



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123637** (13) **C2**  
(51) МПК (2021.01)**C07D 519/00****C07D 473/34** (2006.01)**C07D 487/04** (2006.01)**C07H 19/06** (2006.01)**C07H 19/16** (2006.01)**A61K 31/519** (2006.01)**A61K 31/52** (2006.01)**A61P 29/00****A61P 35/00****A61P 37/00**НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ"**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

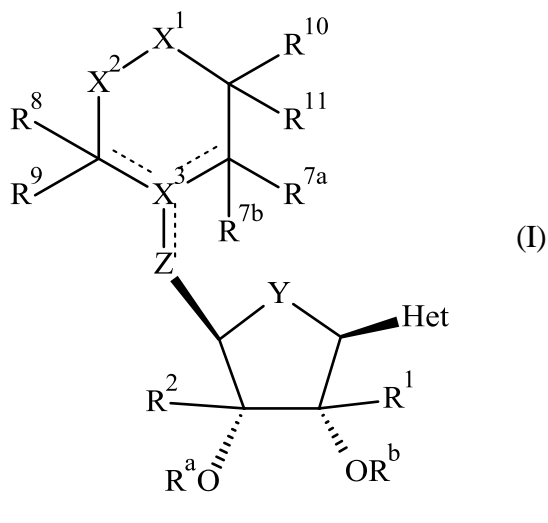
<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2018 10095</b>	<b>(72)</b> В'єлевау Марсель (BE), Сунь Веймей (US), Бу Тонгфей (BE), Мерпул Лівен (BE)
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>24.02.2017</b>	<b>(73)</b> Володілець (володільці): <b>ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ</b> , Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium (BE)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	<b>06.05.2021</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>62/306,222, 16162731.0</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: VUILHORGNE, M. ET AL., "New synthetic S- adenosyl-homocysteine analogs with oncostatic and antiviral activity", HETEROCYCLES, (1978), vol. 11, ISSN 0385-5414, pages 495 - 520 PRASAD, R.N. ET AL., "Modification of the 5' position of purine nucleosides. 2. Synthesis and some cardiovascular properties of adenosine-5'-(N- substituted)carboxamides", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, (1980), vol. 23, no. 3, doi:10.1021/jm00177a021, ISSN 0022-2623, pages 313 - 319 MOUKHA-CHAFIQ, O. ET AL., "Synthesis and General Biological Activity of a Small Adenosine-5'- (Carboxamide and Sulfanilamide) Library", NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND NUCLEIC ACIDS, (20141008), vol. 33, no. 11, doi:10.1080/15257770.2014.931588, ISSN 1525- 7770, pages 709 - 729 SCHMIDT, R.R. ET AL., "Synthese 5'-modifizierter Adenosinderivate", CHEMISCHE BERICHTE, (1968), vol. 101, no. 2, doi:10.1002/cber.19681010228, ISSN 0009-2940, pages 590 - 594 US 4224438 A (FAULAND ERICH, et al.), 23.09.1980 US 2003/225205 A1 (EPPLER ROBERT [US], et al.), 04.12.2003 WO 03/074083 A1 (PFIZER [US], et al.), 12.09.2003 WO 2012/082436 A2 (EPIZYME INC [US], et al.), 21.07.2012 HU, H. ET AL., "Small Molecule Inhibitors of Protein Arginine Methyltransferases", EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, (20160216), vol. 25, no. 3, doi:10.1517/13543784.2016.1144747, ISSN 1354-3784, pages 335 - 358 WO 2016135582 A1 (PFIZER [US]), 01.09.2016
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>10.03.2016, 30.03.2016</b>	
<b>(33)</b> Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US, EP</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>26.12.2018, Бюл.№ 24</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про державну реєстрацію:	<b>05.05.2021, Бюл.№ 18</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/EP2017/054324, 24.02.2017</b>	
<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Бертело Дідьє Жан-Клод (BE), Бремер Дірк (BE), Беке Лейс (BE), Букс Ан (BE), Ділс Ґастон Станіслав Марсела (BE), Ґілісен Роналдус Арнодус Гендріка Йозеф (BE), Лосон Едвард Чарльз (US), Панде Вінет (BE), Параде Маркус Корнеліс Бернардус Катарина (BE), Схепенс Вім Берт Ґрит (BE), Шук Брайан Крістофер (US), Тюрінґ Йоганнес Вільгельмус Йогн Ф. (BE),</b>		

**(54) ЗАМІЩЕНІ АНАЛОГИ НУКЛЕОЗИДІВ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ІНГІБІТОРІВ PRMT5**

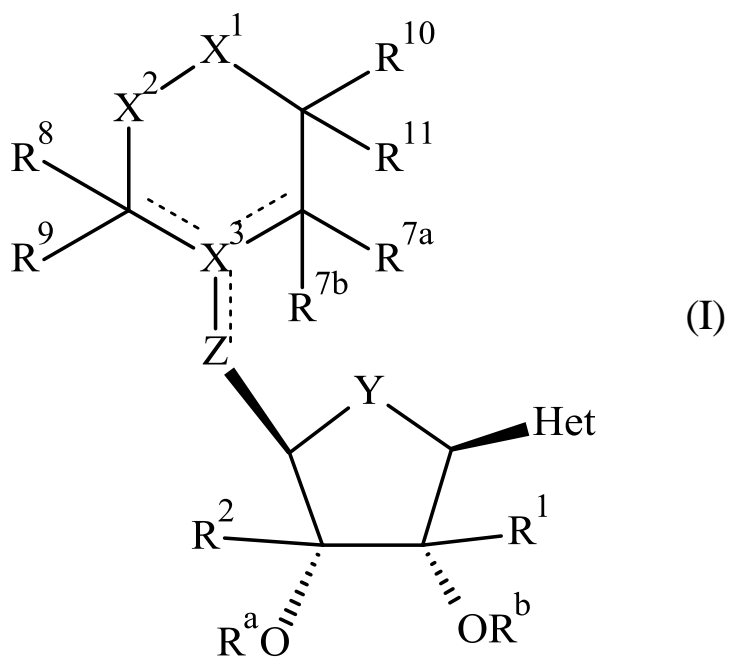
UA 123637 C2

**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується нових заміщених аналогів нуклеозидів формули (I):



де змінні мають значення, визначені у формулі винаходу. Сполуки згідно з даним винаходом придатні як інгібітори PRMT5. Крім того, даний винахід стосується фармацевтичних композицій, які містять вказані сполуки як активний інгредієнт, а також застосування вказаних сполук як лікарського препарату.



Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід стосується нових заміщених аналогів нуклеозидів, придатних як інгібітори PRMT5. Крім того, даний винахід стосується фармацевтичних композицій, які містять вказані сполуки як активний інгредієнт, а також застосування вказаних сполук як лікарського препарату.

5 Передумови створення винаходу

PRMT5, також описаний як Hsl7, Jbp1, Skb1, Capsuleen або Dart5, є однією з основних метилтрансфераз, відповідальних за моно- та симетричне диметилування залишків аргініну. Як вважається, посттрансляційне метилування аргініну на гістонах і білках, відмінних від гістонів, має вирішальне значення для більшості біологічних процесів, таких як організація геному, транскрипція, диференціація, функціонування сплайсосома, передача сигналу і регуляція ходу клітинного циклу, спрямування розвитку стовбурових клітин і Т-клітин [Stopa, N. et al., Cell Mol Life Sci, 2015. 72(11): p. 2041-59] [Geoghegan, V. et al., Nat Commun, 2015. 6: p. 6758]. PRMT5 багатоклітинних організмів утворює функціональний комплекс із метилосомним білком 50 (MEP50), який також називається Wdr77, коактиватором p44 андрогенового рецептора і Valois. Як підвищений рівень білка PRMT5-MEP50, так і цитоплазматичне накопичення безпосередньо пов'язані з онкогенезом раку, і при цьому нещодавно був встановлений їх взаємозв'язок з несприятливим клінічним результатом [Shilo, K. et al., Diagn Pathol, 2013. 8: p. 201]. Експерименти щодо відновлення клітин, які направлені як на каталітичну, так і на каркасну функцію комплексу PRMT5-MEP50, окрім всебічних ферментативних досліджень, довели онкологічний зв'язок між рівнем білка, локалізацією і ферментативною функцією [Gu, Z. et al., Biochem J, 2012. 446(2): p. 235-41] [Di Lorenzo, A. et al., FEBS Lett, 2011. 585(13): p. 2024-31] [Chan-Penebre, E. et al., Nat Chem Biol, 2015. 11(6): p. 432-7]. Такий взаємозв'язок перетворює PRMT5 на важливу мішень для низькомолекулярних лікарських засобів проти раку й інших захворювань [Stopa, N. et al., Cell Mol Life Sci, 2015. 72(11): p. 2041-59].

PRMT5 є представником підродини PRMT II типу, що передбачає застосування S-аденозилметіоніну (SAM) для одержання симетричного диметильованого аргініну на гістонах і білкових субстратах, відмінних від гістонів, і S-аденозилгомоцистеїну (SAH). За допомогою кристалічної структури гетеро-октамерного комплексу (PRMT5)<sub>4</sub>(MEP50)<sub>4</sub> людини, співкристалізованого зі SAH і субстратом на основі пептиду гістону H4, спостерігають механізм метилування і розпізнавання субстрату [Antonysamy, S. et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 2012. 109(44): p. 17960-5]. Регуляція активності PRMT5 відбувається завдяки величезній кількості різних учасників зв'язування, впливу на посттрансляційну модифікацію, miRNA і субклітинній локалізації.

Метилування гістонів H2A і H4 за Arg3 і гістону H3 за Arg8 регулює організацію хроматину щодо специфічного пригнічення експресії генних транскриптів, які залучені до диференціації, трансформації, ходу клітинного циклу і пригнічення пухлин [Karkhanis, V. et al., Trends Biochem Sci, 2011. 36(12): p. 633-41]. Окрім того, опосередковане PRMT5 метилування гістону H4 за Arg3 може сприяти залученню ДНК-метилтрансферази DNMT3A зі зв'язуванням гістону і метилуванням ДНК для довготривалого сайленсингу генів [Zhao, Q. et al., Nat Struct Mol Biol, 2009. 16(3): p. 304-11].

Не пов'язане з гістонами метилування може відбуватися або в цитоплазмі, або в ядрі, що залежить від клітинної локалізації PRMT5. Метилування Sm білків D1 і D3, які необхідні для збирання ядерної сплайсоми, відбувається в цитоплазмі як частини "метилосоми", яка містить PRMT5 [Friesen, W.J. et al., Mol Cell Biol, 2001. 21(24): p. 8289-300]. Додаткові докази того, що PRMT5 залучений до сплайсингу, були одержані за допомогою умовного нокауту PRMT5 в нейральних стовбурових клітинах миші. Клітини, в яких був відсутній PRMT5, показали вибіркоче утримування інтронів і пропускання екзонів зі слабкими 5'-донорними ділянками [Bezzi, M. et al., Genes Dev, 2013. 27(17): p. 1903-16].

Окрім участі в сплайсингу, PRMT5 впливає на ключові шляхи, задіяні в спрямуванні розвитку і гомеостазі клітин, шляхом безпосереднього метилування ключових вузлів передачі сигналу подібно p53 [Jansson, M. et al., Nat Cell Biol, 2008. 10(12): p. 1431-9], EGFR [Hsu, J.M. et al., Nat Cell Biol, 2011. 13(2): p. 174-81], CRAF [Andreu-Perez, P. et al., Sci Signal, 2011. 4(190): p. ra58], PI3K/AKT [Wei, T.Y. et al., Cell Signal, 2014. 26(12): p. 2940-50], NFκB [Wei, H. et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 2013. 110(33): p. 13516-21].

Оскільки PRMT5 є однією з основних sym-Arg метилтрансфераз і задіяний в більшості клітинних процесів, підвищена експресія білка, схоже, є важливим фактором в його онкогенності. Цікаво, що трансляція PRMT5 у випадку лімфоми з клітин мантийної зони (MCL), імовірно, регулюється за допомогою miRNA. Хоча клітини MCL характеризуються меншою кількістю mRNA і більш повільною швидкістю транскрипції PRMT5, ніж нормальні В-лімфоцити, рівень PRMT5 і метилування H3R8 і H4R3 значно збільшені [Pal, S. et al., EMBO J, 2007. 26(15):

р. 3558-69]. Повторна експресія miRNA, у разі якої зв'язується ділянка 3'UTR PRMT5, знижує рівень білка PRMT5 [Wang, L. et al., Mol Cell Biol, 2008. 28(20): р. 6262-77]. Дивовижно те, що антисмислова РНК prmt5 була виявлена в гені prmt5 людини, що підтверджує гіпотезу про специфічну регуляцію трансляції, а не про високий рівень експресії mRNA [Stora, N. et al., Cell Mol Life Sci, 2015. 72(11): р. 2041-59].

Хоча PRMT5 розглядається як клінічно придатна мішень, поки що опубліковані дані про досить небагато селективних інгібіторів PRMT5. Зовсім нещодавно був описаний новий субнаномольний сильний інгібітор PRMT5 (EPZ015666) з протипухлинною активністю в багатьох моделях ксенотрансплантатів MCL як перша хімічна молекула, придатна для додаткового підтвердження біологічних властивостей PRMT5 і його ролі у виникненні раку [Chan-Penebre, E. et al., Nat Chem Biol, 2015. 11(6): р. 432-7].

Подальша розробка специфічних низькомолекулярних інгібіторів PRMT5 може привести до нових хіміотерапевтичних підходів для лікування раку.

У документі WO 2014100695A1 розкриті сполуки, придатні для інгібування активності PRMT5; також описані способи застосування сполук для лікування опосередкованих PRMT5 порушень.

У документі WO 2014100730A1 розкриті інгібітори PRMT5, які містять дигідро- або тетрагідроізохінолін, і шляхи їх застосування.

B Devkota, K. et al., ACS Med Chem Lett, 2014. 5: р. 293-297 описаний синтез ряду аналогів природного продукту синефунгіну і здатність цих аналогів інгібувати EHMT1 і EHMT2.

У документі WO 2003070739 розкриті часткові та повні агоністи аденозинових рецепторів A1, їх одержання та їх терапевтичне застосування.

У документі WO 2012082436 розкриті сполуки і композиції як модулятори метилтрансфераз гістонів і для лікування захворювань, на які можна впливати модуляцією активності метилтрансфераз гістонів.

У документі WO 2012075500 розкриті модулятори метилтрансферази гістонів, що являють собою 7-деазапурини, і способи їх застосування.

У документах WO 2016135582 і US 20160244475 описані заміщені похідні нуклеозидів, придатні як протиракові засоби.

У документі WO 2014100719 розкриті інгібітори PRMT5 і шляхи їх застосування.

У документі WO 03074083 розкриті комбіновані терапевтичні засоби, які селективно знищують дефектні за метилтіоаденозинфосфорилазою клітини. Аналоги МТА описані в цьому документі як антитоксичні засоби.

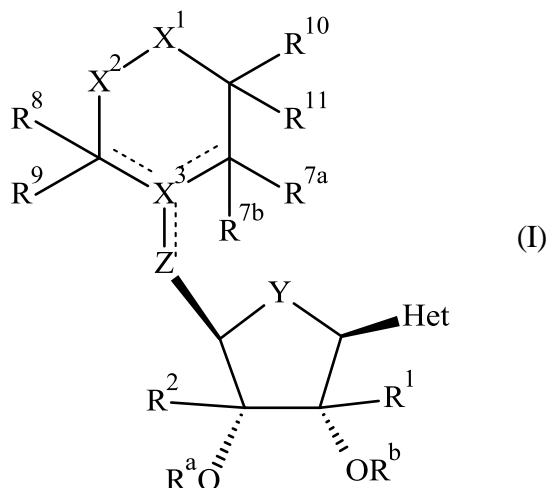
B Kung, P.-P. et al., Bioorg Med Chem Lett, 2005. 15: р. 2829-2833 описані структура, синтез і біологічна оцінка нових субстратів для 5'-дезоксид-5'-метилтіоаденозинфосфорилаз (MTAP) людини.

Таким чином, існує сильна потреба в нових інгібіторах PRMT5, за рахунок яких забезпечується відкриття нових шляхів для лікування або попередження раку, такого як, наприклад, лімфома з клітин мантийної зони. Відповідно до цього, метою даного винаходу є забезпечення таких сполук.

Стислий опис винаходу

Було виявлено, що сполуки за даним винаходом є придатними як інгібітори PRMT5. Сполуки згідно з даним винаходом і композиції на їх основі можуть бути придатними для лікування або попередження, зокрема для лікування, захворювань, таких як захворювання крові, порушення обміну речовин, аутоімунні порушення, рак, запальні захворювання, серцево-судинні захворювання, нейродегенеративні захворювання, панкреатит, поліорганна недостатність, захворювання нирок, агрегація тромбоцитів, недостатня рухливість сперматозоїдів, відторгнення трансплантата, відторгнення тканини, ушкодження легені тощо.

Даний винахід стосується нових сполук формули (I):



де

$R^1$  являє собою водень або  $\text{CH}_3$ ;

$R^2$  являє собою водень;

$R^a$  являє собою водень або  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкіл;

$R^b$  являє собою водень або  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкіл;

$Y$  являє собою  $-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-$  або  $-\text{CF}_2-$ ;

$R^{7a}$  являє собою водень;

$R^{7b}$  являє собою водень або  $\text{C}_{1-4}$ алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогену;

$X^1$  являє собою ковалентний зв'язок або  $-\text{O}-$ ;

$X^2$  являє собою ковалентний зв'язок,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CF}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CF}_2\text{CH}_2-$  або  $-\text{CH}_2\text{CF}_2-$ ;

за умови, що  $X^2$  являє собою ковалентний зв'язок,  $-\text{CH}_2-$  або  $-\text{CF}_2-$ , якщо  $X^1$  являє собою  $-\text{O}-$ ;

$X^3$  являє собою  $\text{N}$  або  $\text{CH}$ ; або у випадку, якщо одна з пунктирних ліній являє собою додатковий зв'язок,  $X^3$  являє собою  $\text{C}$ ;

кожен із  $R^8$  і  $R^{10}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену та  $\text{C}_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;

кожен із  $R^9$  і  $R^{11}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену,  $-\text{NH}_2$  і  $\text{C}_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним  $-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ ;

або  $R^8$  і  $R^9$  зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, що містить один або два атоми  $\text{N}$  і необов'язково один атом кисню; при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений за одним або декількома атомами вуглецю в кільці одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену та  $\text{C}_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену; і при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений за одним або двома атомами  $\text{N}$  у кільці замісником, вибраним із групи, що складається з  $\text{C}_{1-6}$ алкілу;  $\text{Het}^{1a}$ ;

$\text{C}_{3-6}$ циклоалкілу;  $-\text{C}_{1-4}$ алкіл- $\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$ ;  $\text{C}_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним або декількома атомами галогену; та  $\text{C}_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним замісником, вибраним із групи, що складається з  $-\text{OC}_{1-4}$ алкілу, ціано,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкілу,  $\text{Ar}^{1a}$ ,  $-\text{O}-\text{Ar}^{1a}$ ,  $\text{Het}^{2a}$  і  $-\text{O}-\text{Het}^{2c}$ ;

або  $R^{10}$  і  $R^{11}$  зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, що містить один або два атоми  $\text{N}$  і необов'язково один атом кисню; при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений за одним або декількома атомами вуглецю в кільці одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену та  $\text{C}_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену; і при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений за одним або двома атомами  $\text{N}$  у кільці замісником, вибраним із групи, що складається з  $\text{C}_{1-6}$ алкілу,  $\text{Het}^{1b}$ ;

$\text{C}_{3-6}$ циклоалкілу,  $-\text{C}_{1-4}$ алкіл- $\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ ,  $\text{C}_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним або декількома атомами галогену, та  $\text{C}_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним замісником, вибраним із групи, що складається з  $-\text{OC}_{1-4}$ алкілу, ціано,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкілу,  $\text{Ar}^{1b}$ ,  $-\text{O}-\text{Ar}^{1b}$ ,  $\text{Het}^{2b}$  і  $-\text{O}-\text{Het}^{2d}$ ;

Z являє собою  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$  або  $-\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})-$ ; й у випадку, якщо  $\text{X}^3$  являє собою C, Z також може являти собою  $=\text{CH}-$ ;

пунктирні лінії, приєднані до  $\text{X}^3$ , являють собою необов'язкові зв'язки, які можуть бути присутніми, якщо  $\text{X}^3$  являє собою атом вуглецю, за умови, що максимум одна з пунктирних ліній являє собою необов'язковий зв'язок;

у випадку, якщо одна з пунктирних ліній, приєднаних до  $\text{X}^3$ , являє собою додатковий зв'язок,  $\text{X}^3$  являє собою C та (i)  $\text{R}^{7a}$  відсутній, або (ii)  $\text{R}^8$  відсутній, або (iii) Z являє собою  $=\text{CH}-$ ;

кожен із  $\text{R}^{9a}$  і  $\text{R}^{9b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та

$\text{C}_{1-4}$ алкілу; або  $\text{R}^{9a}$  і  $\text{R}^{9b}$  зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом азоту, до якого вони приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, який необов'язково містить один атом кисню;

кожен із  $\text{R}^{5a}$  і  $\text{R}^{5b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та

$\text{C}_{1-4}$ алкілу;

$\text{Het}^{1a}$  і  $\text{Het}^{1b}$  приєднані до решти молекули формули (I) за допомогою будь-якого доступного атома вуглецю у кільці;

кожен із  $\text{Het}^{1a}$  і  $\text{Het}^{1b}$  незалежно являє собою 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл, що містить один або два гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S,  $\text{S}(=\text{O})_p$  і N;

кожен із  $\text{Ar}^{1a}$  і  $\text{Ar}^{1b}$  незалежно являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену, ціано та  $\text{C}_{1-4}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;

кожен із  $\text{Het}^{2a}$  і  $\text{Het}^{2b}$  незалежно являє собою 4-, 5-, 6- або 7-членний моноциклічний ароматичний або неароматичний гетероцикліл, що містить щонайменше один гетероатом, причому кожен незалежно вибраний із O, S,  $\text{S}(=\text{O})_p$  і N; або конденсований 8-, 9-, 10- або 11-членний біциклічний ароматичний або неароматичний гетероцикліл, що містить щонайменше один гетероатом, причому кожен незалежно вибраний із O, S,  $\text{S}(=\text{O})_p$  і N; при цьому вказаний моноциклічний гетероцикліл або вказаний конденсований біциклічний гетероцикліл необов'язково є заміщеними одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену, ціано та  $\text{C}_{1-4}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;

$\text{Het}^{2c}$  і  $\text{Het}^{2d}$  приєднані до решти молекули формули (I) за допомогою будь-якого доступного атома вуглецю у кільці;

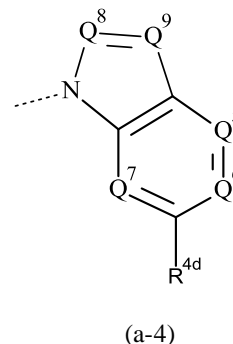
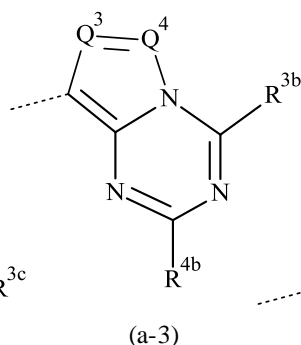
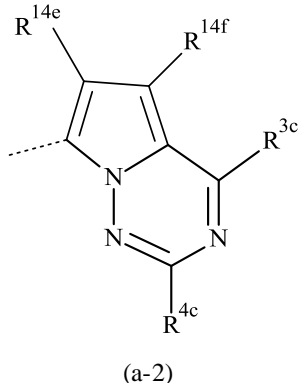
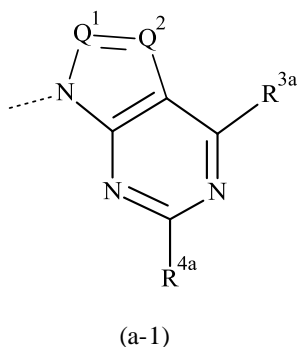
кожен із  $\text{Het}^{2c}$  і  $\text{Het}^{2d}$  незалежно являє собою 4-, 5-, 6- або 7-членний моноциклічний ароматичний або неароматичний гетероцикліл, що містить щонайменше один гетероатом, причому кожен незалежно вибраний із O, S,  $\text{S}(=\text{O})_p$  і N; або конденсований 8-, 9-, 10- або 11-членний біциклічний ароматичний або неароматичний гетероцикліл, що містить щонайменше один гетероатом, причому кожен незалежно вибраний із O, S,  $\text{S}(=\text{O})_p$  і N; при цьому вказаний моноциклічний гетероцикліл або вказаний конденсований біциклічний гетероцикліл необов'язково є заміщеними одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену, ціано та  $\text{C}_{1-4}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;

кожен із  $\text{R}^{6a}$  і  $\text{R}^{6b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та

$\text{C}_{1-4}$ алкілу;

p дорівнює 1 або 2;

Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з (a-1), (a-2), (a-3) та (a-4):



кожен із  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  і  $R^{3d}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену, -  
 $NR^{12a}R^{12b}$ ,  $C_{1-4}$ алкілу та  $-O-C_{1-4}$ алкілу;

5 кожен із  $R^{12a}$  і  $R^{12b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню,

$C_{3-6}$ циклоалкілу,  $C_{1-4}$ алкілу та  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним фенолом, який необов'язково  
заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену,  
ціано,  $-OC_{1-4}$ алкілу,  $-OH$  і  $C_{1-4}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами  
галогену;

10 кожен із  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{4d}$ ,  $R^{4e}$  і  $R^{4f}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню,  
галогену,  $-NR^{13a}R^{13b}$  і  $C_{1-4}$ алкілу;

кожен із  $R^{13a}$  і  $R^{13b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та  
 $C_{1-4}$ алкілу;

15  $Q^1$  являє собою N або  $CR^{14a}$ ;

$Q^2$  являє собою N або  $CR^{14b}$ ;

$Q^3$  являє собою N або  $CR^{14c}$ ;

$Q^4$  являє собою N або  $CR^{14d}$ ;

за умови, що максимум один із  $Q^3$  та  $Q^4$  являє собою N;

20  $Q^8$  являє собою N або  $CR^{14g}$ ;

$Q^9$  являє собою N або  $CR^{14h}$ ;

$Q^{10}$  являє собою N або  $CR^{14i}$ ;

$Q^{11}$  являє собою N або  $CR^{14j}$ ;

$Q^5$  являє собою  $CR^{3d}$ ;  $Q^6$  являє собою N; і  $Q^7$  являє собою  $CR^{4f}$ ; або

25  $Q^5$  являє собою  $CR^{3d}$ ;  $Q^6$  являє собою  $CR^{4e}$ ; і  $Q^7$  являє собою N; або

$Q^5$  являє собою N;  $Q^6$  являє собою  $CR^{4e}$ ; і  $Q^7$  являє собою  $CR^{4f}$ ; або

$Q^5$  являє собою N;  $Q^6$  являє собою  $CR^{4e}$ ; і  $Q^7$  являє собою N; або

$Q^5$  являє собою N;  $Q^6$  являє собою N; і  $Q^7$  являє собою  $CR^{4f}$ ; або

$Q^5$  являє собою N;  $Q^6$  являє собою N; і  $Q^7$  являє собою N;

30 кожен із  $R^{14a}$ ,  $R^{14b}$ ,  $R^{14c}$ ,  $R^{14d}$ ,  $R^{14e}$ ,  $R^{14f}$ ,  $R^{14g}$ ,  $R^{14h}$ ,  $R^{14i}$  і  $R^{14j}$  незалежно вибраний із групи, що  
складається з водню, галогену,  $C_{1-4}$ алкілу,  $-NR^{15a}R^{15b}$  і  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним або  
декількома атомами галогену;

кожен із  $R^{15a}$  і  $R^{15b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та  
 $C_{1-4}$ алкілу;

за умови, що  $R^{10}$  і  $R^{11}$  можуть бути не зв'язані разом, якщо  $R^8$  і  $R^9$  зв'язані разом;

35 і при цьому щонайменше один із  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$  містить атом азоту;

та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів.

Даний винахід також стосується способів одержання сполук за даним винаходом і  
фармацевтичних композицій, які містять їх.

40 Сполуки за даним винаходом, як було виявлено, самі по собі інгібують PRMT5 або можуть  
бути піддані метаболізму до (більш) активної форми *in vivo* (проліки), а значить, можуть бути  
придатними для лікування або попередження, зокрема для лікування, захворювань, таких як  
захворювання крові, порушення обміну речовин, аутоімунні порушення, рак, запальні  
захворювання, серцево-судинні захворювання, нейродегенеративні захворювання, панкреатит,

поліорганна недостатність, захворювання нирок, агрегація тромбоцитів, недостатня рухливість сперматозоїдів, відторгнення трансплантата, відторгнення тканини, ушкодження легені тощо.

Із вищезгаданої фармакології сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів впливає, що вони можуть бути придатними для застосування як лікарський препарат.

Зокрема, сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі приєднання та сольвати можуть бути придатними для лікування або попередження, зокрема для лікування, будь-якого із захворювань або станів, вказаних раніше або далі в даному документі, зокрема раку.

Даний винахід також стосується застосування сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів для одержання лікарського препарату для інгібування PRMT5, для лікування або попередження будь-якого із захворювань або станів, вказаних раніше або далі в даному документі, зокрема раку.

Даний винахід буде описано далі. У наступних параграфах більш докладно визначені різні аспекти даного винаходу. Кожен аспект, визначений таким чином, може бути об'єднаний з будь-яким іншим аспектом або будь-якими іншими аспектами, якщо чітко не вказано протилежне. Зокрема, будь-яка ознака, вказана як така, що є переважною або найкращою, може бути об'єднана з будь-якою іншою ознакою або будь-якими іншими ознаками, вказаними як такі, що є переважними або найкращими.

#### Докладний опис

У випадку опису сполук за даним винаходом використовувані терміни слід тлумачити відповідно до наступних визначень, якщо в контексті не зазначено інше.

Якщо будь-яка змінна зустрічається більше одного разу в будь-якому компоненті або будь-якій формулі (наприклад, формулі (I)), то її визначення в кожному випадку не залежить від її визначення в кожному іншому випадку.

Передбачається, що термін "заміщений" в усіх випадках застосування в даному винаході означає, якщо інше не вказано або чітко не впливає з контексту, що один або декілька атомів водню, зокрема від 1 до 3 атомів водню, переважно 1 або 2 атоми водню, більш переважно 1 атом водню, при атомі або радикалі, позначеному із використанням виразу "заміщений", замінені вибраним із вказаної групи, за умови, що не перевищується нормальна валентність і що заміщення дає в результаті хімічно стабільну сполуку, тобто сполуку, яка є достатньо стійкою, щоб витримати виділення з реакційної суміші до придатного ступеня чистоти і складання в терапевтичний засіб.

Якщо при фрагменті присутні два або більше замісників, то вони можуть, якщо інше не вказано або чітко не впливає з контексту, замінити атоми водню при одному й тому самому атомі або ж вони можуть замінити атоми водню при різних атомах у фрагменті.

Вираз "щонайменше один", зокрема, означає "один, два або три", більш конкретно "один або два", ще більш конкретно "один".

Het<sup>2a</sup> і Het<sup>2b</sup> за необхідності можуть бути приєднані до решти молекули формули (I) за допомогою будь-якого доступного атома вуглецю у кільці або гетероатома, якщо не вказано інше. Таким чином, наприклад, якщо гетероцикліл являє собою імідазоліл, він може являти собою 1-імідазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл тощо.

Фахівцю у даній галузі буде очевидно, якщо інше не вказано або чітко не впливає з контексту, що замісник при 4-, 5-, 6- або 7-членному моноциклічному ароматичному або неароматичному гетероциклілі, що містить щонайменше один гетероатом, причому кожен незалежно вибраний із O, S, S(=O)<sub>p</sub> і N (як у визначенні Het<sup>2a</sup>, Het<sup>2b</sup>, Het<sup>2c</sup> і Het<sup>2d</sup>), може заміщати будь-який атом водню при атомі вуглецю у кільці або, де це можливо, при атомі азоту у кільці (у цьому випадку водень при атомі азоту може бути заміщений замісником).

Префікс "C<sub>x-y</sub>" (де x та y являють собою цілі числа), що використовується в даному документі, стосується числа атомів вуглецю в даній групі. Таким чином, C<sub>1-4</sub>алкільна група містить від 1 до 4 атомів вуглецю, C<sub>1-3</sub>алкільна група містить від 1 до 3 атомів вуглецю тощо.

Термін "галоген" як група або частина групи є загальною назвою для фтору, хлору, бром, йоду, якщо інше не зазначено або чітко не впливає з контексту.

Термін "C<sub>1-4</sub>алкіл" як група або частина групи стосується гідрокарбильного радикала формули C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>, де n являє собою число в діапазоні від 1 до 4. C<sub>1-4</sub>алкільні групи містять від 1 до 4 атомів вуглецю, переважно від 1 до 3 атомів вуглецю, більш переважно від 1 до 2 атомів вуглецю. C<sub>1-4</sub>алкільні групи можуть бути лінійними або розгалуженими і можуть бути заміщеними, як вказано в даному документі. Якщо в даному документі застосовується нижній індекс після атома вуглецю, то нижній індекс означає число атомів вуглецю, які може містити названа група.

C<sub>1-4</sub>алкіл включає всі лінійні або розгалужені алкільні групи з 1-4 атомами вуглецю і, отже,



включає метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, 2-метилетил, бутіл і його ізомери (наприклад, н-бутіл, ізобутіл і трет-бутіл) тощо.

Подібним чином, використовуваний у даному документі термін 'C<sub>1-6</sub>алкіл', як група або частина групи, означає насичений вуглеводневий радикал із нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, такий як групи, визначені для C<sub>1-4</sub>алкілу, і н-пентил, н-гексил, 2-метилбутіл тощо.

У випадку, якщо Z являє собою =CH-, передбачається, що подвійний зв'язок приєднаний до X<sup>3</sup>, що являє собою C.

В усіх випадках, коли замісники представлені хімічною структурою, "---" означає зв'язок приєднання до решти молекули формули (I). Лінії, проведені від замісників до кільцевих систем, вказують на те, що такий зв'язок може бути приєднаний до будь-якого з придатних атомів кільця.

Необмежувальними прикладами Het<sup>1a</sup> і Het<sup>1b</sup> є зв'язаний із вуглецем оксетаніл (наприклад, 3-оксетаніл), піперидиніл, тетрагідрофураніл, піролідиніл, тіоланіл, піперазиніл, тетрагідропіраніл тощо.

Необмежувальними прикладами Het<sup>2c</sup> і Het<sup>2d</sup> є зв'язаний з вуглецем оксетаніл (наприклад, 3-оксетаніл), піперидиніл, тетрагідрофураніл, піролідиніл, тіоланіл, піперазиніл, тетрагідропіраніл, піридиніл, фураніл, піридазиніл, тiazоліл, бензімідазоліл тощо; кожен із яких необов'язково може бути заміщеним, де це можливо, за атомами вуглецю та/або азоту згідно з будь-яким із варіантів здійснення.

Необмежувальними прикладами Het<sup>2a</sup> і Het<sup>2b</sup> є зв'язаний з вуглецем або азотом оксетаніл, піперидиніл, тетрагідрофураніл, піролідиніл, тіоланіл, піперазиніл, тетрагідропіраніл, піридиніл, фураніл, піридазиніл, тiazоліл, бензімідазоліл тощо; кожен із яких необов'язково може бути заміщеним, де це можливо, за атомами вуглецю та/або азоту згідно з будь-яким із варіантів здійснення.

Необмежувальними прикладами R<sup>8</sup> і R<sup>9</sup> або R<sup>10</sup> і R<sup>11</sup>, узятих разом з утворенням 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, є піперидиніл, азетидиніл, піролідиніл, морфолініл, гексагідро-1H-азепініл; кожен з яких може бути необов'язково заміщеним, де це можливо, за атомами вуглецю та/або азоту згідно з будь-яким із варіантів здійснення.

Термін "суб'єкт", використовуваний у даному документі, стосується тварини, переважно ссавця (наприклад, кішки, собаки, примата або людини), більш переважно людини, яка є або була об'єктом лікування, спостереження або експерименту.

Термін "терапевтично ефективна кількість", використовуваний у даному документі, означає таку кількість активної сполуки або фармацевтичного засобу, яка спричинює біологічний або медичний ефект в системі тканин, у тварини або людини, необхідний для дослідника, ветеринара, лікаря або іншого клініциста, що включає полегшення або нівелювання симптомів захворювання або порушення, що підлягає лікуванню.

Термін "композиція" призначений для охоплення продукту, що містить визначені інгредієнти у визначених кількостях, а також будь-якого продукту, який одержують, безпосередньо або опосередковано, в результаті комбінацій визначених інгредієнтів у визначених кількостях.

Термін "лікування", використовуваний в даному документі, призначений для позначення всіх способів, які можуть передбачати сповільнення, призупинення, гальмування або зупинку розвитку захворювання, але необов'язково означає повне усунення всіх симптомів.

Передбачається, що термін "сполуки за (даним) винаходом", використовуваний у даному документі, включає сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі приєднання та сольвати.

Деякі сполуки формули (I) можуть також існувати в їхній таутомерній формі. Термін "таутомер" або "таутомерна форма" стосується структурних ізомерів з різними значеннями енергії, які здатні до взаємоперетворення внаслідок низького енергетичного бар'єру. Наприклад, протонні таутомери (також відомі як прототропні таутомери) передбачають взаємоперетворення внаслідок міграції протону, як, наприклад, кето-енольна й імін-снамінна ізомеризація. Валентні таутомери передбачають взаємоперетворення шляхом перегрупування деяких електронів зв'язку.

Передбачається, що такі форми, з огляду на те, що вони можуть існувати, хоча явно й не показані у вищенаведеній формулі (I), включені в обсяг даного винаходу.

Будь-яка хімічна формула, використовувана в даному документі, зі зв'язками, показаними лише у вигляді безперервних ліній, а не у вигляді безперервних клиноподібних або пунктирних клиноподібних зв'язків або іншим чином показана як така, що має конкретну конфігурацію (наприклад, R, S) навколо одного або декількох атомів, передбачає кожен можливий стереоізомер або суміш двох або більше стереоізомерів. Якщо стереохімія будь-якого

конкретного хірального атома не вказана в структурах, показаних в даному документі, тоді всі стереоізомери розглядаються і включені як сполуки за даним винаходом або як чистий стереоізомер, або як суміш двох або більше стереоізомерів.

Вище й нижче в даному документі мається на увазі, що термін "сполука формули (I)" включає її стереоізомери та її таутомерні форми. Проте, якщо стереохімія, як зазначено в попередньому параграфі, вказана за допомогою зв'язків, що представлені у вигляді безперервних клиноподібних або пунктирних клиноподібних зв'язків або іншим чином показані як такі, що мають конкретну конфігурацію (наприклад, R, S), то таким чином вказується і визначається даний стереоізомер. Буде зрозуміло, що це також стосується підгруп формули (I).

Із цього випливає, що одна сполука може, за можливості, існувати як у стереоізомерній, так і в таутомерній формах.

Терміни "стереоізомери", "стереоізомерні форми" або "стереохімічно ізомерні форми" вище або нижче в даному документі використовуються взаємозамінно.

Енантіомери є стереоізомерами, які являють собою незбіжні під час накладання дзеркальні відображення один одного. Суміш 1:1 пари енантіомерів являє собою рацемат або рацемічну суміш.

Атропізомери (або атропоізомери) являють собою стереоізомери, які мають конкретну просторову конфігурацію, утворену в результаті обмеженого обертання навколо одинарного зв'язку, внаслідок значної стеричної невідповідності. Передбачається, що усі атропізомерні форми сполук формули (I) включені в обсяг даного винаходу.

Діастереомери (або діастереоізомери) являють собою стереоізомери, які не є енантіомерами, тобто вони не співвідносяться як дзеркальні відображення.

Аномери являють собою діастереоізомери циклічних форм цукрів або подібних молекул, що відрізняються конфігурацією при аномерному атомі вуглецю (атомі C-1 альдози або атомі C-2 2-кетози). Циклічні форми вуглеводнів можуть існувати в двох формах,  $\alpha$  і  $\beta$ , залежно від положення замісника при аномерному центрі. Аномери позначають як  $\alpha$ , якщо конфігурація при аномерному атомі вуглецю є такою самою, як при еталонному асиметричному атомі вуглецю у проекції Фішера. Якщо конфігурація відрізняється, аномер позначають як  $\beta$ . Наприклад,  $\alpha$ -D-глюкопіраноза і  $\beta$ -D-глюкопіраноза, дві циклічні форми глюкози, які є аномерами.

Якщо сполука містить подвійний зв'язок, то замісники можуть знаходитися в E- або Z-конфігурації. Замісники при двовалентних циклічних (частково) насичених радикалах можуть знаходитись або в цис-, або в транс-конфігурації; наприклад, якщо сполука містить двозаміщену циклоалкільну групу, то замісники можуть знаходитися в цис- або транс-конфігурації. Таким чином, даний винахід включає енантіомери, атропізомери, діастереомери, рацемати, E-ізомери, Z-ізомери, цис-ізомери, транс-ізомери та їх суміші, у випадках, коли це можливо з хімічної точки зору.

Значення всіх даних термінів, тобто енантіомери, атропізомери, діастереомери, рацемати, E-ізомери, Z-ізомери, цис-ізомери, транс-ізомери та їх суміші відомі фахівцю в даній галузі.

Абсолютну конфігурацію визначають згідно із системою Кана-Інгольда-Прелога. Конфігурацію при асиметричному атомі визначають або як R, або як S. Виділені стереоізомери, абсолютна конфігурація яких невідома, можуть позначатись як (+) або (-) залежно від напрямку, в якому вони обертають площину поляризації світла. Наприклад, виділені енантіомери, абсолютна конфігурація яких невідома, можуть позначатись як (+) або (-) залежно від напрямку, в якому вони обертають площину поляризації світла.

Якщо вказаний конкретний стереоізомер, це означає, що вказаний стереоізомер практично не містить інших ізомерів, тобто зв'язаний з менше ніж 50%, переважно з менше ніж 20%, більш переважно з менше ніж 10%, ще більш переважно з менше ніж 5%, зокрема з менше ніж 2% і найбільш переважно з менше ніж 1% інших стереоізомерів. Таким чином, якщо сполука формули (I), наприклад, вказана як (R), то це означає, що сполука практично не містить (S)-ізомеру; якщо сполука формули (I), наприклад, вказана як E, то це означає, що сполука практично не містить Z-ізомеру; якщо сполука формули (I), наприклад, вказана як цис-, то це означає, що сполука практично не містить транс-ізомеру.

Для терапевтичного застосування солі сполук формули (I) і їх сольвати є такими, протиіон яких є фармацевтично прийнятним. Однак солі кислот й основ, які не є фармацевтично прийнятними, також можуть знаходити застосування, наприклад, під час одержання або очищення фармацевтично прийнятої сполуки. Усі солі, незалежно від того, чи є вони фармацевтично прийнятними або ні, включені в обсяг даного винаходу.

Фармацевтично прийнятні солі включають солі приєднання кислоти і солі приєднання основи. Такі солі можна одержати за допомогою традиційних способів, наприклад, за допомогою проведення реакції форми вільної кислоти або вільної основи з одним або

декількома еквівалентами відповідної кислоти або основи, необов'язково у розчиннику або в середовищі, в якому сіль є нерозчинною, з наступним вилученням вказаного розчинника або вказаного середовища із застосуванням стандартних методик (наприклад, *in vacuo*, за допомогою сублімаційного висушування або фільтрації). Солі також можна одержувати шляхом обміну протиіону сполуки за даним винаходом у формі солі з іншим протиіоном, наприклад із застосуванням придатної іонообмінної смоли.

Припускається, що фармацевтично прийнятні солі приєднання, що згадуються вище або нижче в даному документі, включають терапевтично активні нетоксичні форми солей приєднання кислоти й основи, які можуть утворювати сполуки формули (I) і їх сольвати.

Відповідні кислоти включають, наприклад, неорганічні кислоти, такі як галогеноводневі кислоти, наприклад хлористоводнева або бромистоводнева кислота, сірчана, азотна, фосфорна кислоти тощо; або органічні кислоти, такі як, наприклад, оцтова, пропанова, гідроксиоцтова, молочна, піровиноградна, щавлева (тобто етандіова), малінова, бурштинова (тобто бутандіова кислота), малеїнова, фумарова, яблучна, винна, лимонна, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, *p*-толуолсульфонова, цикламова, саліцилова, *p*-аміносаліцилова, павова кислоти тощо. І навпаки, вказані форми солей можна перетворити шляхом обробки відповідною основою на форму вільної основи.

Сполуки формули (I) і їх сольвати, які містять кислотний протон, також можна перетворити у форми їх нетоксичних солей приєднання металу або аміну шляхом обробки відповідними органічними і неорганічними основами.

Відповідні основні форми солей включають, наприклад, солі амонію, солі лужних і лужноземельних металів, наприклад, солі літію, натрію, калію, магнію, кальцію тощо, солі з органічними основами, наприклад первинними, вторинними і третинними аліфатичними й ароматичними амінами, такими як метиламін, етиламін, пропіламін, ізопропіламін, чотири ізомери бутиламіну, диметиламін, діетиламін, діетаноламін, дипропіламін, діізопропіламін, ди-*n*-бутиламін, піролідін, піперидин, морфолін, триметиламін, триетиламін, трипропіламін, хінуклідін, піридин, хінолін й ізохінолін; солі бензатину, *N*-метил-*D*-глюкаміну, гідрабіаміну і солі з амінокислотами, такими як, наприклад, аргінін, лізин тощо. І навпаки, форму солі можна перетворити шляхом обробки кислотою на форму вільної кислоти.

Для цілей даного винаходу проліки також включені в обсяг даного винаходу.

Термін "проліки" відповідної сполуки за даним винаходом включає будь-яку сполуку, яка після перорального або парентерального введення, зокрема перорального введення, метаболізується *in vivo* з утворенням такої сполуки у кількості, яку можна визначити експериментально, і протягом попередньо визначеного часу (наприклад, протягом інтервалу між прийомом дози від 6 до 24 годин (тобто у разі прийому дози від одного до чотирьох разів щодня)). Щоб уникнути непорозуміння термін "парентеральне" введення включає всі форми введення, відмінні від перорального введення, зокрема внутрішньовенну (IV), внутрішньом'язову (IM) і підшкірну (SC) ін'єкції.

Проліки можна одержувати за допомогою такої модифікації присутніх у сполуці функціональних груп, таким чином що дані результати модифікації відщеплюються *in vivo*, коли такі проліки вводять суб'єкту-ссавцю. Модифікації зазвичай одержують шляхом синтезу вихідної сполуки із замісником проліків. Загалом проліки включають сполуки за даним винаходом, де гідроксильна, аміно, сульфгідрильна, карбоксильна або карбонільна група в сполуці за даним винаходом зв'язана з будь-якою групою, яка може бути відщеплена *in vivo* з відновленням вільної гідроксильної, аміно, сульфгідрильної, карбоксильної або карбонільної групи відповідно; зокрема, де гідроксильна група в сполуці за даним винаходом зв'язана з будь-якою групою (наприклад,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$ ), яка може бути відщеплена *in vivo* з відновленням вільного гідроксилу. У контексті даного винаходу проліки, зокрема, являють собою сполуки формули (I) або їх підгрупи, де  $\text{R}^a$  та/або  $\text{R}^b$  являють собою  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}\text{алкіл}$ .

Приклади проліків включають без обмеження естери і карбамати для гідроксильних функціональних груп, естерні групи для карбоксильних функціональних груп, *N*-ацильні похідні та *N*-основи Манніха. Загальну інформацію стосовно проліків можна знайти, наприклад, в Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p. I-92, Elsevier, New York-Oxford (1985).

Термін "сольват" включає гідрати і форми приєднання розчинника, які можуть утворювати сполуки формули (I), а також їх фармацевтично прийнятні солі приєднання. Прикладами таких форм є, наприклад, гідрати, алкоголяти тощо.

Сполуки за даним винаходом, одержані за допомогою описаних нижче способів, можуть бути синтезовані у формі сумішей енантіомерів, зокрема рацемічних сумішей енантіомерів, які можна відділити один від одного згідно з відомими з рівня техніки процедурами розділення. Спосіб розділення енантіомерних форм сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних

сольей приєднання та сольватів включає рідинну хроматографію із застосуванням хіральної нерухомої фази. Вказані чисті стереохімічно ізомерні форми також можна одержувати з відповідних чистих стереохімічно ізомерних форм придатних вихідних речовин за умови, що реакція відбувається стереоспецифічно. Переважно, якщо необхідний певний стереоізомер, то вказану сполуку будуть синтезувати за допомогою стереоспецифічних способів одержання. У даних способах переважно застосовують енантіомерно чисті вихідні речовини.

Даний винахід також охоплює мічені ізотопами сполуки за даним винаходом, які ідентичні наведеним у даному документі за винятком того, що один або декілька атомів заміщені атомом з атомною масою або масовим числом, які відрізняються від атомної маси або масового числа, зазвичай поширених у природі (або найбільш розповсюджених серед поширених у природі).

Усі ізотопи й ізотопні суміші будь-якого конкретного атома або елемента, які визначені в даному документі, розглядаються в рамках сполук за даним винаходом, чи то вони зустрічаються в природі або одержані синтетичним шляхом або з природним ізотопним складом, або в ізотопно-збагаченій формі. Ілюстративні ізотопи, які можуть бути включені до складу за даним винаходом, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору, хлору та йоду, такі як  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  та  $^{82}\text{Br}$ . Переважно радіоактивний ізоотоп вибраний із групи, яка складається з  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  та  $^{18}\text{F}$ . Більш переважно радіоактивний ізоотоп являє собою  $^2\text{H}$ . Зокрема передбачається, що дейтеровані сполуки включені в обсяг даного винаходу.

Певні мічені ізотопами сполуки за даним винаходом (наприклад, мічені  $^3\text{H}$  і  $^{14}\text{C}$ ) є придатними щодо сполук і в аналізах розподілу субстрату в тканинах. Ізотопи тритій ( $^3\text{H}$ ) і вуглець-14 ( $^{14}\text{C}$ ) є придатними через легкість їх одержання і можливість виявлення. Окрім того, заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій (тобто  $^2\text{H}$ ), може забезпечувати певні терапевтичні переваги в результаті більш високої метаболічної стабільності (наприклад, збільшений період напіввиведення *in vivo* або знижені вимоги відносно дози) і, отже, можуть бути переважними у деяких випадках. Позитронно-активні ізотопи, такі як  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  і  $^{18}\text{F}$ , є придатними для досліджень за допомогою позитронно-емісійної томографії (PET) для оцінки ступеня зайнятості рецептора субстратом.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I), де

$\text{R}^1$  являє собою водень або  $\text{CH}_3$ ;

$\text{R}^2$  являє собою водень;

$\text{R}^a$  являє собою водень або  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкіл;

$\text{R}^b$  являє собою водень або  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкіл;

$\text{Y}$  являє собою  $-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-$  або  $-\text{CF}_2-$ ;

$\text{R}^{7a}$  являє собою водень;

$\text{R}^{7b}$  являє собою водень або  $\text{C}_{1-4}$ алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогену;

$\text{X}^1$  являє собою ковалентний зв'язок або  $-\text{O}-$ ;

$\text{X}^2$  являє собою ковалентний зв'язок,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CF}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CF}_2\text{CH}_2-$  або  $-\text{CH}_2\text{CF}_2-$ ;

за умови, що  $\text{X}^2$  являє собою ковалентний зв'язок,  $-\text{CH}_2-$  або  $-\text{CF}_2-$ , якщо  $\text{X}^1$  являє собою  $-\text{O}-$ ;

$\text{X}^3$  являє собою  $\text{N}$  або  $\text{CH}$ ; або у випадку, якщо одна з пунктирних ліній являє собою додатковий зв'язок,  $\text{X}^3$  являє собою  $\text{C}$ ;

кожен із  $\text{R}^8$  і  $\text{R}^{10}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену та  $\text{C}_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;

кожен із  $\text{R}^9$  і  $\text{R}^{11}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену,  $-\text{NH}_2$  і  $\text{C}_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним  $-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ ;

або  $\text{R}^8$  і  $\text{R}^9$  зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, що містить один або два атоми  $\text{N}$  і необов'язково один атом кисню; при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений за одним або декількома атомами вуглецю в кільці одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену та  $\text{C}_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену; і при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений за одним або двома атомами  $\text{N}$  у кільці замісником, вибраним із групи, що складається з  $\text{C}_{1-6}$ алкілу;  $\text{Het}^{1a}$ ;

$\text{C}_{3-6}$ циклоалкілу;  $-\text{C}_{1-4}$ алкіл- $\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$ ;  $\text{C}_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним або декількома атомами галогену; та  $\text{C}_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним замісником, вибраним із групи, що складається з  $-\text{OC}_{1-4}$ алкілу, ціано,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкілу,  $\text{Ar}^{1a}$ ,  $-\text{O}-\text{Ar}^{1a}$ ,  $\text{Het}^{2a}$  і  $-\text{O}-\text{Het}^{2c}$ ;

або  $\text{R}^{10}$  і  $\text{R}^{11}$  зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, що містить один або два атоми  $\text{N}$

і необов'язково один атом кисню; при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений за одним або декількома атомами вуглецю в кільці одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену та C<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену; і  
 5 при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений за одним або двома атомами N у кільці замісником, вибраним із групи, що складається з C<sub>1-6</sub>алкілу, Het<sup>1b</sup>,

C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, -C<sub>1-4</sub>алкіл-C(=O)-NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного одним або декількома атомами галогену, та C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного одним замісником, вибраним із групи, що складається з -OC<sub>1-4</sub>алкілу, ціано, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, Ar<sup>1b</sup>, -O-Ar<sup>1b</sup>, Het<sup>2b</sup> і -O-Het<sup>2d</sup>;

Z являє собою -CH<sub>2</sub>-, -C(=O)- або -CH(C<sub>1-4</sub>алкіл)-; й у випадку, якщо X<sup>3</sup> являє собою C, Z також може являти собою =CH-;

пунктирні лінії, приєднані до X<sup>3</sup>, являють собою необов'язкові зв'язки, які можуть бути присутніми, якщо X<sup>3</sup> являє собою атом вуглецю, за умови, що максимум одна з пунктирних ліній являє собою необов'язковий зв'язок;

у випадку, якщо одна з пунктирних ліній, приєднаних до X<sup>3</sup>, являє собою додатковий зв'язок, X<sup>3</sup> являє собою C та (i) R<sup>7a</sup> відсутній, або (ii) R<sup>8</sup> відсутній, або (iii) Z являє собою =CH-;

кожен із R<sup>9a</sup> і R<sup>9b</sup> незалежно вибраний із групи, що складається з водню та C<sub>1-4</sub>алкілу; або R<sup>9a</sup> і R<sup>9b</sup> зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом азоту, до якого вони приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, який необов'язково містить один атом кисню;

кожен із R<sup>5a</sup> і R<sup>5b</sup> незалежно вибраний із групи, що складається з водню та C<sub>1-4</sub>алкілу;

Het<sup>1a</sup> і Het<sup>1b</sup> приєднані до решти молекули формули (I) за допомогою будь-якого доступного атома вуглецю у кільці;

кожен із Het<sup>1a</sup> і Het<sup>1b</sup> незалежно являє собою 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл, що містить один або два гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S, S(=O)<sub>p</sub> і N;

кожен із Ar<sup>1a</sup> і Ar<sup>1b</sup> незалежно являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену, ціано та C<sub>1-4</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;

кожен із Het<sup>2a</sup> і Het<sup>2b</sup> незалежно являє собою 4-, 5-, 6- або 7-членний моноциклічний ароматичний або неароматичний гетероцикліл, що містить щонайменше один гетероатом, причому кожен незалежно вибраний із O, S, S(=O)<sub>p</sub> і N; або конденсований 8-, 9-, 10- або 11-членний біциклічний ароматичний або неароматичний гетероцикліл, що містить щонайменше один гетероатом, причому кожен незалежно вибраний із O, S, S(=O)<sub>p</sub> і N; при цьому вказаний моноциклічний гетероцикліл або вказаний конденсований біциклічний гетероцикліл необов'язково є заміщеними одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену, ціано та C<sub>1-4</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;

Het<sup>2c</sup> і Het<sup>2d</sup> приєднані до решти молекули формули (I) за допомогою будь-якого доступного атома вуглецю у кільці;

кожен із Het<sup>2c</sup> і Het<sup>2d</sup> незалежно являє собою 4-, 5-, 6- або 7-членний моноциклічний ароматичний або неароматичний гетероцикліл, що містить щонайменше один гетероатом, причому кожен незалежно вибраний із O, S, S(=O)<sub>p</sub> і N; або конденсований 8-, 9-, 10- або 11-членний біциклічний ароматичний або неароматичний гетероцикліл, що містить щонайменше один гетероатом, причому кожен незалежно вибраний із O, S, S(=O)<sub>p</sub> і N; при цьому вказаний моноциклічний гетероцикліл або вказаний конденсований біциклічний гетероцикліл необов'язково є заміщеними одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену, ціано та C<sub>1-4</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;

кожен із R<sup>6a</sup> і R<sup>6b</sup> незалежно вибраний із групи, що складається з водню та C<sub>1-4</sub>алкілу;

p дорівнює 1 або 2;

Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з (a-1), (a-2) і (a-3);

кожен із R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> і R<sup>3c</sup> незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену, -NR<sup>12a</sup>R<sup>12b</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілу та -OC<sub>1-4</sub>алкілу;

кожен із R<sup>12a</sup> і R<sup>12b</sup> незалежно вибраний із групи, що складається з водню,

C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, C<sub>1-4</sub>алкілу та C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного одним фенілом, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, -OC<sub>1-4</sub>алкілу, -OH і C<sub>1-4</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;

- кожен із  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  і  $R^{4c}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену, -  
 $NR^{13a}R^{13b}$  і  $C_{1-4}$ алкілу;  
 5 кожен із  $R^{13a}$  і  $R^{13b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та  $C_{1-4}$ алкілу;  
 $Q^1$  являє собою N або  $CR^{14a}$ ;  
 $Q^2$  являє собою N або  $CR^{14b}$ ;  
 $Q^3$  являє собою N або  $CR^{14c}$ ;  
 $Q^4$  являє собою N або  $CR^{14d}$ ;  
 за умови, що максимум один із  $Q^3$  та  $Q^4$  являє собою N;  
 10 кожен із  $R^{14a}$ ,  $R^{14b}$ ,  $R^{14c}$ ,  $R^{14d}$ ,  $R^{14e}$  і  $R^{14f}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену,  $C_{1-4}$ алкілу,  $-NR^{15a}R^{15b}$  і  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним або декількома атомами галогену;  
 кожен із  $R^{15a}$  і  $R^{15b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та  $C_{1-4}$ алкілу;  
 за умови, що  $R^{10}$  і  $R^{11}$  можуть бути не зв'язані разом, якщо  $R^8$  і  $R^9$  зв'язані разом;  
 15 і при цьому щонайменше один із  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$  містить атом азоту;  
 та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів.  
 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I), де  
 $R^1$  являє собою водень або  $CH_3$ ;  
 $R^2$  являє собою водень;  
 $R^a$  являє собою водень;  
 20  $R^b$  являє собою водень;  
 $Y$  являє собою  $-O-$ ,  $-CH_2-$  або  $-CF_2-$ ;  
 $R^{7a}$  являє собою водень;  
 $R^{7b}$  являє собою водень або  $C_{1-4}$ алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогену;  
 25  $X^1$  являє собою ковалентний зв'язок або  $-O-$ ;  
 $X^2$  являє собою ковалентний зв'язок,  $-CH_2-$ ,  $-CF_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CF_2CH_2-$  або  $-CH_2CF_2-$ ;  
 за умови, що  $X^2$  являє собою ковалентний зв'язок,  $-CH_2-$  або  $-CF_2-$ , якщо  $X^1$  являє собою  $-O-$ ;  
 $X^3$  являє собою N або CH; або у випадку, якщо одна з пунктирних ліній являє собою  
 додатковий зв'язок,  $X^3$  являє собою C;  
 30 кожен із  $R^8$  і  $R^{10}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену та  $C_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;  
 кожен із  $R^9$  і  $R^{11}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену,  $-NH_2$  і  $C_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним  $-NR^{9a}R^{9b}$ ;  
 або  $R^8$  і  $R^9$  зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони  
 35 приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, що містить один або два атоми N і необов'язково один атом кисню; при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений за одним або декількома атомами вуглецю в кільці одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену та  $C_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену; і  
 40 при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений за одним або двома атомами N у кільці замісником, вибраним із групи, що складається з  $C_{1-6}$ алкілу; Het<sup>1a</sup>;  
 $C_{3-6}$ циклоалкілу;  $-C_{1-4}$ алкіл- $C(=O)-NR^{5a}R^{5b}$ ;  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним або декількома атомами галогену; та  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним замісником, вибраним із групи, що  
 45 складається з  $-OC_{1-4}$ алкілу, ціано,  $C_{3-6}$ циклоалкілу,  $Ar^{1a}$ ,  $-O-Ar^{1a}$ , Het<sup>2a</sup> і  $-O-Het^{2c}$ ;  
 або  $R^{10}$  і  $R^{11}$  зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, що містить один або два атоми N і необов'язково один атом кисню; при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений за одним або декількома атомами вуглецю в кільці  
 50 одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену та  $C_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену; і при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений за одним або двома атомами N у кільці замісником, вибраним із групи, що складається з  $C_{1-6}$ алкілу, Het<sup>1b</sup>;  
 $C_{3-6}$ циклоалкілу,  $-C_{1-4}$ алкіл- $C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$ ,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним або декількома атомами галогену, та  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним замісником, вибраним із групи, що  
 55 складається з  $-OC_{1-4}$ алкілу, ціано,  $C_{3-6}$ циклоалкілу,  $Ar^{1b}$ ,  $-O-Ar^{1b}$ , Het<sup>2b</sup> і  $-O-Het^{2d}$ ;  
 $Z$  являє собою  $-CH_2-$ ,  $-C(=O)-$  або  $-CH(C_{1-4}алкіл)-$ ; й у випадку, якщо  $X^3$  являє собою C, Z також може являти собою  $=CH-$ ;  
 60 пунктирні лінії, приєднані до  $X^3$ , являють собою необов'язкові зв'язки, які можуть бути

присутніми, якщо  $X^3$  являє собою атом вуглецю, за умови, що максимум одна з пунктирних ліній являє собою необов'язковий зв'язок;

у випадку, якщо одна з пунктирних ліній, приєднаних до  $X^3$ , являє собою додатковий зв'язок,  $X^3$  являє собою C та (i)  $R^{7a}$  відсутній, або (ii)  $R^8$  відсутній, або (iii) Z являє собою  $=CH-$ ;

- 5 кожен із  $R^{9a}$  і  $R^{9b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та  $C_{1-4}$ алкілу; або  $R^{9a}$  і  $R^{9b}$  зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом азоту, до якого вони приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, який необов'язково містить один атом кисню; кожен із  $R^{5a}$  і  $R^{5b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та

$C_{1-4}$ алкілу;

- 10  $Het^{1a}$  і  $Het^{1b}$  приєднані до решти молекули формули (I) за допомогою будь-якого доступного атома вуглецю у кільці;

кожен із  $Het^{1a}$  і  $Het^{1b}$  незалежно являє собою 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл, що містить один або два гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S,  $S(=O)_p$  і N;

- 15 кожен із  $Ar^{1a}$  і  $Ar^{1b}$  незалежно являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену, ціано та  $C_{1-4}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;

кожен із  $Het^{2a}$  і  $Het^{2b}$  незалежно являє собою 4-, 5-, 6- або 7-членний моноциклічний ароматичний або неароматичний гетероцикліл, що містить щонайменше один гетероатом, причому кожен незалежно вибраний із O, S,  $S(=O)_p$  і N; або конденсований 8-, 9-, 10- або 11-членний біциклічний ароматичний або неароматичний гетероцикліл, що містить щонайменше один гетероатом, причому кожен незалежно вибраний із O, S,  $S(=O)_p$  і N; при цьому вказаний моноциклічний гетероцикліл або вказаний конденсований біциклічний гетероцикліл необов'язково є заміщеними одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену, ціано та  $C_{1-4}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;

$Het^{2c}$  і  $Het^{2d}$  приєднані до решти молекули формули (I) за допомогою будь-якого доступного атома вуглецю у кільці;

- 30 кожен із  $Het^{2c}$  і  $Het^{2d}$  незалежно являє собою 4-, 5-, 6- або 7-членний моноциклічний ароматичний або неароматичний гетероцикліл, що містить щонайменше один гетероатом, причому кожен незалежно вибраний із O, S,  $S(=O)_p$  і N; або конденсований 8-, 9-, 10- або 11-членний біциклічний ароматичний або неароматичний гетероцикліл, що містить щонайменше один гетероатом, причому кожен незалежно вибраний із O, S,  $S(=O)_p$  і N; при цьому вказаний моноциклічний гетероцикліл або вказаний конденсований біциклічний гетероцикліл необов'язково є заміщеними одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену, ціано та  $C_{1-4}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;

кожен із  $R^{6a}$  і  $R^{6b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та  $C_{1-4}$ алкілу;

- 40  $p$  дорівнює 1 або 2;

$Het$  являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з (a-1), (a-2) і (a-3);

кожен із  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  і  $R^{3c}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену, - $NR^{12a}R^{12b}$ ,  $C_{1-4}$ алкілу та  $-O-C_{1-4}$ алкілу;

- 45 кожен із  $R^{12a}$  і  $R^{12b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню,

$C_{3-6}$ циклоалкілу,  $C_{1-4}$ алкілу та  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним фенілом, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано,  $-OC_{1-4}$ алкілу,  $-OH$  і  $C_{1-4}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;

- 50 кожен із  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  і  $R^{4c}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену, - $NR^{13a}R^{13b}$  і  $C_{1-4}$ алкілу;

кожен із  $R^{13a}$  і  $R^{13b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та  $C_{1-4}$ алкілу;

$Q^1$  являє собою N або  $CR^{14a}$ ;

$Q^2$  являє собою N або  $CR^{14b}$ ;

- 55  $Q^3$  являє собою N або  $CR^{14c}$ ;

$Q^4$  являє собою N або  $CR^{14d}$ ;

за умови, що максимум один із  $Q^3$  та  $Q^4$  являє собою N;

кожен із  $R^{14a}$ ,  $R^{14b}$ ,  $R^{14c}$ ,  $R^{14d}$ ,  $R^{14e}$  і  $R^{14f}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену,  $C_{1-4}$ алкілу,  $-NR^{15a}R^{15b}$  і  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним або декількома атомами галогену;

60

кожен із  $R^{15a}$  і  $R^{15b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та  $C_{1-4}$ алкілу; за умови, що  $R^{10}$  і  $R^{11}$  можуть бути не зв'язані разом, якщо  $R^8$  і  $R^9$  зв'язані разом; і при цьому щонайменше один із  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$  містить атом азоту; та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I), де  $R^1$  являє собою водень або  $CH_3$ ;

$R^2$  являє собою водень;

$R^a$  являє собою  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл;

$R^b$  являє собою  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл;

$Y$  являє собою  $-O-$ ,  $-CH_2-$  або  $-CF_2-$ ;

$R^{7a}$  являє собою водень;

$R^{7b}$  являє собою водень або  $C_{1-4}$ алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогену;

$X^1$  являє собою ковалентний зв'язок або  $-O-$ ;

$X^2$  являє собою ковалентний зв'язок,  $-CH_2-$ ,  $-CF_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CF_2CH_2-$  або  $-CH_2CF_2-$ ;

за умови, що  $X^2$  являє собою ковалентний зв'язок,  $-CH_2-$  або  $-CF_2-$ , якщо  $X^1$  являє собою  $-O-$ ;

$X^3$  являє собою  $N$  або  $CH$ ; або у випадку, якщо одна з пунктирних ліній являє собою додатковий зв'язок,  $X^3$  являє собою  $C$ ;

кожен із  $R^8$  і  $R^{10}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену та  $C_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;

кожен із  $R^9$  і  $R^{11}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену,  $-NH_2$  і  $C_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним  $-NR^{9a}R^{9b}$ ;

або  $R^8$  і  $R^9$  зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, що містить один або два атоми  $N$  і необов'язково один атом кисню; при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений за одним або декількома атомами вуглецю в кільці одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену та  $C_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену; і при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений за одним або двома атомами  $N$  у кільці замісником, вибраним із групи, що складається з  $C_{1-6}$ алкілу;  $Het^{1a}$ ;

$C_{3-6}$ циклоалкілу;  $-C_{1-4}$ алкіл- $C(=O)-NR^{5a}R^{5b}$ ;  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним або декількома атомами галогену; та  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним замісником, вибраним із групи, що складається з  $-OC_{1-4}$ алкілу, ціано,  $C_{3-6}$ циклоалкілу,  $Ar^{1a}$ ,  $-O-Ar^{1a}$ ,  $Het^{2a}$  і  $-O-Het^{2c}$ ;

або  $R^{10}$  і  $R^{11}$  зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, що містить один або два атоми  $N$  і необов'язково один атом кисню; при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений за одним або декількома атомами вуглецю в кільці одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену та  $C_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену; і при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений за одним або двома атомами  $N$  у кільці замісником, вибраним із групи, що складається з  $C_{1-6}$ алкілу,  $Het^{1b}$ ,  $C_{3-6}$ циклоалкілу,  $-C_{1-4}$ алкіл- $C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$ ,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним або декількома атомами галогену, та  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним замісником, вибраним із групи, що складається з  $-OC_{1-4}$ алкілу, ціано,  $C_{3-6}$ циклоалкілу,  $Ar^{1b}$ ,  $-O-Ar^{1b}$ ,  $Het^{2b}$  і  $-O-Het^{2d}$ ;

$Z$  являє собою  $-CH_2-$ ,  $-C(=O)-$  або  $-CH(C_{1-4}алкіл)-$ ; й у випадку, якщо  $X^3$  являє собою  $C$ ,  $Z$  також може являти собою  $=CH-$ ;

пунктирні лінії, приєднані до  $X^3$ , являють собою необов'язкові зв'язки, які можуть бути присутніми, якщо  $X^3$  являє собою атом вуглецю, за умови, що максимум одна з пунктирних ліній являє собою необов'язковий зв'язок;

у випадку, якщо одна з пунктирних ліній, приєднаних до  $X^3$ , являє собою додатковий зв'язок,  $X^3$  являє собою  $C$  та (i)  $R^{7a}$  відсутній, або (ii)  $R^8$  відсутній, або (iii)  $Z$  являє собою  $=CH-$ ;

кожен із  $R^{9a}$  і  $R^{9b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та  $C_{1-4}$ алкілу; або  $R^{9a}$  і  $R^{9b}$  зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом азоту, до якого вони приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, який необов'язково містить один атом кисню;

кожен із  $R^{5a}$  і  $R^{5b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та  $C_{1-4}$ алкілу;

$Het^{1a}$  і  $Het^{1b}$  приєднані до решти молекули формули (I) за допомогою будь-якого доступного атома вуглецю у кільці;

кожен із  $Het^{1a}$  і  $Het^{1b}$  незалежно являє собою 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл, що містить один або два гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із  $O$ ,  $S$ ,



$S(=O)_p$  і N;

кожен із  $Ar^{1a}$  і  $Ar^{1b}$  незалежно являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену, ціано та  $C_{1-4}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;

5 кожен із  $Het^{2a}$  і  $Het^{2b}$  незалежно являє собою 4-, 5-, 6- або 7-членний моноциклічний ароматичний або неароматичний гетероциклі, що містить щонайменше один гетероатом, причому кожен незалежно вибраний із O, S,  $S(=O)_p$  і N; або конденсований 8-, 9-, 10- або 11-членний біциклічний ароматичний або неароматичний гетероциклі, що містить щонайменше один гетероатом, причому кожен незалежно вибраний із O, S,  $S(=O)_p$  і N; при цьому вказаний  
10 моноциклічний гетероциклі або вказаний конденсований біциклічний гетероциклі необов'язково є заміщеними одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену, ціано та  $C_{1-4}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;

15  $Het^{2c}$  і  $Het^{2d}$  приєднані до решти молекули формули (I) за допомогою будь-якого доступного атома вуглецю у кільці;

кожен із  $Het^{2c}$  і  $Het^{2d}$  незалежно являє собою 4-, 5-, 6- або 7-членний моноциклічний ароматичний або неароматичний гетероциклі, що містить щонайменше один гетероатом, причому кожен незалежно вибраний із O, S,  $S(=O)_p$  і N; або конденсований 8-, 9-, 10- або 11-членний біциклічний ароматичний або неароматичний гетероциклі, що містить щонайменше  
20 один гетероатом, причому кожен незалежно вибраний із O, S,  $S(=O)_p$  і N; при цьому вказаний моноциклічний гетероциклі або вказаний конденсований біциклічний гетероциклі необов'язково є заміщеними одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену, ціано та  $C_{1-4}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;

25 кожен із  $R^{6a}$  і  $R^{6b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та  $C_{1-4}$ алкілу; р дорівнює 1 або 2;

$Het$  являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з (a-1), (a-2) і (a-3);

30 кожен із  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  і  $R^{3c}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену, - $NR^{12a}R^{12b}$ ,  $C_{1-4}$ алкілу та  $-O-C_{1-4}$ алкілу;

кожен із  $R^{12a}$  і  $R^{12b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню,

35  $C_{3-6}$ циклоалкілу,  $C_{1-4}$ алкілу та  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним фенілом, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано,  $-OC_{1-4}$ алкілу,  $-OH$  і  $C_{1-4}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;

кожен із  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  і  $R^{4c}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену, - $NR^{13a}R^{13b}$  і  $C_{1-4}$ алкілу;

кожен із  $R^{13a}$  і  $R^{13b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та  $C_{1-4}$ алкілу;

40  $Q^1$  являє собою N або  $CR^{14a}$ ;

$Q^2$  являє собою N або  $CR^{14b}$ ;

$Q^3$  являє собою N або  $CR^{14c}$ ;

$Q^4$  являє собою N або  $CR^{14d}$ ;

за умови, що максимум один із  $Q^3$  та  $Q^4$  являє собою N;

45 кожен із  $R^{14a}$ ,  $R^{14b}$ ,  $R^{14c}$ ,  $R^{14d}$ ,  $R^{14e}$  і  $R^{14f}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену,  $C_{1-4}$ алкілу,  $-NR^{15a}R^{15b}$  і  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним або декількома атомами галогену;

кожен із  $R^{15a}$  і  $R^{15b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та  $C_{1-4}$ алкілу;

за умови, що  $R^{10}$  і  $R^{11}$  можуть бути не зв'язані разом, якщо  $R^8$  і  $R^9$  зв'язані разом;

і при цьому щонайменше один із  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$  містить атом азоту;

50 та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I), де

$R^1$  являє собою водень або  $CH_3$ ; зокрема, водень;

$R^2$  являє собою водень;

55  $R^a$  являє собою водень або  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл;

$R^b$  являє собою водень або  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл;

$Y$  являє собою  $-O-$  або  $-CH_2-$ ;

$R^{7a}$  являє собою водень;

$R^{7b}$  являє собою водень або  $C_{1-4}$ алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогену;

60  $X^1$  являє собою ковалентний зв'язок або  $-O-$ ;

$X^2$  являє собою ковалентний зв'язок,  $-CH_2-$ ,  $-CF_2CH_2-$  або  $-CH_2CF_2-$ ;  
за умови, що  $X^2$  являє собою ковалентний зв'язок або  $-CH_2-$ , якщо  $X^1$  являє собою  $-O-$ ;  
 $X^3$  являє собою N; або у випадку, якщо одна з пунктирних ліній являє собою додатковий зв'язок,  $X^3$  являє собою C;

5 кожен із  $R^8$  і  $R^{10}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену та  $C_1$ -алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;

кожен із  $R^9$  і  $R^{11}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену,  $-NH_2$  і  $C_1$ -алкілу, необов'язково заміщеного одним  $-NR^{9a}R^{9b}$ ;

10 або  $R^8$  і  $R^9$  зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, що містить один або два атоми N; при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероциклілу необов'язково заміщений за одним або двома атомами N у кільці замісником, вибраним із групи, що складається з  $C_1$ -алкілу,  $Het^{1a}$ ;

15  $C_3$ -циклоалкілу,  $-C_1$ -алкіл- $C(=O)-NR^{5a}R^{5b}$ ,  $C_1$ -алкілу, заміщеного одним або декількома атомами галогену, та  $C_1$ -алкілу, заміщеного одним замісником, вибраним із групи, що складається з  $-OC_1$ -алкілу, ціано,  $C_3$ -циклоалкілу,  $Ar^{1a}$ ,  $-O-Ar^{1a}$  і  $Het^{2a}$ ;

20 або  $R^{10}$  і  $R^{11}$  зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, що містить один або два атоми N і необов'язково один атом кисню; при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероциклілу необов'язково заміщений за одним або декількома атомами вуглецю в кільці одним або декількома замісниками, які являють собою атом галогену; і при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероциклілу необов'язково заміщений за одним або двома атомами N у кільці замісником, вибраним із групи, що складається з  $C_1$ -алкілу та  $C_1$ -алкілу, заміщеного одним  $Ar^{1b}$ ;

25 Z являє собою  $-CH_2-$  або  $-C(=O)-$ ; й у випадку, якщо  $X^3$  являє собою C, Z може також являти собою  $=CH-$ ;

пунктирні лінії, приєднані до  $X^3$ , являють собою необов'язкові зв'язки, які можуть бути присутніми, якщо  $X^3$  являє собою атом вуглецю, за умови, що максимум одна з пунктирних ліній являє собою необов'язковий зв'язок;

30 у випадку, якщо одна з пунктирних ліній, приєднаних до  $X^3$ , являє собою додатковий зв'язок,  $X^3$  являє собою C та (i)  $R^{7a}$  відсутній, або (ii)  $R^8$  відсутній, або (iii) Z являє собою  $=CH-$ ;

кожен із  $R^{9a}$  і  $R^{9b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та  $C_1$ -алкілу; або  $R^{9a}$  і  $R^{9b}$  зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом азоту, до якого вони приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, який необов'язково містить один атом кисню;

35 кожен із  $R^{5a}$  і  $R^{5b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та  $C_1$ -алкілу;

$Het^{1a}$  приєднаний до решти молекули формули (I) за допомогою будь-якого доступного атома вуглецю у кільці;

40  $Het^{1a}$  являє собою 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероциклілу, що містить один або два гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O;

кожен із  $Ar^{1a}$  і  $Ar^{1b}$  незалежно являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, що являють собою атом галогену;

45  $Het^{2a}$  являє собою 4-, 5-, 6- або 7-членний моноциклічний ароматичний або неароматичний гетероциклілу, що містить щонайменше один гетероатом, причому кожен незалежно вибраний із O, S,  $S(=O)_p$  і N; або конденсований 8-, 9-, 10- або 11-членний біциклічний ароматичний або неароматичний гетероциклілу, що містить щонайменше один гетероатом, причому кожен незалежно вибраний із O, S,  $S(=O)_p$  і N; при цьому вказаний моноциклічний гетероциклілу або вказаний конденсований біциклічний гетероциклілу необов'язково є заміщеними одним або декількома замісниками, що являють собою  $C_1$ -алкіл;

50 p дорівнює 1 або 2;

$Het$  являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з (a-1), (a-2) і (a-3);

кожен із  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  і  $R^{3c}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену та  $-NR^{12a}R^{12b}$ ;

55 кожен із  $R^{12a}$  і  $R^{12b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню,

$C_3$ -циклоалкілу,  $C_1$ -алкілу та  $C_1$ -алкілу, заміщеного одним фенілом, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, що являють собою атом галогену;

кожен із  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  і  $R^{4c}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та  $C_1$ -алкілу;

$Q^1$  являє собою  $CR^{14a}$ ;

60  $Q^2$  являє собою N або  $CR^{14b}$ ;

$Q^3$  являє собою  $CR^{14c}$ ;  
 $Q^4$  являє собою N;  
кожен із  $R^{14a}$ ,  $R^{14b}$ ,  $R^{14c}$ ,  $R^{14e}$  і  $R^{14f}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та галогену;

- 5 за умови, що  $R^{10}$  і  $R^{11}$  можуть бути не зв'язані разом, якщо  $R^8$  і  $R^9$  зв'язані разом; і при цьому щонайменше один із  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$  містить атом азоту; та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів.  
В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I), де
- 10  $R^1$  являє собою водень або  $CH_3$ ; зокрема, водень;  
 $R^2$  являє собою водень;  
 $R^a$  являє собою водень або  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл;  
 $R^b$  являє собою водень або  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл;  
Y являє собою  $-O-$  або  $-CH_2-$ ;  
 $R^{7a}$  являє собою водень;
- 15  $R^{7b}$  являє собою водень або  $C_{1-4}$ алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогену;  
 $X^1$  являє собою ковалентний зв'язок або  $-O-$ ;  
 $X^2$  являє собою ковалентний зв'язок,  $-CH_2-$ ,  $-CF_2CH_2-$  або  $-CH_2CF_2-$ ;  
за умови, що  $X^2$  являє собою ковалентний зв'язок або  $-CH_2-$ , якщо  $X^1$  являє собою  $-O-$ ;
- 20  $X^3$  являє собою N; або у випадку, якщо одна з пунктирних ліній являє собою додатковий зв'язок,  $X^3$  являє собою C;  
кожен із  $R^8$  і  $R^{10}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену та  $C_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;  
кожен із  $R^9$  і  $R^{11}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену,  $-NH_2$  і  $C_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним  $-NR^{9a}R^{9b}$ ;
- 25 або  $R^8$  і  $R^9$  зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, що містить один або два атоми N; при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений за одним або двома атомами N у кільці замісником, вибраним із групи, що складається з  $C_{1-6}$ алкілу,  $Het^{1a}$ ,
- 30  $C_{3-6}$ циклоалкілу,  $-C_{1-4}$ алкіл- $C(=O)-NR^{5a}R^{5b}$ ,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним або декількома атомами галогену, та  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним замісником, вибраним із групи, що складається з  $-OC_{1-4}$ алкілу, ціано,  $C_{3-6}$ циклоалкілу,  $Ar^{1a}$ ,  $-O-Ar^{1a}$  і  $Het^{2a}$ ;  
або  $R^{10}$  і  $R^{11}$  зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, що містить один або два атоми N і необов'язково один атом кисню; при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений за одним або декількома атомами вуглецю в кільці одним або декількома замісниками, які являють собою атом галогену; і при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений за одним або двома атомами N у кільці замісником, вибраним із групи, що складається з  $C_{1-6}$ алкілу та  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним  $Ar^{1b}$ ;
- 40 Z являє собою  $-CH_2-$  або  $-C(=O)-$ ; й у випадку, якщо  $X^3$  являє собою C, Z може також являти собою  $=CH-$ ;  
пунктирні лінії, приєднані до  $X^3$ , являють собою необов'язкові зв'язки, які можуть бути присутніми, якщо  $X^3$  являє собою атом вуглецю, за умови, що максимум одна з пунктирних ліній являє собою необов'язковий зв'язок;
- 45 у випадку, якщо одна з пунктирних ліній, приєднаних до  $X^3$ , являє собою додатковий зв'язок,  $X^3$  являє собою C та (i)  $R^{7a}$  відсутній, або (ii)  $R^8$  відсутній, або (iii) Z являє собою  $=CH-$ ;  
кожен із  $R^{9a}$  і  $R^{9b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та  $C_{1-4}$ алкілу; або  $R^{9a}$
- 50 і  $R^{9b}$  зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом азоту, до якого вони приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, який необов'язково містить один атом кисню;  
кожен із  $R^{5a}$  і  $R^{5b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та  $C_{1-4}$ алкілу;  
 $Het^{1a}$  приєднаний до решти молекули формули (I) за допомогою будь-якого доступного
- 55 атома вуглецю у кільці;  
 $Het^{1a}$  являє собою 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл, що містить один або два гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O;  
кожен із  $Ar^{1a}$  і  $Ar^{1b}$  незалежно являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, що являють собою атом галогену;
- 60  $Het^{2a}$  являє собою 4-, 5-, 6- або 7-членний моноциклічний ароматичний або неароматичний

гетероциклі, що містить щонайменше один гетероатом, причому кожен незалежно вибраний із O, S, S(=O)<sub>p</sub> і N; або конденсований 8-, 9-, 10- або 11-членний біциклічний ароматичний або неароматичний гетероциклі, що містить щонайменше один гетероатом, причому кожен незалежно вибраний із O, S, S(=O)<sub>p</sub> і N; при цьому вказаний моноциклічний гетероциклі або вказаний конденсований біциклічний гетероциклі необов'язково є заміщеними одним або декількома замісниками, що являють собою C<sub>1-4</sub>алкіл;

p дорівнює 1 або 2;

Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з (a-1), (a-2), (a-3) та (a-4);

кожен із R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup> і R<sup>3d</sup> незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену та -NR<sup>12a</sup>R<sup>12b</sup>;

кожен із R<sup>12a</sup> і R<sup>12b</sup> незалежно вибраний із групи, що складається з водню, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, C<sub>1-4</sub>алкілу та C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного одним фенілом, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, що являють собою атом галогену;

кожен із R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> і R<sup>4d</sup> незалежно вибраний із групи, що складається з водню та C<sub>1-4</sub>алкілу;

R<sup>4f</sup> являє собою водень;

Q<sup>1</sup> являє собою CR<sup>14a</sup>;

Q<sup>2</sup> являє собою N або CR<sup>14b</sup>;

Q<sup>3</sup> являє собою CR<sup>14c</sup>;

Q<sup>4</sup> являє собою N;

Q<sup>8</sup> являє собою CR<sup>14g</sup>;

Q<sup>9</sup> являє собою CR<sup>14h</sup>;

Q<sup>5</sup> являє собою CR<sup>3d</sup>; Q<sup>6</sup> являє собою N; та Q<sup>7</sup> являє собою CR<sup>4f</sup>;

кожен із R<sup>14a</sup>, R<sup>14b</sup>, R<sup>14c</sup>, R<sup>14e</sup> і R<sup>14f</sup> незалежно вибраний із групи, що складається з водню та галогену;

R<sup>14g</sup> і R<sup>14h</sup> являють собою водень;

за умови, що R<sup>10</sup> і R<sup>11</sup> можуть бути не зв'язані разом, якщо R<sup>8</sup> і R<sup>9</sup> зв'язані разом;

і при цьому щонайменше один із R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> і R<sup>11</sup> містить атом азоту;

та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів.

Інший варіант здійснення даного винаходу стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де застосовується одне або декілька з наступних обмежень:

(i) R<sup>1</sup> являє собою водень;

(ii) Y являє собою -O- або -CH<sub>2</sub>-;

(iii) X<sup>2</sup> являє собою ковалентний зв'язок, -CH<sub>2</sub>-, -CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- або -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-;

за умови, що X<sup>2</sup> являє собою ковалентний зв'язок або -CH<sub>2</sub>-, якщо X<sup>1</sup> являє собою -O-;

(iv) X<sup>3</sup> являє собою N; або у випадку, якщо одна з пунктирних ліній являє собою додатковий зв'язок, X<sup>3</sup> являє собою C;

(v) кожен із R<sup>8</sup> і R<sup>10</sup> незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену та C<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;

кожен із R<sup>9</sup> і R<sup>11</sup> незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену, -NH<sub>2</sub> і C<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>;

або R<sup>8</sup> і R<sup>9</sup> зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклі, що містить один або два атоми N; при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероциклі необов'язково заміщений за одним або двома атомами N у кільці замісником, вибраним із групи, що складається з C<sub>1-6</sub>алкілу, Het<sup>1a</sup>,

C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, -C<sub>1-4</sub>алкіл-C(=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного одним або декількома атомами галогену, та C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного одним замісником, вибраним із групи, що складається з -OC<sub>1-4</sub>алкілу, ціано, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, Ar<sup>1a</sup>, -O-Ar<sup>1a</sup> і Het<sup>2a</sup>;

або R<sup>10</sup> і R<sup>11</sup> зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклі, що містить один або два атоми N і необов'язково один атом кисню; при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероциклі необов'язково заміщений за одним або декількома атомами вуглецю в кільці одним або декількома замісниками, які являють собою атом галогену; і при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероциклі необов'язково заміщений за одним або двома атомами N у кільці замісником, вибраним із групи, що складається з C<sub>1-6</sub>алкілу та C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного одним Ar<sup>1b</sup>;

(vi) Z являє собою  $-\text{CH}_2-$  або  $-\text{C}(=\text{O})-$ ; й у випадку, якщо  $\text{X}^3$  являє собою C, Z може також являти собою  $=\text{CH}-$ ;

пунктирні лінії, приєднані до  $\text{X}^3$ , являють собою необов'язкові зв'язки, які можуть бути присутніми, якщо  $\text{X}^3$  являє собою атом вуглецю, за умови, що максимум одна з пунктирних ліній являє собою необов'язковий зв'язок;

у випадку, якщо одна з пунктирних ліній, приєднаних до  $\text{X}^3$ , являє собою додатковий зв'язок,  $\text{X}^3$  являє собою C та (i)  $\text{R}^{7a}$  відсутній, або (ii)  $\text{R}^8$  відсутній, або (iii) Z являє собою  $=\text{CH}-$ ;

(vii)  $\text{Het}^{1a}$  приєднаний до решти молекули формули (I) за допомогою будь-якого доступного атома вуглецю у кільці;

$\text{Het}^{1a}$  являє собою 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероциклі, що містить один або два гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O;

(viii) кожен із  $\text{Ar}^{1a}$  і  $\text{Ar}^{1b}$  незалежно являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, що являють собою атом галогену;

(ix)  $\text{Het}^{2a}$  являє собою 4-, 5-, 6- або 7-членний моноциклічний ароматичний або неароматичний гетероциклі, що містить щонайменше один гетероатом, причому кожен незалежно вибраний із O, S,  $\text{S}(=\text{O})_p$  і N; або конденсований 8-, 9-, 10- або 11-членний біциклічний ароматичний або неароматичний гетероциклі, який містить щонайменше один гетероатом, причому кожен незалежно вибраний із O, S,  $\text{S}(=\text{O})_p$  і N; при цьому вказаний моноциклічний гетероциклі або вказаний конденсований біциклічний гетероциклі необов'язково є заміщеними одним або декількома замісниками, що являють собою  $\text{C}_{1-4}$ алкіл;

(x) кожен із  $\text{R}^{3a}$ ,  $\text{R}^{3b}$  і  $\text{R}^{3c}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену та  $-\text{NR}^{12a}\text{R}^{12b}$ ;

(xi) кожен із  $\text{R}^{12a}$  і  $\text{R}^{12b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкілу,  $\text{C}_{1-4}$ алкілу та  $\text{C}_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним фенілом, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, які являють собою атом галогену;

(xii) кожен із  $\text{R}^{4a}$ ,  $\text{R}^{4b}$  і  $\text{R}^{4c}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та  $\text{C}_{1-4}$ алкілу;

(xiii)  $\text{Q}^1$  являє собою  $\text{CR}^{14a}$ ;

(xiv)  $\text{Q}^2$  являє собою N або  $\text{CR}^{14b}$ ;

(xv)  $\text{Q}^3$  являє собою  $\text{CR}^{14c}$ ;

(xvi)  $\text{Q}^4$  являє собою N;

(xvii) кожен із  $\text{R}^{14a}$ ,  $\text{R}^{14b}$ ,  $\text{R}^{14c}$ ,  $\text{R}^{14e}$  і  $\text{R}^{14f}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та галогену.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I), де

$\text{R}^1$  являє собою водень;  $\text{R}^2$  являє собою водень;

$\text{R}^a$  являє собою водень або  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкіл;

$\text{R}^b$  являє собою водень або  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкіл;

Y являє собою  $-\text{O}-$  або  $-\text{CH}_2-$ ;

$\text{R}^{7a}$  являє собою водень;

$\text{R}^{7b}$  являє собою водень;

$\text{X}^1$  являє собою ковалентний зв'язок або  $-\text{O}-$ ;

$\text{X}^2$  являє собою ковалентний зв'язок або  $-\text{CH}_2-$ ;

$\text{X}^3$  являє собою N; або у випадку, якщо одна з пунктирних ліній являє собою додатковий зв'язок,  $\text{X}^3$  являє собою C;

кожен із  $\text{R}^8$  і  $\text{R}^{10}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та галогену;

кожен із  $\text{R}^9$  і  $\text{R}^{11}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та галогену;

або  $\text{R}^8$  і  $\text{R}^9$  зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклі, що містить один атом N; при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероциклі необов'язково заміщений за одним атомом N у кільці  $\text{C}_{1-6}$ алкілом;

або  $\text{R}^{10}$  і  $\text{R}^{11}$  зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклі, що містить один атом N; при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероциклі необов'язково заміщений за одним атомом N у кільці  $\text{C}_{1-6}$ алкілом;

за умови, що  $\text{R}^{10}$  і  $\text{R}^{11}$  або  $\text{R}^8$  і  $\text{R}^9$  зв'язані разом;

Z являє собою  $-\text{CH}_2-$ ; й у випадку, якщо  $\text{X}^3$  являє собою C, Z може також являти собою  $=\text{CH}-$ ;

пунктирні лінії, приєднані до  $\text{X}^3$ , являють собою необов'язкові зв'язки, які можуть бути присутніми, якщо  $\text{X}^3$  являє собою атом вуглецю, за умови, що максимум одна з пунктирних ліній являє собою необов'язковий зв'язок;

у випадку, якщо одна з пунктирних ліній, приєднаних до  $\text{X}^3$ , являє собою додатковий зв'язок,

$X^3$  являє собою C та (i)  $R^{7a}$  відсутній, або (ii)  $R^8$  відсутній, або (iii) Z являє собою =CH-;

Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з (a-1) та (a-2);

$R^{3a}$  і  $R^{3c}$  являють собою  $NH_2$ ;

5  $R^{4a}$  і  $R^{4c}$  являють собою водень;

$Q^1$  являє собою  $CR^{14a}$ ;

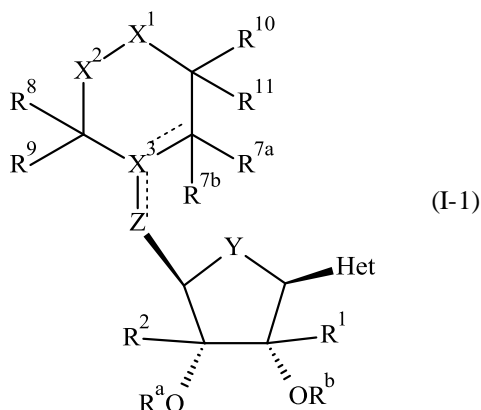
$Q^2$  являє собою  $CR^{14b}$ ;

кожен із  $R^{14a}$ ,  $R^{14b}$ ,  $R^{14e}$  і  $R^{14f}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та галогену;

10 та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів.

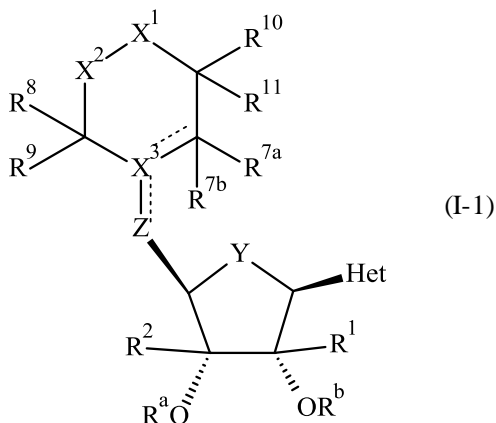
В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де сполуки формули (I) обмежені сполуками формули (I-1):

15



де всі змінні визначені для сполук формули (I) або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення.

20 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I-1),



де

25  $R^1$  являє собою водень;  $R^2$  являє собою водень;

$R^a$  являє собою водень або  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл;

$R^b$  являє собою водень або  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл;

Y являє собою  $-O-$  або  $-CH_2-$ ;

$R^{7a}$  являє собою водень;

30  $R^{7b}$  являє собою водень;

$X^1$  являє собою ковалентний зв'язок або  $-O-$ ;

$X^2$  являє собою ковалентний зв'язок або  $-CH_2-$ ;

$X^3$  являє собою N; або у випадку, якщо одна з пунктирних ліній являє собою додатковий

зв'язок,  $X^3$  являє собою C;

$R^{10}$  являє собою водень або галоген;

$R^{11}$  являє собою водень або галоген;

5  $R^8$  і  $R^9$  зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, що містить один атом N; при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений за одним атомом N у кільці  $C_{1-6}$ алкілом;

Z являє собою  $-CH_2-$ ; й у випадку, якщо  $X^3$  являє собою C, Z може також являти собою  $=CH-$ ;

10 пунктирні лінії, приєднані до  $X^3$ , являють собою необов'язкові зв'язки, які можуть бути присутніми, якщо  $X^3$  являє собою атом вуглецю, за умови, що максимум одна з пунктирних ліній являє собою необов'язковий зв'язок;

у випадку, якщо одна з пунктирних ліній, приєднаних до  $X^3$ , являє собою додатковий зв'язок,  $X^3$  являє собою C, та (i)  $R^{7a}$  відсутній або (iii) Z являє собою  $=CH-$ ;

15 Нет являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з (a-1);

$R^{3a}$  являє собою  $NH_2$ ;  $R^{4a}$  являє собою водень;

$Q^1$  являє собою  $CR^{14a}$ ;  $Q^2$  являє собою  $CR^{14b}$ ;

кожен із  $R^{14a}$  і  $R^{14b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та галогену; зокрема,  $R^{14a}$  являє собою водень;

20 та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів.

Інший варіант здійснення даного винаходу стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де застосовується одне або декілька з наступних обмежень:

25 (i)  $R^1$  являє собою водень;

(ii) Y являє собою  $-O-$  або  $-CH_2-$ ;

(iii)  $R^{7b}$  являє собою водень;

(iv)  $X^2$  являє собою ковалентний зв'язок або  $-CH_2-$ ;

30 (v)  $X^3$  являє собою N; або у випадку, якщо одна з пунктирних ліній являє собою додатковий зв'язок,  $X^3$  являє собою C;

(vi) кожен із  $R^8$  і  $R^{10}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та галогену;

кожен із  $R^9$  і  $R^{11}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та галогену;

35 або  $R^8$  і  $R^9$  зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, що містить один атом N; при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений за одним атомом N у кільці  $C_{1-6}$ алкілом;

40 або  $R^{10}$  і  $R^{11}$  зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, що містить один атом N; при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений за одним атомом N у кільці  $C_{1-6}$ алкілом;

(vii) Z являє собою  $-CH_2-$ ; й у випадку, якщо  $X^3$  являє собою C, Z може також являти собою  $=CH-$ ;

45 пунктирні лінії, приєднані до  $X^3$ , являють собою необов'язкові зв'язки, які можуть бути присутніми, якщо  $X^3$  являє собою атом вуглецю, за умови, що максимум одна з пунктирних ліній являє собою необов'язковий зв'язок;

у випадку, якщо одна з пунктирних ліній, приєднаних до  $X^3$ , являє собою додатковий зв'язок,  $X^3$  являє собою C та (i)  $R^{7a}$  відсутній, або (ii)  $R^8$  відсутній, або (iii) Z являє собою  $=CH-$ ;

(viii) Нет являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з (a-1) та (a-2);

50 (ix)  $R^{3a}$  і  $R^{3c}$  являють собою  $NH_2$ ;

(x)  $R^{4a}$  та  $R^{4c}$  являють собою водень;

(xi)  $Q^1$  являє собою  $CR^{14a}$ ;

(xii)  $Q^2$  являє собою  $CR^{14b}$ ;

55 (xiii) кожен із  $R^{14a}$ ,  $R^{14b}$ ,  $R^{14e}$  і  $R^{14f}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та галогену.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де

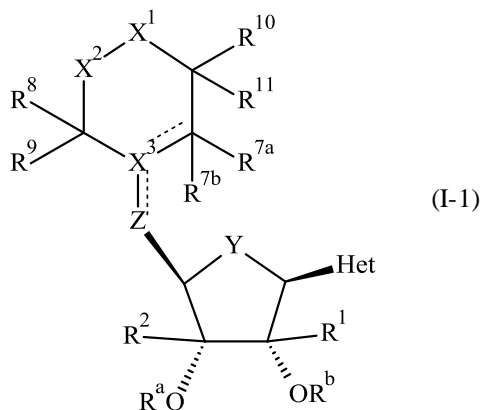
$R^a$  і  $R^b$  являють собою водень.

60 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх

фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де

$R^a$  являє собою  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл;  $R^b$  являє собою  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл.

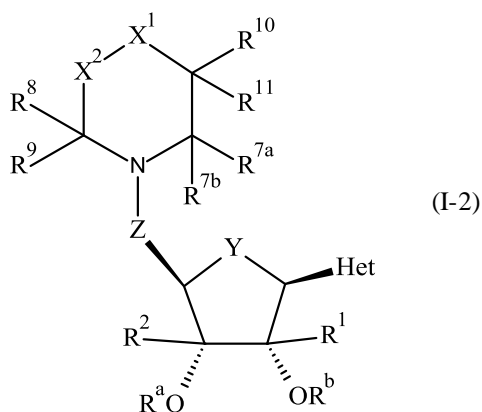
В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де сполуки формули (I) обмежені сполуками формули (I-1):



де  $R^8$  і  $R^9$  завжди зв'язані разом.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у будь-якому з інших варіантів здійснення, де сполуки формули (I) обмежені сполуками формули (I-1), де Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з (a-1), і при цьому  $R^8$  і  $R^9$  завжди зв'язані разом.

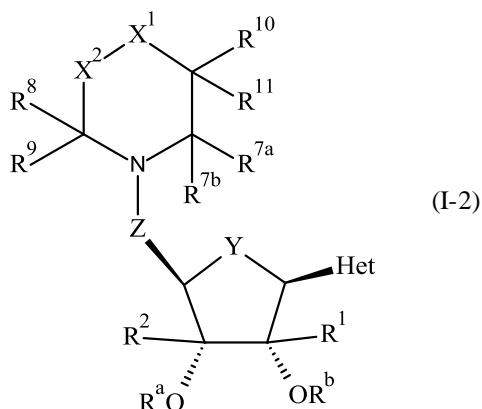
В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де сполуки формули (I) обмежені сполуками формули (I-2):



де всі змінні визначені для сполук формули (I) або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де сполуки формули (I) обмежені сполуками формули (I-2):

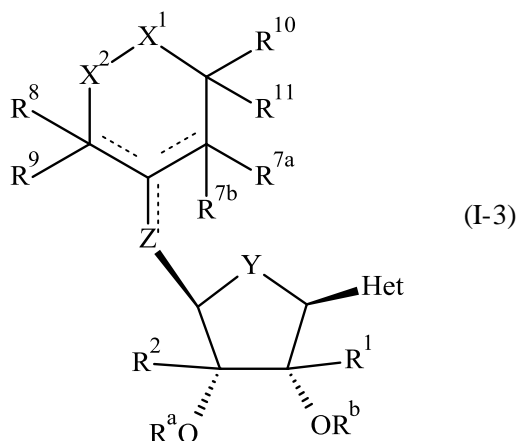




де  $R^8$  і  $R^9$  завжди зв'язані разом.

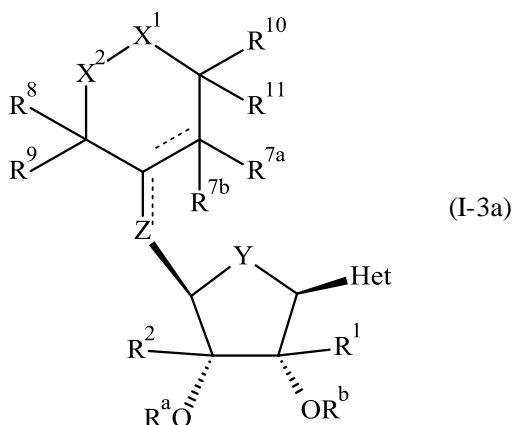
В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де  $R^8$  і  $R^9$  завжди зв'язані разом.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де сполуки формули (I) обмежені сполуками формули (I-3):



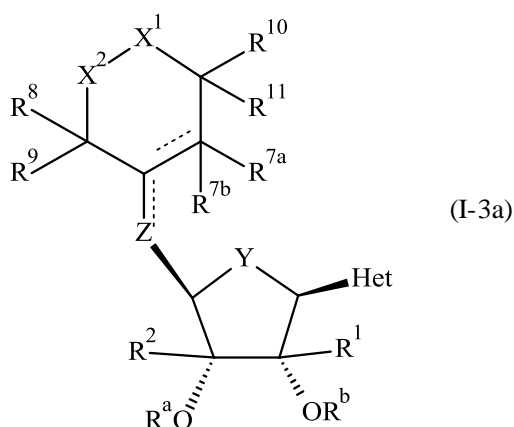
де всі змінні визначені для сполук формули (I) або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де сполуки формули (I) обмежені сполуками формули (I-3a):



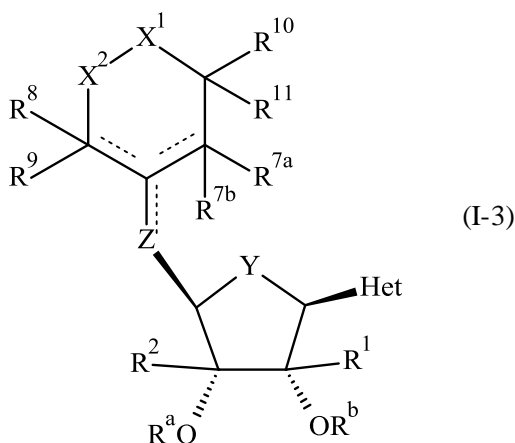
де всі змінні визначені для сполук формули (I) або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення.

- 5 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де сполуки формули (I) обмежені сполуками формули (I-3a):



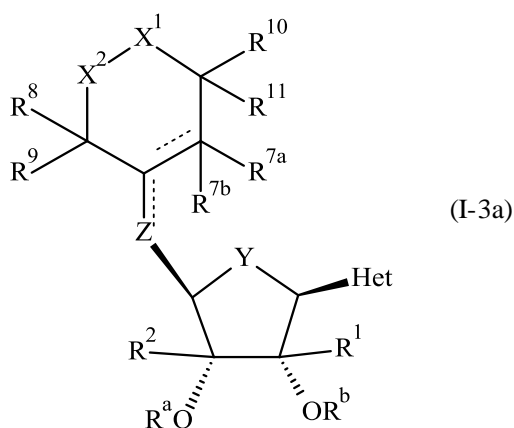
де R<sup>8</sup> і R<sup>9</sup> завжди зв'язані разом.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де сполуки формули (I) обмежені сполуками формули (I-3):



і де щонайменше одна з пунктирних ліній являє собою додатковий зв'язок.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де сполуки формули (I) обмежені сполуками формули (I-3a):



де R<sup>8</sup> і R<sup>9</sup> завжди зв'язані разом, і при цьому щонайменше одна з пунктирних ліній являє собою додатковий зв'язок.

Усі змінні в структурах формули (I-1), (I-2), (I-3) або (I-3a) можуть бути визначені так, як вони визначені для сполук формули (I) або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де щонайменше одна з пунктирних ліній, якщо це можливо, являє собою додатковий зв'язок.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де X<sup>3</sup> являє собою N.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де X<sup>3</sup> являє собою C або CH.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де R<sup>10</sup> і R<sup>11</sup> або R<sup>8</sup> і R<sup>9</sup> зв'язані разом.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де Het являє собою біциклічну ароматичну

гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з (а-1), і при цьому  $R^8$  і  $R^9$  завжди зв'язані разом.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з (а-1), і при цьому  $R^{10}$  і  $R^{11}$  або  $R^8$  і  $R^9$  зв'язані разом.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де

кожен із  $R^8$  і  $R^{10}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену та  $C_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;

кожен із  $R^9$  і  $R^{11}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену,  $-NH_2$  і  $C_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним  $-NR^{9a}R^{9b}$ ;

або  $R^8$  і  $R^9$  зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, що містить один або два атоми N і необов'язково один атом кисню; при цьому вказаний 5-, 6- або 7-членний насичений гетероциклілу необов'язково заміщений за одним або декількома атомами вуглецю в кільці одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену та  $C_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену; і при цьому вказаний 5-, 6- або 7-членний насичений гетероциклілу необов'язково заміщений за одним або двома атомами N у кільці замісником, вибраним із групи, що складається з  $C_{1-6}$ алкілу;  $Het^{1a}$ ;  $C_{3-6}$ циклоалкілу;  $-C_{1-4}$ алкіл- $C(=O)-NR^{5a}R^{5b}$ ;  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним або декількома атомами галогену, та  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним замісником, вибраним із групи, що складається з  $-OC_{1-4}$ алкілу, ціано,  $C_{3-6}$ циклоалкілу,  $Ar^{1a}$ ,  $-O-Ar^{1a}$ ,  $Het^{2a}$  і  $-O-Het^{2c}$ ;

або  $R^{10}$  та  $R^{11}$  зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, що містить один або два атоми N і необов'язково один атом кисню; при цьому вказаний 5-, 6- або 7-членний насичений гетероциклілу необов'язково заміщений за одним або декількома атомами вуглецю в кільці одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену та  $C_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену; і при цьому вказаний 5-, 6- або 7-членний насичений гетероциклілу необов'язково заміщений за одним або двома атомами N у кільці замісником, вибраним із групи, що складається з  $C_{1-6}$ алкілу;  $Het^{1b}$ ;  $C_{3-6}$ циклоалкілу;  $-C_{1-4}$ алкіл- $C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$ ;  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним або декількома атомами галогену, та  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним замісником, вибраним із групи, що складається з  $-OC_{1-4}$ алкілу, ціано,  $C_{3-6}$ циклоалкілу,  $Ar^{1b}$ ,  $-O-Ar^{1b}$ ,  $Het^{2b}$  і  $-O-Het^{2d}$ .

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де

$X^2$  є відмінним від ковалентного зв'язку;

кожен із  $R^8$  і  $R^{10}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену та  $C_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;

кожен із  $R^9$  і  $R^{11}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену,  $-NH_2$  і  $C_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним  $-NR^{9a}R^{9b}$ ;

або  $R^8$  і  $R^9$  зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, що містить один або два атоми N і необов'язково один атом кисню; при цьому вказаний 5-, 6- або 7-членний насичений гетероциклілу необов'язково заміщений за одним або декількома атомами вуглецю в кільці одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену та  $C_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену; і при цьому вказаний 5-, 6- або 7-членний насичений гетероциклілу необов'язково заміщений за одним або двома атомами N у кільці замісником, вибраним із групи, що складається з  $C_{1-6}$ алкілу;  $Het^{1a}$ ;  $C_{3-6}$ циклоалкілу;  $-C_{1-4}$ алкіл- $C(=O)-NR^{5a}R^{5b}$ ;  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним або декількома атомами галогену, та  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним замісником, вибраним із групи, що складається з  $-OC_{1-4}$ алкілу, ціано,  $C_{3-6}$ циклоалкілу,  $Ar^{1a}$ ,  $-O-Ar^{1a}$ ,  $Het^{2a}$  і  $-O-Het^{2c}$ ;

або  $R^{10}$  та  $R^{11}$  зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, що містить один або два атоми N і необов'язково один атом кисню; при цьому вказаний 5-, 6- або 7-членний насичений гетероциклілу необов'язково заміщений за одним або декількома атомами вуглецю в кільці одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається

з галогену та C<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену; і при цьому вказаний 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений за одним або двома атомами N у кільці замісником, вибраним із групи, що складається з C<sub>1-6</sub>алкілу; Het<sup>1b</sup>; C<sub>3-6</sub>циклоалкілу; -C<sub>1-4</sub>алкіл-C(=O)-NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>;

5 C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного одним або декількома атомами галогену, та C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного одним замісником, вибраним із групи, що складається з -OC<sub>1-4</sub>алкілу, ціано, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, Ar<sup>1b</sup>, -O-Ar<sup>1b</sup>, Het<sup>2b</sup> і -O-Het<sup>2d</sup>.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де

X<sup>1</sup> являє собою ковалентний зв'язок;

X<sup>2</sup> є відмінним від ковалентного зв'язку;

кожен із R<sup>8</sup> і R<sup>10</sup> незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену та C<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;

15 кожен із R<sup>9</sup> і R<sup>11</sup> незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену, -NH<sub>2</sub> і C<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>;

або R<sup>8</sup> і R<sup>9</sup> зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, що містить один або два атоми N і

20 гетероцикліл необов'язково заміщений за одним або декількома атомами вуглецю в кільці одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену та C<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену; і

при цьому вказаний 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений за одним або двома атомами N у кільці замісником, вибраним із групи, що складається з C<sub>1-6</sub>алкілу; Het<sup>1a</sup>; C<sub>3-6</sub>циклоалкілу; -C<sub>1-4</sub>алкіл-C(=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>; C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного одним або декількома атомами галогену, та C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного одним замісником, вибраним із групи, що складається з -OC<sub>1-4</sub>алкілу, ціано, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, Ar<sup>1a</sup>, -O-Ar<sup>1a</sup>, Het<sup>2a</sup> і -O-Het<sup>2c</sup>;

або R<sup>10</sup> та R<sup>11</sup> зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, що містить один або два атоми N і

30 гетероцикліл необов'язково заміщений за одним або декількома атомами вуглецю в кільці одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену та C<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену; і

при цьому вказаний 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений за одним або двома атомами N у кільці замісником, вибраним із групи, що складається з C<sub>1-6</sub>алкілу; Het<sup>1b</sup>; C<sub>3-6</sub>циклоалкілу; -C<sub>1-4</sub>алкіл-C(=O)-NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>;

C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного одним або декількома атомами галогену, та C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного одним замісником, вибраним із групи, що складається з -OC<sub>1-4</sub>алкілу, ціано, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, Ar<sup>1b</sup>, -O-Ar<sup>1b</sup>, Het<sup>2b</sup> і -O-Het<sup>2d</sup>.

40 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де

X<sup>1</sup> являє собою ковалентний зв'язок;

X<sup>2</sup> є відмінним від ковалентного зв'язку;

45 кожен із R<sup>8</sup> і R<sup>10</sup> незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену та C<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;

кожен із R<sup>9</sup> і R<sup>11</sup> незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену, -NH<sub>2</sub> і C<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>;

або R<sup>8</sup> і R<sup>9</sup> зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, що містить один або два атоми N і

50 гетероцикліл необов'язково заміщений за одним або декількома атомами вуглецю в кільці одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену та C<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену; і

при цьому вказаний 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений за одним або двома атомами N у кільці замісником, вибраним із групи, що складається з C<sub>1-6</sub>алкілу; Het<sup>1a</sup>; C<sub>3-6</sub>циклоалкілу; -C<sub>1-4</sub>алкіл-C(=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>; C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного одним або

55 декількома атомами галогену, та C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного одним замісником, вибраним із групи, що складається з -OC<sub>1-4</sub>алкілу, ціано, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, Ar<sup>1a</sup>, -O-Ar<sup>1a</sup>, Het<sup>2a</sup> і -O-Het<sup>2c</sup>;

або R<sup>10</sup> і R<sup>11</sup> зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони

60

приєднані, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, що містить один або два атоми N і необов'язково один атом кисню; при цьому вказаний 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений за одним або декількома атомами вуглецю в кільці одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену та C<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену; і при цьому вказаний 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений за одним або двома атомами N у кільці замісником, вибраним із групи, що складається з C<sub>1-6</sub>алкілу; Het<sup>1b</sup>; C<sub>3-6</sub>циклоалкілу; -C<sub>1-4</sub>алкіл-C(=O)-NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>; C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного одним або декількома атомами галогену, та C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного одним замісником, вибраним із групи, що складається з -OC<sub>1-4</sub>алкілу, ціано, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, Ar<sup>1b</sup>, -O-Ar<sup>1b</sup>, Het<sup>2b</sup> і -O-Het<sup>2d</sup>;

Het являє собою (a-1).

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де

X<sup>1</sup> являє собою ковалентний зв'язок;

X<sup>2</sup> є відмінним від ковалентного зв'язку;

R<sup>8</sup> і R<sup>9</sup> зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, що містить один або два атоми N і необов'язково один атом кисню; при цьому вказаний 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений за одним або декількома атомами вуглецю в кільці одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену та C<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену; і при цьому вказаний 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений за одним або двома атомами N у кільці замісником, вибраним із групи, що складається з C<sub>1-6</sub>алкілу, Het<sup>1a</sup>, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, -C<sub>1-4</sub>алкіл-C(=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного одним або декількома атомами галогену, та C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного одним замісником, вибраним із групи, що складається з -OC<sub>1-4</sub>алкілу, ціано, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, Ar<sup>1a</sup>, -O-Ar<sup>1a</sup>, Het<sup>2a</sup> і -O-Het<sup>2c</sup>;

R<sup>10</sup> вибраний із групи, що складається з водню, галогену та C<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;

R<sup>11</sup> вибраний із групи, що складається з водню, галогену, -NH<sub>2</sub> та C<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>;

Het являє собою (a-1).

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де X<sup>1</sup> являє собою ковалентний зв'язок.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де всі 4-, 5-, 6- або 7-членні насичені гетероцикліли обмежені 5-, 6- або 7-членними насиченими гетероциклілами, кожен із яких може бути необов'язково заміщеним згідно з будь-яким із інших варіантів здійснення; при цьому X<sup>1</sup> являє собою ковалентний зв'язок; і Het являє собою (a-1).

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де Y являє собою -CH<sub>2</sub>- або -CF<sub>2</sub>-; зокрема, де Y являє собою -CH<sub>2</sub>-.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де максимум один із Q<sup>1</sup> і Q<sup>2</sup> являє собою N.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де Q<sup>1</sup> являє собою CR<sup>14a</sup>; і Q<sup>2</sup> являє собою CR<sup>14b</sup>; зокрема, де Q<sup>1</sup> являє собою CH; і Q<sup>2</sup> являє собою CH.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де Het являє собою (a-1); Q<sup>1</sup> являє собою CR<sup>14a</sup>; і Q<sup>2</sup> являє собою CR<sup>14b</sup>; зокрема, де Q<sup>1</sup> являє собою CH; і Q<sup>2</sup> являє собою CH.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де

R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> являють собою водень; і Y являє собою -O-.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де

$R^a$  і  $R^b$  являють собою водень; і  $Y$  являє собою  $-O-$ .

5 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де

$R^a$  і  $R^b$  являють собою водень;  $R^1$  і  $R^2$  являють собою водень; і  $Y$  являє собою  $-O-$ .

10 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з (a-1) та (a-2).

15 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему формули (a-1).

20 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується будь-якої зі сполук формули (I-1), (I-2), (I-3) або (I-3a), де Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з (a-1) та (a-2), зокрема, де Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему формули (a-1).

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де

25 Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з (a-1), (a-2), (a-3) та (a-4);

кожен із  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  і  $R^{3d}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену та  $-NR^{12a}R^{12b}$ ;

кожен із  $R^{12a}$  і  $R^{12b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню,

30  $C_{3-6}$ циклоалкілу,  $C_{1-4}$ алкілу та  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним фенілом, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, що являють собою атом галогену;

кожен із  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$  і  $R^{4d}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та  $C_{1-4}$ алкілу;

$R^{4f}$  являє собою водень;

$Q^1$  являє собою  $CR^{14a}$ ;

35  $Q^2$  являє собою N або  $CR^{14b}$ ;

$Q^3$  являє собою  $CR^{14c}$ ;

$Q^4$  являє собою N;

$Q^8$  являє собою  $CR^{14g}$ ;

$Q^9$  являє собою  $CR^{14h}$ ;

40  $Q^5$  являє собою  $CR^{3d}$ ;  $Q^6$  являє собою N; та  $Q^7$  являє собою  $CR^{4f}$ ;

кожен із  $R^{14a}$ ,  $R^{14b}$ ,  $R^{14c}$ ,  $R^{14e}$  і  $R^{14f}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та галогену;

$R^{14g}$  і  $R^{14h}$  являють собою водень.

45 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де

$R^1$  і  $R^2$  являють собою водень.

50 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де

$R^1$  і  $R^2$  являють собою водень;  $Y$  являє собою  $-O-$ ; і Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему формули (a-1).

55 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де

$R^a$  і  $R^b$  являють собою водень;  $Y$  являє собою  $-O-$ ; і Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему формули (a-1).

60 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де

$R^a$  і  $R^b$  являють собою водень;  $R^1$  і  $R^2$  являють собою водень; Y являє собою –O–; i Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему формули (a-1).

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де

$R^{3a}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{3b}$  являють собою водень; i

$R^{4a}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{4b}$  являють собою водень, галоген або  $C_{1-4}$ алкіл; зокрема,  $R^{4a}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{4b}$  являють собою галоген або  $C_{1-4}$ алкіл.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де

$R^{3a}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{3b}$  являють собою водень, галоген,  $-NR^{12a}R^{12b}$  або  $-O-C_{1-4}$ алкіл; зокрема,  $R^{3a}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{3b}$  являють собою галоген,  $-NR^{12a}R^{12b}$  або  $-O-C_{1-4}$ алкіл;

$R^{4a}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{4b}$  являють собою водень.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де

$R^{3a}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{3b}$  являють собою водень, якщо  $R^{4a}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{4b}$  є відмінними від водню.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де

$R^{4a}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{4b}$  являють собою водень, якщо  $R^{3a}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{3b}$  є відмінними від водню.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де

$R^{7a}$  і  $R^{7b}$  являють собою водень.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у будь-якому з інших варіантів здійснення, де Het являє собою (a-1);  $R^{3a}$  являє собою  $-NR^{12a}R^{12b}$ ; та  $R^{12a}$  та  $R^{12b}$  являють собою водень.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  і  $R^{3c}$  є відмінними від галогену.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  і  $R^{3c}$  являють собою  $-NH_2$ .

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де Het<sup>2a</sup>, Het<sup>2b</sup>, Het<sup>2c</sup> і Het<sup>2d</sup> є ароматичними.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується підгрупи формули (I), визначеної на загальних схемах реакцій.

В одному варіанті здійснення сполука формули (I) вибрана із групи, що складається зі сполук 19, 29, 74, 94, 95a, 95b, 101, 107, 108, 166, 167, 178, 179, 181, 206 і 207.

В одному варіанті здійснення сполука формули (I) вибрана із групи, що складається зі сполук 19, 29, 74, 94, 95a, 95b, 101, 107, 108, 166, 167, 178, 179, 181, 206 і 207, та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання, вільних основ і сольватів.

В одному варіанті здійснення сполука формули (I) вибрана із групи, що складається з будь-яких наведених як приклад сполук

та їх вільних основ, фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів.

Припускається, що всі можливі комбінації вищезазначених варіантів здійснення підпадають під обсяг даного винаходу.

Способи одержання

У цьому розділі, як і в усіх інших розділах, якщо контекст не вказує на інше, посилання на формулу (I) також включають усі інші підгрупи та їх приклади, визначені в даному документі.

Загальні способи одержання деяких типових прикладів сполук формули (I) описані в даному документі та в конкретних прикладах, і, зазвичай, їх одержують з вихідних речовин, які є або комерційно доступними, або які одержують за допомогою стандартних способів синтезу, широко застосовуваних фахівцями в даній галузі. Наступні схеми призначені тільки для представлення прикладів даного винаходу та в жодному разі не мають на увазі як такі, що обмежують даний винахід.



Альтернативно, сполуки за даним винаходом можна також одержувати за допомогою протоколів реакцій, аналогічних описаним на загальних схемах нижче, в поєднанні зі стандартними способами синтезу, зазвичай застосовуваними фахівцями в галузі органічної хімії.

5 Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що в реакціях, описаних на схемах, може бути потрібен захист реакційноздатних функціональних груп, наприклад гідрокси-, аміно- або карбоксигруп, якщо вони необхідні в кінцевому продукті, для того, щоб уникнути їх небажаної участі в реакціях. Традиційні захисні групи можна застосовувати згідно зі стандартною практикою. Це проілюстровано в конкретних прикладах.

10 Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що в реакціях, описаних на схемах, можливо буде доцільним або необхідним проведення реакції в інертній атмосфері, такий як, наприклад, атмосфера газоподібного  $N_2$ , наприклад у разі використання  $NaNH_2$  в реакції.

15 Фахівцю в даній галузі буде очевидно, що можливо буде необхідним охолодження реакційної суміші перед виділенням продукту реакції (стосується низки маніпуляцій, необхідних для виділення й очищення продукту(продуктів) хімічної реакції, такої як, наприклад, гасіння, колонкова хроматографія, екстракція).

20 Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що нагрівання реакційної суміші під час перемішування може збільшити вихід реакції. У деяких реакціях можна застосовувати нагрівання за допомогою мікрохвильового випромінювання замість традиційного нагрівання для скорочення загального часу реакції.

Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що інша послідовність хімічних реакцій, показаних на схемах нижче, може також давати в результаті необхідну сполуку формули (I).

25 Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що проміжні сполуки та кінцеві сполуки, показані на схемах нижче, можуть бути додатково функціоналізовані згідно зі способами, добре відомими фахівцю в даній галузі. Наприклад, первинну або вторинну аміногрупу можна піддавати відновлювальному алкілюванню шляхом проведення реакції з альдегідом або кетоном у присутності придатного відновлювального реагенту, такого як, наприклад, триацетоксисборогідрид натрію ( $NaBH(OAc)_3$ ), разом із придатним розчинником, таким як, наприклад, DCM, за придатної температури, такої як, наприклад, кімнатна температура; або, 30 альтернативно, у присутності  $NaBH_3CN$  разом із придатним розчинником, таким як, наприклад, MeOH, за придатної температури, такої як, наприклад, від кімнатної температури до  $50^\circ C$ .

Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що хімію, аналогічну описаній на схемах 1-6, можна також застосовувати для одержання сполук формули (I), де Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему (a-4). Деякі типові приклади показані в конкретних 35 прикладах. Крім того, цю інформацію можна поєднати зі стандартними способами синтезу, зазвичай застосовуваними фахівцями в галузі органічної хімії, для одержання більшої кількості сполук формули (I), де Het являє собою (a-4).

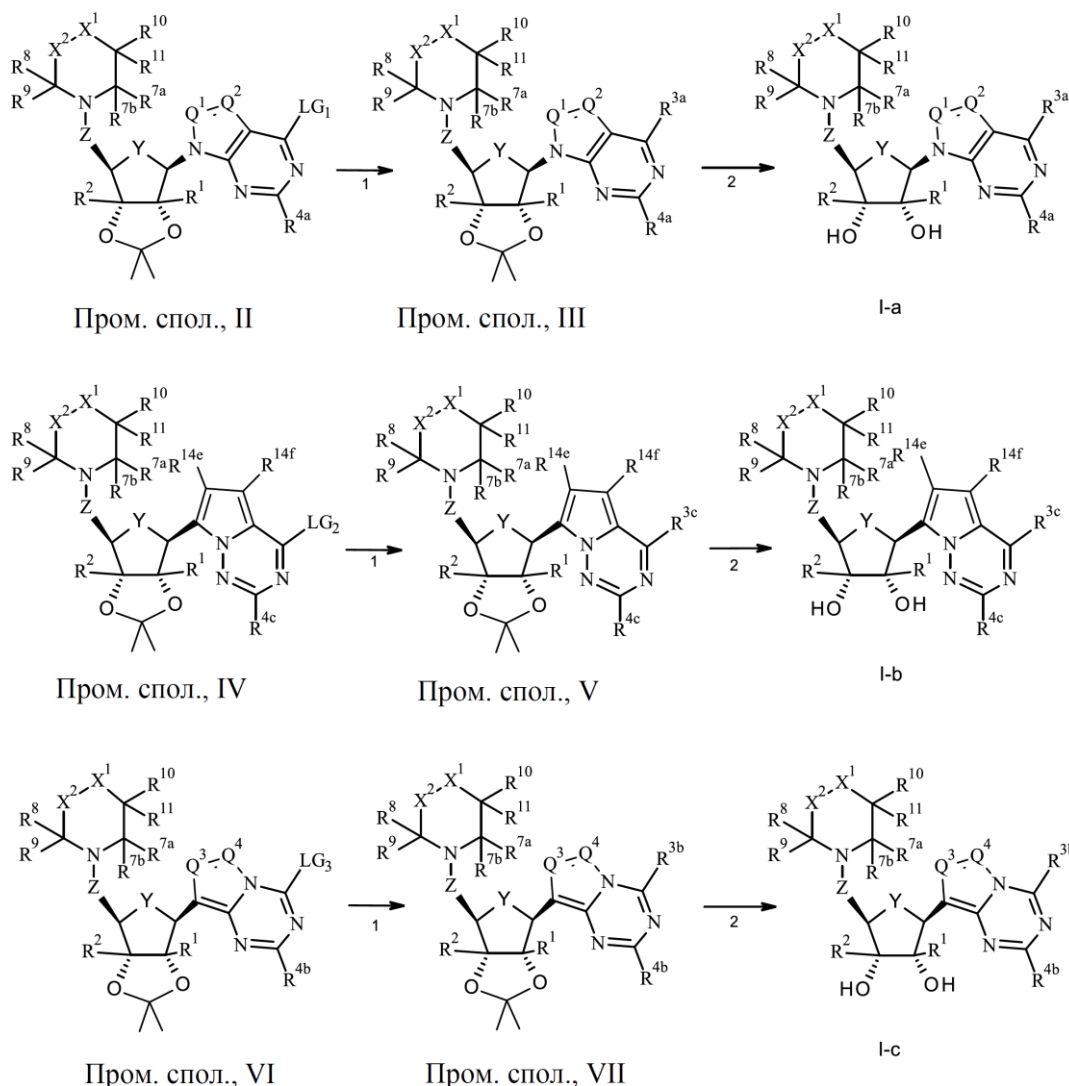
40 Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що більшу кількість сполук формули (I) можна одержувати шляхом застосування протоколів синтезу, подібних до тих, які описані на схемах нижче.

У тому випадку, якщо одна з вихідних речовин доступна у формі солі, фахівцю буде зрозуміло, що спочатку може бути необхідним обробити сіль основою, такою як, наприклад, N,N-діізопропілетиламін (DIPEA).

45 Усі змінні визначені, як згадано вище в даному документі, якщо не вказано інше або чітко не впливає з контексту.

Загалом сполуки формули (I), де  $X^3$  являє собою N, при цьому  $R^a$  і  $R^b$  являють собою водень, і при цьому Het показаний на схемі нижче, можна одержувати згідно зі схемою 1.

Схема 1



На схемі 1 'LG<sub>1</sub>' визначена як група, що відходить, така як галоген; 'LG<sub>2</sub>' визначена як група, що відходить, така як галоген або -SCH<sub>3</sub>; 'LG<sub>3</sub>' визначена як група, що відходить, така як галоген або -SCH<sub>3</sub>. Усі інші змінні на схемі 1 визначені в межах обсягу даного винаходу.

На схемі 1 зазвичай застосовані наступні умови реакції:

1: різні сукупності умов реакції залежать від визначення R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> або R<sup>3c</sup>:

1a: якщо R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> або R<sup>3c</sup> являє собою галоген, то стадію 1 можна виключити.

1b: якщо R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> або R<sup>3c</sup> являють собою NR<sup>12a</sup>R<sup>12b</sup>, у присутності придатного аміну формули HNR<sup>12a</sup>R<sup>12b</sup>, з придатним розчинником, таким як, наприклад, H<sub>2</sub>O, метанол (MeOH) або етанол (EtOH), за придатної температури, такої як, наприклад, 100-130 °C, зазвичай в умовах обробки за допомогою мікрохвильового випромінювання або із застосуванням автоклава для нагрівання;

1c: якщо R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> або R<sup>3c</sup> являє собою -O-C<sub>1-4</sub>алкіл, у присутності придатного HO-C<sub>1-4</sub>алкілу, з придатною основою, такою як, наприклад, NaH, трет-бутоксид калію (tBuOK), у придатному розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран (THF), за придатної температури. Альтернативно, в присутності придатного HO-

C<sub>1-4</sub>алкілу як розчинника з придатною кислотою, такою як, наприклад, HCl.

1d: якщо R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> або R<sup>3c</sup> являє собою водень, за умов гідрування: в атмосфері газоподібного H<sub>2</sub> у присутності каталізатора, такого як, наприклад, Ni Ренея, Pd/C (наприклад, 5 ваг. % або 10 ваг. %) або Pt/C (наприклад, 5 ваг. %) у придатному розчиннику, такому як, наприклад, метанол (MeOH), етанол (EtOH) або THF;

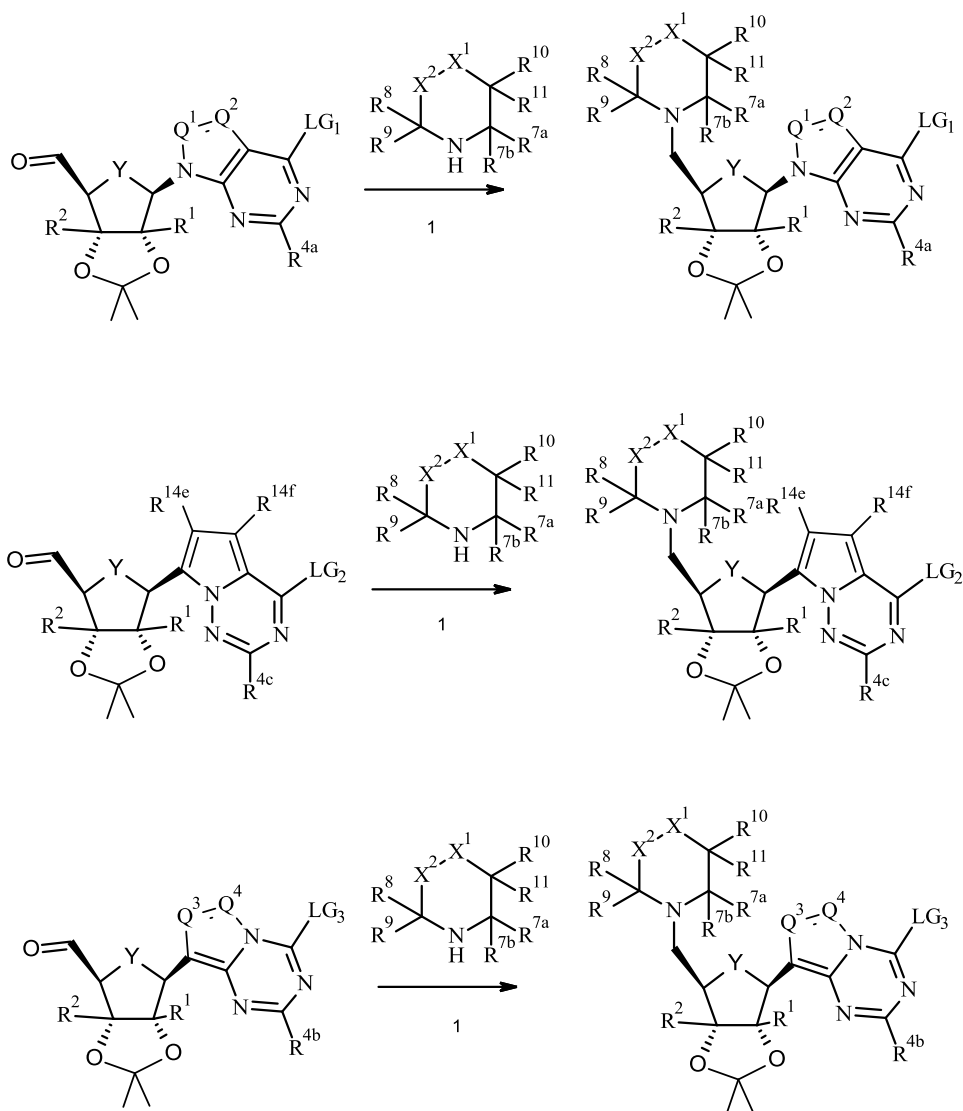
1e: якщо R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> або R<sup>3c</sup> являють собою C<sub>1-4</sub>алкіл, у присутності придатної боронової кислоти або її естеру, такої як, наприклад, метилборонова кислота, з придатним каталізатором, таким як, наприклад, 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен, і з придатною основою, такою як, наприклад, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, у придатному розчиннику або у суміші розчинників, такий як, наприклад,

діоксан/H<sub>2</sub>O, зазвичай у відношенні 5 до 1, за придатної температури, такої як, наприклад, 80-100 °C;

2: у присутності придатної кислоти, такої як, наприклад, 4 М HCl в діоксані або 4 М HCl в MeOH, з придатним розчинником, таким як, наприклад, MeOH, за придатної температури, такої як, наприклад, кімнатна температура; або, альтернативно, у присутності придатної кислоти, такої як, наприклад, трифтороцтова кислота (TFA) в дихлорметані (DCM), за придатної температури, або оцтова кислота в THF і воді, за придатної температури, такої як, наприклад, кімнатна температура.

Вихідні речовини на схемі 1 є комерційно доступними або можуть бути одержані за допомогою стандартних способів, очевидних фахівцю в даній галузі або що описуються на наступних загальних схемах.

Загалом проміжні сполуки формули II, IV та VI, де Z являє собою -CH<sub>2</sub>-, можна одержувати згідно зі схемою 2a. Усі інші змінні на схемі 2a визначені в межах обсягу даного винаходу.

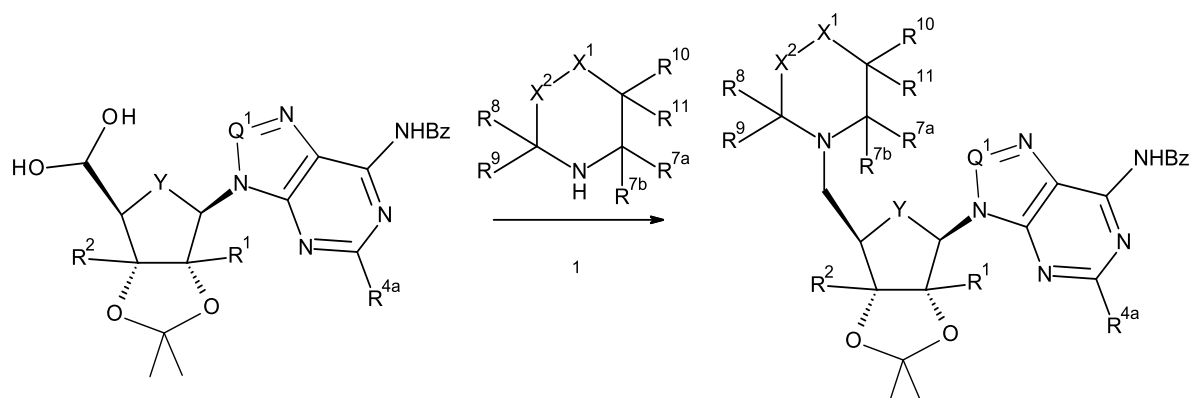


На схемі 2a застосовані наступні умови реакції:

1: у присутності придатного відновлювального реагенту, такого як, наприклад, триацетоксигоргідрид натрію (NaBH(AcO)<sub>3</sub>), разом із придатним розчинником, таким як, наприклад, DCM, за придатної температури, такої як, наприклад, кімнатна температура; або, альтернативно, NaBH<sub>3</sub>CN разом з придатним розчинником, таким як, наприклад, MeOH, за придатної температури, такої як, наприклад, від кімнатної температури до 50 °C.

Альтернативно, проміжні сполуки формули II, де Z являє собою -CH<sub>2</sub>-, R<sup>3a</sup> являє собою NHBz (Bz являє собою бензоїл) і Het показаний на схемі нижче, можна одержувати згідно зі

схемою 2b. Усі інші змінні на схемі 2b визначені в межах обсягу даного винаходу.

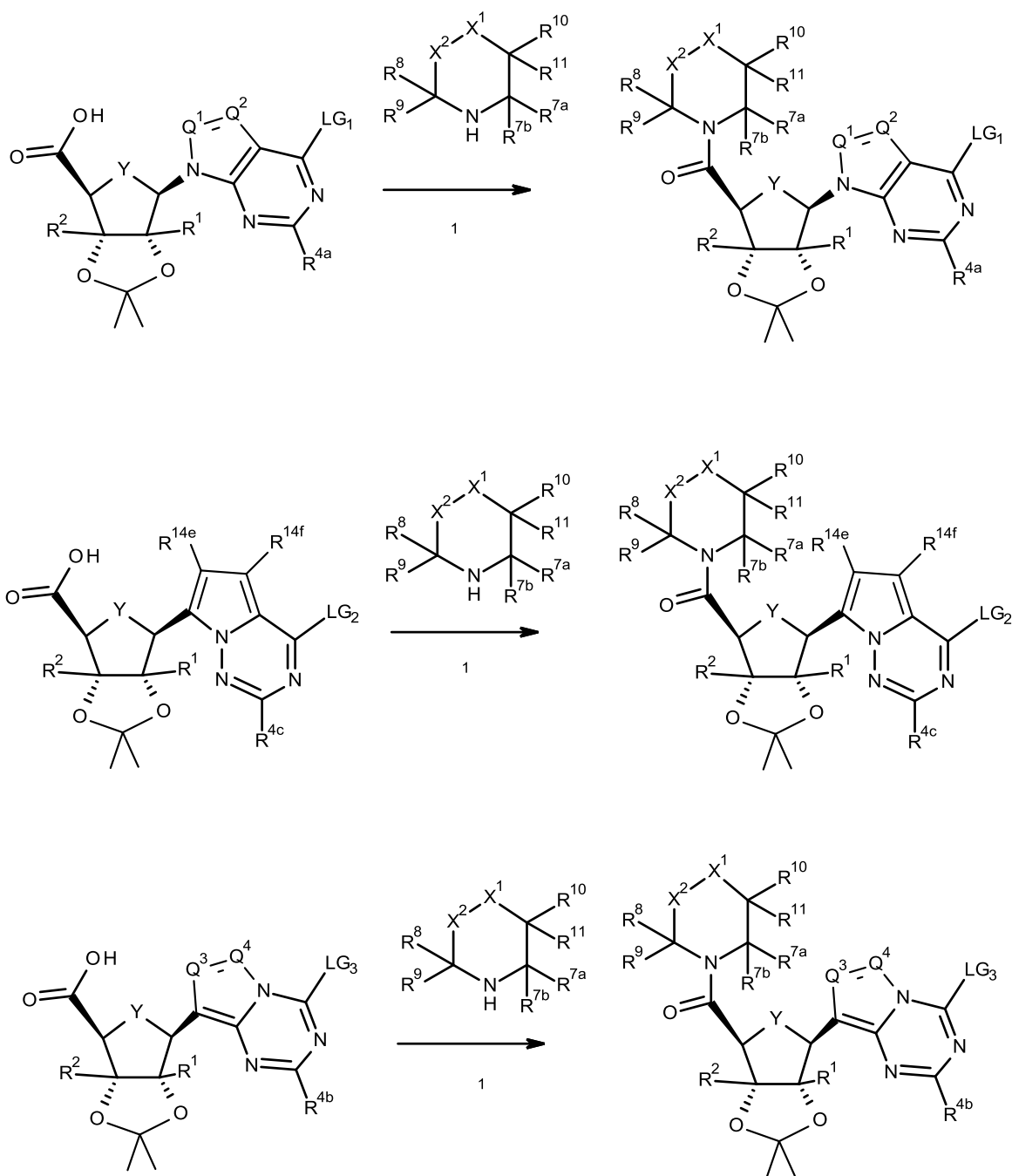


5 На схемі 2b застосовані наступні умови реакції:

1: у присутності придатного відновлювального реагенту, такого як, наприклад, триацетоксиборогідрид натрію ( $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ ), разом із придатним розчинником, таким як, наприклад, DCM за придатної температури, такої як, наприклад, кімнатна температура; або, альтернативно,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  разом із придатним розчинником, таким як, наприклад, MeOH, за придатної температури, такої як, наприклад, від кімнатної температури до 50 °C.

10

Загалом проміжні сполуки формули II, IV і VI, де Z являє собою  $-\text{C}(=\text{O})-$ , можна одержувати згідно зі схемою 3. Усі інші змінні на схемі 3 визначені вище або в межах обсягу даного винаходу.

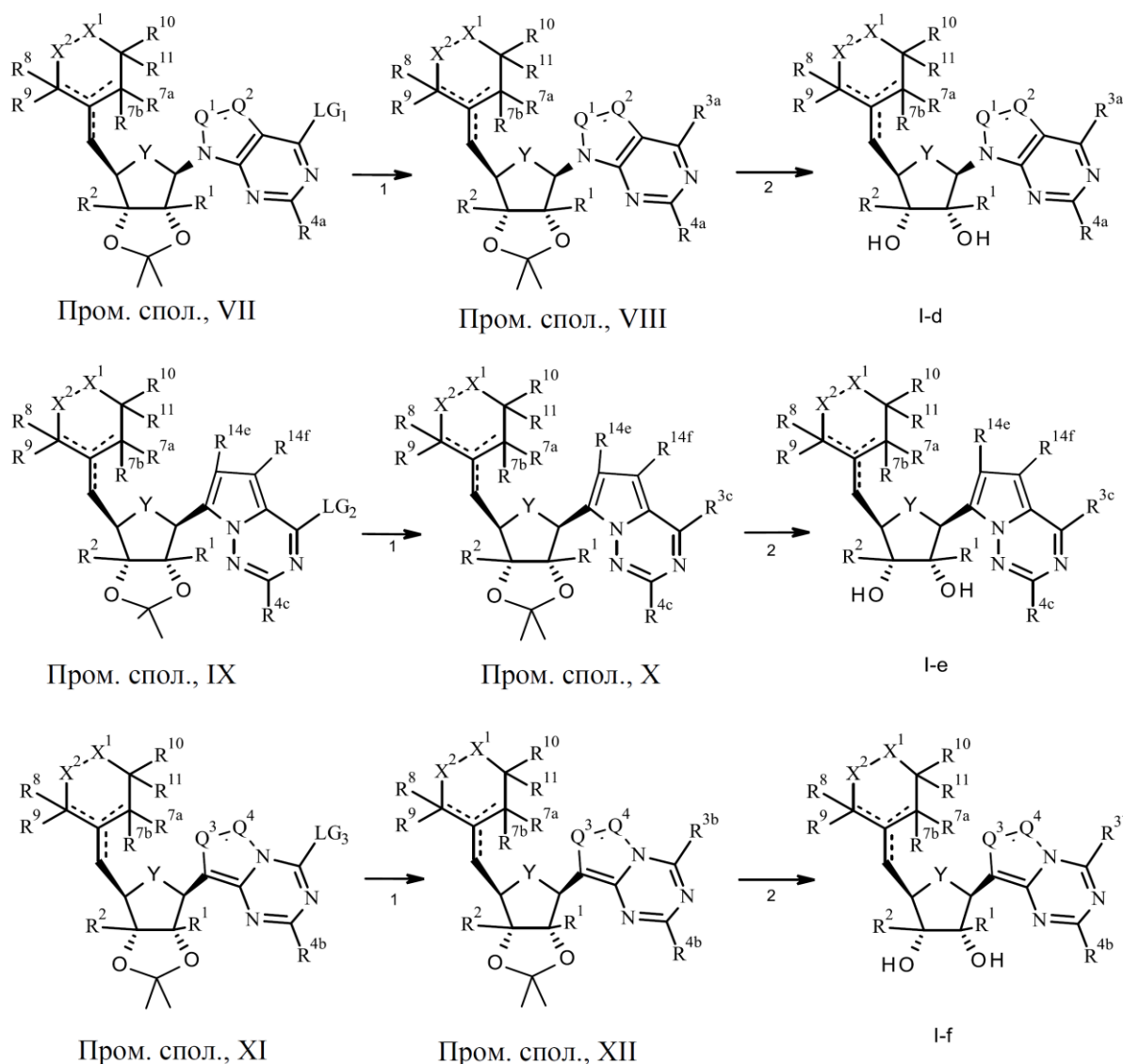


На схемі 3 застосовані наступні умови реакції:

- 1: у присутності придатного реагенту для реакцій сполучення, такого як, наприклад, 5  
гексафторфосфат 2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію (HBTU), разом із  
придатним розчинником, таким як, наприклад, DMF, та придатною основою, такою як DIPEA, за  
придатної температури, такої як, наприклад, кімнатна температура.

Загалом сполуки формули (I), де  $X^3$  являє собою C або CH, та Z являє собою =CH- або -  
CH<sub>2</sub>-, можна одержувати згідно зі схемою 4.

- 10 Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що сполуки, де  $X^3$  являє собою C або CH, і Z являє  
собою -C(=O)- або -CH(C<sub>1-4</sub>алкіл)-, можна також одержувати за допомогою протоколу реакції,  
аналогічного описаному на схемі 4, починаючи з відповідних вихідних речовин, які є комерційно  
доступними, можна одержувати за допомогою стандартних способів, очевидних фахівцям у  
даній галузі, або які можна одержувати за допомогою протоколу реакції, аналогічного  
описаному на схемі 5a (для Z, що являє собою -CH(C<sub>1-4</sub>алкіл)-) або за допомогою протоколу  
15 реакції, описаного на схемі 5b (для Z, що являє собою -C(=O)-).



На схемі 4 'LG<sub>1</sub>' визначена як група, що відходить, така як галоген; 'LG<sub>2</sub>' визначена як група, що відходить, така як галоген або -SCH<sub>3</sub>; 'LG<sub>3</sub>' визначена як група, що відходить, така як галоген або -SCH<sub>3</sub>. Усі інші змінні на схемі 4 визначені в межах обсягу даного винаходу.

На схемі 4 зазвичай застосовані наступні умови реакції:

1: різні сукупності умов реакції залежать від визначення R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> або R<sup>3c</sup>:

1a: якщо R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> або R<sup>3c</sup> являє собою галоген, то стадію 4 можна виключити.

1b: якщо R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> або R<sup>3c</sup> являють собою NR<sup>12a</sup>R<sup>12b</sup>, у присутності придатного аміну формули HNR<sup>12a</sup>R<sup>12b</sup>, з придатним розчинником, таким як, наприклад, H<sub>2</sub>O, метанол (MeOH) або етанол (EtOH), за придатної температури, такої як, наприклад, 100-130 °C, зазвичай в умовах обробки за допомогою мікрохвильового випромінювання або із застосуванням автоклава для нагрівання;

1c: якщо R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> або R<sup>3c</sup> являє собою -O-C<sub>1-4</sub>алкіл, у присутності придатного HO-C<sub>1-4</sub>алкілу, з придатною основою, такою як, наприклад, NaNH, трет-бутоксид калію (tBuOK), у придатному розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран (THF), за придатної температури. Альтернативно, в присутності придатного HO-C<sub>1-4</sub>алкілу як розчинника з придатною кислотою, такою як, наприклад, HCl.

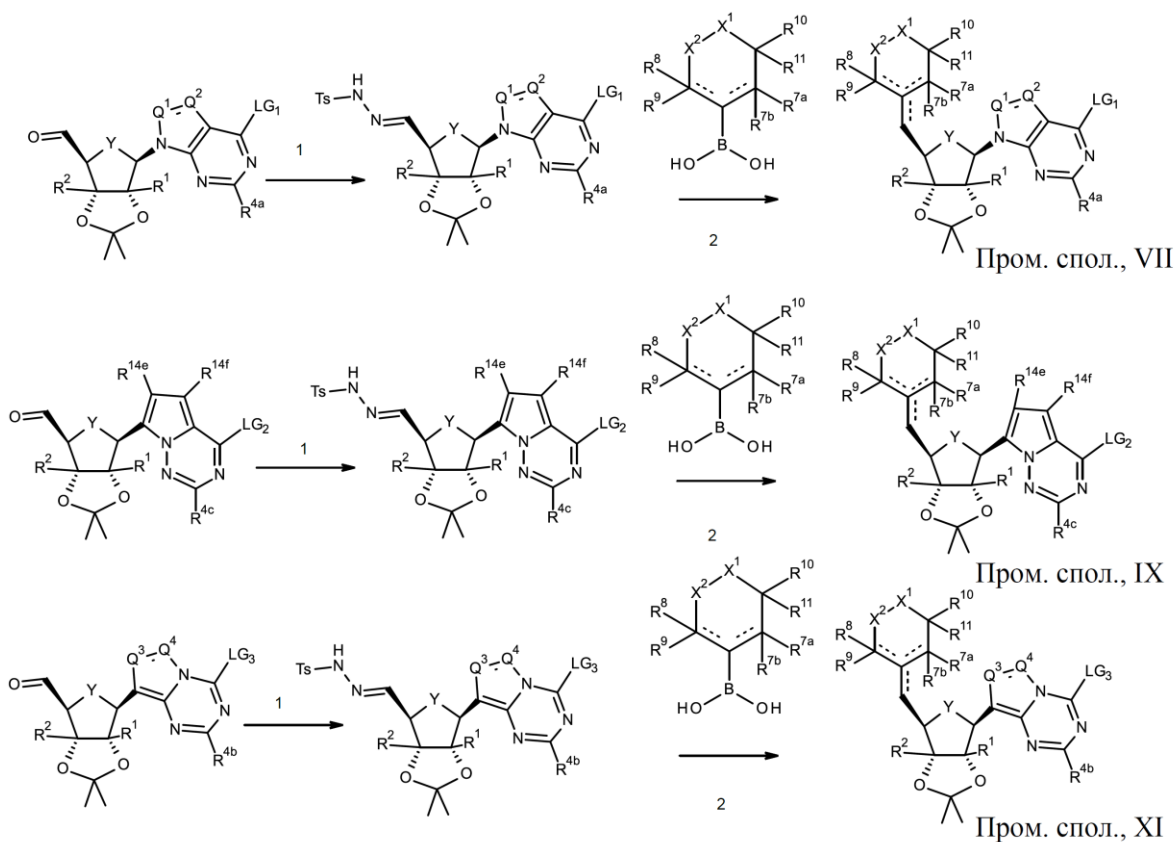
1d: якщо R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> або R<sup>3c</sup> являє собою водень, за умов гідрування: в атмосфері газоподібного H<sub>2</sub> у присутності каталізатора, такого як, наприклад, Ni Ренія, Pd/C (наприклад, 5 ваг. % або 10 ваг. %) або Pt/C (наприклад, 5 ваг. %) у придатному розчиннику, такому як, наприклад, метанол (MeOH), етанол (EtOH) або THF;

1e: якщо R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> або R<sup>3c</sup> являють собою C<sub>1-4</sub>алкіл, у присутності придатної боронової кислоти або її естеру, такої як, наприклад, метилборонова кислота, з придатним каталізатором, таким як, наприклад, 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен, і з придатною основою, такою як,

наприклад,  $K_3PO_4$ , у придатному розчиннику або у суміші розчинників, такий як, наприклад, діоксан/ $H_2O$ , зазвичай у відношенні 5 до 1, за придатної температури, такої як, наприклад, 80-100 °C;

2: у присутності придатної кислоти, такої як, наприклад, 4 М HCl в діоксані або 4 М HCl в MeOH, з придатним розчинником, таким як, наприклад, MeOH, за придатної температури, такої як, наприклад, кімнатна температура; або, альтернативно, у присутності придатної кислоти, такої як, наприклад, трифтороцтова кислота (TFA) в дихлорметані (DCM), за придатної температури, або оцтова кислота в THF і воді, за придатної температури, такої як, наприклад, кімнатна температура.

Вихідні речовини на схемі 4 є комерційно доступними або можуть бути одержані за допомогою стандартних способів, очевидних фахівцю в даній галузі або що описуються на наступній загальній схемі 5a. Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що аналогічний протокол реакції можна застосовувати для одержання відповідних проміжних сполук, де Z являє собою -CH(C<sub>1-4</sub>алкіл)-.

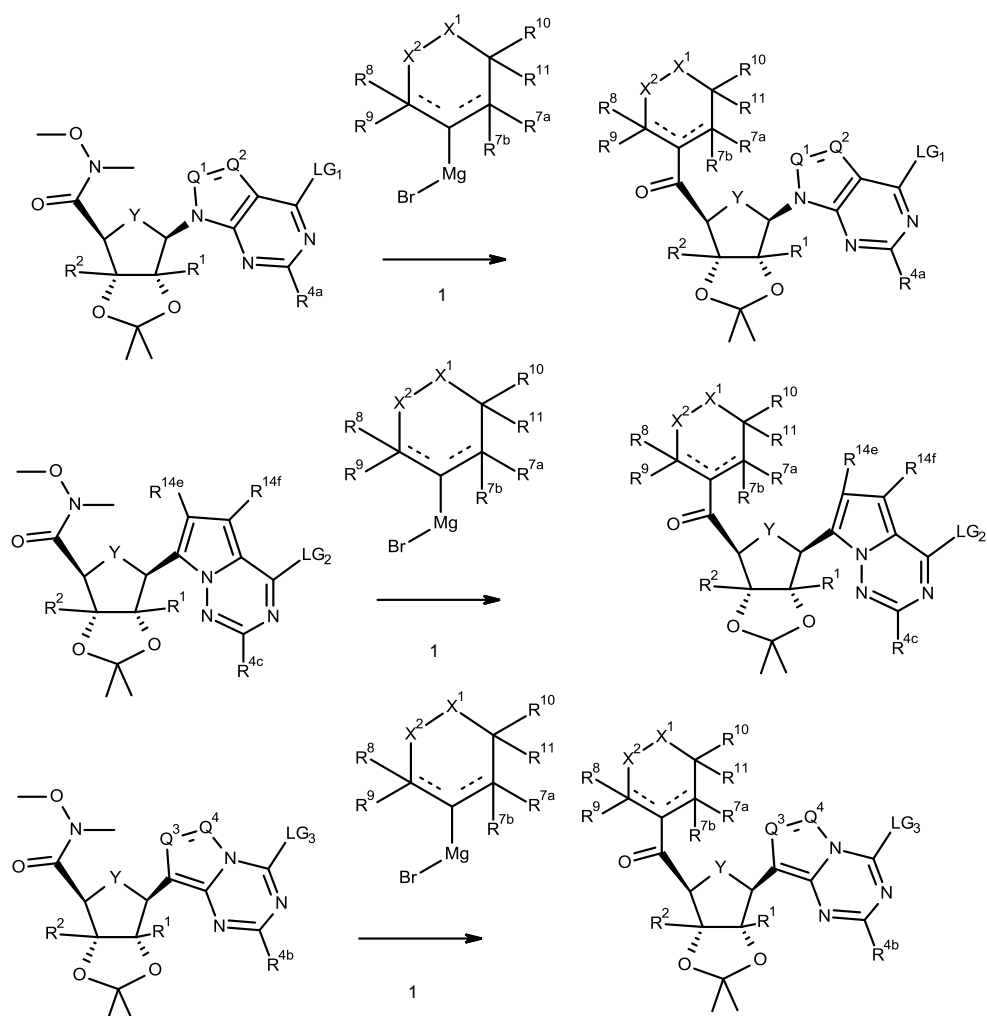


На схемі 5a застосовані наступні умови реакції:

1: у присутності п-толуолсульфогогідриду разом із придатним розчинником, таким як MeOH, за придатної температури, такої як, наприклад, кімнатна температура;

2: у присутності придатної боронової кислоти разом із придатним розчинником, таким як 1,4-діоксан, та придатною основою, такою як  $K_2CO_3$ , за придатної температури, такої як, наприклад, 110 °C.

Загалом проміжні сполуки формули VII-a, IX-a і XI-a, де  $X^3$  являє собою C або CH, і Z являє собою -C(=O)-, можна одержувати згідно зі схемою 5b, де інші змінні визначені вище або в межах обсягу даного винаходу. Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що проміжні сполуки формули VII-a, IX-a і XI-a можна додатково піддавати реакції за протоколом реакції, аналогічним описаному на схемі 4, з одержанням відповідних кінцевих сполук.

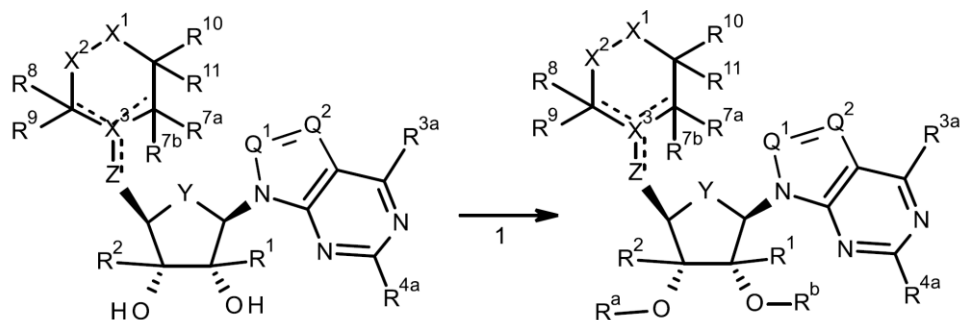


На схемі 5b застосовані наступні умови реакції:

- 1: у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, THF, та за придатної температури, такої як, наприклад,  $-40^{\circ}\text{C}$ .

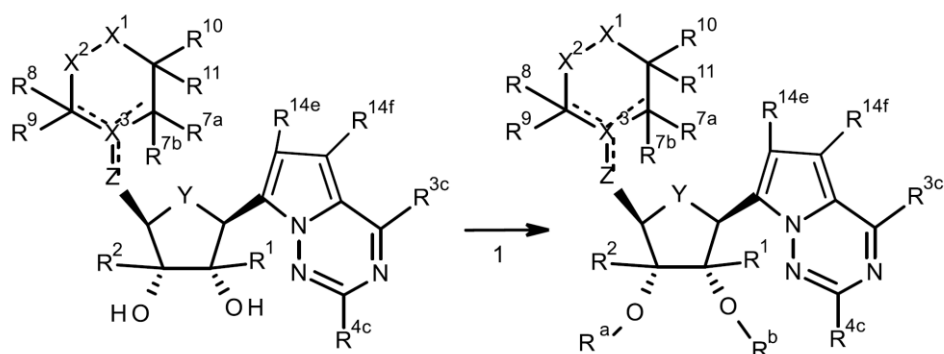
Загалом сполуки формули (I), де  $R^a$  та/або  $R^b$  являють собою  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкіл, і кожен із  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  і  $R^{3c}$  незалежно являє собою водень, галоген,  $\text{NR}^{12a}\text{R}^{12b}$ ,  $\text{C}_{1-4}$ алкіл або  $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкіл, можна одержувати згідно зі схемою 6. Усі інші змінні на схемі 6 визначені в межах обсягу даного винаходу.





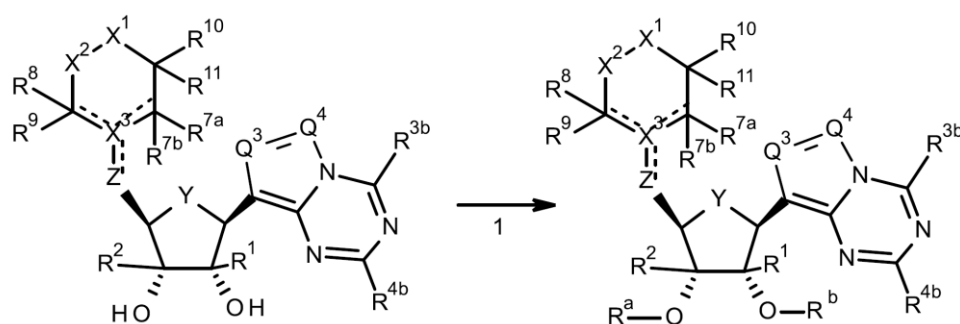
Пром. спол., XIII

I-g



Пром. спол., XIV

I-h



Пром. спол., XV

I-i

На схемі 6 застосовані наступні умови реакції:

1a: якщо  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  або  $R^{3c}$  являє собою водень, галоген,  $C_{1-4}$ алкіл,  $-O-C_{1-4}$ алкіл або  $NR^{12a}R^{12b}$ , при цьому як  $R^{12a}$ , так і  $R^{12b}$  являють собою  $C_{3-6}$ циклоалкіл або необов'язково заміщений  $C_{1-4}$ алкіл: у присутності придатного ангідриду, такого як ізомасляний ангідрид або оцтовий ангідрид, у придатному розчиннику, такому як піридин, за придатної температури, такої як, наприклад,  $50^\circ C$ ;

1b: якщо  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  або  $R^{3c}$  являє собою  $NR^{12a}R^{12b}$ , при цьому  $R^{12a}$  або  $R^{12b}$  являє собою водень: у присутності придатного ангідриду, такого як ізомасляний ангідрид або оцтовий ангідрид, у придатному розчиннику, такому як піридин, за придатної температури, такої як, наприклад,  $50^\circ C$ , і на наступній стадії у присутності придатного розчинника, такого як MeOH, за придатної температури, такої як  $130^\circ C$ .

В усіх цих способах одержання продукти реакції можна виділити з реакційного середовища та, за необхідності, додатково очищати згідно з методиками, зазвичай відомими з рівня техніки, такими як, наприклад, екстракція, кристалізація, розтирання та хроматографія.

Хіральні чисті форми сполук формули (I) утворюють переважну групу сполук. Із цього випливає, що хіральні чисті форми проміжних сполук та їх сольові форми є особливо

придатними в одержанні хіральних чистих сполук формули (I). Також енантімерні суміші проміжних сполук є придатними в одержанні сполук формули (I) з відповідною конфігурацією.

#### Фармакологія

Було виявлено, що сполуки за даним винаходом інгібують активність PRMT5.

Таким чином, передбачається, що сполуки згідно з даним винаходом або фармацевтичні композиції на їх основі можуть бути придатними для лікування або попередження, зокрема лікування, захворювань, таких як захворювання крові, порушення обміну речовин, аутоімунні порушення, рак, запальні захворювання, серцево-судинні захворювання, нейродегенеративні захворювання, панкреатит, поліорганна недостатність, захворювання нирок, агрегація тромбоцитів, недостатня рухливість сперматозоїдів, відторгнення трансплантата, відторгнення тканини, ушкодження легені тощо.

Зокрема, сполуки згідно з даним винаходом або фармацевтичні композиції на їх основі можуть бути придатними для лікування або попередження, зокрема лікування, захворювань, таких як алергія, астма, рак гемопоетичної системи, рак легені, рак передміхурової залози, меланома, порушення обміну речовин, діабет, ожиріння, захворювання крові, серповидноклітинна анемія тощо.

Сполуки згідно з даним винаходом або фармацевтичні композиції на їх основі можуть бути придатними для лікування або попередження, зокрема лікування, захворювань, таких як проліферативне порушення, наприклад аутоімунне порушення, рак, доброякісна пухлина або запальне захворювання.

Сполуки згідно з даним винаходом або фармацевтичні композиції на їх основі можуть бути придатними для лікування або попередження, зокрема лікування, таких захворювань, як порушення обміну речовин, що включає діабет, ожиріння; проліферативне порушення, яке включає рак, рак гемопоетичної системи, рак легені, рак передміхурової залози, меланому або рак підшлункової залози; захворювання крові; гемоглобінопатія; серповидноклітинна анемія;  $\beta$ -таласемія, запальне захворювання та аутоімунне захворювання, наприклад ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, синдром Шегрена, діарея, гастроезофагеальне рефлюксне захворювання тощо.

У деяких варіантах здійснення інгібування PRMT5 за допомогою передбаченої сполуки може бути придатним в лікуванні або попередженні, зокрема лікуванні, наступного необмежувального переліку видів раку: рак молочної залози, рак легені, рак стравоходу, рак сечового міхура, рак гемопоетичної системи, лімфома, медулобластома, аденокарцинома прямої кишки, аденокарцинома товстої кишки, рак шлунка, рак підшлункової залози, рак печінки, аденокістозна карцинома, аденокарцинома легені, плоскоклітинна карцинома голови та шиї, пухлини головного мозку, гепатоцелюлярна карцинома, нирково-клітинна карцинома, меланома, олігодендрогліома, світлоклітинна карцинома яєчників та серозна цистаденома яєчників.

Приклади порушень обміну речовин, які можна лікувати або попереджати, зокрема лікувати, включають без обмеження діабет або ожиріння.

Приклади захворювань крові, які можна лікувати або попереджати, зокрема лікувати, включають без обмеження гемоглобінопатію, таку як серповидноклітинна анемія або  $\beta$ -таласемія.

Приклади видів раку, які можна лікувати або попереджати, зокрема лікувати, включають без обмежень невринному слухового нерва, аденокарциному, рак надниркової залози, рак анального каналу, ангіосаркому (наприклад, лімфангіосаркому, лімфангіоендотеліальну саркому, гемангіосаркому), рак апендикса, доброякісну моноклональну гамопатію, рак жовчних проток (наприклад, холангіокарциному), рак сечового міхура, рак молочної залози (наприклад, аденокарциному молочної залози, папілярну карциному молочної залози, рак грудної залози, медулярну карциному молочної залози), рак головного мозку (наприклад, менінгіому; гліому, наприклад, астроцитому, олігодендрогліому; медулобластома), рак бронхів, карциноїдну пухлину, рак шийки матки (наприклад, аденокарциному шийки матки), хордому, хоріокарциному, краніофарингіому, колоректальний рак (наприклад, рак товстої кишки, рак прямої кишки, колоректальну аденокарциному), епітеліальну карциному, епендимому, ендотеліосаркому (наприклад, саркому Капоші, ідіопатичну множинну геморагічну саркому), рак ендометрію (наприклад, рак матки, саркому матки), рак стравоходу (наприклад, аденокарциному стравоходу, аденокарциному Барета), саркому Юінга, рак ока (наприклад, внутрішньоочну меланому, ретинобластома), сімейну гіпереозинофілію, рак жовчного міхура, рак шлунка (наприклад, аденокарциному шлунка), гастроінтестинальну стромальну пухлину (GIST), рак голови та шиї (наприклад, плоскоклітинну карциному голови та шиї), рак ротової порожнини (наприклад, плоскоклітинну карциному ротової порожнини (OSCC), рак глотки (наприклад, фарінгеальний рак, рак гортані, рак носоглотки, рак ротоглотки)), види раку гемопоетичної

системи (наприклад, лейкоз, такий як гострий лімфоцитарний лейкоз (ALL) (наприклад, В-клітинний ALL, Т-клітинний ALL), гострий мієлоцитарний лейкоз (AML) (наприклад, В-клітинний AML, Т-клітинний AML), хронічний мієлоцитарний лейкоз (CML) (наприклад, В-клітинний CML, Т-клітинний CML) і хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL) (наприклад, В-клітинний CLL, Т-клітинний CLL)); лімфому, таку як лімфома Ходжкіна (HL) (наприклад, В-клітинна HL, Т-клітинна HL) і неходжкінська лімфома (NHL) (наприклад, В-клітинна NHL, така як дифузна великоклітинна лімфома (DLCL) (наприклад, дифузна В-клітинна великоклітинна лімфома (DLBCL)), фолікулярна лімфома, хронічний лімфолейкоз/дрібноклітинна лімфоцитарна лімфома (CLL/SLL), лімфома з клітин мантийної зони (MCL), типи В-клітинної лімфоми маргінальної зони (наприклад, типи лімфоми маргінальної зони, що виникає з лімфоїдної тканини, асоційованої зі слизовими оболонками (MALT), нодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони, В-клітинна лімфома маргінальної зони селезінки), первинна медіастинальна В-клітинна лімфома, лімфома Беркіта, лімфоплазматична лімфома (тобто "макроглобулінемія Вальденстрема"), імунобластна великоклітинна лімфома, волосатоклітинний лейкоз (HCL), В-лімфобластна лімфома з клітин-попередників та первинна лімфома центральної нервової системи (CNS); і Т-клітинна NHL, така як Т-лімфобластна лімфома з клітин-попередників/Т-лімфобластний лейкоз з клітин-попередників, периферична Т-клітинна лімфома (PTCL) (наприклад, Т-клітинна лімфома шкіри (CTCL) (наприклад, грибоподібний мікоз, синдром Сезарі), ангіоімунобластомна Т-клітинна лімфома, екстранодальна Т-клітинна лімфома із природних клітин-кіллерів, Т-клітинна лімфома ентеропатичного типу, підшкірна панікуліт-подібна Т-клітинна лімфома, анапластична великоклітинна лімфома)); поєднання одного або декількох видів лейкозу/лімфоми, описаних вище; та множинну мієлому (MM), хворобу важких ланцюгів (наприклад, хворобу альфа-ланцюгів, хворобу гамма-ланцюгів, хворобу мю-ланцюгів), гемангіобластому, запальні міофібробластичні пухлини, імуноцитарний амілоїдоз, рак нирок (наприклад, нефробластому нирки, яка також називається пухлиною Вільмса, нирково-клітинну карциному), рак печінки (наприклад, гепатоцелюлярний рак (HCC), злоякісну гепатому), рак легені (наприклад, бронхогенна карцинома, недрібноклітинний рак легені (NSCLC), плоскоклітинний рак легені (SLC), аденокарциному легені, карциному легені Льюїса, нейроендокринні пухлини легені: типовий карциноїд, атипичний карциноїд, дрібноклітинний рак легені (SCLC) і великоклітинну нейроендокринну карциному), лейоміосаркому (LMS), мастоцитоз (наприклад, системний мастоцитоз), мієлодиспластичні синдроми (MDS), мезотеліому, мієлопроліферативне порушення (MPD) (наприклад, справжню поліцитемію (PV), есенціальний тромбоцитоз (ET), агногенну мієлоїдну метаплазію (AMM), яка також називається мієлофіброзом (MF), хронічний ідіопатичний мієлофіброз, хронічний мієлоцитарний лейкоз (CML), хронічний нейтрофільний лейкоз (CNL), гіпереозинофільний синдром (HES)), нейробластому, нейрофіброму (наприклад, нейрофіброматоз (NF) 1-го типу або 2-го типу, шваноматоз), нейроендокринний рак (наприклад, нейроендокринну пухлину шлунково-кишкового тракту та підшлункової залози (GEP-NET), карциноїдну пухлину), остеосаркому, рак яєчників (наприклад, цистаденокарциному, ембріональну карциному яєчників, аденокарциному яєчників), папілярну аденокарциному, рак підшлункової залози (наприклад, аденокарциному підшлункової залози, внутрішньопротокову папілярно-муцинозну пухлину (IPMN), пухлину острівців підшлункової залози), рак статевого члена (наприклад, хворобу Педжета статевого члена та мошонки), пінеалому, примітивну нейроектодермальну пухлину (PNT), рак передміхурової залози (наприклад, аденокарциному передміхурової залози), рак прямої кишки, рабдоміосаркому, рак слинних залоз, рак шкіри (наприклад, плоскоклітинну карциному (SCC), кератоакантому (KA), меланому, базальноклітинну карциному (BCC)), рак тонкої кишки (наприклад, рак апендиксу), саркому м'яких тканин (наприклад, злоякісну фіброзну гістіоцитому (MFH), ліпосаркому, злоякісну пухлину оболонок периферійних нервів (MPNST), хондросаркому, фібросаркому, міксосаркому), карциному сальних залоз, карциному потових залоз, синовіому, рак яєчка (наприклад, семіному, ембріональну карциному яєчка), рак щитовидної залози (наприклад, папілярну карциному щитовидної залози, папілярний рак щитовидної залози (PTC), медулярний рак щитовидної залози), рак уретри, рак піхви, рак вульви (наприклад, хворобу Педжета вульви).

Приклади нейродегенеративних захворювань, які можна лікувати або попереджати, зокрема лікувати, включають без обмеження захворювання рухових нейронів, прогресуючий над'ядерний параліч, кортикобазальну дегенерацію, хворобу Піка, хворобу Альцгеймера, деменцію, асоційовану зі СНІДом, хворобу Паркінсона, бічний аміотрофічний склероз, пігментний ретиніт, спінальну м'язову атрофію та мозочкову дегенерацію.

Приклади серцево-судинних захворювань, які можна лікувати або попереджати, зокрема лікувати, включають без обмеження гіпертрофію серця, рестеноз, атеросклероз та гломерулонефрит.

Приклади запальних захворювань, які можна лікувати або попереджати, зокрема лікувати, включають без обмеження запалення, асоційоване з акне, анемію (наприклад, апластичну анемію, гемолітичну аутоімунну анемію), риніт, астму, артеріїт (наприклад, поліартеріїт, скроневий артеріїт, вузловий періартеріїт, артеріїт Такаюсу), артрит (наприклад, кристалічний артрит, остеоартрит, псоріатичний артрит, подагричний артрит, реактивний артрит, ревматоїдний артрит та артрит Рейтера), захворювання верхніх дихальних шляхів, анкілозуючий спондиліт, амілоз, бічний аміотрофічний склероз, аутоімунні захворювання, алергії або алергічні реакції, атеросклероз, бронхіт, бурсит, хронічний простатит, кон'юнктивіт, хворобу Чагаса, хронічне обструктивне захворювання легені, дивертикуліт, дерматоміозит, діабет (наприклад, цукровий діабет I-го типу, цукровий діабет 2-го типу), захворювання шкіри (наприклад, псоріаз, екзему, реакції гіперчутливості у випадку екземи, опіки, дерматит, свербіж (коросту)), ендометріоз, синдром Гієна-Барре, інфекцію, ішемічну хворобу серця, хворобу Кавасакі, гломерулонефрит, гінгівіт, гіперчутливість, головні болі (наприклад, головні болі під час мігрені, головні болі напруги), кишкову непрохідність (наприклад, післяопераційну кишкову непрохідність та кишкову непрохідність у випадку сепсису), ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, інтерстиціальний цистит (синдром подразненого сечового міхура), порушення роботи шлунково-кишкового тракту (наприклад, вибрані з пептичних виразок, регіонарного ентериту, дивертикуліту, шлунково-кишкової кровотечі, еозинофільних порушень роботи шлунково-кишкового тракту (наприклад, еозинофільного езофагіту, еозинофільного гастриту, еозинофільного гастроентериту, еозинофільного коліту), гастриту, діареї, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (GORD або її синонім GERD), запальних захворювань кишечника (IBD) (наприклад, хвороби Крона, виразкового коліту, колагенозного коліту, лімфоцитарного коліту, ішемічного коліту, запалення у відклученій кишці, синдрому Бехчета, неуточненого коліту) та синдрому запаленого кишечника (IBS)), вовчак, кільцеподібну склеродермію, міастенію, ішемію міокарда, розсіяний склероз, нефротичний синдром, звичайну пухирчатку, перніціозну анемію, пептичні виразки, поліміозит, первинний біліарний цироз, нейрозапалення, асоційоване з порушеннями роботи головного мозку (наприклад, хворобу Паркінсона, хворобу Хантінгтона та хворобу Альцгеймера), простатит, хронічне запалення, асоційоване з променевим ураженням черепа, запальне захворювання органів таза, реперфузійне пошкодження, регіонарний ентерит, ревматичну атаку, системний червоний вовчак, склеродермію, склеродерму, саркоїдоз, види спондилоартропатії, синдром Шегрена, тиреоїдит, відторгнення трансплантата, тендиніт, травму або пошкодження (наприклад, обмороження, дія хімічних подразників, токсини, рубцювання, опіки, фізичне пошкодження), васкуліт, вітіліго та гранулематоз Вегенера.

Зокрема, запальне захворювання являє собою гостре запальне захворювання (наприклад, запалення внаслідок інфекції). Зокрема, запальне захворювання являє собою хронічне запальне захворювання (наприклад, стани, спричинені астмою, артритом та виразковим захворюванням кишечника). Сполуки також можуть бути придатні в лікуванні запалення, асоційованого з травмою та міалгією незапального характеру. Сполуки також можуть бути придатні в лікуванні запалення, асоційованого з раком.

Приклади аутоімунних захворювань, які можна лікувати або попереджати, зокрема лікувати, включають без обмежень артрит (зокрема ревматоїдний артрит, види спондилоартропатії, подагричний артрит, дегенеративні ураження суглобів, такі як остеоартрит, системний червоний вовчак, синдром Шегрена, анкілозуючий спондиліт, недиференційований спондиліт, хворобу Бехчета, гемолітичні аутоімунні анемії, бічний аміотрофічний склероз, амілоз, розсіяний склероз, гострий плечекістьовий синдром, псоріатичний та хронічний артрит у дітей), астму, атеросклероз, остеопороз, бронхіт, тендиніт, бурсит, захворювання шкіри (наприклад, псоріаз, екзему, реакції гіперчутливості у випадку екземи, опіки, дерматит, свербіж (коросту)), енурез, еозинофільну хворобу, порушення роботи шлунково-кишкового тракту (наприклад, вибрані з пептичних виразок, регіонарного ентериту, дивертикуліту, шлунково-кишкової кровотечі, еозинофільних порушень роботи шлунково-кишкового тракту (наприклад, еозинофільного езофагіту, еозинофільного гастриту, еозинофільного гастроентериту, еозинофільного коліту), гастриту, діареї, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (GORD або її синонім GERD), запального захворювання кишечника (IBD) (наприклад, хвороби Крона, виразкового коліту, колагенозного коліту, лімфоцитарного коліту, ішемічного коліту, запалення у відклученій кишці, синдрому Бехчета, неуточненого коліту) та синдрому запаленого кишечника (IBS)) і порушення, які полегшуються прокінетичними засобами (наприклад, кишкова непрохідність, післяопераційна кишкова непрохідність та кишкова непрохідність у випадку сепсису; гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (GORD або її синонім GERD); еозинофільний езофагіт, парез шлунка, такий як діабетичний парез шлунка; харчова непереносимість і харчові алергії та інші функціональні порушення роботи кишечника, такі як невиразкова диспепсія (NUD)

та екстракардіальний біль у грудях (НССР, у тому числі реберний хондрит)).

У конкретному варіанті здійснення передбачена сполука може бути придатною в перепрограмуванні соматичних клітин, такому як перепрограмування соматичних клітин у стовбурові клітини. У конкретному варіанті здійснення передбачена сполука може бути

придатною в розвитку технології на основі зародкових клітин і, таким чином, передбачається, що вона придатна в галузях репродуктивної технології та регенеративної медицини.

Інші захворювання, які можна лікувати або попереджати, зокрема лікувати, включають без обмеження ішемічне пошкодження, асоційоване з типами інфаркту міокарда, імунні захворювання, інсульт, аритмію, захворювання печінки, спричинені токсинами або пов'язані з

прийомом алкоголю, чутливий до аспірину риносинусит, муковісцидоз, біль у випадку раку та

за захворювання крові, наприклад хронічну анемію й апластичну анемію.

Сполуки за даним винаходом також можуть мати терапевтичні шляхи застосування у

підвищенні чутливості пухлинних клітин до променевої терапії та хіміотерапії.

Таким чином, сполуки за даним винаходом можна застосовувати як "радіосенсибілізатор"

та/або "хемосенсибілізатор" або їх можна давати в комбінації з іншим "радіосенсибілізатором"

та/або "хемосенсибілізатором".

Термін "радіосенсибілізатор", використовуваний у даному документі, визначений як молекула, переважно молекула з низькою молекулярною масою, яку вводять тваринам у терапевтично ефективних кількостях для підвищення чутливості клітин до іонізуючого випромінювання та/або для підвищення ефективності лікування захворювань, які піддаються лікуванню іонізуючим випромінюванням.

Термін "хемосенсибілізатор", використовуваний у даному документі, визначений як молекула, переважно молекула з низькою молекулярною масою, яку вводять тваринам у терапевтично ефективних кількостях для підвищення чутливості клітин до хіміотерапії та/або для підвищення ефективності лікування захворювань, які піддаються лікуванню хіміотерапевтичними засобами.

У літературі були запропоновані декілька механізмів способу дії радіосенсибілізаторів, що включають радіосенсибілізатори, які приводять до гіпоксії клітин (наприклад, 2-нітроімідазольні сполуки та сполуки, що включають бензотриазину діоксид), які імітують кисень або, альтернативно, поводять себе як біовідновлювальні засоби під час гіпоксії; радіосенсибілізатори, що не приводять до гіпоксії клітин (наприклад, галогеновані піримідини), можуть бути аналогами основ ДНК і переважно включатися в ДНК ракових клітин і таким чином вони сприяють індукованому опроміненню руйнуванню молекул ДНК та/або запобігають нормальним механізмам репарації ДНК; і різні інші передбачувані механізми дії були висунуті як гіпотези для радіосенсибілізаторів в лікуванні захворювання.

У багатьох протоколах лікування раку в даний час застосовують радіосенсибілізатори разом з опроміненням рентгеновськими променями. Приклади радіосенсибілізаторів, які активуються рентгеновськими променями, включають без обмеження наступні: метронідазол, мізонідазол, десметилмізонідазол, пімонідазол, етанідазол, німоразол, мітоміцин С, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, нікотинамід, 5-бромдезоксидуридин (BUdR), 5-йоддезоксидуридин (IUdR), бромдезоксидитидин, фтордезоксидуридин (FudR), гідроксисечовину, цисплатин і їх терапевтично ефективні аналоги та похідні.

Під час фотодинамічної терапії (PDT) видів раку застосовують видиме світло як радіаційний активатор сенсibilізатора. Приклади фотодинамічних радіосенсибілізаторів включають без обмеження наступні: похідні гематопорфірину, фотофрин, похідні бензопорфірину, етіопорфірин олова, феоборбід-а, бактеріохлорофіл-а, нафталоціаніни, фталоціаніни, фталоціанін цинку та їх терапевтично ефективні аналоги та похідні.

Радіосенсибілізатори можна вводити разом з терапевтично ефективною кількістю однієї або декількох інших сполук, у тому числі без обмеження сполук, які сприяють включенню радіосенсибілізаторів у цільові клітини; сполук, що контролюють потік терапевтичних засобів, поживних речовин та/або кисню до цільових клітин; хіміотерапевтичних засобів, які діють на пухлину за допомогою додаткового опромінення або без нього; або інших терапевтично ефективних сполук для лікування раку або інших захворювань.

Хемосенсибілізатори можна вводити разом з терапевтично ефективною кількістю однієї або декількох інших сполук, у тому числі без обмеження сполук, які сприяють включенню хемосенсибілізаторів у цільові клітини; сполук, що контролюють потік терапевтичних засобів, поживних речовин та/або кисню до цільових клітин; хіміотерапевтичних засобів, які діють на пухлину, або інших терапевтично ефективних сполук для лікування раку або іншого захворювання. Виявлено, що антагоністи кальцію, наприклад верапаміл, придатні в комбінації з протипухлинними засобами для надання чутливості до хіміотерапії пухлинним клітинам, стійким

до загальноприйнятих хіміотерапевтичних засобів, і для підсилення ефективності таких сполук у випадку чутливих до лікарського засобу злоякісних новоутворень.

Сполуки за даним винаходом можуть також знижувати ризик рецидиву раку.

5 Даний винахід стосується сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів для застосування як лікарського препарату.

Даний винахід стосується сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів для застосування в інгібуванні активності PRMT5.

Сполуки за даним винаходом можуть бути "протираковими засобами", цей термін також охоплює "засоби проти росту пухлинних клітин" і "протипухлинні засоби".

10 Даний винахід стосується сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів для застосування в лікуванні згаданих вище захворювань.

Даний винахід стосується сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів для лікування або попередження, зокрема для лікування, вказаних захворювань.

15 Даний винахід стосується сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів для лікування або попередження, зокрема для лікування, опосередкованих PRMT5 захворювань або станів.

Даний винахід стосується сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів для виготовлення лікарського препарату.

20 Даний винахід стосується сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів для виготовлення лікарського препарату для інгібування PRMT5.

Даний винахід стосується сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів для виготовлення лікарського препарату для лікування або попередження, зокрема для лікування, будь-якого із хворобливих станів, згаданих вище в даному документі.

25 Даний винахід стосується сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів для виготовлення лікарського препарату для лікування будь-якого із хворобливих станів, згаданих вище в даному документі.

30 Даний винахід стосується сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів, які можна вводити ссавцям, переважно людям, для лікування або попередження будь-якого із захворювань, згаданих вище в даному документі.

З огляду на застосовність сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів представлений спосіб лікування теплокровних тварин, зокрема людей, які страждають від будь-якого з вищезгаданих у даному документі захворювань, або спосіб попередження у теплокровних тварин, зокрема людей, будь-якого з вищезгаданих у даному документі захворювань.

35 Указані способи передбачають введення, тобто системне введення або місцеве застосування, переважно пероральне введення, ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі приєднання або сольвату теплокровним тваринам, зокрема людям.

40 Фахівці в галузі лікування таких захворювань зможуть визначити ефективну терапевтичну добову кількість з результатів випробувань, представлених нижче в даному документі. Ефективна терапевтична добова кількість буде становити від приблизно 0,005 мг/кг до 50 мг/кг, зокрема від 0,01 мг/кг до 50 мг/кг ваги тіла, більш конкретно від 0,01 мг/кг до 25 мг/кг ваги тіла, переважно від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 15 мг/кг, більш переважно від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 10 мг/кг, ще більш переважно від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 1 мг/кг, найбільш переважно від приблизно 0,05 мг/кг до приблизно 1 мг/кг ваги тіла. Особливо ефективна терапевтична добова кількість може становити від приблизно 0,01 до 1,00 г два рази на добу (BID), більш конкретно від 0,30 до 0,85 г BID; ще більш конкретно 0,40 г BID. Кількість сполуки згідно з даним винаходом, що також називається в даному документі як активний інгредієнт, яка потрібна для досягнення терапевтичної дії, буде, звісно, різною в кожному конкретному випадку, наприклад, для певної сполуки, шляху введення, віку та стану пацієнта, який одержує лікування, а також певного порушення або захворювання, що підлягає лікуванню.

50 Спосіб лікування може також передбачати введення активного інгредієнта згідно зі схемою від одного до чотирьох введень на добу. У таких способах лікування сполуки згідно з даним винаходом переважно складають перед введенням. Як описано в даному документі нижче, придатні фармацевтичні складі одержують за допомогою відомих процедур із застосуванням широковідомих і загальнодоступних інгредієнтів.

60 Сполуки за даним винаходом, які можуть бути придатними для лікування або попередження раку або пов'язаних з раком станів, можна вводити окремо або в комбінації з одним або

декількома додатковими терапевтичними засобами. Комбінована терапія включає введення єдиного дозованого фармацевтичного складу, який містить сполуку формули (I), її фармацевтично прийнятну сіль приєднання або сольват і один або декілька додаткових терапевтичних засобів, а також введення сполуки формули (I), її фармацевтично прийнятної солі приєднання або сольвату та кожного додаткового терапевтичного засобу у своєму власному окремому дозованому фармацевтичному складі. Наприклад, сполуку формули (I), її фармацевтично прийнятну сіль приєднання або сольват і терапевтичний засіб можна вводити пацієнту разом в єдиній дозованій композиції для перорального застосування, такий як таблетка або капсула, або кожний засіб можна вводити окремо в дозованих складах для перорального застосування.

Хоча активний інгредієнт можна вводити окремо, переважно, щоб він був представлений у вигляді фармацевтичної композиції.

Отже, в даному винаході додатково передбачається фармацевтична композиція та, як активний інгредієнт, терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I), її фармацевтично прийнятної солі приєднання або сольвату.

Отже, даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, яка містить фармацевтично прийнятний носій і, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I), її фармацевтично прийнятної солі приєднання або сольвату.

Носій або розріджувач повинен бути "прийнятним" у тому сенсі, що він повинен бути сумісним з іншими інгредієнтами композиції та не бути шкідливим для пацієнтів, які його одержують.

Для полегшення введення сполуки згідно з даним винаходом можуть бути складені в різні фармацевтичні форми для цілей введення. Сполуки згідно з даним винаходом, зокрема сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі приєднання та сольвати або будь-яка їх підгрупа або комбінація, можуть бути складені в різні фармацевтичні форми для цілей введення. Як відповідні композиції можна зазначити всі композиції, які зазвичай застосовують для лікарських засобів, що вводяться системно.

Для одержання фармацевтичних композицій за даним винаходом ефективну кількість певної сполуки, як активний інгредієнт, об'єднують в однорідну суміш з фармацевтично прийнятним носієм, при цьому носій може приймати широку різноманітність форм залежно від форми препарату, яка необхідна для введення. Дані фармацевтичні композиції доцільно знаходяться в одиничній лікарській формі, придатній, зокрема, для введення перорально, ректально, через шкіру, шляхом парентеральної ін'єкції або шляхом інгаляції. Наприклад, під час одержання композицій у лікарській формі для перорального введення, у випадку рідких препаратів для перорального введення, таких як суспензії, сиропи, настої, емульсії та розчини, можна застосовувати будь-яке зі звичайних фармацевтичних середовищ, наприклад воду, гліколі, масла, спирти тощо; або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, розріджувачі, змащувальні речовини, зв'язувальні речовини, розпушувачі тощо, у випадку порошків, пілкуль, капсул і таблеток. Завдяки простоті їх введення таблетки та капсули є найбільш переважними одиничними лікарськими формами для перорального введення, у цьому випадку, звисно, використовують тверді фармацевтичні носії. У випадку композицій для парентерального введення носій, як правило, щонайменше значною мірою буде містити стерильну воду, хоча може містити й інші інгредієнти, наприклад, для поліпшення розчинності. Наприклад, можна одержувати розчини для ін'єкцій, в яких носій містить фізіологічний розчин, розчин глюкози або суміш фізіологічного розчину та розчину глюкози. Розчини для ін'єкцій, які містять сполуку формули (I), її фармацевтично прийнятну сіль приєднання або сольват, можуть бути складені в маслі для пролонгованої дії. Придатними маслами для даних цілей є, наприклад, арахісове масло, кунжутна олія, бавовняна олія, кукурудзяна олія, соєва олія, синтетичні гліцеринові естери довголанцюгових жирних кислот, а також суміші цих та інших масел. Також можна одержувати суспензії для ін'єкцій, у випадку яких можуть застосовуватися відповідні рідкі носії, суспендувальні засоби тощо. Також включені препарати у твердій формі, які призначені для перетворення, безпосередньо перед застосуванням, на препарати в рідкій формі. У композиціях, придатних для введення через шкіру, носій необов'язково містить засіб, що підвищує проникність, та/або придатний змочувальний засіб, необов'язково в комбінації з придатними добавками будь-якої природи в мінімальних пропорціях, при цьому добавки не чинять значної шкідливої дії на шкіру. Указані добавки можуть полегшувати введення в шкіру та/або можуть бути корисними під час одержання необхідних композицій. Дані композиції можна вводити різними шляхами, наприклад у формі трансдермального пластиру, шляхом точкового нанесення, у формі мазі. Солі приєднання кислоти або основи сполук формули (I) завдяки їх підвищеній водорозчинності порівняно з відповідною формою основи або кислоти є більш

придатними під час одержання водних композицій.

Особливо переважним є складання вищезгаданих фармацевтичних композицій в одиничну лікарську форму для простоти введення та рівномірності дозування. Одинична лікарська форма, що використовується в даному документі, означає фізично окремі одиниці, придатні як

5 одиничні дози, при цьому кожна одиниця містить попередньо визначену кількість активного інгредієнта, розраховану для одержання потрібного терапевтичного ефекту, у поєднанні з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами цих одиничних лікарських форм є таблетки (в тому числі подільні або вкриті оболонкою таблетки), капсули, пігулки, пакетики з порошком, пластинки, супозиторії, розчини або суспензії для ін'єкцій тощо, а також багато окремих

10 варіантів з ними.

Для підвищення розчинності та/або стабільності сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів у фармацевтичних композиціях може бути переважним застосування  $\alpha$ -,  $\beta$ - або  $\gamma$ -циклодекстринів або їх похідних, зокрема, заміщених гідроксиалкілом циклодекстринів, наприклад 2-гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрину або

15 сульфобутил- $\beta$ -циклодекстрину. Співрозчинники, такі як спирти, також можуть поліпшувати розчинність та/або стабільність сполук згідно з даним винаходом у фармацевтичних композиціях.

Залежно від способу введення фармацевтична композиція буде переважно містити від 0,05 до 99% за вагою, більш переважно від 0,1 до 70% за вагою, ще більш переважно від 0,1 до 50%

20 за вагою сполуки формули (I), її фармацевтично прийнятної солі приєднання або сольвату та від 1 до 99,95% за вагою, більш переважно від 30 до 99,9% за вагою, ще більш переважно від 50 до 99,9% за вагою фармацевтично прийнятного носія, при цьому всі відсоткові вмісти наводяться із розрахунку на загальну вагу композиції.

Як інший аспект даного винаходу передбачена комбінація сполуки за даним винаходом з

25 іншим протираковим засобом, зокрема для застосування як медикаменту, більш конкретно для застосування в лікуванні раку або пов'язаних захворювань.

Для лікування вищевказаних станів сполуки за даним винаходом можна переважно використовувати в комбінації з перенацілюванням імунних клітин за допомогою антитіл, наприклад перенацілюванням Т-клітин/нейтрофілів. Цього можна досягнути, наприклад, за

30 допомогою біспецифічних моноклональних антитіл або штучних рецепторів Т-клітин.

Для лікування вищезгаданих станів сполуки за даним винаходом можна переважно застосовувати в комбінації з одним або декількома іншими медичними засобами, більш конкретно, з іншими протираковими засобами або допоміжними засобами, які застосовують під час терапії раку. Приклади протиракових засобів або допоміжних засобів (підтримуючих засобів

35 під час терапії) включають без обмеження

- координаційні сполуки платини, наприклад цисплатин, необов'язково комбінований з аміфостоном, карбоплатин або оксалиплатин;

- сполуки на основі таксану, наприклад, паклітаксел, зв'язані з білком частинки паклітакселу (Abraxane™) або доцетаксел;

40 - інгібітори топоізомерази I, такі як сполуки основі камптотецину, наприклад іринотекан, SN-38, топотекан, топотекан HCl;

- інгібітори топоізомерази II, такі як протипухлинні похідні епіподофілотоксинів або подофілотоксину, наприклад етопозид, етопозиду фосфат або теніпозид;

- протипухлинні алкалоїди барвінку, наприклад вінбластин, вінкрестин або вінорелбін;

45 - протипухлинні похідні нуклеозидів, наприклад 5-фторурацил, лейковорин, гемцитабін, гемцитабін HCl, капецитабін, кладрибін, флударабін, неларабін;

- алкілювальні засоби, такі як азотистий іприт або нітрозосечовина, наприклад циклофосфамід, хлорамбуцил, кармустин, тіотепа, мефалан (мелфалан), ломустин, алтретамін, бусульфан, дакарбазин, естрамустин, іфосфамід, необов'язково в комбінації з месною,

50 піпоброман, прокарбазин, стрептозоцин, темозоломід, урацил;

- протипухлинні похідні антрацикліну, наприклад даунорубіцин, доксорубіцин, необов'язково в комбінації з дексразоксаном, доксил, ідарубіцин, мітоксантрон, епірубіцин, епірубіцин HCl, валрубіцин;

- молекули, які цілеспрямовано діють на рецептор IGF-1, наприклад пікроподофілін;

55 - похідні тетракарцину, наприклад тетрокарицин А;

- глюкокортикоїди, наприклад преднізон;

- антитіла, наприклад трастузумаб (антитіло до HER2), ритуксимаб (антитіло до CD20), гемтузумаб, гемтузумаб озогаміцин, цетуксимаб, пертузумаб, бевацизумаб, алемтузумаб, екулізумаб, ібритумомаб тіуксетан, нофетумомаб, панітумомаб, тозитумомаб, CNTO 328;

60 - антагоністи естрогенових рецепторів, або селективні модулятори естрогенових рецепторів,



або інгібітори синтезу естрогену, наприклад тамоксифен, фулвестрант, тореміфен, дролоксифен, фаслодекс, ралоксифен або летрозол;

- інгібітори ароматази, такі як ексеместан, анастрозол, летразол, тестолактон і ворозол;

5 - засоби, які сприяють диференціюванню, такі як ретиноїди, вітамін D або ретиноєва кислота, та засоби, що блокують метаболізм ретиноєвої кислоти (RAMBA), наприклад акутан;

- інгібітори ДНК-метилтрансферази, наприклад азацитидин або децитабін;

- антифолати, наприклад преметрексед динатрій;

- антибіотики, наприклад антиноміцин D, блеоміцин, мітоміцин C, дактиноміцин, карміноміцин, дауноміцин, левамизол, плікаміцин, мітраміцин;

10 - антиметаболіти, наприклад клофарабін, аміноптерин, цитозин-арабінозид або метотрексат, азацитидин, цитарабін, флоксуридин, пентостатин, тіогуанін;

- засоби, які індукують апоптоз, та антиангіогенні засоби, такі як інгібітори Bcl-2, наприклад YC 137, BH 312, ABT 737, госипол, HA 14-1, TW 37 або деканова кислота;

- тубулін-зв'язувальні засоби, наприклад комбрестатин, колхіцини або нокодазол;

15 - інгібітори кіназ (наприклад, інгібітори EGFR (рецептора епідермального фактора росту), MTKI (багатоцільові інгібітори кіназ), інгібітори mTOR), наприклад флавоперидол, іматинібу мезилат, ерлотиніб, гефітініб, дазатиніб, лапатиніб, лапатинібу дитозилат, сорафеніб, сунітиніб, сунітинібу малеат, темсиролімус;

- інгібітори фарнезилтрансферази, наприклад типіфарніб;

20 - інгібітори гістондеацетилази (HDAC), наприклад бутират натрію, субероїланілідгідроксамова кислота (SAHA), депсипептид (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, трихостатин A, вориностат;

- інгібітори убіквітин-протеасомного шляху, наприклад PS-341, MLN .41 або бортезоміб;

- йонделіс;

25 - інгібітори теломерази, наприклад теломестатин;

- інгібітори матриксної металопротеїнази, наприклад батимастат, маримастат, приностат або метастат;

- рекомбінантні інтерлейкіни, наприклад альдеслейкін, денілейкін дифтитокс, інтерферон-альфа 2a, інтерферон-альфа 2b, пегінтерферон-альфа 2b;

30 - інгібітори MAPK;

- ретиноїди, наприклад алітретиноїн, бексаротен, третиноїн;

- триоксид арсену;

- аспарагіназу;

35 - стероїди, наприклад дромостанолону пропіонат, мегестролу ацетат, нандролон (деканоат, фенпропіонат), дексаметазон;

- агоністи або антагоністи гонадотропін-рилізінг гормону, наприклад абарелікс, гозереліну ацетат, гістреліну ацетат, лейпролід ацетат;

- талідомід, леналідомід;

- меркаптопурин, мітотан, памідронат, пегадемаза, пегаспаргаза, расбуриказа;

40 - міметики BH3, наприклад ABT-737;

- інгібітори MEK, наприклад PD98059, AZD6244, CI-1040;

- аналоги колонієстимулюючого фактора, наприклад філграстим, пегфілграстим, сарграмостим; еритропоетин або його аналоги (наприклад, дарбепоетин-альфа); інтерлейкін-11; опрелвекін; золедронат, золедроновна кислота; фентаніл; бісфосфонат; паліфермін;

45 - стероїдний інгібітор цитохрому P450 17-альфа-гідроксилази-17,20-ліази (CYP17), наприклад абіратерон, абіратерону ацетат;

- інгібітори гліколізу, такі як 2-дезоксиглюкоза;

- інгібітори mTOR, такі як рапаміцини та рапалоги, та інгібітори mTOR-кінази;

- інгібітори PI3K та подвійні інгібітори mTOR/PI3K;

50 - інгібітори аутофагії, такі як хлорохін і гідроксихлорохін;

- антитіла, які повторно активують імунну реакцію на пухлини, наприклад ніволумаб (до PD-1), ламбrolізумаб (до PD-1), іпіліумаб (до CTLA4) та MPDL3280A (до PD-L1).

Даний винахід також стосується продукту, який містить як перший активний інгредієнт сполуку згідно з даним винаходом і як додатковий активний інгредієнт один або декілька протиракових засобів, у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування в лікуванні пацієнтів, які страждають від раку.

Один або декілька інших медичних засобів і сполуку згідно з даним винаходом можна вводити одночасно (наприклад, в окремих або єдиних композиціях) або послідовно в будь-якому порядку. В останньому випадку дві або більше сполук будуть вводити протягом періоду, та в кількості, та способом, які є достатніми для гарантування того, що досягнута переважна або

синергічна дія. Слід мати на увазі, що переважний спосіб і порядок введення та відповідні величини доз і схеми для кожного компонента комбінації будуть залежати від конкретного іншого медичного засобу та сполуки за даним винаходом, що підлягають введенню, їх шляху введення, конкретної пухлини, яка підлягає лікуванню, та конкретного хазяїна, що підлягає лікуванню. Оптимальні спосіб, і порядок введення, та величини доз, і схема можуть бути легко визначені фахівцями в даній галузі із застосуванням традиційних способів і з урахуванням інформації, викладеної в даному документі.

Вагове співвідношення сполуки згідно з даним винаходом і одного іншого протиракового засобу або декількох інших протиракових засобів, що вводять у вигляді комбінації, може бути визначено фахівцем в даній галузі. Вказані співвідношення, і точна доза, і частота введення залежать від конкретної сполуки згідно з даним винаходом та іншого(інших) протиракового(протиракових) засобу(засобів), що застосовують, конкретного стану, який підлягає лікуванню, тяжкості стану, що підлягає лікуванню, віку, ваги тіла, статі, раціону, часу введення та загального фізичного стану конкретного пацієнта, способу введення, а також від іншого медикаментозного лікування, яке індивідуум може одержувати, що добре відомо фахівцям у даній галузі. Більш того, очевидно, що ефективна добова кількість може бути знижена або збільшена залежно від реакції суб'єкта, якого піддають лікуванню, та/або залежно від оцінки лікаря, який назначає сполуки за даним винаходом. Конкретне вагове співвідношення для сполуки формули (I) за даним винаходом та іншого протиракового засобу може знаходитись у діапазоні від 1/10 до 10/1, більш конкретно від 1/5 до 5/1, ще більш конкретно від 1/3 до 3/1.

Координаційну сполуку платини переважно вводять в дозі, яка становить від 1 до 500 мг на квадратний метр ( $\text{мг/м}^2$ ) площі поверхні тіла, наприклад від 50 до 400  $\text{мг/м}^2$ , зокрема для цисплатину – в дозі, яка становить приблизно 75  $\text{мг/м}^2$ , і для карбоплатину – в дозі, що становить приблизно 300  $\text{мг/м}^2$  за курс лікування.

Сполуку на основі таксану переважно вводять в дозі, яка становить від 50 до 400 мг на квадратний метр ( $\text{мг/м}^2$ ) площі поверхні тіла, наприклад від 75 до 250  $\text{мг/м}^2$ , зокрема для паклітакселу – в дозі, що становить від приблизно 175 до 250  $\text{мг/м}^2$ , і для доцетакселу – в дозі, яка становить від приблизно 75 до 150  $\text{мг/м}^2$  за курс лікування.

Сполуку на основі кампотецину переважно вводять в дозі, яка становить від 0,1 до 400 мг на квадратний метр ( $\text{мг/м}^2$ ) площі поверхні тіла, наприклад від 1 до 300  $\text{мг/м}^2$ , зокрема для іринотекану – в дозі, що становить від приблизно 100 до 350  $\text{мг/м}^2$ , і для топотекану – в дозі, яка становить від приблизно 1 до 2  $\text{мг/м}^2$  за курс лікування.

Протипухлинне похідне подофілотоксину переважно вводять в дозі, яка становить від 30 до 300 мг на квадратний метр ( $\text{мг/м}^2$ ) площі поверхні тіла, наприклад від 50 до 250  $\text{мг/м}^2$ , зокрема для етопозиду – в дозі, що становить від приблизно 35 до 100  $\text{мг/м}^2$ , і для теніпозиду – в дозі, яка становить від приблизно 50 до 250  $\text{мг/м}^2$  за курс лікування.

Протипухлинний алкалоїд барвінку переважно вводять в дозі, яка становить від 2 до 30 мг на квадратний метр ( $\text{мг/м}^2$ ) площі поверхні тіла, зокрема для вінбластину – в дозі, яка становить від приблизно 3 до 12  $\text{мг/м}^2$ , для вінкристину – в дозі, що становить від приблизно 1 до 2  $\text{мг/м}^2$ , і для вінорелбіну – в дозі, яка становить від приблизно 10 до 30  $\text{мг/м}^2$  за курс лікування.

Протипухлинну похідну нуклеозиду переважно вводять в дозі, яка становить від 200 до 2500 мг на квадратний метр ( $\text{мг/м}^2$ ) площі поверхні тіла, наприклад від 700 до 1500  $\text{мг/м}^2$ , зокрема для 5-FU – в дозі, що становить від 200 до 500  $\text{мг/м}^2$ , для гемцитабіну – в дозі, яка становить від приблизно 800 до 1200  $\text{мг/м}^2$ , і для капецитабіну – в дозі, яка становить від приблизно 1000 до 2500  $\text{мг/м}^2$  за курс лікування.

Алкілувальні засоби, такі як азотистий іприт або нітрозосечовина, переважно вводять в дозі від 100 до 500 мг на квадратний метр ( $\text{мг/м}^2$ ) площі поверхні тіла, наприклад від 120 до 200  $\text{мг/м}^2$ , зокрема для циклофосфаміду – в дозі від приблизно 100 до 500  $\text{мг/м}^2$ , для хлорамбуцилу – в дозі від приблизно 0,1 до 0,2  $\text{мг/кг}$ , для кармустину – в дозі від приблизно 150 до 200  $\text{мг/м}^2$  і для ломустину – в дозі від приблизно 100 до 150  $\text{мг/м}^2$  за курс лікування.

Протипухлинне похідне антрацикліну переважно вводять в дозі, яка становить від 10 до 75 мг на квадратний метр ( $\text{мг/м}^2$ ) площі поверхні тіла, наприклад від 15 до 60  $\text{мг/м}^2$ , зокрема для доксорубіцину – в дозі, що становить від приблизно 40 до 75  $\text{мг/м}^2$ , для даунорубіцину – в дозі, яка становить від приблизно 25 до 45  $\text{мг/м}^2$ , і для ідарубіцину – в дозі, що становить від приблизно 10 до 15  $\text{мг/м}^2$  за курс лікування.

Засіб на основі антиестрогену переважно вводять в дозі, яка становить від приблизно 1 до 100 мг щодоби, залежно від конкретного засобу та стану, що підлягає лікуванню. Тамоксифен переважно вводять перорально в дозі, яка становить від 5 до 50 мг, переважно від 10 до 20 мг два рази на добу, продовжуючи терапію протягом достатнього часу для досягнення та

підтримання терапевтичного ефекту. Тореміфен переважно вводять перорально в дозі, яка становить приблизно 60 мг один раз на добу, продовжуючи терапію протягом достатнього часу для досягнення та підтримання терапевтичного ефекту. Анастрозол переважно вводять перорально в дозі, яка становить приблизно 1 мг один раз на добу. Дролоксифен переважно вводять перорально в дозі, яка становить від приблизно 20 до 100 мг один раз на добу. Ралоксифен переважно вводять перорально в дозі, яка становить приблизно 60 мг один раз на добу. Ексеместан переважно вводять перорально в дозі, яка становить приблизно 25 мг один раз на добу.

Антитіла переважно вводять в дозі, яка становить від приблизно 1 до 5 мг на квадратний метр ( $\text{мг/м}^2$ ) площі поверхні тіла, або, як відомо з рівня техніки, в іншій дозі. Трастузумаб переважно вводять в дозі, яка становить від 1 до 5 мг на квадратний метр ( $\text{мг/м}^2$ ) площі поверхні тіла, зокрема від 2 до 4  $\text{мг/м}^2$ , за курс лікування.

Дані дози можна вводити, наприклад, один раз, два рази або більше за курс лікування, який можна повторювати, наприклад кожні 7, 14, 21 або 28 діб.

Наступні приклади ілюструють даний винахід. Стереоецентри, для яких не вказана конкретна стереохімія, одержували у вигляді суміші R і S.

Фахівець у даній галузі зрозуміє, що зазвичай після очищення за допомогою колонки збирали необхідні фракції та випарювали розчинник з одержанням необхідної сполуки або проміжної сполуки.

#### Приклади

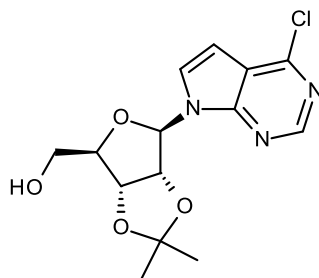
Далі в даному документі термін "кт" або "к. т." означає кімнатну температуру; "Me" означає метил; "MeOH" означає MeOH; "Et" означає етил; "EtOH" означає етанол; "HMPA" означає триамід гексаметилфосфору; "TosOH" означає 4-метилбензолсульфонову кислоту; "NaBH(AC<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>" або "NaBH(OAc)<sub>3</sub>" означає триацетоксидборгидрид натрію; "EtOAc" означає етилацетат; "Et<sub>3</sub>N" означає триетиламін; "DCM" означає дихлорметан; "q.s." означає у достатній кількості; "пром. спол." означає проміжну сполуку "ACN" означає ацетонітрил; "DMF" означає N,N-диметилформамід; "THF" означає тетрагідрофуран; "iPrOH" означає 2-пропанол; "LC" означає рідинну хроматографію; "LCMS" означає рідинну хроматографію/мас-спектрометрію; "(преп.) HPLC" означає (препаративну) вискоєфективну рідинну хроматографію; "TFA" означає трифтороцтову кислоту; "т. пл." означає точку плавлення; "RP" означає обернену фазу; "хв." означає хвилину(хвилини); "год." означає годину(години); "PE" означає петролейний етер; "CV" означає об'єм(об'єми) колонки; "Celite<sup>®</sup>" означає діатомову землю; "DMSO" означає диметилсульфоксид; "SFC" означає надкритичну флюїдну хроматографію; "DIPEA" означає N,N-діізопропілетиламін; "PPh<sub>3</sub>" означає трифенілфосфін; "Et<sub>2</sub>O" означає діетиловий етер; "Pd/C" означає паладій на вуглеці; "Pt/C" означає платину на вуглеці; "TBAF" означає фторид тетрабутиламонію; "psi" означає фунт-силу на квадратний дюйм; "екв." означає еквівалент(еквіваленти); "AcOH" означає оцтову кислоту; "періодинан Десса-Мартіна" означає 1,1,1-триацетокси-1,1-дигідро-1,2-бензйодоксол-3(1H)-он; "Ph<sub>3</sub>PCH<sub>3</sub>Br" означає бромід метилтрифенілфосфонію; "Bn" означає бензил; "Bz" означає бензоїл; "p-TSA" означає 4-метилбензолсульфонову кислоту; "BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O" означає комплекс трифториду бору та етилового етеру; "MTBE" означає метил-трет-бутиловий етер; "Ac<sub>2</sub>O" означає оцтовий ангідрид; "спол." означає кінцеву сполуку; "Rf" означає фактор утримування; "NH<sub>4</sub>Ac" означає ацетат амонію; "PPTS" означає п-толуолсульфонат піридинію; "LiHMDS" означає гексаметилдисилазан літію; "HOAc" означає оцтову кислоту; "MeCN" означає метилціанід; "Boc" або "BOC" означає трет-бутоксикарбоніл; "атм." означає атмосферу; "DIPE" означає діізопропіловий етер; "HBTU" означає гексафторфосфат 1-[біс(диметиламіно)метиле]-1H-бензотриазол-1-ій-3-оксиду; "TMSCl" означає триметилсилілхлорид; "BINAP" означає [1,1'-бінафталін]-2,2'-діілбіс[дифенілфосфін] (рацемічний); "Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>" означає трис(добензиліденацетон)дипаладій; "t-BuONa" означає трет-бутоксид натрію; "KOAc" означає ацетат калію; "TEMPO" означає 2,2,6,6-тетраметил-1-піперидинілокси; "TsOH·H<sub>2</sub>O" означає моногідрат п-толуолсульфонові кислоти; "Ts" або "Tos" означає тозил (п-толуолсульфоніл); "Tf" означає трифторметансульфоніл (трифліл); і "TLC" означає тонкошарову хроматографію.

Звичайна концентрація аміаку в MeOH, який застосовують у реакціях нижче, становить 7 н.

А. Одержання проміжних сполук

#### Приклад А1

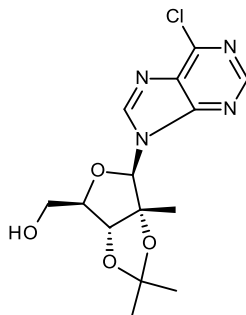
Одержання проміжної сполуки 1



У суміш 6-хлор-7-деазапуринбета-d-рибозиду (25,0 г, 87,5 ммоль) в ацетоні (330 мл) однією порцією додавали 2,2-диметоксипропан (18,2 г, 175 ммоль) і TosOH (1,51 г, 8,75 ммоль) за 25 °С в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш перемішували за 60 °С протягом 2 годин. Суміш охолоджували до 25 °С. Реакцію гасили шляхом повільного додавання насиченого NaHCO<sub>3</sub> (100 мл) та потім екстрагували етилацетатом (5 разів по 125 мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином (120 мл), висушували за допомогою безводного MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (градієнтне елюювання: DCM/етилацетат від 1:0 до 2:1) з одержанням неочищеної проміжної сполуки 1 (38,0 г) у вигляді світло-жовтої смоли.

Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного застосованому для одержання проміжної сполуки 1, із застосуванням відповідних вихідних речовин:

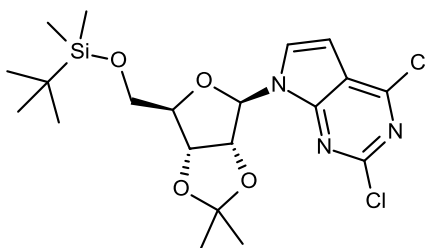
проміжну сполуку 4 одержували, починаючи з 6-хлор-9-(2-С-метил-β-D-рибофуранозил)-9Н-пурину,



Проміжна сполука 4

Приклад A2

Одержання проміжної сполуки 3



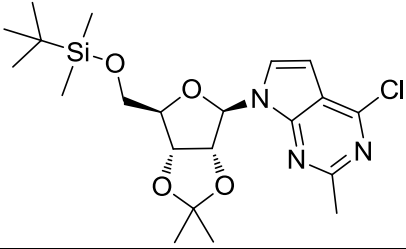
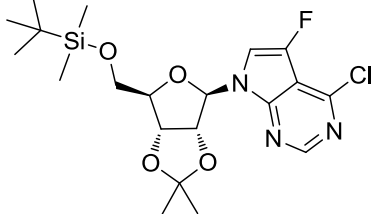
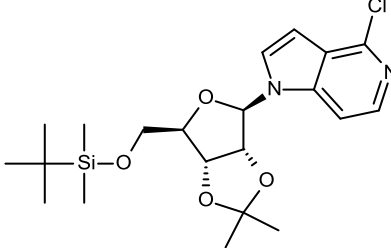
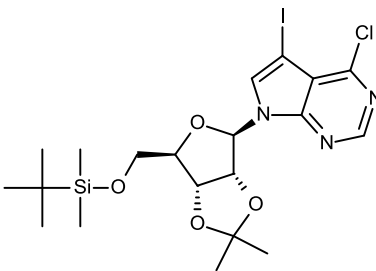
У розчин 5-О-трет-бутилдиметилсиліл-2,3-о-ізопропіліден-D-рибофуранози (= проміжна сполука 2 = комерційний продукт) (79,8 ммоль) в CCl<sub>4</sub> (12,8 мл, 133 ммоль) і толуолі (200 мл) по краплях додавали HMPA (16,32 г, 100 ммоль) за -50 °С протягом 30 хвилин. Після перемішування за -50 °С протягом 2 годин реакційну суміш швидко промивали крижаним сольовим розчином (30 мл), висушували над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та одразу додавали в інтенсивно перемішану суміш порошкоподібного KOH (6,5 г, 117 ммоль), 2,4-дихлор-7Н-піролопіримідину (10,0 г, 53 ммоль), трис(3,6-діоксагептил)аміну (8,27 мл, 26,6 ммоль) і толуолу (200 мл). Суміш перемішували за к. т. протягом 48 годин. Потім розчинник концентрували. Залишок обробляли 250 мл розчину NH<sub>4</sub>Cl та екстрагували етилацетатом (два рази по 300 мл).

Органічні шари об'єднували та висушували за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (градієнтне елювання: петролейний етер/етилацетат від 25:1 до 15:1). Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали з одержанням необхідної проміжної сполуки 3 (6,50 г, вихід 21%).

5

Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного застосованому для одержання проміжної сполуки 3, із застосуванням відповідних вихідних речовин (таблиця 1).

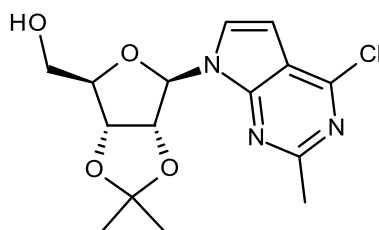
Таблиця 1

Пром. спол.	Структура	Вихідні речовини
5		Проміжна сполука 2 і 4-хлор-2-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин
6		Проміжна сполука 2 і 4-хлор-5-фтор-7Н-піроло[2,3-d]піримідин
7		Проміжна сполука 2 і 4-хлор-1Н-піроло[3,2-с]піридин
8		Проміжна сполука 2 і 4-хлор-5-йод-7Н-піроло[2,3-d]піримідин

10

Приклад А3

Одержання проміжної сполуки 9

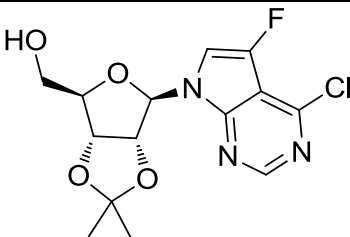
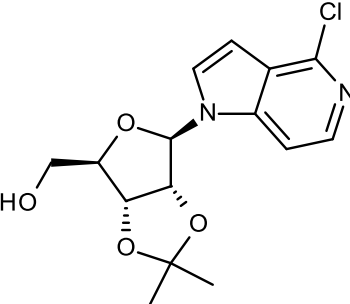
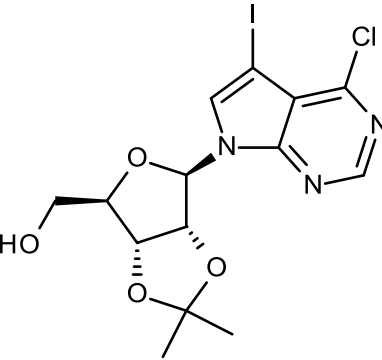
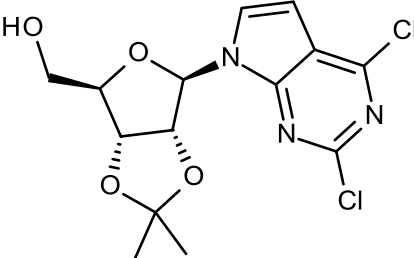


15

У розчин проміжної сполуки 5 (9,50 г, 20,9 ммоль) у THF (82 мл) додавали 1 М розчин ТВАФ у THF (41,8 мл, 41,8 ммоль) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин. Суміш випарювали до сухого стану. Залишок поміщали у воду та екстрагували за допомогою DCM (два рази по 150 мл). Органічні шари висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та фільтрат концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (градієнтне елювання: петролейний етер/етилацетат від 10/1 до 4/1) з одержанням необхідної проміжної сполуки 9 (3,68 г, вихід 51%).

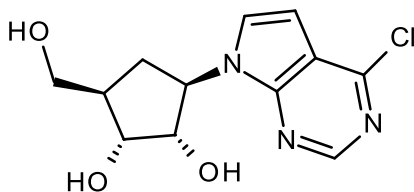
Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного застосованому для одержання проміжної сполуки 9, із застосуванням відповідних вихідних речовин (таблиця 2).

Таблиця 2

Пром. спол.	Структура	Вихідна речовина
10		Проміжна сполука 6
11		Проміжна сполука 7
12		Проміжна сполука 8
15		Проміжна сполука 3

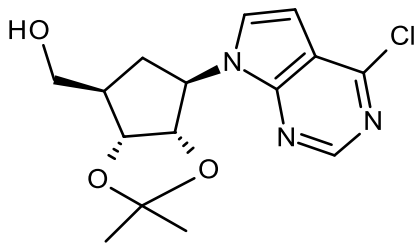
Приклад А4

Одержання проміжної сполуки 13



У суміш 4,6-дихлор-5-(2,2-діетоксиетил)піримідину (14,0 г, 52,8 ммоль) і гідрохлориду (1R,2S,3R,5R)-3-аміно-5-(гідроксиметил)циклопентан-1,2-діолу (10,7 г, 58,1 ммоль) у пропан-2-олі/H<sub>2</sub>O (208 мл, 7:1) однією порцією додавали Et<sub>3</sub>N (13,4 г, 132 ммоль) за 25 °С в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш перемішували за 90 °С протягом 23 годин. Суміш охолоджували до 50 °С та повільно додавали 4 М HCl (24 мл, 106 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували за 50 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до 25 °С і повільно додавали NaHCO<sub>3</sub> (14 г, 100 ммоль). Додавали етилацетат (230 мл) з наступним додаванням напівнасиченого розчину NaHCO<sub>3</sub>. Органічну фазу виділяли та водну фазу екстрагували етилацетатом (два рази по 230 мл). Об'єднану органічну фазу висушували за допомогою безводного MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували з одержанням проміжної сполуки 13 у вигляді жовтої твердої речовини (17,40 г, кількісний вихід за 2 стадії). Неочищений продукт безпосередньо використовували як такий на наступній стадії реакції без додаткового очищення.

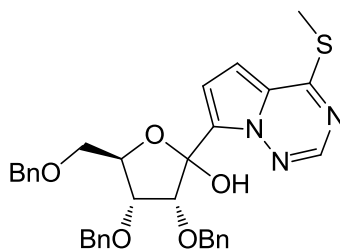
Одержання проміжної сполуки 14



У суміш проміжної сполуки 13 (17,4 г, 52,7 ммоль) в ацетоні (250 мл) однією порцією додавали 2,2-диметоксипропан (11,0 г, 105 ммоль) і TsOH·H<sub>2</sub>O (908 мг, 5,27 ммоль) за 25 °С в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш перемішували за 60 °С протягом 2 годин. Суміш охолоджували до 25 °С і розчин концентрували, повільно гасили за допомогою насиченого NaHCO<sub>3</sub> (100 мл) та потім екстрагували етилацетатом (три рази по 100 мл). Об'єднану органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), висушували за допомогою безводного MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (градієнтне елювання: DCM/етилацетат від 1/0 до 2/1) з одержанням проміжної сполуки 14 у вигляді світло-жовтої смоли (15,50 г, вихід 89%).

Приклад А5

Одержання проміжної сполуки 18

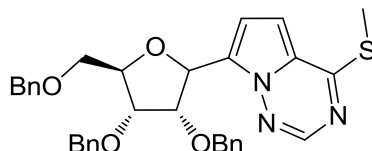


Дві серії реакції, описаної нижче, проводили паралельно.

У висушену в печі колбу завантажували 7-бром-4-(метилтіо)піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин (45,0 г, 184,3 ммоль) і сухий THF (1,20 л) в атмосфері N<sub>2</sub>. Жовтий розчин охолоджували до -78 °С, і при цьому утворювалась жовта суспензія. У реакційну суміш по краплях додавали *n*-BuLi (2,5 М, 79,63 мл, 1,1 екв.) протягом періоду 25 хвилин за -78 °С. Реакційну суміш перемішували за -78 °С протягом 1 години, і при цьому утворювався жовто-коричневий розчин. Попередньо охолоджений розчин D-ліксонової кислоти, 2,3,5-трис-О-(фенілметил)-, γ-лактону (84,0 г, 201

ммоль (= проміжна сполука 17 = комерційний продукт) 1,09 екв.) у сухому THF (800 мл) в іншій колбі (-78 °C) додавали у розчин в атмосфері N<sub>2</sub>. Одержаний у результаті червоно-коричневий розчин перемішували за -78 °C протягом 1,5 год. Реакцію гасили шляхом додавання насиченого водного розчину NH<sub>4</sub>Cl (300 мл) за -78 °C і потім суміш нагрівали до 10 °C. Суміш екстрагували етилацетатом (3 рази по 500 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Об'єднані залишки двох реакцій завантажували на силікагель, потім очищували за допомогою колонкової хроматографії (SiO<sub>2</sub>, градієнтне елюювання: петролейний етер/етилацетат від 10/1 до 3:1) з одержанням проміжної сполуки 18 (148,50 г, 242 ммоль, вихід 65,6%) у вигляді оранжевої смоли.

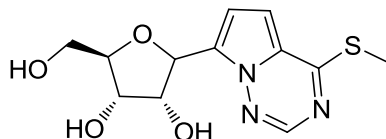
Одержання проміжної сполуки 19



Дві серії реакції, описаної нижче, проводили паралельно.

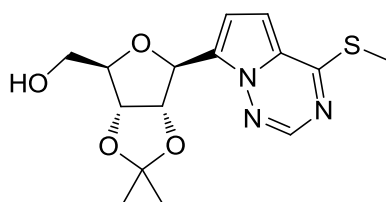
У перемішаний розчин проміжної сполуки 18 (74,0 г, 126,8 ммоль, 1,0 екв.) і триетилсилану (59,9 г, 514,7 ммоль, 4,1 екв.) у DCM (1,80 л) по краплях додавали BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (90,9 г, 640,2 ммоль, 5,1 екв.) за температури від -30 до -20 °C. Одержаний у результаті оранжевий розчин перемішували за температури від -30 до -20 °C протягом 4,5 години. Реакційну суміш обережно виливали в насичений водний розчин NaHCO<sub>3</sub> (2,5 л) під час інтенсивного перемішування (виділення газу). Суміш перемішували протягом 2 годин. Органічний шар відділяли та водну фазу екстрагували за допомогою DCM (200 мл x3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (500 мл x2), висушували над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Об'єднані залишки двох реакцій очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, петролейний етер/етилацетат = від 12:1 до 8: 1) з одержанням проміжної сполуки 19 у вигляді світло-жовтої смоли (125,7 г, вихід 83%) (суміш аномерів α/β).

Одержання проміжної сполуки 20



По краплях додавали 1 M BCl<sub>3</sub> у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (860 мл, 860 ммоль) за -78 °C у перемішаний розчин проміжної сполуки 19 (75,0 г, 132,1 ммоль) в DCM (1,20 л) протягом періоду 2,5 години в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш перемішували за -78 °C протягом 1 години. Реакційну суміш повільно нагрівали до -40 °C. Реакційну суміш виливали в MeOH (2,5 л, 20 °C) під час перемішування. Одержаний у результаті червоний розчин перемішували протягом 3 годин. У суміш додавали воду (250 мл) та залишали за 20 °C протягом 16 годин. Розчин порціями обережно виливали на твердий NaHCO<sub>3</sub> (500 г) під час інтенсивного перемішування (виділення газу, колір суміші змінився з оранжево-червоного на жовтий). Одержану в результаті суспензію фільтрували та фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок диспергували в iPrOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:3, 1 л), потім фільтрували (для видалення деякої кількості неорганічної солі) і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок розтирали в порошок з петролейним етером (500 мл x3) з одержанням неочищеної проміжної сполуки 20 (40,2 г, неочищена речовина) (суміш аномерів α/β) у вигляді оранжевої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії реакції без додаткового очищення.

Одержання проміжної сполуки 21

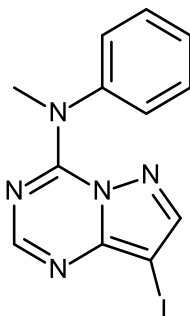




У суспензію проміжної сполуки 20 (40,2 г, неочищена речовина) та 2,2-диметоксипропану (34 мл, 277,2 ммоль) в ацетоні (600 мл) додавали TsOH.H<sub>2</sub>O (5,92 г, 31,1 ммоль, 0,23 екв.) за 25 °C (pH = 2). Одержану в результаті суміш нагрівали за 60 °C протягом 2 годин. Після охолодження до 25 °C реакційну суміш концентрували за зниженого тиску. Залишок розділяли між етилацетатом (500 мл) і насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (500 мл). Шари розділяли та водну фазу екстрагували етилацетатом (три рази по 200 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (100 мл), висушували над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/етилацетат = від 10/1 до 6/1). Фракції, що містять проміжну сполуку 21, об'єднували та концентрували за зниженого тиску. Залишок (28 г, чистота приблизно 80%) знову очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, петролейний етер/етилацетат = від 20/1 до 4/1). Необхідні фракції об'єднували та концентрували за зниженого тиску. Залишок розбавляли за допомогою CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл), потім додавали петролейний етер/етилацетат (4:1, 200 мл). Суміш концентрували до приблизно 150 мл і тверді речовини осаджували. Завись розбавляли петролейним етером до приблизно 400 мл і перемішували протягом 16 годин за 20 °C. Суміш фільтрували й тверду речовину промивали петролейним етером/етилацетатом (20/1, 100 мл). Тверді речовини збирали та висушували під високим вакуумом з одержанням чистої проміжної сполуки 21 у вигляді білої твердої речовини (18,6 г, вихід 41,7% для 2 стадій) (чистий аномер β).

Приклад А6

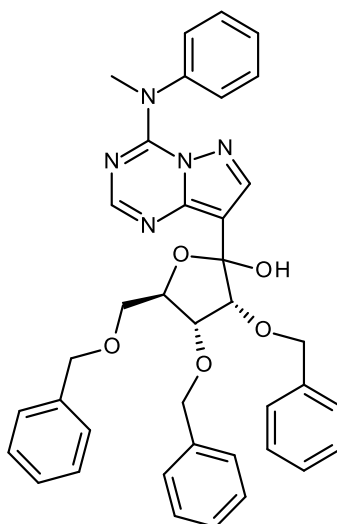
Одержання проміжної сполуки 22



Розчин сполуки, що являє собою 8-йод-3Н-піразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-он (2000 мг, 7,6 ммоль), оксихлориду фосфору (15 мл, 160,3 ммоль) і N,N-диметиламінопіридину (2798 мг, 22,9 ммоль) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Леткі сполуки видаляли шляхом випарювання. Потім суміш висушували за зниженого тиску протягом 1 години. Залишок розчиняли в сухому CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> та охолоджували на крижаній бані перед додаванням по краплях N-метиланіліну (3315 мкл, 30,5 ммоль) з наступним додаванням триметиламіну (6,4 мл, 45,8 ммоль). Розчин перемішували за кімнатної температури протягом 1 години. Додавали воду та водний шар екстрагували за допомогою CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічні шари об'єднували та промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію та випарювали за зниженого тиску. Додавали EtOAc до коричневої твердої речовини, яку відфільтровували, промивали за допомогою невеликих кількостей EtOAc і висушували під вакуумом протягом ночі з одержанням проміжної сполуки 22 (1542 мг, 4,39 ммоль, вихід 57,5%) у вигляді білої твердої речовини.

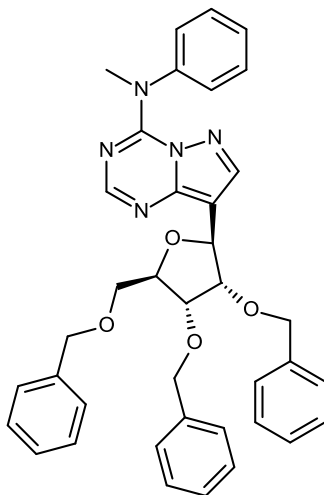
Приклад А7

Одержання проміжної сполуки 23



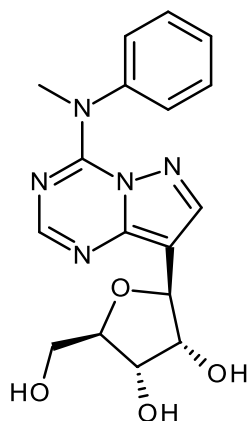
Проміжну сполуку 22 (1400 мг, 4 ммоль) розчиняли в 50 мл сухого THF (висушували над натрієм) й охолоджували до  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфері  $\text{N}_2$ . Хлорид ізопропілмагнію (3,4 мл, 4,4 ммоль, 1,3 М) по краплях додавали в реакційну колбу та перемішували суміш протягом 30 хв. D-ліктонову кислоту, 2,3,5-трис-О-(фенілметил)-,  $\gamma$ -лактон (=проміжна сполука 17 = комерційний продукт) розчиняли в 20 мл сухого THF і по краплях додавали в реакційну суміш і реакційну суміш додатково перемішували за  $-78^{\circ}\text{C}$ . Через дві години забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та її перемішували ще 2 години. Реакційну суміш гасили за допомогою насиченого водного  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і суміш розбавляли за допомогою EtOAc. Шари розділяли та водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали водою та сольовим розчином, висушували ( $\text{MgSO}_4$ ) та концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (гептан/EtOAc: від 8/2 до 1/1) з одержанням проміжної сполуки 23 (170 мг, 0,26 ммоль, вихід 6,6%).

Одержання проміжної сполуки 24



Однією порцією додавали  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (2262,8 мкл, 14,17 ммоль) у перемішаний розчин проміжної сполуки 23 (2280 мг, 3,54 ммоль) в сухому  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (34 мл) на крижаній бані ( $0^{\circ}\text{C}$ ) в атмосфері азоту. Через 5 хв. за допомогою шприца додавали етерат трифториду бору (2234 мкл, 17,7 ммоль) протягом 1 хв. Одержану в результаті суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш виливали у насичений  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  та екстрагували за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар висушували за допомогою  $\text{MgSO}_4$  і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (гептан/EtOAc: від 8/2 до 1/1 з одержанням проміжної сполуки 24 (1810 мг, 2,88 ммоль, вихід 81,4%).

Одержання проміжної сполуки 25



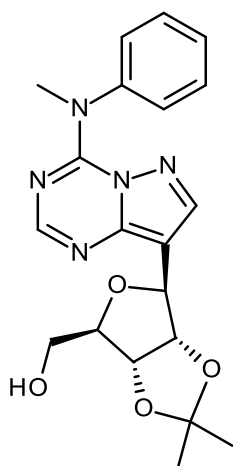
Сіль HCl

Додавали  $\text{BCl}_3$  (1 М в DCM, 20,4 мл, 20,4 ммоль) у розчин проміжної сполуки 24 (1600 мг, 2,55 ммоль) і пентаметилбензолу (1889 мг, 12,7 ммоль) в DCM за

5 -78°C. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин, після чого реакцію гасили за допомогою MeOH і потім концентрували *in vacuo*. Тверду речовину розтирали в порошок з гептаном 3 рази та висушували *in vacuo* з одержанням проміжної сполуки 25 (1100 мг, 2,79 ммоль) у вигляді солі HCl, яку використовували як таку без додаткового очищення.

Одержання проміжної сполуки 26

10



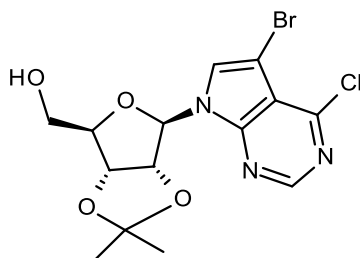
Диметоксипропан (1417 мкл, 11,4 ммоль) додавали у суміш проміжної сполуки 25 (900 мг, 2,28 ммоль) і p-TSA (434,7 мг, 2,28 ммоль) в ацетоні, реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 4 годин. Додавали насич.  $\text{NaHCO}_3$  і суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали водою та сольовим розчином, висушували за допомогою  $\text{MgSO}_4$  та концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гептан/етилацетат: від 20/80 до 50/50) з одержанням проміжної сполуки 26 (648 мг, 1,63 ммоль, вихід 71,3%).

15

Приклад A8

Одержання проміжної сполуки 27

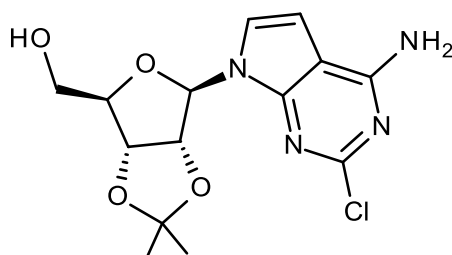
20



У перемішаний розчин проміжної сполуки 1 (5,39 г, 16,55 ммоль) в DMF (25 мл) за кімнатної температури порціями додавали N-бромсукцинімід (2,95 г, 16,55 ммоль). Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 години. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали водою, висушували, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (DCM/MeOH: 99/1) з одержанням проміжної сполуки 27 (1,8 г, 4,45 ммоль, вихід 26,8%).

Приклад A9

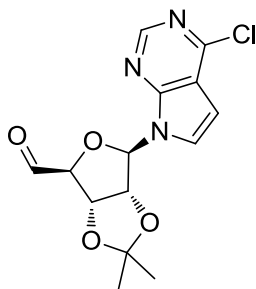
Одержання проміжної сполуки 28



У розчин проміжної сполуки 15 (1,8 г, 5 ммоль) в 1,4-діоксані (30 мл) додавали  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (30 мл). Реакційну суміш нагрівали до 80°C протягом 12 годин у герметизованій пробірці. Суміш охолоджували до кімнатної температури та розчинник випарювали у вакуумі з одержанням проміжної сполуки 28 (1,8 г, вихід 98%) у вигляді жовтого масла.

Приклад A10

Одержання проміжної сполуки 29



У суміш проміжної сполуки 1 (2,00 г, 6,18 ммоль) в DCM (40 мл) однією порцією додавали періодинан Десса-Мартіна (5,24 г, 12,36 ммоль) за 0 °C в атмосфері  $\text{N}_2$ . Суміш перемішували за 0 °C протягом 3 годин. У суміш додавали  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (4 г) у насиченому  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) і суміш перемішували протягом 10 хв. Водну фазу екстрагували за допомогою DCM (три рази по 20 мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином (два рази 20 мл), висушували за допомогою безводного  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням проміжної сполуки 29 (1,80 г, неочищена речовина) у вигляді світло-жовтої смоли. Неочищений продукт безпосередньо використовували на наступній стадії реакції без додаткового очищення.

Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного застосованому для одержання проміжної сполуки 29, із застосуванням відповідних вихідних речовин (таблиця 3).

Таблиця 3

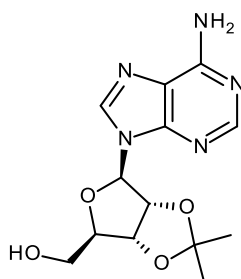
Проміжна сполука	Структура	Вихідна речовина
30		6-Хлор-9-бета-d-(2,3-ізопропіліден)рибофуранозилпурин
31		Проміжна сполука 10
32		Проміжна сполука 27
33		Проміжна сполука 12
34		Проміжна сполука 15
35		Проміжна сполука 9
36		Проміжна сполука 14
37		Проміжна сполука 21

Проміжна сполука	Структура	Вихідна речовина
38		Проміжна сполука 28
39		Проміжна сполука 7
40		Проміжна сполука 26
41		Проміжна сполука 4

#### Приклад А11

Одержання проміжної сполуки 42

5



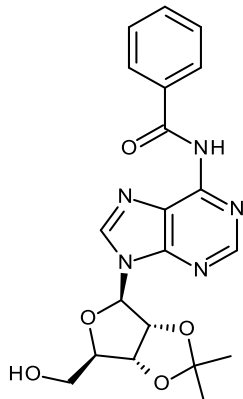
10

Розчин аденозину (20 г, 74,8 ммоль) і моногідрату п-толуолсульфонової кислоти (14,8 г, 77,9 ммоль) в ацетоні (786 мл) перемішували протягом 30 хв. за к. т., а потім додавали безводний триетилортоформіат (57 мл, 342,8 ммоль). Через 2 дні леткі речовини випарювали та залишок розділяли між водн.  $\text{NaHCO}_3$  і  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Тверду речовину фільтрували та промивали водою та

етером із одержанням 20,2 г проміжної сполуки 42. Фільтрат випарювали та залишок розділяли між водн.  $\text{NaHCO}_3$  і  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Відділений органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над  $\text{MgSO}_4$  і випарювали. Жовту тверду речовину промивали етером із одержанням ще 1,89 г проміжної сполуки 42. Загалом утворювалось і виділили 22,1 г проміжної

5 сполуки 42 (22,1 г, 69,7 ммоль, вихід 93%).

Одержання проміжної сполуки 43

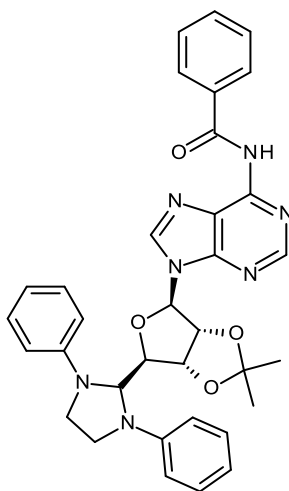


10 Розчин проміжної сполуки 42 (26 г, 84,6 ммоль) у піридині (436 мл) охолоджували на крижаній бані в атмосфері азоту та додавали хлортриметилсилан (54,1 мл, 423 ммоль) протягом 10 хв. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Потім розчин знову охолоджували на крижаній бані та повільно додавали бензоїлхлорид (12,8

15 Додавали додаткову кількість бензоїлхлориду (7 мл) і суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Суміш охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і розбавляли водою (100 мл). Через 10 хв. додавали розчин  $\text{NH}_3$  у воді (50 мл) і суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Додавали додаткову кількість аміаку (10 мл) та реакційну суміш перемішували протягом ночі. Розчинники випарювали. Залишок розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл), послідовно

20 промивали за допомогою 1 М  $\text{HCl}$  (2 рази по 100 мл), насиченого  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл) і сольового розчину (100 мл), висушували над  $\text{MgSO}_4$  і випарювали з одержанням жовтої твердої речовини. Тверду речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії (діоксид кремнію;  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  від 100:0 до 0:100). Необхідні фракції збирали та концентрували in vacuo з одержанням проміжної сполуки 43 (25,91 г, 62,3 ммоль, вихід 74%).

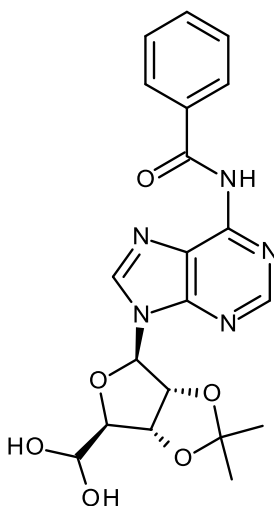
25 Одержання проміжної сполуки 44



30 Розчин проміжної сполуки 43 (48,53 г, 0,12 моль) і N,N'-дициклогексилкарбодііміду (72,8 г, 0,35 моль) у безводному DMSO (266 мл) перемішували під час охолодження льодом, при цьому по краплях додавали дихлороцтову кислоту (4,87 мл, 0,06 моль). Суміш перемішували за к. т.

протягом 90 хв. до завершення реакції. Повільно додавали розчин щавлевої кислоти (21,2 г, 0,24 моль) у MeOH (117,7 мл) і через 30 хв. за к. т. суміш фільтрували та кристалічний залишок дициклогексилсечовини промивали за допомогою холодного MeOH. Додавали N,N'-дифенілетилендіамін (28,8 г, 0,14 моль) в об'єднаний фільтрат і розчини після промивання й одержаний у результаті розчин зберігали за кімнатної температури протягом 1 години. Потім додавали воду до одержання незначної мутності та тверду речовину фільтрували. Фільтрат розділяли між водою та хлороформом та органічну фазу двічі промивали водою, висушували над MgSO<sub>4</sub> і випарювали. Тверду речовину та залишок органічної фази перекристалізовували в етанолі з одержанням проміжної сполуки 44 (34,79 г, 47,8 ммоль, вихід 40%).

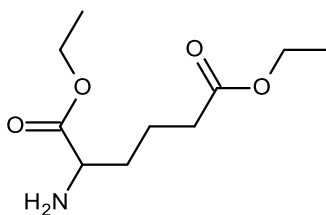
Одержання проміжної сполуки 45



Додавали Dowex 50WX4 (CAS: 69011-20-7) (26 г) у розчин проміжної сполуки 44 (13,05 г, 21,6 ммоль) у THF (520 мл) і воді (520 мл). Суспензію перемішували за кімнатної температури протягом 5 годин. Смоли видаляли за допомогою фільтрації та промивали за допомогою THF (4 рази по 36 мл). Об'єднані фільтрати випарювали до половини їх об'єму та одержану в результаті білу тверду речовину фільтрували, промивали водою та висушували in vacuo з одержанням проміжної сполуки 45 (5,90 г, 12,7 ммоль, вихід 64%).

Приклад A12

Одержання проміжної сполуки 46

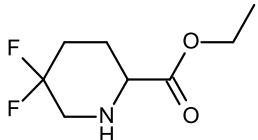


По краплях додавали SOCl<sub>2</sub> (11,25 мл, 1,64 г/мл, 155 ммоль) у перемішану суспензію DL-2-аміноадипінової кислоти (10 г, 62,1 ммоль) в EtOH (200 мл) за 0 °С. Після додавання реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 днів. Розчинники випарювали з одержанням проміжної сполуки 46 (17,1 г, 78,7 ммоль), яку використовували як таку без додаткового очищення.

Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного застосованому для одержання проміжної сполуки 46, із застосуванням відповідних вихідних речовин (таблиця 4).



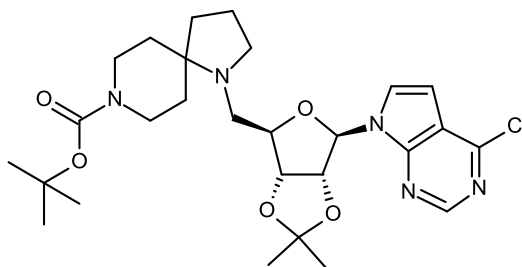
Таблиця 4

Проміжна сполука	Структура	Вихідні речовини
47		5,5-Дифтор-2-піперидинкарбонова кислота

Приклад А13

Одержання проміжної сполуки 48

5

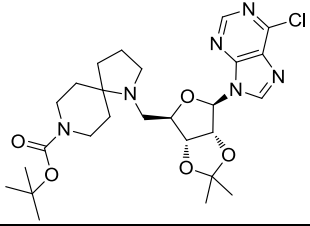
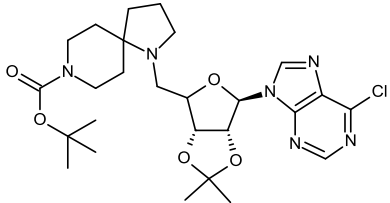


Триацетоксиборогідрид натрію (163,8 г, 772,7 ммоль) додавали у перемішаний розчин трет-бутилового естеру 1,8-діазоспіро[4.5]декан-8-карбонової кислоти (65 г, 270,4 ммоль) й оцтової кислоти (15,5 мл, 270,4 ммоль) в DCM (3000 мл). Потім по краплях додавали розчин проміжної сполуки 29 (125,1 г, 386,3 ммоль) в DCM (2500 мл) у реакційну суміш за кімнатної температури. Після додавання реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрували через подушку з целіту. Подушку промивали за допомогою DCM (3х). Розчинники з фільтрату випарювали. Залишок розчиняли в DCM, промивали два рази насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , промивали сольовим розчином, висушували за допомогою  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та розчинники з фільтрату випарювали з одержанням проміжної сполуки 48 (188,1 г, 236,8 ммоль, вихід 61%).

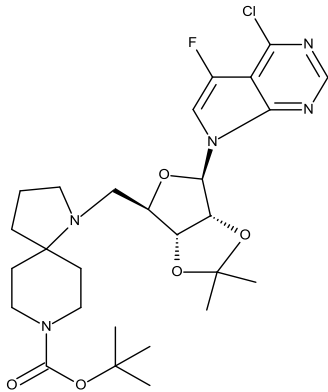
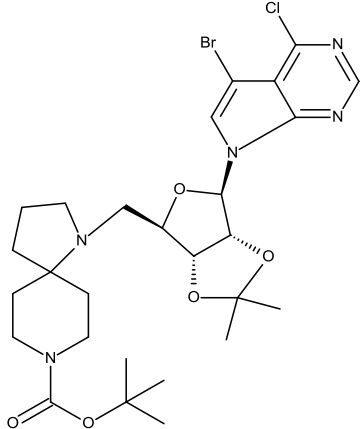
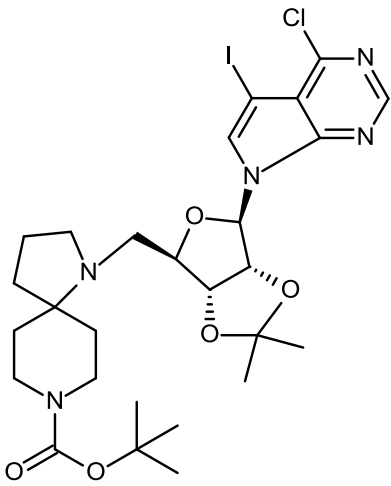
Альтернативно, можна застосовувати також ціаноборогідрид натрію в MeOH замість триацетоксиборогідриду в DCM для здійснення реакції.

Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного застосованому для одержання проміжної сполуки 48, із застосуванням відповідних вихідних речовин (таблиця 5).

Таблиця 5

Проміжна сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
49		а) Проміжна сполука 30 б) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ у DCM в) Трет-бутиловий естер 1,8-діазоспіро[4.5]декан-8-карбонової кислоти
50		а) Проміжна сполука 30 б) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ у DCM в) Трет-бутиловий естер 1,8-діазоспіро[4.5]декан-8-карбонової кислоти

25

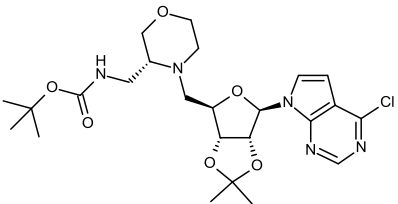
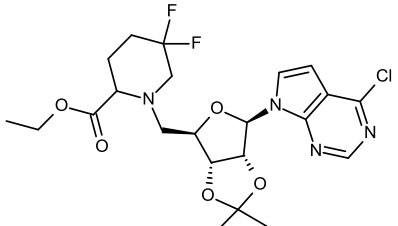
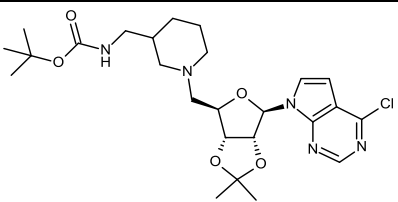
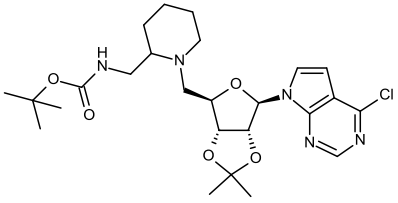
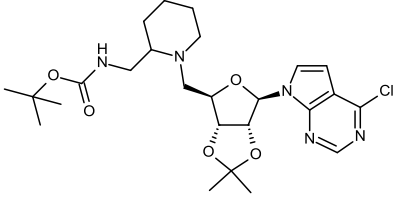
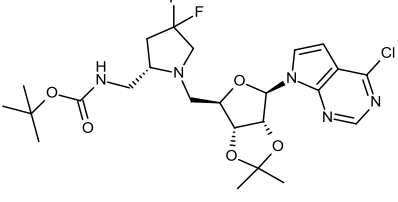
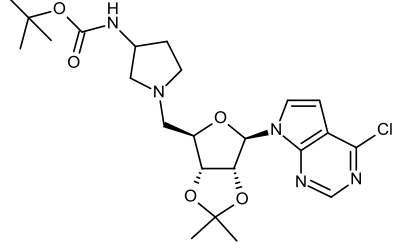
Проміжна сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
52		а) Проміжна сполука 31 б) $\text{NaBH}_3\text{CN}$ у $\text{MeOH}$ в) Трет-бутиловий естер 1,8-діазоспіро[4.5]декан-8-карбонової кислоти
53		а) Проміжна сполука 32 б) $\text{NaBH}_3\text{CN}$ у $\text{MeOH}$ в) Трет-бутиловий естер 1,8-діазоспіро[4.5]декан-8-карбонової кислоти
54		а) Проміжна сполука 33 б) $\text{NaBH}_3\text{CN}$ у $\text{MeOH}$ в) Трет-бутиловий естер 1,8-діазоспіро[4.5]декан-8-карбонової кислоти

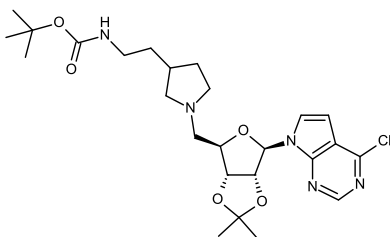
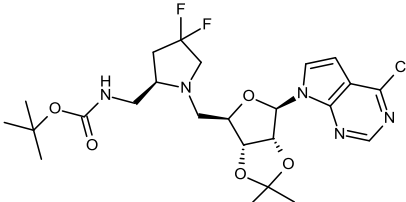
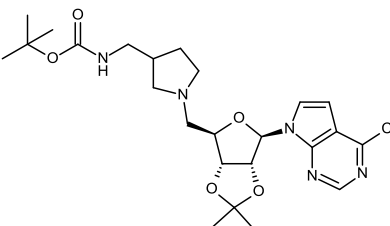
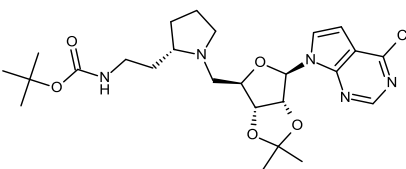
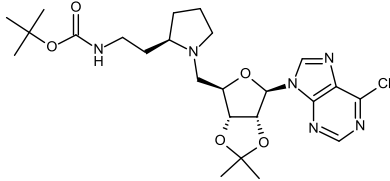
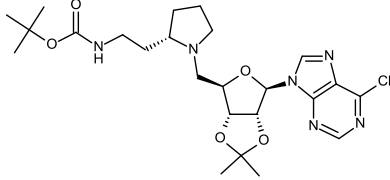
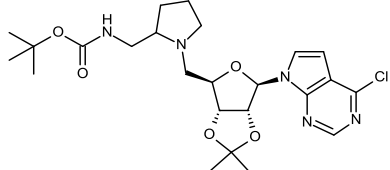
Проміжна сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
55		а) Проміжна сполука 41 б) $\text{NaBH}_3\text{CN}$ у $\text{MeOH}$ в) Трет-бутиловий естер 1,8-діазоспіро[4.5]декан-8-карбонової кислоти
56		а) Проміжна сполука 39 б) $\text{NaBH}_3\text{CN}$ у $\text{MeOH}$ в) Трет-бутиловий естер 1,8-діазоспіро[4.5]декан-8-карбонової кислоти
57		а) Проміжна сполука 35 б) $\text{NaBH}_3\text{CN}$ у $\text{MeOH}$ в) Трет-бутиловий естер 1,8-діазоспіро[4.5]декан-8-карбонової кислоти
58		а) Проміжна сполука 40 б) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ у $\text{DCM}$ в) Трет-бутиловий естер 1,8-діазоспіро[4.5]декан-8-карбонової кислоти
59		а) Проміжна сполука 29 б) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ у $\text{DCM}$ в) Трет-бутиловий естер 3,3-дифтор-1,8-діазоспіро[4.5]декан-8-карбонової кислоти

Проміжна сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
60		а) Проміжна сполука 29 b) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ у DCM c) 8-Метил-1,8-діазоспіро[4.5]декан
61		а) Проміжна сполука 38 b) $\text{NaBH}_3\text{CN}$ у MeOH c) 8-Метил-1,8-діазоспіро[4.5]декан
62		а) Проміжна сполука 34 b) $\text{NaBH}_3\text{CN}$ у MeOH c) 8-Метил-1,8-діазоспіро[4.5]декан
63		а) Проміжна сполука 39 b) $\text{NaBH}_3\text{CN}$ у MeOH c) 8-Метил-1,8-діазоспіро[4.5]декан
64		а) Проміжна сполука 35 b) $\text{NaBH}_3\text{CN}$ у MeOH c) 8-Метил-1,8-діазоспіро[4.5]декан
65		а) Проміжна сполука 29 b) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ у DCM c) Трет-бутил-5-окса-2,8-діазоспіро[3.5]нонан-2-карбоксилат

Проміжна сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
66		а) Проміжна сполука 29 б) $\text{NaBH}_3\text{CN}$ у $\text{MeOH}$ в) Трет-бутил-1-окса-4,8-діазспіро[5.5]ундекан-8-карбоксилат
67		а) Проміжна сполука 29 б) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ у $\text{DCM}$ в) Трет-бутил-1-окса-4,8-діазспіро[5.5]ундекан-4-карбоксилат
68		а) Проміжна сполука 29 б) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ у $\text{DCM}$ в) Трет-бутил-1,8-діазспіро[5.5]ундекан-1-карбоксилат
69		а) Проміжна сполука 29 б) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ у $\text{DCM}$ в) Трет-бутил-4-окса-1,8-діазспіро[5.5]ундекан-1-карбоксилат
70		а) Проміжна сполука 29 б) $\text{NaBH}_3\text{CN}$ у $\text{MeOH}$ в) Трет-бутил-10,10-дифтор-2,7-діазспіро[4.5]декан-7-карбоксилат
71		а) Проміжна сполука 29 б) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ у $\text{DCM}$ в) Трет-бутил-1,7-діазспіро[4.5]декан-1-карбоксилат

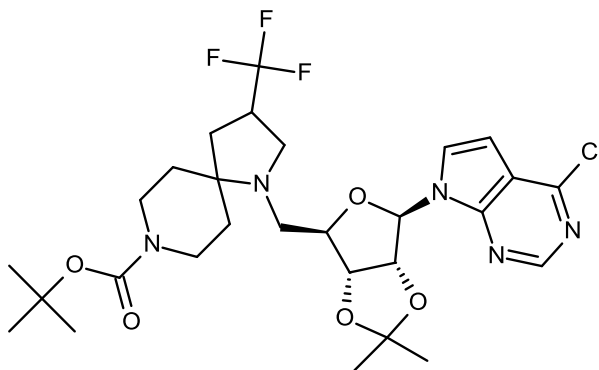
Проміжна сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
72		а) Проміжна сполука 29 b) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у DCM c) Трет-бутил-2,7-діазаспіро[4.5]декан-2-карбоксилат
73		а) Проміжна сполука 29 b) NaBH <sub>3</sub> CN у MeOH c) Трет-бутил-([2-(трифторметил)піролідин-2-іл]метил)карбамат
74		а) Проміжна сполука 29 b) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у DCM c) Трет-бутил-2,6-діазаспіро[3.5]нонан-2-карбоксилат
75		а) Проміжна сполука 29 b) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у DCM c) Проміжна сполука 46
76		а) Проміжна сполука 29 b) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у DCM c) Трет-бутил-(2-морфолін-2-ілетил)карбамат
77		а) Проміжна сполука 29 b) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у DCM c) Трет-бутилморфолін-2-ілметилкарбамат
78		а) Проміжна сполука 29 b) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у DCM c) (S)-Трет-бутил(морфолін-3-ілметил)карбамат

Проміжна сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
79		а) Проміжна сполука 29 b) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у DCM c) (R)-Трет-бутил(морфолін-3-ілметил)карбамат
80		а) Проміжна сполука 29 b) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у DCM c) Проміжна сполука 47
81		а) Проміжна сполука 29 b) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у DCM c) 3-N-Вос-амінометилпіперидин
82		а) Проміжна сполука 29 b) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у DCM c) 2-(Вос-амінометил)піперидин
83		а) Проміжна сполука 29 b) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у DCM c) 3-Вос-амінопіперидин
84		а) Проміжна сполука 29 b) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у DCM c) (S)-2-(Вос-амінометил)-4,4-дифторпіролідін
85		а) Проміжна сполука 29 b) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у DCM c) 3-(Трет-бутоксикарбоніламіно)піролідін

Проміжна сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
86		а) Проміжна сполука 29 b) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у DCM c) Трет-бутил-2-(піролідін-3-іл)етилкарбамат
87		а) Проміжна сполука 29 b) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у DCM c) (R)-2-(Вос-амінометил)-4,4-дифторпіролідін
88		а) Проміжна сполука 29 b) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у DCM c) 3-Вос-амінометил піролідін
89		а) Проміжна сполука 29 b) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у DCM c) Трет-бутил-{2-[(2S)-піролідін-2-іл]етил}карбамат
90a		а) Проміжна сполука 30 b) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у DCM c) Трет-бутил-{2-[(2R)-піролідін-2-іл]етил}карбамат
90b		d) Проміжна сполука 30 e) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у DCM f) Трет-бутил-{2-[(2S)-піролідін-2-іл]етил}карбамат
91		а) Проміжна сполука 29 b) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у DCM c) 2-Вос-амінометилпіролідін

Приклад А14  
Одержання проміжної сполуки 92

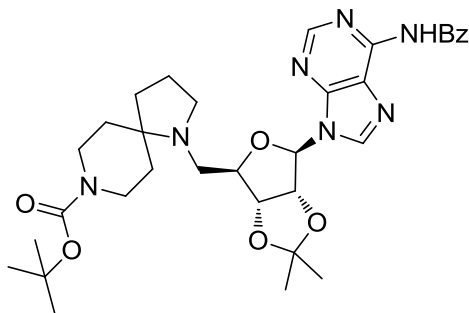




Додавали TFA (0,56 мл, 7,3 ммоль) у перемішаний розчин N,N'-ди-трет-бос-3-(трифторметил)-1,8-діазаспіро[4.5]декану (0,5 г, 1,2 ммоль) в DCM (20 мл) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 18 годин. У реакційну суміш додавали 50 мл DIPE. Одержану в результаті суспензію перемішували протягом 18 годин за кімнатної температури. Осадок відфільтровували та висушували на повітрі. Залишок перемішували в DCM (15 мл), а потім додавали AcOH (0,07 мл, 1,2 ммоль) і NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,519 г, 2,45 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин і потім по краплях додавали розчин проміжної сполуки 29 (0,55 г, 1,7 ммоль) у DCM (8 мл). Після додавання реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрували через подушку з целіту. Подушку промивали три рази за допомогою DCM. Розчинники з фільтрату випарювали. Залишок розчиняли в DCM, промивали два рази насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, промивали сольовим розчином, висушували за допомогою MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та розчинники із фільтрату випарювали. Залишок розчиняли у DCM й очищували на колонці з SiO<sub>2</sub> типу Grace Reveleris SRC, 12 г, Si 40, на системі очищення Armen Spot II Ultimate із застосуванням DCM і MeOH як елюентів у градієнті починаючи з 100% DCM і закінчуючи 20% MeOH і 80% DCM. Фракції, що містять продукт, об'єднували та розчинники випарювали з одержанням проміжної сполуки 92 (218 г, вихід 8,7%).

Приклад A15

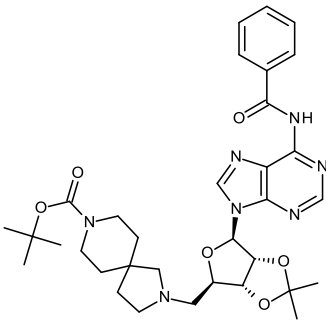
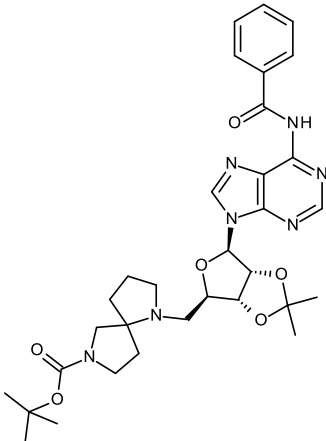
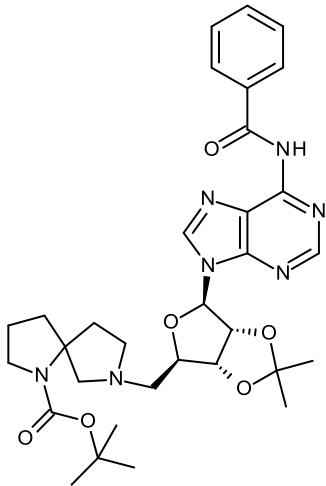
Одержання проміжної сполуки 93

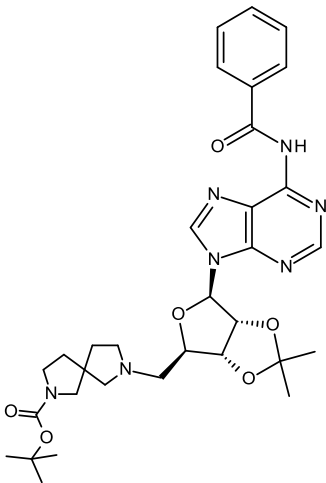
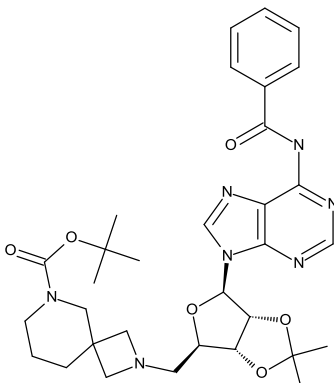
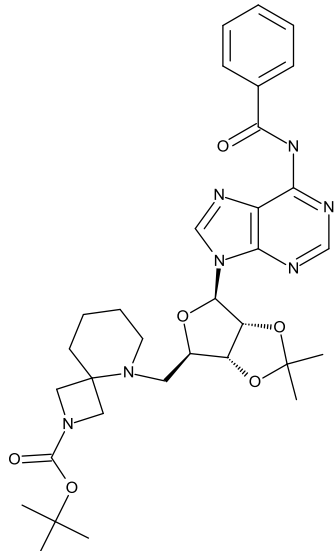


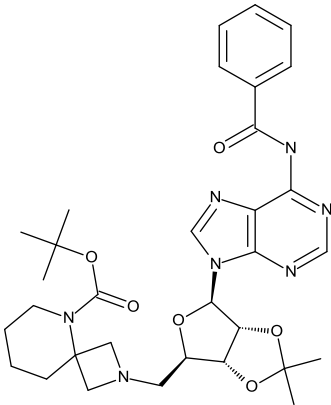
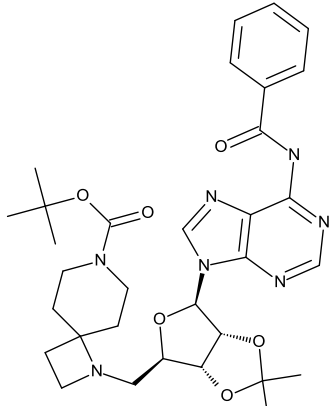
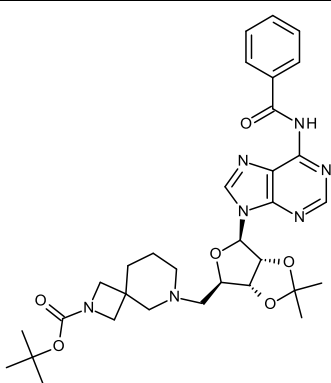
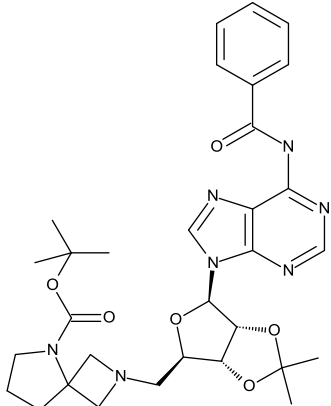
Проміжну сполуку 45 (0,48 г, 0,95 ммоль), трет-бутил-1,8-діазоспіро[4.5]декан-8-карбоксилат (0,3 г, 1,051 ммоль) й ацетат натрію (0,0391 г, 0,477 ммоль) розчиняли в дихлоретані (9 мл) та перемішували протягом 30 хв. Потім додавали триацетоксиборогідрид натрію (0,304 г, 1,433 ммоль) і розчин перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Суміш розбавляли за допомогою DCM (50 мл) і промивали за допомогою Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 M, 50 мл). Органічний шар висушували (MgSO<sub>4</sub>) та фільтрували. Розчинники випарювали до сухого стану з одержанням неочищеної проміжної сполуки 93 (0,824 г, 1 ммоль, вихід 103%). Додаткове очищення не здійснювали.

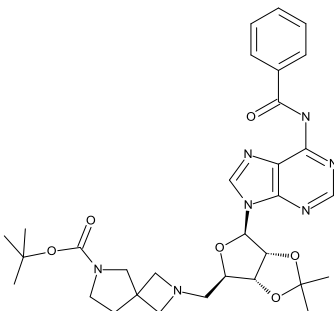
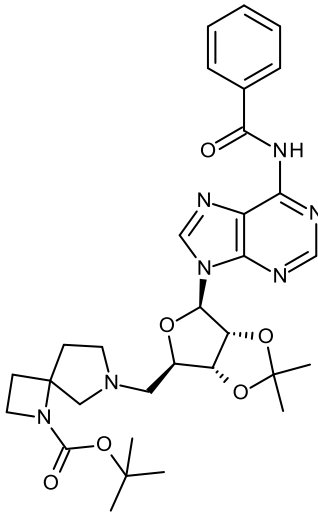
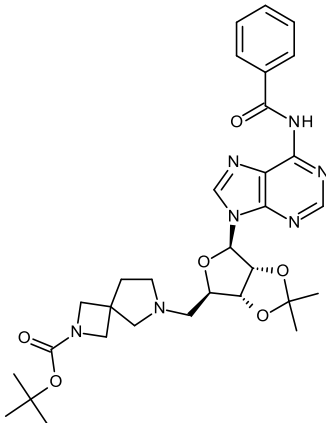
Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного застосованому для одержання проміжної сполуки 93, із застосуванням відповідних вихідних речовин (таблиця 6).

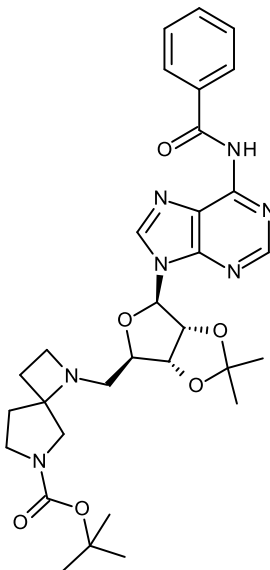
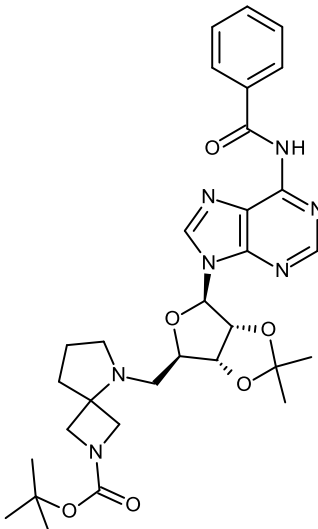
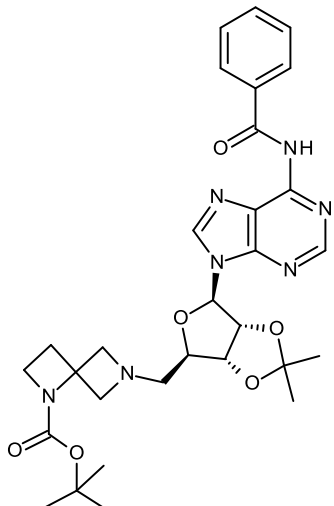
Таблиця 6

Проміжна сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
94		а) Проміжна сполука 45 б) Трет-бутил-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат с) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у DCM
95		а) Проміжна сполука 45 б) Трет-бутил-1,7-діазаспіро[4.4]нонан-7-карбоксилат с) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у DCM
96		а) Проміжна сполука 45 б) Трет-бутил-1,7-діазаспіро[4.4]нонан-1-карбоксилат с) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у дихлоретані

Проміжна сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
97		а) Проміжна сполука 45 б) Трет-бутил-2,7-діазспіро[4.4]нонан-2-карбоксилат с) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ у DCM
98		а) Проміжна сполука 45 б) Оксалат трет-бутил-2,6-діазспіро[3.5]нонан-6-карбоксилату с) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ у дихлоретані
99		а) Проміжна сполука 45 б) Трет-бутил-2,5-діазспіро[3.5]нонан-2-карбоксилат с) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ у дихлоретані

Проміжна сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
100		а) Проміжна сполука 45 б) Трет-бутил-2,5-діазаспіро[3.5]нонан-5-карбоксилат с) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у дихлоретані
101		а) Проміжна сполука 45 б) Трет-бутил-1,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилат с) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у дихлоретані
102		а) Проміжна сполука 45 б) Оксалат трет-бутил-2,6-діазаспіро[3.5]нонан-2-карбоксилату с) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у дихлоретані
103		а) Проміжна сполука 45 б) Трет-бутил-2,5-діазаспіро[3.4]октан-5-карбоксилат с) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у дихлоретані

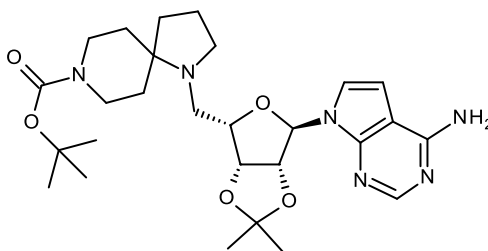
Проміжна сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
104		а) Проміжна сполука 45 б) Трет-бутил-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат с) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ у дихлоретані
105		а) Проміжна сполука 45 б) Трет-бутил-1,6-діазаспіро[3.4]октан-1-карбоксилат с) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ у дихлоретані
106		а) Проміжна сполука 45 б) Трет-бутил-2,6-діазаспіро[3.4]октан-2-карбоксилат с) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ у дихлоретані

Проміжна сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
107		а) Проміжна сполука 45 б) Трет-бутил-1,6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат с) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у дихлоретані
108		а) Проміжна сполука 45 б) Трет-бутил-2,5-діазаспіро[3.4]октан-2-карбоксилат с) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у дихлоретані
109		а) Проміжна сполука 45 б) Трет-бутил-1,6-діазаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат с) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у дихлоретані

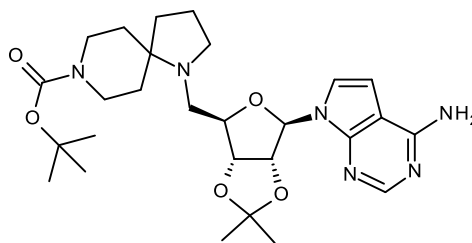
Проміжна сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
110		а) Проміжна сполука 45 б) Трет-бутил-1,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-карбоксилат в) NaBH(OAc) <sub>3</sub> у дихлоретані

## Приклад A17

Одержання проміжної сполуки 113 та проміжної сполуки 114



5 Проміжна сполука 113

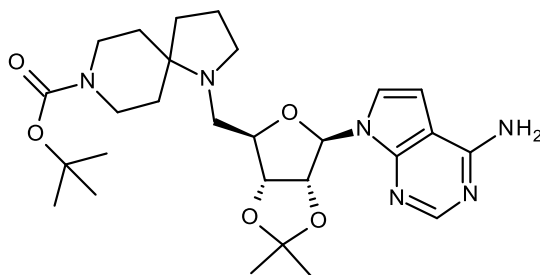


Проміжна сполука 114

10 Розчин неочищеної проміжної сполуки 50 (1,3 г, 2,37 ммоль) у NH<sub>3</sub> (0,34 мл, 2,4 ммоль, 7 М у MeOH) перемішували за 130 °С протягом 4 годин у реакторі для мікрохвильової обробки Biotage. Розчинник видаляли та проводили очищення за допомогою препаративної HPLC (нерухома фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30 x 150 мм, рухома фаза: 0,1% розчин TFA у воді + 5% CH<sub>3</sub>CN, CH<sub>3</sub>CN) з одержанням проміжної сполуки 113 (90 мг, 0,17 ммоль) і проміжної сполуки 114 (300 мг, 0,567 ммоль, вихід 24%).

## 15 Приклад A18

Одержання проміжної сполуки 114



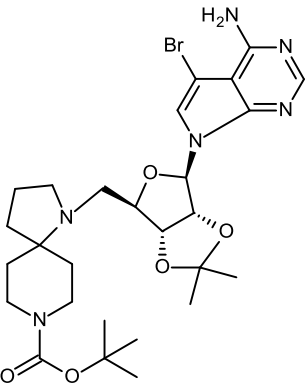
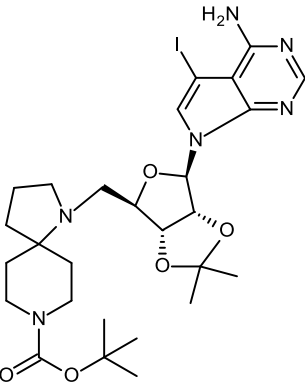
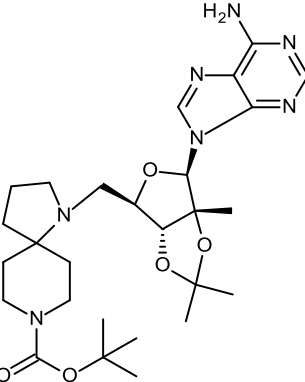
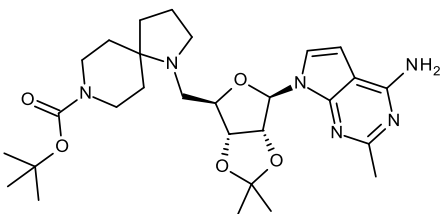
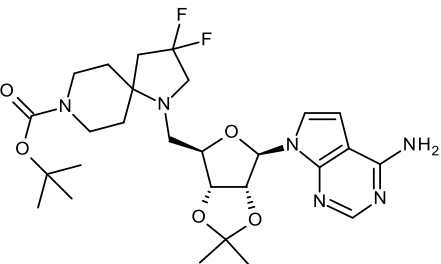
Розчин проміжної сполуки 48 (52,3 г, 62 ммоль) у  $\text{NH}_3$  (500 мл, 3500 ммоль, 7 М у MeOH) перемішували та нагрівали за  $130^\circ\text{C}$  протягом 4 годин в автоклаві з нержавіючої сталі. Розчинники випарювали. Залишок розчиняли у DCM й очищували на колонці з  $\text{SiO}_2$  типу Grace Reveleris SRC, 330 г, Si 40, на системі очищення Armen Spot II Ultimate із застосуванням DCM і MeOH як елюентів у градієнті починаючи з 100% DCM і закінчуючи 5% MeOH і 95% DCM. Фракції, що містять продукт, об'єднували та розчинники випарювали з одержанням неочищеної проміжної сполуки 114. Очищення проводили за допомогою препаративної HPLC (нерухома фаза: Uptisphere C18 ODB - 10 мкм, 200 г, 5 см, рухома фаза: 0,25% розчин  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  у воді,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) з одержанням чистої проміжної сполуки 114 (18,28 г, вихід 55,7%).

Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного застосованому для одержання проміжної сполуки 114, із застосуванням відповідних вихідних речовин (таблиця 7).

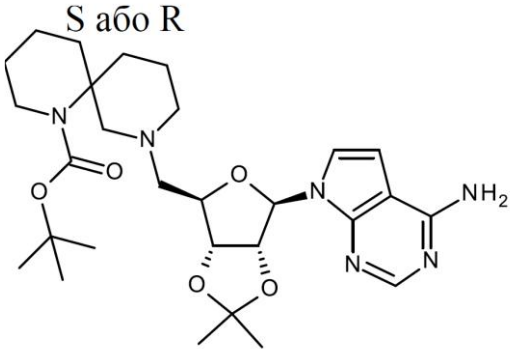
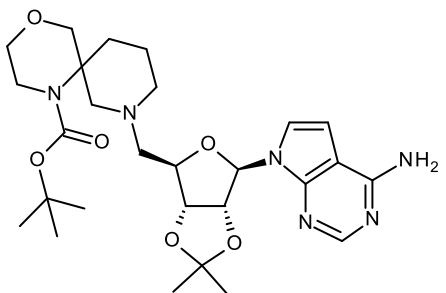
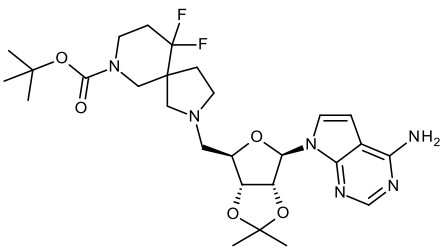
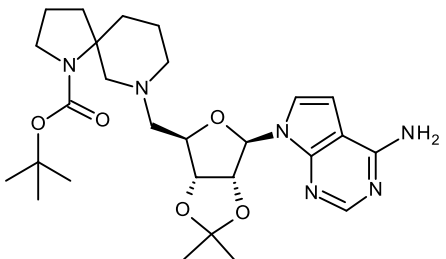
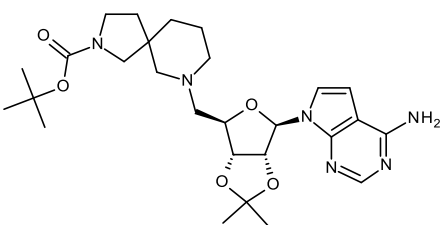
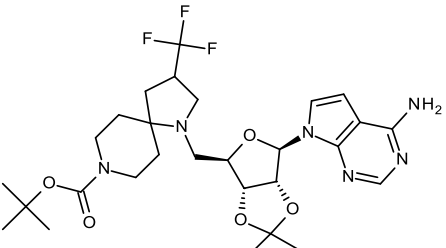
Таблиця 7

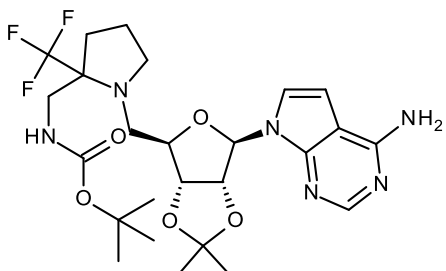
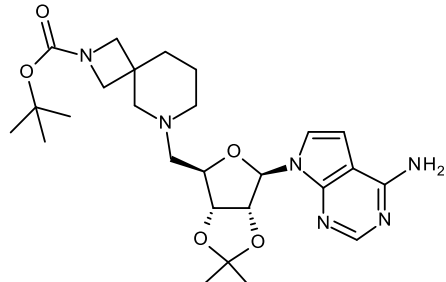
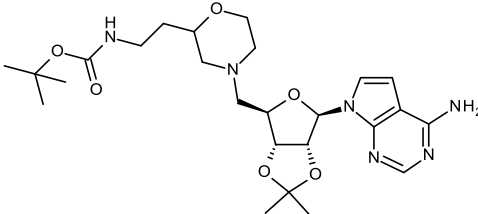
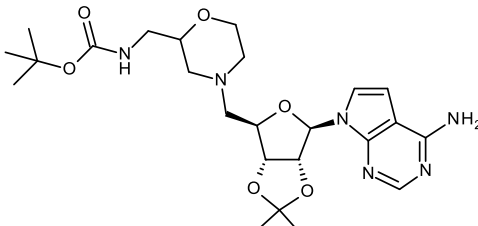
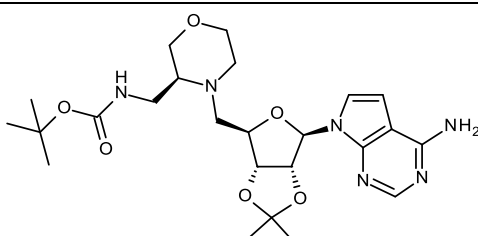
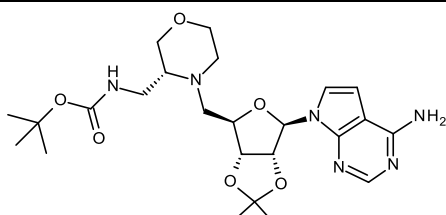
Проміжна сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
115		a) Проміжна сполука 49 b) $\text{NH}_3$ (7 М) у MeOH
115		a) Проміжна сполука 50 b) $\text{NH}_3$ (7 М) у MeOH
117		a) Проміжна сполука 52 b) 28% $\text{NH}_3$ у $\text{H}_2\text{O}$



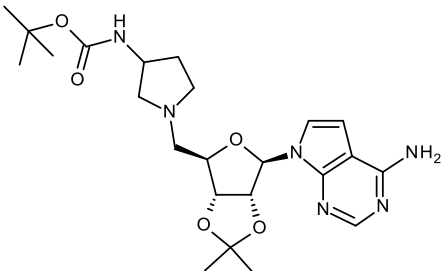
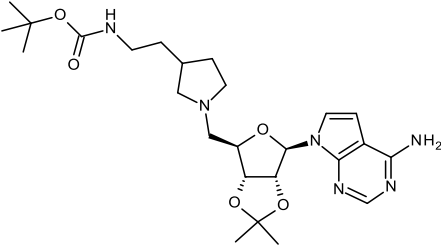
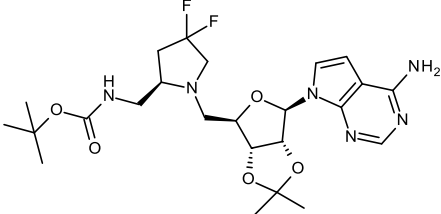
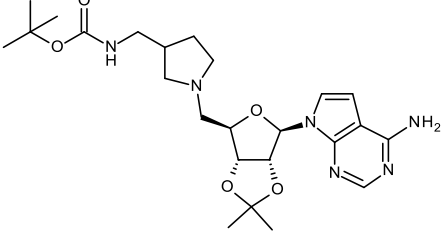
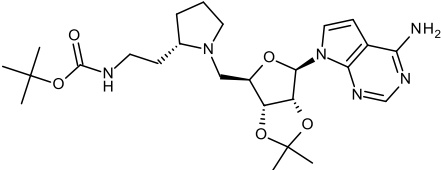
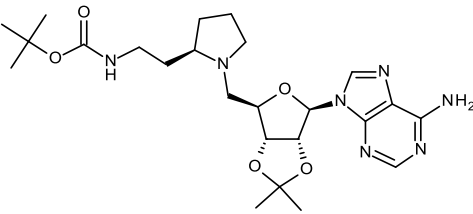
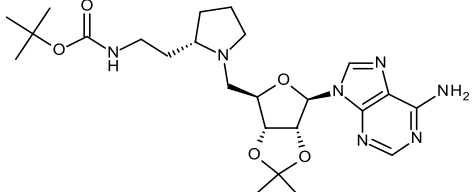
Проміжна сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
118		a) Проміжна сполука 53 b) 28% NH <sub>3</sub> у H <sub>2</sub> O
119		a) Проміжна сполука 54 b) 28% NH <sub>3</sub> у H <sub>2</sub> O
120		a) Проміжна сполука 55 b) NH <sub>4</sub> OH у THF
121		a) Проміжна сполука 57 b) NH <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O у 1,4-діоксані
122		a) Проміжна сполука 59 b) NH <sub>3</sub> у MeOH

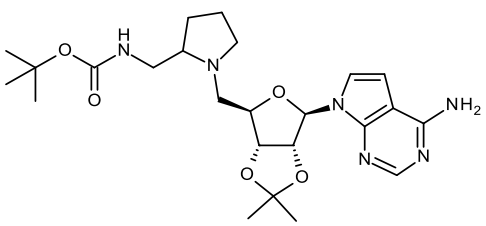
Проміжна сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
123		a) Проміжна сполука 64 b) $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ у 1,4-діоксані
124		a) Проміжна сполука 65 b) $\text{NH}_3$ у MeOH
125		a) Проміжна сполука 66 b) $\text{NH}_4\text{OH}$ у діоксані
126		a) Проміжна сполука 67 b) $\text{NH}_3$ (7 M) у MeOH
127		a) Проміжна сполука 68 b) $\text{NH}_3$ (7 M) у MeOH

Проміжна сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
128	<p>S або R</p> 	a) Проміжна сполука 68 b) NH <sub>3</sub> (7 М) у MeOH
129		a) Проміжна сполука 69 b) NH <sub>3</sub> (7 М) у MeOH
130		a) Проміжна сполука 70 b) NH <sub>4</sub> OH у діоксані
131		a) Проміжна сполука 71 b) NH <sub>3</sub> у MeOH
132		a) Проміжна сполука 72 b) NH <sub>3</sub> у MeOH
133		a) Проміжна сполука 92 b) NH <sub>3</sub> у MeOH

Проміжна сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
134		a) Проміжна сполука 73 b) $\text{NH}_4\text{OH}$ у діоксані
135		a) Проміжна сполука 74 b) $\text{NH}_3$ у $\text{MeOH}$
138		a) Проміжна сполука 76 b) $\text{NH}_3$ у $\text{MeOH}$
139		a) Проміжна сполука 77 b) $\text{NH}_3$ у $\text{MeOH}$
140		a) Проміжна сполука 78 b) $\text{NH}_3$ у $\text{MeOH}$
141		a) Проміжна сполука 79 b) $\text{NH}_3$ у $\text{MeOH}$

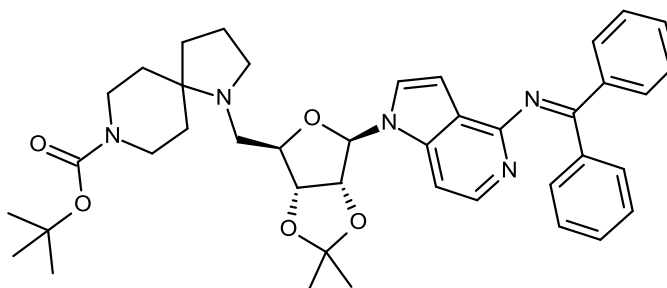
Проміжна сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
142		a) Проміжна сполука 80 b) NH <sub>3</sub> у MeOH
143		a) Проміжна сполука 80 b) NH <sub>3</sub> у MeOH
144		a) Проміжна сполука 81 b) NH <sub>3</sub> у MeOH
145		a) Проміжна сполука 82 b) NH <sub>3</sub> у MeOH
146		a) Проміжна сполука 83 b) NH <sub>3</sub> у MeOH
147		a) Проміжна сполука 84 b) NH <sub>3</sub> у MeOH

Проміжна сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
148		a) Проміжна сполука 85 b) NH <sub>3</sub> у MeOH
149		a) Проміжна сполука 86 b) NH <sub>3</sub> у MeOH
150		a) Проміжна сполука 87 b) NH <sub>3</sub> у MeOH
151		a) Проміжна сполука 88 b) NH <sub>3</sub> у MeOH
152		a) Проміжна сполука 89 b) NH <sub>3</sub> у MeOH
153a		a) Проміжна сполука 90a b) NH <sub>3</sub> у MeOH
153b		c) Проміжна сполука 90b d) NH <sub>3</sub> у MeOH

Проміжна сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
154		a) Проміжна сполука 91 b) NH <sub>3</sub> у MeOH

## Приклад A19

Одержання проміжної сполуки 155

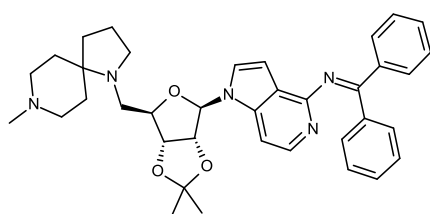


5

Проміжну сполуку 56 (290 мг, 0,53 ммоль), бензофенонімін (144 мг, 0,8 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (48,5 мг, 0,05 ммоль), BINAP (33,0 мг, 0,05 ммоль) і t-BuONa (101,9 мг, 1,06 ммоль) розчиняли в толуолі (20 мл). Суміш перемішували за 110 °С протягом 2 годин в атмосфері N<sub>2</sub>, після чого її фільтрували та розчинник випарювали. Неочищений продукт очищували за допомогою препаративної HPLC (градієнтне елюювання: 0,05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O у CH<sub>3</sub>CN/0,05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O у H<sub>2</sub>O). Об'єднані фракції випарювали з одержанням необхідної проміжної сполуки 155 (160 мг, вихід 40%).

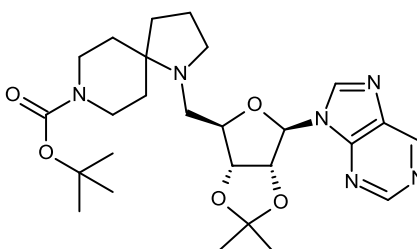
Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного застосованому для одержання проміжної сполуки 155, із застосуванням відповідних вихідних речовин (таблиця 8).

Таблиця 8

Проміжна сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
156		a) Проміжна сполука 63 b) Бензофенонімін

## Приклад A20

Одержання проміжної сполуки 157

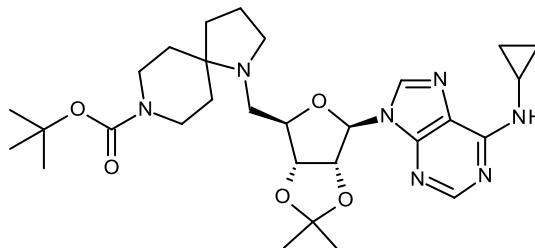


20

MeOH (50 мл) обережно додавали до 10% Pd/C (87,7 мг) в атмосфері азоту. У розчин додавали 4% розчин тіофену в DIPE (0,5 мл) і KOAc (222 мг, 2,26 ммоль). Потім додавали проміжну сполуку 49 (620 мг, 1,13 ммоль), а потім реакційну суміш гідрогенізували за кімнатної температури за 1 атм. газоподібного водню до абсорбування 1 еквівалента водню. Каталізатор відфільтровували через подушку з дикаліту та залишок промивали за допомогою MeOH. Фільтрат розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл), після чого додавали NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Органічний шар екстрагували та промивали водою (50 мл), висушували над MgSO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом з одержанням проміжної сполуки 157 (480 мг, 0,6 ммоль, вихід 56%)

Приклад A21

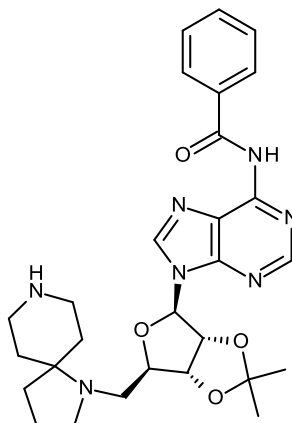
Одержання проміжної сполуки 158



У розчин проміжної сполуки 49 (100 мг, 0,13 ммоль) в EtOH (5 мл) додавали циклопропіламін (87,1 мкл, 1,26 ммоль). Потім флакон герметизували та нагрівали протягом 30 хвилин у мікрохвильовій печі за 150 °C. Реакційну суміш концентрували під вакуумом з одержанням неочищеної проміжної сполуки 158 (67 мг). Додаткове очищення не здійснювали.

Приклад A22

Одержання проміжної сполуки 159

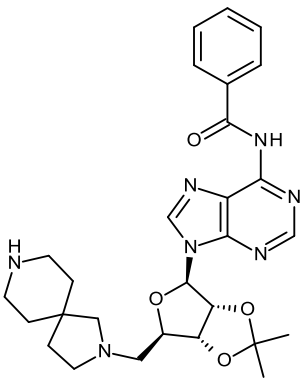
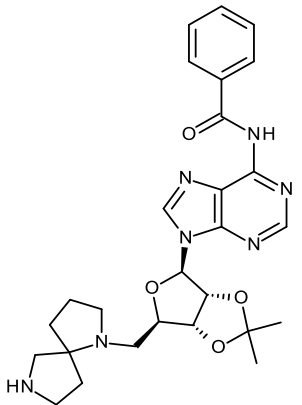
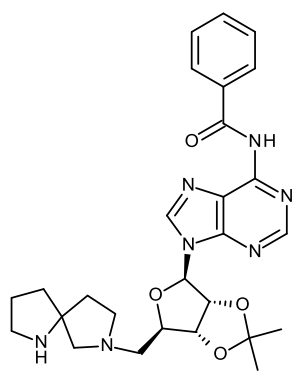
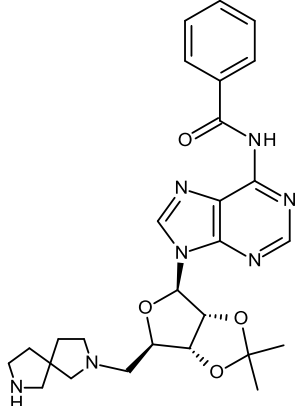


Проміжну сполуку 93 (824 мг, 0,99 ммоль) розчиняли в DCM (10 мл) й охолоджували до 0°C. Суспензію обробляли по краплях трифтороцтовою кислотою (5,8 мл). Суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Суміш випарювали до сухого стану з одержанням неочищеної проміжної сполуки 159 (640 мг, вихід 100%), яку використовували як таку без додаткового очищення.

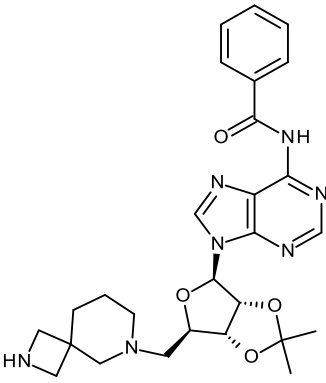
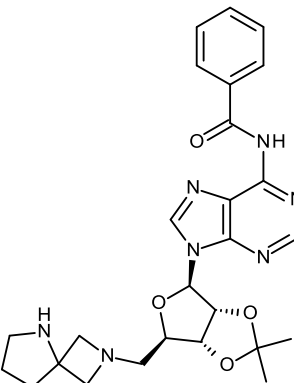
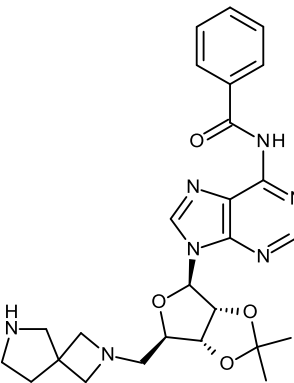
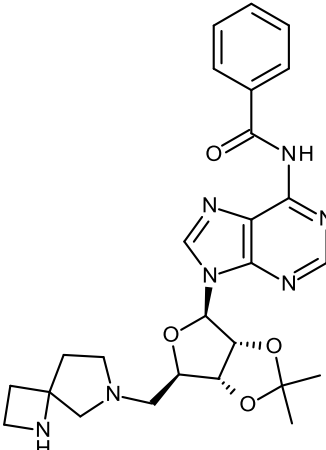
Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного застосованому для одержання проміжної сполуки 159, із застосуванням відповідних вихідних речовин (таблиця 9).

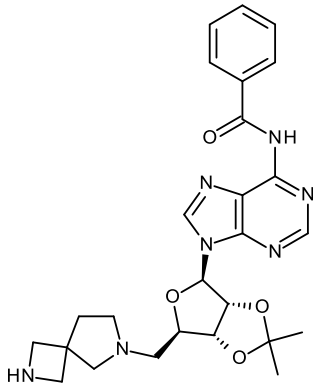
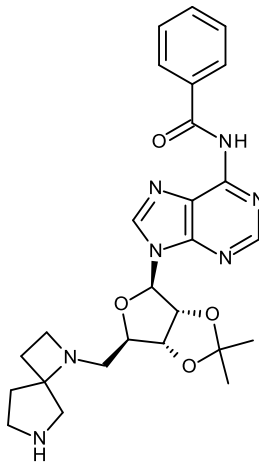
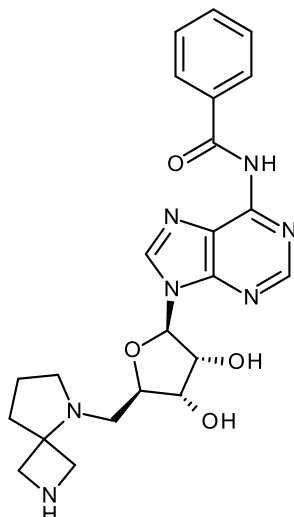


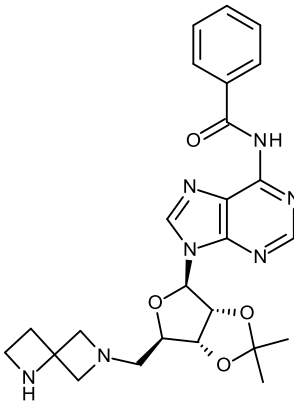
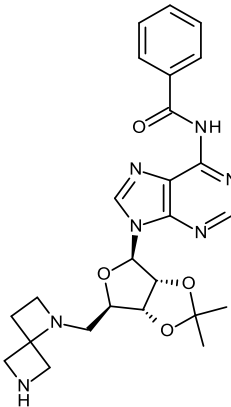
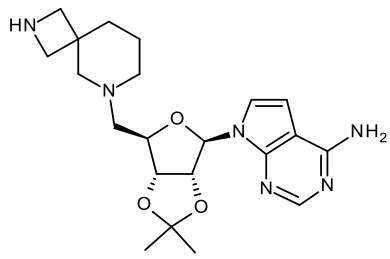
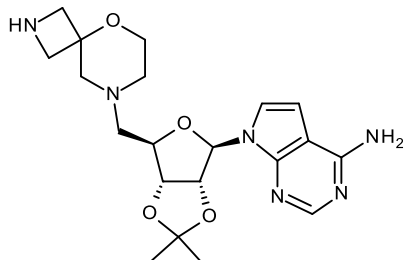
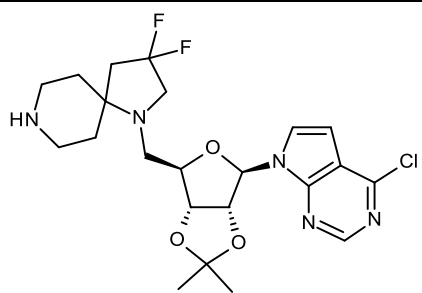
Таблиця 9

Проміжна сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
160		a) Проміжна сполука 94 b) TFA у DCM
161		a) Проміжна сполука 95 b) TFA у DCM
162		a) Проміжна сполука 96 b) TFA у DCM
163		a) Проміжна сполука 97 b) TFA у DCM

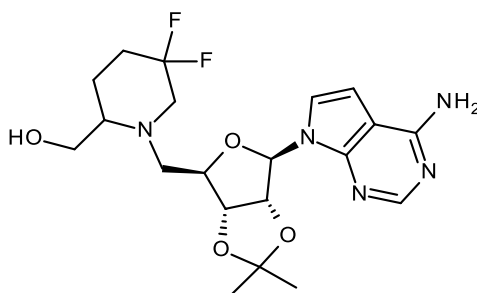
Проміжна сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
164		a) Проміжна сполука 98 b) TFA у DCM
165		a) Проміжна сполука 99 b) TFA у DCM
166		a) Проміжна сполука 100 b) TFA у DCM
167		a) Проміжна сполука 101 b) TFA у DCM

Проміжна сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
168		a) Проміжна сполука 102 b) TFA у DCM
169		a) Проміжна сполука 103 b) TFA у DCM
170		a) Проміжна сполука 104 b) TFA у DCM
171		a) Проміжна сполука 105 b) TFA у DCM

Проміжна сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
172		а) Проміжна сполука 106 б) TFA у DCM
173		а) Проміжна сполука 107 б) TFA у DCM
174		а) Проміжна сполука 108 б) TFA у DCM/H <sub>2</sub> O

Проміжна сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
175		a) Проміжна сполука 109 b) TFA у DCM
176		a) Проміжна сполука 110 b) TFA у DCM
177		a) Проміжна сполука 135 b) TFA у DCM
178		a) Проміжна сполука 124 b) TFA у DCM
179		a) Проміжна сполука 59 b) TFA у DCM

Приклад A23  
Одержання проміжної сполуки 180



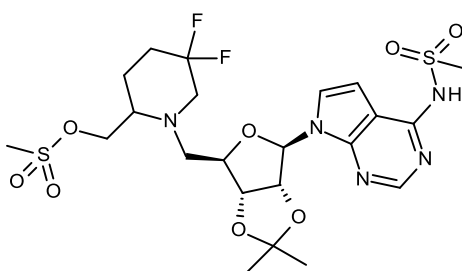
Алюмогідрид літію (0,765 мл, 0,765 ммоль, 1 М у THF) по краплях додавали у перемішаний розчин проміжної сполуки 143 (104 мг, 0,19 ммоль) в THF (4 мл, безводний) за 0 °C і в атмосфері азоту. Після додавання реакційну суміш перемішували за 0 °C протягом 10 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C і гасили водою. Додавали MeOH й одержану в результаті суспензію фільтрували. Залишок промивали за допомогою MeOH. Об'єднані розчинники з фільтрату випарювали. Очищення проводили за допомогою препаративної HPLC (нерухома фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30 x 150 мм, рухома фаза: 0,25% розчин NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> у воді та CH<sub>3</sub>CN) з одержанням проміжної сполуки 180 (48 мг, вихід 57%).

Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного застосованому для одержання проміжної сполуки 180, із застосуванням відповідних вихідних речовин (таблиця 10).

Таблиця 10

Проміжна сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
180		а) Проміжна сполука 142 б) 1 М алюмогідрид літію в THF

## Одержання проміжної сполуки 181

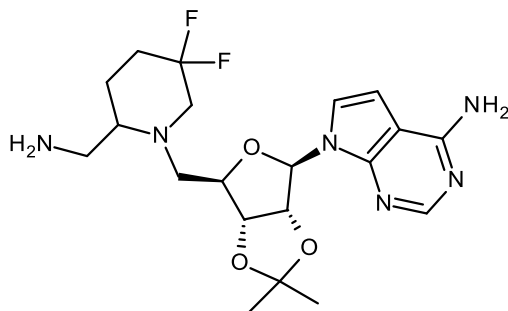


20

Метансульфонілхлорид (0,078 мл, 1,0 ммоль) по краплях додавали в перемішаний розчин проміжної сполуки 180 (173 мг, 0,39 ммоль) та Et<sub>3</sub>N (0,14 мл, 1,0 ммоль) у DCM (5 мл) за 0 °C. Після додавання реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C, а потім додавали додаткову кількість Et<sub>3</sub>N (0,28 мл, 2,0 ммоль) з наступним додаванням метансульфонілхлориду (0,16 мл, 2,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 0 °C протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли за допомогою 5 мл DCM, а потім гасили за допомогою 3 мл води. Органічний шар відділяли, висушували за допомогою MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та розчинники з фільтрату випарювали з одержанням неочищеної проміжної сполуки 181 (346 мг, вихід 63,6%), яку безпосередньо застосовували як таку на наступній стадії реакції.

30

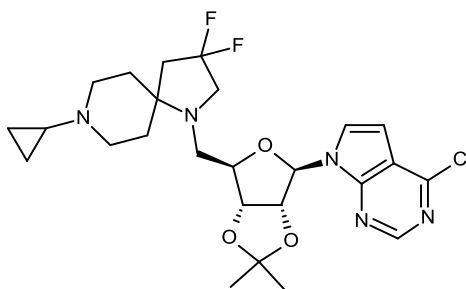
## Одержання проміжної сполуки 182



Проміжну сполуку 181 (346 мг, 0,215 ммоль) розчиняли в  $\text{NH}_3$  (5 мл, 35 ммоль, 7 М у MeOH) в ємності для мікрохвильової обробки, а потім перемішували та нагрівали за 100 °C із застосуванням мікрохвильового випромінювання протягом 2 годин. Розчинники випарювали та залишок очищували за допомогою препаративної HPLC (нерухома фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30 x 150 мм, рухома фаза: 0,25% розчин  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  у воді, MeOH) з одержанням проміжної сполуки 182 (39,6 мг, вихід 30%).

Приклад A24

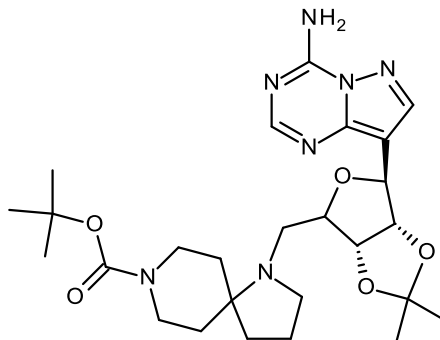
Одержання проміжної сполуки 186



У розчин проміжної сполуки 179 у MeOH (4 мл) додавали (1-етоксициклопропокси)триметилсилан (227 мг, 1,3 ммоль) і AcOH (0,025 мл, 0,4 ммоль) за кімнатної температури. Потім у реакційну суміш додавали  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (95,4 мг, 1,5 ммоль). Одержану в результаті суміш перемішували за 60 °C протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляли за допомогою MeOH (20 мл) та фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували до сухого стану, після чого залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на діоксиді кремнію (градієнт: DCM/MeOH від 100:0 до 95:5). Необхідні фракції збирали та концентрували до сухого стану з одержанням проміжної сполуки 186 (50 мг, вихід 44%).

Приклад A25

Одержання проміжної сполуки 187

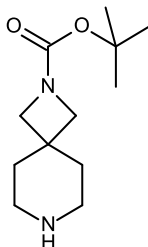


Розчин проміжної сполуки 58 (328 мг, 0,53 ммоль) та 7 М  $\text{NH}_3$  у MeOH (3,78 мл, 26,462 ммоль) перемішували в EtOH за 110 °C протягом 13 годин, після чого реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш випарювали за

зниженого тиску та залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (DCM/MeOH від 100/0 до 96/4, збір за 275 нм) з одержанням проміжної сполуки 187 (200 мг, вихід 71%).

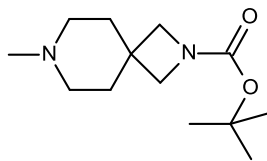
Приклад A26

5 Одержання проміжної сполуки 188



10 Додавали 10% Pd/C (0,67 г, 0,63 ммоль) до розчину трет-бутил-7-бензил-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-карбоксилату (2 г, 6,26 ммоль) у MeOH (50 мл) в атмосфері азоту за 0°C. Реакційну суміш гідрогенізували за кімнатної температури за 1 атм. газоподібного водню протягом 4 днів. Додавали додаткову кількість 10% Pd/C (0,67 г, 0,63 ммоль) і суміш перемішували протягом ночі. Неочищену речовину фільтрували через целіт і концентрували in vacuo з одержанням неочищеної проміжної сполуки 188 (1,25 г, вихід 87%). Додаткове  
15 очищення не здійснювали.

Одержання проміжної сполуки 189



20 Проміжну сполуку 188 (250 мг, 1,1 ммоль) і 37 ваг. % розчин формальдегіду в H<sub>2</sub>O (0,09 мл, 1,21 ммоль) розчиняли в THF (5 мл) і суміш перемішували 30 хв. Потім додавали триацетоксиборогідрид натрію (351,2 мг, 1,66 ммоль) і розчин перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Суміш розбавляли за допомогою DCM (50 мл) і промивали за допомогою насиченого 1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 мл). Органічний шар висушували над MgSO<sub>4</sub> і  
25 фільтрували. Розчинники випарювали до сухого стану з одержанням неочищеної проміжної сполуки 189 (0,245 г, вихід 90%), яку використовували як таку без додаткового очищення.

Одержання проміжної сполуки 190



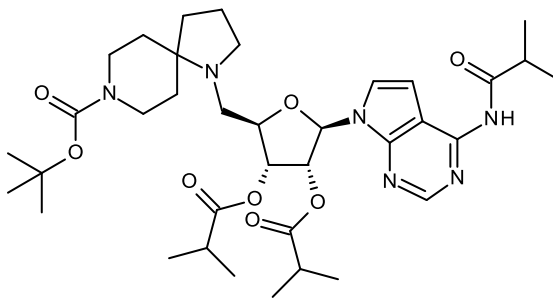
30

Проміжну сполуку 189 розчиняли в DCM (15 мл) й охолоджували до 0°C. Суспензію обробляли по краплях за допомогою TFA (3,1 мл). Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин. Розчинники випарювали до сухого стану та продукт розтирали в порошок з етером із одержанням неочищеної проміжної сполуки 190 (0,273 г, вихід 100%), яку  
35 використовували як таку без додаткового очищення.

Приклад A27

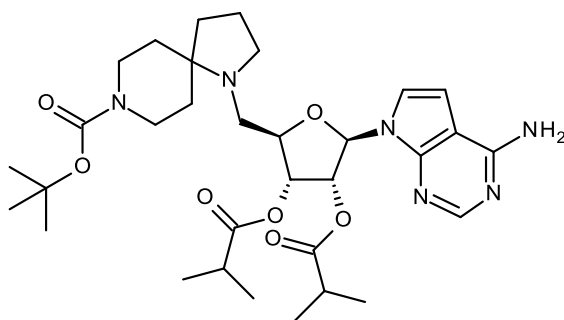
Одержання проміжної сполуки 324





Ізомасляний ангідрид (6,82 мл, 40,9 ммоль) додавали у перемішаний розчин проміжної сполуки 210 (2 г, 4,1 ммоль) у піридині (80 мл) за кімнатної температури. Після додавання реакційну суміш перемішували за 50 °С протягом 18 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і потім розбавляли етилацетатом. Дану суміш промивали три рази водою й органічний шар висушували за допомогою  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та розчинники з фільтрату випарювали. Залишок випарювали спільно з толуолом із одержанням неочищеної проміжної сполуки 324 (4,11 г, вихід 127%).

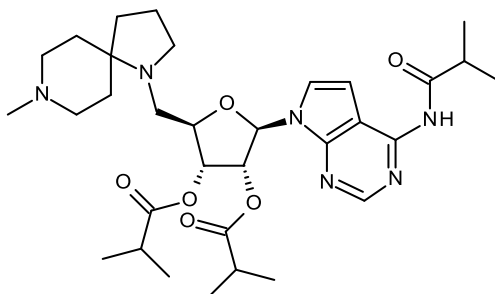
Одержання проміжної сполуки 325



Розчин проміжної сполуки 324 (2,05 г, 2,6 ммоль) у  $\text{MeOH}$  (20 мл) перемішували та нагрівали за 130 °С із застосуванням мікрохвильового випромінювання протягом 6 годин. Розчинники випарювали, після чого проводили очищення за допомогою препаративної HPLC (нерухома фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50 x 150 мм, рухома фаза: 0,5% розчин  $\text{NH}_4\text{Ac}$  у воді + 10%  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ). Органічні розчинники випарювали. Продукт екстрагували з водного шару, який залишився, три рази за допомогою DCM. Об'єднаний органічний шар промивали водою, промивали сольовим розчином, висушували за допомогою  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та розчинники з фільтрату випарювали з одержанням проміжної сполуки 325 (0,89 г, вихід 27,0%).

Приклад A28

Одержання проміжної сполуки 327

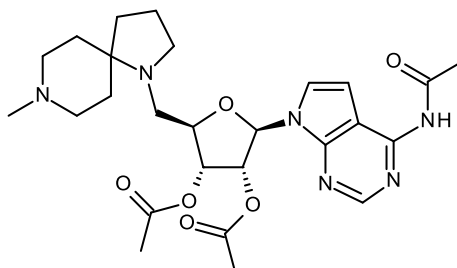


Ізомасляний ангідрид (66,3 мл, 398 ммоль) додавали у перемішаний розчин сполуки 168 (18 г, 39,8 ммоль) у піридині (500 мл) за кімнатної температури. Після додавання реакційну суміш перемішували за 50 °С протягом 6 годин. Розчинники випарювали. Залишок випарювали спільно з толуолом. Рідину, що залишилась, розбавляли етилацетатом. Одержану в результаті суспензію фільтрували через дикаліт. Подушку з дикаліту промивали двічі етилацетатом.

Об'єднані фільтрати промивали три рази водою, один раз сольовим розчином, висушували за допомогою  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та розчинники з фільтрату випарювали. Залишок очищували на колонці з  $\text{SiO}_2$  типу Grace Reveleris SRC, 80 г, Si 40, на системі очищення Grace Reveleris X2 із застосуванням дихлорметану та MeOH як елюентів у градієнті, починаючи з 100% DCM до 25% MeOH і 75% DCM. Фракції, що містять продукт, об'єднували та розчинники випарювали з одержанням 10,5 г неочищеної проміжної сполуки 327. Об'єднані водні шари знову екстрагували три рази за допомогою DCM з деякою кількістю MeOH. Об'єднаний органічний шар висушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та розчинники з фільтрату випарювали з одержанням 6,62 г неочищеної проміжної сполуки 327. Водний шар випарювали з одержанням 12,3 г неочищеної проміжної сполуки 327. Три неочищені фракції об'єднували та очищували на колонці з  $\text{SiO}_2$  типу Grace Reveleris SRC, 120 г, Si 40, на системі очищення Grace Reveleris X2 з пристроєм для завантаження твердого зразку із застосуванням DCM і MeOH як елюентів у градієнті, починаючи з 100% DCM до 25% MeOH і 75% DCM. Фракції, що містять продукт, об'єднували та розчинники випарювали з одержанням 18,1 г чистої проміжної сполуки 327 (вихід 72,7%).

Приклад A29

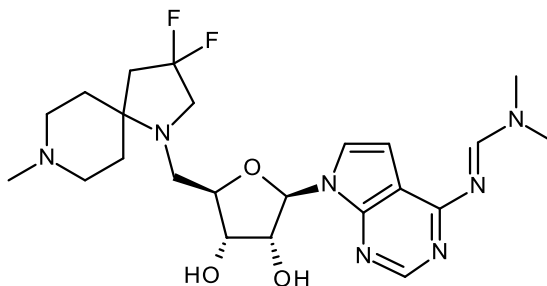
Одержання проміжної сполуки 329



Додавали  $\text{As}_2\text{O}$  (54,8 мл, 579 ммоль) у перемішаний розчин сполуки 168 (26,2 г, 57,9 ммоль) у піридині (700 мл) за кімнатної температури. Після додавання реакційну суміш перемішували за 50 °C протягом 18 годин. Розчинники випарювали. Залишок випарювали спільно з толуолом й очищували на колонці з  $\text{SiO}_2$  типу Grace Reveleris SRC, 330 г, Si 40, яку нейтралізували шляхом промивання за допомогою 2% розчину  $\text{Et}_3\text{N}$  у DCM для 5 об'ємів колонки, а потім за допомогою DCM для 5 об'ємів колонки на системі очищення Grace Reveleris X2 із використанням DCM і MeOH як елюентів у градієнті, починаючи з 100% DCM до 100% MeOH. Фракції, що містять продукт, об'єднували і розчинники випарювали. Залишок повторно очищували на колонці з  $\text{SiO}_2$  типу Grace Reveleris SRC, 330 г, Si 40, яку нейтралізували шляхом промивання за допомогою 2% розчину  $\text{Et}_3\text{N}$  в DCM для 5 об'ємів колонки, а потім за допомогою DCM для 5 об'ємів колонки на системі очищення Grace Reveleris X2 із використанням DCM і MeOH як елюентів у градієнті, починаючи з 100% DCM до 100% MeOH. Фракції, що містять продукт, об'єднували та розчинники випарювали з одержанням проміжної сполуки 329 (29,5 г, вихід 93,5%).

Приклад A30

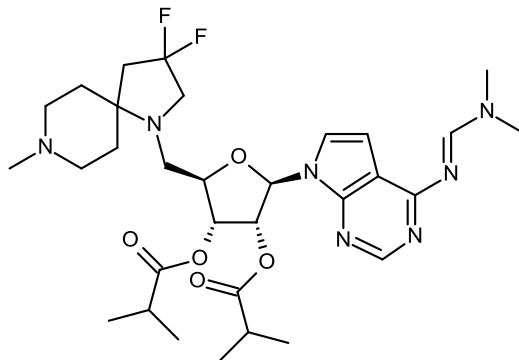
Одержання проміжної сполуки 332



Суспензію сполуки 181 (1,14 г, 2,3 ммоль) в диметилацеталі N,N-диметилформаміду (3,8 мл) і DCM (200 мл) і DMF (50 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 18 годин. Реакційну суміш перемішували та нагрівали за 50 °C із забезпеченням випарювання DCM із реакційної суміші в потоці газоподібного азоту. Розчин, що залишився, в DMF перемішували та нагрівали за 50 °C протягом 3 годин і потім за кімнатної температури протягом 18 годин.

Розчинники випарювали. Залишок випарювали спільно з толуолом із одержанням проміжної сполуки 332 (1,83 г).

Одержання проміжної сполуки 333



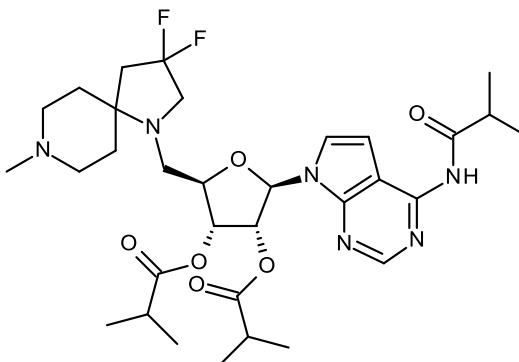
5

Ізомасляний ангідрид (1,07 мл, 6,45 ммоль) додавали у перемішаний розчин проміжної сполуки 332 (1,83 г, 2,15 ммоль) і піридині (50 мл) за кімнатної температури. Після додавання реакційну суміш перемішували за 65 °С протягом 3 днів. Розчинники випарювали. Залишок випарювали спільно з толуолом. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали двічі насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , промивали водою, висушували за допомогою  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та розчинники з фільтрату випарювали з одержанням проміжної сполуки 333 (1,10 г)

Приклад А31

Одержання проміжної сполуки 335

15

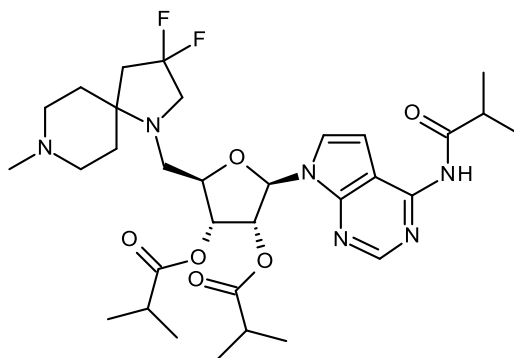


Ізомасляний ангідрид (2,4 мл, 14,4 ммоль) додавали у перемішаний розчин сполуки 181 (0,68 г, 1,44 ммоль) у піридині (30 мл) за кімнатної температури. Після додавання реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 18 годин. Розчинники випарювали. Залишок випарювали спільно з толуолом. Залишок розчиняли в DCM та промивали двічі водою, один раз сольовим розчином, висушували за допомогою  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та розчинники з фільтрату випарювали з одержанням проміжної сполуки 335 (0,71 г).

Приклад А32

Одержання проміжної сполуки 335

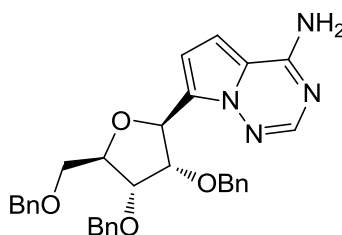
25



Ізомасляний ангідрид (86,4 мл, 518,7 ммоль) додавали у перемішаний розчин сполуки 181 (29,7 г, 51,9 ммоль) у піридині (1 л) за кімнатної температури. Після додавання реакційну суміш перемішували за 50 °С протягом 18 годин. Розчинники випарювали. Залишок випарювали спільно з толуолом. Залишок розчиняли у DCM й очищували на колонці з SiO<sub>2</sub> типу Grace Reveleris SRC, 330 г, Si 40, на системі очищення Armen Spot II Ultimate із застосуванням DCM і MeOH як елюентів у градієнті починаючи з 100% DCM і закінчуючи 40% MeOH і 60% DCM. Фракції, що містять продукт, об'єднували та розчинники випарювали з одержанням неочищеної проміжної сполуки 335 (18,1 г, вихід 40,2%).

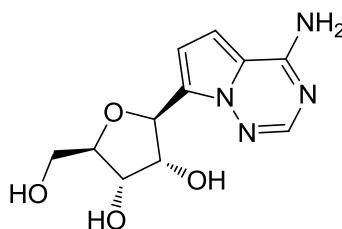
Приклад A33

Одержання проміжної сполуки 340



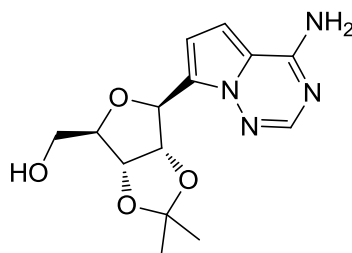
Суміш проміжної сполуки 19 (10,5 г, 18,5 ммоль) у THF (50 мл), iPrOH (50 мл) і NH<sub>4</sub>OH (100 мл) поміщали в автоклав. Суміш перемішували за 70 °С протягом 72 год. Реакційну суміш концентрували до сухого стану. Неочищену речовину очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (0%-70% PE: EtOAc) з одержанням проміжної сполуки 340 (4,30 г, 8,0 ммоль, вихід 43,3%) у вигляді жовтого масла.

Одержання проміжної сполуки 341



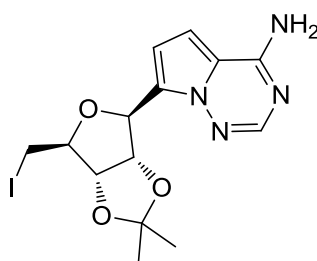
У розчин проміжної сполуки 340 (2,00 г, 3,7 ммоль) в оцтовій кислоті (100 мл) додавали Pd/C (2,0 г, 18,9 ммоль). Суспензію перемішували в атмосфері H<sub>2</sub> (15 фунтів/кв. дюйм) за 20 °С протягом 15 год. Реакційну суміш фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищену речовину додавали в HCl/MeOH (10 мл) та концентрували до сухого стану. Проміжну сполуку 341 (900 мг, 2,53 ммоль, вихід 67,7%) одержували у вигляді жовтої твердої речовини.

Одержання проміжної сполуки 342



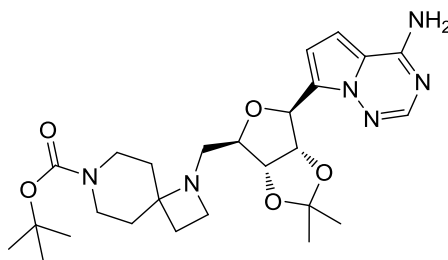
У розчин проміжної сполуки 341 (900 мг, 2,97 ммоль) у DMF (10 мл) та ацетоні (10 мл) додавали 2,2-диметоксипропан (3,1 г, 29,7 ммоль) і TsOH.H<sub>2</sub>O (622 мг, 3,27 ммоль). Суміш перемішували за 60 °С протягом 15 год. В суміш додавали NaHCO<sub>3</sub> і суміш екстрагували за допомогою EtOAc (три рази по 50 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином та висушували над MgSO<sub>4</sub>. Неочищену речовину очищували за допомогою колонки (DCM:MeOH 20:1) з одержанням проміжної сполуки 342 (400 мг, 1,18 ммоль, вихід 39,7%).

Одержання проміжної сполуки 343



У розчин проміжної сполуки 342 (1,40 г, 4,57 ммоль) у THF (30 мл) додавали імідазол (622 мг, 9,14 ммоль), I<sub>2</sub> (1,51 г, 5,94 ммоль) і PPh<sub>3</sub> (1,56 г, 5,94 ммоль). Суміш перемішували за 40 °С протягом 15 год. Додавали 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над MgSO<sub>4</sub> та концентрували з одержанням неочищеної речовини, яку очищували за допомогою колонкової хроматографії (DCM: EtOH 20:1) з одержанням проміжної сполуки 343 (800 мг, 1,92 ммоль, вихід 42,0%).

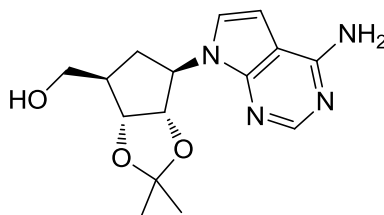
Одержання проміжної сполуки 344



У розчин проміжної сполуки 343 (100 мг, 240,2 мкмоль, 1 екв.) у CH<sub>3</sub>CN (5 мл) додавали трет-бутил-1,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилат (109 мг, 480,5 мкмоль, 2 екв.) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (199 мг, 1,44 ммоль, 6 екв.). Суміш перемішували за 70 °С протягом 15 год. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc й органічний шар концентрували до сухого стану. Неочищену речовину очищували за допомогою TLC (EtOAc) з одержанням проміжної сполуки 344 (40 мг, 54,4 мкмоль, вихід 22,6%).

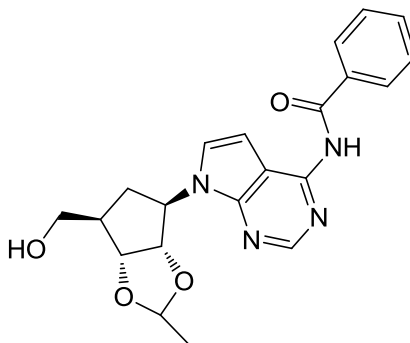
Приклад А34

Одержання проміжної сполуки 345



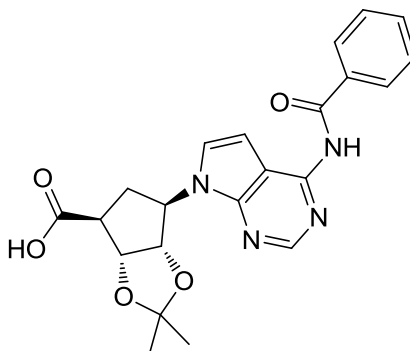
У суміш проміжної сполуки 14 (500 мг, 1,54 ммоль, 1 екв.) у THF (1,0 мл) і пропан-2-олу (3,0 мл) однією порцією додавали  $\text{NH}_4\text{OH}$  (4,55 г, 129,8 ммоль, 84,3 екв.) за 25 °С. Суміш перемішували за 85 °С протягом 5 днів у герметизованій пробірці. Суміш концентрували під вакуумом. Залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (ISCO®; 12 г колонка для флеш-хроматографії на діоксиді кремнію SepaFlash®, елюент 0-100% етилацетат/DCM, 0~5% 7 н.  $\text{NH}_3$  в градієнті MeOH/DCM за 30 мл/хв.). Проміжну сполуку 345 (490 мг, 1,53 ммоль, вихід 99,3%) одержували у вигляді білої твердої речовини.

Одержання проміжної сполуки 346



У суміш проміжної сполуки 345 (490 мг, 1,61 ммоль, 1 екв.) у піридині (10 мл) однією порцією додавали  $\text{TMSCl}$  (875 мг, 8,0 ммоль, 5 екв.) за 25 °С. Суміш перемішували за 25 °С протягом 30 хв. Потім додавали бензоїлхлорид (294 мг, 2,1 ммоль, 1,3 екв.) за 25 °С протягом 4 год. Суміш охолоджували до 0 °С та розбавляли водою (0,33 мл) і через 10 хв. додавали  $\text{NH}_4\text{OH}$  (2,97 г, 84,85 ммоль, 52,7 екв.). Забезпечували нагрівання суміші до 25 °С протягом 30 хв. Суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (ISCO®; 12 г колонка для флеш-хроматографії на діоксиді кремнію SepaFlash®, елюент в градієнті 0-50% етилацетат/DCM за 30 мл/хв.). Проміжну сполуку 346 (520 мг, 1,23 ммоль, вихід 76,7%) одержували у вигляді білої твердої речовини.

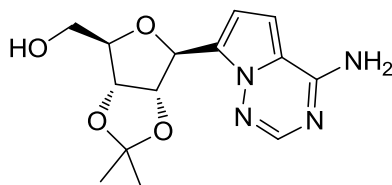
Одержання проміжної сполуки 347



У суміш проміжної сполуки 346 (400 мг, 979 мкмоль, 1 екв.) у  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (1:1) (2,0 мл) однією порцією додавали TEMPO (30,8 мг, 196 мкмоль, 0,2 екв.) і [ацетокси(феніл)йоданіл]ацетат (694 мг, 2,15 ммоль, 2,2 екв.) за 25 °С. Суміш перемішували за 25 °С протягом 4 год. Суміш промивали за допомогою  $i\text{Pr}_2\text{O}$  (5 мл). Неочищений продукт застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. Проміжну сполуку 347 (420 мг, неочищена речовина) одержували у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

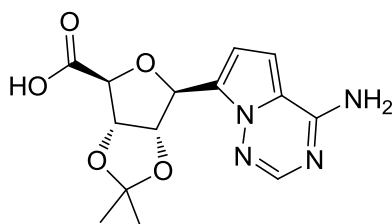
Приклад А35

Одержання проміжної сполуки 348



Розчин проміжної сполуки 21 (500 мг, 1,48 ммоль, 1 екв.) у THF (4,0 мл) і iPrOH (4,0 мл) поміщали в герметизовану пробірку. У суміш додавали NH<sub>4</sub>OH (7,28 г, 51,9 ммоль, 35 екв.) й одержану в результаті суспензію нагрівали за 80 °С протягом 2,5 дня. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (ISCO®; 12 г колонка для флеш-хроматографії на діоксиді кремнію SepaFlash®, елюент у градієнті 0~3% MeOH/DCM за 18 мл/хв.) з одержанням проміжної сполуки 348 (442 мг, 1,37 ммоль, вихід 92,6%) у вигляді білої пінистої твердої речовини.

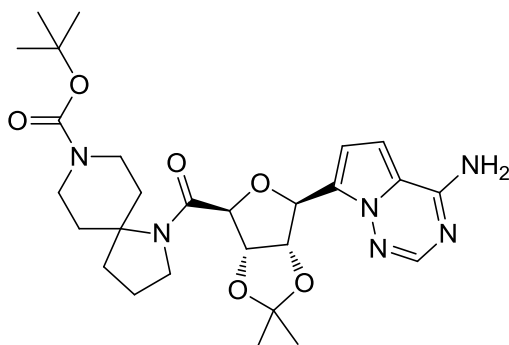
Одержання проміжної сполуки 349



У розчин проміжної сполуки 348 (227 мг, 741 мкмоль, 1 екв.) у CH<sub>3</sub>CN (800 мкл) і води (800 мкл) додавали TEMPO (25 мг, 159 мкмоль, 0,21 екв.) з наступним додаванням [ацетокси(феніл)йоданіл]ацетату (478 мг, 1,48 ммоль, 2 екв.) за 25 °С. Суміш перемішували за 25 °С протягом 16 годин. У реакційну суміш додавали MTBE (3 мл) та її перемішували протягом 16 годин. Одержану в результаті суспензію фільтрували та тверду речовину збирали та розтирали в порошок з MTBE, висушували під високим вакуумом із одержанням необхідної проміжної сполуки 349 (138 мг, 383 мкмоль, вихід 51,7%) у вигляді білої твердої речовини, яку використовували як таку на наступній стадії реакції без додаткового очищення.

Приклад A36

Одержання проміжної сполуки 350

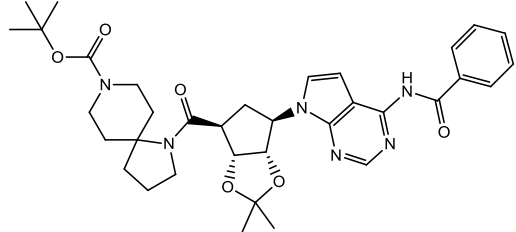
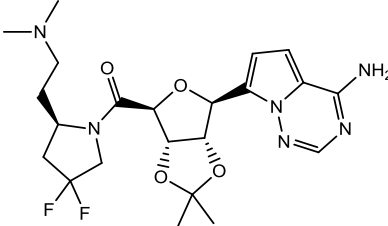


У розчин проміжної сполуки 349 (120 мг, 375 мкмоль, 1 екв.), трет-бутил-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату, (110 мг, 458 мкмоль, 1,22 екв.) і DIPEA (150 мг, 1,16 ммоль, 3,1 екв.) у DMF (5 мл) додавали HBTU (175 мг, 462 мкмоль, 1,23 екв.) за 20 °С. Суміш перемішували за 25 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш очищували за допомогою препаративної HPLC (колонка: Phenomenex Synergi C18 150\*30 мм, 4 мкм; рухома фаза: від 29% MeCN у воді до 59% MeCN у воді, 0,1% TFA; час градієнтного елюювання: 8 хв.; швидкість потоку: 30 мл/хв.; довжина хвилі: 220 нм). Фракції, що містять необхідний продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням проміжної сполуки 350 (180 мг, 260 мкмоль, вихід 69,5%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

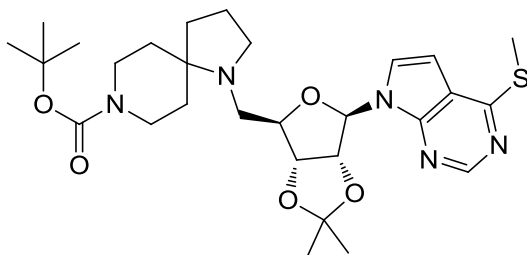
Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного застосованому для одержання проміжної сполуки 350, із застосуванням відповідних вихідних

речовин (таблиця 12).

Таблиця 12

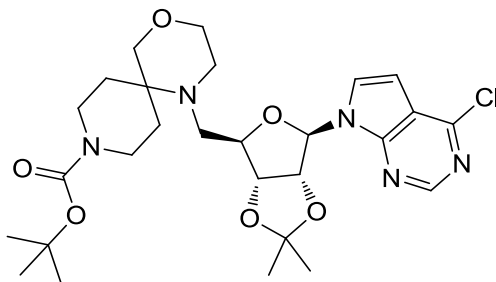
Пром. спол.	Структура	Вихідні речовини
351		Проміжна сполука 347 Трет-бутил-1,8-діазспіро[4.5]декан-8-карбоксилат
352		Проміжна сполука 349 (R)-2-(4,4-Дифторпіролідін-2-іл)-N,N-диметилетанамін

- 5      Приклад А37  
         Спосіб А  
         Одержання проміжної сполуки 353



- 10      У перемішаний розчин трет-бутил-1,8-діазспіро[4.5]декан-8-карбоксилату (110 мг, 458  
         мкмоль, 1 екв.) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 мл) додавали розчин AcOH (28 мг, 466 мкмоль, 1,03 екв.) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1  
         мл) за 0 °С. У вищезазначений розчин додавали NaBH(OAc)<sub>3</sub> (195 мг, 920 мкмоль, 2 екв.).  
         Розчин проміжної сполуки 37 (152 мг, 453 мкмоль, 1 екв.) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 мл) по краплях додавали у  
         реакційну суміш за 25 °С протягом періоду 1 години. Суміш перемішували за 25 °С протягом  
         додаткових 1,5 години. Реакційну суміш виливали в насичений водний розчин NaHCO<sub>3</sub>, потім  
         екстрагували за допомогою CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 рази по 25 мл). Об'єднані органічні шари промивали  
         сольовим розчином (50 мл), висушували над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували за  
         зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою препаративної TLC (силікагель, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:  
         EtOAc 3:1) з одержанням необхідної проміжної сполуки 353 (199 мг, 352 мкмоль, вихід 77,7%) у  
         вигляді жовтої смоли.

- Спосіб В  
         Одержання проміжної сполуки 354



- 25      У суміш солі HCl трет-бутил-4-окса-1,9-діазспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилату (406 мг, 1,39



ммоль, 0,9 екв.) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) додавали  $\text{Et}_3\text{N}$  (140 мг, 1,39 ммоль, 0,9 екв.) за  $0^\circ\text{C}$  в атмосфері  $\text{N}_2$ . Суміш перемішували за  $0^\circ\text{C}$  протягом 5 хв., потім нагрівали до  $25^\circ\text{C}$ . Однією порцією додавали  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (653 мг, 3,08 ммоль, 2 екв.), потім по краплях дуже повільно додавали проміжну сполуку 29 (500 мг, 1,54 ммоль, 1 екв.) у  $\text{DCM}$  (10 мл). Суміш перемішували за  $25^\circ\text{C}$  протягом 16 годин. Додавали насичений  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) і перемішували протягом 10 хв. Водну фазу екстрагували етилацетатом (3 рази по 20 мл). Об'єднану органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином (два рази по 20 мл), висушували за допомогою безводного  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (висота колонки: 250 мм, діаметр: 20 мм, силікагель 100-200 меш,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /етилацетат=6/1, 2/1) з одержанням продукту, який додатково очищували за допомогою препаративної HPLC (колонка: Gemini 150\*25 мм, 5 мкм; рухома фаза: від 50% MeCN у воді до 80% MeCN у воді, 0,5%  $\text{NH}_3$ ; час градієнтного елюювання: 12 хв.; швидкість потоку: 25 мл/хв.; довжина хвилі: 220 нм) з одержанням необхідної проміжної сполуки 354 (160 мг, 265 мкмоль, вихід 17,2%) у вигляді світло-жовтого масла.

Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного застосованому для одержання проміжної сполуки 354 або проміжної сполуки 353, із застосуванням відповідних вихідних речовин (таблиця 13).

Таблиця 13

Пром. спол.	Структура	Вихідні речовини	Спосіб
355		Проміжна сполука 29 Трет-бутил-9-окса-2,6-діазаспіро[4.5]декан-2-карбоксилат	Спосіб А
356		Проміжна сполука 29 Трет-бутил-1,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилат	Спосіб А
357		Проміжна сполука 29 Трет-бутил-1,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилат	Спосіб А
358		Проміжна сполука 29 Трет-бутил-2,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилат	Спосіб А
359		Проміжна сполука 29 Трет-бутиловий естер 2-трифторметил-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбонової кислоти	Спосіб А

Пром. спол.	Структура	Вихідні речовини	Спосіб
360		Проміжна сполука 29 Трет-бутил-1,8-діазаспіро[4.6]ундекан-8-карбоксилат	Спосіб А
361		Проміжна сполука 29 Трет-бутил-1,7-діазаспіро[4.5]декан-7-карбоксилат	Спосіб А
362		Проміжна сполука 29 Трет-бутил-2,8-діазаспіро[5.5]ундекан-2-карбоксилат	Спосіб А
363		Проміжна сполука 36 Сіль 2HCl 3,3-дифтор-8-метил-1,8-діазаспіро[4.5]декану	Спосіб В
364		Проміжна сполука 36 Трет-бутил-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат	Спосіб А
365		Проміжна сполука 36 8-Метил-1,8-діазаспіро[4.5]декан	Спосіб А
366		Проміжна сполука 36 Трет-бутил-3,3-дифтор-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат	Спосіб А

Пром. спол.	Структура	Вихідні речовини	Спосіб
367		Проміжна сполука 36 (S)-Трет-бутил-2-(піролідин-2-іл)етилкарбамат	Спосіб А
368		Проміжна сполука 37 Сіль TFA (R)-трет-бутил(2-(4,4-дифторпіперидин-2-іл)етил)карбамату	Спосіб В
369		Проміжна сполука 37 Сіль 2HCl (R)-N,N-диметил-1-(морфолін-3-іл)метанаміну	Спосіб В
370		Проміжна сполука 37 (R)-3-((3,3-Дифторпіролідин-1-іл)метил)морфолін	Спосіб А
371		Проміжна сполука 37 (R)-3-(Піролідин-1-ілметил)морфолін	Спосіб А
372		Проміжна сполука 37 (R)-Трет-бутил(морфолін-3-ілметил)карбамат	Спосіб А
373		Проміжна сполука 37 (R)-Трет-бутил-(2-(морфолін-3-іл)етил)карбамат	Спосіб А

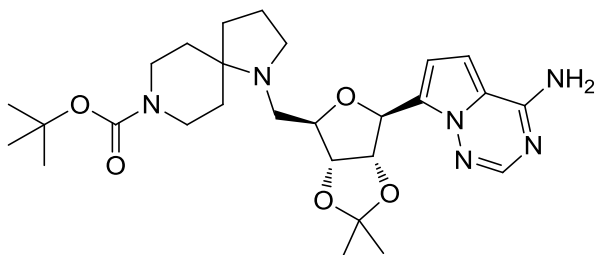
Пром. спол.	Структура	Вихідні речовини	Спосіб
374		Проміжна сполука 37 8-Метил-1,8-діазаспіро[4.5]декан	Спосіб А
375		Проміжна сполука 37 Трет-бутил-3,3-дифтор-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат	Спосіб А
376		Проміжна сполука 37 Трет-бутиловий естер 2-трифторметил-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбонової кислоти	Спосіб А
377		Проміжна сполука 37 Трет-бутил-5-окса-2,8-діазаспіро[3.5]нонан-2-карбоксилат	Спосіб А
378		Проміжна сполука 37 Сіль 2HCl 8-(4-фторфенетил)-1,8-діазаспіро[4.5]декану	8-(4-Спосіб В
379		Проміжна сполука 37 Сіль 2HCl 2-(1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-іл)ацетонітрилу	Спосіб В
380		Проміжна сполука 37 Сіль 2HCl 8-(2,2,2-трифторетил)-1,8-діазаспіро[4.5]декану	Спосіб В
381		Проміжна сполука 37 Сіль 2HCl 8-етил-1,8-діазаспіро[4.5]декану	Спосіб В

Пром. спол.	Структура	Вихідні речовини	Спосіб
382		Проміжна сполука 37 3,3-Дифтор-8-(4-фторфенетил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан	Спосіб А
383		Проміжна сполука 37 2-(3,3-Дифтор-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-іл)ацетонітрил	Спосіб А
384		Проміжна сполука 37 Сіль 2HCl 3,3-дифтор-8-(2,2,2-трифторетил)-1,8-діазаспіро[4.5]декану	Спосіб В
385		Проміжна сполука 37 8-Етил-3,3-дифтор-1,8-діазаспіро[4.5]декан	Спосіб А
386		Проміжна сполука 37 Сіль 2HCl 3,3-дифтор-8-метил-1,8-діазаспіро[4.5]декану	Спосіб В
387		Проміжна сполука 37 Сіль 2HCl (S)-N,N-диметил-2-(піролідин-2-іл)етанаміну	Спосіб В
389		Проміжна сполука 37 Сіль 2HCl (S)-4-(2-(піролідин-2-іл)етил)морфоліну	Спосіб В
390		Проміжна сполука 37 Сіль 2HCl (S)-1-(4,4-дифторпіролідин-2-іл)-N,N-диметилметанаміну	Спосіб В

Пром. спол.	Структура	Вихідні речовини	Спосіб
391		Проміжна сполука 37 Сіль 2HCl (R)-2-(4,4- дифторпіролідін-2-іл)-N,N- диметилетанаміну	Спосіб В
393		Проміжна сполука 37 Сіль 2HCl (R)-4-(2-(4,4- дифторпіролідін-2-іл)етил)морфоліну	Спосіб В
394		Проміжна сполука 37 Сіль 2HCl (R)-4,4-дифтор-2- (2-(піролідін-1-іл)етил)піролідіну	Спосіб В
395		Проміжна сполука 37 (R)-Трет-бутил-(2-(4,4- дифторпіролідін-2-іл)етил)карбамат	Спосіб А
396		Проміжна сполука 37 Сіль 2HCl (S)-1-(4,4- дифторпіперидин-2-іл)-N,N- диметилметанаміну	Спосіб В
398		Проміжна сполука 37 Сіль 2HCl (S)-4,4-дифтор-2- (піролідін-1-ілметил)піперидіну	Спосіб В
399		Проміжна сполука 37 (S)-Трет-бутил-((4,4- дифторпіперидин-2-іл)метил)карбамат	Спосіб А

## Приклад А38

## Одержання проміжної сполуки 400



5

Розчин проміжної сполуки 353 (199 мг, 355,5 мкмоль, 1 екв.) у THF (1,5 мл) і *i*PrOH (2,5 мл) поміщали в герметизовану пробірку. У суміш додавали NH<sub>4</sub>OH (4,55 г, 32,5 ммоль, 91,2 екв.) й одержану в результаті суспензію нагрівали за 80 °С протягом 3 днів. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску. Неочищену речовину очищували за допомогою

10

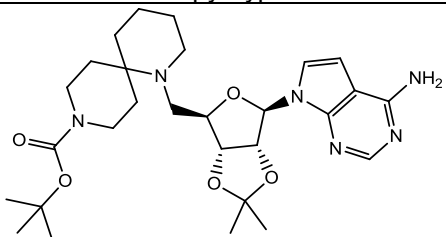
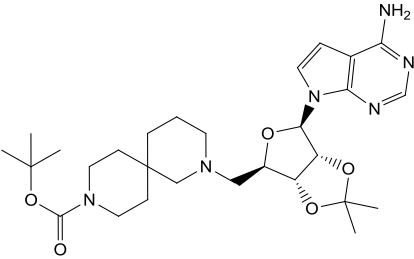
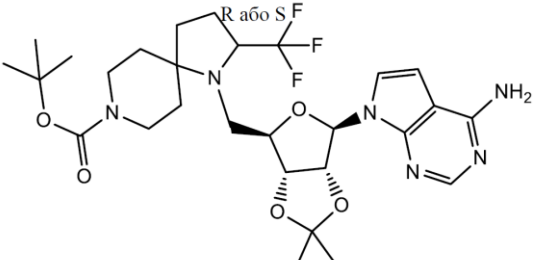
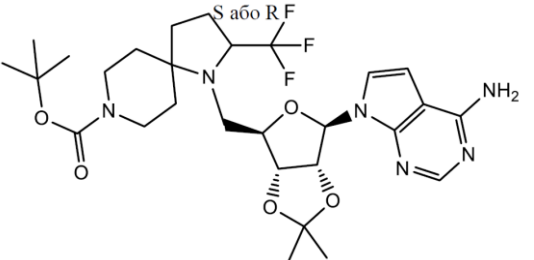
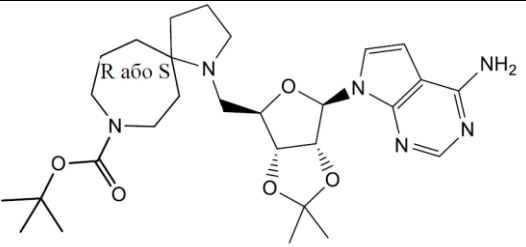
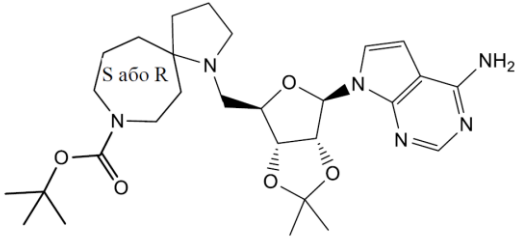
препаративної TLC (силікагель, 100% EtOAc) із одержанням необхідної проміжної сполуки 400 (150 мг, 272,4 мкмоль, вихід 76,6%) у вигляді жовтої твердої речовини.

Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного застосованому для одержання проміжної сполуки 400, із застосуванням відповідних вихідних речовин (таблиця 14).

15

Таблиця 14

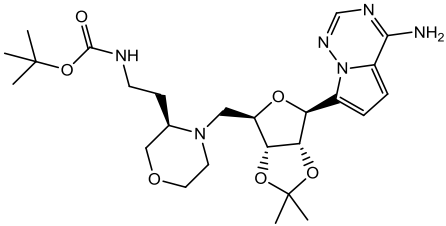
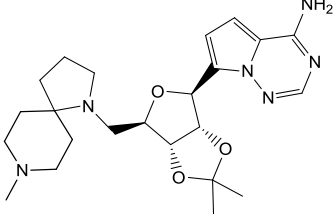
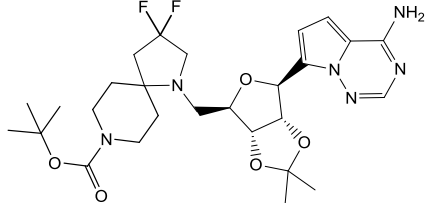
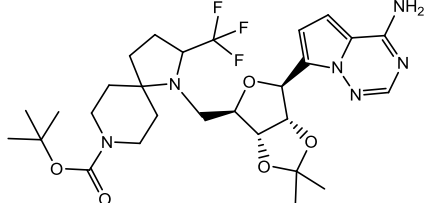
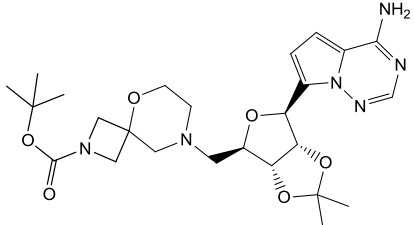
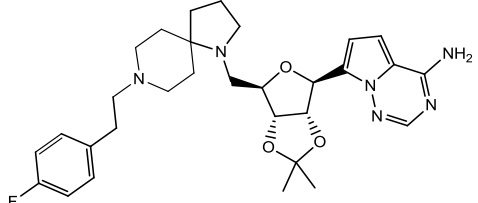
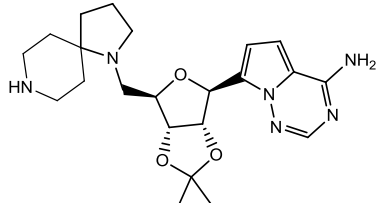
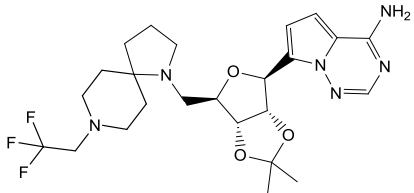
Пром. спол.	Структура	Вихідні речовини
401		Проміжна сполука 354
402		Проміжна сполука 355
403		Проміжна сполука 355
404		Проміжна сполука 356

Пром. спол.	Структура	Вихідні речовини
405		Проміжна сполука 357
406		Проміжна сполука 358
407		Проміжна сполука 359
408		Проміжна сполука 359
409		Проміжна сполука 360
410		Проміжна сполука 360

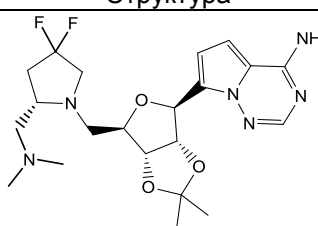
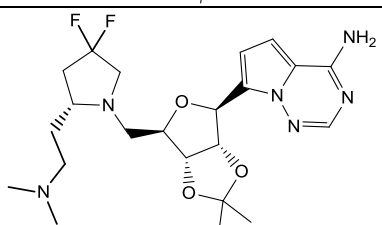
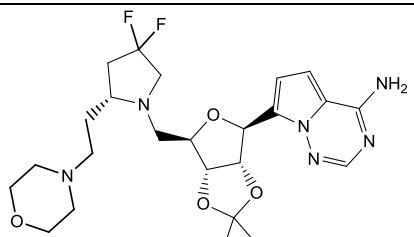
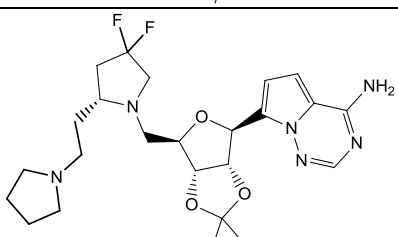
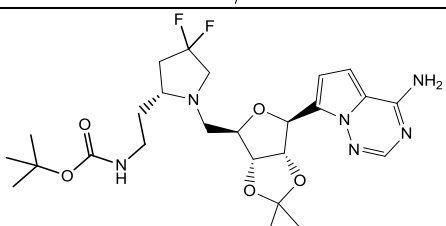
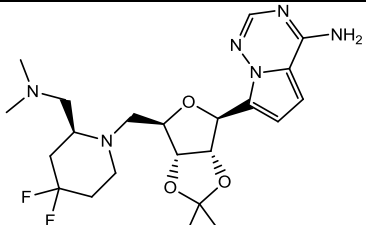
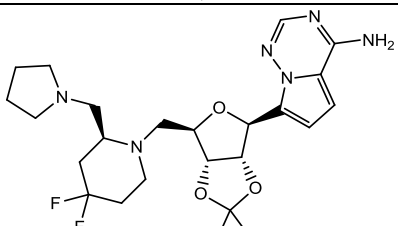


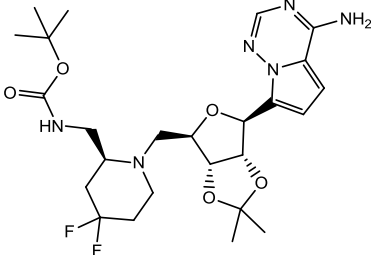
Пром. спол.	Структура	Вихідні речовини
411		Проміжна сполука 361
412		Проміжна сполука 361
413		Проміжна сполука 362
414		Проміжна сполука 363
415		Проміжна сполука 364
416		Проміжна сполука 365
417		Проміжна сполука 366

Пром. спол.	Структура	Вихідні речовини
418		Проміжна сполука 367
419		Проміжна сполука 368
420		Проміжна сполука 369
421		Проміжна сполука 370
422		Проміжна сполука 371
423		Проміжна сполука 372
424		Проміжна сполука 353

Пром. спол.	Структура	Вихідні речовини
425		Проміжна сполука 373
426		Проміжна сполука 374
427		Проміжна сполука 375
428		Проміжна сполука 376
429		Проміжна сполука 377
430		Проміжна сполука 378
431A		Проміжна сполука 379
432		Проміжна сполука 380

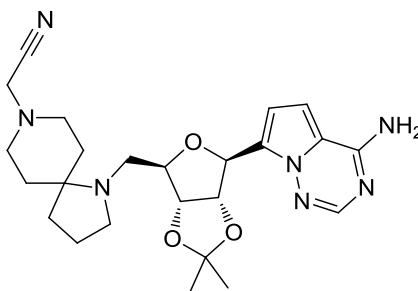
Пром. спол.	Структура	Вихідні речовини
433		Проміжна сполука 381
434		Проміжна сполука 382
435A		Проміжна сполука 383
436		Проміжна сполука 384
437		Проміжна сполука 385
438		Проміжна сполука 386
439		Проміжна сполука 387
441		Проміжна сполука 389

Пром. спол.	Структура	Вихідні речовини
442		Проміжна сполука 390
443		Проміжна сполука 391
445		Проміжна сполука 393
446		Проміжна сполука 394
447		Проміжна сполука 395
448		Проміжна сполука 396
450		Проміжна сполука 398

Пром. спол.	Структура	Вихідні речовини
451		Проміжна сполука 399

Приклад А39

Одержання проміжної сполуки 452



5

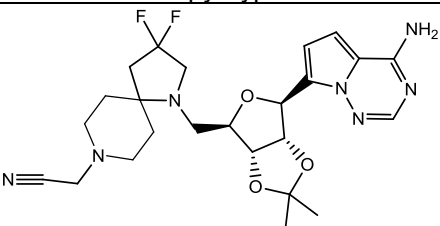
У суміш проміжної сполуки 431А (110 мг, 256,7 мкмоль, 1 екв.) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) додавали  $\text{Et}_3\text{N}$  (77,9 мг, 770 мкмоль, 3 екв.) і 2-хлорацетонітрил (23,26 мг, 308 мкмоль, 1,20 екв.). Суміш перемішували за 25 °С протягом 16 год. Суміш концентрували під вакуумом. Залишок очищували за допомогою препаративної HPLC (колонка: Gemini 150\*25 мм, 5 мкм; рухома фаза: від 25% MeCN у воді до 45% MeCN у воді, 0,5%  $\text{NH}_3$ ; час градієнтного елюювання: 12 хв.; швидкість потоку: 25 мл/хв.; довжина хвилі: 220 нм). Проміжну сполуку 452 (70 мг, 143,1 мкмоль, вихід 55,7%) одержували у вигляді білої твердої речовини.

10

Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного застосованому для одержання проміжної сполуки 452, із застосуванням відповідних вихідних речовин (таблиця 15).

15

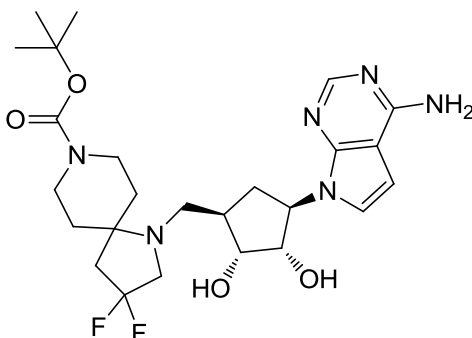
Таблиця 15

Пром. спол.	Структура	Вихідні речовини
453		Проміжна сполука 435А

Приклад А40

Одержання проміжної сполуки 454

20



У суміш проміжної сполуки 417 (360 мг, 639,8 мкмоль, 1 екв.) у MeOH (30 мл) однією порцією додавали PPTS (225 мг, 896 мкмоль, 1,4 екв.) за 25 °С. Суміш перемішували за 50 °С протягом 10 днів. Суміш концентрували у вакуумі з одержанням проміжної сполуки 454 (450 мг, неочищена речовина) у вигляді жовтої твердої речовини, яку безпосередньо застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

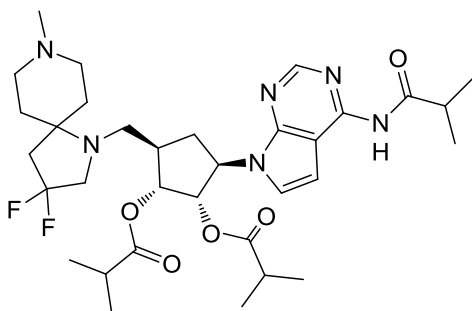
Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного застосованому для одержання проміжної сполуки 454, із застосуванням відповідних вихідних речовин (таблиця 16).

Таблиця 16

Пром. спол.	Структура	Вихідні речовини
455		Проміжна сполука 427

## Приклад А41

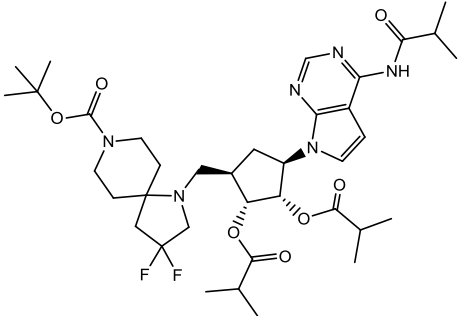
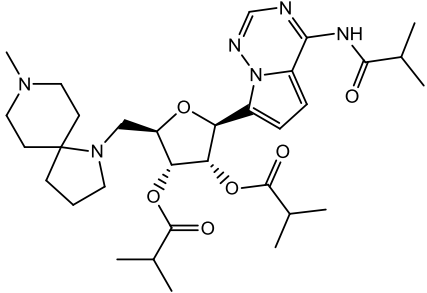
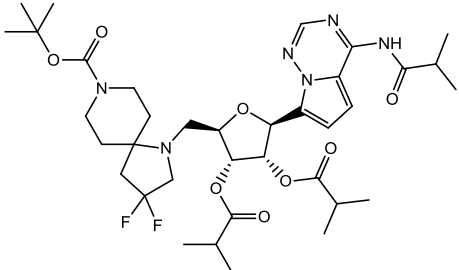
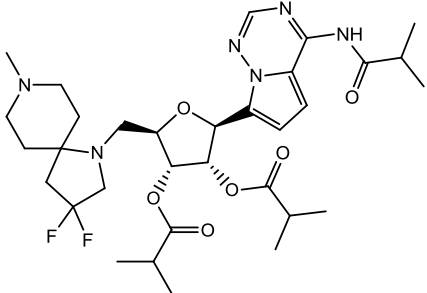
## Одержання проміжної сполуки 457



У суміш сполуки 123 (60 мг, 137,5 мкмоль, 1 екв.) у піридині (3 мл) однією порцією додавали ізомасляний ангідрид (217,5 мг, 1,37 ммоль, 10 екв.) за 25 °С. Суміш перемішували за 25 °С протягом 20 год. Суміш концентрували під вакуумом. Залишок очищували за допомогою препаративної TLC (DCM: MeOH = 10:1) з одержанням проміжної сполуки 457 (41 мг, 61,2 мкмоль, вихід 44,5%) у вигляді білої твердої речовини.

Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного застосованому для одержання проміжної сполуки 457, із застосуванням відповідних вихідних речовин (таблиця 17).

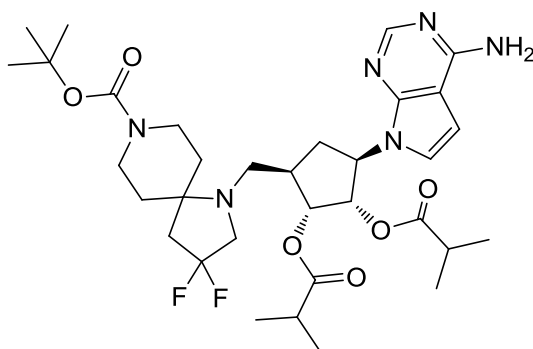
Таблиця 17

Пром. спол.	Структура	Вихідні речовини
458		Проміжна сполука 454
459		Сполука 135
461		Проміжна сполука 455
462		Сполука 147

Приклад А42

Одержання проміжної сполуки 464

5



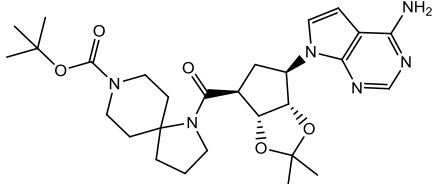
Суміш проміжної сполуки 458 (250 мг, 341,1 мкмоль, 1 екв.) у MeOH (500 мкл) перемішували



за 120 °С протягом 5 год. в герметизованій пробірці. Суміш концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищували за допомогою TLC (DCM/етилацетат =1/2) із одержанням проміжної сполуки 464 (143 мг, 210,6 мкмоль, вихід 61,7%) у вигляді білої твердої речовини.

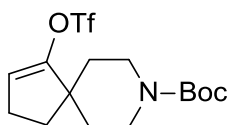
- 5 Нижченаведені кінцеві сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного застосованому для одержання проміжної сполуки 464, із застосуванням відповідних вихідних речовин (таблиця 18).

Таблиця 18

Пром. спол.	Структура	Вихідні речовини
465		Проміжна сполука 351

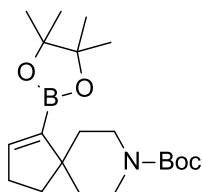
## Приклад А43

- 10 Синтез проміжної сполуки 525



- 15 Розчин 1 М LiHMDS в THF (63 мл, 63 ммоль, 2,0 екв.) по краплях додавали у розчин 1,1-диметилетилового естеру 1-оксо-8-азаспіро[4.5]декан-8-карбонової кислоти (8,0 г, 31,6 ммоль, 1,0 екв.) у безводному THF (200 мл) за -78 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. за -78 °С, потім по краплях додавали розчин N,N-біс(трифторметилсульфоніл)аніліну (22,6 г, 63,0 ммоль, 2,0 екв.) у безводному THF (60 мл). Після завершення додавання охолоджувальну баню змінювали на баню за 0 °С і реакційну суміш підтримували за 0 °С протягом ночі. Реакцію
- 20 гасили за допомогою насич. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і потім додавали діетиловий естер, воду та сольовий розчин. Органічну фазу відділяли, промивали двічі насич. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, один раз сольовим розчином, висушували над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували in vacuo з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищували за допомогою нормально-фазової флеш-хроматографії (330 г SiO<sub>2</sub>) із застосуванням EtOAc, що містить 1% Et<sub>3</sub>N, і гептану, що містить 1%
- 25 Et<sub>3</sub>N, як елюента (градієнт: від 0% до 10% EtOAc, що містить 1% Et<sub>3</sub>N; ізократичний режим: 10% EtOAc, що містить 1% Et<sub>3</sub>N) з одержанням проміжної сполуки 525 у вигляді білої твердої речовини (9,4 г, 24 ммоль, вихід 78%).

Синтез проміжної сполуки 526



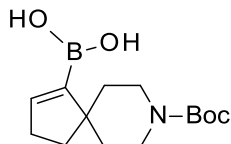
- 30

- Суспензію проміжної сполуки 525 (9,4 г, 25,5 ммоль, 1 екв.), біс(пінаcolato)дибору (6,8 г, 26,9 ммоль, 1,1 екв.), феноксиду натрію (4,3 г, 36,7 ммоль, 1,5 екв.), KBr (4,4 г, 36,7 ммоль, 1,5 екв.) і трифенілфосфіну (1,3 г, 4,9 ммоль, 0,2 екв.) у безводному толуолі (200 мл) перемішували та продували за допомогою N<sub>2</sub> протягом 20 хв. У розчин, що продувався, додавали дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію(II) (1,7 г, 2,5 ммоль, 0,1 екв.). Реакційну суміш знов продували протягом 5 хв. за допомогою N<sub>2</sub>, а потім нагрівали за 50 °С. Після перемішування протягом 20 годин реакційну суміш фільтрували через целіт і фільтр промивали за допомогою EtOAc. Потім фільтрат промивали за допомогою води (3х), 1 М розчину NaOH (2х) і сольового розчину (1х), висушували над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували in vacuo з одержанням неочищеної
- 35 проміжної сполуки 526 у вигляді темного масла. Неочищений продукт перемішували в
- 40

діізопропіловому етері, осад (головним чином трифенілфосфіноксид і невідомий продукт) видаляли шляхом фільтрації. Фільтрат концентрували *in vacuo* і одержаний залишок очищували за допомогою нормально-фазової флеш-хроматографії ( $\text{SiO}_2$ ) із застосуванням EtOAc і гептану як елюента (ізократичний режим: 0% EtOAc, градієнт: від 0% до 12%) з одержанням проміжної

5 сполуки 526 у вигляді білого твердого продукту (5,6 г, 15,3 ммоль, вихід 62%).

Синтез проміжної сполуки 527a



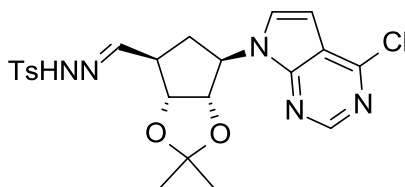
10 Боронатний естер проміжної сполуки 526 (5,7 г, 15,3 ммоль, 1 екв.) розчиняли в суміші ацетону (200 мл) та води (50 мл). У дану суміш потім додавали  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (7,1 г, 91,8 ммоль, 6,0 екв.) і перйодат натрію (19,6 г, 91,8 ммоль, 6,0 екв.), одержану суспензію перемішували протягом одного тижня за к. т. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc, осад, що залишився, відфільтровували. Органічну фазу відділяли, промивали три рази сольовим

15 розчином, висушували над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували *in vacuo* з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт перекристалізовували в EtOAc з одержанням першої партії проміжної сполуки 527a у вигляді білої твердої речовини (1,36 г, 4,8 ммоль). Фільтрат концентрували та одержаний продукт з домішками перекристалізовували в

20 діізопропіловому етері з додаванням EtOAc з одержанням другої партії проміжної сполуки 527a у вигляді білої твердої речовини (0,8 г, 2,8 ммоль). Продукт з домішками додатково очищували шляхом розтирання в порошок у діізопропіловому етері, це здійснювали двічі з одержанням проміжної сполуки 527a у вигляді білої твердої речовини (0,6 г, 2,1 ммоль). Фільтрати концентрували та продукт з домішками, що залишився, очищували за допомогою нормально-

25 фазової флеш-хроматографії ( $\text{SiO}_2$ ) із застосуванням DCM, EtOAc і гептану як елюента (ізократичний режим: 100% DCM), після чого слідувало градієнтне елюювання: починаючи з 70:30 EtOAc: гептан до 100% EtOAc з одержанням проміжної сполуки 527a у вигляді твердого продукту (0,7 г, 2,4 ммоль). Загалом одержували 3,4 г проміжної сполуки 527a у вигляді боронової кислоти (12,2 ммоль, вихід 79%).

Синтез проміжної сполуки 527b



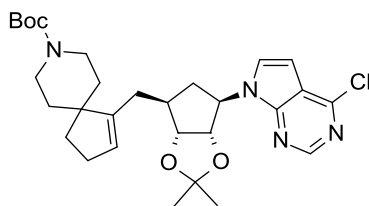
Розчин проміжної сполуки 14 (3,07 г, 9,5 ммоль, 1,0 екв.) у безводному DCM (45 мл) по краплях додавали в суспензію перйодинану Десса-Мартіна (4,80 г, 11,40 ммоль, 1,2 екв.) у

35 безводному DCM (45 мл) за 0 °C. Після додавання забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури, її перемішували протягом двох годин, а потім додавали додаткову кількість перйодинану Десса-Мартіна (0,20 г, 0,48 ммоль, 0,05 екв.). Реакційну суміш перемішували ще півгодини, потім додавали MeOH (приблизно 50 мл) і п-толуолсульфоновікислоту (2,30 г, 12,34 ммоль, 1,3 екв.). Через 2,5 години перемішування

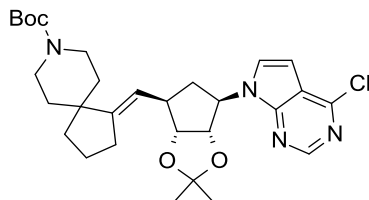
40 додавали розбавлений насичений  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ /вода (50/50), органічний шар відділяли та водний шар екстрагували один раз за допомогою EtOAc. Органічні фази об'єднували, промивали за допомогою насиченого  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  і сольового розчину, висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували *in vacuo*. Неочищений продукт очищували за допомогою нормально-фазової флеш-хроматографії із використанням DCM і MeOH як елюента (колонка з  $\text{SiO}_2$ , градієнт: від 0%

45 MeOH до 1,5% MeOH, ізократичний режим: 1,5% MeOH) з одержанням проміжної сполуки 527b у вигляді жовтого/білого кристалу (4,16 г, 8,49 ммоль, вихід 89%).

Синтез проміжної сполуки 528 та проміжної сполуки 529



Проміжна сполука 528

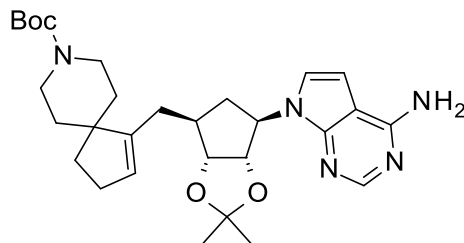


5

Проміжна сполука 529

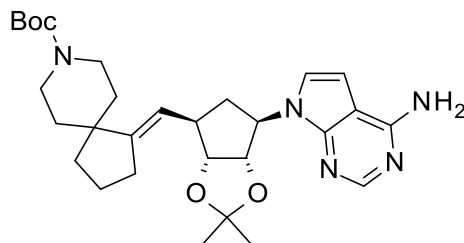
Реакційну суміш з проміжною сполукою 527b (5,6 г, 11,4 ммоль, 1,0 екв.), проміжною сполукою 527a (3,2 г, 11,4 ммоль, 1,0 екв.),  $K_2CO_3$  (4,7 г, 34,1 ммоль, 3,0 екв.) і 1,4-діоксаном (60 мл) нагрівали за 110 °C і перемішували протягом шести годин. У реакційну суміш додавали EtOAc, потім її промивали три рази розбавленим насич.  $Na_2CO_3$ /вода (50:50), один раз сольовим розчином, висушували над  $MgSO_4$ , фільтрували та концентрували in vacuo. Неочищену суміш очищували за допомогою нормально-фазової флеш-хроматографії із застосуванням гептану та EtOAc як елюента (колонка з  $SiO_2$ , градієнт: від 20% до 30% EtOAc) з одержанням основної фракції у вигляді суміші 87% проміжної сполуки 528 та 13% проміжної сполуки 529 (2,3 г, вихід 36%) й одержували побічну фракцію чистої проміжної сполуки 529 (246 мг, вихід 4%).

Синтез проміжної сполуки 530 та проміжної сполуки 531



20

Проміжна сполука 530



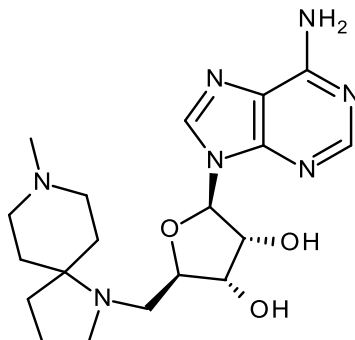
25

Проміжна сполука 531

Розчин суміші проміжної сполуки 528 та проміжної сполуки 529 (співвідношення: 87:13, 2,3 г, 4,3 ммоль) у THF (20 мл) й аміаку у воді (25 ваг. %, 20 мл) перемішували в автоклаві за 100 °C до повного перетворення (чотири дні). Після повного перетворення реакційну суміш концентрували in vacuo. Залишок розчиняли в MeOH й одержаний розчин знову концентрували з одержанням неочищеної суміші проміжної сполуки 530 та проміжної сполуки 531, яку застосовували на наступній стадії без будь-якого очищення.

30

В. Одержання кінцевих сполук  
 Приклад В1  
 Синтез кінцевої сполуки 1



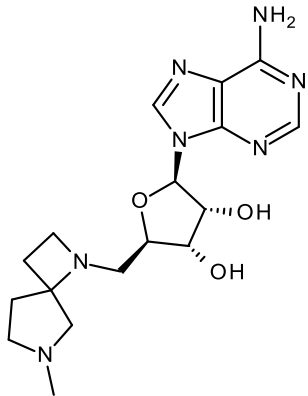
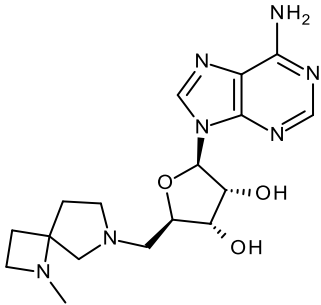
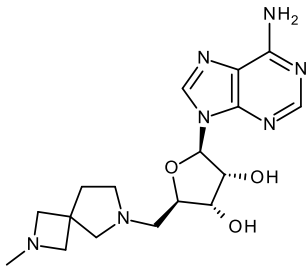
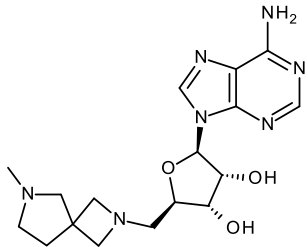
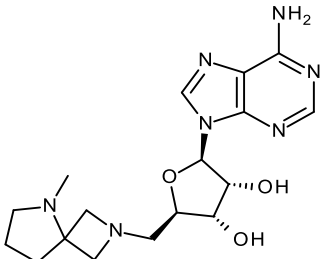
5

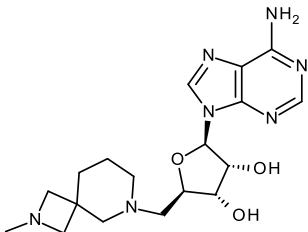
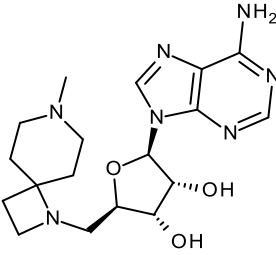
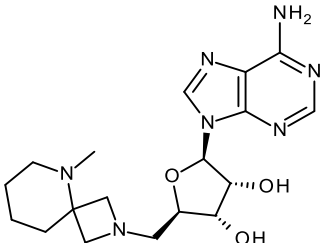
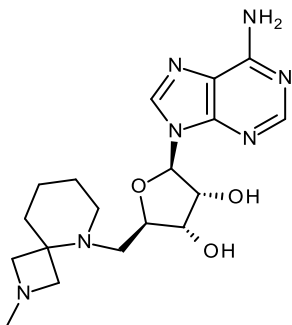
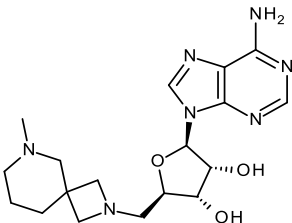
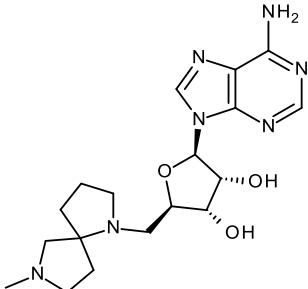
Проміжну сполуку 159 (0,18 г, 0,278 ммоль) і 37 ваг. % розчин формальдегіду в  $H_2O$  (0,023 мл, 0,305 ммоль) й ацетат натрію розчиняли в THF (5 мл) і суміш перемішували протягом 30 хв. Потім додавали триацетоксиборогідрид натрію (0,088 г, 0,42 ммоль) і розчин перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Розчинники випарювали до сухого стану та до залишку в MeOH (3,4 мл) додавали 7 н. розчин аміаку в MeOH (17 мл). Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 4 днів. Розчинник випарювали до сухого стану, а потім залишок розчиняли в трифтороцтовій кислоті (16 мл) і воді (0,9 мл) та перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Розчинники випарювали до сухого стану та продукт очищували за допомогою оберненої фази (водна фаза: 25 мМ  $NH_4HCO_3$  органічна фаза: MeCN: 1:1 градієнт від 95% [водна фаза] - 5% [органічна фаза] до 63% [водна фаза] - 37% [органічна фаза]) з одержанням кінцевої сполуки 1 (0,037 г, вихід 31%).

Нижченаведені кінцеві сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного застосованому для одержання кінцевої сполуки 1, із застосуванням відповідних вихідних речовин (таблиця 19).

Таблиця 19

Спол.	Структура	Вихідні речовини
2		а) Проміжна сполука 174

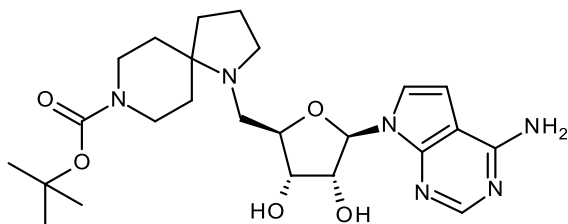
Спол.	Структура	Вихідні речовини
3		а) Проміжна сполука 173
4		а) Проміжна сполука 171
5		а) Проміжна сполука 172
6		а) Проміжна сполука 170
7		а) Проміжна сполука 169

Спол.	Структура	Вихідні речовини
8		а) Проміжна сполука 168
9		а) Проміжна сполука 167
10		а) Проміжна сполука 166
11		а) Проміжна сполука 165
12		а) Проміжна сполука 164
13		а) Проміжна сполука 161

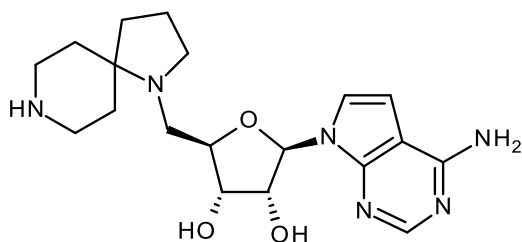
Спол.	Структура	Вихідні речовини
14		а) Проміжна сполука 163
15		а) Проміжна сполука 162
16		а) Проміжна сполука 160
17		а) Проміжна сполука 175
18		а) Проміжна сполука 176

Приклад В2

Одержання кінцевої сполуки 19 та проміжної сполуки 210



Проміжна сполука 210



5

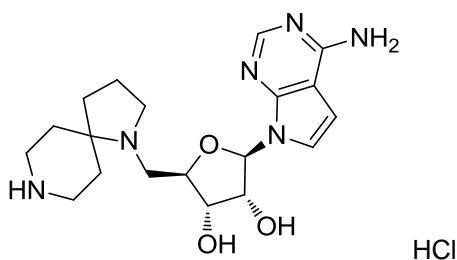
## Кінцева сполука 19

Додавали HCl (104 мл, 416 ммоль, 4 М в діоксані) у перемішаний розчин проміжної сполуки 114 (22,7 г, 41,6 ммоль) у MeOH (1800 мл) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали в 4 л DIPE. Одержану в результаті суспензію перемішували протягом 10 хвилин за кімнатної температури. Осад відфільтровували та промивали за допомогою DIPE із одержанням осаду 1 та фільтрату 1. Осад 1 розчиняли в MeOH і трохи підлугувували за допомогою 7 н. розчину NH<sub>3</sub> у MeOH. Потім розчинники випарювали з одержанням 16,51 г неочищеної кінцевої сполуки 19. Очищення проводили за допомогою препаративної HPLC (нерухома фаза: Uptisphere C18 ODB - 10 мкм, 200 г, 5 см, рухома фаза: 0,25% розчин NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> у воді, CH<sub>3</sub>CN) з одержанням кінцевої сполуки 19 (9,18 г, 23,631 ммоль, вихід 56,8%). Фільтрат 1 трохи підлугувували за допомогою 7 н. розчину NH<sub>3</sub> в MeOH до випадення в осад. Осад відфільтровували та розчинники з фільтрату випарювали з одержанням 10,7 г неочищеної проміжної сполуки 210. Очищення проводили за допомогою препаративної HPLC (нерухома фаза: Uptisphere C18 ODB - 10 мкм, 200 г, 5 см, рухома фаза: 0,25% розчин NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> у воді, CH<sub>3</sub>CN) з одержанням проміжної сполуки 210 (2,11 г, вихід 10,4%).

## Приклад В3

## Одержання кінцевої сполуки 20

25



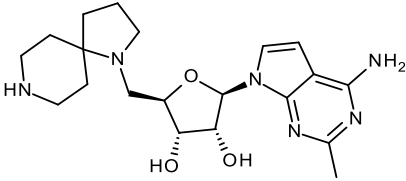
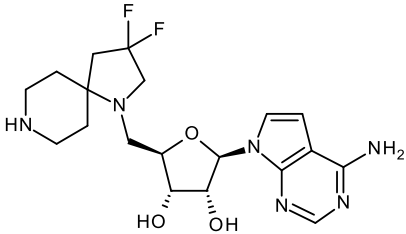
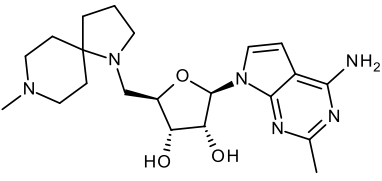
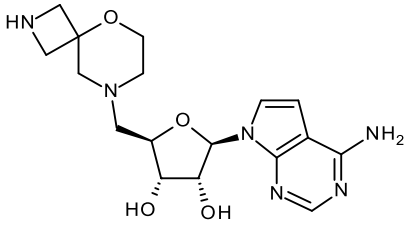
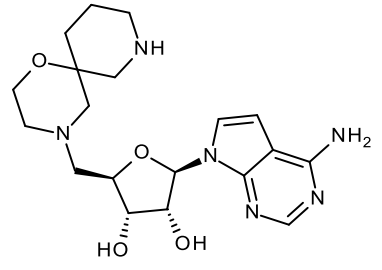
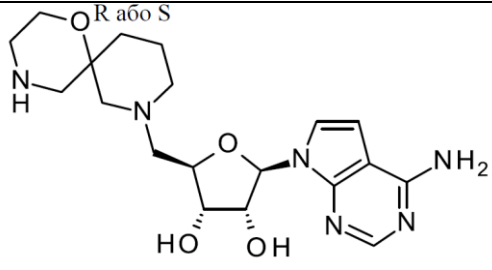
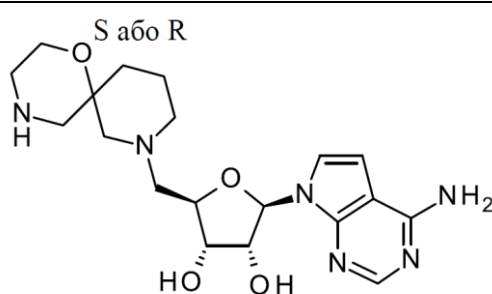
Додавали HCl (86,5 мл, 345,8 ммоль, 4 М у діоксані) у перемішаний розчин проміжної сполуки 114 (18,28 г, 34,6 ммоль) у MeOH (1500 мл) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 5 днів. Реакційну суміш виливали в 2 л DIPE. Одержану в результаті суспензію перемішували протягом 10 хвилин за кімнатної температури. Розчинники декантували таким чином, що залишався клейкий осад. Даний залишок розчиняли в MeOH і трохи підлугувували за допомогою 7 н. розчину NH<sub>3</sub> у MeOH. Потім розчинники випарювали з одержанням кінцевої сполуки 20 у вигляді солі HCl. (17,40 г).

Нижченаведені кінцеві сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного застосованому для одержання кінцевої сполуки 20, із застосуванням відповідних вихідних речовин (таблиця 20).



Таблиця 20

Спол.	Структура	Вихідні речовини та умови
76		а) Проміжна сполука 115 б) HCl (4 М у діоксані) у MeOH
24		а) Проміжна сполука 117 б) HCl (4 М у діоксані) у MeOH
25		а) Проміжна сполука 118 б) HCl (4 М у діоксані) у MeOH
	Сіль HCl (екв. не визначений)	
26		а) Проміжна сполука 119 б) HCl (4 М у діоксані) у MeOH
27		а) Проміжна сполука 120 б) HCl (4 М у діоксані) у MeOH

Спол.	Структура	Вихідні речовини та умови
28		a) Проміжна сполука 121 b) HCl у MeOH
29		a) Проміжна сполука 122 b) HCl (4 М у діоксані) у MeOH
30		a) Проміжна сполука 123 b) HCl у MeOH
31		a) Проміжна сполука 124 b) HCl (4 М у діоксані) у MeOH
32		a) Проміжна сполука 125 b) HCl у MeOH
33		a) Проміжна сполука 126 b) HCl (4 М у діоксані) у MeOH
34		a) Проміжна сполука 126 b) HCl (4 М у діоксані) у MeOH

Спол.	Структура	Вихідні речовини та умови
35	<p>R або S</p>	а) Проміжна сполука 127 б) HCl (4 М у діоксані) у MeOH
36	<p>S або R</p>	а) Проміжна сполука 128 б) HCl (4 М у діоксані) у MeOH
37		а) Проміжна сполука 129 б) HCl (4 М у діоксані) у MeOH
38		а) Проміжна сполука 130 б) HCl/MeOH у MeOH
39	<p>Сіль HCl (екв. не визначений)</p>	а) Проміжна сполука 131 б) HCl (4 М у діоксані) у MeOH
40		а) Проміжна сполука 132 б) HCl (4 М у діоксані) у MeOH
41		а) Проміжна сполука 133 б) HCl (4 М у діоксані) у MeOH

Спол.	Структура	Вихідні речовини та умови
42		а) Проміжна сполука 134 б) HCl у MeOH
43		а) Проміжна сполука 134 б) HCl у MeOH
44		а) Проміжна сполука 134 б) HCl у MeOH
45		а) Проміжна сполука 135 б) HCl (4 М у діоксані)
47		а) Проміжна сполука 138 б) HCl (4 М у діоксані) у MeOH
48		а) Проміжна сполука 139 б) HCl (4 М у діоксані) у MeOH
49		а) Проміжна сполука 140 б) HCl (4 М у діоксані) у MeOH
50		а) Проміжна сполука 182 б) HCl (4 М у діоксані) у MeOH

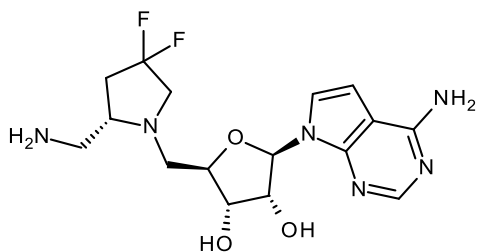
Спол.	Структура	Вихідні речовини та умови
51		a) Проміжна сполука 144 b) HCl (4 М у діоксані) у MeOH
52		a) Проміжна сполука 145 b) HCl (4 М у діоксані) у MeOH
53		a) Проміжна сполука 146 b) HCl (4 М у діоксані) у MeOH
54		a) Проміжна сполука 148 b) HCl (4 М у діоксані) у MeOH
55		a) Проміжна сполука 149 b) HCl (4 М у діоксані) у MeOH
56		a) Проміжна сполука 151 b) HCl (4 М у діоксані) у MeOH
57		a) Проміжна сполука 152 b) HCl (4 М у діоксані) у MeOH
58		a) Проміжна сполука 153a b) HCl (4 М у діоксані) у MeOH
59		c) Проміжна сполука 153b d) HCl (4 М у діоксані) у MeOH

Спол.	Структура	Вихідні речовини та умови
60		a) Проміжна сполука 154 b) HCl (4 М у діоксані) у MeOH
61		a) Проміжна сполука 155 b) HCl у MeOH
62		a) Проміжна сполука 157 b) HCl (4 М у діоксані) у MeOH
63		a) Проміжна сполука 59 b) TFA у DCM
64		a) Проміжна сполука 48 b) HCl (4 М у діоксані)
65		a) Проміжна сполука 61 b) HCl у MeOH
66		a) Проміжна сполука 156 b) HCl у MeOH
67		a) Проміжна сполука 186 b) HCl (4 М у діоксані) у MeOH

Спол.	Структура	Вихідні речовини та умови
68		a) Проміжна сполука 187 b) HCl (4 М у діоксані) у MeOH
270		a) Проміжна сполука 158 b) HCl (4 М у діоксані) у MeOH

## Приклад В4

Одержання кінцевих сполук 71a та 71b



5

HCl (спол. 71a), вільна основа (спол. 71b)

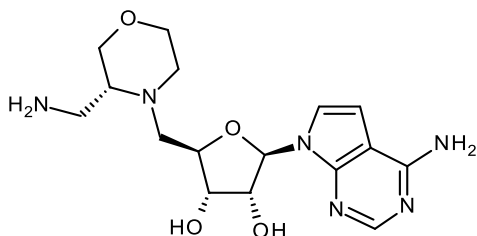
Додавали HCl (5,37 мл, 21,5 ммоль, 4 М у діоксані) в перемішаний розчин проміжної сполуки 147 (1,15 г, 2,15 ммоль) у MeOH (90 мл) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 днів, після чого суміш виливали у хімічний стакан з 200 мл DIPE. Одержану в результаті суспензію перемішували протягом 10 хвилин за кімнатної температури. Розчинники декантували таким чином, що залишався клейкий осад. Даний залишок розчиняли в MeOH і трохи підлугувували за допомогою 7 н. розчину NH<sub>3</sub> у MeOH. Потім розчинники випарювали з одержанням кінцевої сполуки 71a (моносіль HCl) (1,037 г).

50 мг очищували за допомогою препаративної HPLC (нерухома фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30 x 150 мм, рухома фаза: 0,25% розчин NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> у воді, MeOH) з одержанням 25,0 мг кінцевої сполуки 71b у вигляді вільної основи.

## Приклад В5

Одержання кінцевої сполуки 72

20



HCl

Додавали HCl (0,106 мл, 0,4 ммоль, 4 М у діоксані) у перемішаний розчин проміжної сполуки 141 (24 мг, 0,04 ммоль) в MeOH (5 мл) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 днів. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DIPE до 15 мл. Суміш перемішували протягом 1 години за кімнатної температури. Розчинники декантували з клейкого осаду, що залишився. Осад розчиняли в 10 мл MeOH, а потім

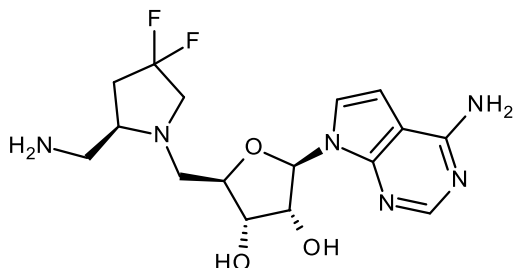
25

розчинники випарювали з одержанням кінцевої сполуки 72 (15 мг, 0,0374 ммоль, вихід 88,4%) у вигляді моносолю HCl.

Приклад B6

Одержання кінцевих сполук 73a та 73b

5



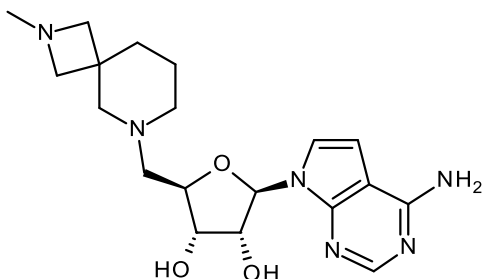
HCl (спол. 73a), вільна основа (спол. 73b)

Додавали HCl (5,1 мл, 4 М, 20,4 ммоль) у перемішаний розчин проміжної сполуки 150 (1,09 г, 2,04 ммоль) у MeOH (85 мл) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 18 годин, після чого суміш виливали в 200 мл DIPE. Одержану в результаті суспензію перемішували протягом 10 хвилин за кімнатної температури. Розчинники декантували таким чином, що залишався клейкий осад. Даний залишок розчиняли в MeOH і розчинники випарювали з одержанням кінцевої сполуки 73a (0,93 г, вихід 103,9%) у вигляді моносолю HCl. 50 мг очищували за допомогою препаративної HPLC (нерухома фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30 x 150 мм, рухома фаза: 0,25% розчин NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> у воді та MeOH) з одержанням 29,9 мг кінцевої сполуки 73b у вигляді вільної основи.

Приклад B7

Одержання кінцевої сполуки 74

10



20

У розчин проміжної сполуки 177 (120,6 мг) у MeOH (7,8 мл) додавали формальдегід (0,066 мл) за к. т. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 15 хвилин. Потім у реакційну суміш додавали NaBH<sub>3</sub>CN (73,15 мг). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Потім суміш розбавляли водою до одержання 20 мл суміші води та MeOH. Потім реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі.

25

Очищення проводили за допомогою препаративної HPLC (нерухома фаза: RP SunFire Prep C18 OBD-10 мкм, 30 x 150 мм, рухома фаза: 0,25% розчин NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> у воді, MeOH).

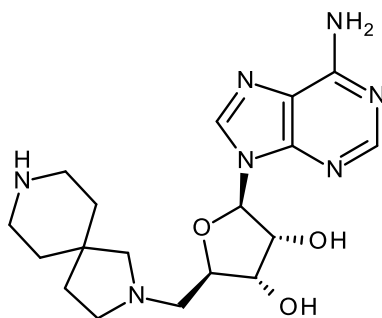
Друге очищення здійснювали за допомогою препаративної SFC (нерухома фаза: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 мм, рухома фаза: CO<sub>2</sub>, MeOH з 0,4% iPrNH<sub>2</sub>) з одержанням 49 мг кінцевої сполуки 74.

30

Приклад B8

Одержання кінцевої сполуки 75



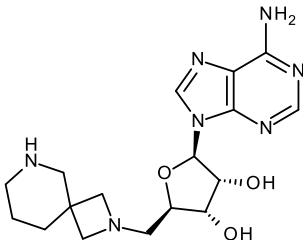
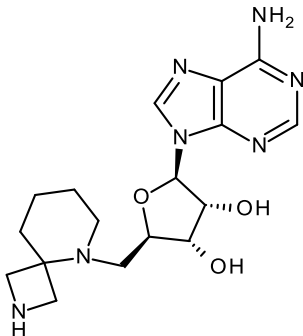
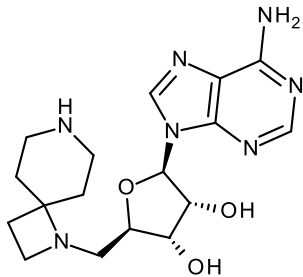
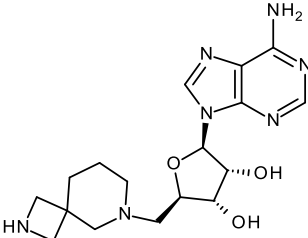
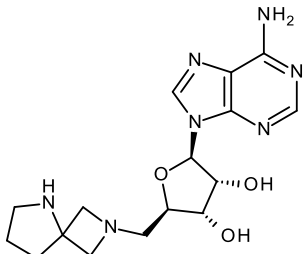
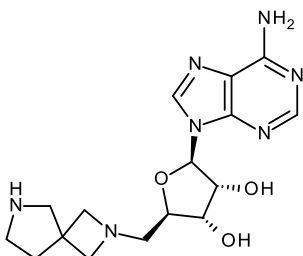


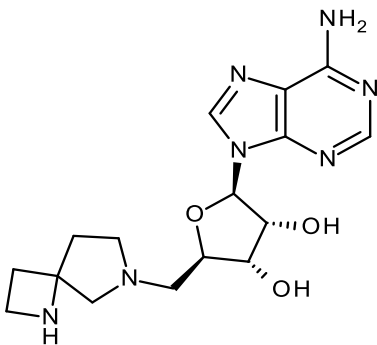
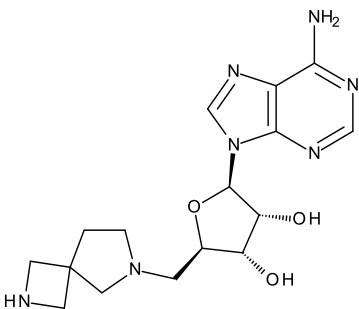
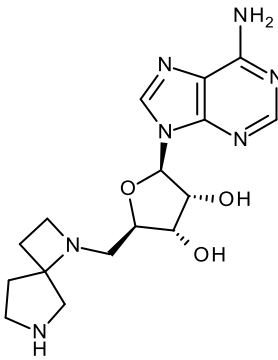
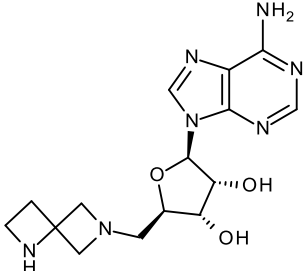
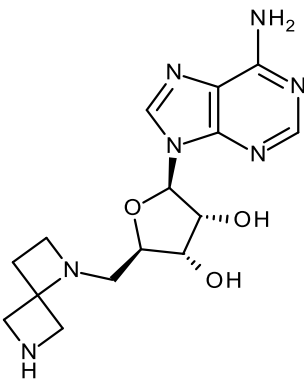
Проміжну сполуку 160 (100 мг, 0,154 ммоль) розчиняли в MeOH (1,5 мл) і додавали 7 н. розчин аміаку в MeOH (6 мл). Розчин перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Розчинники випарювали до сухого стану, а потім залишок розчиняли у суміші TFA (5 мл) та води (0,3 мл) і перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Розчинники випарювали до сухого стану та продукт очищували за допомогою оберненої фази в градієнті 90% [0,4% NH<sub>4</sub>OH у воді] - 10% [MeOH] 54% [0,4% NH<sub>4</sub>OH у воді] - 46% [MeOH] з одержанням кінцевої сполуки 75 (16 мг, вихід 26%).

Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного застосованому для одержання кінцевої сполуки 75, із застосуванням відповідних вихідних речовин (таблиця 21).

Таблиця 21

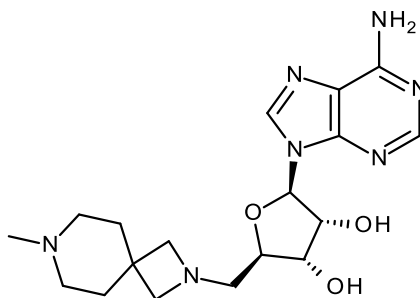
Спол.	Структура	Вихідні речовини та умови
76		а) Проміжна сполука 159 б) 7 н. розчин аміаку в MeOH в) TFA у воді
77		а) Проміжна сполука 161 б) 7 н. розчин аміаку в MeOH в) TFA у воді
78		а) Проміжна сполука 162 б) 7 н. розчин аміаку в MeOH в) TFA у воді

Спол.	Структура	Вихідні речовини та умови
79		а) Проміжна сполука 164 b) 7 н. розчин аміаку в MeOH c) TFA у воді
80		а) Проміжна сполука 165 b) 7 н. розчин аміаку в MeOH c) TFA у воді
81		а) Проміжна сполука 167 b) 7 н. розчин аміаку в MeOH c) TFA у воді
82		а) Проміжна сполука 168 b) 7 н. розчин аміаку в MeOH c) TFA у воді
83		а) Проміжна сполука 169 b) 7 н. розчин аміаку в MeOH c) TFA у воді
84		а) Проміжна сполука 170 b) 7 н. розчин аміаку в MeOH c) TFA у воді

Спол.	Структура	Вихідні речовини та умови
85		а) Проміжна сполука 171 б) 7 н. розчин аміаку в MeOH в) TFA у воді
86		а) Проміжна сполука 172 б) 7 н. розчин аміаку в MeOH в) TFA у воді
87		а) Проміжна сполука 173 б) 7 н. розчин аміаку в MeOH в) TFA у воді
88		а) Проміжна сполука 175 б) 7 н. розчин аміаку в MeOH в) TFA у воді
89		а) Проміжна сполука 176 б) 7 н. розчин аміаку в MeOH в) TFA у воді

## Приклад В9

## Одержання кінцевої сполуки 90



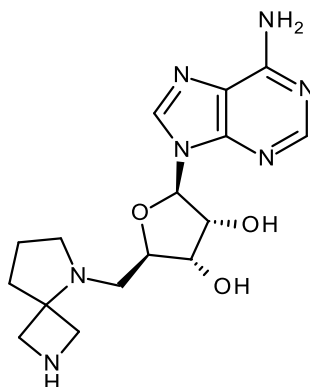
5

Проміжну сполуку 45 (396 мг, 0,93 ммоль), проміжну сполуку 190 (273 мг, 1,02 ммоль) й ацетат натрію (79,2 мг, 0,97 ммоль) розчиняли в дихлоретані (9 мл) і суміш перемішували протягом 30 хв. Потім додавали триацетоксиборогідрид натрію (295 мг, 1,39 ммоль) і розчин перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Суміш розбавляли за допомогою DCM (20 мл) і промивали за допомогою 1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 мл). Органічний шар висушували над MgSO<sub>4</sub> і фільтрували. Розчинники випарювали до сухого стану та до залишку додавали 7 н. розчин аміаку в MeOH (50 мл). Суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Розчинники випарювали до сухого стану, а потім залишок розчиняли у воді (2,5 мл) і трифтороцтовій кислоті (47 мл) та перемішували за 0°C протягом 5 год. Розчинники випарювали до сухого стану і продукт очищували три рази за допомогою оберненої фази із 90% [0,4% NH<sub>4</sub>OH у воді] - 10% [MeOH] 54% [0,4% NH<sub>4</sub>OH у воді] - 46% [MeOH]. Продукт розтирали в порошок у ACN з одержанням кінцевої сполуки 90 (4 мг, вихід 1%).

## Приклад В10

## Одержання кінцевої сполуки 91

20

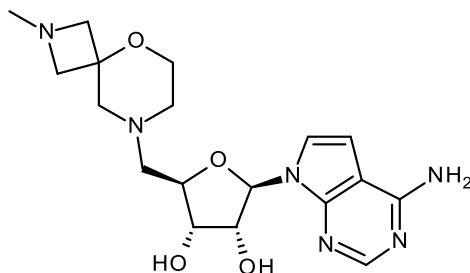


Проміжну сполуку 174 (45 мг, 0,097 ммоль) у MeOH (1 мл) додавали в 7 н. розчин аміаку в MeOH (6 мл). Суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Розчинники випарювали до сухого стану та продукт очищували за допомогою оберненої фази із 90% [0,4% NH<sub>4</sub>OH у воді] - 10% [MeOH] 54% [0,4% NH<sub>4</sub>OH у воді] - 46% [MeOH] з одержанням кінцевої сполуки 91 (6 мг, вихід 16%).

## Приклад В11

## Одержання кінцевої сполуки 92

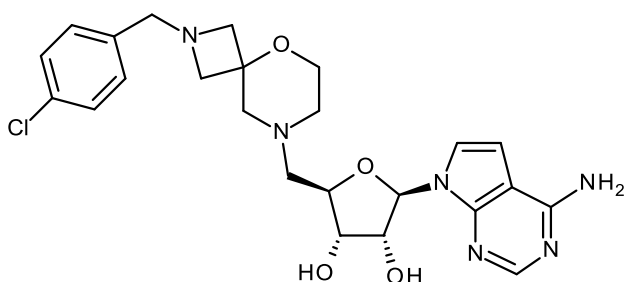
30



У розчин проміжної сполуки 178 (120,6 мг, 0,29 ммоль) у MeOH (5 мл) додавали формальдегід (0,0435 мл, 0,579 ммоль, 37%) за кімнатної температури та реакційну суміш  
 5 перемішували протягом 15 хвилин. Потім додавали NaBH<sub>3</sub>CN (36,4 мг, 0,58 ммоль) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Потім додавали молекулярні сита та реакційну суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Тверду речовину видаляли шляхом фільтрації, після чого додавали HCl у діоксані (0,0724 мл, 0,29 ммоль, 4 M) і суміш перемішували протягом ще 2 годин. Застосовували DIPE для осадження  
 10 солі продукту. Тверду речовину висушували та очищували за допомогою RP-HPLC з одержанням кінцевої сполуки 92 (52 мг, вихід 46%).

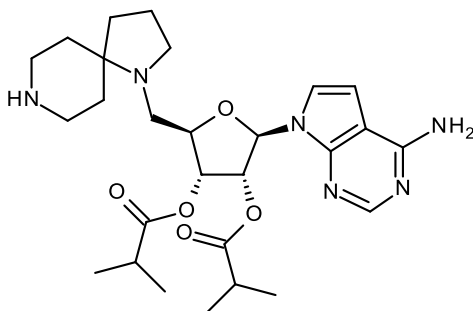
Приклад В12

Одержання кінцевої сполуки 93



У розчин проміжної сполуки 178 (120,6 мг, 0,29 ммоль) у MeOH (5 мл) додавали 4-хлорбензальдегід (0,041 г, 0,29 ммоль) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 15 хвилин. Потім у реакційну суміш додавали  
 20 NaBH<sub>3</sub>CN (36,4 мг, 0,58 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Додавали молекулярні сита та реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Тверду речовину видаляли шляхом фільтрації. У реакційну суміш додавали 4 н. HCl у діоксані, після чого суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Застосовували DIPE для осадження солі продукту. Тверду речовину висушували та  
 25 проводили очищення за допомогою препаративної HPLC (нерухома фаза: RP XBridge Prep C18 ODB-5 мкм, 30x250 мм, рухома фаза: 0,25% розчин NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> у воді, CH<sub>3</sub>CN) з одержанням кінцевої сполуки 93 (73 мг, вихід 50,3%).

Одержання кінцевої сполуки 94

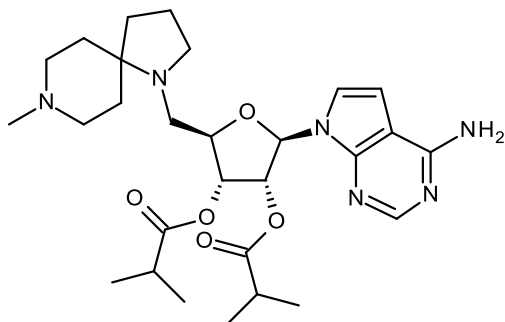


HCl

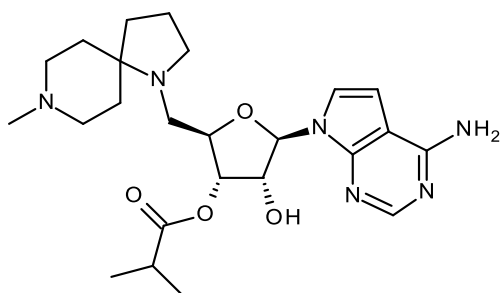
Додавали HCl (4 M у діоксані) (2,31 мл, 4 M, 9,2 ммоль) у перемішаний розчин проміжної

сполуки 325 (0,58 г, 0,92 ммоль) у MeOH (50 мл) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 4 днів. Реакційну суміш виливали в 60 мл DIPE. Одержану в результаті суспензію перемішували протягом 10 хвилин за кімнатної температури. Розчинники декантували таким чином, що залишався клейкий осад. Даний залишок розчиняли в MeOH, а потім розчинники випарювали. Залишок розчиняли в MeOH і додавали гель SiO<sub>2</sub>. Розчинники випарювали і залишок використовували в плунжері для завантаження твердої речовини для очищення на колонці з SiO<sub>2</sub> типу Grace Reveleris SRC, 12 г, Si 40, на системі очищення Armen Spot II Ultimate із застосуванням DCM і MeOH як елюентів у градієнті, починаючи з 100% DCM і закінчуючи 60% MeOH і 40% DCM. Фракції, що містять продукт, об'єднували та розчинники випарювали з одержанням кінцевої сполуки 94 (154 мг, вихід 29,5%) у вигляді моносолі HCl.

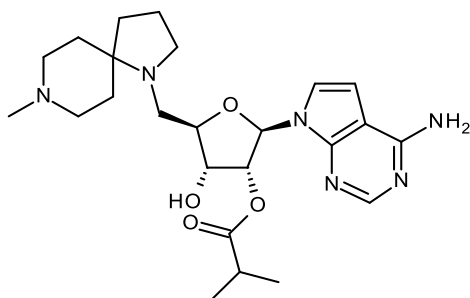
Одержання кінцевих сполук 95a, 95b, 96 і 97



HCl (спол. 95a), вільна основа (спол. 95b)



Кінцева сполука 96



Кінцева сполука 97

Розчин проміжної сполуки 327 (16,5 г, 26,4 ммоль) й ізомасляної кислоти (24,5 мл, 263,9 ммоль) у MeOH (250 мл) перемішували та нагрівали за 110 °C в автоклаві з нержавіючої сталі протягом 4 годин. Розчинники випарювали. Залишок розчиняли в DCM та очищували на колонці з SiO<sub>2</sub> типу Grace Reveleris SRC, 120 г, Si 40, на системі очищення Grace Reveleris X2 із застосуванням DCM і MeOH як елюентів у градієнті, починаючи з 100% DCM до 40% MeOH і 60% DCM. Фракції, що містять продукт, об'єднували та розчинники випарювали з одержанням 12,18 г фракції 1, що містить неочищену кінцеву сполуку 95a, та 1,9 г фракції 1, яка містить неочищену кінцеву сполуку 96.

Фракцію 1, що містить неочищену кінцеву сполуку 95a, розчиняли в DCM й очищували на колонці з SiO<sub>2</sub> типу Grace Reveleris SRC, 120 г, Si 40, на системі очищення Grace Reveleris X2 із

застосуванням DCM та MeOH як елюентів у градієнті, починаючи з 100% DCM до 40% MeOH і 60% DCM. Фракції, що містять продукт, об'єднували та розчинники випарювали з одержанням 4,55 г фракції 2, що містить неочищену кінцеву сполуку 95a, та 5,43 г фракції 3, яка містить неочищену кінцеву сполуку 95a.

Додавали 400 мл DIPE до фракції, яка являє собою фракцію 2, що містить неочищену кінцеву сполуку 95a, з одержанням клейкої суспензії. Суміш перемішували та додавали HCl (6 M в iPrOH) (1,4 мл, 6 M, 8,4 ммоль). Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 18 годин з одержанням у результаті суспензії дрібнодисперсної твердої речовини. Суспензію фільтрували та залишок промивали за допомогою DIPE. Тверду речовину висушували in vacuo за 30 °C. Залишок розчиняли в DCM й очищували на колонці з SiO<sub>2</sub> типу Grace Reveleris SRC, 40 г, Si 40, на системі очищення Grace Reveleris X2 із застосуванням DCM та MeOH як елюентів у градієнті, починаючи з 100% DCM до 40% MeOH і 60% DCM. Фракції, що містять продукт, об'єднували та розчинники випарювали з одержанням 2,24 г фракції 1, що містить чисту кінцеву сполуку 95a у вигляді моносолі HCl.

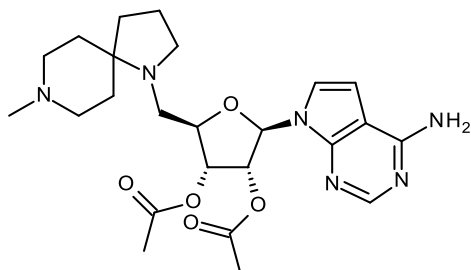
Додавали 400 мл DIPE до фракції, яка являє собою фракцію 3, що містить неочищену кінцеву сполуку 95a, з одержанням у результаті суспензії дрібнодисперсної твердої речовини. Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 18 годин. Суспензію фільтрували та залишок промивали за допомогою DIPE. Тверду речовину висушували in vacuo за 30 °C з одержанням 2,85 г фракції 2, що містить кінцеву сполуку 95a у вигляді моносолі HCl.

Розчинники з фільтрату фракції 2, що містить кінцеву сполуку 95a, випарювали. Залишок випарювали спільно з DIPE. Тверду речовину висушували in vacuo за 30 °C з одержанням 2,22 г фракції 3, що містить кінцеву сполуку 95b у вигляді вільної основи.

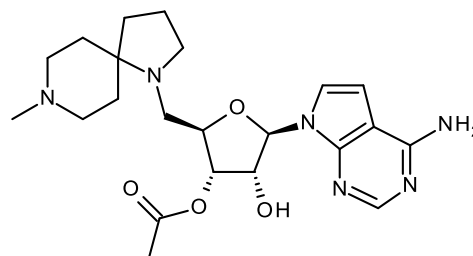
Фракцію, яка являє собою фракцію 1, що містить неочищену кінцеву сполуку 96, розчиняли в DCM та очищували на колонці з SiO<sub>2</sub> типу Grace Reveleris SRC, 80 г, Si 40, на системі очищення Grace Reveleris X2 із застосуванням DCM і MeOH як елюентів у градієнті, починаючи з 100% DCM до 40% MeOH і 60% DCM. Фракції, що містять продукт, об'єднували та розчинники випарювали з одержанням 0,46 г суміші 70% кінцевої сполуки 96 у вигляді вільної основи та 30% кінцевої сполуки 97 у вигляді вільної основи.

#### Приклад В13

Одержання кінцевих сполук 98, 99 і 100

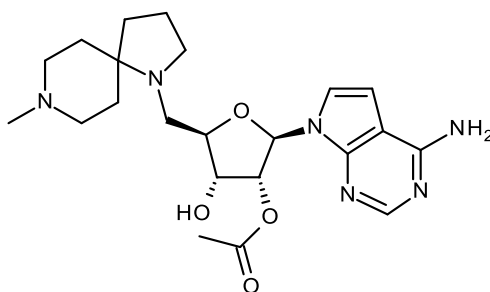


HCl



HCl

Кінцева сполука 98 Кінцева сполука 99



HCl

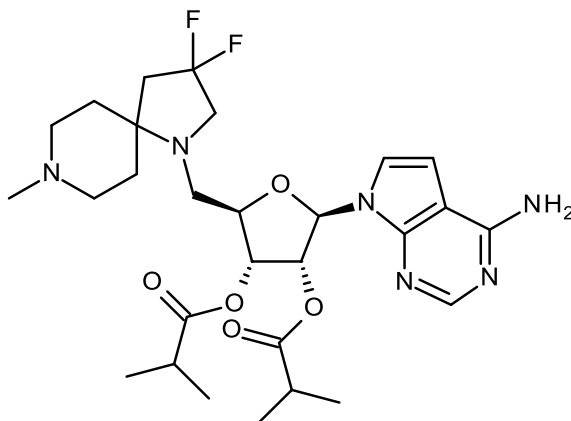
Кінцева сполука 100

Розчин проміжної сполуки 329 (27 г, 49,5 ммоль) й ізомасляної кислоти (45,9 мл, 495 ммоль) в MeOH (450 мл) перемішували та нагрівали в автоклаві з нержавіючої сталі за 90 °C протягом 4 годин. Розчинники випарювали. Залишок розтирали в порошок в 400 мл DIPE. Додавали HCl (6 M в iPrOH) (19,8 мл, 6 M, 119 ммоль) та суміш перемішували за кімнатної температури протягом

18 годин з одержанням у результаті суспензії разом із деякою кількістю клейкої речовини. Дану суміш фільтрували та промивали за допомогою DIPE. Залишок об'єднували в колбі з клейкою речовиною, що залишилася, розчиняли в DCM та очищували на колонці з SiO<sub>2</sub> типу Grace Reveleris SRC, 330 г, Si 40, на системі очищення Armen Spot II Ultimate із застосуванням DCM і MeOH як елюентів у градієнті, починаючи з 100% DCM і закінчуючи 20% MeOH і 80% DCM. Фракції, що містять продукт, об'єднували та розчинники випарювали з одержанням 0,936 г кінцевої сполуки 98 у вигляді моносолі HCl і 1,97 г неочищеної суміші кінцевих сполук 99 і 100. Неочищену суміш кінцевих сполук 99 і 100 розчиняли в DCM та очищували на колонці з SiO<sub>2</sub> типу Grace Reveleris SRC, 80 г, Si 40, на системі очищення Armen Spot II Ultimate із застосуванням DCM і MeOH як елюентів у градієнті, починаючи з 100% DCM для 5 CV і закінчуючи 20% MeOH і 80% DCM для 15 CV. Фракції, що містять продукт, об'єднували та розчинники випарювали з одержанням 1,41 г суміші 65% кінцевої сполуки 99 і 35% кінцевої сполуки 100 у вигляді моносолі HCl.

Приклад B14

Одержання кінцевої сполуки 101

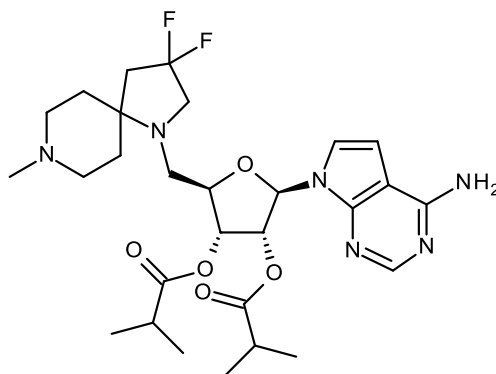


Додавали фторид амонію (0,64 г, 17,4 ммоль) у перемішаний розчин проміжної сполуки 333 (1,1 г, 1,74 ммоль) у безводному MeOH (50 мл) і молекулярних сит (2,5 г). Реакційну суміш перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, а потім її розбавляли за допомогою 50 мл MeOH і 25 мл DCM. Одержану в результаті суспензію фільтрували через подушку з целіту. Подушку промивали два рази за допомогою DCM. Об'єднані розчинники з фільтрату випарювали. Залишок очищували за допомогою препаративної HPLC (нерухома фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30 x 150 мм, рухома фаза: 0,25% розчин NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> у воді, CH<sub>3</sub>CN), після чого його знову очищували за допомогою препаративної HPLC (нерухома фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30 x 150 мм, рухома фаза: 0,25% розчин NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> у воді, CH<sub>3</sub>CN). Залишок знову містив домішки, та його очищували у третій раз за допомогою препаративної HPLC (нерухома фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30 x 150 мм, рухома фаза: 0,5% розчин NH<sub>4</sub>OAc у воді + 10% CH<sub>3</sub>CN, CH<sub>3</sub>CN) з одержанням кінцевої сполуки 101 (1,8 мг, 0,00308 ммоль, вихід 0,18%).

Приклад B15

Одержання кінцевої сполуки 101

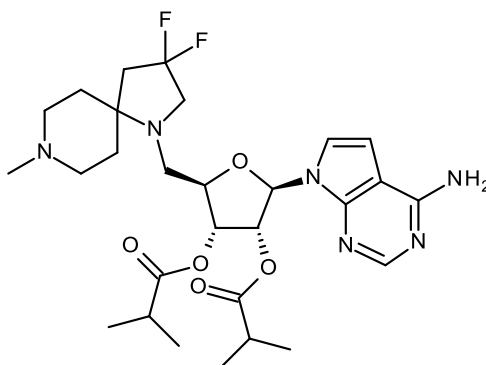




Розчин проміжної сполуки 335 (0,71 г, 1,0 ммоль) у MeOH (10 мл) перемішували та нагрівали за 110 °С із застосуванням мікрохвильового випромінювання протягом 19 годин. Розчинники випарювали, після чого залишок розчиняли в DCM та очищували на колонці з SiO<sub>2</sub> типу Grace Reveleris SRC, 12 г, Si 40, на системі очищення Grace Reveleris X2 із застосуванням DCM і MeOH як елюентів у градієнті, починаючи з 100% DCM до 15% MeOH і 85% DCM. Фракції, що містять продукт, об'єднували та розчинники випарювали з одержанням кінцевої сполуки 101 (0,34 г).

Приклад В16

Одержання кінцевої сполуки 103



2 HCl

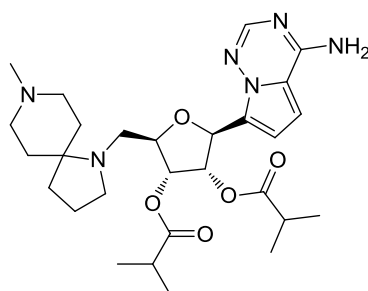
Розчин проміжної сполуки 335 (17,9 г, 20,6 ммоль) та SOCl<sub>2</sub> (1,5 мл, 20,6 ммоль) в MeOH (260 мл) перемішували та нагрівали за 110 °С в герметизованому автоклаві з нержавіючої сталі протягом 5 годин. Розчинники випарювали та залишок розчиняли в DCM з деякою кількістю MeOH та очищували на колонці з SiO<sub>2</sub> типу Grace Reveleris SRC, 330 г, Si 40, на системі очищення Armen Spot II Ultimate із застосуванням DCM та MeOH як елюентів у градієнті, починаючи з 100% DCM і закінчуючи 40% MeOH і 60% DCM. Фракції, що містять продукт, об'єднували та розчинники випарювали з одержанням 9,77 г фракції 1, що містить неочищену кінцеву сполуку 103. Фракцію 1, що містить неочищену кінцеву сполуку 103, розчиняли в DCM з деякою кількістю MeOH та очищували на колонці з SiO<sub>2</sub> типу Grace Reveleris SRC, 120 г, Si 40, на системі очищення Armen Spot II Ultimate із застосуванням DCM та MeOH як елюентів у градієнті, починаючи з 100% DCM і закінчуючи 40% MeOH і 60% DCM. Фракції, що містять продукт, об'єднували та розчинники випарювали з одержанням 7,22 г світло-коричневої твердої речовини. Даний залишок перекристалізовували в ACN з одержанням білого осаду, який відфільтровували, промивали за допомогою ACN, а потім висушували in vacuo за 40 °С з одержанням 3,57 г фракції 1, що містить чисту кінцеву сполуку 103 у вигляді біс-солі HCl.

Розчинники з фільтрату фракції 1, що містить чисту кінцеву сполуку 103, випарювали. Залишок розтирали в порошок в DIPE. Осад відфільтровували та висушували на повітрі з одержанням 2,75 г фракції 2, що містить неочищену кінцеву сполуку 103. Фракцію 2, що містить неочищену кінцеву сполуку 103, розчиняли в ACN. Додавали воду та 1 еквівалент NaHCO<sub>3</sub> (0,35 г, 4,2 ммоль). Залишок перемішували за кімнатної температури протягом 25 хвилин. Додавали DCM і продукт екстрагували з суміші. Органічний шар відділяли, висушували за допомогою MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та розчинники з фільтрату випарювали з одержанням 1,90 г фракції 3, що містить неочищену кінцеву сполуку 103. Фракцію 3, що містить неочищену кінцеву сполуку

103, розчиняли у суміші 200 мл DIPE і 5 мл ACN. Додавали розчин 1,64 мл 2 М HCl (3,28 ммоль) у діетиловому етері. Одразу утворювався білий осад. Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хвилин. Осад відфільтровували та промивали за допомогою DIPE. Залишок, що залишився, перекристалізовували в ACN з одержанням білого осаду, який відфільтровували, промивали за допомогою ACN, а потім висушували *in vacuo* за 40 °C з одержанням 1,24 г фракції 2, що містить чисту кінцеву сполуку 103 у вигляді біс-солі HCl. Фільтрат фракції 2, що містить чисту кінцеву сполуку 103, випарювали, розчиняли в DCM і промивали три рази насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> з одержанням продукту у вигляді вільної основи після відділення органічного шару, висушування за допомогою MgSO<sub>4</sub> та випарювання розчинників. Залишок розчиняли в суміші 200 мл DIPE і 25 мл ACN, а потім підкислювали за допомогою 1 еквівалента HCl із застосуванням 2 М розчину HCl в Et<sub>2</sub>O. Білий осад, що утворився, відфільтровували, промивали за допомогою DIPE і висушували. Одержану в результаті тверду речовину перекристалізовували в 40 мл ACN. Осад відфільтровували та висушували *in vacuo* за 45 °C з одержанням 196,2 мг фракції 3, що містить чисту кінцеву сполуку 103 у вигляді біс-солі HCl.

Приклад В17

Одержання кінцевої сполуки 104



Суміш проміжної сполуки 459 (177 мг, 289 мкмоль, 1 екв.) у MeOH (5 мл) нагрівали за 110 °C протягом 3 годин. Суміш концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою препаративної HPLC (колонка: Gemini 150\*45 мм, 5 мкм; рухома фаза: від 25% MeCN у воді до 65% MeCN у воді, 0,5% NH<sub>3</sub>; час градієнтного елюювання: 12 хв.; швидкість потоку: 25 мл/хв.; довжина хвилі: 220 нм). Фракції, що містять необхідний продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням кінцевої сполуки 104 (78 мг, 140,9 мкмоль, вихід 48,8%) у вигляді білої твердої речовини.

Нижченаведені кінцеві сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного застосованому для одержання кінцевої сполуки 104, із застосуванням відповідних вихідних речовин (таблиця 22).

Таблиця 22

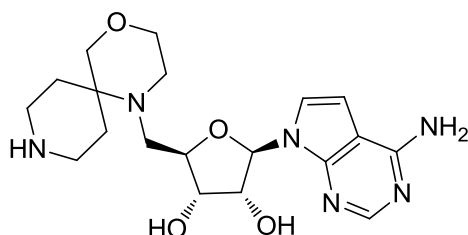
Спол.	Структура	Вихідні речовини
105		Проміжна сполука 462

Спол.	Структура	Вихідні речовини
106		Проміжна сполука 457
107		Проміжна сполука 461

Приклад В18

Спосіб А

5 Одержання кінцевої сполуки 108

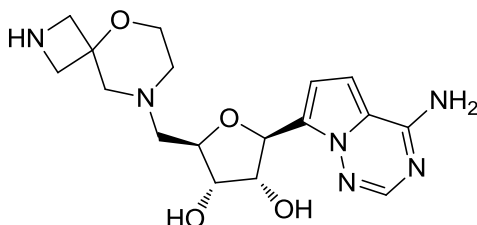


10 У розчин проміжної сполуки 401 (100 мг, 183,6 мкмоль, 1 екв.) у MeOH (2 мл) додавали HCl/діоксан (2 мл) і суміш перемішували за 25 °С протягом 16 год. Розчинник видаляли та залишок розчиняли в MeOH (5 мл) і підвищували основність до pH = 8 за допомогою 25% водного аміаку. Неочищену речовину очищували за допомогою препаративної HPLC (колонка: Gemini 150\*2,5 мм, 5 мкм; рухома фаза: від 25% MeCN у воді до 30% MeCN у воді, 0,5% NH<sub>3</sub>; час градієнтного елювання: 12 хв.; швидкість потоку: 25 мл/хв.; довжина хвилі: 220 нм).

15 Фракції, що містять необхідний продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням кінцевої сполуки 108 (41,14 мг, 100,9 мкмоль, вихід 54,9%) у вигляді білої твердої речовини.

Спосіб В

Одержання кінцевої сполуки 109



20

25 У перемішаний розчин проміжної сполуки 429 (142 мг, 275 мкмоль, 1 екв.) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 мл) додавали TFA (1,5 мл) за 25 °С. Суміш перемішували за 25 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску. Розчинник видаляли та залишок розчиняли в MeOH (5 мл) та підвищували основність до pH = 8 за допомогою 25% водного аміаку. Неочищену речовину очищували за допомогою препаративної HPLC (колонка: Gemini 150\*2,5 мм, 5 мкм;

рухома фаза: від 25% MeCN у воді до 25% MeCN у воді, 0,5% NH<sub>3</sub>; час градієнтного елюювання: 12 хв.; швидкість потоку: 25 мл/хв.; довжина хвилі: 220 нм). Фракції, що містять необхідний продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням кінцевої сполуки 109 (58 мг, 147,92 мкмоль, вихід 53,8%) у вигляді білої твердої речовини.

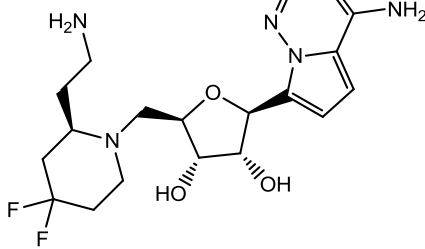
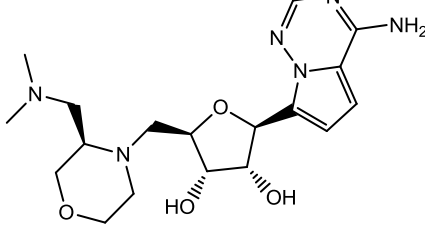
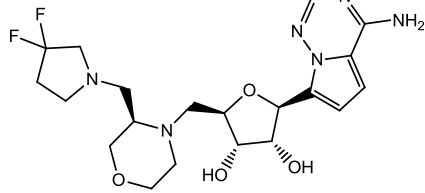
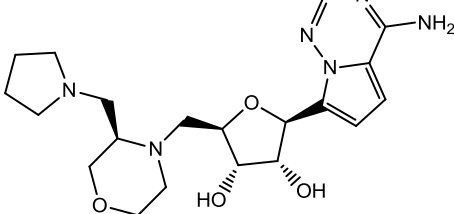
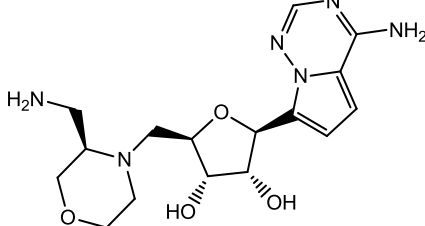
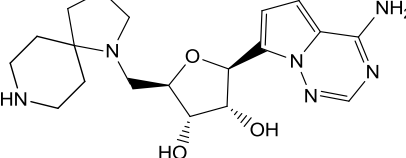
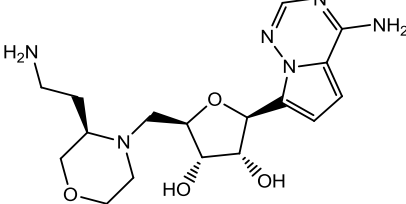
- 5 Нижченаведені кінцеві сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного застосованому для одержання кінцевої сполуки 108 або кінцевої сполуки 109, із застосуванням відповідних вихідних речовин (таблиця 23).

Таблиця 23

Спол.	Структура	Вихідні речовини	Спосіб
110		Проміжна сполука 402	Спосіб А
111		Проміжна сполука 403	Спосіб А
112		Проміжна сполука 404	Спосіб В
113		Проміжна сполука 405	Спосіб А
114		Проміжна сполука 406	Спосіб А

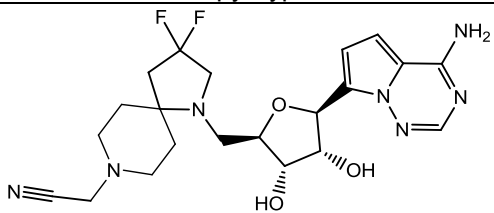
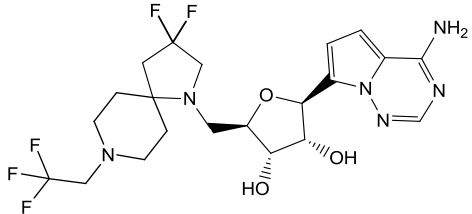
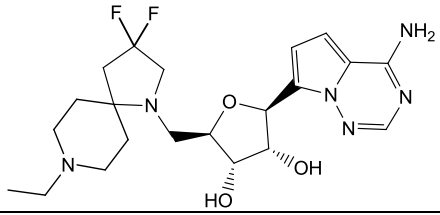
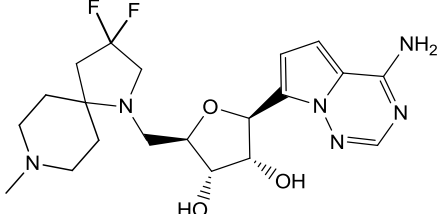
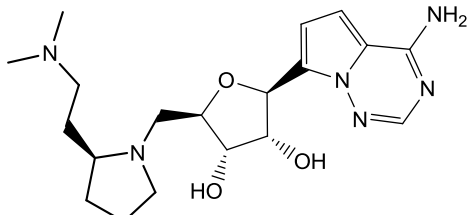
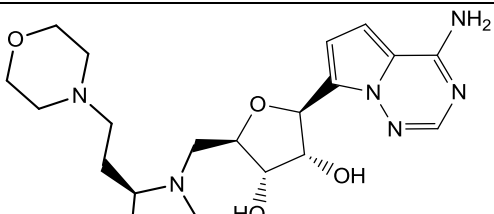
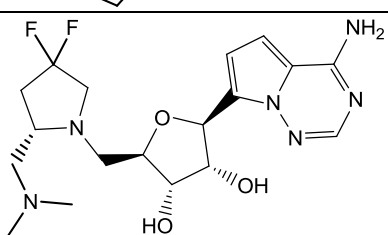
Спол.	Структура	Вихідні речовини	Спосіб
115		Проміжна сполука 407	Спосіб А
116		Проміжна сполука 408	Спосіб А
117		Проміжна сполука 409	Спосіб А
118		Проміжна сполука 410	Спосіб А
119		Проміжна сполука 411	Спосіб А
120		Проміжна сполука 412	Спосіб А

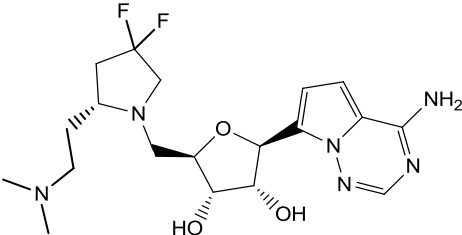
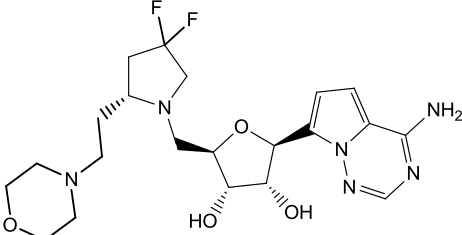
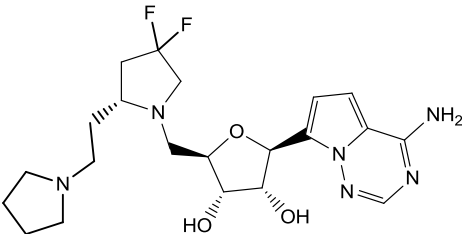
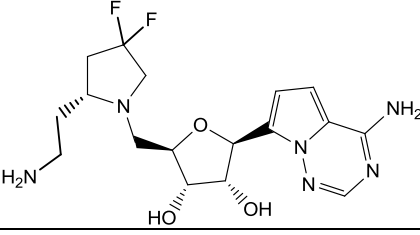
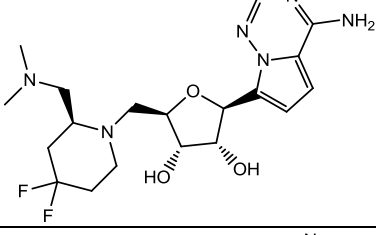
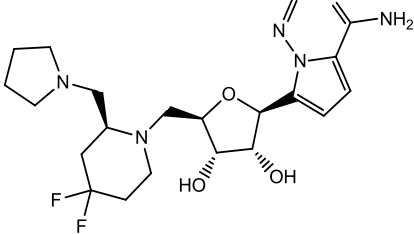
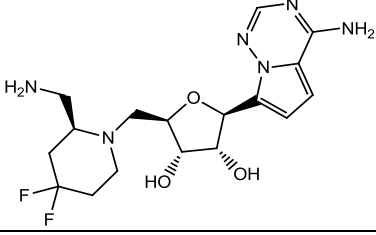
Спол.	Структура	Вихідні речовини	Спосіб
121		Проміжна сполука 413	Спосіб А
122		Проміжна сполука 413	Спосіб А
123		Проміжна сполука 414	Спосіб А
124		Проміжна сполука 415	Спосіб А
125		Проміжна сполука 416	Спосіб А
126		Проміжна сполука 417	Спосіб А
127		Проміжна сполука 418	Спосіб А

Спол.	Структура	Вихідні речовини	Спосіб
128		Проміжна сполука 419	Спосіб А
129		Проміжна сполука 420	Спосіб А
130		Проміжна сполука 421	Спосіб А
131		Проміжна сполука 422	Спосіб А
132		Проміжна сполука 423	Спосіб А
133		Проміжна сполука 424	Спосіб А
134		Проміжна сполука 425	Спосіб А

Спол.	Структура	Вихідні речовини	Спосіб
135		Проміжна сполука 426	Спосіб А
136		Проміжна сполука 427	Спосіб А
137		Проміжна сполука 428	Спосіб А
139		Проміжна сполука 430	Спосіб А
140		Проміжна сполука 431	Спосіб В
141		Проміжна сполука 432	Спосіб А
142		Проміжна сполука 433	Спосіб А
143		Проміжна сполука 434	Спосіб А



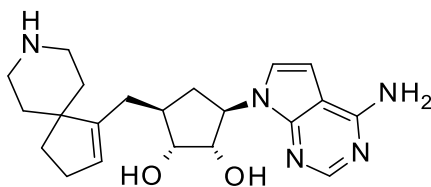
Спол.	Структура	Вихідні речовини	Спосіб
144		Проміжна сполука 435	Спосіб B
145		Проміжна сполука 436	Спосіб A
146		Проміжна сполука 437	Спосіб A
147		Проміжна сполука 438	Спосіб A
148		Проміжна сполука 439	Спосіб A
150		Проміжна сполука 441	Спосіб A
151		Проміжна сполука 442	Спосіб A

Спол.	Структура	Вихідні речовини	Спосіб
152		Проміжна сполука 443	Спосіб А
154		Проміжна сполука 445	Спосіб А
155		Проміжна сполука 446	Спосіб А
156		Проміжна сполука 447	Спосіб А
157		Проміжна сполука 448	Спосіб А
159		Проміжна сполука 450	Спосіб А
160		Проміжна сполука 451	Спосіб А

Спол.	Структура	Вихідні речовини	Спосіб
161		Проміжна сполука 350	Спосіб А
162		Проміжна сполука 352	Спосіб В
163		Проміжна сполука 462	Спосіб В
164		Проміжна сполука 461	Спосіб В
165		Проміжна сполука 452	Спосіб А

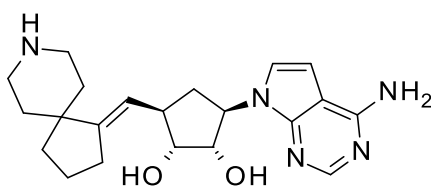
Приклад В19

Синтез кінцевої сполуки 166 та кінцевої сполуки 167



5

Кінцева сполука 166



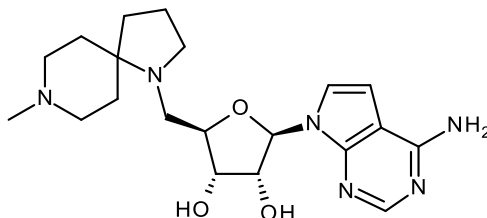
## Кінцева сполука 167

У розчин неочищеної суміші проміжної сполуки 530 та проміжної сполуки 531 у EtOH (50 мл) додавали 1 М HCl у воді (54 мл, 54 ммоль, 12 екв.) за кімнатної температури. Після перемішування протягом ночі реакційну суміш нагрівали до 40 °С та додавали додаткову кількість 1 М HCl у воді (23 мл, 23 ммоль, 5 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 12 годин за 40 °С із забезпеченням повного перетворення, потім нейтралізували за допомогою аміаку у воді (25 ваг. %) та концентрували in vacuo. Неочищений продукт розтирали в порошок у воді з декількома краплями EtOH і одержану суспензію фільтрували, залишаючи продукт у вигляді залишку. Фільтрат концентрували in vacuo і знову розтирали в порошок із водою та суспензію фільтрували. Залишки об'єднували та очищували за допомогою препаративної обернено-фазової флеш-хроматографії (нерухома фаза: Uptisphere C18 ODB - 10 мкм, 200 г, 5 см, рухома фаза: 0,25% розчин NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> у воді, CH<sub>3</sub>CN) з одержанням чистої фракції, що містить кінцеву сполуку 166, (354 мг, 0,92 ммоль, вихід за дві стадії: 21%) і фракції, яка містить неочищену кінцеву сполуку 167. Неочищену кінцеву сполуку 167 додатково очищували за допомогою препаративної обернено-фазової флеш-хроматографії (нерухома фаза: RP XBridge Prep C18 ODB- 5 мкм, 30 x 250 мм, рухома фаза: 0,25% розчин NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> у воді, MeOH) з одержанням кінцевої сполуки 167 (16 мг, 40 мкмоль, вихід за дві стадії: 1%).

## С. Перетворення кінцевих сполук

## Приклад С1

## Одержання кінцевої сполуки 168

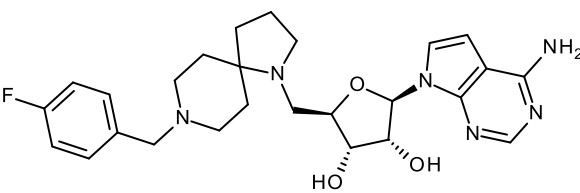
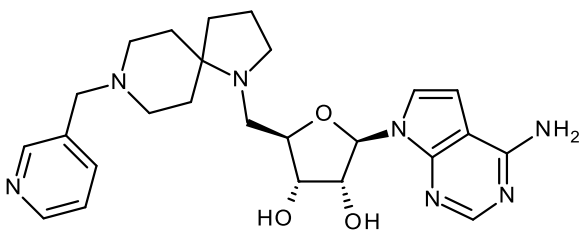
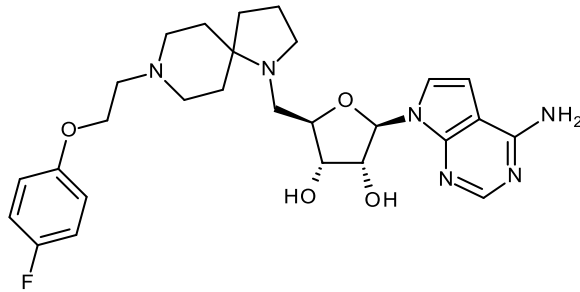
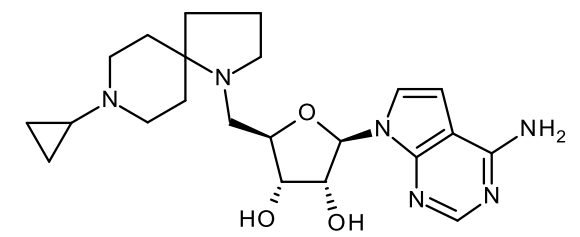
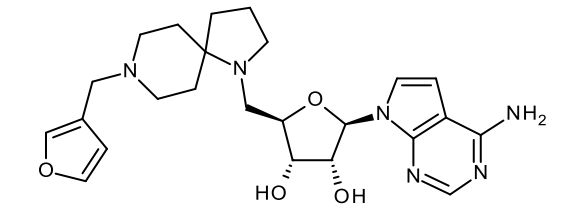
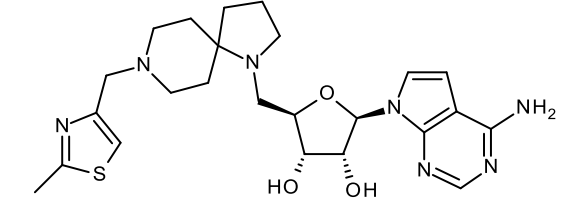
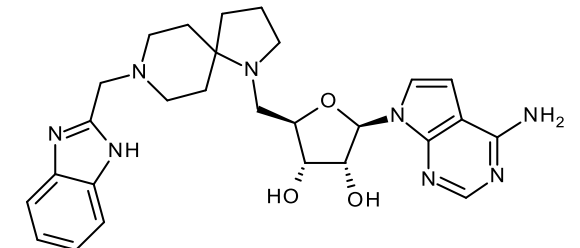


Ціаноборогідрид натрію (17,04 г, 271 ммоль) додавали у перемішаний розчин сполуки 19 (60 г, 135,5 ммоль) і формальдегіду (14,2 мл, 190 ммоль) у MeOH (3000 мл) за кімнатної температури. Після додавання реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 години. Реакцію гасили шляхом додавання 10 мл води та 5 мл насиченого водного розчину NaHCO<sub>3</sub>, а потім фільтрували через подушку з целіту. Подушку промивали два рази за допомогою MeOH. Розчинники з фільтрату випарювали та випарювали спільно з толуолом із одержанням кінцевої сполуки 168 (64,4 г, вихід 110,9%).

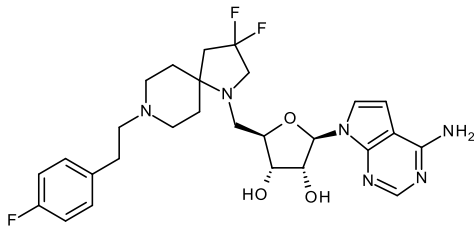
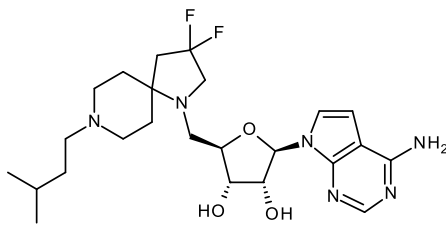
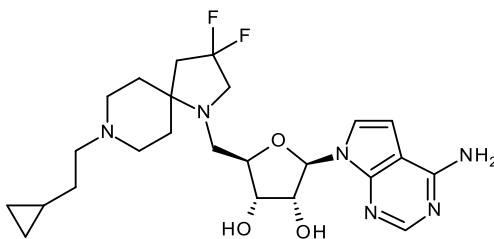
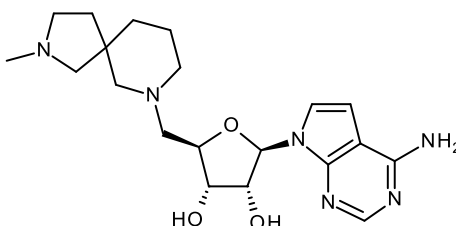
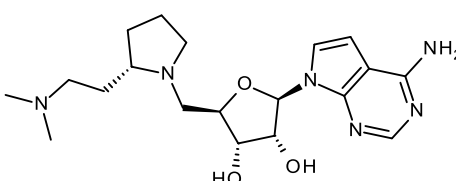
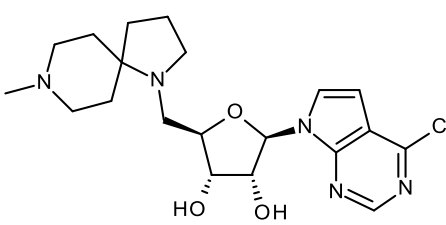
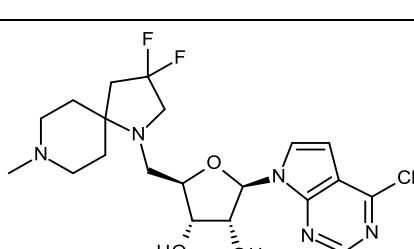
Нижченаведені кінцеві сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного застосованому для одержання кінцевої сполуки 168, із застосуванням відповідних вихідних речовин (таблиця 24).

Таблиця 24

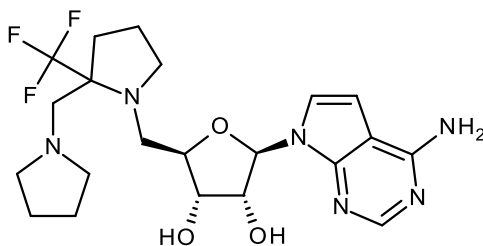
Сполука	Структура	Вихідні речовини та способи
169		а) Сполука 19 б) 3,3,3-Трифторпропаналь в) Оцтова кислота, NaBH <sub>3</sub> CN у MeOH
170		а) Сполука 19 б) Бензолацетальдегід, фтороцтова кислота в) NaBH <sub>3</sub> CN у MeOH

Сполука	Структура	Вихідні речовини та способи
171		a) Сполука 19 b) 4-Фторбензальдегід c) Оцтова кислота, $\text{NaBH}_3\text{CN}$ у MeOH
172		a) Сполука 19 b) 3-Піридинкарбоксальдегід c) Оцтова кислота, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , DCM, MeOH
173		a) Сполука 19 b) 2-(4-Фторфенокси)ацетальдегід c) Оцтова кислота, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , DCM, MeOH
174		a) Сполука 19 b) (1-Етоксциклопропокси)триметилсилан c) Оцтова кислота, $\text{NaBH}_3\text{CN}$ у MeOH
175		a) Сполука 19 b) 3-Фурановий альдегід c) Оцтова кислота, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , DCM, MeOH
176		a) Сполука 19 b) 4-Форміл-2-метилтіазол c) Оцтова кислота, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , DCM, MeOH
177		a) Сполука 19 b) 1H-Бензоімідазол-2-карбоксальдегід c) Оцтова кислота, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , DCM, MeOH

Сполука	Структура	Вихідні речовини та способи
178		а) Сполука 24 б) Параформальдегід в) Ацетат калію, $\text{NaBH}_3\text{CN}$ у $\text{MeOH}$
179		а) Сполука 25 б) Параформальдегід в) Ацетат калію, $\text{NaBH}_3\text{CN}$ у $\text{MeOH}$
180		а) Сполука 26 б) Параформ в) Ацетат калію, $\text{NaBH}_3\text{CN}$ у $\text{MeOH}$
181		а) Сполука 29 б) Формальдегід в) $\text{NaBH}_3\text{CN}$ у $\text{MeOH}$
182		а) Сполука 29 б) Ацетальдегід в) $\text{NaBH}_3\text{CN}$ у $\text{MeOH}$

Сполука	Структура	Вихідні речовини та способи
183		a) Сполука 29 b) (4-Фторфеніл)ацетальдегід c) $\text{NaBH}_3\text{CN}$ у $\text{MeOH}$
184		a) Сполука 29 b) Ізовалеріановий альдегід c) $\text{NaBH}_3\text{CN}$ у $\text{MeOH}$
185		a) Сполука 29 b) 2-Циклопропілацетальдегід: 50% (ваг./ваг.) у толуолі c) $\text{NaBH}_3\text{CN}$ у $\text{MeOH}$
186		a) Сполука 40 b) Формальдегід c) $\text{NaBH}_3\text{CN}$ у $\text{MeOH}$
187		a) Сполука 57 b) Формальдегід c) $\text{NaBH}_3\text{CN}$ у $\text{MeOH}$
208		a) Сполука 64 b) Формальдегід c) $\text{NaBH}_3\text{CN}$ у $\text{MeOH}$
188		a) Сполука 63 b) Формальдегід c) $\text{NaBH}_3\text{CN}$ у $\text{MeOH}$

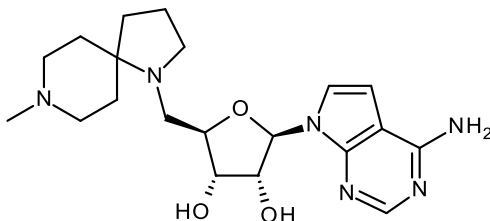
Приклад С2  
Одержання кінцевої сполуки 189



Суміш сполуки 236 (210 мг, 0,46 ммоль), 1,4-дибромбутану (119 мг, 0,55 ммоль) та  $K_2CO_3$  (317 мг, 2,3 ммоль) в 20 мл ACN перемішували за 66 °C протягом 24 годин. Тверду речовину відфільтровували, фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою препаративної HPLC, колонка: Waters Xbridge 150\*25 5 мк, градієнт:  $CH_3CN/10$  мМ  $NH_4HCO_3$  20%~50%; час градієнтного елюювання: 12 хв.; швидкість потоку: 25 мл/хв. з одержанням кінцевої сполуки 189 (14,7 мг, вихід 5%) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад С3

Одержання кінцевої сполуки 168



$Pd/C_{10\%}$  (50 мг, 0,047 ммоль) суспендували в MeOH (40 мл) в атмосфері азоту. Додавали 0,4% розчин тіофену в DIPE (1 мл), кінцеву сполуку 19 (0,5 г, 1,29 ммоль) та параформальдегід (0,116 г, 3,86 ммоль). Реакційну суміш гідрогенізували в газоподібному водні за 1 атмосфери за 50 °C. Каталізатор відфільтровували через подушку з целіту та промивали декілька разів за допомогою MeOH. Розчинники з фільтрату випарювали з одержанням кінцевої сполуки 168 (0,52 г, вихід 94,3%).

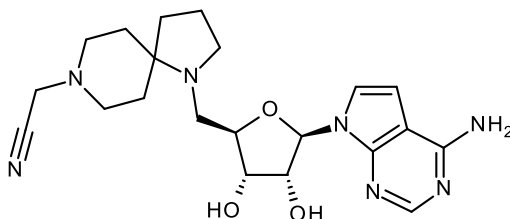
Нижченаведені кінцеві сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного застосованому для одержання кінцевої сполуки 168, із застосуванням відповідних вихідних речовин (таблиця 25).

Таблиця 25

Сполука	Структура	Вихідні речовини та способи
191		а) Сполука 62 б) Формальдегід

Приклад С4

Одержання кінцевої сполуки 192





Суміш кінцевої сполуки 19 (0,1 г, 0,26 ммоль), хлорацетонітрилу (0,019 г, 0,26 ммоль) та  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,03 г, 0,28 ммоль) у ACN (5 мл) перемішували та нагрівали за 80 °C протягом 3 годин. Розчинники випарювали. Залишок розчиняли в 20 мл MeOH, а потім фільтрували. Фільтрат очищували за допомогою препаративної HPLC (нерухома фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30 x 150 мм, рухома фаза: 0,25% розчин  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  у воді, MeOH) з одержанням кінцевої сполуки 192 (35 мг, 0,082 ммоль, вихід 31,8%).

Нижченаведені кінцеві сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного застосованому для одержання кінцевої сполуки 192, із застосуванням відповідних вихідних речовин (таблиця 26).

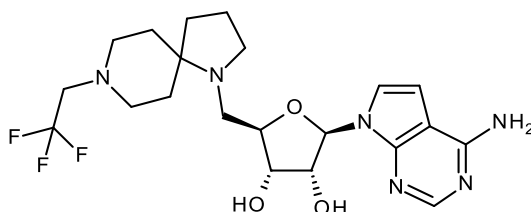
Таблиця 26

Сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
193		a) Сполука 19 b) Акрлонітрил c) Карбонат натрію, ацетонітрил
194		a) Сполука 19 b) 2-Брометилметиловий етер c) Карбонат натрію, ацетонітрил
195		a) Сполука 19 b) 3-Хлор-N-метилпропанамід c) Карбонат натрію, ацетонітрил
196		a) Сполука 19 b) 2-Йод-1,1-дифторетан c) Карбонат натрію, ацетонітрил
197		a) Сполука 19 b) 2-Хлор-N-метилацетамід c) Карбонат натрію, ацетонітрил
198		a) Сполука 19 b) 3-Бромоксетан c) Карбонат натрію, ацетонітрил

Сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
199		a) Сполука 19 b) 3-(Бромметил)піридазину гідробромід c) Карбонат натрію, ацетонітрил
200		a) Сполука 19 b) 2-(Хлорметил)тіазол c) Карбонат натрію, ацетонітрил
201		a) Сполука 19 b) 1-(Бромметил)-3,4-дигідро-1H-2-бензопіран c) Карбонат натрію, ацетонітрил

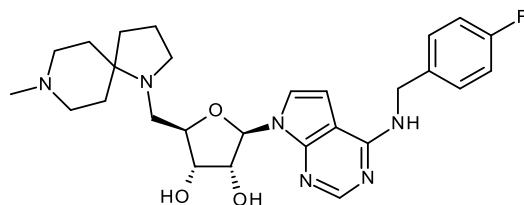
Приклад С5  
Одержання кінцевої сполуки 202

5



Додавали 2,2,2-трифторетилметансульфонат (0,46 г, 2,57 ммоль) у перемішаний розчин сполуки 19 (125 мг, 0,32 ммоль) і Et<sub>3</sub>N (0,36 мл, 2,57 ммоль) у THF (5 мл) за кімнатної температури. Після додавання реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 днів. Розчинники випарювали. Залишок розчиняли в 10 мл MeOH, а потім очищували за допомогою препаративної HPLC (нерухома фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30 x 150 мм, рухома фаза: 0,25% розчин NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> у воді, MeOH з одержанням кінцевої сполуки 202 (1 мг, 0,0021 ммоль, вихід 0,65%).

Приклад С6  
Одержання кінцевої сполуки 203

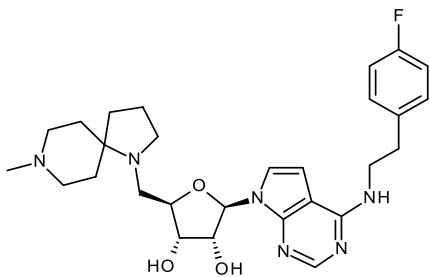
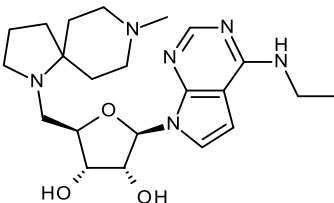


Сполуку 208 (100 мг, 0,24 ммоль) і 4-фторбензиламін (29,7 мг, 0,24 ммоль) в EtOH (5 мл) перемішували за 120 °С протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували до сухого стану. Очищення проводили за допомогою препаративної HPLC (нерухома фаза: RP SunFire Prep C18 OBD-10 мкм, 30 x 150 мм, рухома фаза: 0,25% розчин NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> у воді та MeCN) з одержанням кінцевої сполуки 203 (27 мг, вихід 22%).

Нижченаведені кінцеві сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного застосованому для одержання кінцевої сполуки 203, із застосуванням відповідних вихідних

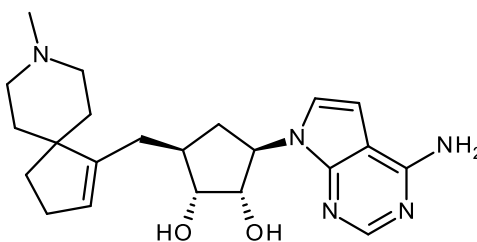
речовин (таблиця 27).

Таблиця 27

Сполука	Структура	Вихідні речовини та умови
204		a) Сполука 208 b) 4-Фторфенетиламін
205		a) Сполука 208 b) Етиламін

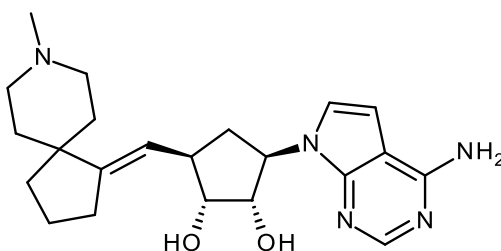
## Приклад С7

5 Синтез кінцевої сполуки 206 та кінцевої сполуки 207



## Кінцева сполука 206

10



## Кінцева сполука 207

15 Додавали NaBH(OAc)<sub>3</sub> (432,182 мг, 2,039 ммоль) у розчин суміші кінцевої сполуки 166 та кінцевої сполуки 167 (391 мг, 1 ммоль), формальдегіду (0,107 мл, 1,43 ммоль), AcOH (0,058 мл, 1 ммоль) у MeOH (22 мл). Розчин перемішували за кімнатної температури протягом 2 год. У розчин знову додавали NaBH(OAc)<sub>3</sub> (216 мг, 1 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. У розчин знову додавали NaBH(OAc)<sub>3</sub> (216 мг, 1 ммоль) і формальдегід (0,038 мл, 0,5 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакцію гасили за допомогою

20 води/насич. NaHCO<sub>3</sub> (50/50). Суміш концентрували in vacuo. Залишок очищували за допомогою препаративної HPLC (нерухома фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50x150 мм, рухома фаза: 0,25% розчин NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> у воді, CH<sub>3</sub>CN) з одержанням кінцевої сполуки 206 (220 мг, 54,3%) та кінцевої сполуки 207 (18,5 мг, 4,6%).

## Аналітична частина

25 LCMS (рідинна хроматографія/мас-спектрометрія)

Вимірювання під час здійснення вискоефективної рідинної хроматографії (HPLC) проводили за допомогою насоса для LC, детектора на діодній матриці (DAD) або УФ-детектора та колонки, як описано у відповідних способах. За необхідності включали додаткові детектори (див. наведену нижче таблицю способів).

Потік із колонки спрямовували до мас-спектрометра (MS), який був оснащений джерелом іонізації за атмосферного тиску. У компетенції фахівця в даній галузі є налаштування регульованих параметрів (наприклад, діапазону сканування, часу витримки тощо) з метою одержання іонів, які забезпечують визначення номінальної моноізотопної молекулярної маси (MW) сполуки. Збір даних проводили за допомогою відповідного програмного забезпечення.

Сполуки описували за їхніми значеннями експериментального часу утримування ( $R_t$ ) та іонами. Якщо в таблиці даних не вказано інше, то вказаний молекулярний іон відповідає  $[M+H]^+$  (протонована молекула) та/або  $[M-H]^-$  (депротонована молекула). У випадку, якщо сполука не була безпосередньо здатна до іонізації, вказують тип аддукту (тобто  $[M+NH_4]^+$ ,  $[M+HCOO]^-$  тощо). Для молекул зі складними ізотопними розподілами (Br, Cl тощо) описаним значенням є значення, одержане для найменшої маси ізотопу. Усі результати одержували з експериментальними похибками, які зазвичай пов'язані із застосовуваним способом.

Далі у даному документі "SQD" означає одиночний квадрупольний детектор, "MSD" означає мас-селективний детектор, "к. т." означає кімнатну температуру, "BEH" означає містчковий гібрид етилсилоксану/діоксиду кремнію, "DAD" означає детектор на діодній матриці, "HSS" означає діоксид кремнію підвищеної міцності, "Q-ToF" означає квадрупольні часопролітні мас-спектрометри, "CLND" означає хемілюмінесцентний азотний детектор, "ELSD" означає випаровувальний детектор світлорозсіювання.

Таблиця

Коди способів LCMS (швидкість потоку виражена в мл/хв.; температура колонки (T) в °C; час аналізу в хвиликах).

Код способу	Прилад	Колонка	Рухома фаза	Гradient	Швидкість потоку ----- T колонки	Час аналізу
1	Waters: Acquity® UPLC® - DAD SQD та	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1*50 мм)	A: 10 mM $CH_3COONH_4$ в 95% $H_2O$ + 5% $CH_3CN$ B: $CH_3CN$	Від 95% A до 5% A за 1,3 хв., утримування протягом 0,2 хв., до 95% A за 0,2 хв., утримування протягом 0,1 хв.	0,7 ----- 70	1,8
2	Waters: Acquity® UPLC® - DAD SQD та	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1*50 мм)	A: 10 mM $CH_3COONH_4$ в 95% $H_2O$ + 5% $CH_3CN$ B: $CH_3CN$	Від 95% A до 5% A за 1,3 хв., утримування протягом 0,2 хв., до 95% A за 0,2 хв., утримування протягом 0,1 хв.	0,7 ----- 70	1,8
3	Waters: Acquity® UPLC® - DAD SQD та	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1*100 мм)	A: 10 mM $CH_3COONH_4$ в 95% $H_2O$ + 5% $CH_3CN$ B: $CH_3CN$	Від 100% A до 5% A за 2,10 хв., до 0% A за 0,90 хв., до 5% A за 0,5 хв.	0,7 ----- 55	3,5
4	Waters: Acquity® UPLC® - DAD SQD та	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1*100 мм)	A: 0,2% $NH_4HCO_3$ B: $CH_3CN$	Від 96% A до 60% A за 2,10 хв., до 0% A за 0,4 хв., утримування 0,8 хв., до 95% A за 0,2 хв.	0,6 ----- 55	3,5
5	Waters: Acquity® UPLC® - DAD SQD та	BEH колонка C18 (1,7 мкм, 2,1x50 мм; Waters Acquity)	A: 10 mM ацетат амонію $H_2O$ /ацетонітрилі 95/5; B: ацетонітрил	Від 95% A і 5% B до 5% A і 95% B за 1,3 хвилини і утримуванням протягом 0,7 хвилини	0,8 ----- 55	2

Код способу	Прилад	Колонка	Рухома фаза	Градiєнт	Швидкiсть потоку ----- Т колонки	Час аналізу
6	Waters: Acquity® UPLC® DAD SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1*100 мм)	A: 10 мм CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> в 95% H <sub>2</sub> O + 5% CH <sub>3</sub> CN B: CH <sub>3</sub> CN	Вiд 100% А до 5% А за 2,10 хв., до 0% А за 0,90 хв., до 5% А за 0,5 хв.	0,7 ----- 55	3,5
7	Agilent: 1100/1200 DAD i MSD	Waters: Atlantis® HILIC з діоксидом кремнію (5 мкм, 4,6 x 150 мм)	A: 0,1% CF <sub>3</sub> COOH у водi, B: 0,05% CF <sub>3</sub> COOH в CH <sub>3</sub> CN	10% А протягом 10 хв.	0,8 ----- 50	10
8	Agilent: 1100/1200 DAD i MSD	Waters: Atlantis® HILIC з діоксидом кремнію (5 мкм, 4,6 x 150 мм)	A: 0,1% CF <sub>3</sub> COOH у водi, B: 0,05% CF <sub>3</sub> COOH в CH <sub>3</sub> CN	20% А протягом 10 хв.	0,8 ----- 50	10
9	Agilent: 1100/1200 DAD i MSD	Agilent: TC-C18 (5 мкм, 2,1 x 50 мм)	A: 0,1% CF <sub>3</sub> COOH у водi, B: 0,05% CF <sub>3</sub> COOH в CH <sub>3</sub> CN	Вiд 100% А протягом 1 хв., до 40% А за 4 хв., до 15% А за 2,5 хв., назад до 100% А за 2 хв.	0,8 ----- 50	10,5
10	Agilent: 1100/1200 DAD i MSD	Waters: XBridge™ Shield RP18 (5 мкм, 2,1 x 50 мм)	A: 0,05% NH <sub>4</sub> OH у водi, B: CH <sub>3</sub> CN	Вiд 100% А протягом 1 хв., до 40% А за 4 хв., утримування протягом 2,5 хв., назад до 100% А за 2 хв.	0,8 ----- 40	10,5
11	Agilent: 1100-DAD i MSD	YMC: Pack ODS-AQ (3 мкм, 4,6 x 50 мм)	A: 0,1% HCOOH у водi, B: CH <sub>3</sub> CN	Вiд 95% А до 5% А за 4,8 хв., утримування протягом 1 хв., назад до 95% А за 0,2 хв.	2,6 ----- 35	6
12	Agilent 1290 Infinity DAD TOF-LC/MS G6224A	YMC-Pack ODS-AQ C18 (50 x 4,6 мм, 3 мкм)	A: 0,1% HCOOH в H <sub>2</sub> O B: CH <sub>3</sub> CN	Система емуляції ISET 2V1.0 для насоса Agilent G1312A V1.0 Вiд 94,51% А до 5% А за 4,8 хв., утримування протягом 1,0 хв., до 95% А за 0,2 хв.	2,6 ----- 35	6,0
13	Waters: Acquity® UPLC® - DAD SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1*100 мм)	A: 10 мм CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> в 95% H <sub>2</sub> O + 5% CH <sub>3</sub> CN B: CH <sub>3</sub> CN	Вiд 100% А до 5% А за 2,10 хв., до 0% А за 0,90 хв., до 5% А за 0,5 хв.	0,7 ----- 55	3,5

Таблиця. № спол. означає номер сполуки; час утримання ( $R_t$ ) в хв.; н. в. означає не визначено.

№ Сп ол.	$R_t$	$[M+H]^+$	Спосіб LCMS
91	0,33	362	11
14	0,25	390	12
2	0,35	376	11
84	0,22	362	11
88	0,24	348	12
89	0,27	348	12
1	0,24	404	11
78	0,24	376	11
13	0,28	390	11
6	0,25	376	12
17	0,24	362	11
76	1,21	390	4
11	0,33	390	11
12	0,22	390	11
3	0,85	376	11
5	0,22	376	11
86	0,26	362	11
75	0,22	390	11
83	0,29	362	11
9	0,23	390	11
79	0,22	376	11
4	0,24	376	11
16	0,23	404	11
7	0,26	376	11
81	0,27	376	12
80	0,33	376	12
82	0,26	376	12

№ Сп ол.	$R_t$	$[M+H]^+$	Спосіб LCMS
8	0,23	390	11
87	0,26	362	12
18	0,30	362	12
90	0,27	390	11
10	0,28	390	11
58	0,35	364	2
59	1,17	364	4
62	0,87	375	6
19	0,81	389	3
20	0,80	389	3
168	0,39	403	5
74	1,41	389	4
45	1,23	375	4
31	1,11	377	4
92	1,34	391	4
93	1,42	501	3
57	1,27	363	4
29	0,90	425	3
67	0,97	484	5
170	1,42	511	3
174	2,42	429	4
169	1,36	485	3
187	0,79	391	6
171	1,00	497	2
270	0,91	430	6
56	1,02	349	4
191	0,82	389	6

№ Сп ол.	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Спосіб LCMS
54	0,98	335	4
53	1,15	349	4
48	0,73	365	6
49	1,03	365	4
52	1,38	363	4
60	0,78	349	6
47	0,97	379	4
55	1,08	363	4
51	1,21	363	4
15	0,26	390	11
77	0,27	376	12
201	2,76	535	4
197	1,77	460	4
195	1,70	474	4
193	2,04	442	4
199	1,81	481	4
173	2,77	527	4
177	2,23	519	4
175	2,52	469	4
176	2,35	500	4
172	2,20	480	4
192	1,07	428	3
196	1,20	453	3
200	1,14	486	3
194	0,75	447	3
72	0,78	365	3
27	0,78	404	6
208	1,21	422	3

№ Сп ол.	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Спосіб LCMS
95b	1,60	543	3
95a	1,60	543	3
203	0,92	511	2
205	2,23	431	4
204	1,56	525	3
114	4,37	403	8
198	1,00	445	3
24	0,83	407	6
179	1,02	481	6
202	0,68	471	5
112	5,09	375	10
28	4,00	403	10
122	2,31	403	7
121	2,30	403	7
133	3,38	389	10
188	1,34	458	3
30	3,58	417	10
63	1,23	444	6
110	2,76	391	10
111	2,74	391	10
108	3,06	405	10
178	0,94	421	3
38	3,40	425	10
181	1,00	439	3
32	3,61	405	10
68	0,78	390	6
127	4,46	361	10
124	3,98	387	10

№ Сп ол.	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Спосіб LCMS
136	3,61	425	10
135	3,46	403	10
119	3,40	389	10
125	3,61	401	10
120	3,47	389	10
109	2,88	377	10
126	3,99	423	10
101	1,84	579	3
103	1,82	579	6
50	0,99	399	3
66	3,95	402	10
61	4,19	388	10
151	3,24	413	10
104	3,29	543	9
113	4,37	403	10
147	3,59	439	10
156	2,28	399	9
145	4,25	507	10
139	2,62	511	9
154	3,37	469	10
152	2,43	427	9
137	3,60	457	10
71b	0,86	385	3
71a	0,85	385	3
73b	0,84	385	3
73a	0,83	385	3
146	2,57	453	9
143	3,29	547	9
161	3,70	403	10

№ Сп ол.	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Спосіб LCMS
150	3,32	433	10
65	3,84	437	10
115	2,88	457	9
141	3,91	471	10
142	3,79	417	10
116	2,89	457	9
105	3,98	579	9
107	3,95	565	9
148	0,34	391	1
155	2,52	453	9
118	4,90	403	10
117	4,76	403	10
42	3,46	417	10
43	3,59	417	10
164	3,94	563	9
144	3,52	464	10
140	3,26	428	10
180	0,65	529	1
123	3,75	437	10
162	2,33	441	10
40	0,86	389	6
39	0,40	389	5
98	0,57	487	5
106	3,79	577	9
94	0,79	529	5
37	0,34	405	5
33	1,36	405	4
34	1,36	405	4



№ Сп ол.	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Спосіб LCMS
129	2,81	393	10
131	3,06	419	10
186	0,43	403	5
182	1,01	453	6
183	1,60	547	6
184	1,39	495	6
185	1,30	493	6
160	3,26	399	10
132	2,58	365	10
130	3,09	455	10
96	0,56	473	5
99	0,42	445	5
157	3,51	427	10
159	4,16	453	10
189	4,15	471	10

№ Сп ол.	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Спосіб LCMS
35	0,94	403	6
36	0,95	403	6
41	1,07	457	6
163	4,07	401	10
128	3,99	413	10
134	3,19	379	10
166	0,99	384	6
167	1,03	384	3
207	1,01	398	6
206	1,09	398	3
85	0,81	362	6

## Точки плавлення

- Значення являють собою пікові значення, й їх одержували з експериментальними похибками, які зазвичай пов'язані з даним аналітичним способом.

## DSC823e

Для низки сполук значення температури плавлення визначали за допомогою DSC823e (Mettler-Toledo). Точки плавлення вимірювали за градієнту температури, що становить 10 °C/хвилина. Максимальна температура становила 300 °C.

Спол. 183: 132,73 °C

Прилад Mettler Toledo MP50

Для низки сполук т. пл. визначали у відкритих капілярних трубках на приладі Mettler Toledo MP50. Т. п. визначали за температури в діапазоні від 50 °C до 300 °C, із застосуванням градієнта 10 °C/хвилина. Значення т. п. зчитували з цифрового монітору.

Спол. 84: 115,1 °C; Спол. 78: 132,4 °C; Спол. 13: 121,6 °C; Спол. 12: 109,8 °C; Спол. 5: 219,8 °C; Спол. 1: 140,1 °C; Спол. 83: 127,0 °C; Спол. 9: 219,0 °C; Спол. 79: 172,8 °C; Спол. 4: 107,7 °C; Спол. 16: 106,0 °C; Спол. 7: 181,3 °C; Спол. 81: 115,8 °C; Спол. 80: 102,8 °C; Спол. 82: 240,2 °C; Спол. 8: 118,9 °C; Спол. 77: 223,9 °C

## ЯМР

Для низки сполук <sup>1</sup>H ЯМР-спектри реєстрували на спектрометрі Bruker DPX-400, який працює за 400 МГц, на Bruker DPX-360, що працює за 360 МГц, на спектрометрі Bruker Avance 600, який працює за 600 МГц. Як розчинники застосовували ХЛОРОФОРМ-d (дейтерований хлороформ, CDCl<sub>3</sub>) або DMSO-d<sub>6</sub> (дейтеровий DMSO, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>). Хімічні зсуви (δ) наведені в частинах на мільйон (ppm) відносно тетраметилсилану (TMS), який використовували як внутрішній стандарт.

Спол. 166: <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,24 (dq, J=13,6, 2,3 Гц, 1 H) 1,30 (br dq, J=13,6, 2,3 Гц, 1 H) 1,42 (ddd, J=12,9, 10,4, 8,5 Гц, 1 H) 1,75 - 1,83 (m, 2 H) 1,83 - 1,90 (m, 2 H) 1,97 (br dd, J=15,7, 8,9 Гц, 1 H) 2,11 - 2,17 (m, 1 H) 2,17 - 2,21 (m, 2 H) 2,21 - 2,25 (m, 1 H) 2,25 - 2,30 (m, 1 H) 2,87 (tt, J=13,1, 2,9 Гц, 2 H) 3,15 - 3,21 (m, 2 H) 3,69 (br t, J=4,5 Гц, 1 H) 4,30 (br t, J=6,7 Гц, 1 H) 4,66 (br s, 1 H) 4,79 (dt, J=10,3, 8,4 Гц, 1 H) 4,85 (br s, 1 H) 5,46 (t, J=1,8 Гц, 1 H) 6,53 (d, J=3,5 Гц, 1 H) 6,90 (br s, 2 H) 7,22 (d, J=3,5 Гц, 1 H) 8,03 (s, 1 H).

Спол. 167: <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,19 - 1,31 (m, 2 H) 1,35 - 1,49 (m, 2 H) 1,49 - 1,68 (m, 5 H) 2,20 - 2,32 (m, 2 H) 2,35 - 2,41 (m, 1 H) 2,52 - 2,60 (m, 2 H) 2,64 (qd, J=8,7, 4,8 Гц, 1 H) 2,79 (br t, J=12,9 Гц, 2 H) 3,72 (t, J=5,2 Гц, 1 H) 4,20 (dd, J=7,3, 5,9 Гц, 1 H) 4,68 (br s, 1 H) 4,78 - 4,88 (m, 2 H) 5,27 (dt, J=9,0, 2,5 Гц, 1 H) 6,54 (d, J=3,5 Гц, 1 H) 6,90 (br s, 2 H) 7,25 (d, J=3,5 Гц, 1 H) 8,03 (s, 1 H).

Спол. 29: <sup>1</sup>H ЯМР (360 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,31 (br t, J=10,6 Гц, 2 H) 1,45 - 1,63 (m, 2 H)

2,10 - 2,32 (m, 2 H) 2,42 (br t, J=12,1 Гц, 2 H) 2,61 (dd, J=13,7, 5,7 Гц, 1 H) 2,78 - 2,96 (m, 3 H) 3,05 - 3,25 (m, 2 H) 3,84 (q, J=5,1 Гц, 1 H) 4,05 (br s, 1 H) 4,35 (br s, 1 H) 5,13 (br s, 1 H) 5,34 (br s, 1 H) 6,03 (d, J=5,1 Гц, 1 H) 6,60 (d, J=3,7 Гц, 1 H) 7,02 (br s, 2 H) 7,28 (d, J=3,7 Гц, 1 H) 8,06 (s, 1 H).

5 Спол. 95b: <sup>1</sup>H ЯМР (360 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1,10 (dd, J=15,4, 7,0 Гц, 6 H) 1,20 (dd, J=7,0, 1,1 Гц, 6 H) 1,27 - 1,37 (m, 2 H) 1,56 - 1,77 (m, 6 H) 2,00 (br t, J=11,2 Гц, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,46 - 2,67 (m, 2 H) 2,70 - 2,90 (m, 6 H) 4,26 (q, J=4,6 Гц, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 5,52 (t, J=5,3 Гц, 1 H) 5,67 (t, J=5,5 Гц, 1 H) 6,39 - 6,47 (m, 2 H) 7,18 (d, J=4,0 Гц, 1 H) 8,34 (s, 1 H).

10 Спол. 94: <sup>1</sup>H ЯМР (360 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,98 (d, J=7,0 Гц, 3 H) 1,03 (d, J=7,0 Гц, 3 H) 1,12 (dd, J=6,8, 5,7 Гц, 6 H) 1,35 (br d, J=13,5 Гц, 2 H) 1,61 - 1,91 (m, 6 H) 2,53 - 2,66 (m, 2 H) 2,67 - 2,92 (m, 6 H) 3,25 (br t, J=12,1 Гц, 2 H) 4,14 (q, J=5,1 Гц, 1 H) 5,51 (t, J=5,3 Гц, 1 H) 5,74 (t, J=5,7 Гц, 1 H) 6,21 (d, J=5,5 Гц, 1 H) 6,65 (d, J=3,7 Гц, 1 H) 7,14 (br s, 2 H) 7,34 (d, J=3,7 Гц, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,91 (br s, 2 H).

15 Спол. 207: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,14 - 1,39 (m, 2 H) 1,48 - 1,63 (m, 7 H) 1,87 - 2,02 (m, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 2,20 - 2,42 (m, 3 H) 2,57 - 2,68 (m, 3 H) 3,71 (t, J=5,2 Гц, 1 H) 4,19 (dd, J=7,5, 5,7 Гц, 1 H) 4,64 - 4,90 (m, 3 H) 5,23 - 5,32 (m, 1 H) 6,54 (d, J=3,5 Гц, 1 H) 6,88 (br s, 2 H) 7,25 (d, J=3,5 Гц, 1 H) 8,03 (s, 1 H).

20 Спол. 19: <sup>1</sup>H ЯМР (360 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,08 - 1,19 (m, 2 H) 1,39 (td, J=12,5, 4,6 Гц, 1 H) 1,46 - 1,73 (m, 5 H) 2,40 - 2,48 (m, 2 H) 2,52 - 2,57 (m, 1 H) 2,61 - 2,72 (m, 1 H) 2,75 - 2,93 (m, 4 H) 3,79 - 3,89 (m, 1 H) 4,03 (t, J=4,6 Гц, 1 H) 4,37 (t, J=5,3 Гц, 1 H) 5,11 (br s, 1 H) 5,32 (br s, 1 H) 6,04 (d, J=5,9 Гц, 1 H) 6,60 (d, J=3,7 Гц, 1 H) 7,02 (br s, 2 H) 7,33 (d, J=3,7 Гц, 1 H) 8,07 (s, 1 H).

25 Спол. 206: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,02 - 1,15 (m, 2 H) 1,32 - 1,43 (m, 1 H) 1,63 - 1,79 (m, 4 H) 1,87 - 2,00 (m, 3 H) 2,05 - 2,31 (m, 8 H) 2,61 - 2,70 (m, 2 H) 3,61 - 3,74 (m, 1 H) 4,27 (dd, J=8,1, 5,5 Гц, 1 H) 4,41 - 5,00 (m, 3 H) 5,38 (br s, 1 H) 6,53 (d, J=3,5 Гц, 1 H) 6,88 (br s, 2 H) 7,24 (d, J=3,5 Гц, 1 H) 8,02 (s, 1 H).

30 Спол. 181: <sup>1</sup>H ЯМР (360 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (br t, J=11,2 Гц, 2 H) 1,59 - 1,81 (m, 2 H) 1,81 - 1,92 (m, 2 H) 1,98 - 2,25 (m, 5 H) 2,58 (dd, J=13,5, 5,5 Гц, 1 H) 2,73 (br d, J=11,3 Гц, 2 H) 2,85 (dd, J=13,4, 4,9 Гц, 1 H) 2,97 - 3,26 (m, 2 H) 3,84 (q, J=5,1 Гц, 1 H) 4,04 (t, J=4,8 Гц, 1 H) 4,13 (br s, 1 H) 4,36 (t, J=5,3 Гц, 1 H) 5,47 (br s, 1 H) 6,03 (d, J=5,5 Гц, 1 H) 6,60 (d, J=3,7 Гц, 1 H) 7,02 (br s, 2 H) 7,31 (d, J=3,7 Гц, 1 H) 8,05 (s, 1 H).

35 Спол. 101: <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1,09 (d, J=7,0 Гц, 3 H) 1,13 (d, J=7,0 Гц, 3 H) 1,19 (d, J=7,0 Гц, 3 H) 1,20 (d, J=6,9 Гц, 3 H) 1,49 - 1,57 (m, 1 H) 1,50 - 1,60 (m, 1 H) 1,78 (br s, 1 H) 1,92 (br t, J=11,2 Гц, 1 H) 1,99 - 2,08 (m, 2 H) 2,09 - 2,19 (m, 1 H) 2,27 - 2,32 (m, 1 H) 2,33 (s, 3 H) 2,48 - 2,56 (m, 1 H) 2,56 - 2,63 (m, 1 H) 2,76 (dd, J=14,2, 3,6 Гц, 1 H) 2,93 (br t, J=13,6 Гц, 2 H) 2,98 (dd, J=14,4, 3,4 Гц, 1 H) 3,08 (td, J=15,1, 11,6 Гц, 1 H) 3,34 - 3,41 (m, 1 H) 4,20 - 4,23 (m, 1 H) 5,21 (s, 2 H) 5,52 (t, J=5,4 Гц, 1 H) 5,66 (t, J=5,9 Гц, 1 H) 6,43 (d, J=5,9 Гц, 1 H) 6,45 (d, J=3,7 Гц, 1 H) 7,17 (d, J=3,8 Гц, 1 H) 8,35 (s, 1 H).

40 Спол. 179: <sup>1</sup>H ЯМР (360 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,15 (br t, J=11,7 Гц, 2 H) 1,47 - 1,73 (m, 6 H) 1,85 - 1,96 (m, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 2,45 - 2,48 (m, 1 H) 2,58 - 2,68 (m, 1 H) 2,72 (br d, J=10,6 Гц, 2 H) 2,76 - 2,88 (m, 2 H) 3,86 (dt, J=6,3, 4,3 Гц, 1 H) 4,02 (br q, J=4,0 Гц, 1 H) 4,34 (q, J=5,1 Гц, 1 H) 5,08 (br d, J=4,4 Гц, 1 H) 5,32 (d, J=6,2 Гц, 1 H) 6,07 (d, J=5,5 Гц, 1 H) 6,78 (br s, 2 H) 7,78 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H).

45 Спол. 168: <sup>1</sup>H ЯМР (360 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,10 - 1,20 (m, 2 H) 1,50 - 1,76 (m, 6 H) 1,87 - 1,98 (m, 2 H) 2,16 (s, 3 H) 2,44 - 2,48 (m, 1 H) 2,59 - 2,86 (m, 5 H) 3,80 - 3,89 (m, 1 H) 3,98 - 4,07 (m, 1 H) 4,37 (t, J=5,3 Гц, 1 H) 5,08 (br s, 1 H) 5,27 (br s, 1 H) 6,04 (d, J=5,9 Гц, 1 H) 6,60 (d, J=3,7 Гц, 1 H) 7,01 (br s, 2 H) 7,35 (d, J=3,7 Гц, 1 H) 8,06 (s, 1 H).

50 Спол. 108: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,57 - 1,81 (m, 4 H) 2,68 (br t, J=12,3 Гц, 2 H) 2,74 - 2,91 (m, 4 H) 2,96 (br d, J=13,1 Гц, 2 H) 3,67 (br d, J=4,8 Гц, 4 H) 4,00 (q, J=5,5 Гц, 1 H) 4,27 (t, J=5,6 Гц, 1 H) 4,40 (t, J=4,8 Гц, 1 H) 6,15 (d, J=4,3 Гц, 1 H) 6,65 (d, J=3,8 Гц, 1 H) 7,36 (d, J=3,8 Гц, 1 H) 8,09 (s, 1 H).

55 Спол. 74: <sup>1</sup>H ЯМР (360 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,31 - 1,53 (m, 4 H) 2,20 (s, 3 H) 2,30 (br s, 2 H) 2,44 (br dd, J=13,4, 6,4 Гц, 3 H) 2,64 (dd, J=13,4, 4,2 Гц, 1 H) 2,76 (t, J=6,4 Гц, 2 H) 2,91 - 2,98 (m, 2 H) 3,87 - 3,98 (m, 1 H) 4,02 (t, J=5,3 Гц, 1 H) 4,29 (t, J=5,1 Гц, 1 H) 5,16 (br s, 1 H) 5,34 (br s, 1 H) 6,03 (d, J=4,8 Гц, 1 H) 6,60 (d, J=3,7 Гц, 1 H) 7,03 (br s, 2 H) 7,30 (d, J=3,7 Гц, 1 H) 8,06 (s, 1 H).

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ПРОЦЕДУРИ in vitro аналізу (аналіз 1)

55 Реагенти. Фермент PRMT5-MEP50 купували у Charles River (Argenta). Ферментний комплекс одержували в клітинах комах (Sf9), інфікованих одночасно двома бакуловірусами. Один вірус експресує повнорозмірний PRMT5 людини із Flag-міткою на N-кінці, другий вірус експресує повнорозмірний MEP50 із сайтом розщеплення His6-TEV на N-кінці. Білок афінно очищували із застосуванням частинок, покритих антитілом до Flag (M2), із наступним елююванням пептидом 3xFLAG, а потім His-Select, проводячи елюювання 0,5 М імідазолом. Елюований білок потім

піддавали діалізу проти трис-буферного сольового розчину (TBS) (pH 8,0), який містив 20% гліцерину та 3 мМ дитіотреїтолу (DTT).

Повнорозмірний немічений рекомбінантний гістон H2A людини (залишки 1-130, номер доступу в Genbank NM\_021052, MW = 14,1 кДа), експресований в *E. coli*, купували у Reaction Biology Corporation, № за кат. HMT-11-146. Купували реагенти, які використовували для одержання реакційного буферу або буферу для зупинки реакції, зокрема основу Tris (№ за кат. Sigma T-1503), NaCl (№ за кат. Sigma RGF-3270), MgCl<sub>2</sub> (№ за кат. Sigma M0250), DTT (№ за кат. Invitrogen 15508-013) та мурашину кислоти (Riedel de Haen, № за кат. 33015).

Аналіз на високопродуктивному мас-спектрометрі. PRMT5 каталізує послідовні метилювання кінцевих атомів азоту на гуанідинових групах залишків аргініну в білках, використовуючи субстратний кофактор S-аденозил-L-метіонін (AdoMet, SAM), при цьому утворюється монометил (MMA), симетричний диметиларгінін (sDMA) та S-аденозил-L-гомоцистеїн (AdoHcy, SAH). Ферментативну активність визначали після утворення продукту SAH, використовуючи високопродуктивну мас-спектрометрію (система Agilent Rapidfire 300 із триквадрупольним MS/MS Sciex 4000 серії QTrap®). Реакційний буфер являв собою 20 мМ Tris-HCl, pH 8,5, 50 мМ NaCl, 5 мМ MgCl<sub>2</sub> та 1 мМ DTT. Реакцію зупиняли із застосуванням 1% мурашиної кислоти (кінцева концентрація).

Дослідження інгібування Дослідження щодо IC<sub>50</sub> проводили із застосуванням одинадцяти точок доз, одержаних для кожної сполуки шляхом послідовного розведення 1:2 у диметилсульфоксиді (DMSO), при цьому точка 12 являла собою DMSO як контроль. Сполуки спершу наносили на планшети, а потім додавали суміш розчинів 2 мкМ SAM та 0,6 мкМ H2A (гістон H2A). Додавали такий самий об'єм ферментного розчину для ініціації ферментативних реакцій. Кінцеві концентрації реакційної суміші становили 1 мкМ SAM, 0,3 мкМ H2A та 10 нМ ферменту. Реакційну суміш інкубували за 30 °C протягом 60 хвилин (хв.), а потім гасили шляхом додавання мурашиної кислоти до кінцевої концентрації 1%. Інгібування утворення SAH у присутності сполук розраховували як відсоток контролю відносно неінгібованої реакційної суміші залежно від концентрації інгібітора. Дані апроксимували наступним чином:

$$Y = \text{Нижнє значення} + (\text{Верхнє значення} - \text{Нижнє значення}) / (1 + 10^{((\log IC_{50} - X) * h)}),$$

де IC<sub>50</sub> являє собою концентрацію інгібітора (ті самі одиниці, що й X) у випадку 50% інгібування, а h являє собою кутовий коефіцієнт Хілла. Y являє собою відсоток інгібування, X являє собою log концентрації сполуки. Нижнє та Верхнє значення являють собою значення для плато в тих самих одиницях, що й Y.

#### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ПРОЦЕДУРА аналізу PD (аналіз 2)

##### Реагенти

Клітини A549 (ATCC, № за кат. CCL-185) культивували у середовищі Ігла, модифікованому за Дульбекко (DMEM) (Sigma, № за кат. D5796), доповненому 10% ембріональної телячої сироватки (FCS) (HyClone™, № за кат. SV30160.03), 100 мМ пірвату натрію (Sigma, № за кат. S8636), 200 мМ L-глутаміну (Sigma, № за кат. G7513) та 50 мг/мл гентаміцину (Gibco, № за кат. 15750-037).

Купували реагенти, використовувані для буферів: фосфатно-сольовий буферний розчин Дульбекко (DPBS) без Ca/Mg (Sigma, № за кат. D8537), фосфатно-сольовий буферний розчин (PBS) 10X (Roche, № за кат. 11666789 001), розчин формаліну 10% (Sigma, HT50-1-128-4L), MeOH 100% (Sigma, № за кат. 32213-2.5L), Triton X-100 (Acros, № за кат. 215680010), альбумін бичачої сироватки (BSA) (Sigma, № за кат. A2153), антитіло кози до імуноглобуліну кролика, кон'юговане з Alexa Fluor 488 (Life Technologies, № за кат. A11034), темно-червоний барвник HCS CellMask (Life Technologies, № за кат. H32721), барвник Hoechst (Life Technologies, № за кат. 33258), антитіло до диметиларгініну, симетричне (SYM10) (Millipore, 07-412).

##### Процедура імуногістохімічного аналізу

Клітини висівали в планшет по 400 клітин/40 мкл/лунка в 384-лункових чорних мікропланшетах з прозорим дном (Perkin Elmer) та протягом ночі інкубували за 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>. Дослідження щодо IC<sub>50</sub> проводили із застосуванням дев'яти точок доз у діапазоні від 10 мкМ до 1 пМ для кожної сполуки. По 80 нл відповідного розведення сполук додавали із застосуванням Labcyte POD 810 (Labcyte), досягаючи кінцевої концентрації DMSO 0,2% у культурі клітин. Після періоду інкубування 48 год. за 37 °C і 5% CO<sub>2</sub> клітини фіксували в 10% розчині формаліну протягом 15 хв. за к. т. і 20 хв. у крижаному MeOH, після чого їх 3х промивали в DPBS. Потім клітини блокували протягом 1 год в блокувальному буфері (PBS + 1% BSA та 0,5% Triton X-100) та інкубували протягом ночі за 4 °C з антитілом SYM10, розведеним 1/2000 в блокувальному буфері. Клітини 3х промивали промивним буфером (PBS + 0,1% Triton X-100) та інкубували з антитілом кози до імуноглобуліну кролика, кон'югованим з Alexa fluor 488, розведеним 1/200 в блокувальному буфері, протягом 1 год за к. т. Потім їх 3х промивали промивним буфером та

інкубували протягом 30 хв за к. т. з PBS, який містив барвник Hoechst у розведенні 1/5000 та темно-червоний барвник HCS CellMask у розведенні 1/5000. Після останнього промивання із застосуванням PBS планшети візуально аналізували за допомогою 10xW лінзи системи Opera® (Perkin Elmer Life Sciences), використовуючи наступні налаштування (значення в нм).

5

Лазер	Камера з фільтрами	Первинне дихроїчне дзеркало	Дихроїчне дзеркало для детектування
488	540/75	405/488/561/635	510
405	450/50	405/488/561/635	510
635	690/50	405/488/561/635	510

Проведення аналізів

Інгібування симетричного диметилування аргініну у ядрі за присутності сполук (% ефекту) розраховували як "медіанна інтенсивність SYM10 у ядрі"/"медіанна інтенсивність SYM10 у цитоплазмі", при цьому нормалізували згідно з нижченаведеним рівнянням:

10

$$\text{normalized} = 100 - \frac{\text{raw} - \text{lowMedian}}{\text{highMedian} - \text{lowMedian}} * 100$$

У вищевказаних рівняннях використовували наступні назви змінних величин:

15

Нормалізоване	Нормалізоване значення ознаки
Вихідне	Вихідне значення ознаки
Низьке медіанне	Медіанне значення для вихідних значень контрольних лунок із низькою концентрацією
Високе медіанне	Медіанне значення для вихідних значень контрольних лунок із високою концентрацією

У вищевказаних рівняннях для нормалізації використовували наступні контролю:

Контроль із низькою концентрацією: мінімальний рівень симетрично диметильованих аргінінів (клітини, оброблені еталонною сполукою за концентрації 10 мкМ).

20

Контроль із високою концентрацією: максимальний рівень симетрично диметильованих аргінінів (клітини, оброблені DMSO).

Значення IC<sub>50</sub> та pIC<sub>50</sub> (-logIC<sub>50</sub>) розраховували із застосуванням відповідного програмного забезпечення.

Значення pIC<sub>50</sub> (№ спол. означає номер сполуки; н. в. означає не визначено).

25

У випадку, якщо для однієї і тієї самої сполуки проводили декілька вимірювань, усі окремі вимірювання показані в таблиці нижче.

№ Спол.	pIC <sub>50</sub> Аналіз 1	pIC <sub>50</sub> Аналіз 2
1	6,66	5,14
2	6,11	<5
3	5,78	<5
4	5,64	<5
5	5,09	<5
6	<4	н. в.

№ Спол.	pIC <sub>50</sub> Аналіз 1	pIC <sub>50</sub> Аналіз 2
7	4,18	<5
8	6,81	5,82
9	6,11	<5
10	4,41	<5
10	4,61	<5
11	4,91	<5
12	4,17	<5

№ Спол.	pIC <sub>50</sub> Аналіз 1	pIC <sub>50</sub> Аналіз 2
13	6,02	<5
14	6,01	<5
15	4,53	<5
16	4,65	<5
17	<4	н. в.
18	5,07	<5
19	7,36	6,93
19	7,94	7,24
24	7,93	~7,17
27	5,87	<5
28	7,58	5,94
29	7,99	~7,22
29	8,12	~7,35
30	6,70	5,76
31	7,40	~5,84
32	5,35	5,04
33	6,62	4,92
34	5,40	<4,7
35	6,98	~5,21
36	5,72	~5,13
37	6,77	5,27
38	5,79	5,41
39	7,17	4,95
40	8,20	6,39
41	5,24	<5
42	7,22	~6,22
43	5,47	<4,7
45	7,08	~6,13
47	6,16	<5

№ Спол.	pIC <sub>50</sub> Аналіз 1	pIC <sub>50</sub> Аналіз 2
48	6,84	~5,59
49	6,92	~5,29
50	7,35	5,82
51	7,67	6,00
52	7,99	~5,95
53	7,54	6,05
54	5,81	<5
55	6,51	5,21
56	6,73	~5
57	7,95	6,80
58	6,14	~5,16
59	7,35	5,62
60	7,54	5,94
61	6,89	<5
62	6,30	<5
65	7,25	6,02
66	6,22	5,17
67	5,73	~5,21
68	6,64	~5,71
71b	7,29	6,25
72	7,27	~5,45
73b	6,68	5,61
74	7,43	6,43
74	7,45	~6,51
75	4,40	<5
76	7,05	~5,65
76	7,49	н. в.
76	7,61	~5,97
78	5,55	<5

№ Спол.	pIC <sub>50</sub> Аналіз 1	pIC <sub>50</sub> Аналіз 2
79	4,67	<5
80	5,48	<5
81	6,45	5,09
82	6,90	5,63
83	4,35	<5
84	4,11	<5
86	6,38	<5
87	5,62	<5
88	4,33	<5
89	5,56	<5
90	4,15	<5
91	5,91	<5
92	6,90	~5,86
93	5,52	~5,61
94	<5	~7,3
95b	<4	~7,34
95b	<5	7,05
95a	<5	6,94
95a	<5	6,95
96	6,20	7,69
99	6,76	6,69
101	<5	7,06
101	6,92	7,08
103	<5	6,46
104	<5	5,80
105	<5	5,18
106	<5	4,71
107	<5	6,90
108	7,59	6,69

№ Спол.	pIC <sub>50</sub> Аналіз 1	pIC <sub>50</sub> Аналіз 2
109	5,65	<5
110	5,91	<5
111	6,76	~5,26
112	7,48	~5,75
113	8,09	6,84
114	7,47	~5,97
115	7,63	~5,78
116	6,82	5,53
117	7,47	6,30
118	7,45	6,29
119	6,81	~5,97
120	5,64	<5
121	5,74	<5
122	7,60	6,18
123	7,65	6,79
124	7,56	6,35
125	6,83	~6,06
126	7,76	7,35
127	7,21	~5,56
128	6,69	<5
129	<5	<4,7
130	<5	<4,7
131	<5	<4,7
132	5,81	<4,7
133	7,54	~5,98
134	6,70	5,05
135	6,21	~5,98
136	7,30	~6,58
137	5,94	<5

№ Спол.	pIC <sub>50</sub> Аналіз 1	pIC <sub>50</sub> Аналіз 2
139	5,49	5,78
140	6,53	~5,52
141	<5	<5
142	5,71	<5
143	5,14	5,80
144	6,35	~6,03
145	<5	<5
146	5,40	5,33
147	6,73	6,22
148	5,90	<5
150	<5	<5
151	5,26	~5,21
152	5,53	5,39
154	<5	<5
155	5,60	<5
156	7,58	5,98
157	<5	<4,7
159	<5	<4,7
160	5,57	<4,7
161	6,42	5,38
162	5,42	<4,7
163	8,07	6,90
164	<5	~5,19
165	6,06	<5
166	8,73	7,41
166	8,80	7,92
166	9,20	7,87
167	8,50	7,52
167	8,80	7,68

№ Спол.	pIC <sub>50</sub> Аналіз 1	pIC <sub>50</sub> Аналіз 2
168	7,58	6,69
168	7,76	~6,64
168	8,07	~6,7
169	6,56	6,22
170	7,37	~6,83
171	5,79	~5,39
172	6,51	~6,04
173	6,46	6,11
174	6,30	~5,64
175	6,23	5,85
176	5,95	5,22
177	6,72	6,34
178	7,29	6,92
179	7,50	7,02
180	7,99	6,57
181	7,71	7,18
182	7,81	6,30
183	7,65	~6,62
184	7,17	~5,83
185	7,60	6,23
186	7,87	6,21
187	7,20	5,77
188	6,43	6,15
189	<5	н. в.
191	5,04	<5
192	7,16	7,08
193	6,73	6,33
194	6,37	~5,25
195	6,27	<5

№ Спол.	pIC <sub>50</sub> Аналіз 1	pIC <sub>50</sub> Аналіз 2
196	5,94	5,49
197	5,19	<5
198	6,36	~5,96
199	6,05	5,73
200	5,32	<5
201	6,34	~4,99
202	5,70	~5,33
203	6,68	6,18
204	6,43	5,86
205	5,79	5,15
206	8,29	7,19
207	8,30	7,28
208	7,12	6,31
270	5,33	<5
270	5,37	<5
270	5,46	<5

#### Приклади композицій

Використовуваний у всіх даних прикладах "активний інгредієнт" (а. і.) стосується сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів; зокрема, будь-якої із наведених як приклад сполук.

Типовими прикладами рецептур для складу за даним винаходом є наведені нижче.

#### 1. Таблетки

Активний інгредієнт від 5 до 50 мг

Фосфат дикальцію 20 мг

Лактоза 30 мг

Тальк 10 мг

Стеарат магнію 5 мг

Картопляний крохмаль до 200 мг

#### 2. Суспензія

Водну суспензію для перорального введення одержують таким чином, щоб кожен мілілітр містив 1–5 мг активного інгредієнта, 50 мг натрій-карбоксиметилцелюлози, 1 мг бензоату натрію, 500 мг сорбіту та води, доданої до об'єму 1 мл.

#### 3. Форма для ін'єкцій

Композицію для парентерального введення одержують шляхом перемішування 1,5 % (вага/об'єм) активного інгредієнта в 0,9 % розчині NaCl або в 10 % за об'ємом розчині пропіленгліколю у воді.

#### 4. Мазь

Активний інгредієнт 5-1000 мг

Стеариловий спирт 3 г

Ланолін 5 г

Білий вазелін 15 г

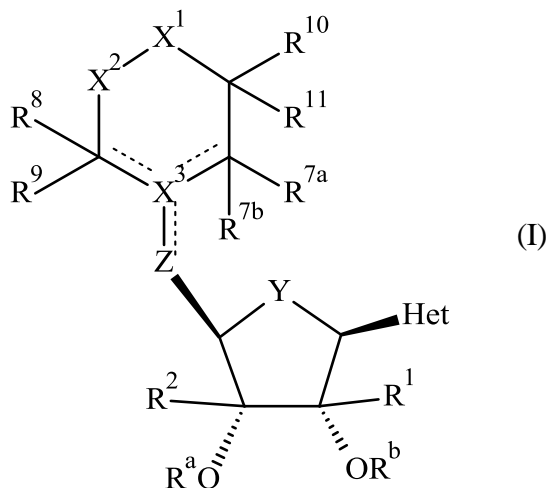
Вода до 100 г

У даному прикладі активний інгредієнт можна замінити на таку саму кількість будь-якої зі сполук згідно з даним винаходом, зокрема на таку саму кількість будь-якої із наведених як приклад сполук.



ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):



де

R<sup>1</sup> являє собою водень або CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> являє собою водень;

R<sup>a</sup> являє собою водень або -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкіл;

R<sup>b</sup> являє собою водень або -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкіл;

Y являє собою -O-, -CH<sub>2</sub>- або -CF<sub>2</sub>-;

R<sup>7a</sup> являє собою водень;

R<sup>7b</sup> являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогену;

X<sup>1</sup> являє собою ковалентний зв'язок або -O-;

X<sup>2</sup> являє собою ковалентний зв'язок, -CH<sub>2</sub>-, -CF<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- або -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-;

за умови, що X<sup>2</sup> являє собою ковалентний зв'язок, -CH<sub>2</sub>- або -CF<sub>2</sub>-, якщо X<sup>1</sup> являє собою -O-;

X<sup>3</sup> являє собою N або CH; або, у випадку, якщо одна з пунктирних ліній являє собою додатковий зв'язок, X<sup>3</sup> являє собою C;

кожен із R<sup>8</sup> і R<sup>10</sup> незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену та C<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;

кожен із R<sup>9</sup> і R<sup>11</sup> незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену, -NH<sub>2</sub> і C<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>;

або R<sup>8</sup> і R<sup>9</sup> зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, що містить один або два атоми N і необов'язково один атом кисню; при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений на одному або декількох атомах вуглецю в кільці одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену та C<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену; і при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений на одному або двох атомах N у кільці замісником, вибраним із групи, що складається з C<sub>1-6</sub>алкілу, Het<sup>1a</sup>,

C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, -C<sub>1-4</sub>алкіл-C(=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного одним або декількома атомами галогену, та C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного одним замісником, вибраним із групи, що складається з -OS<sub>1-4</sub>алкілу, ціано, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, Ar<sup>1a</sup>, -O-Ar<sup>1a</sup>, Het<sup>2a</sup> і -O-Het<sup>2c</sup>;

або R<sup>10</sup> і R<sup>11</sup> зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, що містить один або два атоми N і необов'язково один атом кисню; при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений на одному або декількох атомах вуглецю в кільці одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену та C<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену; і при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл необов'язково заміщений на

одному або двох атомах N у кільці замісником, вибраним із групи, що складається з C<sub>1-6</sub>алкілу, Het<sup>1b</sup>,

C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, -C<sub>1-4</sub>алкіл-C(=O)-NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного одним або декількома атомами галогену, та C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного одним замісником, вибраним із групи, що складається з -

5 ОС<sub>1-4</sub>алкілу, ціано, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, Ar<sup>1b</sup>, -O-Ar<sup>1b</sup>, Het<sup>2b</sup> і -O-Het<sup>2d</sup>;

Z являє собою -CH<sub>2</sub>-, -C(=O)- або -CH(C<sub>1-4</sub>алкіл)-; й, у випадку, якщо X<sup>3</sup> являє собою C, Z також може являти собою =CH-;

пунктирні лінії, приєднані до X<sup>3</sup>, являють собою необов'язкові зв'язки, які можуть бути присутніми, якщо X<sup>3</sup> являє собою атом вуглецю, за умови, що максимум одна з пунктирних ліній

10 являє собою необов'язковий зв'язок;

у випадку, якщо одна з пунктирних ліній, приєднаних до X<sup>3</sup>, являє собою додатковий зв'язок, X<sup>3</sup> являє собою C та (i) R<sup>7a</sup> відсутній, або (ii) R<sup>8</sup> відсутній, або (iii) Z являє собою =CH-;

кожен із R<sup>9a</sup> і R<sup>9b</sup> незалежно вибраний із групи, що складається з водню та C<sub>1-4</sub>алкілу; або R<sup>9a</sup> і R<sup>9b</sup> зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом азоту, до якого вони приєднані, 4-, 5-,

15 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, який необов'язково містить один атом кисню;

кожен із R<sup>5a</sup> і R<sup>5b</sup> незалежно вибраний із групи, що складається з водню та C<sub>1-4</sub>алкілу;

Het<sup>1a</sup> і Het<sup>1b</sup> приєднані до решти молекули формули (I) за допомогою будь-якого доступного атома вуглецю у кільці;

кожен із Het<sup>1a</sup> і Het<sup>1b</sup> незалежно являє собою 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикліл, що містить один або два гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S, S(=O)<sub>p</sub> і N;

20 кожен із Ar<sup>1a</sup> і Ar<sup>1b</sup> незалежно являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену, ціано та C<sub>1-4</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;

кожен із Het<sup>2a</sup> і Het<sup>2b</sup> незалежно являє собою 4-, 5-, 6- або 7-членний моноциклічний ароматичний або неароматичний гетероцикліл, що містить щонайменше один гетероатом,

25 причому кожен незалежно вибраний із O, S, S(=O)<sub>p</sub> і N; або конденсований 8-, 9-, 10- або 11-членний біциклічний ароматичний або неароматичний гетероцикліл, що містить щонайменше один гетероатом, причому кожен незалежно вибраний із O, S, S(=O)<sub>p</sub> і N; при цьому вказаний моноциклічний гетероцикліл або вказаний конденсований біциклічний гетероцикліл

30 необов'язково є заміщеними одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену, ціано та C<sub>1-4</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;

Het<sup>2c</sup> і Het<sup>2d</sup> приєднані до решти молекули формули (I) за допомогою будь-якого доступного атома вуглецю у кільці;

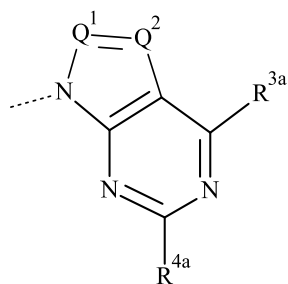
35 кожен із Het<sup>2c</sup> і Het<sup>2d</sup> незалежно являє собою 4-, 5-, 6- або 7-членний моноциклічний ароматичний або неароматичний гетероцикліл, що містить щонайменше один гетероатом, причому кожен незалежно вибраний із O, S, S(=O)<sub>p</sub> і N; або конденсований 8-, 9-, 10- або 11-членний біциклічний ароматичний або неароматичний гетероцикліл, що містить щонайменше один гетероатом, причому кожен незалежно вибраний із O, S, S(=O)<sub>p</sub> і N; при цьому вказаний моноциклічний гетероцикліл або вказаний конденсований біциклічний гетероцикліл

40 необов'язково є заміщеними одним або декількома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з галогену, ціано та C<sub>1-4</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;

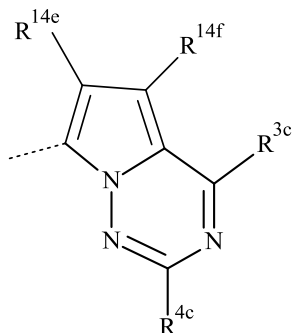
кожен із R<sup>6a</sup> і R<sup>6b</sup> незалежно вибраний із групи, що складається з водню та C<sub>1-4</sub>алкілу;

45 р дорівнює 1 або 2;

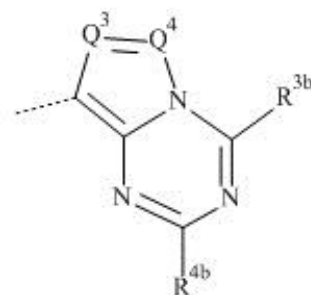
Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з (a-1), (a-2), (a-3) та (a-4):



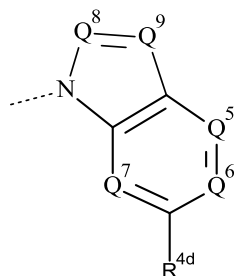
(a-1)



(a-2)



(a-3)



(a-4)

кожен із  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  і  $R^{3d}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену, -  
 5  $NR^{12a}R^{12b}$ ,  $C_{1-4}$ алкілу та  $-O-C_{1-4}$ алкілу;

кожен із  $R^{12a}$  і  $R^{12b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню,  
 $C_{3-6}$ циклоалкілу,  $C_{1-4}$ алкілу та  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним фенілом, який необов'язково  
 заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену,  
 ціано,  $-OC_{1-4}$ алкілу,  $-OH$  і  $C_{1-4}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами  
 10 галогену;

кожен із  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{4d}$ ,  $R^{4e}$  і  $R^{4f}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню,  
 галогену,  $-NR^{13a}R^{13b}$  і  $C_{1-4}$ алкілу;

кожен із  $R^{13a}$  і  $R^{13b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та  
 $C_{1-4}$ алкілу;

15  $Q^1$  являє собою N або  $CR^{14a}$ ;

$Q^2$  являє собою N або  $CR^{14b}$ ;

$Q^3$  являє собою N або  $CR^{14c}$ ;

$Q^4$  являє собою N або  $CR^{14d}$ ;

за умови, що максимум один із  $Q^3$  та  $Q^4$  являє собою N;

20  $Q^8$  являє собою N або  $CR^{14g}$ ;

$Q^9$  являє собою N або  $CR^{14h}$ ;

$Q^5$  являє собою  $CR^{3d}$ ;  $Q^6$  являє собою N; і  $Q^7$  являє собою  $CR^{4f}$ ; або

$Q^5$  являє собою  $CR^{3d}$ ;  $Q^6$  являє собою  $CR^{4e}$ ; і  $Q^7$  являє собою N; або

$Q^5$  являє собою N;  $Q^6$  являє собою  $CR^{4e}$ ; і  $Q^7$  являє собою  $CR^{4f}$ ; або

25  $Q^5$  являє собою N;  $Q^6$  являє собою  $CR^{4e}$ ; і  $Q^7$  являє собою N; або

$Q^5$  являє собою N;  $Q^6$  являє собою N; і  $Q^7$  являє собою  $CR^{4f}$ ; або

$Q^5$  являє собою N;  $Q^6$  являє собою N; і  $Q^7$  являє собою N;

кожен із  $R^{14a}$ ,  $R^{14b}$ ,  $R^{14c}$ ,  $R^{14d}$ ,  $R^{14e}$ ,  $R^{14f}$ ,  $R^{14g}$  і  $R^{14h}$  незалежно вибраний із групи, що складається з  
 водню, галогену,  $C_{1-4}$ алкілу,  $-NR^{15a}R^{15b}$  і  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним або декількома атомами  
 30 галогену;

кожен із  $R^{15a}$  і  $R^{15b}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та  $C_{1-4}$ алкілу;

за умови, що  $R^{10}$  і  $R^{11}$  можуть бути не зв'язані разом, якщо  $R^8$  і  $R^9$  зв'язані разом;

і при цьому щонайменше один із  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$  містить атом азоту;

або її фармацевтично прийнятна сіль приєднання або сольват.

35 2. Сполука за п. 1, де

Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, що

складається з (a-1), (a-2) та (a-3).

3. Сполука за п. 2, де

R<sup>1</sup> являє собою водень;

Y являє собою -O- або -CH<sub>2</sub>-;

5 R<sup>7b</sup> являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогену;

X<sup>2</sup> являє собою ковалентний зв'язок, -CH<sub>2</sub>-, -CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- або -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-;

за умови, що X<sup>2</sup> являє собою ковалентний зв'язок або -CH<sub>2</sub>-, якщо X<sup>1</sup> являє собою -O-;

X<sup>3</sup> являє собою N; або у випадку, якщо одна з пунктирних ліній являє собою додатковий зв'язок,

10 X<sup>3</sup> являє собою C;

кожен із R<sup>8</sup> і R<sup>10</sup> незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену та C<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену;

кожен із R<sup>9</sup> і R<sup>11</sup> незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену, -NH<sub>2</sub> і C<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>;

15 або R<sup>8</sup> і R<sup>9</sup> зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, що містить один або два атоми N;

при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероциклілу необов'язково заміщений на одному або двох атомах N у кільці замісником, вибраним із групи, що складається з C<sub>1-6</sub>алкілу, Het<sup>1a</sup>, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, -C<sub>1-4</sub>алкіл-C(=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного одним або

20 декількома атомами галогену, та C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного одним замісником, вибраним із групи, що складається з -OC<sub>1-4</sub>алкілу, ціано, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, Ar<sup>1a</sup>, -O-Ar<sup>1a</sup> і Het<sup>2a</sup>;

або R<sup>10</sup> і R<sup>11</sup> зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, що містить один або два атоми N

і необов'язково один атом кисню; при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероциклілу необов'язково заміщений на одному або декількох атомах вуглецю в кільці одним

25 або декількома замісниками, які являють собою атом галогену; і при цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероциклілу необов'язково заміщений на одному або двох атомах N у кільці замісником, вибраним із групи, що складається з C<sub>1-6</sub>алкілу та C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного

одним Ar<sup>1b</sup>;

30 Z являє собою -CH<sub>2</sub>- або -C(=O)-; й, у випадку, якщо X<sup>3</sup> являє собою C, Z може також являти собою =CH-;

пунктирні лінії, приєднані до X<sup>3</sup>, являють собою необов'язкові зв'язки, які можуть бути присутніми, якщо X<sup>3</sup> являє собою атом вуглецю, за умови, що максимум одна з пунктирних ліній

являє собою необов'язковий зв'язок;

35 у випадку, якщо одна з пунктирних ліній, приєднаних до X<sup>3</sup>, являє собою додатковий зв'язок, X<sup>3</sup> являє собою C та (i) R<sup>7a</sup> відсутній, або (ii) R<sup>8</sup> відсутній, або (iii) Z являє собою =CH-;

Het<sup>1a</sup> приєднаний до решти молекули формули (I) за допомогою будь-якого доступного атома вуглецю у кільці;

40 Het<sup>1a</sup> являє собою 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероциклілу, що містить один або два гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O;

кожен із Ar<sup>1a</sup> і Ar<sup>1b</sup> незалежно являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, що являють собою атом галогену;

Het<sup>2a</sup> являє собою 4-, 5-, 6- або 7-членний моноциклічний ароматичний або неароматичний гетероциклілу, що містить щонайменше один гетероатом, причому кожен незалежно вибраний із

45 O, S, S(=O)<sub>p</sub> і N; або конденсований 8-, 9-, 10- або 11-членний біциклічний ароматичний або неароматичний гетероциклілу, що містить щонайменше один гетероатом, причому кожен незалежно вибраний із O, S, S(=O)<sub>p</sub> і N; при цьому вказаний моноциклічний гетероциклілу або

вказаний конденсований біциклічний гетероциклілу необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, що являють собою C<sub>1-4</sub>алкіл;

50 кожен із R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> і R<sup>3c</sup> незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену та -NR<sup>12a</sup>R<sup>12b</sup>;

кожен із R<sup>12a</sup> і R<sup>12b</sup> незалежно вибраний із групи, що складається з водню, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, C<sub>1-4</sub>алкілу та C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного одним фенілом, який необов'язково заміщений одним або

декількома замісниками, що являють собою атом галогену;

55 кожен із R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> і R<sup>4c</sup> незалежно вибраний із групи, що складається з водню та C<sub>1-4</sub>алкілу;

Q<sup>1</sup> являє собою CR<sup>14a</sup>;

Q<sup>2</sup> являє собою N або CR<sup>14b</sup>;

Q<sup>3</sup> являє собою CR<sup>14c</sup>;

Q<sup>4</sup> являє собою N;

60 кожен із R<sup>14a</sup>, R<sup>14b</sup>, R<sup>14c</sup>, R<sup>14e</sup> і R<sup>14f</sup> незалежно вибраний із групи, що складається з водню та

галогену;

за умови, що  $R^{10}$  і  $R^{11}$  можуть бути не зв'язані разом, якщо  $R^8$  і  $R^9$  зв'язані разом; і при цьому щонайменше один із  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$  містить атом азоту.

4. Сполука за п. 2, де

5  $R^1$  являє собою водень;

$Y$  являє собою -O- або -CH<sub>2</sub>-;

$R^{7b}$  являє собою водень;

$X^2$  являє собою ковалентний зв'язок або -CH<sub>2</sub>-;

$X^3$  являє собою N; або у випадку, якщо одна з пунктирних ліній являє собою додатковий зв'язок,

10  $X^3$  являє собою C;

кожен із  $R^8$  і  $R^{10}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та галогену;

кожен із  $R^9$  і  $R^{11}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та галогену;

або  $R^8$  і  $R^9$  зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, що містить один атом N; при

15 цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероциклілу необов'язково заміщений на одному атомі N у кільці C<sub>1-6</sub>алкілом;

або  $R^{10}$  і  $R^{11}$  зв'язані разом із утворенням разом зі спільним атомом вуглецю, до якого вони приєднані, 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклілу, що містить один атом N; при

20 цьому вказаний 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений гетероциклілу необов'язково заміщений на одному атомі N у кільці C<sub>1-6</sub>алкілом;

за умови, що  $R^{10}$  і  $R^{11}$  або  $R^8$  і  $R^9$  зв'язані разом;

$Z$  являє собою -CH<sub>2</sub>-; й, у випадку, якщо  $X^3$  являє собою C,  $Z$  може також являти собою =CH-;

пунктирні лінії, приєднані до  $X^3$ , являють собою необов'язкові зв'язки, які можуть бути присутніми, якщо  $X^3$  являє собою атом вуглецю, за умови, що максимум одна з пунктирних ліній

25 являє собою необов'язковий зв'язок;

у випадку, якщо одна з пунктирних ліній, приєднаних до  $X^3$ , являє собою додатковий зв'язок,  $X^3$  являє собою C та (i)  $R^{7a}$  відсутній, або (ii)  $R^8$  відсутній, або (iii)  $Z$  являє собою =CH-;

Нет являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з (a-1) та (a-2);

30  $R^{3a}$  і  $R^{3c}$  являють собою NH<sub>2</sub>;

$R^{4a}$  і  $R^{4c}$  являють собою водень;

$Q^1$  являє собою CR<sup>14a</sup>;

$Q^2$  являє собою CR<sup>14b</sup>;

кожен із  $R^{14a}$ ,  $R^{14b}$ ,  $R^{14c}$  і  $R^{14d}$  незалежно вибраний із групи, що складається з водню та галогену.

35 5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, де  $R^a$  і  $R^b$  являють собою -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкіл.

6. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, де  $R^a$  і  $R^b$  являють собою водень.

7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, де  $R^1$  і  $R^2$  являють собою водень.

8. Сполука за будь-яким із пп. 1-7, де  $X^3$  являє собою C або CH.

9. Сполука за будь-яким із пп. 1-7, де  $X^3$  являє собою N.

40 10. Сполука за будь-яким із пп. 1-9, де Нет являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему формули (a-1).

11. Сполука за п. 10, де

$R^{3a}$  являє собою -NR<sup>12a</sup>R<sup>12b</sup>; та  $R^{12a}$  і  $R^{12b}$  являють собою водень.

12. Сполука за будь-яким із пп. 1-11, де  $R^{10}$  і  $R^{11}$  або  $R^8$  і  $R^9$  зв'язані разом.

45 13. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний носій і як активний інгредієнт терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким із пп. 1-12.

14. Сполука за будь-яким із пп. 1-12 для застосування як лікарського препарату.

15. Сполука за будь-яким із пп. 1-12 для застосування в лікуванні або попередженні захворювання або стану, вибраного із захворювання крові, порушень обміну речовин,

50 аутоімунних порушень, раку, запальних захворювань, серцево-судинних захворювань, нейродегенеративних захворювань, панкреатиту, поліорганної недостатності, захворювань

нирок, агрегації тромбоцитів, недостатньої рухливості сперматозоїдів, відторгнення трансплантата, відторгнення тканини та ушкоджень легені.

16. Сполука за п. 15, де захворювання або стан являє собою рак.

55