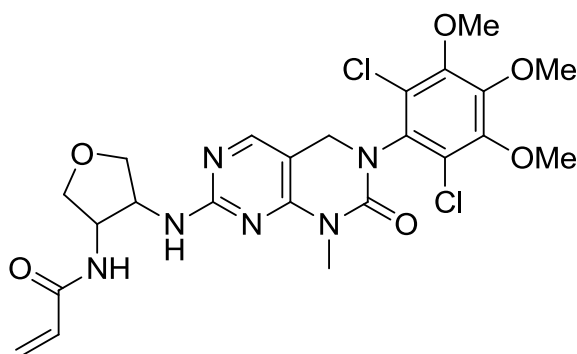
I-205



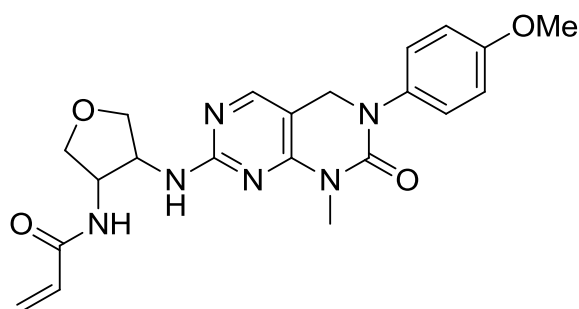
I-206



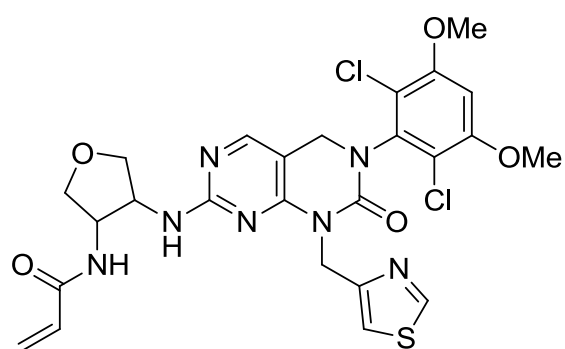
I-207



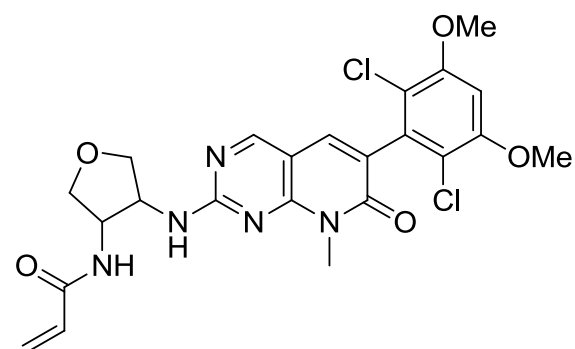
I-208



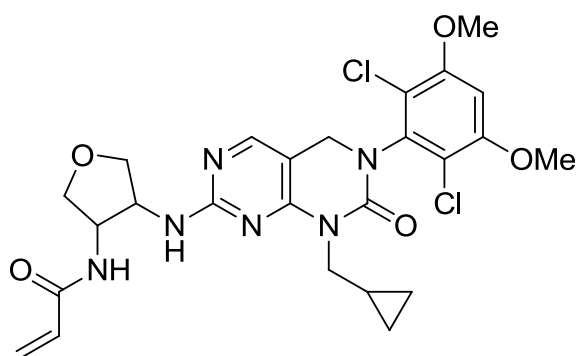
I-209



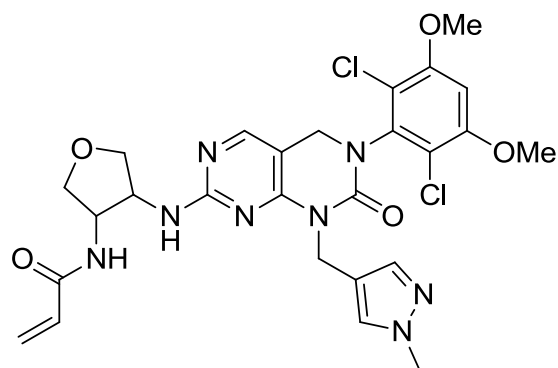
I-210



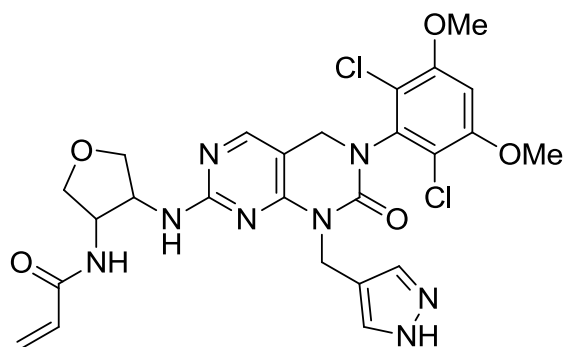
I-211



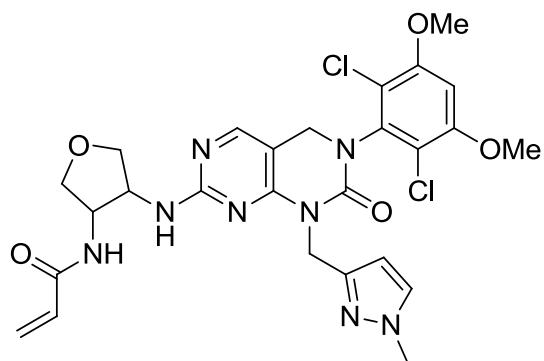
I-212



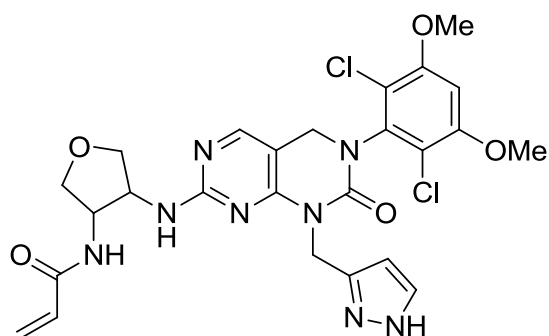
I-213



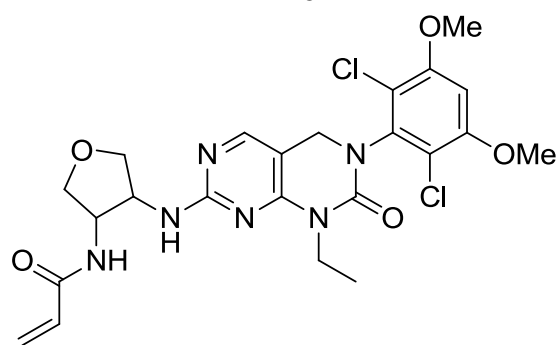
I-214



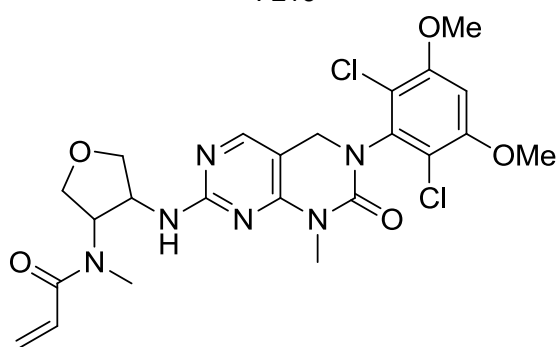
I-215



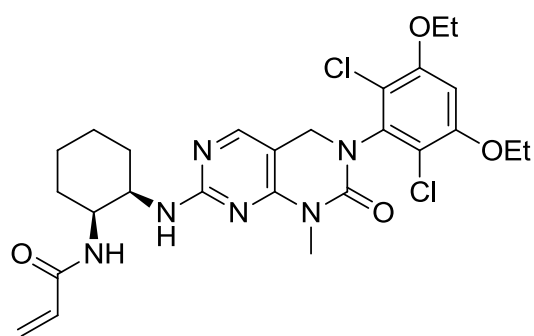
I-216



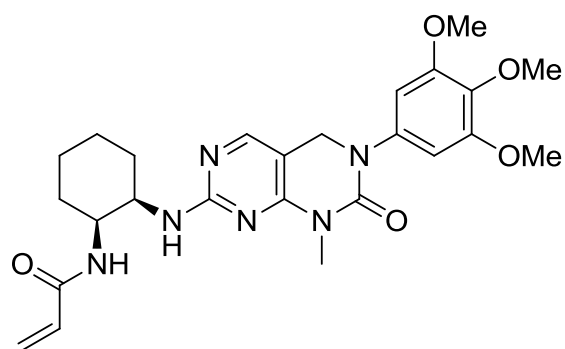
I-217



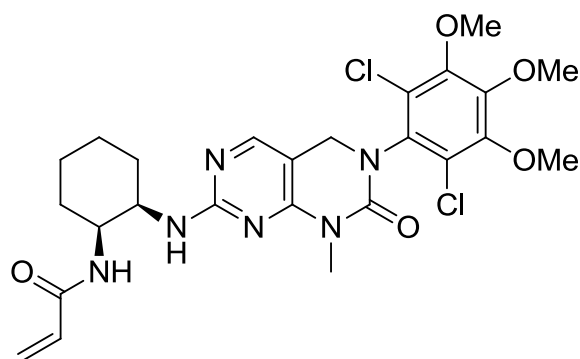
I-218



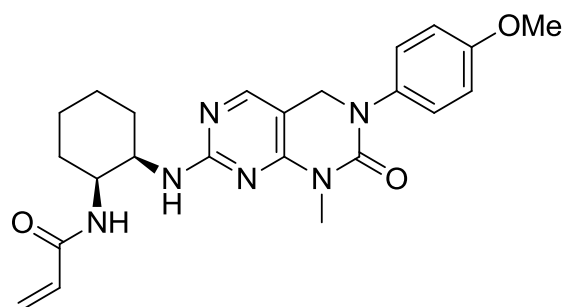
I-219



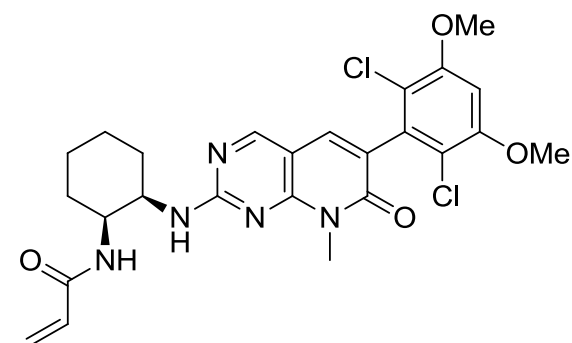
I-220



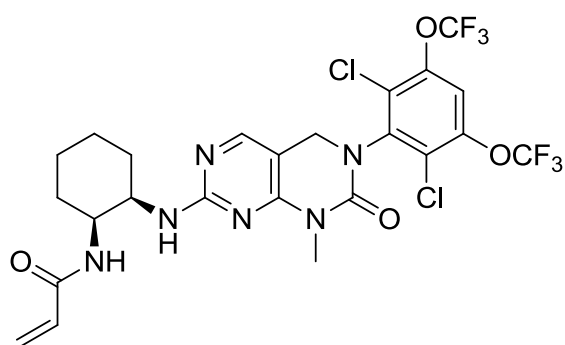
I-221



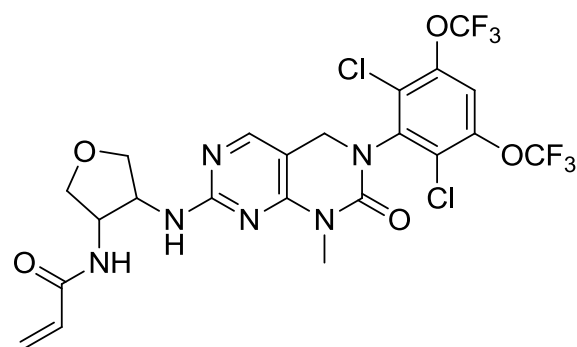
I-222



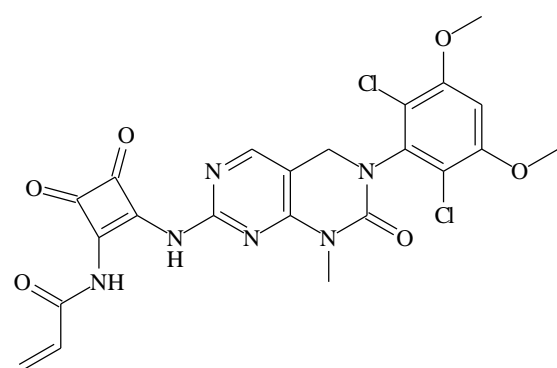
I-223



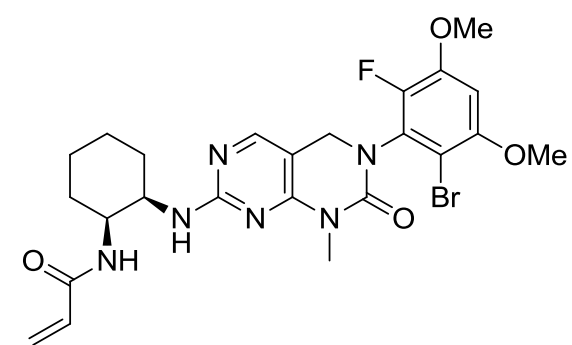
I-224



I-225

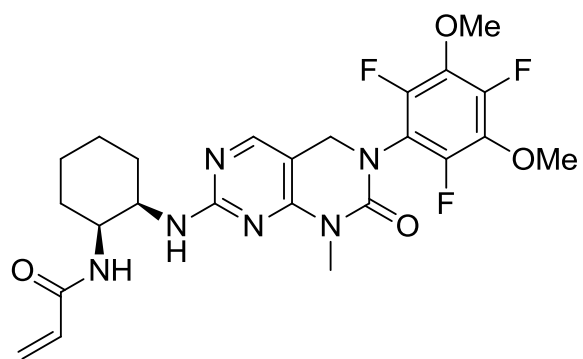


I-226

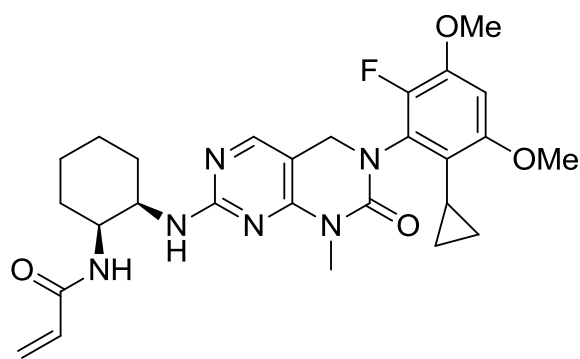


I-228

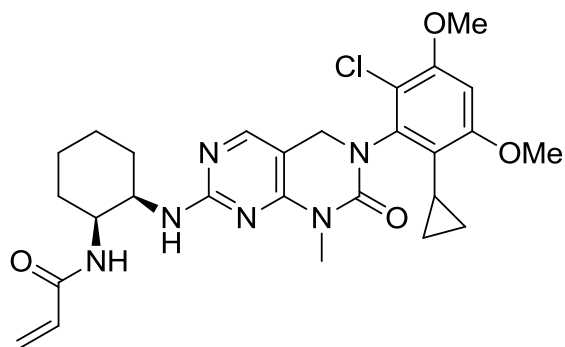




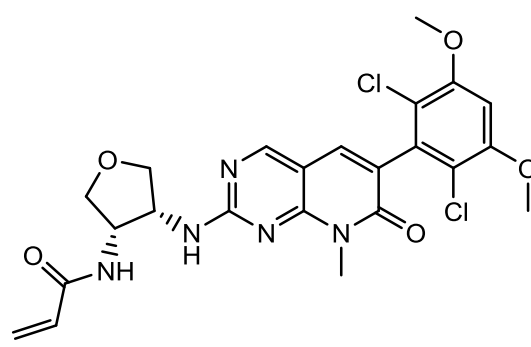
I-229



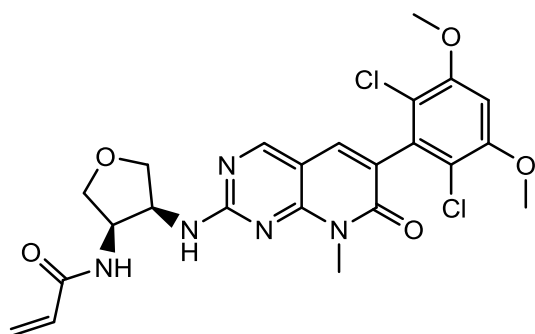
I-230



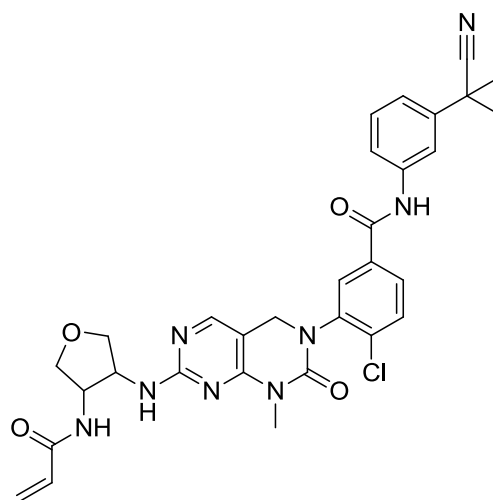
I-231



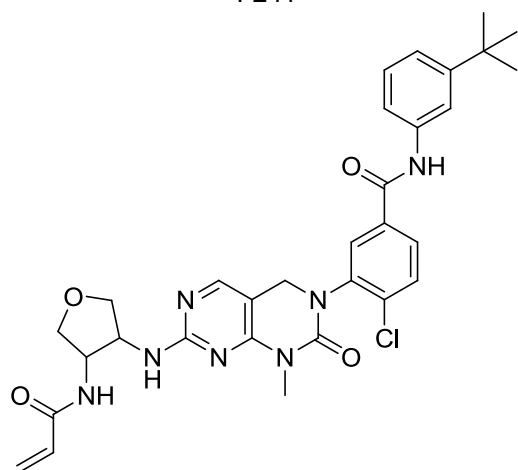
I-240



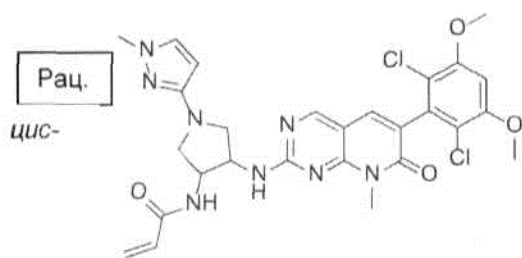
I-241



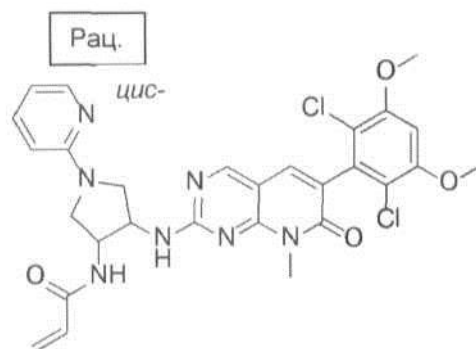
I-246



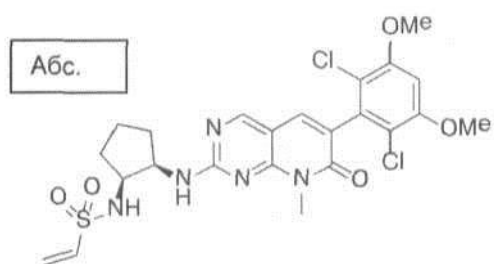
I-247



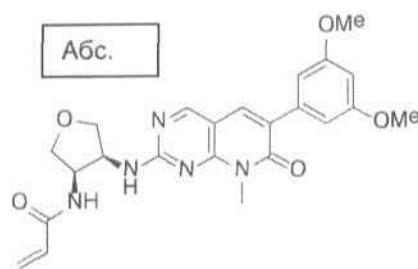
I-248



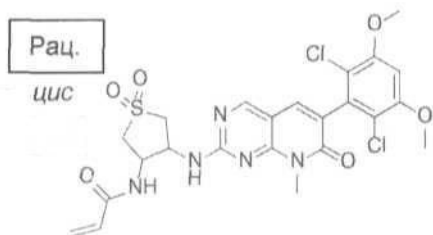
I-252



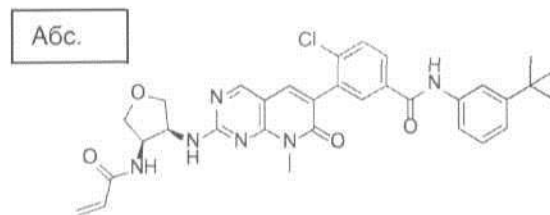
I-253



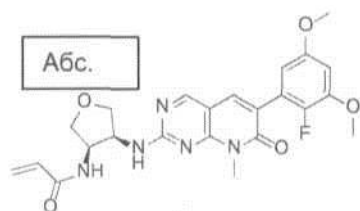
I-255



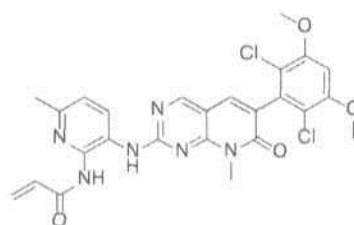
I-256



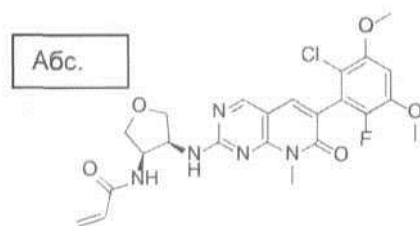
I-265



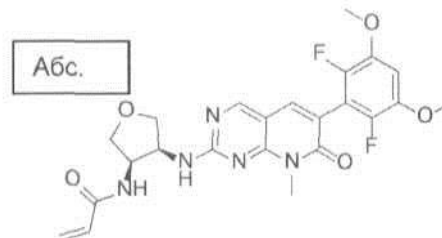
I-274



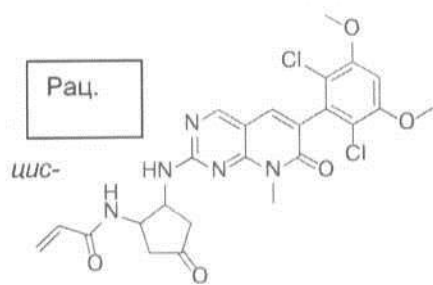
I-278



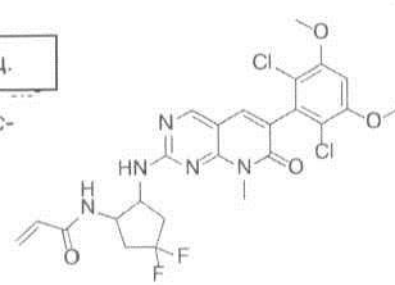
I-279



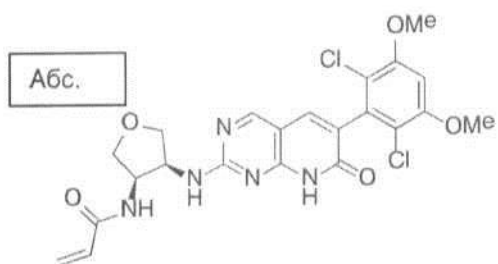
I-281



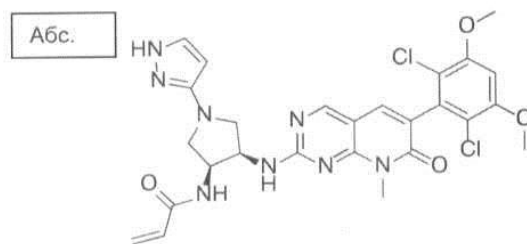
I-286



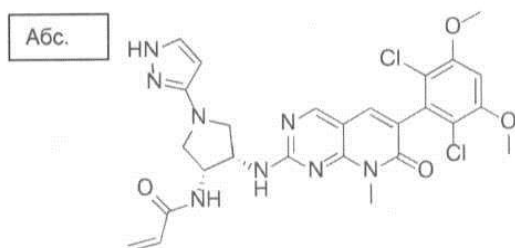
I-288



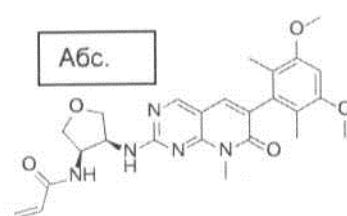
I-290



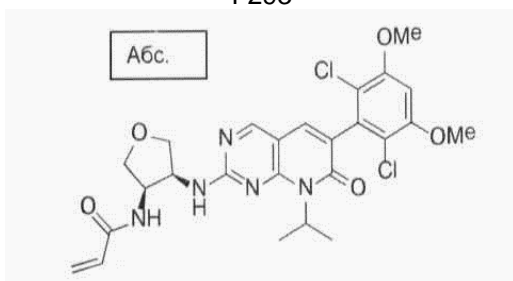
I-292



I-293

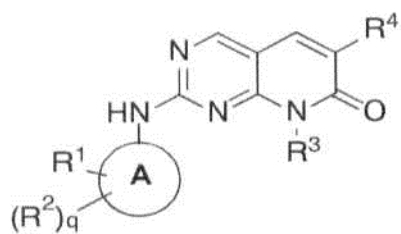


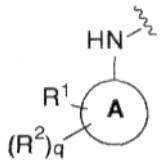
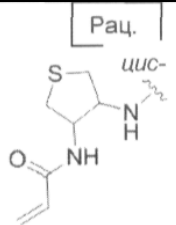

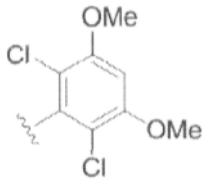
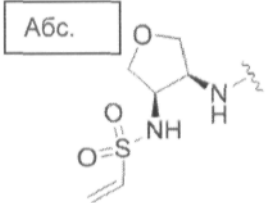

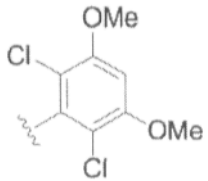
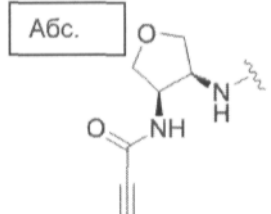

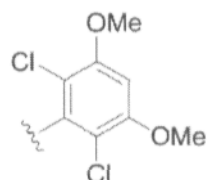
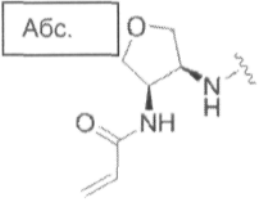

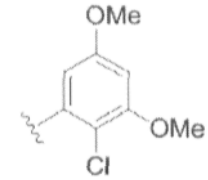
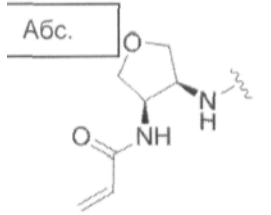

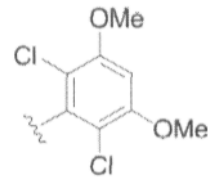
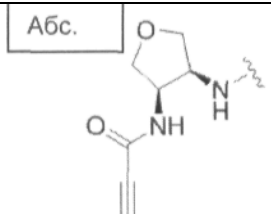

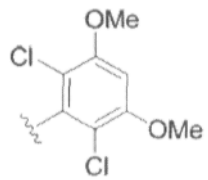
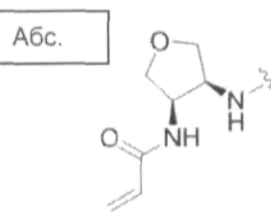

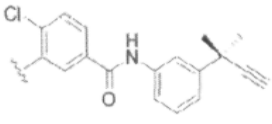
I-294

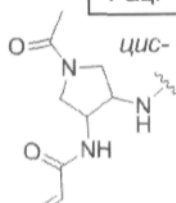

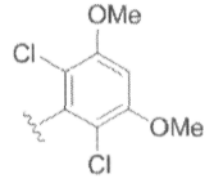
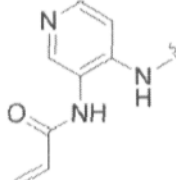

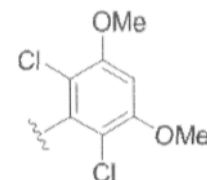
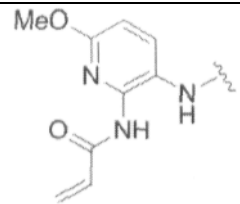

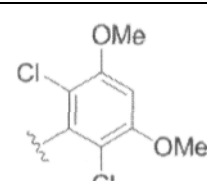
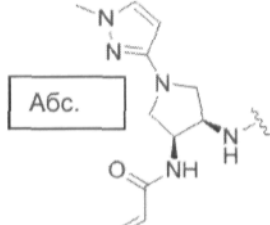

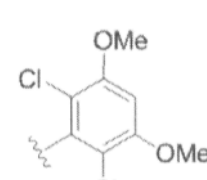
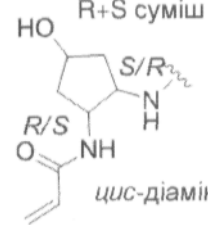

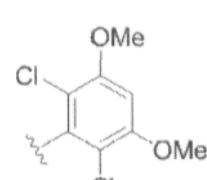
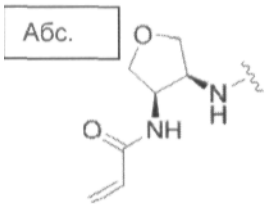

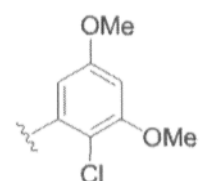
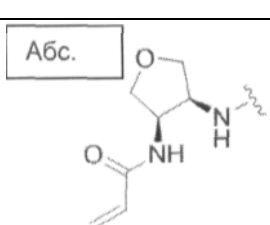
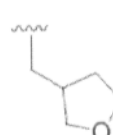
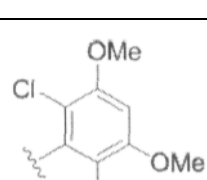
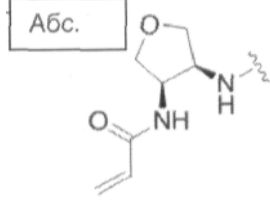
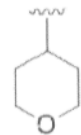
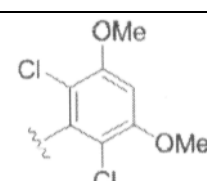


I-296

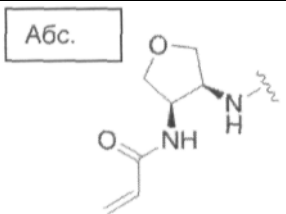
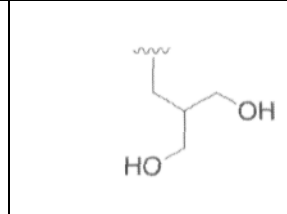
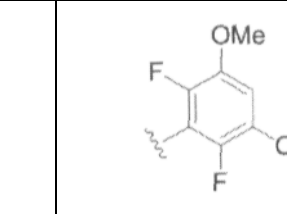
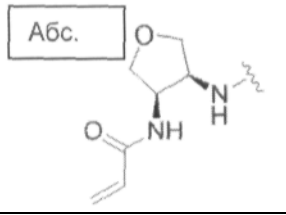
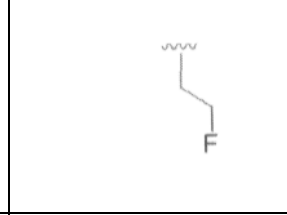
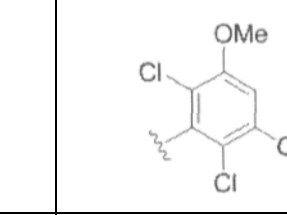
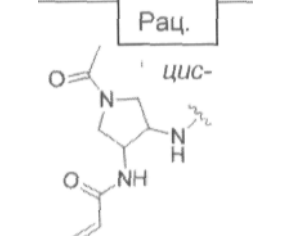
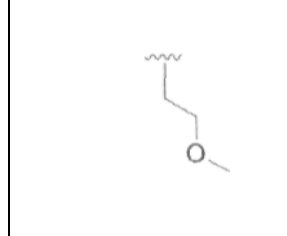
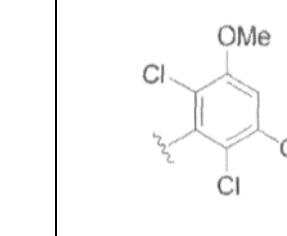
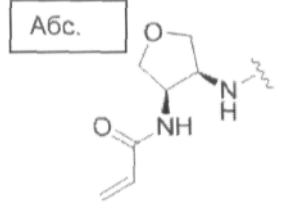

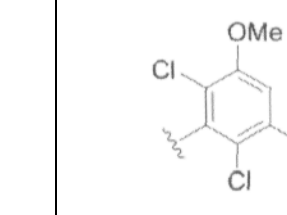
або вибрана з



ID		R³	R⁴
I-249			
I-250			
I-251			
I-254			
I-262			
I-263			
I-266			

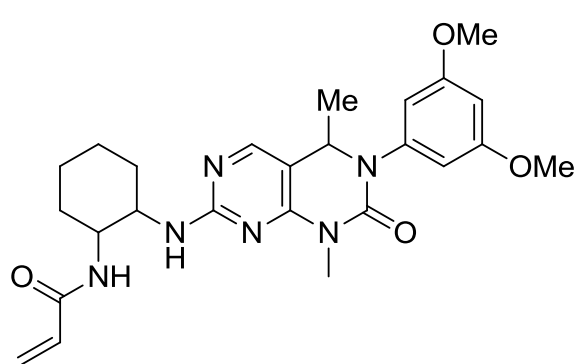
I-273	<div>Рац.</div> 		
I-275			
I-277			
I-280	<div>Абс.</div> 		
I-284	<div>R+S суміш</div> 		
I-297	<div>Абс.</div> 		
I-298	<div>Абс.</div> 		
I-300	<div>Абс.</div> 		

I-302	<div>Рац.</div>		
I-306	<div>Абс.</div>		
I-309	<div>Абс.</div>		
I-295	<div>Абс.</div>		
I-291	<div>Абс.</div>		
I-287	<div>Абс.</div>		
I-283	<div>Абс.</div>		
I-303	<div>Абс.</div>		

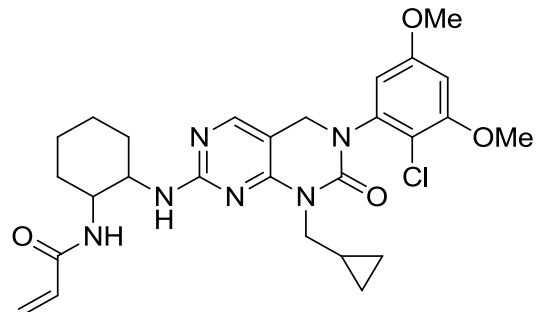
I-305	<div>Абс.</div> 		
I-304	<div>Абс.</div> 		
I-311	<div>Рац.</div> <div>цис-</div> 		
I-312	<div>Абс.</div> 		

або її фармацевтично прийнятної солі.

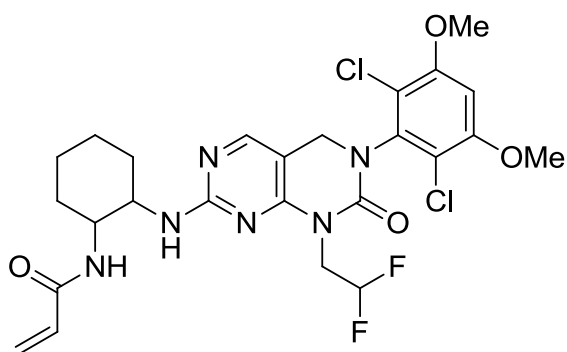
17. Сполука за п. 1, вибрана з



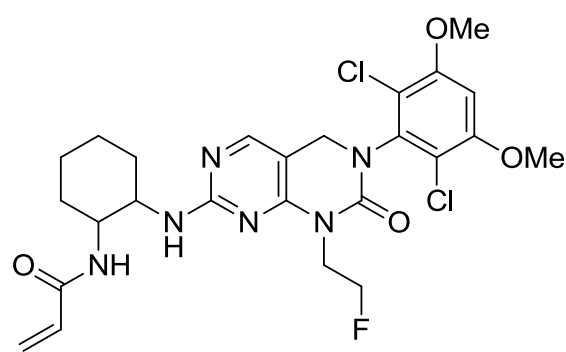
I-71



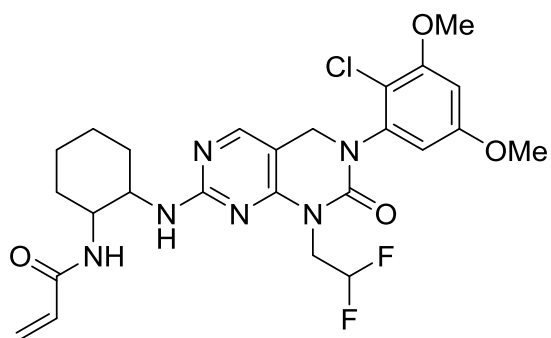
I-101



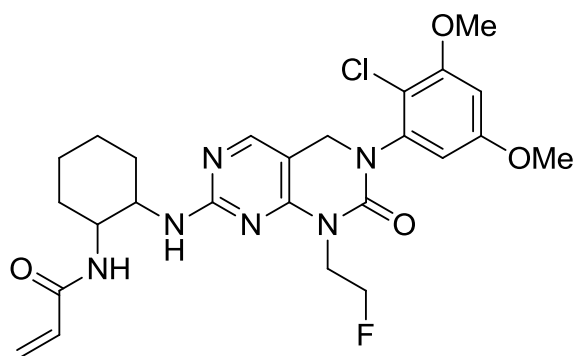
I-105



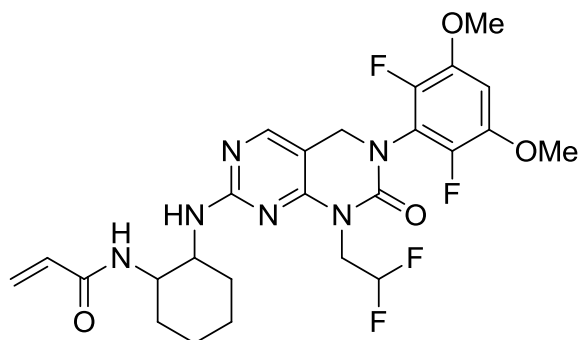
I-106



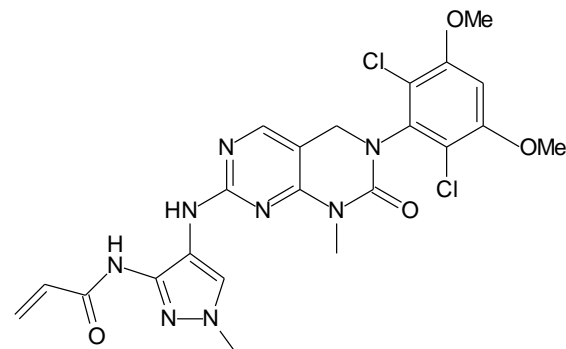
I-107



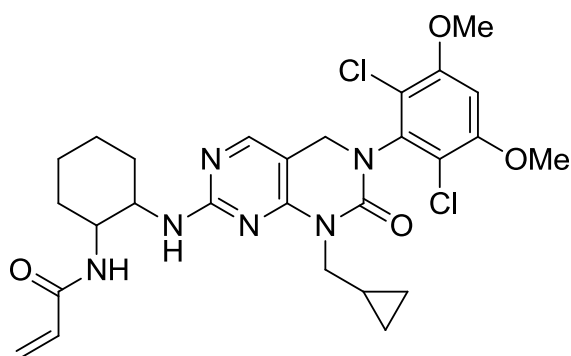
I-111



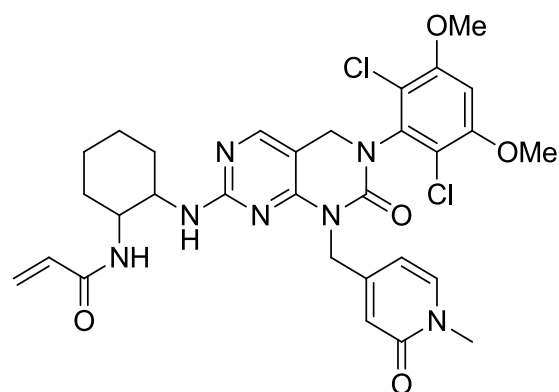
I-115



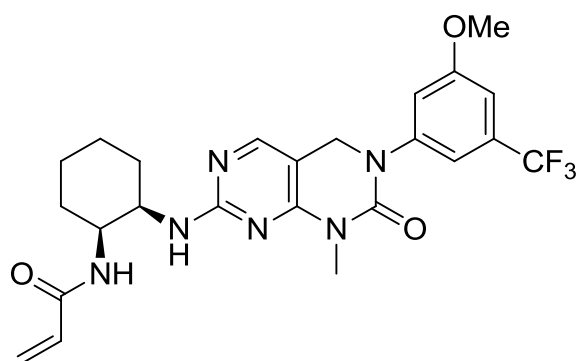
I-117



I-129



I-132



I-169

або її фармацевтично прийнятної солі.

18. Сполука за п. 1, де:

- 5 L являє собою бівалентний  $C_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, де L містить щонайменше один подвійний зв'язок, і одна або дві метиленових ланки в L можливо та незалежно замінені на  $-NRC(O)-$ ,  $-C(O)NR-$ ,  $-N(R)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$ , циклопропілен, O-,  $-N(R)-$  або  $-C(O)-$ .

19. Сполука за п. 18, яка **відрізняється** тим, що:



L являє собою бівалентний  $C_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, де L містить щонайменше один подвійний зв'язок, і щонайменше одна метиленова ланка в L замінена на -C(O)-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -OC(O)- або -C(O)O-, і одна додаткова метиленова ланка в L можливо замінена на циклопропілен, -O-, -N(R)- або -C(O)-; і група Y в R<sup>1</sup> являє собою водень або C<sub>1-6</sub>аліфатичну групу, можливо заміщену оксо, галогеном, NO<sub>2</sub> або CN.

20. Сполука за п. 19, яка **відрізняється** тим, що L являє собою бівалентний  $C_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, де L містить щонайменше один подвійний зв'язок, і щонайменше одна метиленова ланка в L замінена на -C(O)-, і одна додаткова метиленова ланка в L можливо замінена на циклопропілен, -O-, -N(R)- або -C(O)-.

21. Сполука за п. 19, яка **відрізняється** тим, що L являє собою бівалентний  $C_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, де L містить щонайменше один подвійний зв'язок, і щонайменше одна метиленова ланка в L замінена на -OC(O)-.

22. Сполука за п. 19, яка **відрізняється** тим, що L являє собою -NRC(O)CH=CH-, -NRC(O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)-, -NRC(O)CH=CHCH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>NRC(O)CH=CH-, -NRSO<sub>2</sub>CH=CH-, -NRSO<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>- або -NRC(O)C(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>-; де група R в L являє собою H або можливо заміщену C<sub>1-6</sub>аліфатичну групу; і група Y в R<sup>1</sup> являє собою водень або C<sub>1-6</sub>аліфатичну групу, можливо заміщену оксо, галогеном, NO<sub>2</sub> або CN.

23. Сполука за п. 22, яка **відрізняється** тим, що L являє собою -NHC(O)CH=CH-, -NHC(O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)-, -NHC(O)CH=CHCH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>NHC(O)CH=CH-, -NHSO<sub>2</sub>CH=CH-, -NHSO<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>- або -NHC(O)C(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>-.

24. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що L являє собою бівалентний  $C_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, де L містить щонайменше один алкілідений подвійний зв'язок, і щонайменше одна метиленова ланка в L замінена на -C(O)-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -OC(O)- або -C(O)O-, і одна додаткова метиленова ланка в L можливо замінена на циклопропілен, -O-, -N(R)- або -C(O)-.

25. Сполука за п. 1, де:

L являє собою бівалентний  $C_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, де L містить щонайменше один потрійний зв'язок, і одна або дві метиленових ланки в L можливо та незалежно замінені на -C(O)-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -OC(O)- або -C(O)O-.

26. Сполука за п. 25, яка **відрізняється** тим, що група Y в R<sup>1</sup> являє собою водень або C<sub>1-6</sub>аліфатичну групу, можливо заміщену оксо, галогеном, NO<sub>2</sub> або CN.

27. Сполука за п. 26, яка **відрізняється** тим, що L являє собою -C≡C-, -NHC(O)C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>- або -CH<sub>2</sub>OC(=O)C≡C-.

28. Сполука за п. 1, де:

L являє собою бівалентний  $C_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, де одна метиленова ланка в L замінена на циклопропілен, і одна додаткова метиленова ланка в L замінена на -C(O)-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -OC(O)- або -C(O)O-.

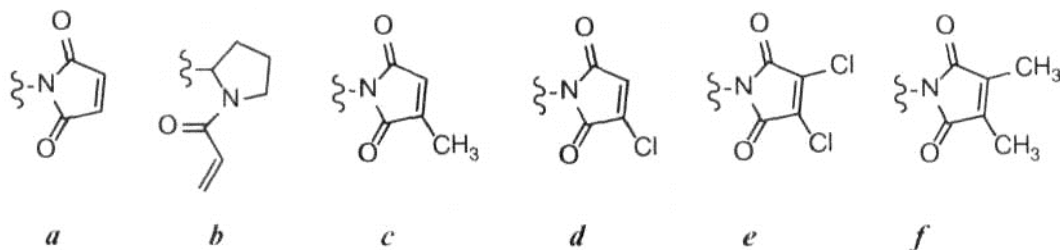
29. Сполука за п. 1, де:

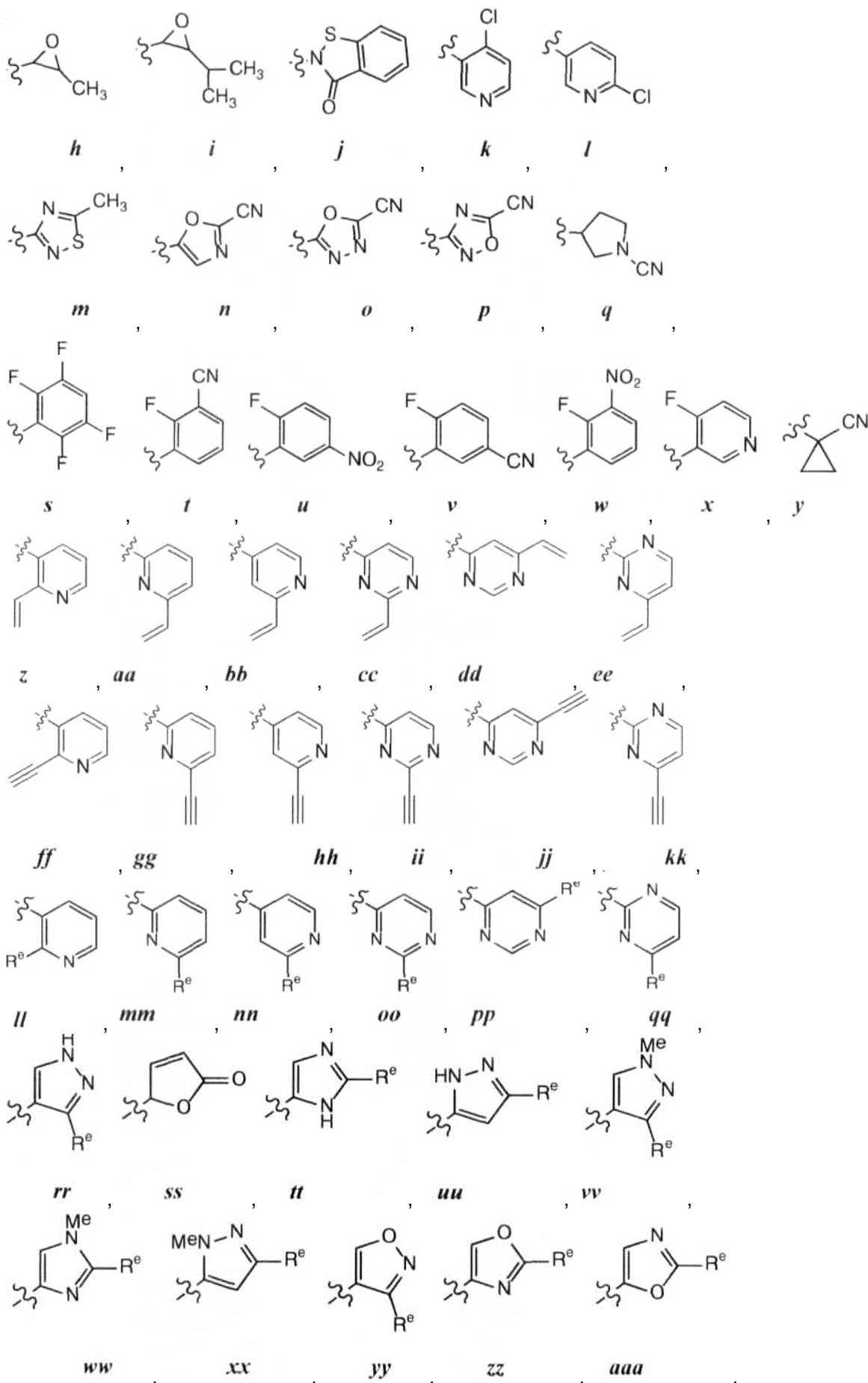
L являє собою ковалентний зв'язок, -C(O)-, -N(R)C(O)- або бівалентний C<sub>1-8</sub> насичений або ненасичений лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг.

30. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що L являє собою ковалентний зв'язок, -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -C(O)-, -CH<sub>2</sub>NH-, -NHCH<sub>2</sub>-, -NHC(O)-, -NHC(O)CH<sub>2</sub>OC(O)-, -CH<sub>2</sub>NHC(O)-, -NHSO<sub>2</sub>-, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- або -SO<sub>2</sub>NH-.

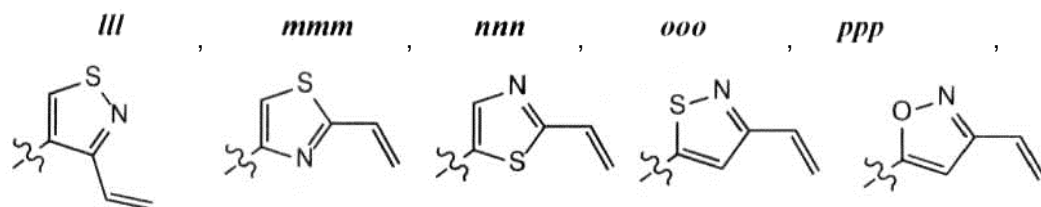
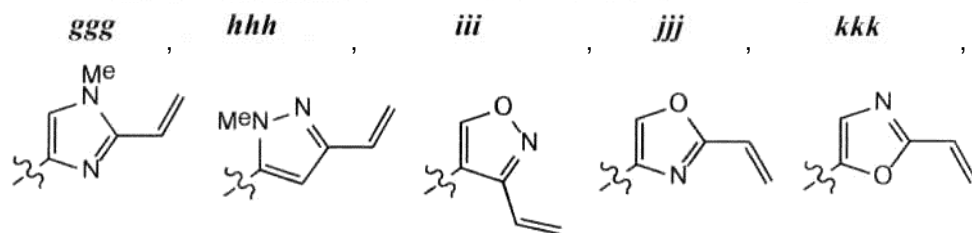
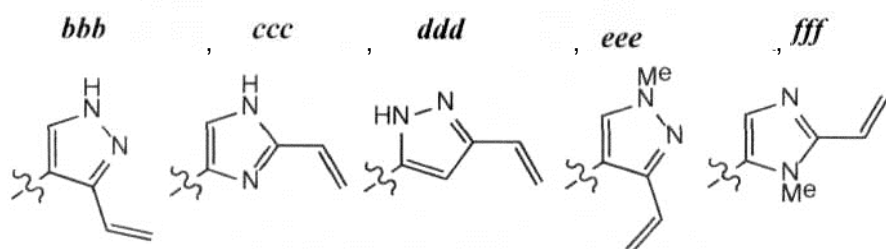
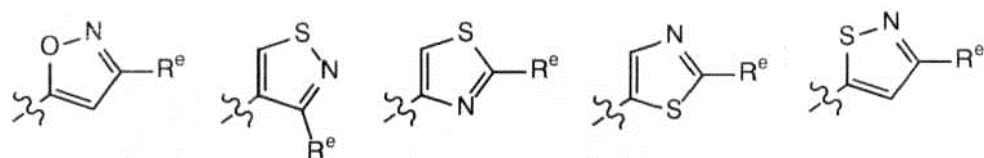
31. Сполука за п. 30, яка **відрізняється** тим, що L являє собою ковалентний зв'язок.

32. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що група Y в R<sup>1</sup> вибрана з:

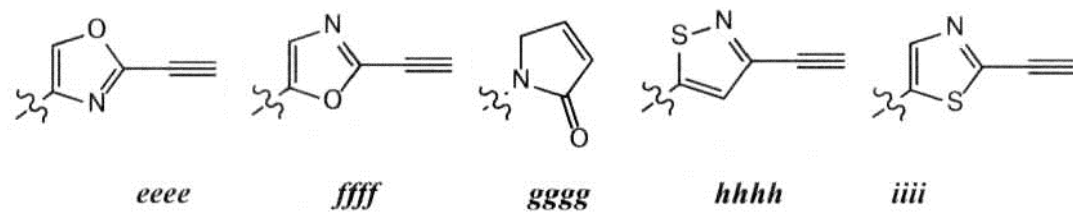
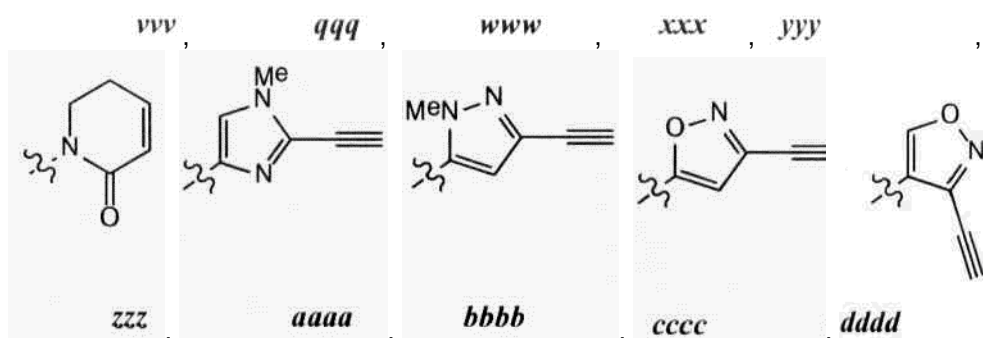
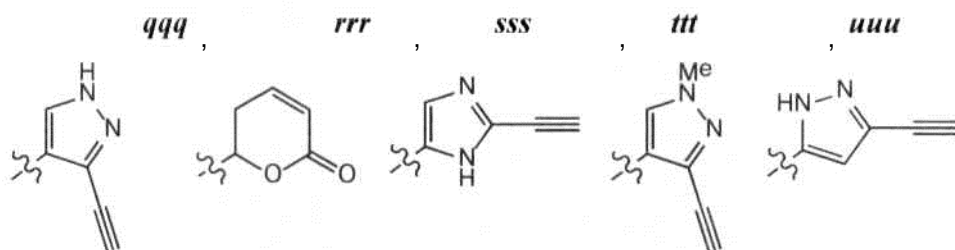


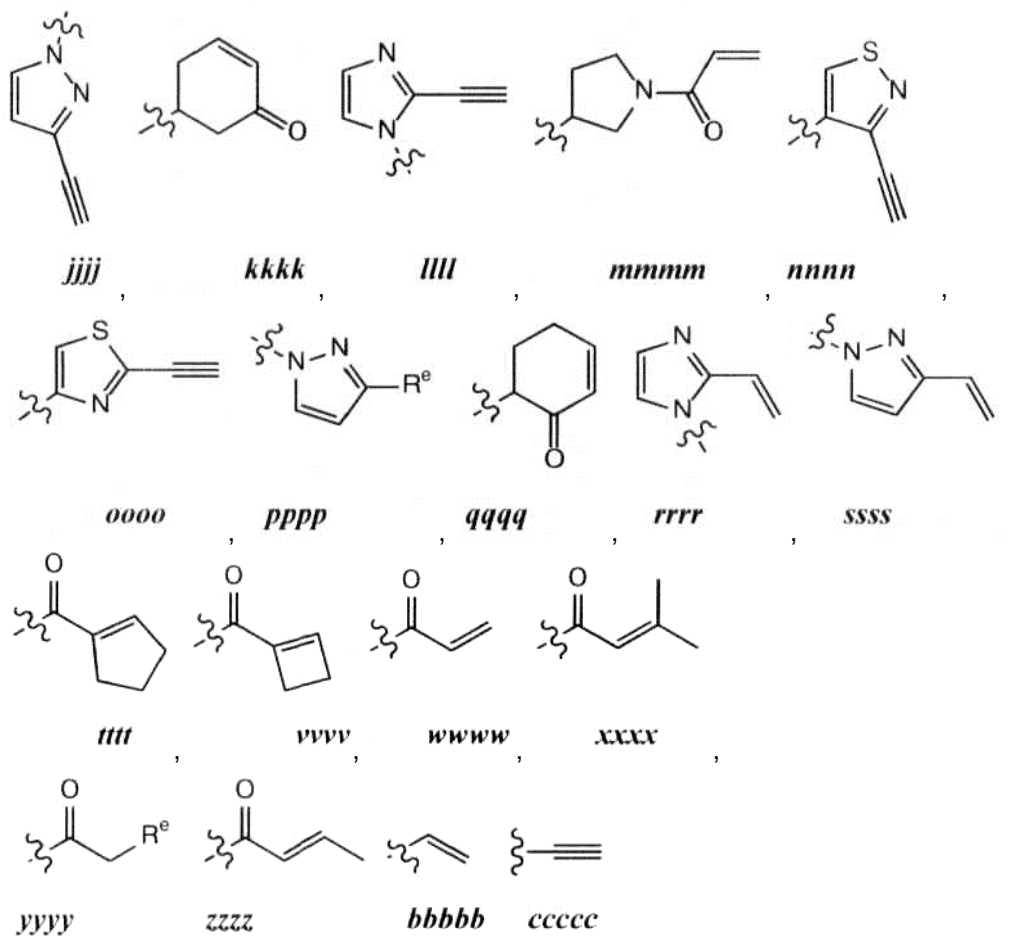


5

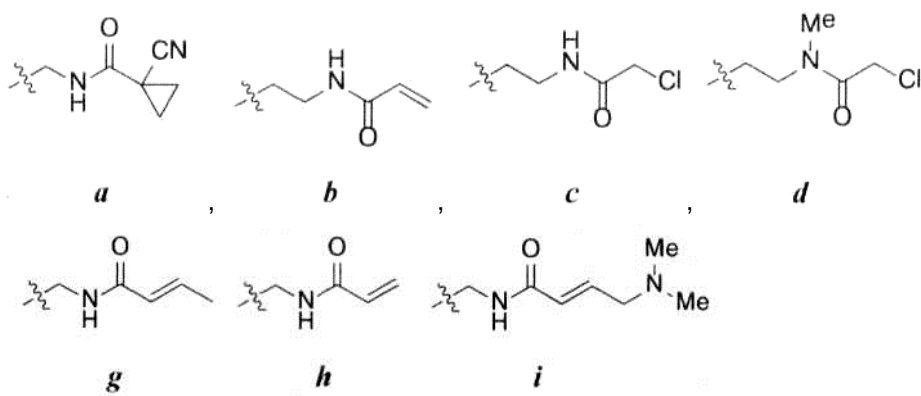


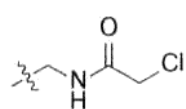
5



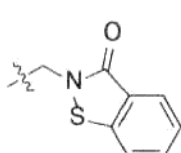


- 5 де кожний з  $R^e$  незалежно вибраний з галогену.  
 33. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що  $R^1$  вибраний з:

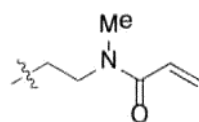




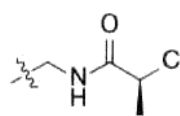
**j**



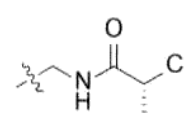
**k**



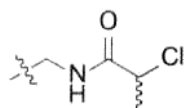
**l**



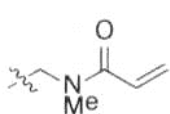
**m**



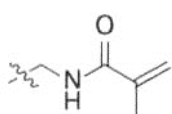
**n**



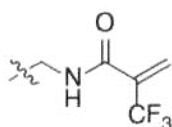
**o**



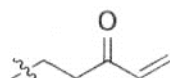
**p**



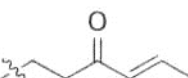
**q**



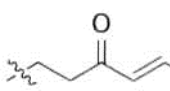
**r**



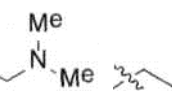
**s**



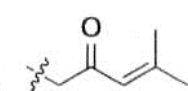
**t**



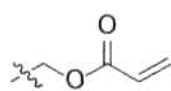
**u**



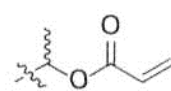
**v**



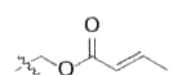
**w**



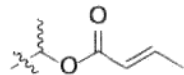
**x**



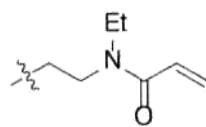
**y**



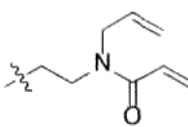
**z**



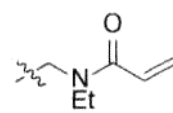
**aa**



**bb**

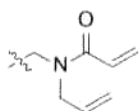


**cc**

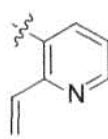


**dd**

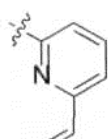
5



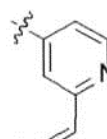
**ee**



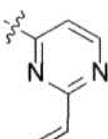
**ff**



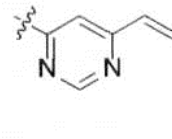
**gg**



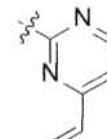
**hh**



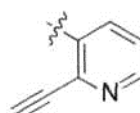
**ii**



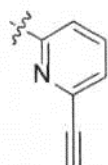
**jj**



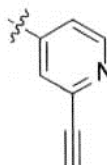
**kk**



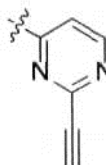
**ll**



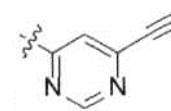
**mm**



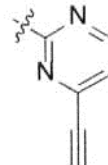
**nn**



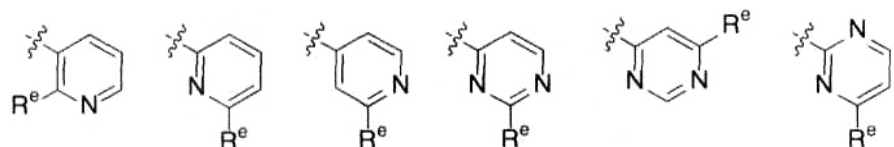
**oo**



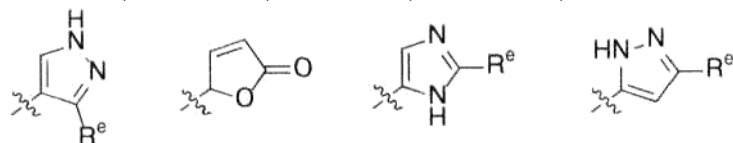
**pp**



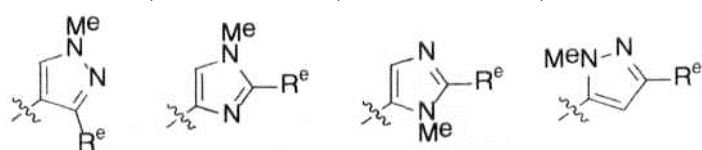
**qq**



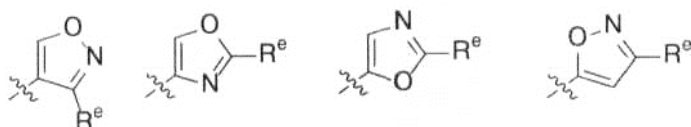
*rr* , *ss* , *tt* , *uu* , *vv* , *ww* ,



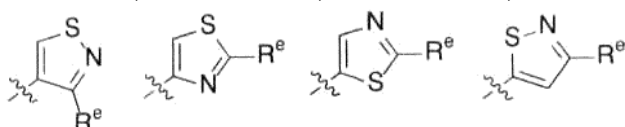
*xx* , *yy* , *zz* , *aaa* ,



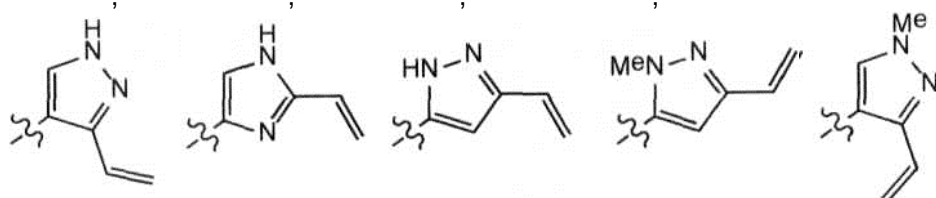
*bbb* , *ccc* , *ddd* , *eee* ,



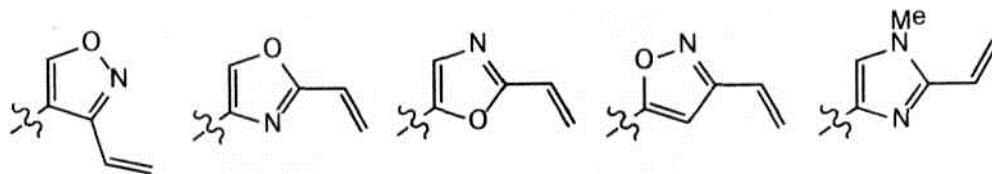
*fff* , *ggg* , *hhh* , *iii* ,



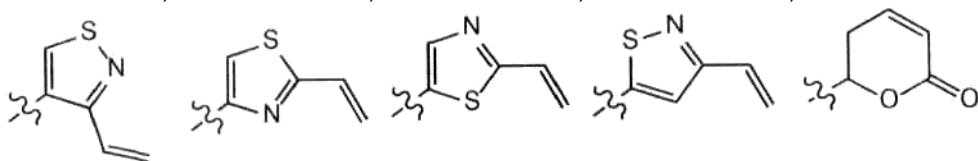
*jjj* , *kkk* , *lll* , *mmm* ,



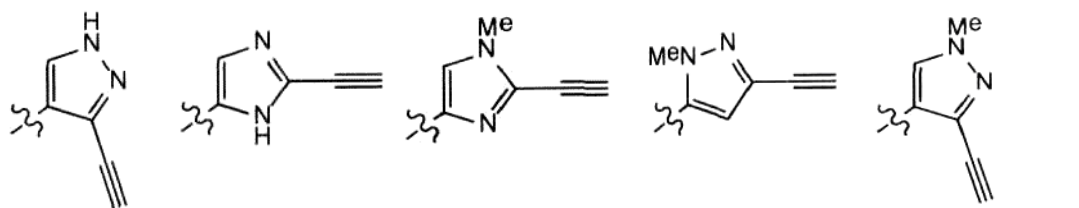
*nnn* , *ooo* , *ppp* , *qqq* ,



*rrr* , *sss* , *ttt* , *uuu* , *vvv* ,



*www* , *xxx* , *yyy* , *zzz* , *aaaa* ,



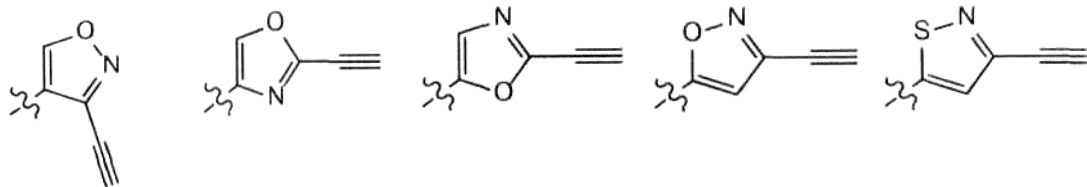
**bbbb**

**cccc**

**dddd**

**eeee**

**ffff**



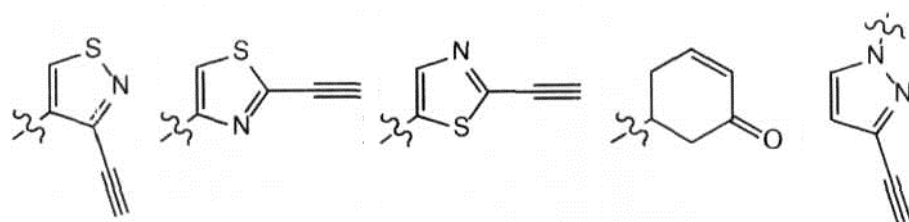
**gggg**

**hhhh**

**iiii**

**jjjj**

**kkkk**



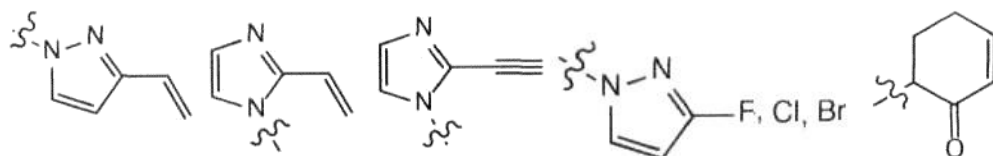
**llll**

**mmmm**

**nnnn**

**oooo**

**pppp**



**qqqq**

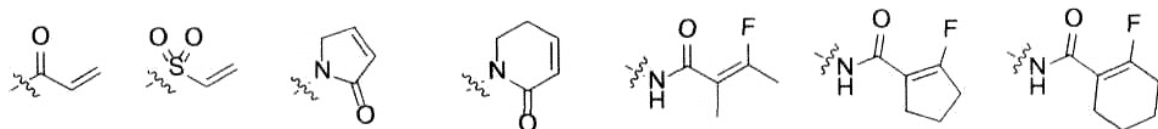
**rrrr**

**ssss**

**tttt**

**uuuu**

5



**vvvv**

**wwww**

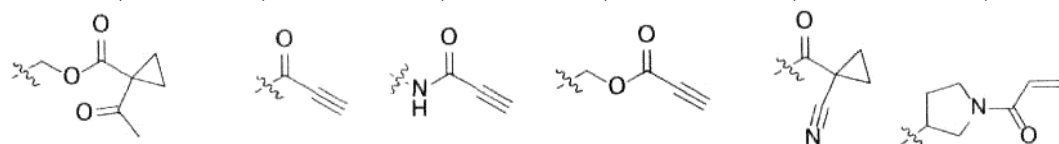
**xxxx**

**yyyy**

**zzzz**

**aaaaa**

**bbbbb**



**ccccc**

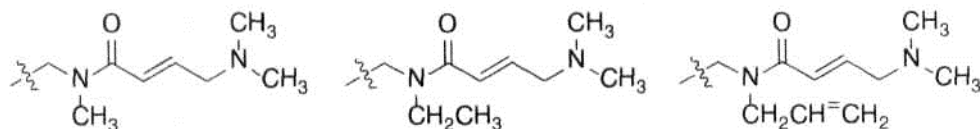
**ddddd**

**eeeee**

**fffff**

**ggggg**

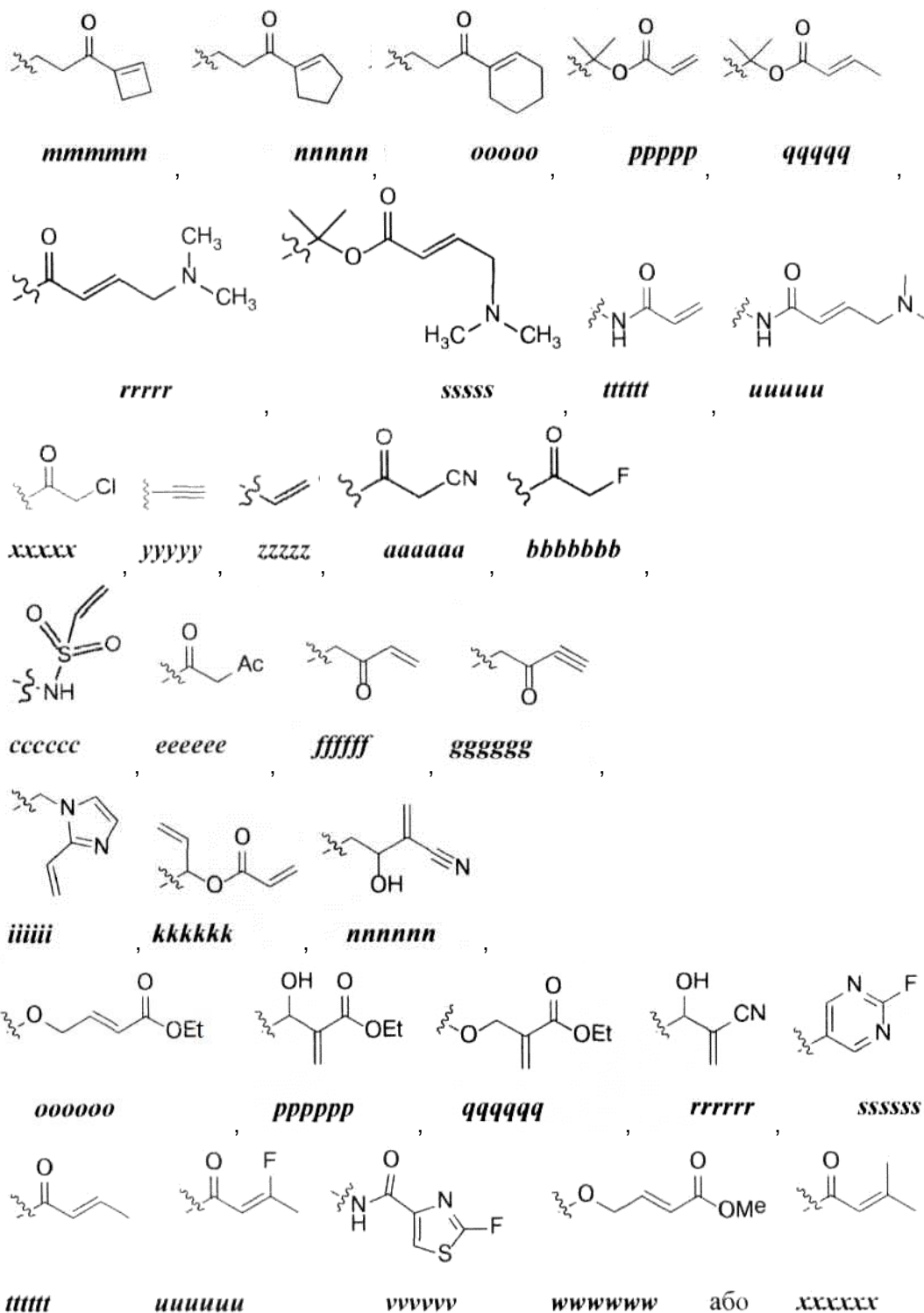
**iiiii**



**jjjjj**

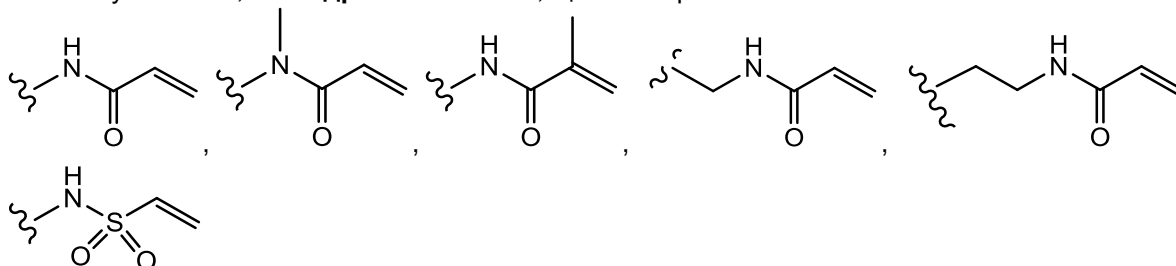
**kkkkk**

**lllll**



де кожний з R<sup>e</sup> незалежно являє собою придатну відхідну групу, NO<sub>2</sub>, CN або оксо.

34. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R<sup>1</sup> вибраний з:





35. Композиція, яка містить сполуку за п. 1 і фармацевтично прийнятний ад'ювант, носій або речовину-носій.

36. Спосіб інгібування активності FGFR4 або її мутанта у пацієнта або у біологічному зразку, який включає стадію введення зазначеному пацієнту або приведення зазначеного біологічного зразка в контакт зі сполукою за п. 1.

37. Спосіб за п. 36, який **відрізняється** тим, що активність FGFR4 або її мутанта інгібують необоротно.

38. Спосіб за п. 37, який **відрізняється** тим, що активність FGFR4 або її мутанта інгібують необоротно за допомогою ковалентної модифікації Cys 552 у FGFR4.

39. Спосіб лікування розладу, опосередкованого FGFR4, у пацієнта, який має потребу в цьому, що включає стадію введення зазначеному пацієнту сполуки за п. 1.

40. Сполука за п. 15, де:

кільце А являє собою можливо заміщену групу, вибрану з фенілу, 3-8-членного насиченого або частково ненасиченого карбоциклічного кільця або 4-7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки;

$R^1$  являє собою активну групу  $-L-Y$ ; де  $R^1$  приєднаний до атома, суміжного з атомом, приєднаним до Т, де:

Л являє собою бівалентний  $C_{2-8}$  лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, де L містить щонайменше один подвійний зв'язок, і одна або дві метиленових ланки в L можливо та незалежно замінені на  $NRC(O)-$ ,  $-C(O)NR-$ ,  $-N(R)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R)-$ ,  $-S-$ ,  $S(O)-$ ,  $SO_2-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$ , циклопропілен,  $-O-$ ,  $-N(R)-$  або  $-C(O)-$ ; і

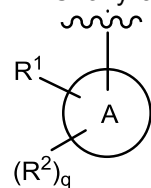
група Y в  $R^1$  являє собою водень,  $C_{1-6}$  аліфатичну групу, можливо заміщену оксо, галогеном,  $NO_2$  або CN, або 3-10-членне моноциклічне або біциклічне, насичене, частково ненасичене або арильне кільце, що містить 0-3 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, і де зазначене кільце заміщене 1-4 групами  $R^e$ ;

$R^3$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл;

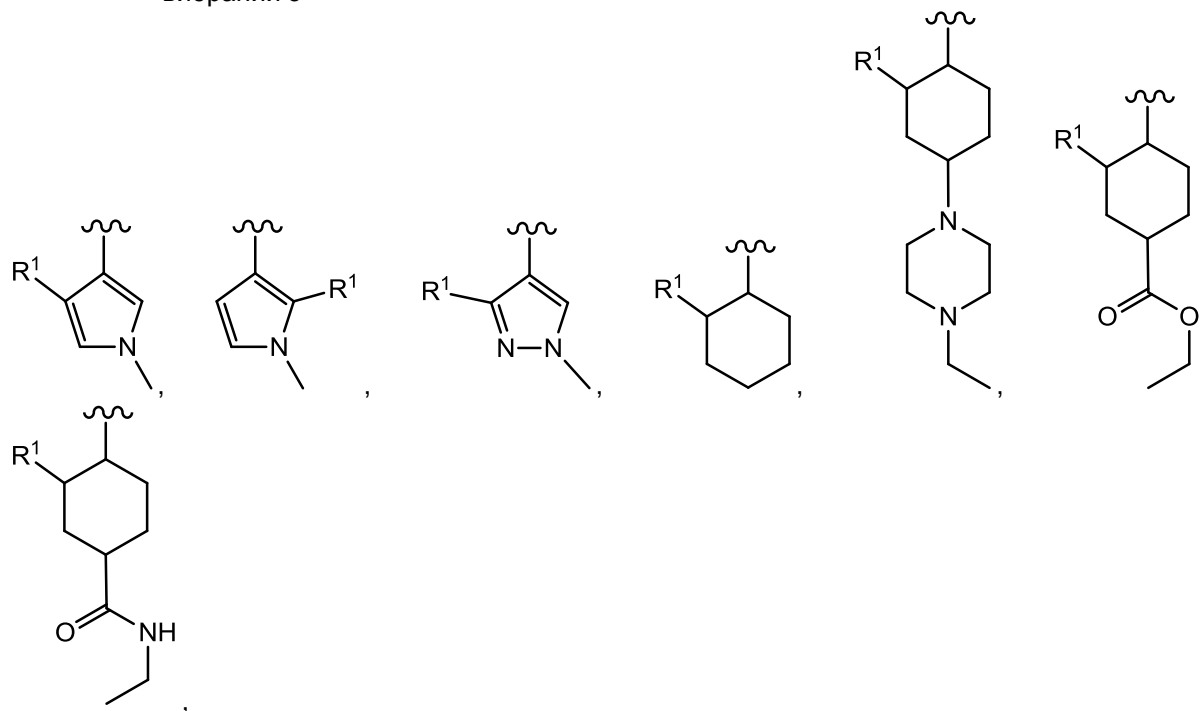
$R^4$  являє собою можливо заміщений феніл; і

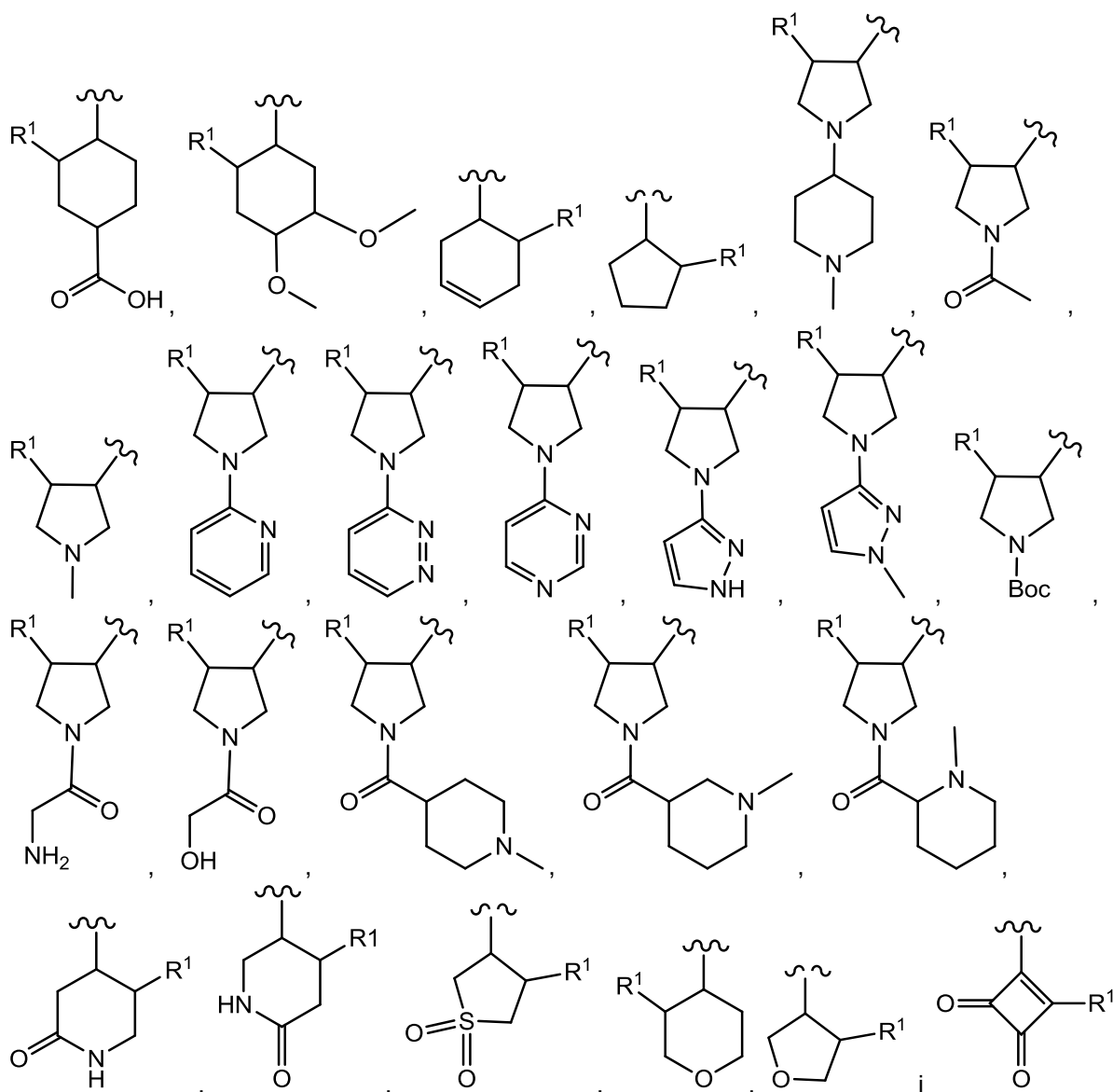
$R^a$  являє собою водень.

41. Сполука за п. 15, де:

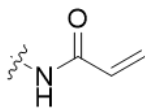


вибраний з

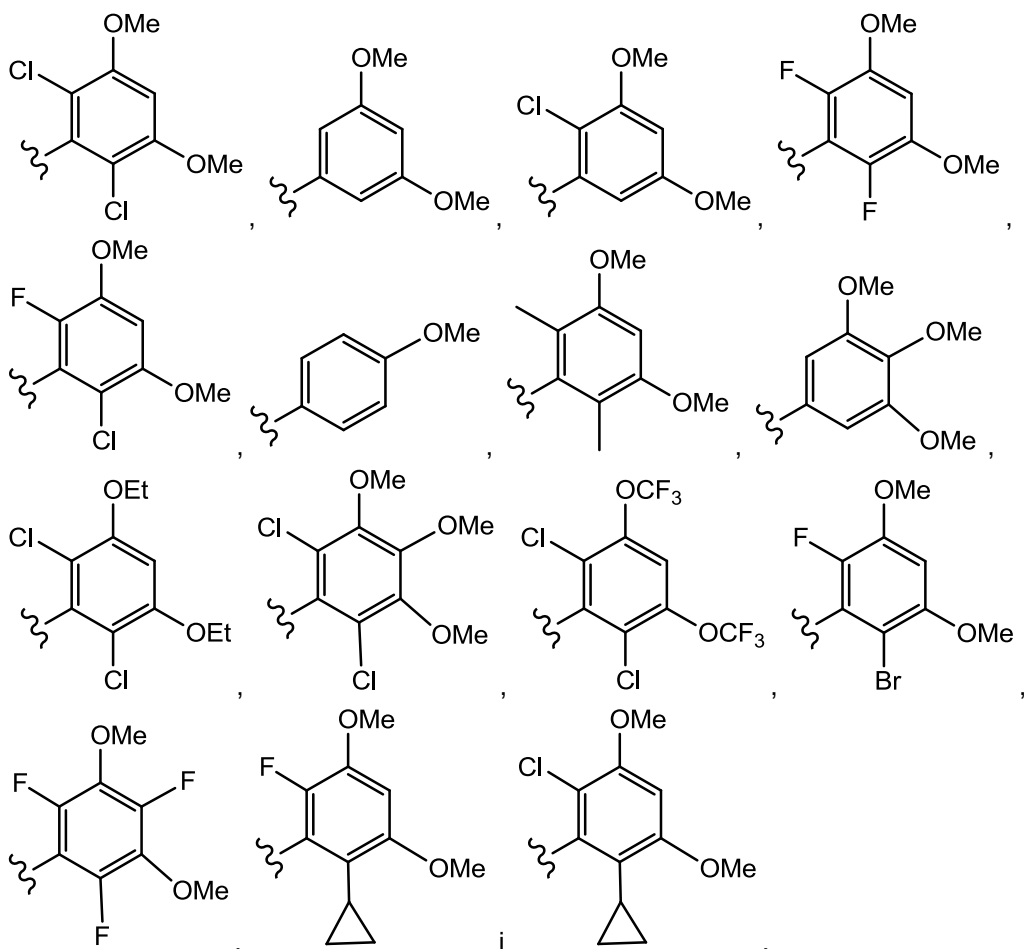




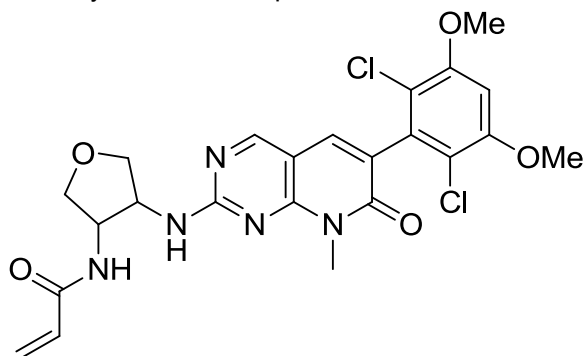
- 5 R<sup>1</sup> являє собою активну групу -L-Y; де R<sup>1</sup> приєднаний до атома, суміжного з атомом, приєднаним до T, де:  
L являє собою бівалентний C<sub>2-8</sub> лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, де L містить щонайменше один подвійний зв'язок, і одна або дві метиленових ланки в L можливо та незалежно замінені на NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R)-, -S-, S(O)-, SO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, -C(O)O-, циклопропілен, -O-, -N(R)- або -C(O)-; і  
10 група Y в R<sup>1</sup> являє собою водень, C<sub>1-6</sub>аліфатичну групу, можливо заміщену оксо, галогеном, NO<sub>2</sub> або CN, або 3-10-членне моноциклічне або біциклічне, насичене, частково ненасичене або арильне кільце, що містить 0-3 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, і де зазначене кільце заміщене 1-4 групами R<sup>e</sup>;  
15 R<sup>3</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл;  
R<sup>4</sup> являє собою можливо заміщений феніл; і  
R<sup>a</sup> являє собою водень.  
42. Сполука за п. 40, де L являє собою -NRC(O)CH=CH-, -NRC(O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)-, -NRC(O)CH=CHCH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>NRC(O)CH=CH-, -NRSO<sub>2</sub>CH=CH-, -NRSO<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>- або -NRC(O)C(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>-; де група R в L являє собою H або можливо заміщену C<sub>1-6</sub>аліфатичну групу; і група Y в R<sup>1</sup> являє собою водень або C<sub>1-6</sub>аліфатичну групу, можливо заміщену оксо, галогеном, NO<sub>2</sub> або CN.



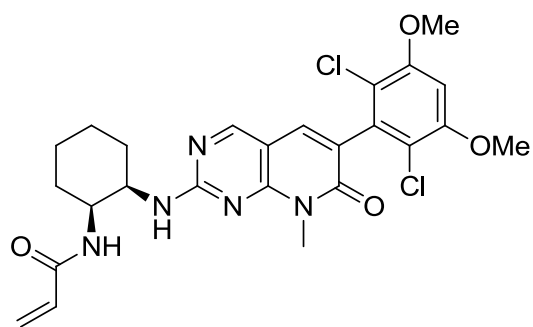
43. Сполука за п. 42, де  $R^1$  являє собою  
44. Сполука за п. 43, де  $R^4$  вибраний з



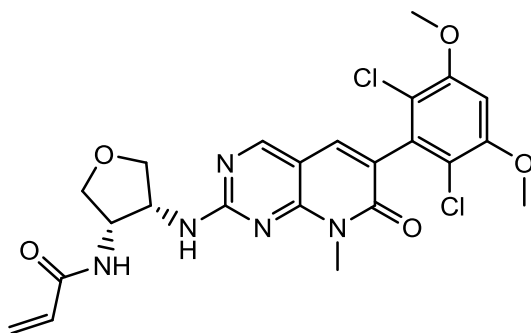
5 45. Сполука за п. 1, вибрана з



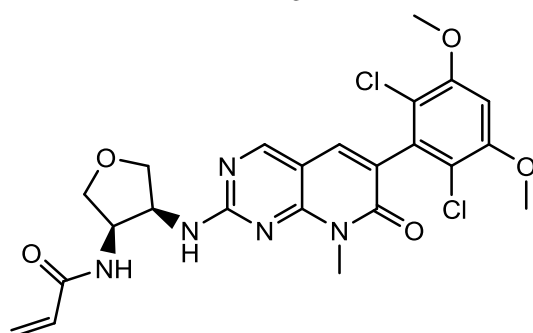
I-211



I-223

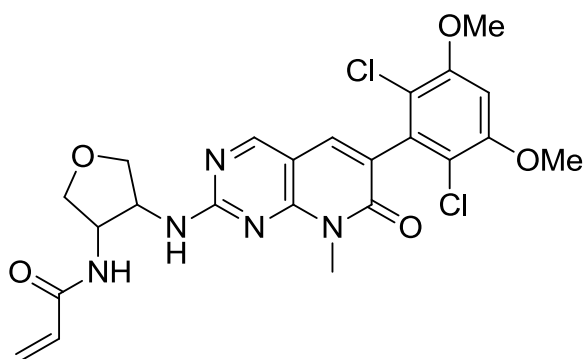


I-240



I-241

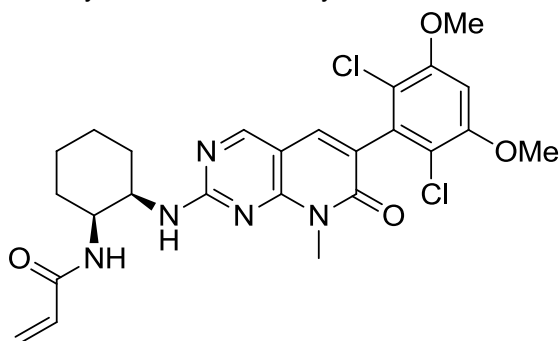
або її фармацевтично прийнятної солі.  
46. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



I-211

або її фармацевтично прийнятну сіль.

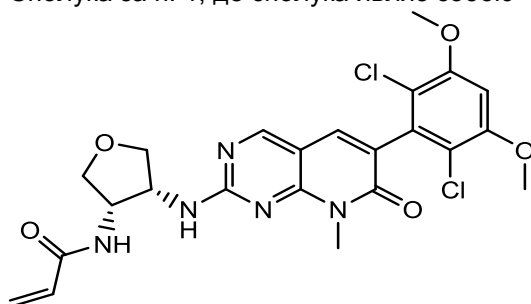
47. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



I-223

або її фармацевтично прийнятну сіль.

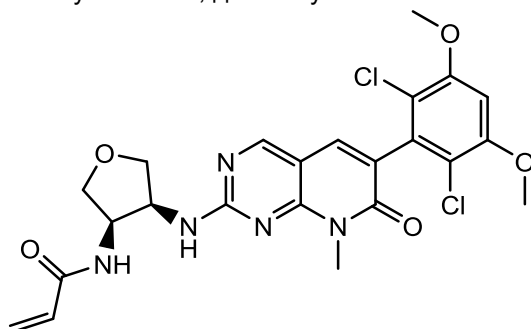
48. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



I-240

5 або її фармацевтично прийнятну сіль.

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



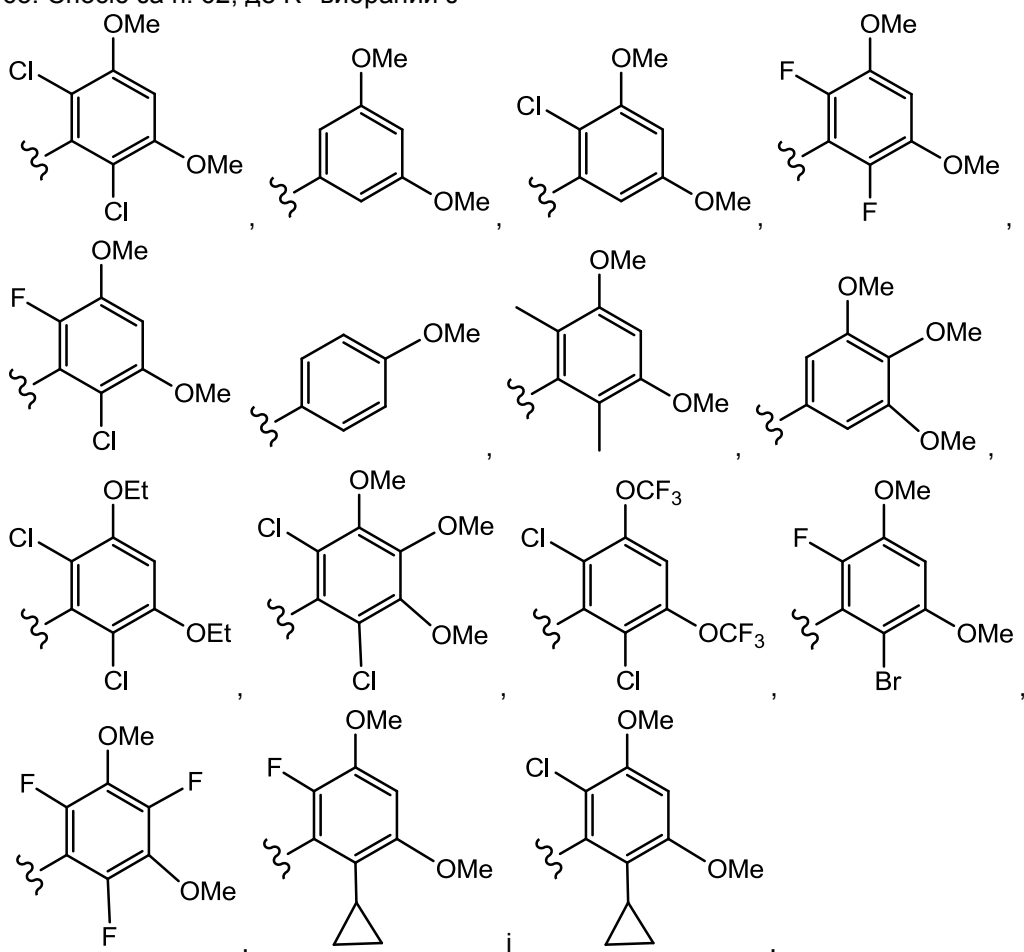
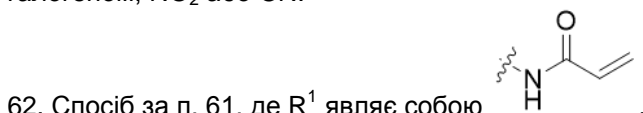
I-241

або її фармацевтично прийнятну сіль.

50. Композиція, яка містить сполуку за п. 40 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або речовину-носій.

10 51. Композиція, яка містить сполуку за п. 46 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або речовину-носій.

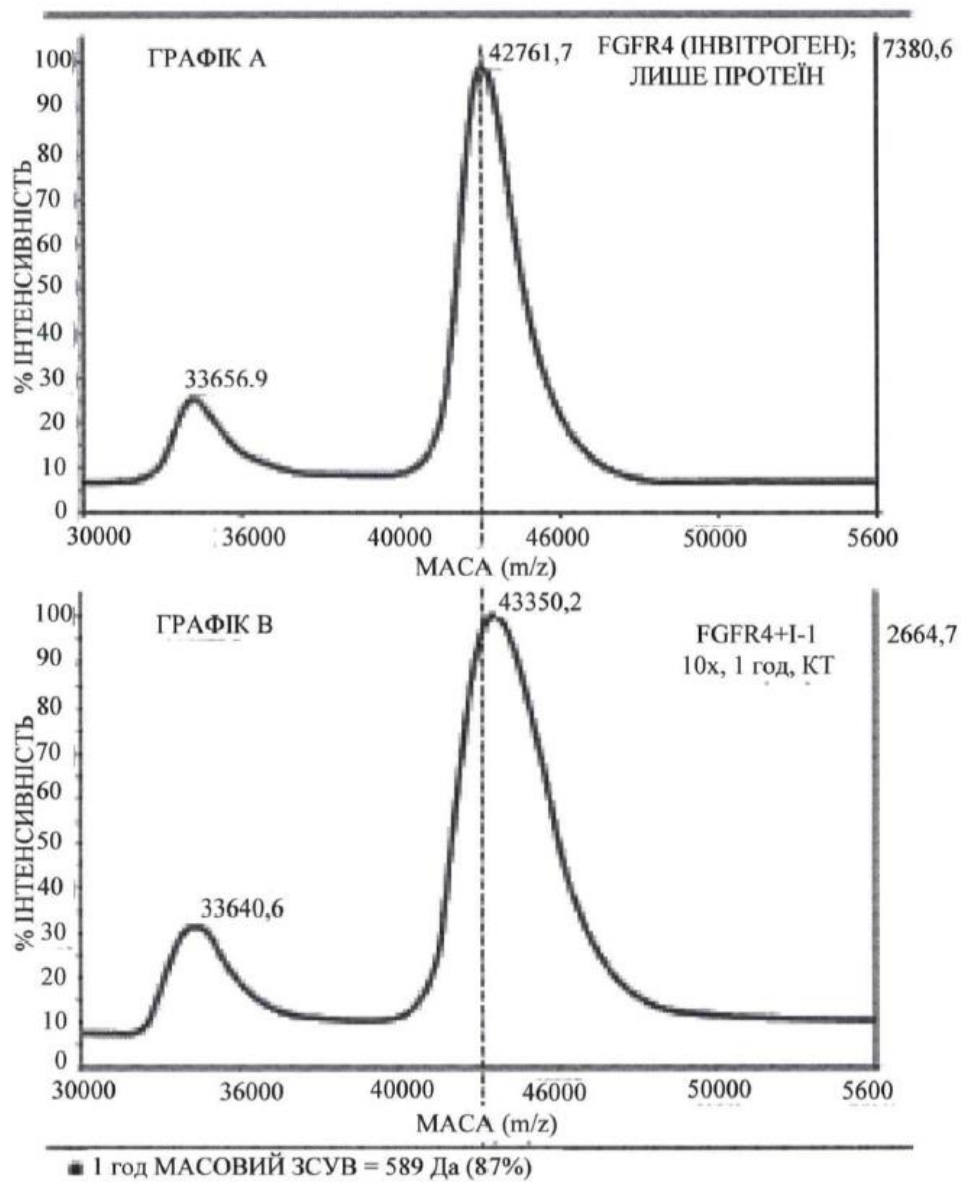
52. Композиція, яка містить сполуку за п. 47 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або речовину-носіє.
53. Композиція, яка містить сполуку за п. 48 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або речовину-носіє.
- 5 54. Композиція, яка містить сполуку за п. 49 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або речовину-носіє.
55. Спосіб за п. 39, який **відрізняється** тим, що розлад, опосередкований FGFR4, являє собою печінковоклітинну карциному, рабдоміосаркому, рак стравоходу, рак грудей або рак голови, або рак шиї.
- 10 56. Спосіб за п. 55, який **відрізняється** тим, що розлад, опосередкований FGFR4, являє собою печінковоклітинну карциному.
57. Спосіб за п. 55, який **відрізняється** тим, що розлад, опосередкований FGFR4, являє собою рабдоміосаркому.
58. Спосіб інгібування активності FGFR4 або його мутанта у пацієнта або у біологічному зразку, який включає стадію введення зазначеному пацієнту або приведення зазначеного біологічного зразка в контакт із сполукою за п. 40.
- 15 59. Спосіб лікування розладу, опосередкованого FGFR4 у пацієнта, що потребує цього, який включає стадію введення зазначеному пацієнту сполуки за п. 40.
60. Спосіб за п. 59, який **відрізняється** тим, що розлад, опосередкований FGFR4, являє собою гепатоцелюлярну карциному або рабдоміосаркому.
- 20 61. Спосіб за п. 60, де L являє собою  $\text{-NRC(O)CH=CH-}$ ,  $\text{-NRC(O)CH=CHCH}_2\text{N(CH}_3\text{)-}$ ,  $\text{-NRC(O)CH=CHCH}_2\text{O-}$ ,  $\text{-CH}_2\text{NRC(O)CH=CH-}$ ,  $\text{-NRSO}_2\text{CH=CH-}$ ,  $\text{-NRSO}_2\text{CH=CHCH}_2\text{-}$  або  $\text{-NRC(O)C(=CH}_2\text{)CH}_2\text{-}$ ; де група R в L являє собою H або можливо заміщену  $\text{C}_{1-6}$ аліфатичну групу; і група Y в  $\text{R}^1$  являє собою водень або  $\text{C}_{1-6}$ аліфатичну групу, можливо заміщену оксо, галогеном,  $\text{NO}_2$  або CN.
- 25



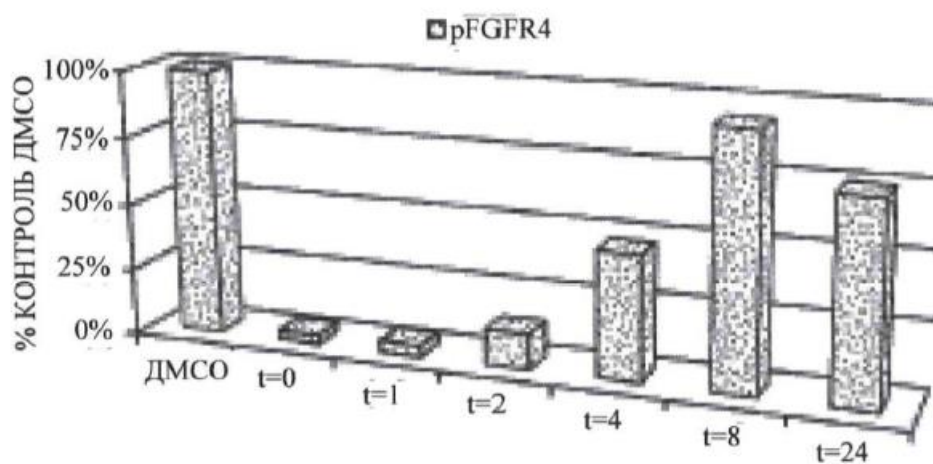
30

64. Спосіб лікування розладу, опосередкованого FGFR4, у пацієнта, що потребує цього, який включає стадію введення зазначеному пацієнту сполуки за п. 46 або її фармацевтично прийнятної солі.
- 5 65. Спосіб за п. 64, який **відрізняється** тим, що розлад, опосередкований FGFR4, являє собою печінковоклітинну карциному.
66. Спосіб за п. 64, який **відрізняється** тим, що розлад, опосередкований FGFR4, являє собою рабдоміосаркому.
- 10 67. Спосіб лікування розладу, опосередкованого FGFR4, у пацієнта, що потребує цього, який включає стадію введення зазначеному пацієнту сполуки за п. 47 або її фармацевтично прийнятної солі.
68. Спосіб за п. 67, який **відрізняється** тим, що розлад, опосередкований FGFR4, являє собою печінковоклітинну карциному.
69. Спосіб за п. 67, який **відрізняється** тим, що розлад, опосередкований FGFR4, являє собою рабдоміосаркому.
- 15 70. Спосіб лікування розладу, опосередкованого FGFR4, у пацієнта, що потребує цього, який включає стадію введення зазначеному пацієнту сполуки за п. 48 або її фармацевтично прийнятної солі.
71. Спосіб за п. 70, який **відрізняється** тим, що розлад, опосередкований FGFR4, являє собою печінковоклітинну карциному.
- 20 72. Спосіб за п. 70, який **відрізняється** тим, що розлад, опосередкований FGFR4, являє собою рабдоміосаркому.
73. Спосіб лікування розладу, опосередкованого FGFR4, у пацієнта, що потребує цього, який включає стадію введення зазначеному пацієнту сполуки за п. 49 або її фармацевтично прийнятної солі.
- 25 74. Спосіб за п. 73, який **відрізняється** тим, що розлад, опосередкований FGFR4, являє собою печінковоклітинну карциному.
75. Спосіб за п. 73, який **відрізняється** тим, що розлад, опосередкований FGFR4, являє собою рабдоміосаркому.

ЗМІНА МАСИ FGFR4 ПІД ВПЛИВОМ І-І

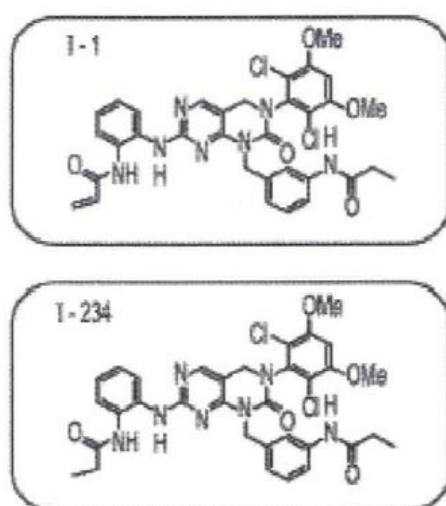


ФІГ. 1



ШВИДКІСТЬ РЕСИНТЕЗУ ( $t_{1/2}$ ): FGFR4: 4-8 год  
MDA: 2 мкМ

ФІГ. 2



ФІГ. 3



## ПОСЛІДОВНІСТЬ АМІНОКИСЛОТ У FGFR4 (SEQ ID NO. 1)

10	20	30	40	50	60
MRLLLALLGV	LLSVPGPPVL	SLEAEEVEL	EPCLAPSLEQ	QEQLTVALG	QPVRLCCGRA
70	80	90	100	110	120
ERGHHWYKEG	SRLAPAGVR	GWRGRLEIAS	FLPEDAGRYL	CLARGSMIVL	QNLTITGDS
130	140	150	160	170	180
LTSSNDDDEP	KSHRDPNHR	SYPQQAPYWT	HPQRMBKKLH	AVPAGNTVKF	RCPAAGNPTP
190	200	210	220	230	240
TIRWLKDGQA	FHGENRIGGI	RLRHQHWLSV	MESVWPSDRG	TYTCLVENAV	GSIRYNYLLD
250	260	270	280	290	300
VLERSPHRPI	LQAGLPANTT	AVVGSDVELL	CKVYSDAQPH	IQWLKHIVIN	GSSFGADGFP
310	320	330	340	350	360
YVQVLKTADI	NSSEVEVLYL	RNVSAEDAGE	YTCLAGNSIG	LSYQSAWLTV	LPEEDPTWTA
370	380	390	400	410	420
AAPEARYTDI	ILYASGSLAL	AVLLLLAGLY	RGQALHGRHP	RPPATVQKLS	RFPLARQFSL
430	440	450	460	470	480
ESGSSGKSSS	SLVRGVRLSS	SGPALLAGLV	SLDLPLDPLW	BFPRDRLVLG	KPLGEGCFGQ
490	500	510	520	530	540
VVRAEAFGMD	PARPDQASTV	AVKMLKDNAS	DKDLADLVSE	MEVMKLIGRH	KNIINLLGVC
550	560	570	580	590	600
TQEGPLYVIV	ECAAAGNLRE	FLRARRPPGP	DLSPDGPRSS	EGPLSFPVLV	SCAYQVARGM
610	620	630	640	650	660
QYLESRKCIH	RDLAARNVLV	TEDNVMKIAD	FGLARGVHHI	DYYKKTSGNR	LPVKWMAPEA
670	680	690	700	710	720
LFDRVYTHQS	DVWSFGILLW	EIFTLGGSPY	PGIPVEELFS	LLREGHRMDR	PPHCPPELYG
730	740	750	760	770	780
LMRECWAAP	SQRPTFKQLV	EALDKVLLAV	SEEYDLRLT	FGPYSPSGGD	ASSTCSSSDS
790	800				
VFSHDPLPLG	SSSFPGSGV	QT			

ФІГ. 4

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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

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