УКРАЇНА

(19) UA (11) 131343 (13) C2

(51) МПК (2026.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 35/00
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 491/147 (2006.01)
C07D 519/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ "УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2024 02226**

(22) Дата подання заявки: **30.09.2022**

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **22.10.2026**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **63/251,469, 63/339,597, 63/402,835**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **01.10.2021, 09.05.2022, 31.08.2022**

(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US, US**

(41) Публікація відомостей про заявку: **12.06.2024, Бюл.№ 24**

(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **21.10.2026, Бюл.№ 42**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору PCT: **PCT/US2022/045415, 30.09.2022**

(72) Винахідник(и):
Хофман Роберт Л. (US),
Дун Цин (US),
Калдор Стівен В. (US),
Трзосс Лінні (US),
Ва Поріно Джінджо (US)

(73) Володілець (володільці):
КСІНТЕРА, ІНК.,
c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, United States of America (US)

(74) Представник:
Слободянюк Оксана Олександрівна, реєстр. №216

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2021/013735 A1, 28.01.2021
WO 2009/076512 A1, 18.06.2009
WO 2022/225934 A1, 27.10.2022

UA 131343 C2

(54) АЗЕТИДИНОВІ ТА ПІРОЛІДИНОВІ ІНГІБІТОРИ PARP1 ТА ЇХНЄ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

У цьому документі описані азетидинові та піролідинові інгібітори PARP1 і фармацевтичні композиції, що містять зазначені інгібітори. Сполуки та композиції, що розглядаються, є корисними для лікування раку.

ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ

Ця заявка запитує пріоритет згідно з попередньою заявкою на патент США № 63/251,469, поданою 01 жовтня 2021 р., попередньою заявкою на патент США № 63/339,597, поданою 09 травня 2022 р. і попередньою заявкою на патент США № 63/402,835, поданою 31 серпня 2022 р., які в повному обсязі включено в цей документ шляхом посилання.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Полі(АДФ-рибозо)полімераза (PARP) або полі(АДФ-рибозо)синтаза (PARS) відіграє важливу роль у сприянні репарації ДНК, контролі транскрипції РНК, опосередкуванні загибелі клітин і регулюванні імунної відповіді. Враховуючи це, інгібітори PARP можуть використовуватися для лікування різноманітних розладів. Інгібітори PARP продемонстрували ефективність на численних моделях захворювань, зокрема на моделях ішемічно-реперфузійного пошкодження, запальних захворювань, дегенеративних захворювань, захисту від небажаних ефектів цитотоксичних сполук і потенціювання цитотоксичної терапії раку. PARP також бере участь у ретровірусній інфекції, тому інгібітори можуть бути використані в антиретровірусній терапії. Інгібітори PARP виявилися ефективними для запобігання ішемічно-реперфузійного пошкодження на моделях інфаркту міокарда, інсульту, інших нервових травм, трансплантації органів, а також реперфузії ока, нирок, кишечника та скелетних м'язів. Інгібітори виявилися ефективними при запальних захворюваннях, таких як артрит, подагра, запальні захворювання кишечника, запалення ЦНС, такі як розсіяний склероз (РС) і алергічний енцефаліт, сепсис, септичний шок, геморагічний шок, легеневий фіброз і увеїт. Інгібітори PARP також продемонстрували ефективність у кількох моделях дегенеративних захворювань, включно з діабетом (а також ускладненнями) і хворобою Паркінсона. Інгібітори PARP можуть зменшити печінкову токсичність після передозування ацетамінофеном, серцеву та ниркову токсичність від доксорубіцину та протипухлинних засобів на основі платини, а також вторинне пошкодження шкіри сірчаними іпритами. У різних моделях раку було показано, що інгібітори PARP потенціюють променеву та хіміотерапію, збільшуючи загибель ракових клітин, обмежуючи ріст пухлини, зменшуючи метастази та подовжуючи виживання тварин, що мають пухлину.

PARP1 і PARP2 є найбільш вивченими PARP щодо їхньої ролі у відновленні пошкоджень ДНК. PARP1 активується розривами пошкодження ДНК і функціонує для каталізації додавання полі(АДФ-рибозних) (PAR) ланцюгів до цільових білків. Ця посттрансляційна модифікація, відома як "ПАР-илювання", опосередковує залучення додаткових факторів відновлення ДНК до пошкоджень ДНК.

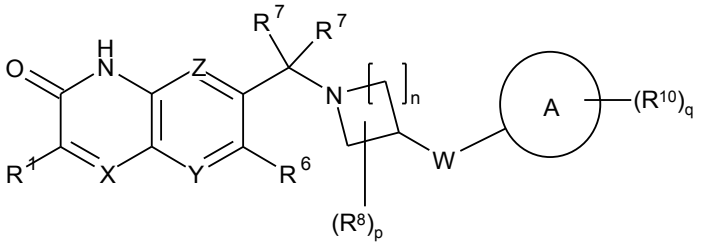
Після завершення своєї функції рекрутування автопарилювання PARP запускає вивільнення зв'язаної PARP із ДНК, щоб забезпечити доступ до інших білків відновлення ДНК для завершення відновлення. Таким чином, зв'язування PARP із пошкодженими ділянками, її каталітична активність і її остаточне вивільнення з ДНК - є важливими етапами для ракової клітини у відповідь на пошкодження ДНК, спричинене хіміотерапевтичними засобами та променевою терапією.

Інгібування ферментів сімейства PARP використовувалося як стратегія вибіркового знищення ракових клітин шляхом інактивації комплементарних шляхів відновлення ДНК. Ряд доклінічних і клінічних досліджень продемонстрували, що пухлинні клітини, які несуть шкідливі зміни BRCA1 або BRCA2, ключових білків-супресорів пухлин, які беруть участь у репарації розриву дволанцюгової ДНК (DSB) шляхом гомологічної рекомбінації (HR), є вибірково чутливими до інгібіторів малих молекул сімейства PARP ферментів відновлення ДНК. Такі пухлини мають недостатні шляхи репарації через гомологічну рекомбінацію (HRR) і для виживання залежать від функції ферментів PARP. Хоча терапія інгібіторами PARP була переважно націлена на рак з мутацією SRCA, інгібітори PARP були клінічно випробувані на немутантних пухлинах SRCA, які виявляють дефіцит гомологічної рекомбінації (HRD).

Вважається, що інгібітори PARP з покращеною селективністю до PARP1 можуть мати підвищену ефективність і знижену токсичність порівняно з іншими клінічними інгібіторами PARP1/2. Вважається також, що селективне сильне інгібування PARP1 може призвести до захоплення PARP1 на ДНК, що призводить до розривів дволанцюгової ДНК (DSB) через колапс реплікаційної вилки в S-фазі. Вважається також, що PARP1 - ДНК-пастка є ефективним механізмом вибіркового знищення пухлинних клітин, що мають HRD. Таким чином, існує медична потреба в ефективних і безпечних інгібіторах PARP. Зокрема, інгібіторах PARP, що мають селективність до PARP1.

СУТЬ ВИНАХОДУ

У цьому документі розкрито сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват чи стереоізомер:



Формула (I),

де:

R^1 являє собою водень, дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $C_1–C_6$алкіл, $_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$ціаноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, $C_2–C_6$алкеніл, $C_2–C_6$алкініл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

X являє собою N або CR^2;

R^2 являє собою водень, дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

або R^1 і R^2 разом утворюють циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; кожен необов'язково заміщений одним або більше R;

Z являє собою N або CR^4;

R^4 являє собою водень, дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

Y являє собою N або CR^5;

R^5 являє собою водень, дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

R^6 являє собою водень, дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

кожен R^7 незалежно являє собою водень, дейтерій, фтор, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл або $C_1–C_6$гетероалкіл;

або два R^7 разом утворюють циклоалкіл або гетероциклоалкіл; кожен необов'язково заміщений одним або більше R;

n дорівнює 1 або 2;

кожен R^8 незалежно являє собою дейтерій, галоген, –CN, $–NO_2$, –OH, $–OR^a$, $–NR^cR^d$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^b$, $–C(=O)NR^cR^d$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл або $C_1–C_6$гетероалкіл;

або два R^8 на одному й тому самому атомі вуглецю разом утворюють оксо;

або два R^8 на одному й тому самому атомі вуглецю або суміжних атомах вуглецю разом утворюють циклоалкіл або гетероциклоалкіл; кожен необов'язково заміщений одним або більше R;

p дорівнює 0–4;

W відсутній або являє собою $–C(R^9)_2–$, –O–, –S–, –S(=O)–, $–S(=O)_2–$, $–S(=O)(=NR^W)–$ або $–NR^W–$;

кожен R^9 незалежно являє собою водень, дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $–NR^cR^d$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл або $C_1–C_6$гетероалкіл;

або два R^9 разом утворюють циклоалкіл або гетероциклоалкіл; кожен необов'язково заміщений одним або більше R;

R^W являє собою водень, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл або $C_1–C_6$дейтероалкіл;

кільце A являє собою циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

кожен R^{10} незалежно являє собою дейтерій, галоген, –CN, $–NO_2$, –OH, $–OR^a$, $–OC(=O)R^a$, $–OC(=O)OR^b$, $–OC(=O)NR^cR^d$, –SH, $–SR^a$, $–S(=O)R^a$, $–S(=O)_2R^a$, $–S(=O)_2NR^cR^d$, $–NR^cR^d$, $–NR^bC(=O)NR^cR^d$, $–NR^bC(=O)R^a$, $–NR^bC(=O)OR^b$, $–NR^bS(=O)_2R^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^b$, $–C(=O)NR^cR^d$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; де кожен алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R;

q дорівнює 0–4;

кожен R^a незалежно являє собою C_1–C_6 алкіл, C_1–C_6 галогеналкіл, C_1–C_6 дейтероалкіл, C_1–C_6 гідроксиалкіл, C_1–C_6 аміноалкіл, C_1–C_6 гетероалкіл, C_2–C_6 алкеніл, C_2–C_6 алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкіл(циклоалкіл), C_1–C_6 алкіл(гетероциклоалкіл), C_1–C_6 алкіл(арил) або C_1–C_6 алкіл(гетероарил); де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R;

кожен R^b незалежно являє собою водень, C_1–C_6 алкіл, C_1–C_6 галогеналкіл, C_1–C_6 дейтероалкіл, C_1–C_6 гідроксиалкіл, C_1–C_6 аміноалкіл, C_1–C_6 гетероалкіл, C_2–C_6 алкеніл, C_2–C_6 алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкіл(циклоалкіл), C_1–C_6 алкіл(гетероциклоалкіл), C_1–C_6 алкіл(арил) або C_1–C_6 алкіл(гетероарил); де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R;

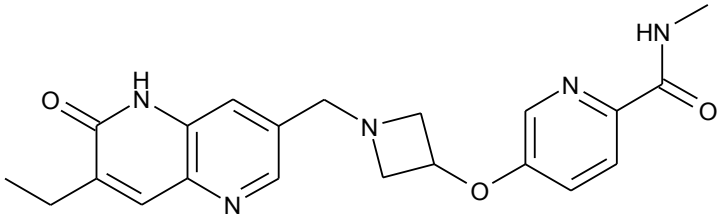
кожен R^c і R^d незалежно являють собою водень, C_1–C_6 алкіл, C_1–C_6 галогеналкіл, C_1–C_6 дейтероалкіл, C_1–C_6 гідроксиалкіл, C_1–C_6 аміноалкіл, C_1–C_6 гетероалкіл, C_2–C_6 алкеніл, C_2–C_6 алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкіл(циклоалкіл), C_1–C_6 алкіл(гетероциклоалкіл), C_1–C_6 алкіл(арил) або C_1–C_6 алкіл(гетероарил); де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R;

або R^c і R^d разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більше R; і

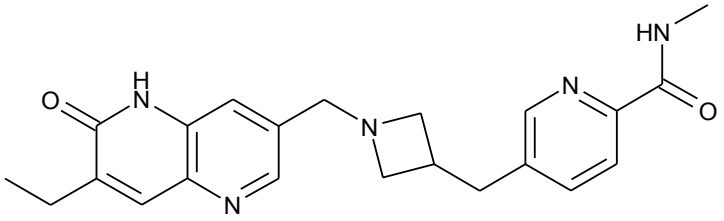
кожен R незалежно являє собою дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OC_1$–C_6алкіл, $–S(=O)C_1$–C_6алкіл, $–S(=O)_2C_1$–C_6алкіл, $–S(=O)_2NH_2$, $–S(=O)_2NHC_1$–C_6алкіл, $–S(=O)_2N(C_1$–C_6алкіл$)_2$, $–NH_2$, $–NHC_1$–C_6алкіл, $–N(C_1$–C_6алкіл$)_2$, $–NHC(=O)OC_1$–C_6алкіл, $–C(=O)C_1$–C_6алкіл, –C(=O)OH, $–C(=O)OC_1$–C_6алкіл, $–C(=O)NH_2$, $–C(=O)N(C_1$–C_6алкіл$)_2$, $–C(=O)NHC_1$–C_6алкіл, C_1–C_6алкіл, C_1–C_6галогеналкіл, C_1–C_6дейтероалкіл, C_1–C_6гідроксиалкіл, C_1–C_6аміноалкіл або C_1–C_6гетероалкіл;

або два R на одному й тому самому атомі утворюють оксо;

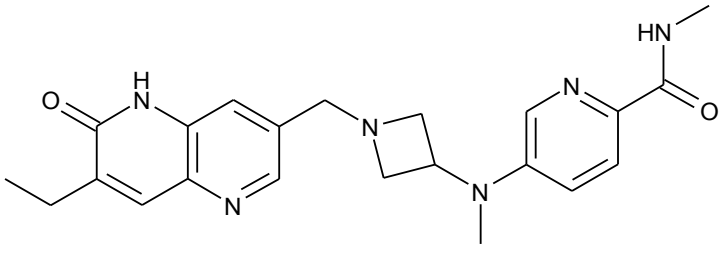
за умови, що сполука формули (I) не являє собою



,

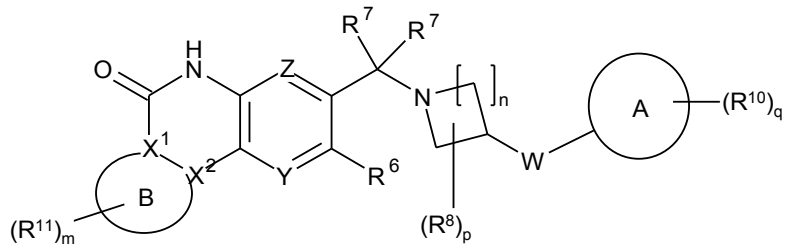


або



.

Також у цьому документі розкрито сполуку формули (II) або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват чи стереоізомер:



Формула (II),

де:

кільце B разом з X^1 і X^2 являють собою 5-членний гетероциклоалкіл або 5-членний гетероарил;

X^1 являє собою C, CH або N;

X^2 являє собою C, CH або N;

кожен R^{11} незалежно являє собою водень, дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $C_1–C_6$алкіл, $_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$ціаноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, $C_2–C_6$алкеніл, $C_2–C_6$алкініл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

m дорівнює 0–3;

Z являє собою N або CR^4;

R^4 являє собою водень, дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

Y являє собою N або CR^5;

R^5 являє собою водень, дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

R^6 являє собою водень, дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

кожен R^7 незалежно являє собою водень, дейтерій, фтор, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл або $C_1–C_6$гетероалкіл;

або два R^7 разом утворюють циклоалкіл або гетероциклоалкіл; кожен необов'язково заміщений одним або більше R;

n дорівнює 1 або 2;

кожен R^8 незалежно являє собою дейтерій, галоген, –CN, $–NO_2$, –OH, $–OR^a$, $–NR^cR^d$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^b$, $–C(=O)NR^cR^d$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл або $C_1–C_6$гетероалкіл;

або два R^8 на одному й тому самому атомі вуглецю разом утворюють оксо;

або два R^8 на одному й тому самому атомі вуглецю або суміжних атомах вуглецю разом утворюють циклоалкіл або гетероциклоалкіл; кожен необов'язково заміщений одним або більше R;

p дорівнює 0–4;

W відсутній або являє собою $–C(R^9)_2–$, –O–, –S–, –S(=O)–, $–S(=O)_2–$, $–S(=O)(=NR^W)–$ або $–NR^W–$;

кожен R^9 незалежно являє собою водень, дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $–NR^cR^d$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл або $C_1–C_6$гетероалкіл;

або два R^9 разом утворюють циклоалкіл або гетероциклоалкіл; кожен необов'язково заміщений одним або більше R;

R^W являє собою водень, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл або $C_1–C_6$дейтероалкіл;

кільце A являє собою циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

кожен R^{10} незалежно являє собою дейтерій, галоген, –CN, $–NO_2$, –OH, $–OR^a$, $–OC(=O)R^a$, $–OC(=O)OR^b$, $–OC(=O)NR^cR^d$, –SH, $–SR^a$, $–S(=O)R^a$, $–S(=O)_2R^a$, $–S(=O)_2NR^cR^d$, $–NR^cR^d$, $–NR^bC(=O)NR^cR^d$, $–NR^bC(=O)R^a$, $–NR^bC(=O)OR^b$, $–NR^bS(=O)_2R^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^b$, $–C(=O)NR^cR^d$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; де кожен алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R;

q дорівнює 0–4;

кожен R^a незалежно являє собою $C_1–C_6$ алкіл, $C_1–C_6$ галогеналкіл, $C_1–C_6$ дейтероалкіл, $C_1–$

C_6 гідроксиалкіл, C_1–C_6 аміноалкіл, C_1–C_6 гетероалкіл, C_2–C_6 алкеніл, C_2–C_6 алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкіл(циклоалкіл), C_1–C_6 алкіл(гетероциклоалкіл), C_1–C_6 алкіл(арил) або C_1–C_6 алкіл(гетероарил); де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R;

кожен R^b незалежно являє собою водень, C_1–C_6 алкіл, C_1–C_6 галогеналкіл, C_1–C_6 дейтероалкіл, C_1–C_6 гідроксиалкіл, C_1–C_6 аміноалкіл, C_1–C_6 гетероалкіл, C_2–C_6 алкеніл, C_2–C_6 алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкіл(циклоалкіл), C_1–C_6 алкіл(гетероциклоалкіл), C_1–C_6 алкіл(арил) або C_1–C_6 алкіл(гетероарил); де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R;

кожен R^c і R^d незалежно являють собою водень, C_1–C_6 алкіл, C_1–C_6 галогеналкіл, C_1–C_6 дейтероалкіл, C_1–C_6 гідроксиалкіл, C_1–C_6 аміноалкіл, C_1–C_6 гетероалкіл, C_2–C_6 алкеніл, C_2–C_6 алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкіл(циклоалкіл), C_1–C_6 алкіл(гетероциклоалкіл), C_1–C_6 алкіл(арил) або C_1–C_6 алкіл(гетероарил); де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R;

або R^c і R^d разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більше R; і

кожен R незалежно являє собою дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OC_1$–C_6алкіл, $–S(=O)C_1$–C_6алкіл, $–S(=O)_2C_1$–C_6алкіл, $–S(=O)_2NH_2$, $–S(=O)_2NHC_1$–C_6алкіл, $–S(=O)_2N(C_1$–C_6алкіл$)_2$, $–NH_2$, $–NHC_1$–C_6алкіл, $–N(C_1$–C_6алкіл$)_2$, $–NHC(=O)OC_1$–C_6алкіл, $–C(=O)C_1$–C_6алкіл, –C(=O)OH, $–C(=O)OC_1$–C_6алкіл, $–C(=O)NH_2$, $–C(=O)N(C_1$–C_6алкіл$)_2$, $–C(=O)NHC_1$–C_6алкіл, C_1–C_6алкіл, C_1–C_6галогеналкіл, C_1–C_6дейтероалкіл, C_1–C_6гідроксиалкіл, C_1–C_6аміноалкіл або C_1–C_6гетероалкіл;

або два R на одному й тому самому атомі утворюють оксо.

Також у цьому документі розкрито фармацевтичну композицію, яка містить сполуку, розкриту в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват чи стереоізомер і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

У цьому документі також описаний спосіб лікування раку у суб'єкта, який цього потребує, причому спосіб включає введення сполуки, описаної в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру. У деяких варіантах здійснення рак являє собою рак молочної залози, рак яєчників, рак підшлункової залози, рак передміхурової залози, гемобластоз, рак шлунково-кишкового тракту або рак легенів.

У цьому документі також описано спосіб лікування раку, що містить мутацію BRCA1 і/або BRCA2, у суб'єкта, який цього потребує, причому спосіб включає введення сполуки за будь-яким із пунктів 1–70 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру. У деяких варіантах здійснення рак являє собою рак сечового міхура, рак мозку та ЦНС, рак молочної залози, рак шийки матки, колоректальний рак, рак стравоходу, лімфому Ходжкіна, неходжкінську лімфому, рак нирки, лейкоз, рак легенів, меланому, мієлому, рак ротової порожнини, рак яєчників, рак підшлункової залози, рак передміхурової залози, рак шкіри, рак шлунка, рак щитовидної залози або рак матки.

ВКЛЮЧЕННЯ ШЛЯХОМ ПОСИЛАННЯ

Усі публікації, патенти й патентні заявки, згадані у цьому описі, включено до цього документа шляхом посилання так, ніби кожна окрема публікація, патент або патентна заявка була конкретно окремо вказана з метою включення шляхом посилання.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Визначення

У подальшому описі викладено певні конкретні деталі для забезпечення повного розуміння різних варіантів здійснення. Однак фахівцю в цій галузі буде зрозуміло, що цей винахід може застосовуватися на практиці без таких деталей. В інших випадках широко відомі структури не показані або не описані детально, щоб уникнути непотрібного заплутування описів варіантів здійснення. Якщо контекст не передбачає іншого, у цьому описі й наведеній далі формулі винаходу термін "містити" ("включати") і його форми, наприклад, "містить" і "містять" ("включає", "включають") слід тлумачити у відкритому, включному сенсі, тобто як "включно з, але не обмежуючись цим". Крім того, заголовки, наведені в цьому документі, призначені лише для зручності й не тлумачать обсяг або значення заявленого винаходу.

Посилання у всьому цьому описі на "деякі варіанти здійснення" або "варіант здійснення" означає, що конкретна ознака, структура або характеристика, описані у зв'язку із варіантом здійснення, включені в щонайменше один варіант здійснення. Таким чином, фрази "в одному варіанті здійснення" або "у варіанті здійснення" у різних місцях у цьому описі необов'язково усі відносяться до одного і того ж варіанту здійснення. Крім того, окремі ознаки, структури або

характеристики можуть бути об'єднані будь-яким відповідним способом в одному або більше варіантах здійснення. Також у цьому описі й у доданій формулі винаходу форми однини включають форми множини, крім випадків, коли контекст чітко вимагає іншого тлумачення. Також слід зазначити, що термін "або" загалом використовується у своєму значенні включно з "і/або", окрім випадків, коли контекст чітко не передбачає інше.

У контексті цього документа наведені нижче терміни, якщо не вказано інше, мають такі значення:

термін "оксо" стосується =O;

термін "карбоксил" стосується –COOH;

термін "ціано" стосується –CN;

термін "алкіл" стосується нерозгалуженого або розгалуженого насиченого вуглеводневого монорадикала, який має від одного до приблизно десяти атомів вуглецю, більш переважно від одного до шести атомів вуглецю. Приклади включають, без обмеження, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, 2-метил-1-пропіл, 2-метил-2-пропіл, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропіл, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-етил-1-бутил, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, трет-аміл та гексил, а також довші алкільні групи, як-от гептил, октил тощо. У випадку появи в цьому документі такого числового діапазону, як "C_1–C_6алкіл" або "$C_{1–6}$ алкіл", він означає, що алкільна група може складатися з 1 атома вуглецю, 2 атомів вуглецю, 3 атомів вуглецю, 4 атомів вуглецю, 5 атомів вуглецю або 6 атомів вуглецю, хоча це визначення також охоплює випадки вживання терміну "алкіл" без зазначення числового діапазону. У деяких варіантах здійснення алкіл являє собою $C_{1–10}$ алкіл. У деяких варіантах здійснення алкіл являє собою $C_{1–6}$ алкіл. У деяких варіантах здійснення алкіл являє собою $C_{1–5}$ алкіл. У деяких варіантах здійснення алкіл являє собою $C_{1–4}$ алкіл. У деяких варіантах здійснення алкіл являє собою $C_{1–3}$ алкіл. Якщо в описі конкретно не зазначено інше, алкільна група може бути необов'язково заміщена, наприклад, оксо, галогеном, аміно, нітрилом, нітро, гідроксилом, галогеналкілом, алкокси, карбоксилом, карбоксилатом, арилом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, гетероарилом тощо. У деяких варіантах здійснення алкіл необов'язково заміщений оксо, галогеном, –CN, –COOH, –COOMe, –OH, –OMe, $–NH_2$ або $–NO_2$. У деяких варіантах здійснення алкіл необов'язково заміщений галогеном, –CN, –OH або –OMe. У деяких варіантах здійснення алкіл необов'язково заміщений галогеном.

Термін "алкеніл" стосується нерозгалуженого або розгалуженого вуглеводневого монорадикала, що має один або більше вуглецевих подвійних зв'язків і має від двох до приблизно десяти атомів вуглецю, більш переважно від двох до приблизно шести атомів вуглецю. Група може бути в цис- або транс-конформації щодо подвійного зв'язку (зв'язків), і її слід розуміти як таку, що включає обидва ізомери. Приклади включають, без обмежень, етеніл ($–CH=CH_2$), 1-пропеніл ($–CH_2CH=CH_2$), ізопропеніл [$–C(CH_3)=CH_2$], бутеніл, 1,3-бутадієніл тощо. У випадку появи в цьому документі такого числового діапазону, як "C_2–C_6алкеніл" або "$C_{2–6}$ алкеніл", він означає, що алкенільна група може складатися з 2 атомів вуглецю, 3 атомів вуглецю, 4 атомів вуглецю, 5 атомів вуглецю або 6 атомів вуглецю, хоча це визначення також охоплює випадки вживання терміну "алкеніл" без зазначення числового діапазону. Якщо в описі конкретно не зазначено інше, алкенільна група може бути необов'язково заміщена, наприклад, оксо, галогеном, аміно, нітрилом, нітро, гідроксилом, галогеналкілом, алкокси, карбоксилом, карбоксилатом, арилом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, гетероарилом тощо. У деяких варіантах здійснення алкеніл необов'язково заміщений оксо, галогеном, –CN, –COOH, –COOMe, –OH, –OMe, $–NH_2$ або $–NO_2$. У деяких варіантах здійснення алкеніл необов'язково заміщений галогеном, –CN, –OH або –OMe. У деяких варіантах здійснення алкеніл необов'язково заміщений галогеном.

Термін "алкініл" стосується нерозгалуженого або розгалуженого вуглеводневого монорадикала, що має один або більше вуглецевих потрійних зв'язків і має від двох до приблизно десяти атомів вуглецю, більш переважно від двох до приблизно шести атомів вуглецю. Приклади включають, без обмеження, етиніл, 2-пропініл, 2-бутиніл, 1,3-бутадіїніл тощо. У випадку появи в цьому документі такого числового діапазону, як "C_2–C_6алкініл" або "$C_{2–6}$ алкініл", він означає, що алкінільна група може складатися з 2 атомів вуглецю, 3 атомів вуглецю, 4 атомів вуглецю, 5 атомів вуглецю або 6 атомів вуглецю, хоча це визначення також охоплює випадки вживання терміну "алкініл" без зазначення числового діапазону. Якщо в описі конкретно не зазначено інше, алкінільна група може бути необов'язково заміщена, наприклад, оксо, галогеном, аміно, нітрилом, нітро, гідроксилом, галогеналкілом, алкокси, карбоксилом, карбоксилатом, арилом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, гетероарилом тощо. У деяких

варіантах здійснення алкініл необов'язково заміщений оксо, галогеном, –CN, –COOH, –COOMe, –OH, –OMe, $–NH_2$ або $–NO_2$. У деяких варіантах здійснення алкініл необов'язково заміщений галогеном, –CN, –OH або –OMe. У деяких варіантах здійснення алкініл необов'язково заміщений галогеном.

Термін "алкілен" стосується нерозгалуженого або розгалуженого двовалентного вуглеводневого ланцюга. Якщо в описі конкретно не зазначено інше, алкіленова група може бути необов'язково заміщена, наприклад, оксо, галогеном, аміно, нітрилом, нітро, гідроксилом, галогеналкілом, алкокси, карбоксилом, карбоксилатом, арилом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, гетероарилом тощо. У деяких варіантах здійснення алкілен необов'язково заміщений оксо, галогеном, –CN, –COOH, –COOMe, –OH, –OMe, $–NH_2$ або $–NO_2$. У деяких варіантах здійснення алкілен необов'язково заміщений галогеном, –CN, –OH або –OMe. У деяких варіантах здійснення алкілен необов'язково заміщений галогеном.

Термін "алкокси" стосується радикала формули $–OR_a$, де R_a являє собою алкільний радикал згідно з визначенням. Якщо в описі конкретно не зазначено інше, алкоксильна група може бути необов'язково заміщена, наприклад, оксо, галогеном, аміно, нітрилом, нітро, гідроксилом, галогеналкілом, алкокси, карбоксилом, карбоксилатом, арилом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, гетероарилом тощо. У деяких варіантах здійснення алкокси необов'язково заміщений галогеном, –CN, –COOH, –COOMe, –OH, –OMe, $–NH_2$ або $–NO_2$. У деяких варіантах здійснення алкокси необов'язково заміщений галогеном, –CN, –OH або –OMe. У деяких варіантах здійснення алкокси необов'язково заміщений галогеном.

Термін "арил" стосується радикала, який походить від вуглеводневої кільцевої системи, яка містить від 6 до 30 атомів вуглецю й щонайменше одне ароматичне кільце. Арильний радикал може являти собою моноциклічну, біциклічну, трициклічну або тетрациклічну кільцеву систему, яка може включати конденсовані (у разі конденсації з циклоалкільним або гетероциклоалкільним кільцем арил зв'язаний через атом ароматичного кільця) або місткові кільцеві системи. У деяких варіантах здійснення арил являє собою 6–10-членний арил. У деяких варіантах здійснення арил являє собою 6-членний арил (феніл). Арильні радикали включають, без обмежень, арильні радикали, які походять від вуглеводневих кільцевих систем антрилену, нафтилену, фенантрилену, антрацену, азулену, бензолу, хризену, флуорантену, флуорену, ассим-індацену, сим-індацену, індану, індену, нафталену, феналену, фенантрену, плеядену, пірену й трифенілену. Якщо в описі конкретно не зазначено інше, арил може бути необов'язково заміщений, наприклад, галогеном, аміно, нітрилом, нітро, гідроксилом, алкілом, алкенілом, алкінілом, галогеналкілом, алкокси, карбоксилом, карбоксилатом, арилом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, гетероарилом тощо. У деяких варіантах здійснення арил необов'язково заміщений галогеном, метилом, етилом, –CN, –COOH, –COOMe, $–CF_3$, –OH, –OMe, $–NH_2$ або $–NO_2$. У деяких варіантах здійснення арил необов'язково заміщений галогеном, метилом, етилом, –CN, $–CF_3$, –OH або –OMe. У деяких варіантах здійснення арил необов'язково заміщений галогеном.

Термін "циклоалкіл" стосується частково або повністю насиченого моноциклічного або поліциклічного карбоциклічного кільця, яке може включати конденсовані (у разі конденсації з арильним або гетероарильним кільцем циклоалкіл зв'язаний через атом неароматичного кільця) або місткові кільцеві системи. У деяких варіантах здійснення циклоалкіл є повністю насиченим. Репрезентативні циклоалкіли включають, без обмежень, циклоалкіли, що мають від трьох до п'ятнадцяти атомів вуглецю (C_3–C_{15}циклоалкіл або C_3–C_{15}циклоалкеніл), від трьох до десяти атомів вуглецю (C_3–C_{10}циклоалкіл або C_3–C_{10}циклоалкеніл), від трьох до восьми атомів вуглецю (C_3–C_8циклоалкіл або C_3–C_8циклоалкеніл), від трьох до шести атомів вуглецю (C_3–C_6циклоалкіл або C_3–C_6циклоалкеніл), від трьох до п'яти атомів вуглецю (C_3–C_5циклоалкіл або C_3–C_5циклоалкеніл) або від трьох до чотирьох атомів вуглецю (C_3–C_4циклоалкіл або C_3–C_4циклоалкеніл). У деяких варіантах здійснення циклоалкіл являє собою 3–10-членний циклоалкіл або 3–10-членний циклоалкеніл. У деяких варіантах здійснення циклоалкіл являє собою 3–6-членний циклоалкіл або 3–6-членний циклоалкеніл. У деяких варіантах здійснення циклоалкіл являє собою 5–6-членний циклоалкіл або 5–6-членний циклоалкеніл. Моноциклічні циклоалкіли включають, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил. Поліциклічні циклоалкіли включають, наприклад, адамантил, норборніл, декалініл, біцикло[3.3.0]октан, біцикло[4.3.0]нонан, цис-декалін, транс-декалін, біцикло[2.1.1]гексан, біцикло[2.2.1]гептан, біцикло[2.2.2]октан, біцикло[3.2.2]нонан і біцикло[3.3.2]декан та 7,7-диметилбіцикло[2.2.1]гептаніл. Частково насичені циклоалкіли включають, наприклад, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл і циклооктеніл. Якщо в описі конкретно не зазначено інше, циклоалкіл є необов'язково заміщеним, наприклад, оксо, галогеном, аміно, нітрилом, нітро, гідроксилом, алкілом, алкенілом, алкінілом, галогеналкілом,

алкокси, карбоксилом, карбоксилатом, арилом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, гетероарилом тощо. У деяких варіантах здійснення циклоалкіл необов'язково заміщений оксо, галогеном, метилом, етилом, –CN, –COOH, –COOMe, $–CF_3$, –OH, –OMe, $–NH_2$ або $–NO_2$. У деяких варіантах здійснення циклоалкіл необов'язково заміщений оксо, галогеном, метилом, етилом, –CN, $–CF_3$, –OH або –OMe. У деяких варіантах здійснення циклоалкіл необов'язково заміщений галогеном.

Термін "гало" або "галоген" стосується брому, хлору, фтору або йоду. У деяких варіантах здійснення галоген являє собою фтор або хлор. У деяких варіантах здійснення галоген являє собою фтор.

Термін "галогеналкіл" стосується алкільного радикала, як визначено вище, який заміщений одним або більше радикалами галогену, як визначено вище, наприклад, трифторметилом, дифторметилом, фторметилом, трихлорметилом, 2,2,2-трифторетилом, 1,2-дифторетилом, 3-бром-2-фторпропілом, 1,2-диброметилом тощо.

Термін "гідроксиалкіл" стосується алкільного радикала, як визначено вище, який заміщений одним або більше гідроксилами. У деяких варіантах здійснення алкіл заміщений одним гідроксилом. У деяких варіантах здійснення алкіл заміщений одним, двома або трьома гідроксилами. Гідроксиалкіл включає, наприклад, гідроксиметил, гідроксиетил, гідроксипропіл, гідроксибутил або гідроксипентил. У деяких варіантах здійснення гідроксиалкіл являє собою гідроксиметил.

Термін "аміноалкіл" стосується алкільного радикала, як визначено вище, який заміщений одним або більше амінами. У деяких варіантах здійснення алкіл заміщений одним аміном. У деяких варіантах здійснення алкіл заміщений одним, двома або трьома амінами. Аміноалкіл включає, наприклад, аміометил, аміноетил, амінопропіл, амінобутил або амінопентил. У деяких варіантах здійснення аміноалкіл являє собою аміометил.

Термін "ціаноалкіл" стосується алкільного радикала, як визначено вище, який заміщений одним або більше ціаногрупами. У деяких варіантах здійснення алкіл заміщений одним ціано. У деяких варіантах здійснення алкіл заміщений одним або двома ціано. Ціаноалкіли включають, наприклад, ціанометил.

Термін "дейтероалкіл" стосується алкільного радикала, як визначено вище, який заміщений одним або більше атомами дейтерію. У деяких варіантах здійснення алкіл заміщений одним атомом дейтерію. У деяких варіантах здійснення алкіл заміщений одним, двома або трьома атомами дейтерію. У деяких варіантах здійснення алкіл заміщений одним, двома, трьома, чотирма, п'ятьма або шістьма атомами дейтерію. Дейтероалкіл включає, наприклад, CD_3, CH_2D, CHD_2, CH_2CD_3, CD_2CD_3, $CHDCD_3$, CH_2CH_2D або CH_2CHD_2. У деяких варіантах здійснення дейтероалкіл являє собою CD_3.

Термін "гетероалкіл" стосується алкільної групи, у якій один або більше каркасних атомів алкілу вибрані з атома, відмінного від вуглецю, наприклад кисню, азоту (наприклад, –NH–, –N(алкіл)–), сірки, фосфору або їхніх комбінацій. Гетероалкіл приєднаний до решти молекули через атом вуглецю гетероалкілу. В одному з аспектів гетероалкіл являє собою C_1–C_6гетероалкіл, де гетероалкіл складається з 1–6 атомів вуглецю та одного або більше атомів, відмінних від вуглецю, наприклад кисню, азоту (наприклад, –NH–, –N(алкіл)–), сірки, фосфору або їхніх комбінацій, причому гетероалкіл приєднаний до решти молекули через атом вуглецю гетероалкілу. Приклади таких гетероалкілів включають, наприклад, $–CH_2OCH_3$, $–CH_2CH_2OCH_3$, $–CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $–CH(CH_3)OCH_3$, $–CH_2NHCH_3$, $–CH_2N(CH_3)_2$, $–CH_2CH_2NHCH_3$ або $–CH_2CH_2N(CH_3)_2$. Якщо в описі конкретно не зазначено інше, гетероалкіл необов'язково заміщений, наприклад, оксо, галогеном, аміно, нітрилом, нітро, гідроксилом, алкілом, алкенілом, алкінілом, галогеналкілом, алкокси, арилом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, гетероарилом тощо. У деяких варіантах здійснення гетероалкіл необов'язково заміщений оксо, галогеном, метилом, етилом, –CN, $–CF_3$, –OH, –OMe, $–NH_2$ або $–NO_2$. У деяких варіантах здійснення гетероалкіл необов'язково заміщений оксо, галогеном, метилом, етилом, –CN, $–CF_3$, –OH або –OMe. У деяких варіантах здійснення гетероалкіл необов'язково заміщений галогеном.

Термін "гетероциклоалкіл" стосується 3–24-членного частково або повністю насиченого кільцевого радикала, що містить від 2 до 23 атомів вуглецю і від одного до 8 гетероатомів, вибраних із групи, що складається з азоту, кисню, фосфору й сірки. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкіл є повністю насиченим. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкіл містить від одного до трьох гетероатомів, вибраних із групи, що складається з азоту, кисню й сірки. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкіл містить від одного до трьох гетероатомів, вибраних із групи, що складається з азоту й кисню. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкіл містить від одного до трьох атомів азоту. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкіл містить один або два атоми азоту. У деяких варіантах здійснення

гетероциклоалкіл містить один атом азоту. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкіл містить один атом азоту й один атом кисню. Якщо в описі конкретно не зазначено інше, гетероциклоалкільний радикал може являти собою моноциклічну, біциклічну, трициклічну або тетрациклічну кільцеву систему, яка може включати конденсовані (у разі конденсації з арильним або гетероарильним кільцем гетероциклоалкіл зв'язаний через атом неароматичного кільця) або місткові кільцеві системи; та атоми азоту, вуглецю або сірки в гетероциклоалкільному радикалі можуть бути необов'язково окиснені; атом азоту може бути необов'язково кватернізований. Репрезентативні гетероциклоалкіли включають, без обмежень, гетероциклоалкіли, що мають від двох до п'ятнадцяти атомів вуглецю (C_2–C_{15} гетероциклоалкіл або C_2–C_{15} гетероциклоалкеніл), від двох до десяти атомів вуглецю (C_2–C_{10} гетероциклоалкіл або C_2–C_{10} гетероциклоалкеніл) від двох до восьми атомів вуглецю (C_2–C_8 гетероциклоалкіл або C_2–C_8 гетероциклоалкеніл), від двох до семи атомів вуглецю (C_2–C_7 гетероциклоалкіл або C_2–C_7 гетероциклоалкеніл), від двох до шести атомів вуглецю (C_2–C_6 гетероциклоалкіл або C_2–C_6 гетероциклоалкеніл), від двох до п'яти атомів вуглецю (C_2–C_5 гетероциклоалкіл або C_2–C_5 гетероциклоалкеніл) або від двох до чотирьох атомів вуглецю (C_2–C_4 гетероциклоалкіл або C_2–C_4 гетероциклоалкеніл). Приклади таких гетероциклоалкільних радикалів включають, без обмежень, азиридиніл, азетидиніл, оксетаніл, діоксоланіл, тієніл[1,3]дитіаніл, декагідроізохіноліл, імідазолініл, імідазолідиніл, ізотіазолідиніл, ізоксазолідиніл, морфолініл, октагідроіндоліл, октагідроізоіндоліл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіперидиніл, 2-оксопіролідиніл, оксазолідиніл піперидиніл, піперазиніл, 4-піперидоніл, піролідиніл, піразолідиніл, хінуклідиніл, тіазолідиніл, тетрагідрофурил, тритіаніл, тетрагідропіраніл, тіоморфолініл, тіаморфолініл 1-оксотіоморфолініл, 1,1-діоксотіоморфолініл, 1,3-дигідроізобензофуран-1-іл, 3-оксо-1,3-дигідроізобензофуран-1-іл, метил-2-оксо-1,3-діоксо-4-іл і 2-оксо-1,3-діоксо-4-іл. Термін "гетероциклоалкіл" також включає всі кільцеві форми вуглеводів, включаючи, без обмежень, моносахариди, дисахариди й олігосахариди. Якщо не зазначено інше, гетероциклоалкіли мають від 2 до 10 атомів вуглецю у кільці. Зрозуміло, що стосовно числа атомів вуглецю у гетероциклоалкілі число атомів вуглецю у гетероциклоалкілі не збігається із загальним числом атомів (включно з гетероатомами), які складають гетероциклоалкіл (тобто каркасні атоми гетероциклоалкільного кільця). У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкіл являє собою 3–8-членний гетероциклоалкіл. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкіл являє собою 3–7-членний гетероциклоалкіл. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкіл являє собою 3–6-членний гетероциклоалкіл. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкіл являє собою 4–6-членний гетероциклоалкіл. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкіл являє собою 5–6-членний гетероциклоалкіл. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкіл являє собою 3–8-членний гетероциклоалкеніл. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкіл являє собою 3–7-членний гетероциклоалкеніл. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкіл являє собою 3–6-членний гетероциклоалкеніл. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкіл являє собою 4–6-членний гетероциклоалкеніл. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкіл являє собою 5–6-членний гетероциклоалкеніл. Якщо в описі конкретно не зазначено інше, гетероциклоалкіл може бути необов'язково заміщений, як описано вище, наприклад, оксо галогеном, аміно, нітрилом, нітро, гідроксилом, алкілом, алкенілом, алкінілом, галогеналкілом, алкокси, карбоксилом, карбоксилатом, арилом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, гетероарилом тощо. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкіл необов'язково заміщений оксо, галогеном, метилом, етилом, –CN, –COOH, –COOMe, $–CF_3$, –OH, –OMe, $–NH_2$ або $–NO_2$. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкіл необов'язково заміщений галогеном, метилом, етилом, –CN, $–CF_3$, –OH або –OMe. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкіл необов'язково заміщений галогеном.

Термін "гетероарил" стосується радикала 5–14-членної кільцевої системи, що містить від одного до тринадцяти атомів вуглецю, від одного до шести гетероатомів, вибраних із групи, що складається з азоту, кисню, фосфору й сірки, і щонайменше одного ароматичного кільця. У деяких варіантах здійснення гетероарил містить від одного до трьох гетероатомів, вибраних із групи, що складається з азоту, кисню й сірки. У деяких варіантах здійснення гетероарил містить від одного до трьох гетероатомів, вибраних із групи, що складається з азоту й кисню. У деяких варіантах здійснення гетероарил містить від одного до трьох атомів азоту. У деяких варіантах здійснення гетероарил містить один або два атоми азоту. У деяких варіантах здійснення гетероарил містить один атом азоту. Гетероарильний радикал може являти собою моноциклічну, біциклічну, трициклічну або тетрациклічну кільцеву систему, яка може включати конденсовані (у разі конденсації з циклоалкільним або гетероциклоалкільним кільцем гетероарил зв'язаний через атом ароматичного кільця) або місткові кільцеві системи; та атоми азоту, вуглецю або сірки в гетероарильному радикалі можуть бути необов'язково окиснені; атом

азоту може бути необов'язково кватернізований. У деяких варіантах здійснення гетероарил являє собою 5–10-членний гетероарил. У деяких варіантах здійснення гетероарил являє собою 5–6-членний гетероарил. У деяких варіантах здійснення гетероарил являє собою 6-членний гетероарил. У деяких варіантах здійснення гетероарил являє собою 5-членний гетероарил. Приклади включають, без обмежень, азепініл, акридиніл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, бензиндоліл, бензодіоксоліл, бензофураніл, бензооксазоліл, бензотіадіазоліл, бензо[b][1,4]діоксепініл, 1,4-бензодіоксаніл, бензонафтофураніл, бензоксазоліл, бензодіоксоліл бензодіоксиніл, бензопіраніл, бензопіраноніл, бензофураніл, бензофураноніл, бензотієніл (бензотіофеніл), бензотриазоліл, бензо[4,6]імідазо[1,2-a]піридиніл, карбазоліл, цинолініл, дибензофураніл, дибензотіофеніл, фураніл, фураноніл, ізотіазоліл, імідазоліл, індазоліл, індоліл, індазоліл, ізоіндоліл, індолініл, ізоіндолініл, ізохіноліл, індолізиніл, ізоксазоліл, нафтиридиніл, оксадіазоліл, 2-оксоазепініл, оксазоліл, оксираніл, 1-оксидопіридиніл, 1-оксидопіримідиніл, 1-оксидопіразиніл, 1-оксидопіридазиніл, 1-феніл-1H-піроліл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл, фталазиніл, птеридиніл, пуриніл, піроліл, піразоліл, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, хінолініл, хінуклідиніл, ізохінолініл, тетрагідрохінолініл, тіазоліл, тіадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, триазиніл і тіофеніл (тобто тієніл). Якщо в описі конкретно не зазначено інше, гетероарил може бути необов'язково заміщений, наприклад, галогеном, аміно, нітрилом, нітро, гідроксилом, алкілом, алкенілом, алкінілом, галогеналкілом, алкокси, карбоксилом, карбоксилатом, арилом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, гетероарилом тощо. У деяких варіантах здійснення гетероарил необов'язково заміщений галогеном, метилом, етилом, –CN, –COOH, –COOMe, $–CF_3$, –OH, –OMe, $–NH_2$ або $–NO_2$. У деяких варіантах здійснення гетероарил необов'язково заміщений галогеном, метилом, етилом, –CN, $–CF_3$, –OH або –OMe. У деяких варіантах здійснення гетероарил необов'язково заміщений галогеном.

Термін "необов'язковий" або "необов'язково" означає, що описана далі подія або обставина може виникати або не виникати і що опис включає випадки, за яких виникає вказана подія або обставина, і випадки, за яких вона не виникає. Наприклад, "необов'язково заміщений алкіл" означає "алкіл" або "заміщений алкіл", як визначено вище. Крім того, необов'язково заміщена група може бути незаміщеною (наприклад, $–CH_2CH_3$), повністю заміщеною (наприклад, $–CF_2CF_3$), монозаміщеною (наприклад, $–CH_2CH_2F$) або заміщеною на рівні, проміжному між повністю заміщеною і монозаміщеною (наприклад, $–CH_2CHF_2$, $–CH_2CF_3$, $–CF_2CH_3$, $–CFHCHF_2$ тощо). Фахівцям у цій галузі буде зрозуміло, що стосовно будь-якої групи, яка містить один або більше замісників, такі групи не призначені для введення будь-яких заміщень або схем заміщення (наприклад, заміщений алкіл включає необов'язково заміщені циклоалкільні групи, які своєю чергою визначаються як такі, що включають необов'язково заміщені алкільні групи, потенційно до нескінченності), які є просторово непрактичними та/або які недоцільно синтезувати. Таким чином, будь-які описані замісники загалом слід розуміти як такі, що мають максимальну молекулярну масу приблизно 1000 дальтон, більш типово до приблизно 500 дальтон.

Термін "ефективна кількість" або "терапевтично ефективна кількість" стосується кількості сполуки, що вводиться ссавцю як разова доза або в межах серії доз, яка є ефективною для створення бажаного терапевтичного ефекту.

"Лікування" індивіду (наприклад, ссавця, як-от людини) або "обробка" клітини являє собою будь-який тип втручання, що застосовується для зміни природного розвитку індивіду або клітини. У деяких варіантах здійснення лікування включає введення фармацевтичної композиції після виникнення патологічної події або контакту з етіологічним чинником і включає стабілізацію стану (наприклад, стан не погіршується) або полегшення стану.

Термін "синергія" або "синергізм" стосується ефекту комбінації, який перевищує суму ефектів кожного компонента окремо в тих самих дозах.

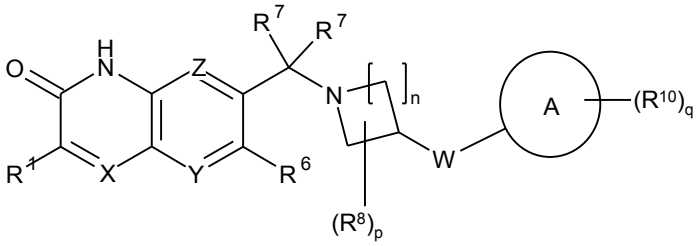
У контексті цього документа термін "захворювання або розлад, пов'язані з PARP" або, як альтернатива, "захворювання або розлад, опосередковані PARP" означає будь-яке захворювання або інший хворобливий стан, у якому, як відомо або підозрюється, відіграє роль PARP або його мутант.

У контексті цього документа термін "захворювання або розлад, пов'язані з PARP1" або, як альтернатива, "захворювання або розлад, опосередковані PARP1" означає будь-яке захворювання або інший хворобливий стан, у якому, як відомо або підозрюється, відіграє роль PARP або його мутант.

Сполуки

У цьому документі описані сполуки формули (I) або їхня фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер, корисні для лікування раку.

У цьому документі розкрито сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват чи стереоізомер:



Формула (I),

де:

R^1 являє собою водень, дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $C_1–C_6$алкіл, $_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$ціаноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, $C_2–C_6$алкеніл, $C_2–C_6$алкініл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

X являє собою N або CR^2;

R^2 являє собою водень, дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

або R^1 і R^2 разом утворюють циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; кожен необов'язково заміщений одним або більше R;

Z являє собою N або CR^4;

R^4 являє собою водень, дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

Y являє собою N або CR^5;

R^5 являє собою водень, дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

R^6 являє собою водень, дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

кожен R^7 незалежно являє собою водень, дейтерій, фтор, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл або $C_1–C_6$гетероалкіл;

або два R^7 разом утворюють циклоалкіл або гетероциклоалкіл; кожен необов'язково заміщений одним або більше R;

n дорівнює 1 або 2;

кожен R^8 незалежно являє собою дейтерій, галоген, –CN, $–NO_2$, –OH, $–OR^a$, $–NR^cR^d$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^b$, $–C(=O)NR^cR^d$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл або $C_1–C_6$гетероалкіл;

або два R^8 на одному й тому самому атомі вуглецю разом утворюють оксо;

або два R^8 на одному й тому самому атомі вуглецю або суміжних атомах вуглецю разом утворюють циклоалкіл або гетероциклоалкіл; кожен необов'язково заміщений одним або більше R;

p дорівнює 0–4;

W відсутній або являє собою $–C(R^9)_2–$, –O–, –S–, –S(=O)–, $–S(=O)_2–$, $–S(=O)(=NR^W)–$ або $–NR^W–$;

кожен R^9 незалежно являє собою водень, дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $–NR^cR^d$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл або $C_1–C_6$гетероалкіл;

або два R^9 разом утворюють циклоалкіл або гетероциклоалкіл; кожен необов'язково заміщений одним або більше R;

R^W являє собою водень, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл або $C_1–C_6$дейтероалкіл;

кільце A являє собою циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

кожен R^{10} незалежно являє собою дейтерій, галоген, –CN, $–NO_2$, –OH, $–OR^a$, $–OC(=O)R^a$, $–OC(=O)OR^b$, $–OC(=O)NR^cR^d$, –SH, $–SR^a$, $–S(=O)R^a$, $–S(=O)_2R^a$, $–S(=O)_2NR^cR^d$, $–NR^cR^d$, $–NR^bC(=O)NR^cR^d$, $–NR^bC(=O)R^a$, $–NR^bC(=O)OR^b$, $–NR^bS(=O)_2R^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^b$, $–C(=O)NR^cR^d$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; де кожен

алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R;

q дорівнює 0–4;

кожен R^a незалежно являє собою C_1–C_6 алкіл, C_1–C_6 галогеналкіл, C_1–C_6 дейтероалкіл, C_1–C_6 гідроксиалкіл, C_1–C_6 аміноалкіл, C_1–C_6 гетероалкіл, C_2–C_6 алкеніл, C_2–C_6 алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкіл(циклоалкіл), C_1–C_6 алкіл(гетероциклоалкіл), C_1–C_6 алкіл(арил) або C_1–C_6 алкіл(гетероарил); де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R;

кожен R^b незалежно являє собою водень, C_1–C_6 алкіл, C_1–C_6 галогеналкіл, C_1–C_6 дейтероалкіл, C_1–C_6 гідроксиалкіл, C_1–C_6 аміноалкіл, C_1–C_6 гетероалкіл, C_2–C_6 алкеніл, C_2–C_6 алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкіл(циклоалкіл), C_1–C_6 алкіл(гетероциклоалкіл), C_1–C_6 алкіл(арил) або C_1–C_6 алкіл(гетероарил); де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R;

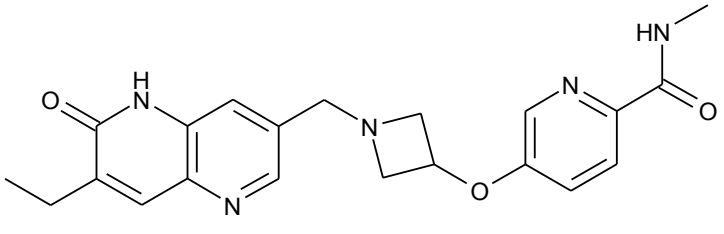
кожен R^c і R^d незалежно являють собою водень, C_1–C_6 алкіл, C_1–C_6 галогеналкіл, C_1–C_6 дейтероалкіл, C_1–C_6 гідроксиалкіл, C_1–C_6 аміноалкіл, C_1–C_6 гетероалкіл, C_2–C_6 алкеніл, C_2–C_6 алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкіл(циклоалкіл), C_1–C_6 алкіл(гетероциклоалкіл), C_1–C_6 алкіл(арил) або C_1–C_6 алкіл(гетероарил); де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R;

або R^c і R^d разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більше R; і

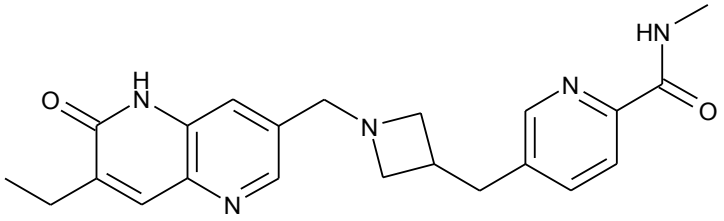
кожен R незалежно являє собою дейтерій, галоген, –CN, –OH, –OC_1–C_6алкіл, –S(=O)C_1–C_6алкіл, –S(=O)$_2$$C_1$–$C_6$алкіл, –S(=O)$_2$$NH_2$, –S(=O)$_2NHC_1$–$C_6$алкіл, –S(=O)$_2$N($C_1$–$C_6$алкіл)$_2$, –$NH_2$, –N$HC_1$–$C_6$алкіл, –N($C_1$–$C_6$алкіл)$_2$, –NHC(=O)O$C_1$–$C_6$алкіл, –C(=O)$C_1$–$C_6$алкіл, –C(=O)OH, –C(=O)O$C_1$–$C_6$алкіл, –C(=O)$NH_2$, –C(=O)N($C_1$–$C_6$алкіл)$_2$, –C(=O)N$HC_1$–$C_6$алкіл, C_1–C_6алкіл, C_1–C_6галогеналкіл, C_1–C_6дейтероалкіл, C_1–C_6гідроксиалкіл, C_1–C_6аміноалкіл або C_1–C_6гетероалкіл;

або два R на одному й тому самому атомі утворюють оксо;

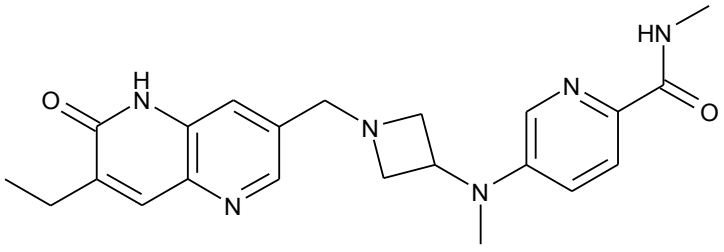
за умови, що сполука формули (I) не являє собою



,

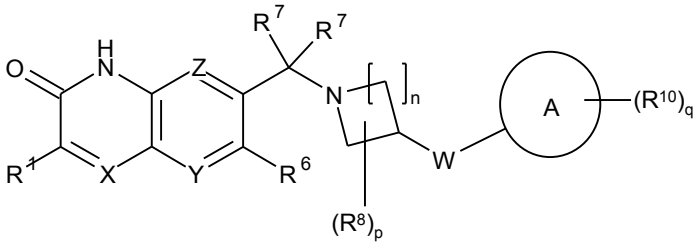


або



.

У цьому документі розкрито сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват чи стереоізомер:



Формула (I),

де:

R^1 являє собою водень, дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $C_1–C_6$алкіл, $_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$ціаноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, $C_2–C_6$алкеніл, $C_2–C_6$алкініл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

X являє собою N або CR^2;

R^2 являє собою водень, дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

або R^1 і R^2 разом утворюють циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; кожен необов'язково заміщений одним або більше R;

Z являє собою N або CR^4;

R^4 являє собою водень, дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

Y являє собою N або CR^5;

R^5 являє собою водень, дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

R^6 являє собою водень, дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

кожен R^7 незалежно являє собою водень, дейтерій, фтор, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл або $C_1–C_6$гетероалкіл;

або два R^7 разом утворюють циклоалкіл або гетероциклоалкіл; кожен необов'язково заміщений одним або більше R;

n дорівнює 1 або 2;

кожен R^8 незалежно являє собою дейтерій, галоген, –CN, $–NO_2$, –OH, $–OR^a$, $–NR^cR^d$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^b$, $–C(=O)NR^cR^d$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл або $C_1–C_6$гетероалкіл;

або два R^8 на одному й тому самому атомі вуглецю разом утворюють оксо;

або два R^8 на одному й тому самому атомі вуглецю або суміжних атомах вуглецю разом утворюють циклоалкіл або гетероциклоалкіл; кожен необов'язково заміщений одним або більше R;

p дорівнює 0–4;

W являє собою $-C(R^9)_2-$, -O-, -S-, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^W)-$ або $-NR^W-$;

кожен R^9 незалежно являє собою водень, дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $–NR^cR^d$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл або $C_1–C_6$гетероалкіл;

або два R^9 разом утворюють циклоалкіл або гетероциклоалкіл; кожен необов'язково заміщений одним або більше R;

R^W являє собою водень, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл або $C_1–C_6$дейтероалкіл;

кільце A являє собою циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

кожен R^{10} незалежно являє собою дейтерій, галоген, –CN, $–NO_2$, –OH, $–OR^a$, $–OC(=O)R^a$, $–OC(=O)OR^b$, $–OC(=O)NR^cR^d$, –SH, $–SR^a$, $–S(=O)R^a$, $–S(=O)_2R^a$, $–S(=O)_2NR^cR^d$, $–NR^cR^d$, $–NR^bC(=O)NR^cR^d$, $–NR^bC(=O)R^a$, $–NR^bC(=O)OR^b$, $–NR^bS(=O)_2R^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^b$, $–C(=O)NR^cR^d$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; де кожен алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R;

q дорівнює 0–4;

кожен R^a незалежно являє собою $C_1–C_6$ алкіл, $C_1–C_6$ галогеналкіл, $C_1–C_6$ дейтероалкіл, $C_1–$

C_6 гідроксиалкіл, C_1–C_6 аміноалкіл, C_1–C_6 гетероалкіл, C_2–C_6 алкеніл, C_2–C_6 алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкіл(циклоалкіл), C_1–C_6 алкіл(гетероциклоалкіл), C_1–C_6 алкіл(арил) або C_1–C_6 алкіл(гетероарил); де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R;

кожен R^b незалежно являє собою водень, C_1–C_6 алкіл, C_1–C_6 галогеналкіл, C_1–C_6 дейтероалкіл, C_1–C_6 гідроксиалкіл, C_1–C_6 аміноалкіл, C_1–C_6 гетероалкіл, C_2–C_6 алкеніл, C_2–C_6 алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкіл(циклоалкіл), C_1–C_6 алкіл(гетероциклоалкіл), C_1–C_6 алкіл(арил) або C_1–C_6 алкіл(гетероарил); де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R;

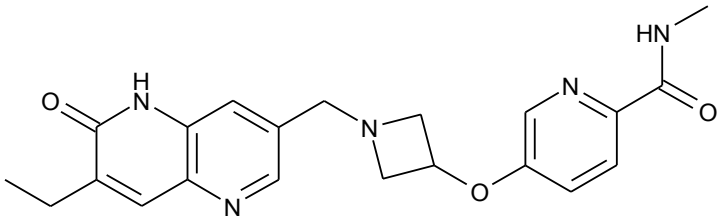
кожен R^c і R^d незалежно являють собою водень, C_1–C_6 алкіл, C_1–C_6 галогеналкіл, C_1–C_6 дейтероалкіл, C_1–C_6 гідроксиалкіл, C_1–C_6 аміноалкіл, C_1–C_6 гетероалкіл, C_2–C_6 алкеніл, C_2–C_6 алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкіл(циклоалкіл), C_1–C_6 алкіл(гетероциклоалкіл), C_1–C_6 алкіл(арил) або C_1–C_6 алкіл(гетероарил); де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R;

або R^c і R^d разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більше R; і

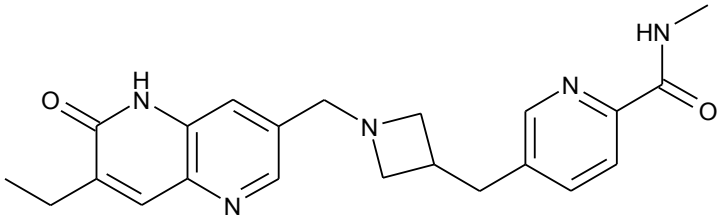
кожен R незалежно являє собою дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OC_1$–C_6алкіл, $–S(=O)C_1$–C_6алкіл, $–S(=O)_2C_1$–C_6алкіл, $–S(=O)_2NH_2$, $–S(=O)_2NHC_1$–C_6алкіл, $–S(=O)_2N(C_1$–C_6алкіл$)_2$, $–NH_2$, $–NHC_1$–C_6алкіл, $–N(C_1$–C_6алкіл$)_2$, $–NHC(=O)OC_1$–C_6алкіл, $–C(=O)C_1$–C_6алкіл, –C(=O)OH, $–C(=O)OC_1$–C_6алкіл, $–C(=O)NH_2$, $–C(=O)N(C_1$–C_6алкіл$)_2$, $–C(=O)NHC_1$–C_6алкіл, C_1–C_6алкіл, C_1–C_6галогеналкіл, C_1–C_6дейтероалкіл, C_1–C_6гідроксиалкіл, C_1–C_6аміноалкіл або C_1–C_6гетероалкіл;

або два R на одному й тому самому атомі утворюють оксо;

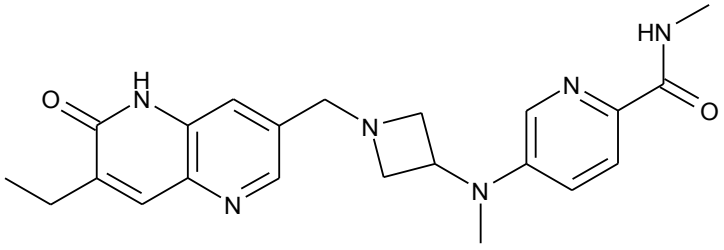
за умови, що сполука формули (I) не являє собою



,

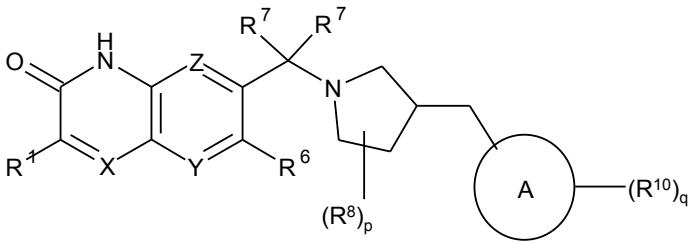


або



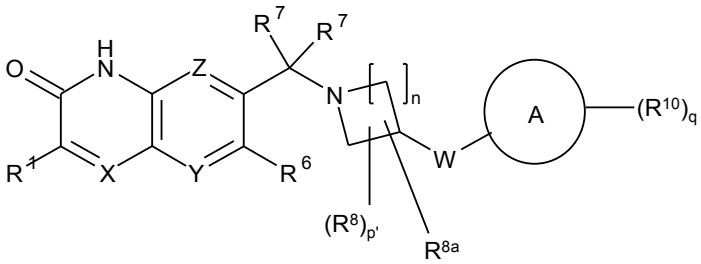
.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру сполука являє собою формулу (Ia):



Формула (Ia).

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру сполука являє собою формулу (Ib):

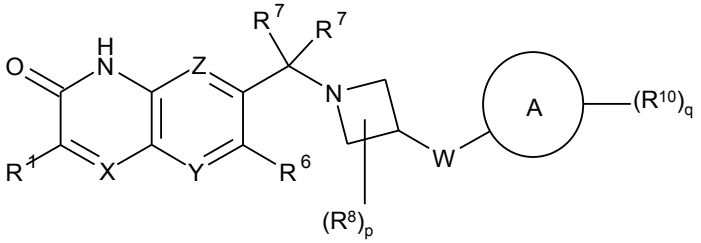


Формула (Ib);

де R^{8a} являє собою дейтерій, галоген, –CN, $–NO_2$, –OH, $–OR^a$, $–NR^cR^d$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^b$, $–C(=O)NR^cR^d$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл або $C_1–C_6$гетероалкіл; і

p" дорівнює 0–3;

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру сполука являє собою формулу (Ic):



Формула (Ic).

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^1 являє собою водень, дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$ціаноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, $C_2–C_6$алкеніл, $C_2–C_6$алкініл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^1 являє собою галоген, –CN, –OH, $–OR_a$, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$ціаноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, $C_2–C_6$алкеніл, $C_2–C_6$алкініл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^1 являє собою водень, дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, C_1алкіл, $C_3–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$ціаноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, $C_2–C_6$алкеніл, $C_2–C_6$алкініл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^1 являє собою водень, дейтерій, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл або циклоалкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^1 являє собою $C_1–C_6$алкіл або циклоалкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^1 являє собою C_1алкіл або $C_3–C_6$алкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^1 являє собою циклоалкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру

R^1 являє собою циклопропіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^1 являє собою метил або етил. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^1 являє собою етил.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^1 являє собою дейтерій, галоген, C_1–C_6галогеналкіл, C_1–C_6дейтероалкіл, C_1–C_6гідроксиалкіл, C_1–C_6аміноалкіл, C_1–C_6ціаноалкіл, C_1–C_6гетероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^1 являє собою дейтерій, галоген, C_1–C_6галогеналкіл, C_1–C_6гідроксиалкіл, C_1–C_6аміноалкіл, C_1–C_6ціаноалкіл, C_1–C_6гетероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^1 являє собою галоген, C_1–C_6галогеналкіл, C_1–C_6дейтероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^1 являє собою галоген, C_1–C_6галогеналкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^1 являє собою галоген або циклоалкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^1 являє собою галоген. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^1 являє собою циклоалкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^1 являє собою циклопропіл.

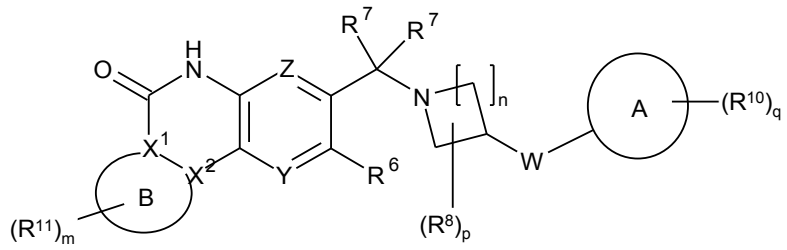
У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^1 являє собою галоген, C_1–C_6алкіл, C_1–C_6галогеналкіл, C_1–C_6дейтероалкіл, C_1–C_6гідроксиалкіл, C_1–C_6аміноалкіл, C_1–C_6ціаноалкіл, C_1–C_6гетероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^1 являє собою галоген, C_1–C_6алкіл, C_1–C_6галогеналкіл, C_1–C_6дейтероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^1 являє собою галоген, C_1–C_6алкіл або циклоалкіл.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру X являє собою N. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру X являє собою CR^2.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^2 являє собою водень, дейтерій, галоген, C_1–C_6алкіл, C_1–C_6галогеналкіл або C_1–C_6дейтероалкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^2 являє собою водень, галоген або C_1–C_6алкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^2 являє собою водень або C_1–C_6алкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^2 являє собою водень.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^1 і R^2 разом утворюють циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; кожен необов'язково заміщений одним або більше R. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^1 і R^2 разом утворюють циклоалкіл або гетероциклоалкіл; кожен необов'язково заміщений одним або більше R. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^1 і R^2 разом утворюють арил або гетероарил; кожен необов'язково заміщений одним або більше R.

У цьому документі розкрито сполуку формули (II) або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват чи стереоізомер:



Формула (II),

де:

кільце B разом з X^1 і X^2 являють собою 5-членний гетероциклоалкіл або 5-членний гетероарил;

X^1 являє собою C, CH або N;

X^2 являє собою C, CH або N;

кожен R^{11} незалежно являє собою водень, дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $C_1–C_6$алкіл, $_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$ціаноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, $C_2–C_6$алкеніл, $C_2–C_6$алкініл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

m дорівнює 0–3;

Z являє собою N або CR^4;

R^4 являє собою водень, дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

Y являє собою N або CR^5;

R^5 являє собою водень, дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

R^6 являє собою водень, дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

кожен R^7 незалежно являє собою водень, дейтерій, фтор, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл або $C_1–C_6$гетероалкіл;

або два R^7 разом утворюють циклоалкіл або гетероциклоалкіл; кожен необов'язково заміщений одним або більше R;

n дорівнює 1 або 2;

кожен R^8 незалежно являє собою дейтерій, галоген, –CN, $–NO_2$, –OH, $–OR^a$, $–NR^cR^d$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^b$, $–C(=O)NR^cR^d$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл або $C_1–C_6$гетероалкіл;

або два R^8 на одному й тому самому атомі вуглецю разом утворюють оксо;

або два R^8 на одному й тому самому атомі вуглецю або суміжних атомах вуглецю разом утворюють циклоалкіл або гетероциклоалкіл; кожен необов'язково заміщений одним або більше R;

p дорівнює 0–4;

W відсутній або являє собою $–C(R^9)_2–$, –O–, –S–, $–S(=O)–$, $–S(=O)_2–$, $–S(=O)(=NR^W)–$ або $–NR^W–$;

кожен R^9 незалежно являє собою водень, дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $–NR^cR^d$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл або $C_1–C_6$гетероалкіл;

або два R^9 разом утворюють циклоалкіл або гетероциклоалкіл; кожен необов'язково заміщений одним або більше R;

R^W являє собою водень, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл або $C_1–C_6$дейтероалкіл;

кільце A являє собою циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

кожен R^{10} незалежно являє собою дейтерій, галоген, –CN, $–NO_2$, –OH, $–OR^a$, $–OC(=O)R^a$, $–OC(=O)OR^b$, $–OC(=O)NR^cR^d$, –SH, $–SR^a$, $–S(=O)R^a$, $–S(=O)_2R^a$, $–S(=O)_2NR^cR^d$, $–NR^cR^d$, $–NR^bC(=O)NR^cR^d$, $–NR^bC(=O)R^a$, $–NR^bC(=O)OR^b$, $–NR^bS(=O)_2R^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^b$, $–C(=O)NR^cR^d$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; де кожен алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R;

q дорівнює 0–4;

кожен R^a незалежно являє собою $C_1–C_6$ алкіл, $C_1–C_6$ галогеналкіл, $C_1–C_6$ дейтероалкіл, $C_1–$

C_6 гідроксиалкіл, C_1–C_6 аміноалкіл, C_1–C_6 гетероалкіл, C_2–C_6 алкеніл, C_2–C_6 алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкіл(циклоалкіл), C_1–C_6 алкіл(гетероциклоалкіл), C_1–C_6 алкіл(арил) або C_1–C_6 алкіл(гетероарил); де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R;

кожен R^b незалежно являє собою водень, C_1–C_6 алкіл, C_1–C_6 галогеналкіл, C_1–C_6 дейтероалкіл, C_1–C_6 гідроксиалкіл, C_1–C_6 аміноалкіл, C_1–C_6 гетероалкіл, C_2–C_6 алкеніл, C_2–C_6 алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкіл(циклоалкіл), C_1–C_6 алкіл(гетероциклоалкіл), C_1–C_6 алкіл(арил) або C_1–C_6 алкіл(гетероарил); де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R;

кожен R^c і R^d незалежно являють собою водень, C_1–C_6 алкіл, C_1–C_6 галогеналкіл, C_1–C_6 дейтероалкіл, C_1–C_6 гідроксиалкіл, C_1–C_6 аміноалкіл, C_1–C_6 гетероалкіл, C_2–C_6 алкеніл, C_2–C_6 алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкіл(циклоалкіл), C_1–C_6 алкіл(гетероциклоалкіл), C_1–C_6 алкіл(арил) або C_1–C_6 алкіл(гетероарил); де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R;

або R^c і R^d разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більше R; і

кожен R незалежно являє собою дейтерій, галоген, –CN, –OH, –OC_1–C_6алкіл, –$S(=O)C_1$–C_6алкіл, –$S(=O)_2C_1$–C_6алкіл, –$S(=O)_2NH_2$, –$S(=O)_2NHC_1$–C_6алкіл, –$S(=O)_2N(C_1$–C_6алкіл$)_2$, –NH_2, –NHC_1–C_6алкіл, –$N(C_1$–C_6алкіл$)_2$, –$NHC(=O)OC_1$–C_6алкіл, –$C(=O)C_1$–C_6алкіл, –C(=O)OH, –$C(=O)OC_1$–C_6алкіл, –$C(=O)NH_2$, –$C(=O)N(C_1$–C_6алкіл$)_2$, –$C(=O)NHC_1$–C_6алкіл, C_1–C_6алкіл, C_1–C_6галогеналкіл, C_1–C_6дейтероалкіл, C_1–C_6гідроксиалкіл, C_1–C_6аміноалкіл або C_1–C_6гетероалкіл;

або два R на одному й тому самому атомі утворюють оксо.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кільце B разом із X^1 і X^2 являє собою 5-членний гетероциклоалкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кільце B разом із X^1 і X^2 являє собою піролідиніл або фураніл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кільце B разом із X^1 і X^2 являє собою а 5-членний гетероарил. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кільце B разом із X^1 і X^2 являє собою піроліл, піразоліл, імідазоліл або триазоліл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кільце B разом із X^1 і X^2 являє собою піразоліл або імідазоліл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кільце B разом із X^1 і X^2 являє собою піразоліл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кільце B разом із X^1 і X^2 являє собою фураніл.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру X^1 являє собою C. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру X^1 являє собою CH. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру X^1 являє собою N. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру X^2 являє собою C. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру X^2 являє собою CH. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру X^2 являє собою N.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру Z являє собою N. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру Z являє собою CR^4.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^4 являє собою водень, дейтерій, галоген, C_1–C_6алкіл, C_1–C_6галогеналкіл або C_1–C_6дейтероалкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^4 являє собою водень, галоген або C_1–C_6алкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^4 являє собою водень або C_1–C_6алкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або

стереоізомеру R^4 являє собою водень.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру Y являє собою N. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру Y являє собою CR^5.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^5 являє собою водень, дейтерій, галоген, C_1–C_6алкіл, C_1–C_6галогеналкіл або C_1–C_6дейтероалкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^5 являє собою водень, галоген або C_1–C_6алкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^5 являє собою водень або C_1–C_6алкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^5 являє собою водень.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^6 являє собою водень, дейтерій, галоген, C_1–C_6алкіл, C_1–C_6галогеналкіл або C_1–C_6дейтероалкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^6 являє собою водень, галоген або C_1–C_6алкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^6 являє собою водень або C_1–C_6алкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^6 являє собою водень.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^7 незалежно являє собою водень, дейтерій, фтор, C_1–C_6алкіл, C_1–C_6галогеналкіл або C_1–C_6дейтероалкіл.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^7 незалежно являє собою водень, дейтерій, фтор або C_1–C_6алкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^7 незалежно являє собою водень, фтор або C_1–C_6алкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^7 незалежно являє собою водень або C_1–C_6алкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^7 незалежно являє собою водень або фтор. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^7 являє собою водень. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру один R^7 являє собою водень, а інший R^7 являє собою C_1–C_6алкіл.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру два R^7 разом утворюють циклоалкіл або гетероциклоалкіл; кожен необов'язково заміщений одним або більше R. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру два R^7 разом утворюють циклоалкіл або гетероциклоалкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру два R^7 разом утворюють циклоалкіл.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру n дорівнює 1. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру n дорівнює 2.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^8 незалежно являє собою дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $–NR^cR^d$, C_1–C_6алкіл, C_1–C_6галогеналкіл або C_1–C_6дейтероалкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^8 незалежно являє собою дейтерій, галоген, – CN, C_1–C_6алкіл, C_1–C_6галогеналкіл або C_1–C_6дейтероалкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^8 незалежно являє собою дейтерій, галоген, –CN або C_1–C_6алкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^8 незалежно являє собою

–CN або C_1–C_6алкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^8 незалежно являє собою C_1–C_6алкіл.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру два R^8 на одному й тому самому атомі вуглецю разом утворюють циклоалкіл або гетероциклоалкіл; кожен необов'язково заміщений одним або більше R. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру два R^8 на одному й тому самому атомі вуглецю разом утворюють циклоалкіл або гетероциклоалкіл.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру два R^8 на суміжних атомах вуглецю разом утворюють циклоалкіл або гетероциклоалкіл; кожен необов'язково заміщений одним або більше R. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру два R^8 на суміжних атомах вуглецю разом утворюють циклоалкіл або гетероциклоалкіл.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру p дорівнює 0–3. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру p дорівнює 0–2. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру p дорівнює 0 або 1. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру p дорівнює 2–4. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру p дорівнює 2 або 3. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру p дорівнює 1–4. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру p дорівнює 1–3. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру p дорівнює 1 або 2. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру p дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру p дорівнює 1. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру p дорівнює 2. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру p дорівнює 3.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру p" дорівнює 0–2. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру p" дорівнює 0 або 1. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру p" дорівнює 2 або 3. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру p" дорівнює 1–3. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру p" дорівнює 1 або 2. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру p" дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру p" дорівнює 1. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру p" дорівнює 2. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру p" дорівнює 3.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^{8a} являє собою дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $–NR^cR^d$, C_1–C_6алкіл, C_1–C_6галогеналкіл або C_1–C_6дейтероалкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^{8a} являє собою дейтерій, галоген, –CN, C_1–C_6алкіл, C_1–C_6галогеналкіл або C_1–C_6дейтероалкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^{8a} являє собою дейтерій, галоген, –CN або C_1–C_6алкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^{8a} являє собою –CN або C_1–C_6алкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^{8a} являє собою C_1–C_6алкіл.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру W являє собою $–C(R^9)_2–$, –O–, –S–, –S(=O)–, $–S(=O)_2–$, $–S(=O)(=NR^W)–$ або $–NR^W–$. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру W відсутній або являє собою $–C(R^9)_2–$, –O– або $–NR^W–$. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру W являє собою $–C(R^9)_2–$, –O– або $–NR^W–$. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру W являє собою –O– або $–NR^W–$. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру W являє собою –S–, –S(=O)–, $–S(=O)_2–$ або $–S(=O)(=NR^W)–$. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру W являє собою –S–, –S(=O)– або $–S(=O)_2–$. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру W являє собою –O–. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру W являє собою $–NR^{W2}–$. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру W відсутній.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^9 незалежно являє собою водень, дейтерій, фтор, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл або $C_1–C_6$дейтероалкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^9 незалежно являє собою водень, дейтерій, фтор або $C_1–C_6$алкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^9 незалежно являє собою водень або $C_1–C_6$алкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^9 незалежно являє собою водень, фтор або $C_1–C_6$алкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^9 незалежно являє собою водень або фтор. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^9 являє собою водень. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру один R^9 являє собою водень, а інший R^9 являє собою $C_1–C_6$алкіл.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру два R^9 разом утворюють циклоалкіл або гетероциклоалкіл; кожен необов'язково заміщений одним або більше R. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру два R^9 разом утворюють циклоалкіл або гетероциклоалкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру два R^9 разом утворюють циклоалкіл.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^W являє собою водень або $C_1–C_6$алкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^W являє собою водень.

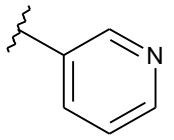
У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кільце A являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кільце A являє собою циклоалкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кільце A являє собою гетероциклоалкіл.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кільце A являє собою арил або гетероарил. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кільце A являє собою феніл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кільце A являє собою гетероарил.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її

фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кільце А являє собою 5- або 6-членний гетероарил. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кільце А являє собою 5-членний гетероарил. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кільце А являє собою 6-членний гетероарил.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кільце А не являє собою піридиніл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кільце А не являє собою



.

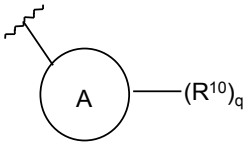
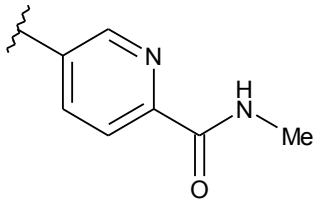
У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^{10} незалежно являє собою дейтерій, галоген, –CN, $–NO_2$, –OH, $–OR^a$, $–OC(=O)R^a$, $–OC(=O)OR^b$, $–OC(=O)NR^cR^d$, –SH, $–SR^a$, $–S(=O)R^a$, $–S(=O)_2R^a$, $–S(=O)_2NR^cR^d$, $–NR^cR^d$, $–NR^bC(=O)NR^cR^d$, $–NR^bC(=O)R^a$, $–NR^bC(=O)OR^b$, $–NR^bS(=O)_2R^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^b$, $–C(=O)NR^cR^d$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл; за умови, що один з R^{10} не являє собою $–C(=O)NHCH_3$. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^{10} незалежно являє собою дейтерій, галоген, –CN, $–NO_2$, –OH, $–OR^a$, $–OC(=O)R^a$, $–OC(=O)OR^b$, $–OC(=O)NR^cR^d$, –SH, $–SR^a$, $–S(=O)R^a$, $–S(=O)_2R^a$, $–S(=O)_2NR^cR^d$, $–NR^cR^d$, $–NR^bC(=O)NR^cR^d$, $–NR^bC(=O)R^a$, $–NR^bC(=O)OR^b$, $–NR^bS(=O)_2R^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^b$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^{10} незалежно являє собою дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OR^a$, $–OC(=O)R^a$, $–OC(=O)OR^b$, $–OC(=O)NR^cR^d$, $–NR^cR^d$, $–NR^bC(=O)NR^cR^d$, $–NR^bC(=O)R^a$, $–NR^bC(=O)OR^b$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^b$, $–C(=O)NR^cR^d$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл, $C_1–C_6$дейтероалкіл, $C_1–C_6$гідроксиалкіл, $C_1–C_6$аміноалкіл, $C_1–C_6$гетероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^{10} незалежно являє собою дейтерій, галоген, –CN, $–OC(=O)NR^cR^d$, $–NR^bC(=O)NR^cR^d$, $–NR^bC(=O)R^a$, $–NR^bC(=O)OR^b$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^b$, $–C(=O)NR^cR^d$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл або $C_1–C_6$дейтероалкіл.

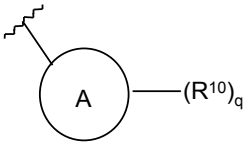
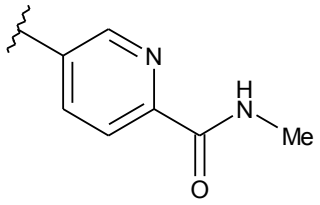
У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^{10} незалежно являє собою незалежно дейтерій, галоген, –CN, $–C(=O)NR^cR^d$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл або $C_1–C_6$дейтероалкіл.

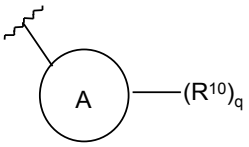
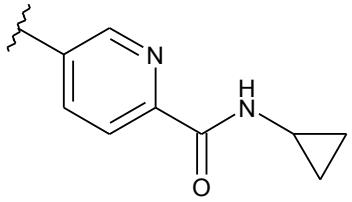
У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^{10} незалежно являє собою $–C(=O)NR^cR^d$.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру q дорівнює 0–3. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру q дорівнює 0–2. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру q дорівнює 0 або 1. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру q дорівнює 1–4. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру q дорівнює 1–3. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру q дорівнює 2–4. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру q дорівнює 2 або 3. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру q дорівнює 1 або 2. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру q дорівнює 1. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic)

або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру q дорівнює 2. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру q дорівнює 3.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру  не являє собою .

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру  являє собою .

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру  являє собою .

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^a незалежно являє собою C_1–C_6алкіл, C_1–C_6галогеналкіл, C_1–C_6дейтероалкіл, C_1–C_6гідроксиалкіл, C_1–C_6аміноалкіл, C_1–C_6гетероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл; де кожен алкіл, циклоалкіл і гетероциклоалкіл незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^a незалежно являє собою C_1–C_6алкіл, C_1–C_6галогеналкіл, C_1–C_6дейтероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл; де кожен алкіл, циклоалкіл і гетероциклоалкіл незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^a незалежно являє собою C_1–C_6алкіл, C_1–C_6галогеналкіл або циклоалкіл; де кожен алкіл і циклоалкіл незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^a незалежно являє собою C_1–C_6алкіл або циклоалкіл; де кожен алкіл і циклоалкіл незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II)

або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^a незалежно являє собою C_1–C_6алкіл або C_1–C_6галогеналкіл; де кожен алкіл незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^b незалежно являє собою водень, C_1–C_6алкіл, C_1–C_6галогеналкіл, C_1–C_6дейтероалкіл, C_1–C_6гідроксиалкіл, C_1–C_6аміноалкіл, C_1–C_6гетероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл; де кожен алкіл, циклоалкіл і гетероциклоалкіл незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^b незалежно являє собою водень, C_1–C_6алкіл, C_1–C_6галогеналкіл, C_1–C_6дейтероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл; де кожен алкіл, циклоалкіл і гетероциклоалкіл незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^b незалежно являє собою водень, C_1–C_6алкіл, C_1–C_6галогеналкіл або циклоалкіл; де кожен алкіл і циклоалкіл незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^b незалежно являє собою водень, C_1–C_6алкіл або циклоалкіл; де кожен алкіл і циклоалкіл незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^b незалежно являє собою водень, C_1–C_6алкіл або C_1–C_6галогеналкіл; де кожен алкіл незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^b незалежно являє собою водень або C_1–C_6алкіл, незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^c і R^d незалежно являє собою водень, C_1–C_6алкіл, C_1–C_6галогеналкіл, C_1–C_6дейтероалкіл, C_1–C_6гідроксиалкіл, C_1–C_6аміноалкіл, C_1–C_6гетероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл; де кожен алкіл, циклоалкіл і гетероциклоалкіл незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^c і R^d незалежно являє собою водень, C_1–C_6алкіл, C_1–C_6галогеналкіл, C_1–C_6дейтероалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл; де кожен алкіл, циклоалкіл і гетероциклоалкіл незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^c і R^d незалежно являє собою водень, C_1–C_6алкіл або циклоалкіл; де кожен алкіл і циклоалкіл незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^c і R^d незалежно являє собою водень, C_1–C_6алкіл або C_1–C_6галогеналкіл; де кожен алкіл незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R^c і R^d незалежно являє собою водень або C_1–C_6алкіл, незалежно і необов'язково заміщений одним або більше R. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^c являє собою циклоалкіл, а R^d - водень.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^c і R^d разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більше R. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру R^c і R^d разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R незалежно являє собою дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OC_1$–C_6алкіл, $–NH_2$, $–NHC_1$–C_6алкіл, $–N(C_1$–C_6алкіл$)_2$, $–C(=O)C_1$–C_6алкіл, –C(=O)OH, $–C(=O)OC_1$–C_6алкіл, $–C(=O)NH_2$, $–C(=O)N(C_1$–C_6алкіл$)_2$, $–C(=O)NHC_1$–C_6алкіл, C_1–C_6алкіл, C_1–C_6галогеналкіл або C_1–C_6дейтероалкіл; або два R на одному й тому

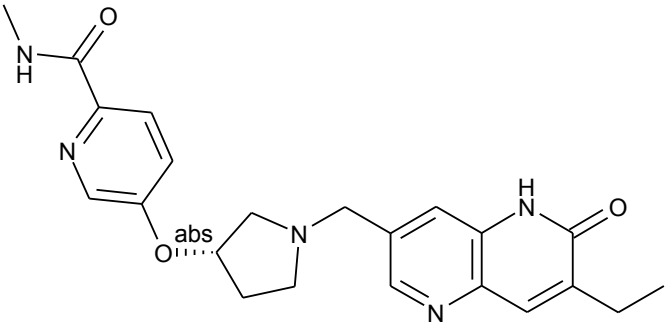
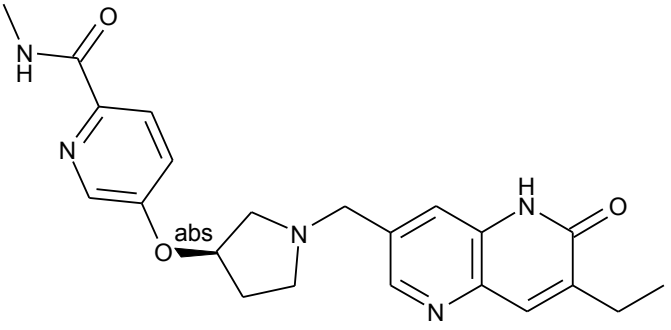
самому атомі утворюють оксо. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R незалежно являє собою дейтерій, галоген, –CN, –OH, $–OC_1–C_6$алкіл, $–NH_2$, $–NHC_1–C_6$алкіл, $–N(C_1–C_6алкіл)_2$, $C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл або $C_1–C_6$дейтероалкіл; або два R на одному й тому самому атомі утворюють оксо. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру кожен R незалежно являє собою дейтерій, галоген, – CN, –OH, $–OC_1–C_6$алкіл, $–C_1–C_6$алкіл, $C_1–C_6$галогеналкіл або $C_1–C_6$дейтероалкіл; або два R на одному й тому самому атомі утворюють оксо.

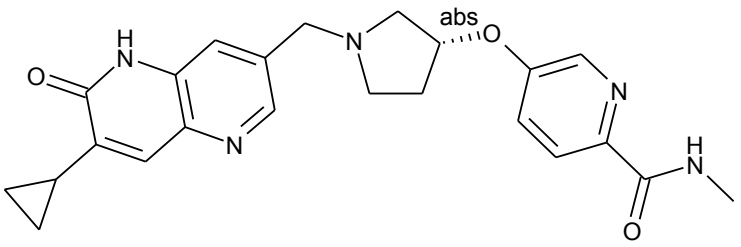
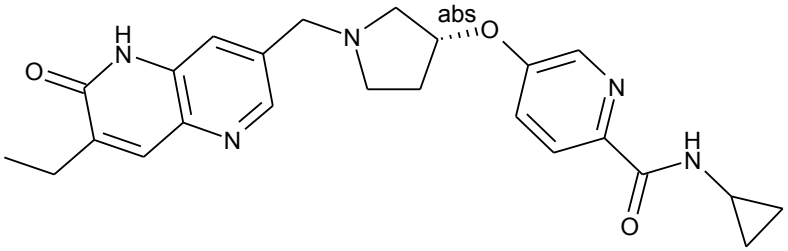
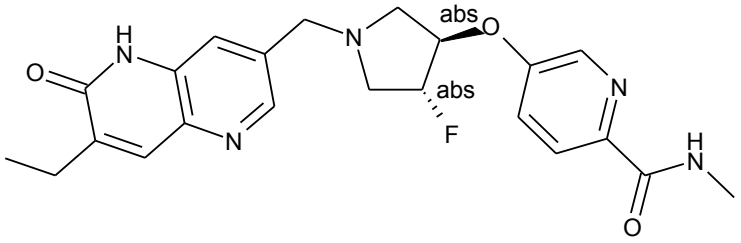
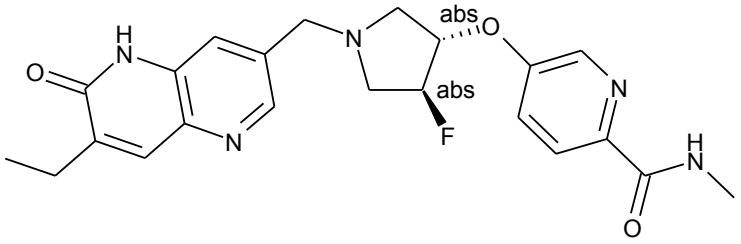
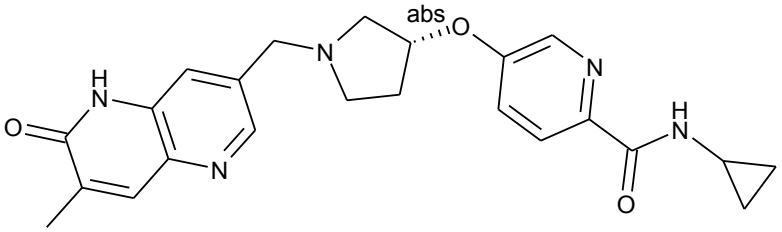
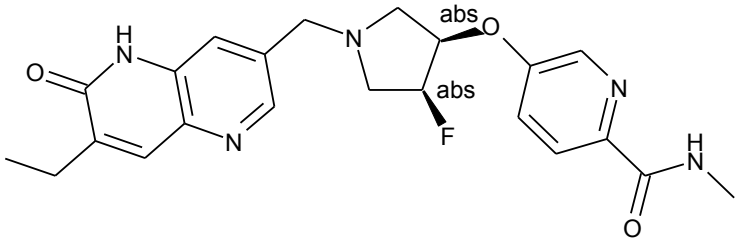
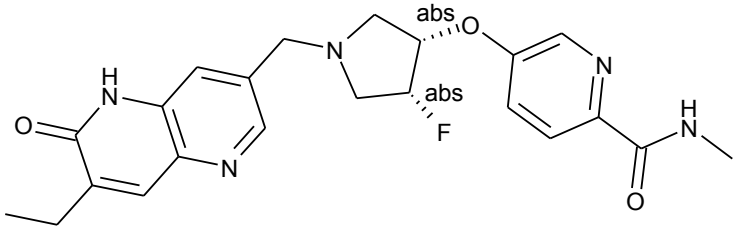
У деяких варіантах здійснення сполуки, описаної в цьому документі, кожен R^a, R^b, R^c, R^d, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, що утворюється, коли R^1 і R^2 взяті разом, циклоалкіл і гетероциклоалкіл, що утворюються, коли два R^7 взяті разом, циклоалкіл і гетероциклоалкіл, що утворюються, коли два R^8 взяті разом, циклоалкіл і гетероциклоалкіл, що утворюються, коли два R^9 взяті разом, і гетероциклоалкіл, що утворюється, коли R^c і R^d взяті разом, незалежно заміщений одним, двома, трьома або чотирма замісниками, як визначено в цьому документі. У деяких варіантах здійснення сполуки, описаної в цьому документі, кожен R^a, R^b, R^c, R^d, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, що утворюється, коли R^1 і R^2 взяті разом, циклоалкіл і гетероциклоалкіл, що утворюються, коли два R^7 взяті разом, циклоалкіл і гетероциклоалкіл, що утворюються, коли два R^8 взяті разом, циклоалкіл і гетероциклоалкіл, що утворюються, коли два R^9 взяті разом, і гетероциклоалкіл, що утворюється, коли R^c і R^d взяті разом, незалежно заміщений одним, двома або трьома замісниками, як визначено в цьому документі. У деяких варіантах здійснення сполуки, описаної в цьому документі, кожен R^a, R^b, R^c, R^d, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, що утворюється, коли R^1 і R^2 взяті разом, циклоалкіл і гетероциклоалкіл, що утворюються, коли два R^7 взяті разом, циклоалкіл і гетероциклоалкіл, що утворюються, коли два R^8 взяті разом, циклоалкіл і гетероциклоалкіл, що утворюються, коли два R^9 взяті разом, і гетероциклоалкіл, що утворюється, коли R^c і R^d взяті разом, незалежно заміщений одним або двома замісниками, як визначено в цьому документі.

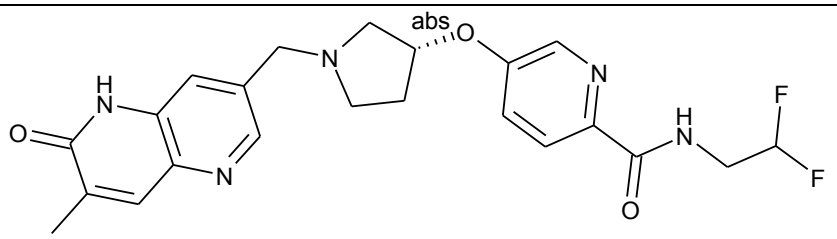
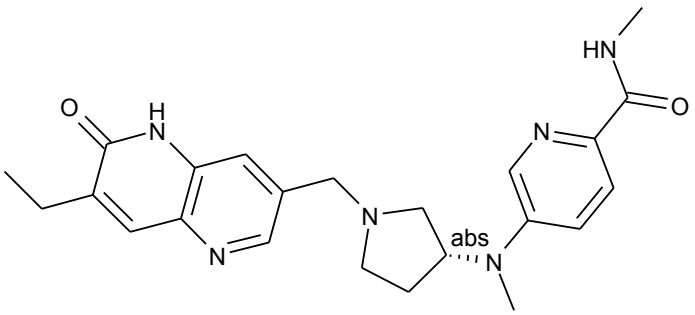
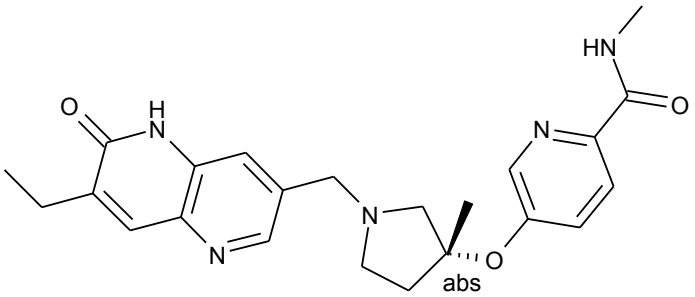
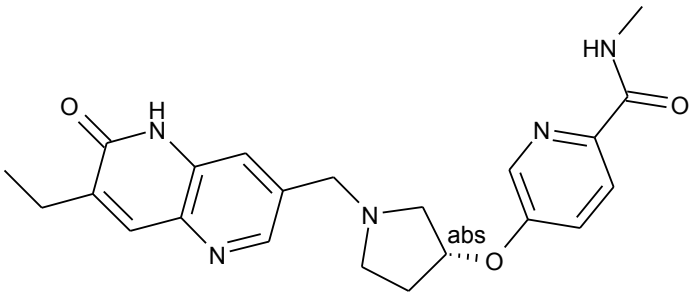
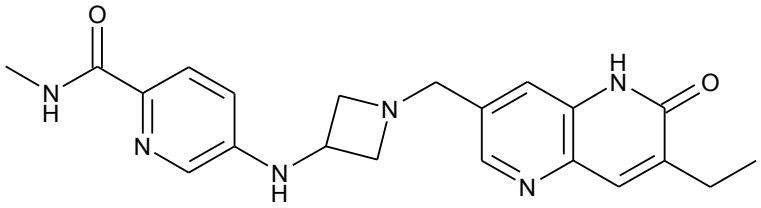
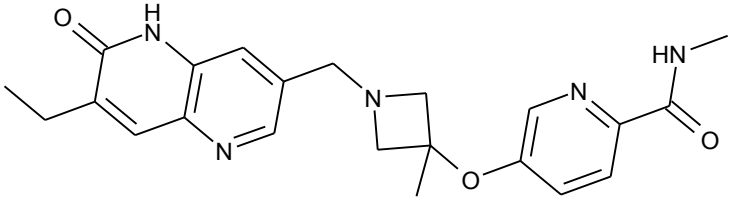
У цьому документі розглядається будь-яка комбінація груп, описаних вище для різноманітних змінних. У цьому описі групи та їхні замісники вибираються фахівцем у цій галузі для забезпечення стабільних функціональних груп і сполук.

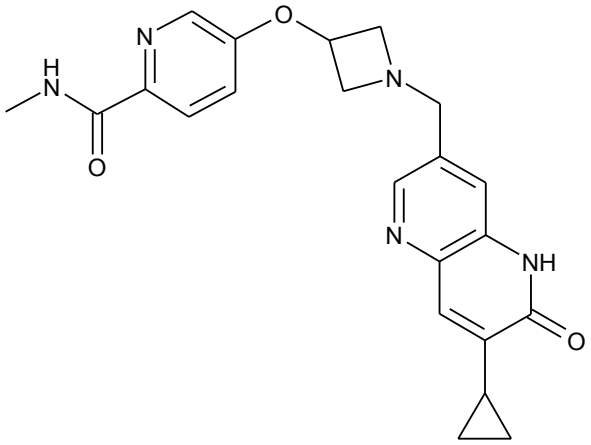
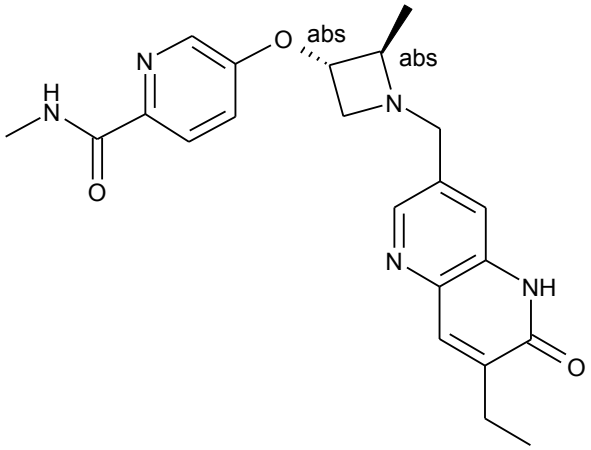
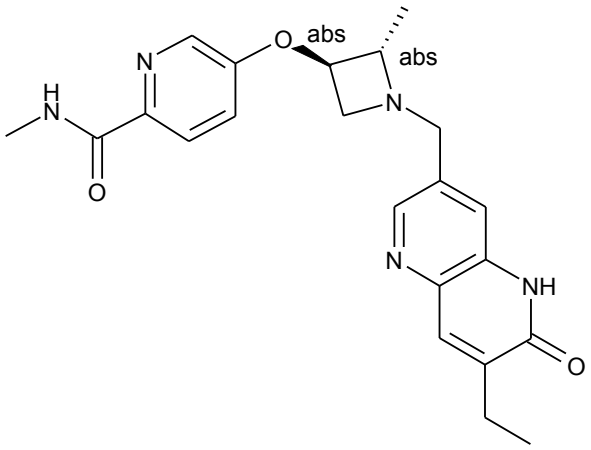
У деяких варіантах здійснення сполука, описана в цьому документі, являє собою сполуку, вибрану з таблиці 1, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або стереоізомер.

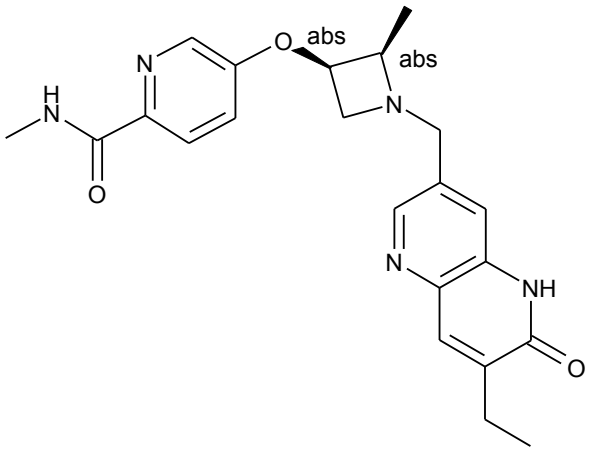
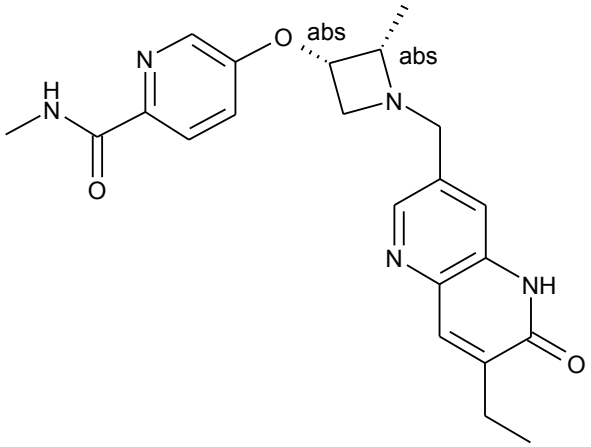
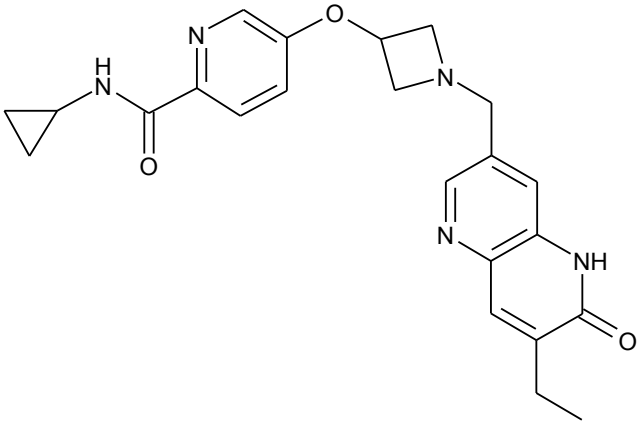
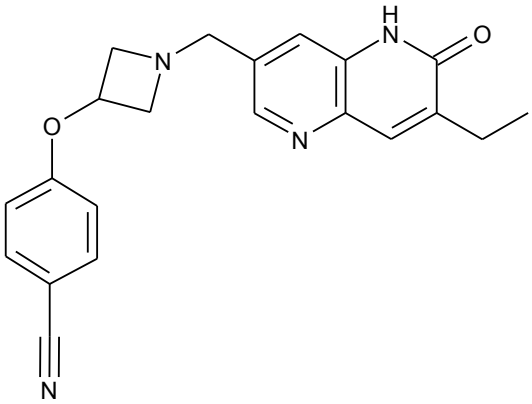
ТАБЛИЦЯ 1

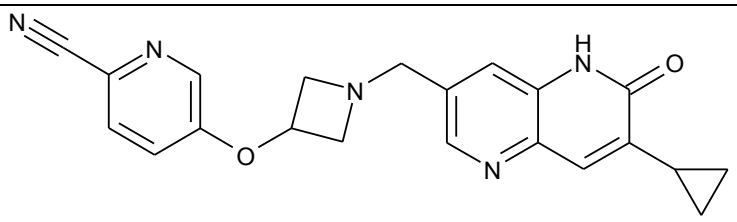
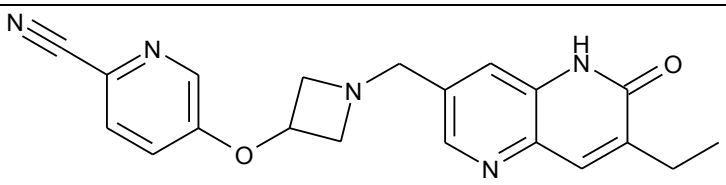
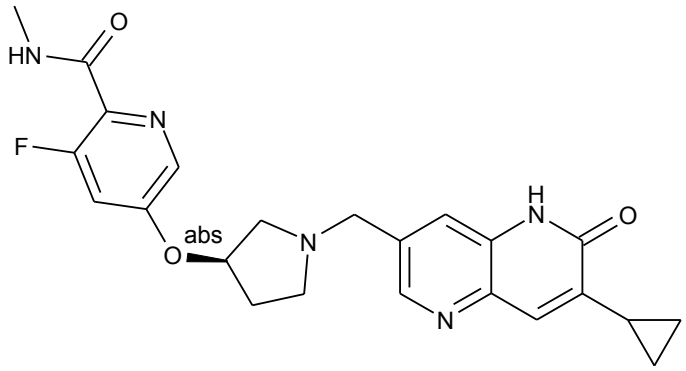
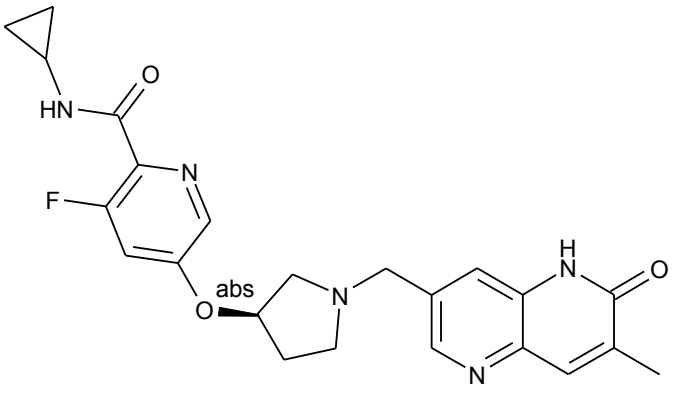
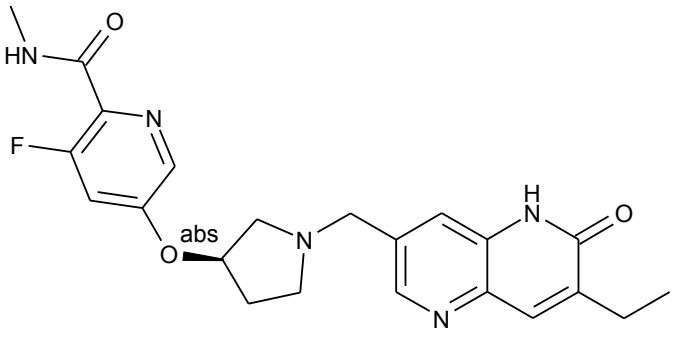
Приклад №	Структура
1	
2	

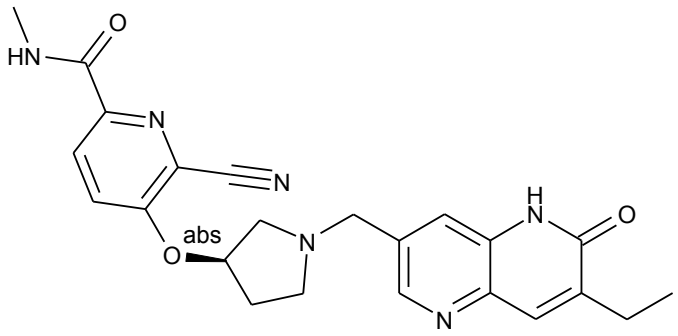
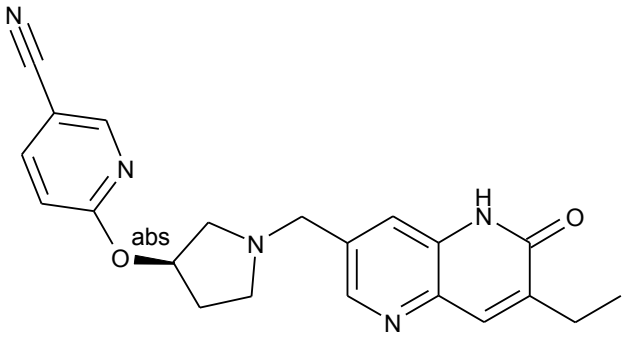
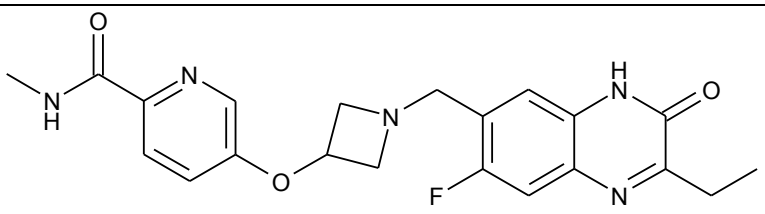
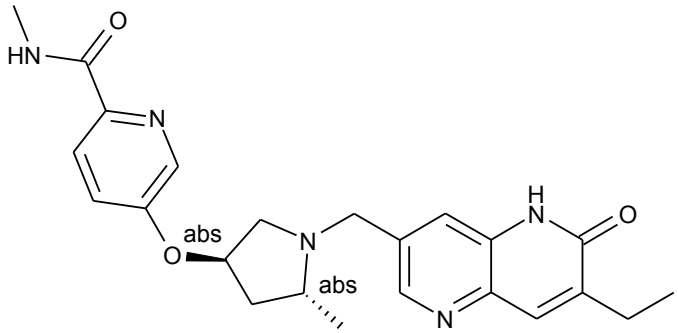
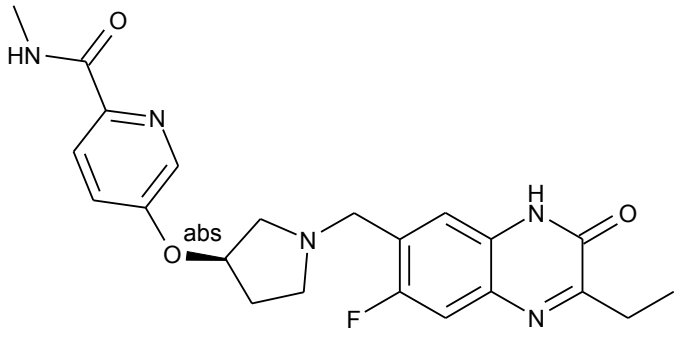
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

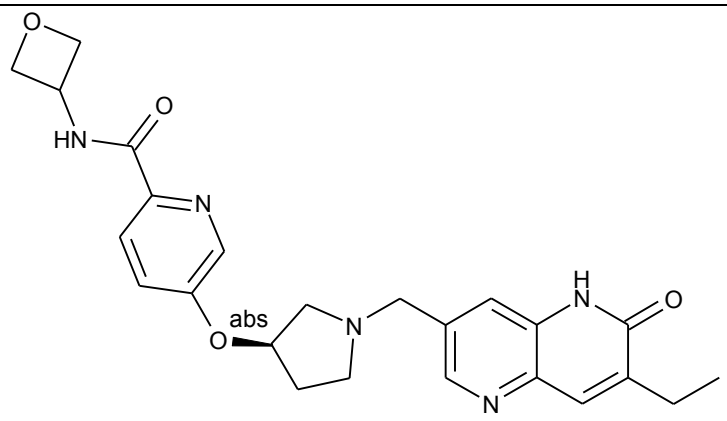
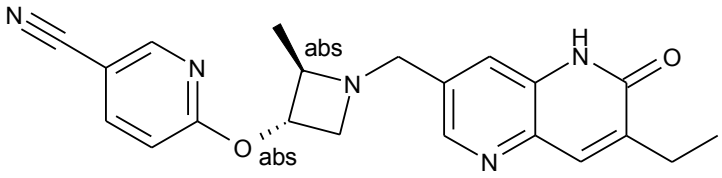
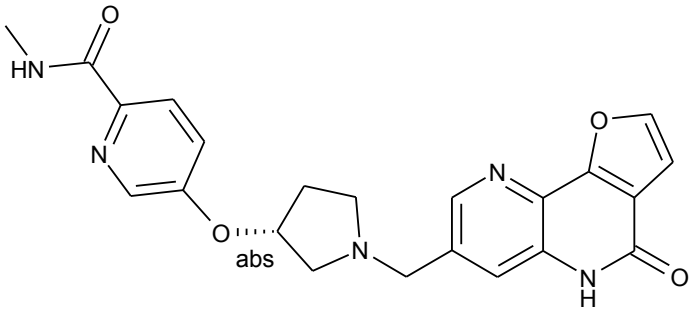
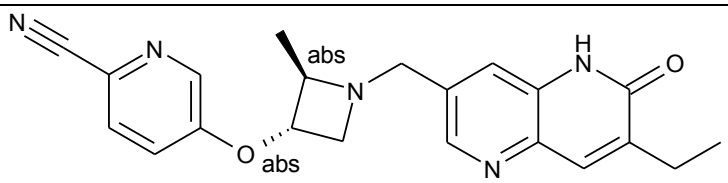
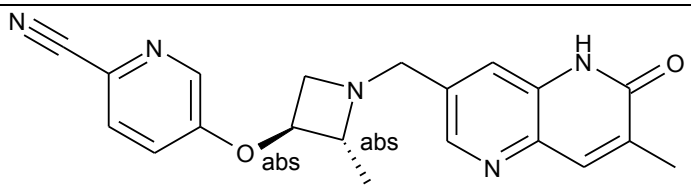
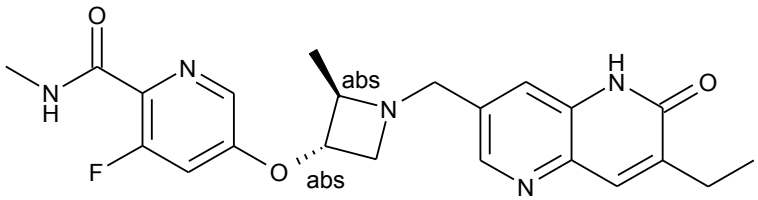
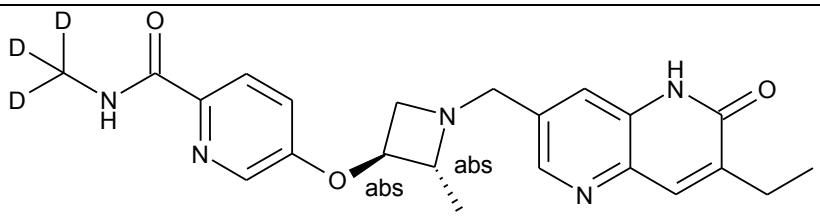
10	
11	
12	
13	
14	
15	

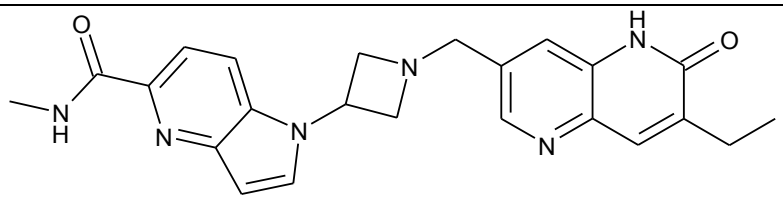
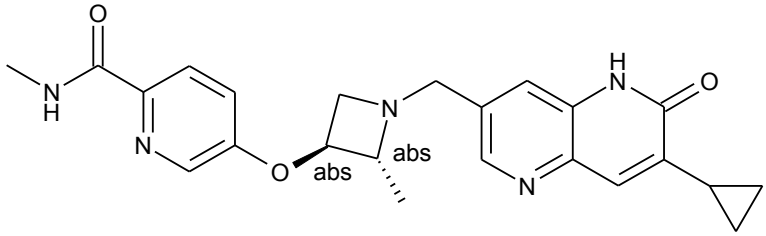
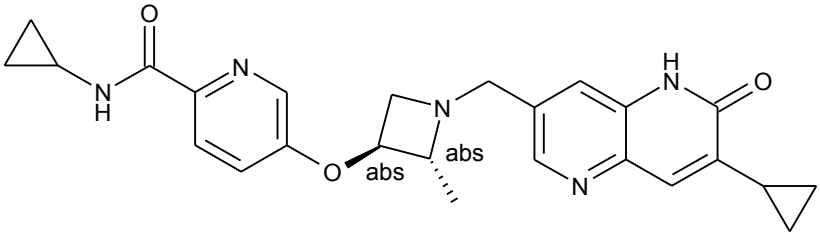
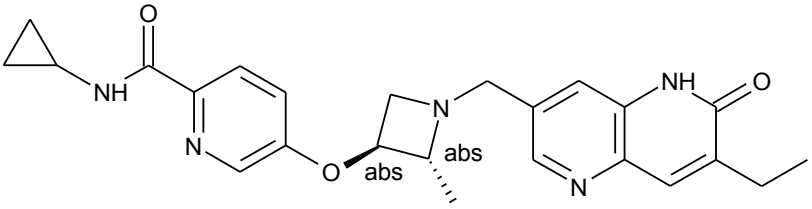
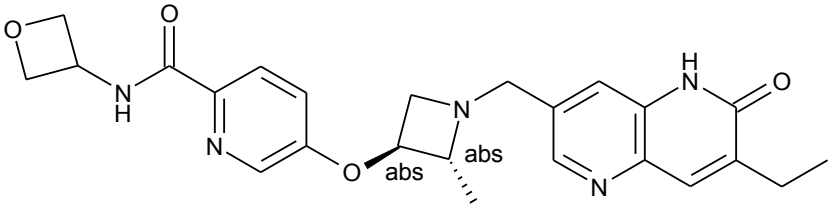
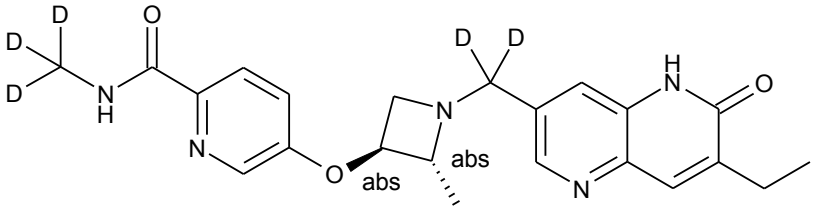
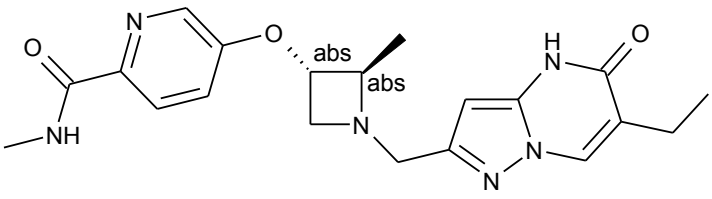
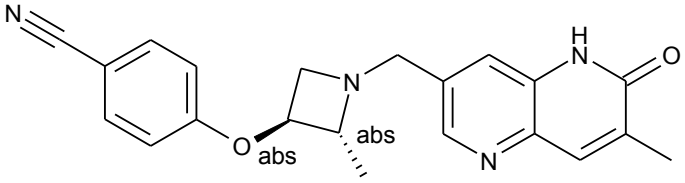
16	
17	
18	

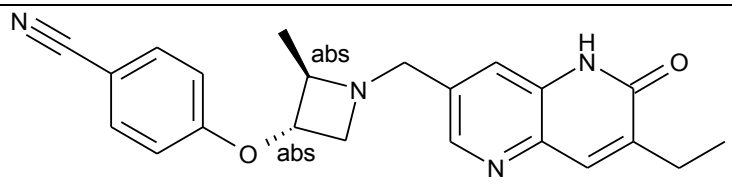
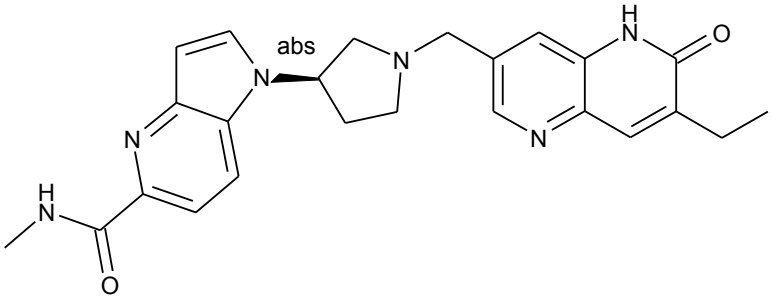
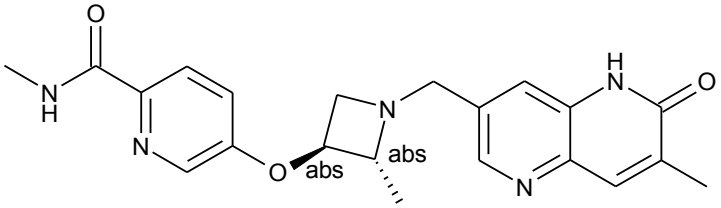
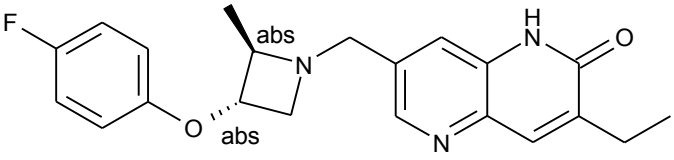
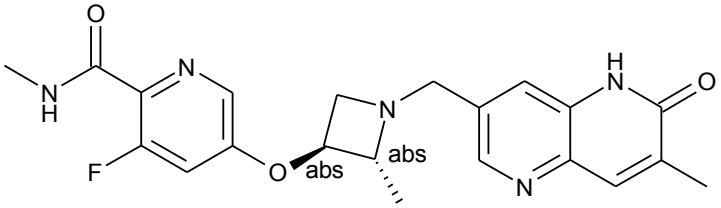
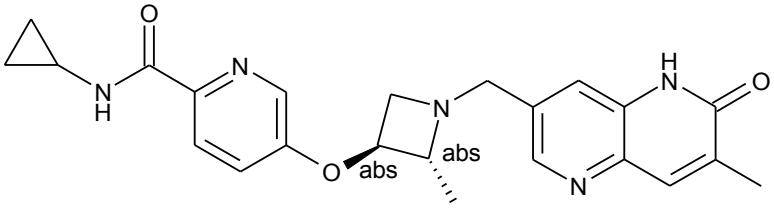
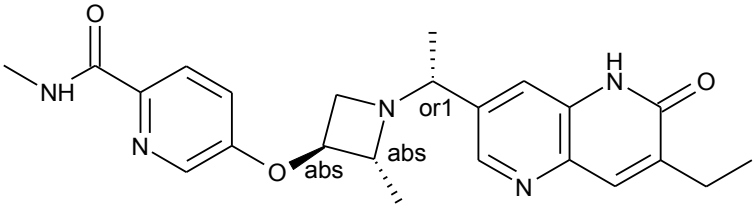
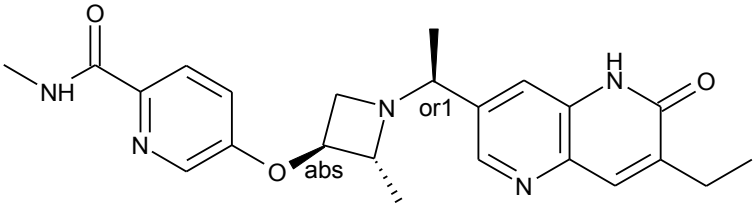
19	
20	
21	
22	

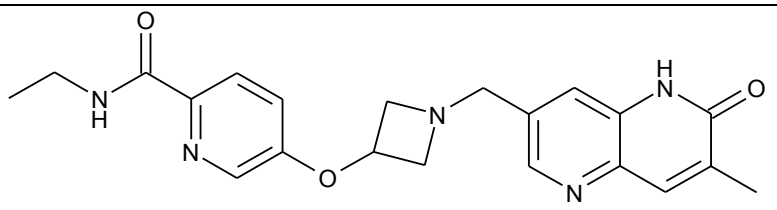
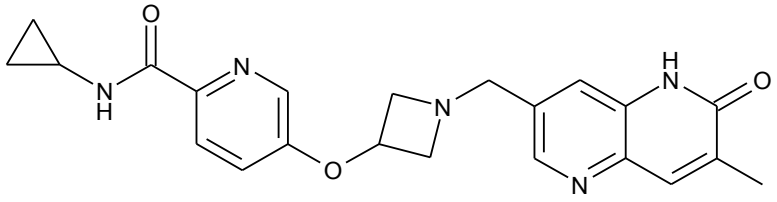
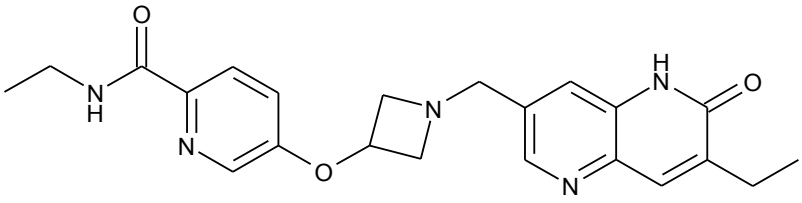
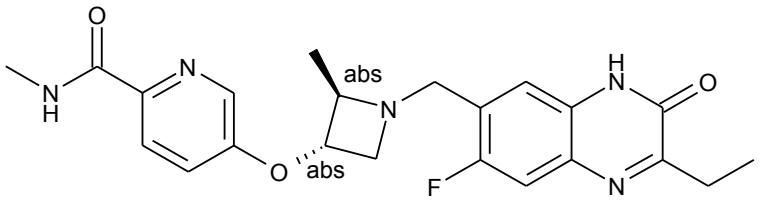
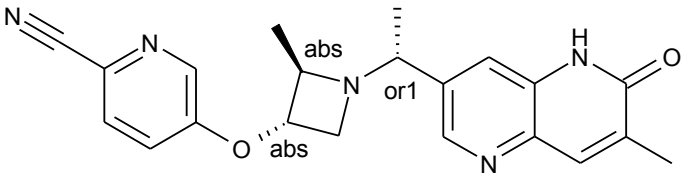
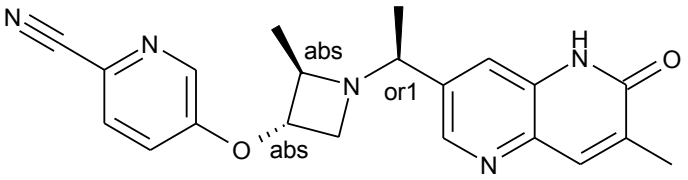
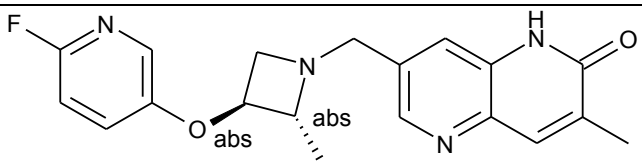
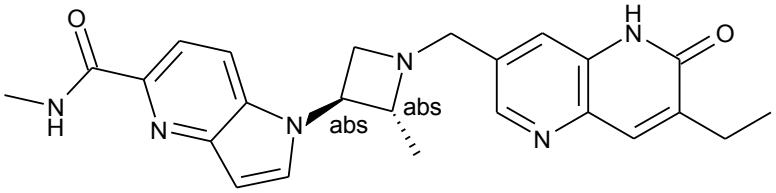
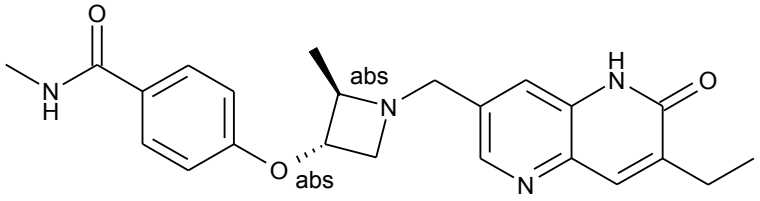
23	
24	
25	
26	
27	

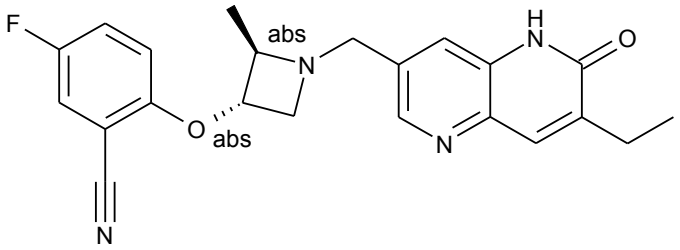
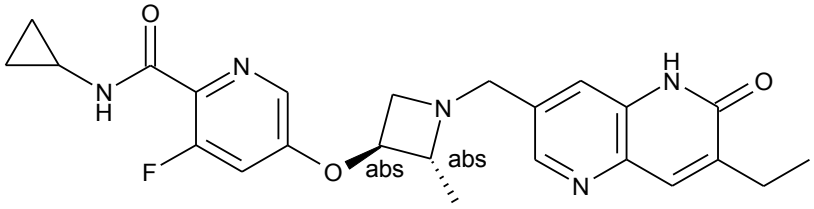
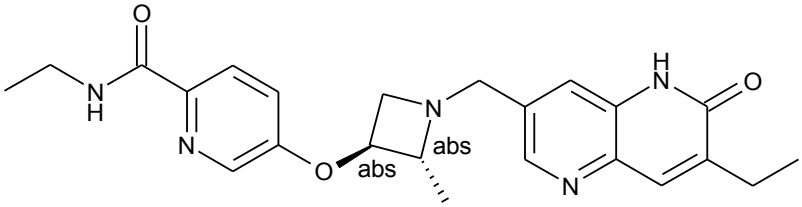
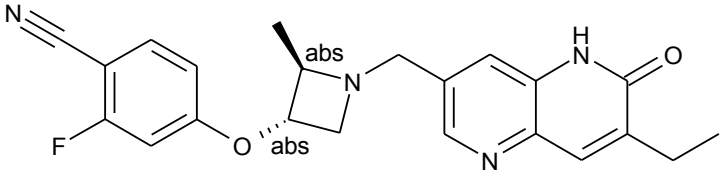
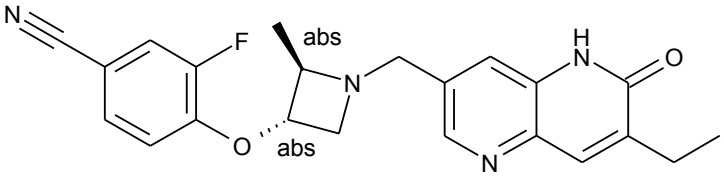
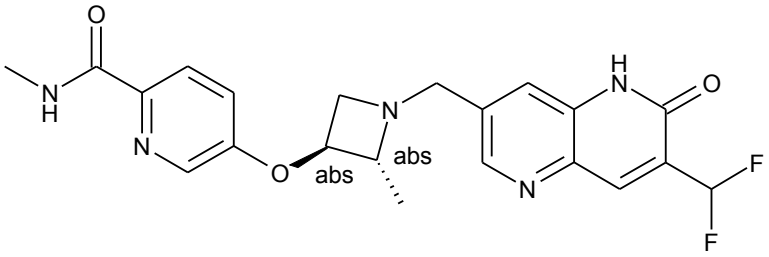
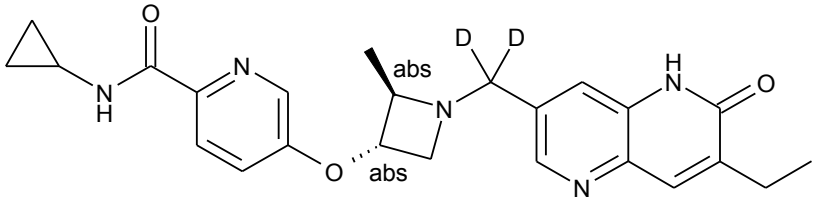
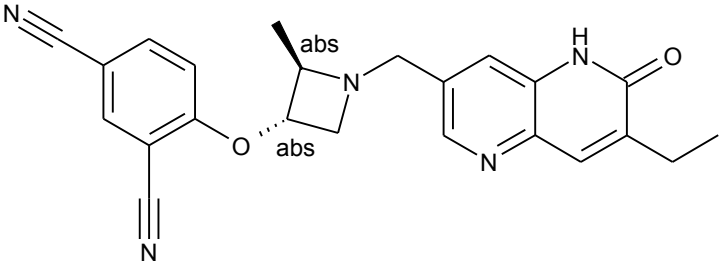
28	
29	
30	
31	
32	

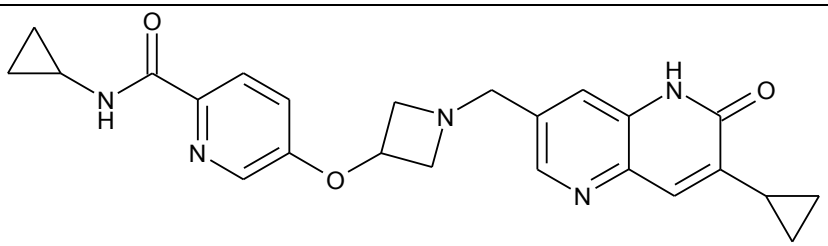
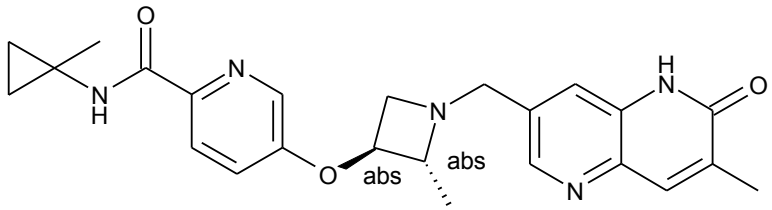
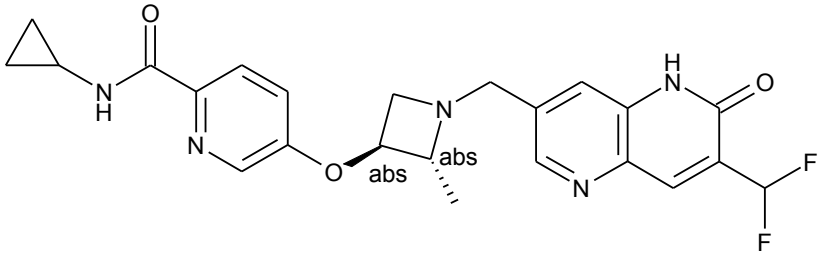
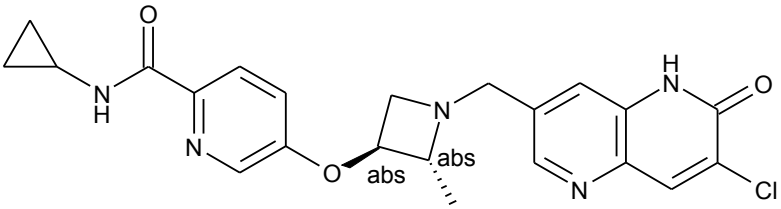
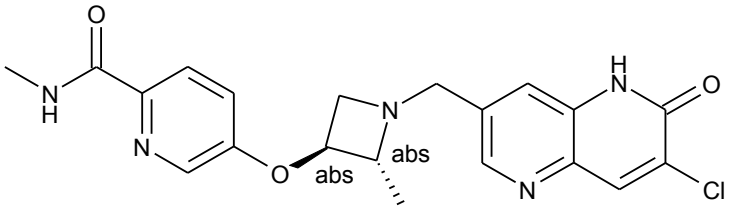
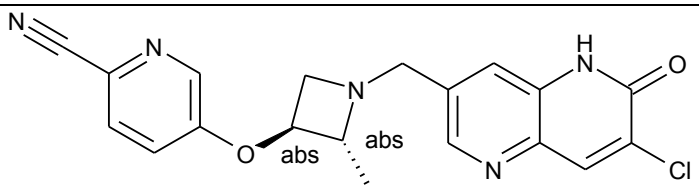
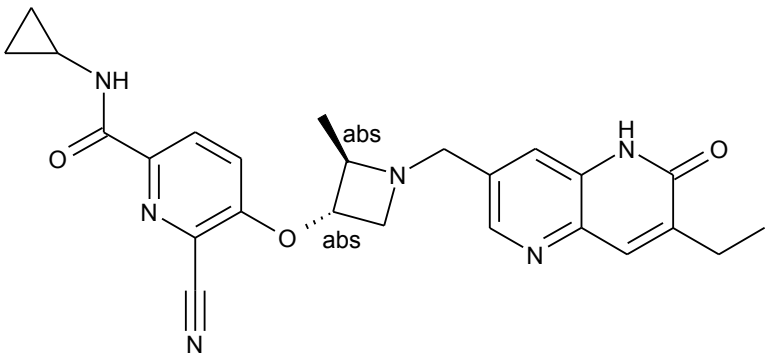
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	

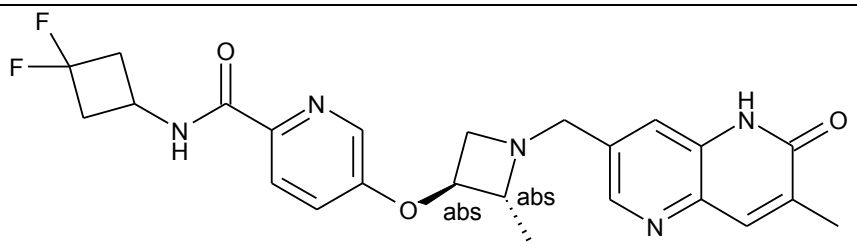
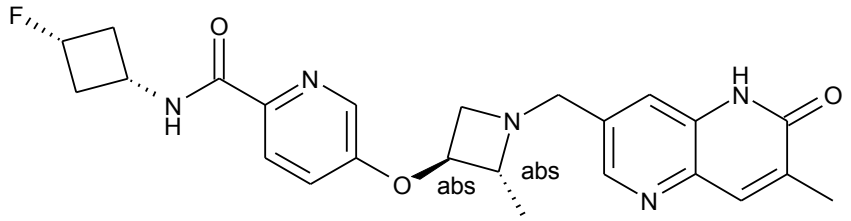
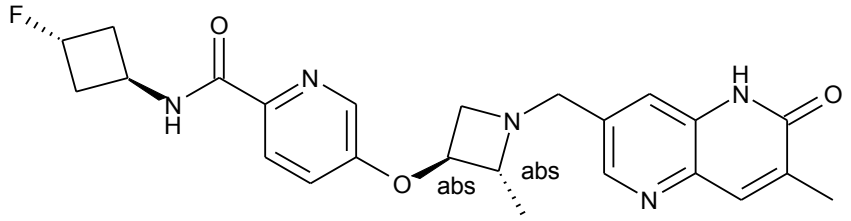
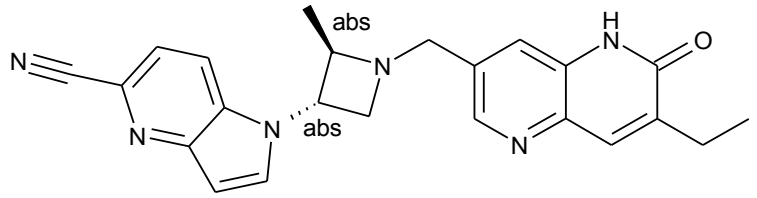
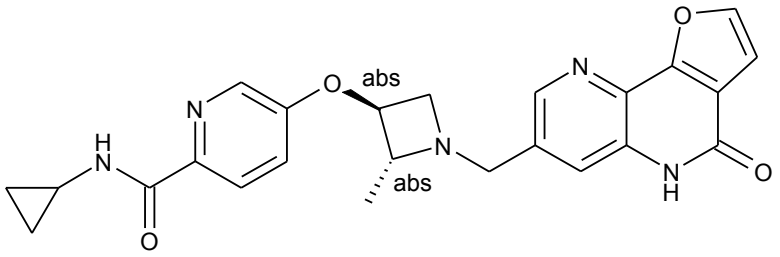
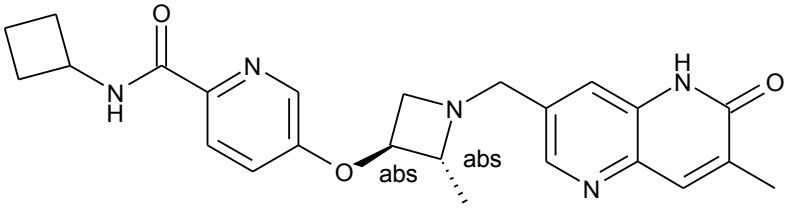
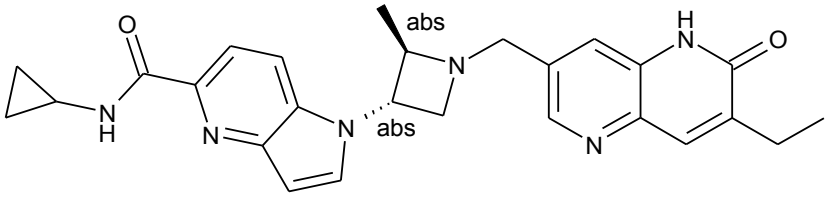
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	

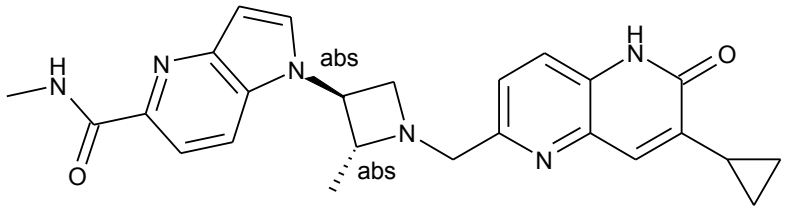
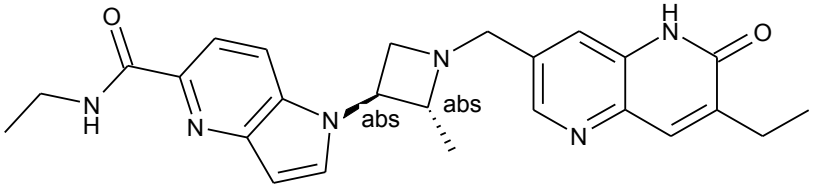
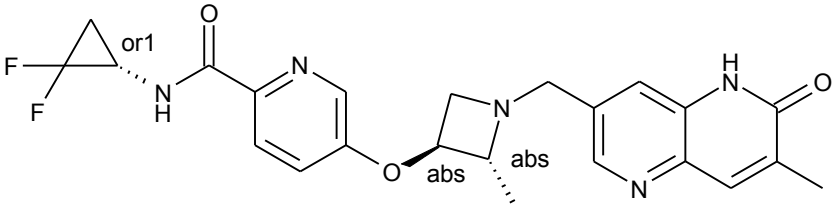
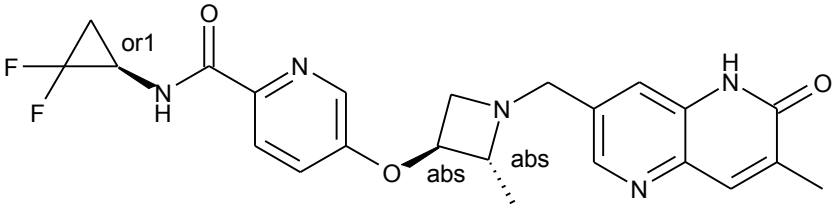
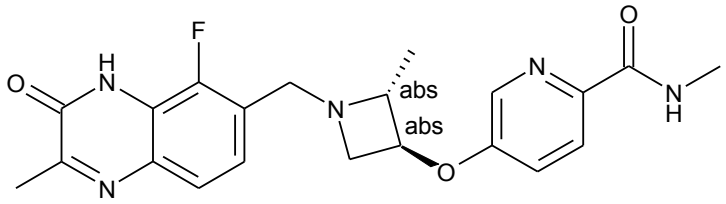
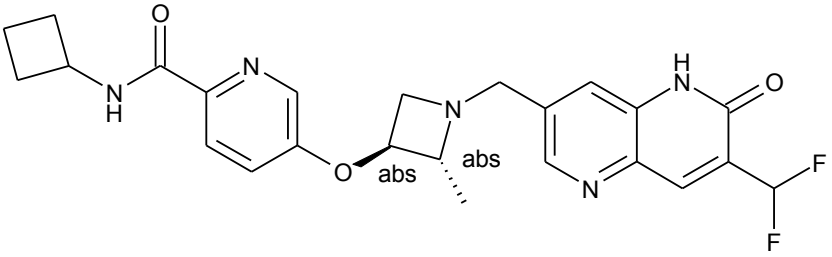
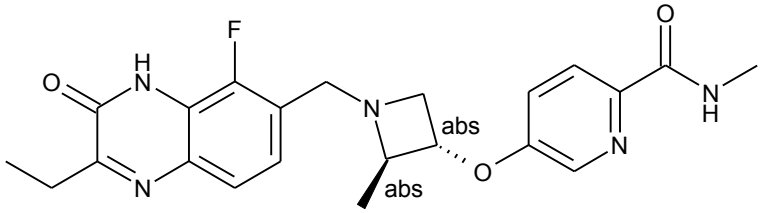
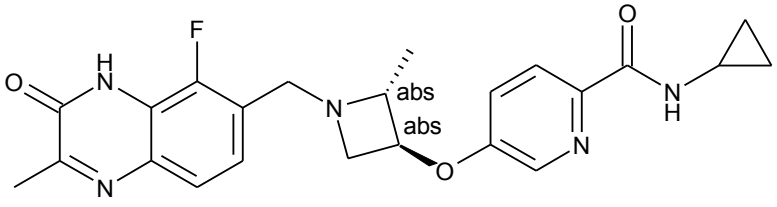
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	

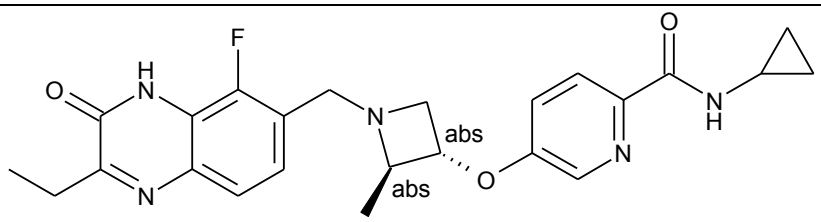
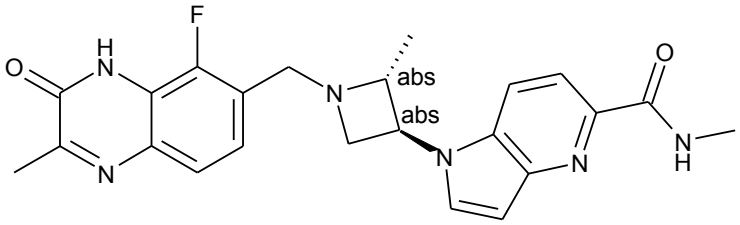
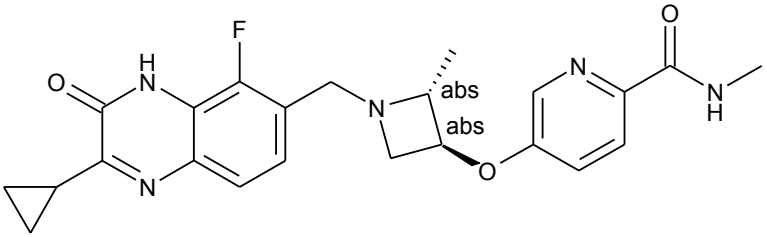
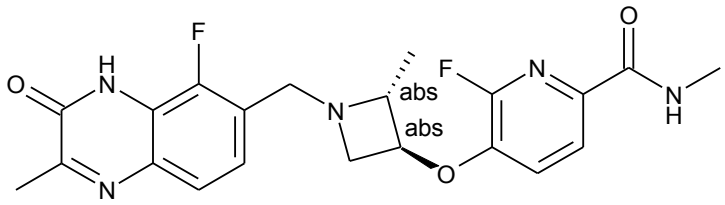
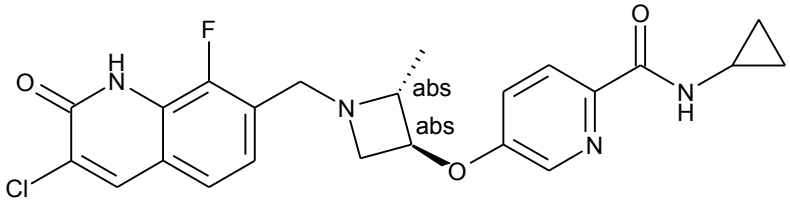
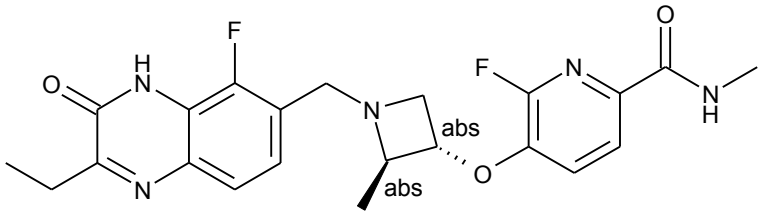
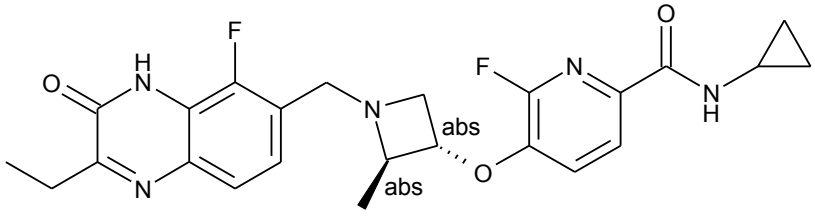
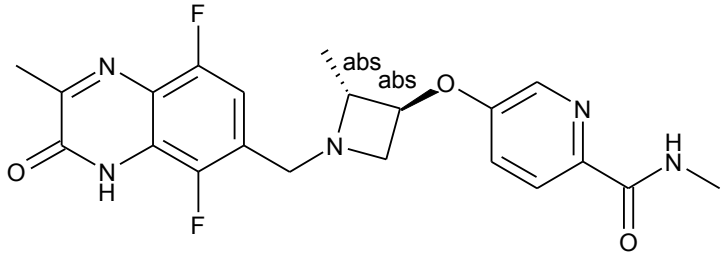
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	

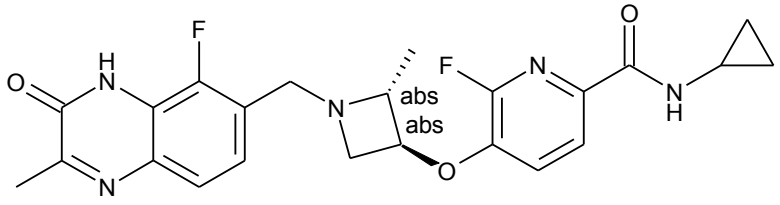
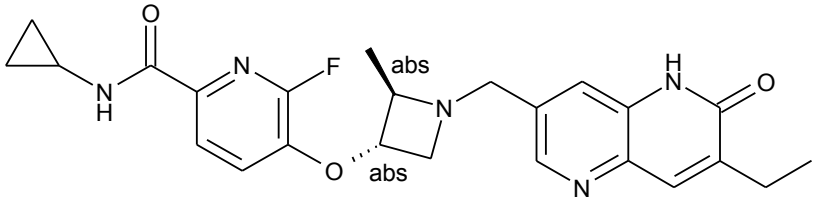
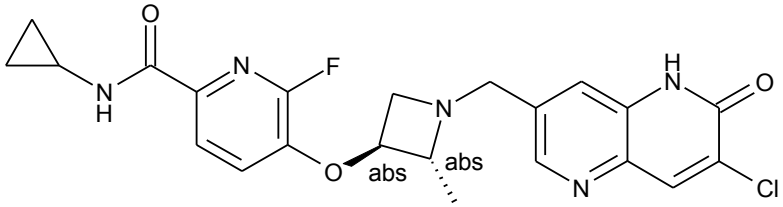
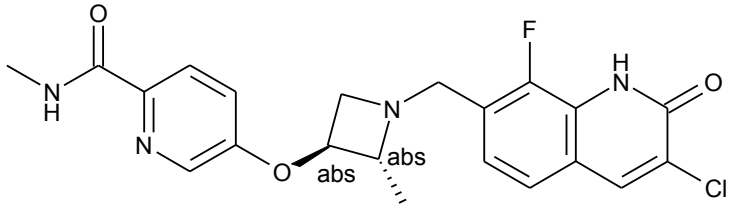
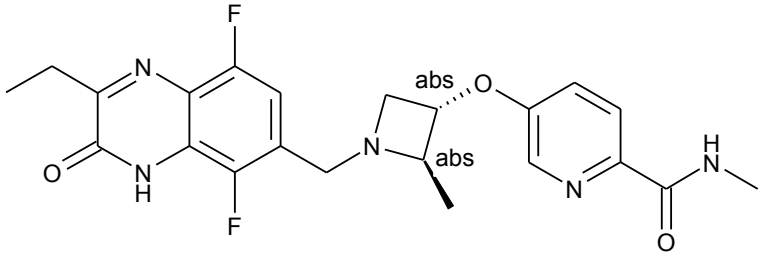
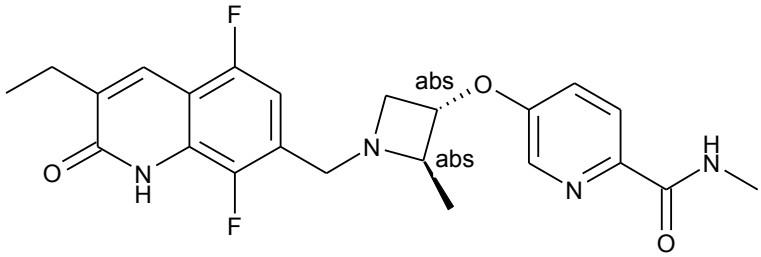
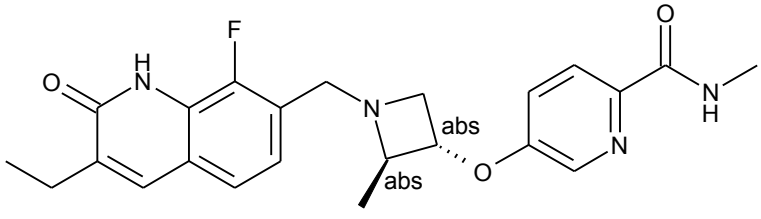
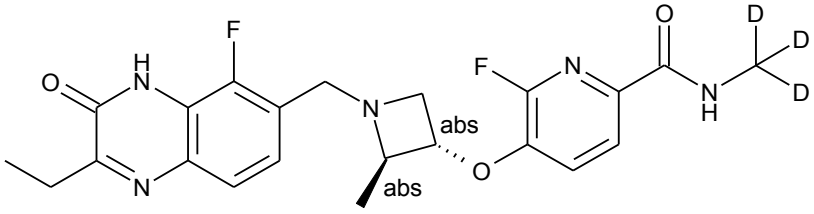
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	

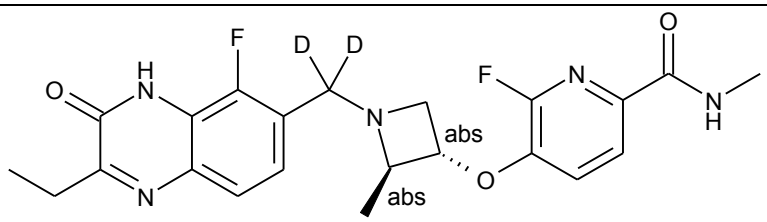
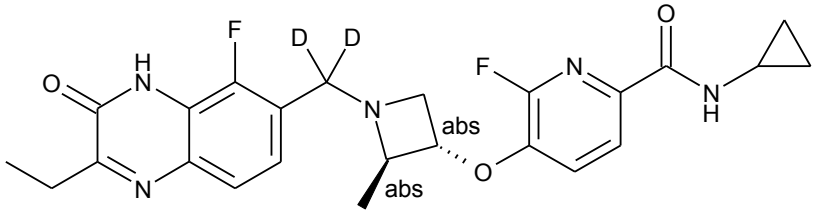
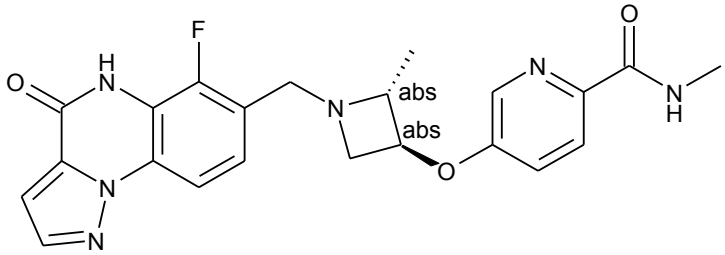
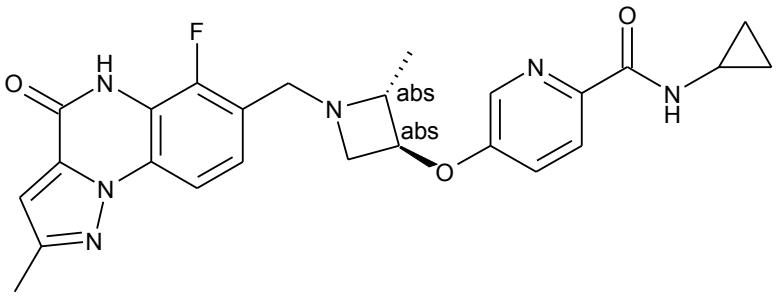
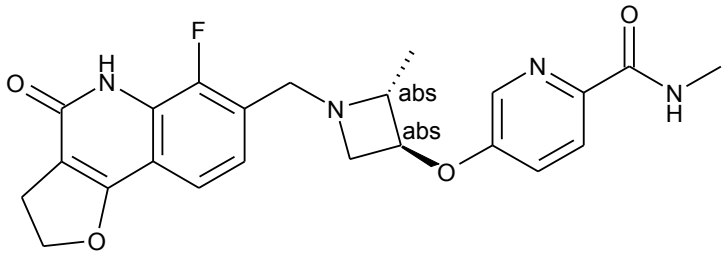
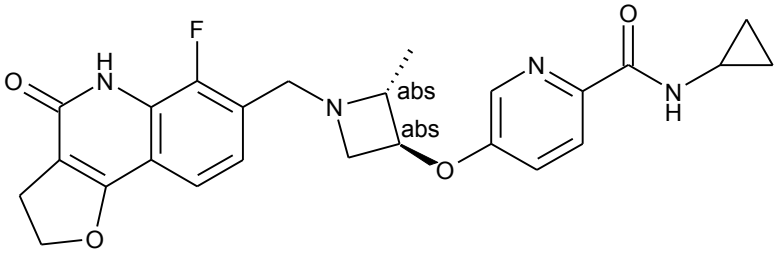
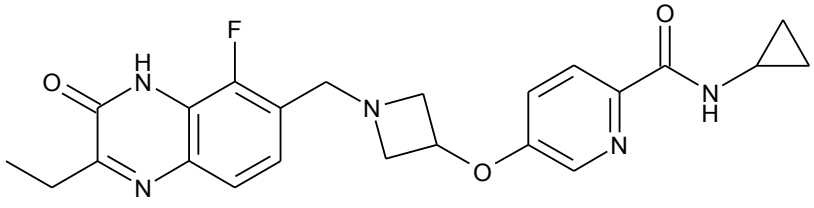
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	

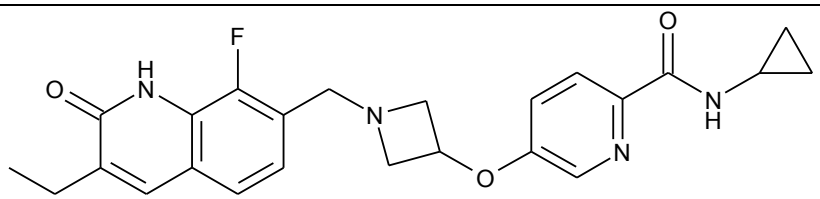
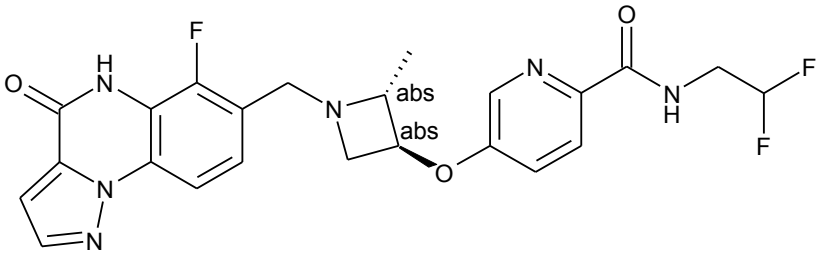
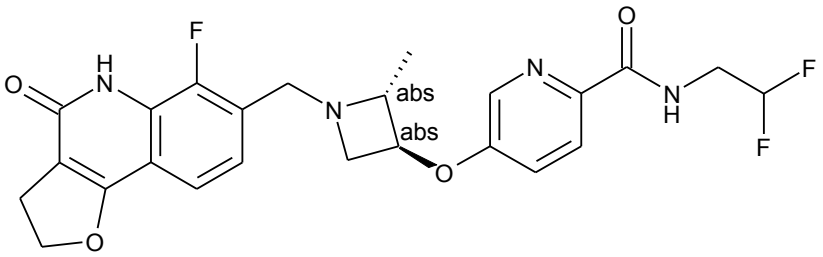
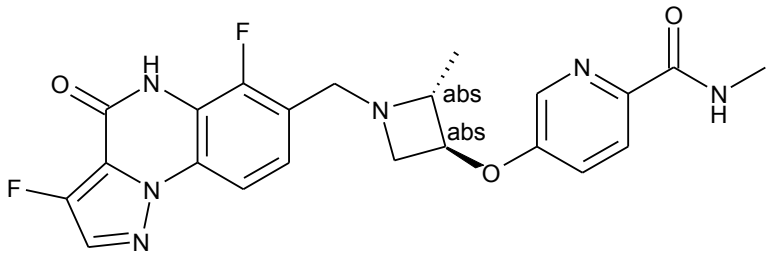
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	

87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	

95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	

103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	

111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	

118	
119	
120	
121	

Мітка абсолютної конфігурації (abs) додається до хірального центру, щоб позначити, що це однозначно чистий зразок стереоізомеру.

Мітка OR (or) позначає чисту речовину, при цьому абсолютна конфігурація стереохімічного центру невідома. Після хірального поділу з виділенням чистих структур кілька міток OR (OR вказує на чистоту) з однаковим числовим значенням указуватимуть, що зразок є одним із пари чистих енантіомерів (але абсолютна конфігурація стереохімічного центру невідома).

Додаткові форми сполук, розкритих у цьому документі

Ізомери/стереоізомери

У деяких варіантах здійснення сполуки, описані в цьому документі, існують у формі геометричних ізомерів. У деяких варіантах здійснення сполуки, описані в цьому документі, мають один або більше подвійних зв'язків. Представлені в цьому документі сполуки включають усі цис-ізомери, транс-ізомери, син-ізомери, анти-ізомери, E-ізомери й Z-ізомери, а також відповідні їхні суміші. У деяких ситуаціях сполуки, описані в цьому документі, мають один або більше хіральних центрів і кожен центр існує в R-конфігурації або S-конфігурації. Сполуки, описані в цьому документі, включають усі діастереомерні, енантіомерні й епімерні форми, а також відповідні їхні суміші. У додаткових варіантах здійснення сполук і способів, що пропонуються в цьому документі, суміші енантіомерів і/або діастереоізомерів, отримані в результаті одного препаративного етапу, комбінування або взаємоперетворення, є придатними для варіантів застосування, описаних у цьому документі. У деяких варіантах здійснення сполуки, описані в цьому документі, отримують у формі їхніх окремих стереоізомерів шляхом приведення у взаємодію рацемічної суміші сполуки з оптично активним агентом розділення з утворенням пари діастереоізомерних сполук, відокремлення діастереомерів і виділення оптично чистих енантіомерів. У деяких варіантах здійснення переважними є комплекси, які можуть дисоціювати. У деяких варіантах здійснення діастереомери мають відмінні фізичні властивості (наприклад, показники температури плавлення, температури кипіння, розчинності, реакційної здатності тощо), і їх відокремлюють, використовуючи ці відмінності. У деяких варіантах здійснення діастереомери відокремлюють за допомогою хіральної хроматографії або,

переважно, за допомогою методик відокремлення/розділення на основі відмінностей у розчинності. У деяких варіантах здійснення після цього оптично чистий енантіомер виділяють разом з агентом розділення, за допомогою будь-якого практичного засобу, який не призведе до рацемізації.

Мічені сполуки

У деяких варіантах здійснення сполуки, описані в цьому документі, наявні у своїх мічених ізотопами формах. У деяких варіантах здійснення способи, розкриті в цьому документі, включають способи лікування захворювань шляхом введення таких мічених ізотопами сполук. У деяких варіантах здійснення способи, розкриті в цьому документі, включають способи лікування захворювань шляхом введення таких мічених ізотопами сполук як фармацевтичних композицій. Отже, у деяких варіантах здійснення сполуки, розкриті в цьому документі, включають мічені ізотопами сполуки, які є ідентичними сполукам, згаданим у цьому документі, за винятком того факту, щоб один або більше атомів замінені атомом, який має атомну масу або масове число, відмінне від атомної маси або масового числа, що зазвичай зустрічається в природі. Приклади ізотопів, які можуть бути вбудовані в сполуки, розкриті в цьому документі, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору та хлору, такі як ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{l5}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F і ^{36}Cl відповідно. Сполуки, описані в цьому документі, та їхні фармацевтично прийнятні солі, сольвати або стереоізомери, які містять вищезгадані ізотопи й/або ізотопи інших атомів, входять до обсягу цього винаходу. Певні мічені ізотопами сполуки, наприклад ті, у які вбудовані радіоактивні ізотопи, як-от ^{3}H і ^{14}C, придатні для застосування в аналізах розподілу лікарського препарату й/або субстрату в тканинах. Тритієвий ізотоп, тобто ^{3}H, та ізотоп вуглецю-14, тобто ^{14}C, є особливо переважними завдяки їхньому простому отриманню й виявленню. Крім того, заміщення важчими ізотопами, такими як дейтерій, тобто ^{2}H, надає певні терапевтичні переваги внаслідок вищої метаболічної стабільності, наприклад збільшення періоду напіввиведення in vivo або зниження потрібного дозування.

У деяких варіантах здійснення сполуки, описані в цьому документі, мітять іншими способами, включно з, але не обмежуючись цим, використанням хромофорів або флуоресцентних фрагментів, біолюмінесцентних або хемілюмінесцентних міток.

Фармацевтично прийнятні солі

У деяких варіантах здійснення сполуки, описані в цьому документі, наявні у формі своїх фармацевтично прийнятних солей. У деяких варіантах здійснення способи, розкриті в цьому документі, включають способи лікування захворювань шляхом введення таких фармацевтично прийнятних солей. У деяких варіантах здійснення способи, розкриті в цьому документі, включають способи лікування захворювань шляхом введення таких фармацевтично прийнятних солей як фармацевтичних композицій.

У деяких варіантах здійснення сполуки, описані в цьому документі, мають кислотні або основні групи, а отже реагують із будь-якою з низки неорганічних або органічних основ і неорганічних та органічних кислот з утворенням фармацевтично прийнятної солі. У деяких варіантах здійснення ці солі отримують in situ під час остаточного виділення й очищення сполук, описаних у цьому документі, або їхнього сольвату чи стереоізомеру або шляхом окремої реакції очищеної сполуки в її вільній формі з відповідною кислотою або основою та виділення утвореної в результаті цього солі.

Приклади фармацевтично прийнятних солей включають ті солі, що отримані шляхом реакції сполук, описаних у цьому документі, з мінеральною, органічною кислотою або неорганічною основою, такі солі включають ацетат, акрилат, адипат, альгінат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бісульфат, бісульфіт, бромід, бутират, бутин-1,4-діоат, камфорат, камфорсульфонат, капроат, каприлат, хлорбензоат, хлорид, цитрат, циклопентанпропіонат, деканоат, диглюконат, дигідрогенфосфат, динітробензоат, додецилсульфат, етансульфонат, форміат, фумарат, глюкогептаноат, гліцерофосфат, гліколят, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гексин-1,6-діоат, гідроксибензоат, γ-гідроксибутират, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксиетансульфонат, йодид, ізобутират, лактат, малеат, малонат, метансульфонат, манделат метафосфат, метансульфонат, метоксибензоат, метилбензоат, моногідрогенфосфат, 1-нафталінсульфонат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, фосфат, пікрат, півалат, пропіонат, піросульфат, пірофосфат, пропіолат, фталат, фенілацетат, фенілбутират, пропансульфонат, саліцилат, сукцинат, сульфат, сульфіт, сукцинат, суберат, себакат, сульфонат, тартрат, тіоціанат, тозилатундеконат і ксиленсульфонат.

Крім того, сполуки, описані в цьому документі, можна отримати як фармацевтично прийнятні солі, утворені в результаті приведення у взаємодію сполуки у формі вільної основи з фармацевтично прийнятною неорганічною або органічною кислотою, включаючи, без обмежень,

неорганічні кислоти, як-от хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота, метафосфорна кислота тощо; й органічні кислоти, як-от оцтова кислота, пропіонова кислота, гексанова кислота, циклопентанпропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, молочна кислота, малонова кислота, бурштинова кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, п-толуолсульфонова кислота, винна кислота, трифтороцтова кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, 3-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, корична кислота, мигдалева кислота, арилсульфонова кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, 1,2-етандисульфонова кислота, 2-гідроксиетансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, 2-нафталінсульфонова кислота, 4-метилбіцикло-[2.2.2]окт-2-ен-1-карбонова кислота, глюкогептонова кислота, 4,4'-метиленбіс-(3-гідрокси-2-ен-1-карбонова кислота), 3-фенілпропіонова кислота, триметилоцтова кислота, третинна бутилоцтова кислота, лаурилсірчана кислота, глюконова кислота, глутамінова кислота, гідроксинафтойна кислота, саліцилова кислота, стеаринова кислота й муконова кислота. У деяких варіантах здійснення інші кислоти, як-от щавлева, хоча самі вони не є фармацевтично прийнятними, використовують для отримання солей, які є придатними як проміжні продукти для отримання сполук, розкритих у цьому документі, їхнього сольвату або стереоізомеру та їхніх фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти.

У деяких варіантах здійснення сполуки, описані в цьому документі, які містять вільну кислотну групу, приводять у взаємодію з відповідною основою, як-от гідроксид, карбонат, бікарбонат, сульфат фармацевтично прийнятного катіона металу, з аміаком або з фармацевтично прийнятним органічним первинним, вторинним, третинним або четвертинним аміном. Репрезентативні солі включають солі лужних або лужноземельних металів, такі як солі літію, натрію, калію, кальцію й магнію, і солі алюмінію тощо. Ілюстративні приклади основ включають гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид холіну, карбонат натрію, $N^+(C_{1–4}$ алкіл$)_4$ тощо.

Репрезентативні органічні аміни, придатні для отримання солей приєднання основи, включають етиламін, діетиламін, етилендіамін, етаноламін, діетаноламін, піперазин тощо. Слід розуміти, що сполуки, описані в цьому документі, також включають кватернізацію будь-яких основних азотовмісних груп, які вони містять. У деяких варіантах здійснення шляхом такої кватернізації отримують продукти, які розчиняються або диспергуються у воді чи олії.

Сольвати

У деяких варіантах здійснення сполуки, описані в цьому документі, існують у формі сольватів. У винаході запропоновано способи лікування захворювань шляхом уведення таких сольватів. У винаході додатково запропоновано способи лікування захворювань шляхом уведення таких сольватів як фармацевтичних композицій.

Сольвати містять або стехіометричні, або нестехіометричні кількості розчинника, і, в деяких варіантах, утворюються під час взаємодії з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол тощо. Коли розчинником є вода, утворюються гідрати, а коли розчинником є спирт, утворюються алкоголяти. Сольвати сполук, описаних у цьому документі, можуть бути без труднощів отримані або утворені під час процесів, описаних у цьому документі. Як приклад, гідрати описаних у цьому документі сполук можна легко отримати із суміші водного/органічного розчинника, використовуючи органічні розчинники, включаючи, але не обмежуючись ними, діоксан, тетрагідрофуран або метанол. Крім того, сполуки, що пропонуються у цьому документі, можуть існувати в несольватованих, а також у сольватованих формах. Загалом, сольватовані форми вважаються еквівалентними сольватованим формам в контексті сполук і способів, що пропонуються в цьому документі.

Таутомери

У деяких ситуаціях сполуки існують у формі таутомерів. Сполуки, описані в цьому документі, включають усі можливі таутомери в межах формул, описаних у цьому документі. Таутомери являють собою сполуки, які взаємоперетворюються шляхом міграції атома водню, в результаті якої міняються місцями одинарний зв'язок і суміжний із ним подвійний зв'язок. У випадках, коли розташування зв'язків уможливлює таутомерію, існуватиме хімічна рівновага таутомерів. Розглядаються всі таутомерні форми сполук, розкритих у цьому документі. Точне співвідношення таутомерів залежить від декількох чинників, включаючи температуру, розчинник і pH.

Спосіб лікування

У цьому документі описано способи лікування захворювання, при якому інгібування PARP є корисним, при цьому спосіб включає введення сполуки, описаної в цьому документі. У цьому документі також описано способи лікування захворювання, при якому інгібування PARP1 є корисним, при цьому спосіб включає введення сполуки, описаної в цьому документі. У деяких

варіантах здійснення захворювання являє собою рак. У деяких варіантах здійснення рак являє собою рак молочної залози, рак яєчників, рак підшлункової залози, рак передміхурової залози, гемобластоз, рак шлунково-кишкового тракту, такий як рак шлунка та колоректальний рак, або рак легенів. У деяких варіантах здійснення рак являє собою рак молочної залози, рак яєчників, рак підшлункової залози або рак передміхурової залози. У деяких варіантах здійснення рак являє собою лейкоз, рак товстої кишки, гліобластому, лімфому, меланому або рак шийки матки.

У деяких варіантах здійснення рак містить мутацію BRCA1 та/або BRCA2.

У деяких варіантах здійснення рак, що містить мутацію BRCA1 та/або BRCA2, являє собою рак сечового міхура, рак мозку та ЦНС, рак молочної залози, рак шийки матки, колоректальний рак, рак стравоходу, лімфому Ходжкіна, неходжкінську лімфому, рак нирки, лейкоз, рак легенів, меланому, мієлому, рак ротової порожнини, рак яєчників, рак підшлункової залози, рак передміхурової залози, рак шкіри, рак шлунка, рак щитовидної залози або рак матки.

У деяких варіантах здійснення рак являє собою рак з дефіцитом активності репарації DSB ДНК, залежної від фломологічної рекомбінації (FIR). FIR-залежний шлях репарації DSB ДНК відновлює дволанцюгові розриви (DSB) у ДНК за допомогою гомологічних механізмів для реформування безперервної спіралі ДНК. Компоненти шляху репарації DSB, залежного від FIR, включають, але не обмежуються цим, ATM (NM_000051), RAD51 (NM_002875), RAD51 L1 (NM_002877), RAD51 C (NM_002876), RAD51 L3 (NM_002878), DMC1 (NM_007068), XRCC2 (NM_005431), XRCC3 (NM_005432), RAD52 (NM_002879), RAD54L (NM_003579), RAD54B (NM_012415), BRCA1 (NM_007295), BRCA2 (NM_000059), RAD50 (NM_005732), MRE1 1 A (NM_005590) і NBS1 (NM_002485). Інші білки, задіяні в FIR-залежному шляху репарації DSB ДНК, включають регуляторні фактори, такі як EMSY. У деяких варіантах здійснення рак, який має дефіцит FIR-залежної репарації DSB ДНК, включає одну або більше ракових клітин, які мають знижену або скасовану здатність відновлювати DSB ДНК через цей шлях порівняно з нормальними клітинами, тобто активність FIR-залежного шляху репарації DSB ДНК може бути знижена або скасована в одній або більше ракових клітинах.

У деяких варіантах здійснення активність одного або більше компонентів шляху репарації DSB ДНК, залежної від FIR, припиняється в одній або більше ракових клітинах індивідуума з раком, який має дефіцит репарації DSB ДНК, залежної від FIR.

У деяких варіантах здійснення ракові клітини мають фенотип з дефіцитом BRCA1 та/або BRCA2, тобто активність BRCA1 та/або BRCA2 знижена або скасована в ракових клітинах. Ракові клітини з цим фенотипом можуть мати дефіцит BRCA1 та/або BRCA2, тобто експресія та/або активність BRCA1 та/або BRCA2 можуть бути знижені або скасовані в ракових клітинах, наприклад, за допомогою мутації або поліморфізму в кодуючій нуклеїновій кислоті, або за допомогою ампліфікації, мутації або поліморфізму в гені, що кодує регуляторний фактор, наприклад, ген EMSY, який кодує регуляторний фактор BRCA2. BRCA1 і BRCA2 є відомими пухлинними супресорами, чиї алелі дикого типу часто втрачаються в пухлинах гетерозиготних носіїв. Також відомо, що ампліфікація гена EMSY, який кодує фактор зв'язування BRCA2, пов'язана з раком молочної залози та яєчників. Носії мутацій у BRCA1 та/або BRCA2 також мають підвищений ризик деяких видів раку, включаючи рак молочної залози, рак яєчників, рак підшлункової залози, рак передміхурової залози, гемобластоз, рак шлунково-кишкового тракту та рак легенів.

Дозування

У певних варіантах здійснення композиції, які містять сполуку (-и), описану (-і) в цьому документі, застосовують для профілактичного й/або терапевтичного лікування. У певних випадках терапевтичного застосування композиції вводять пацієнту, який вже має захворювання або стан, у кількості, достатній для вилікування або принаймні часткового припинення щонайменше одного з симптомів захворювання або стану. Кількості, ефективні для такого застосування, залежать від тяжкості й перебігу захворювання або стану, попередньої терапії, стану здоров'я пацієнта, маси тіла й відповіді на лікарські препарати, і/або рішення основного лікаря. Терапевтично ефективні кількості необов'язково визначаються за допомогою способів, що включають, без обмежень, клінічне випробування з підвищенням дози й/або діапазоном доз.

У випадках профілактичного застосування композиції, які містять сполуки, описані в цьому документі, вводять пацієнту, схильному до або такому, що має ризик розвитку конкретного захворювання, розладу або стану. Така кількість визначається як "профілактично ефективна кількість або доза". У такому варіанті застосування точна кількість також залежить від стану здоров'я пацієнта, його маси тіла тощо. У разі застосування в пацієнтів кількості, ефективні для такого застосування, залежать від тяжкості й перебігу захворювання, розладу або стану, попередньої терапії, стану здоров'я пацієнта й відповіді на лікарські препарати, і/або рішення

основного лікаря. В одному аспекті варіанти профілактичного лікування включають уведення ссавцю, який попередньо мав щонайменше один симптом або фактор ризику захворювання, яке підлягає лікуванню, і на цей час перебуває в ремісії, фармацевтичної композиції, яка містить сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, щоб запобігти поверненню симптомів цього захворювання або стану.

У певних варіантах здійснення, коли стан пацієнта не покращується, на розсуд лікаря сполуки вводять постійно, тобто протягом тривалого періоду, у тому числі протягом усього життя пацієнта, щоб полегшити або іншим чином контролювати чи обмежувати симптоми захворювання або стану пацієнта.

У певних варіантах здійснення, коли стан пацієнта не покращується, дозу препарату, який підлягає застосуванню, тимчасово зменшують або тимчасово припиняють застосування протягом певного проміжку часу (тобто це перерва в застосуванні препарату). У специфічних варіантах здійснення тривалість перерви в застосуванні препарату становить від 2 днів до 1 року, включаючи, лише для прикладу, 2 дні, 3 дні, 4 дні, 5 днів, 6 днів, 7 днів, 10 днів, 12 днів, 15 днів, 20 днів, 28 днів або більш ніж 28 днів. Зменшення дози протягом перерви в застосуванні препарату становить, лише для прикладу, від 10 % до 100 %, включаючи, лише для прикладу, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % або 100 %.

Після покращення стану пацієнта за необхідності вводять підтримувальну дозу. Нарешті, у певних варіантах здійснення дозу або частоту застосування (або і те, і інше) знижують залежно від симптомів, до рівня, на якому зберігається поліпшення захворювання, розладу або стану. Однак у певних варіантах здійснення пацієнт потребує періодичного або щоденного лікування на тривалій основі у разі будь-якого рецидиву симптомів.

Кількість конкретного агента, яка відповідає такій кількості, відрізняється залежно від таких чинників, як конкретна сполука, стан захворювання та його тяжкість, індивідуальні особливості (наприклад, маса тіла, стать) суб'єкта або хазяїна, який потребує лікування, але тим не менш, її можна визначити відповідно до конкретних обставин окремого випадку, включаючи, наприклад, специфічний агент, який підлягає введенню, шлях введення, стан, який підлягає лікуванню, і суб'єкта або хазяїна, який підлягає лікуванню.

Однак загалом дози, застосовувані для лікування дорослих людей, зазвичай знаходяться в діапазоні від 0,01 мг до 5000 мг на добу. В одному аспекті винаходу дози, застосовні для лікування дорослих людей, становлять від приблизно 1 мг до приблизно 1000 мг на добу. В одному варіанті здійснення бажану дозу зручно застосовувати у вигляді однієї дози або у вигляді розділених доз, які вводять одночасно або через відповідні проміжки часу, наприклад у вигляді двох, трьох, чотирьох або більше частин доз щодоби.

В одному варіанті здійснення добові дози, відповідні для сполуки, описаної в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі становлять від приблизно 0,01 до приблизно 50 мг/кг маси тіла. У деяких варіантах здійснення добова доза або кількість активної речовини в дозованій лікарській формі є нижчою або вищою за діапазони, зазначені в цьому документі, залежно від низки змінних, що стосуються індивідуального режиму лікування. У різних варіантах здійснення добова та одинична дози змінюються залежно від низки змінних, включаючи, без обмежень, активність використовуваної сполуки, захворювання або стан, що підлягає лікуванню, спосіб уведення, потреби конкретного суб'єкта, тяжкість захворювання або стану, що підлягає лікуванню, і рішення лікаря.

Токсичність і терапевтична ефективність таких терапевтичних режимів визначаються за допомогою стандартних фармацевтичних процедур на клітинних культурах або дослідних тваринах, включаючи, без обмежень, визначення LD_{10} і ED_{90}. Співвідношення доз щодо токсичного і терапевтичного ефектів являє собою терапевтичний індекс, який виражається як співвідношення LD_{50} і ED_{50}. У деяких варіантах здійснення дані, отримані з аналізів клітинних культур та досліджень на тваринах, використовують у визначенні терапевтично ефективного діапазону добових доз і/або терапевтично ефективної одиничної дози для застосування у ссавців, включаючи людей. У деяких варіантах здійснення добова доза сполук, описаних у цьому документі, знаходиться в діапазоні концентрацій у циркулюючій крові, який включає ED_{50} з мінімальною токсичністю. У певних варіантах здійснення діапазон добових доз і/або одинична доза варіюється в межах цього діапазону, залежно від дозованої лікарської форми й шляху введення, які застосовуються.

У будь-якому з вищезгаданих аспектів є додаткові варіанти здійснення, у яких ефективну кількість сполуки, описаної в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі: (a) вводять ссавцю системно; і/або (b) вводять ссавцю перорально; і/або (c) вводять ссавцю внутрішньовенно; і/або (d) вводять ссавцю шляхом ін'єкції; і/або (e) вводять ссавцю місцево;

і/або (f) вводять ссавцю несистемно або місцево.

У будь-якому з вищезгаданих аспектів є додаткові варіанти здійснення, які включають однократні введення ефективної кількості сполуки, включаючи додаткові варіанти здійснення, у яких (i) сполуку вводять один раз на добу; або (ii) сполуку вводять ссавцю декілька разів протягом однієї доби.

У будь-якому з вищезгаданих аспектів є додаткові варіанти здійснення, які включають багатократні введення ефективної кількості сполуки, включаючи додаткові варіанти здійснення, у яких (i) сполуку вводять постійно або періодично: як одну дозу; (ii) з інтервалом між введеннями, що становить 6 годин; (iii) сполуку вводять ссавцю кожні 8 годин; (iv) сполуку вводять суб'єкту кожні 12 годин; (v) сполуку вводять суб'єкту кожні 24 години. У додаткових або альтернативних варіантах здійснення спосіб включає перерву в застосуванні препарату, під час якої введення сполуки тимчасово припиняють або дозу сполуки, що вводиться, тимчасово зменшують; наприкінці перерви в застосуванні препарату введення дози сполуки поновлюють. В одному варіанті здійснення тривалість перерви в застосуванні препарату варіюється від 2 днів до 1 року.

Шляхи введення

Придатні шляхи введення включають, без обмежень, пероральне, внутрішньовенне, ректальне, аерозольне, парентеральне, офтальмологічне, легеневе, трансмукозальне, трансдермальне, вагінальне, вушне, назальне й місцеве введення. Крім того, лише для прикладу, парентеральне введення включає внутрішньом'язові, підшкірні, внутрішньовенні, внутрішньокісткові ін'єкції, а також інтратекальні, безпосередні внутрішньошлуночкові, внутрішньоочеревинні, внутрішньолімфатичні й інтраназальні ін'єкції.

У певних варіантах здійснення сполуку, описану в цьому документі, вводять місцево, а не в системний спосіб, наприклад шляхом ін'єкції сполуки безпосередньо в орган, часто у формі лікарської форми з уповільненим всмоктуванням або лікарської форми з поступовим вивільненням. У конкретних варіантах здійснення лікарські форми тривалої дії вводять шляхом імплантації (наприклад, підшкірно або внутрішньом'язово) або шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Крім того, в інших варіантах здійснення лікарський препарат доставляється у складі системи спрямованої доставки лікарської речовини, наприклад ліпосоми, покритої органоспецифічним антитілом. У таких варіантах здійснення ліпосоми спрямовані на певний орган і селективно поглинаються цим органом. В інших варіантах здійснення сполука, описана в цьому документі, пропонується у формі лікарської форми зі швидким вивільненням, у формі лікарської форми з пролонгованим вивільненням або у формі лікарської форми з проміжним вивільненням. В інших варіантах здійснення сполуку, описану в цьому документі, застосовують місцево.

Фармацевтичні композиції / лікарські форми

Сполуки, описані в цьому документі, вводять суб'єкту, який цього потребує, окремо або в комбінації з фармацевтично прийнятними носіями, допоміжними речовинами або розчинниками, у фармацевтичній композиції відповідно до стандартної фармацевтичної практики. В одному варіанті здійснення сполуки за цим винаходом можна вводити тваринам. Сполуки можна вводити перорально або парентерально, включаючи внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, внутрішньоочеревинний, підшкірний, ректальний і місцевий шляхи введення.

В іншому аспекті у цьому документі пропонуються фармацевтичні композиції, що містять сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват чи стереоізомер, і щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. Фармацевтичні композиції виготовляють стандартним способом із використанням однієї або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, які полегшують перетворення активних сполук на лікарські форми, які можна застосовувати фармацевтично. Відповідна композиція залежить від вибраного шляху введення. Стислий опис фармацевтичних композицій, описаних у цьому документі, можна знайти, наприклад, у публікаціях Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, HA and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, NY, 1980; і Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включених до цього документа шляхом посилання для такого розкриття.

У деяких варіантах здійснення фармацевтично прийнятну допоміжну речовину вибрано з носіїв, зв'язувальних речовин, наповнювачів, суспендувальних агентів, смакоароматичних агентів, підсолоджувачів, агентів, що полегшують розпадання, диспергувальних агентів, поверхнево-активних речовин, змащувальних агентів, барвників, розчинників, солюбілізаторів,

зволожувальних агентів, пластифікаторів, стабілізаторів, підсилювачів проникнення, змочувальних агентів, протипінних агентів, антиоксидантів, консервантів і будь-яких їхніх комбінацій.

Фармацевтичні композиції, описані в цьому документі, вводять суб'єкту відповідними шляхами введення, включаючи, без обмежень, пероральний, парентеральний (наприклад, внутрішньовенний, підшкірний, внутрішньом'язовий), інтраназальний, трансбукальний, місцевий, ректальний або трансдермальний шляхи введення. Фармацевтичні композиції, описані в цьому документі, включають, без обмежень, водні рідкі дисперсії, рідини, гелі, сиропи, еліксири, емульсії, суспензії, самоемульгвальні дисперсії, тверді розчини, ліпосомальні дисперсії, аерозолі, тверді пероральні дозовані лікарські форми, порошки, лікарські форми з негайним вивільненням, лікарські форми з контрольованим вивільненням, швидкоплавкі лікарські форми, таблетки, капсули, пігулки, порошки, драже, шипучі лікарські форми, ліофілізовані лікарські форми, лікарські форми з відтермінованим вивільненням, лікарські форми з пролонгованим вивільненням, лікарські форми з пульсуючим вивільненням, лікарські форми, що складаються з множини окремих частинок й змішані лікарські форми з негайним і контрольованим вивільненням.

Фармацевтичні композиції, що включають сполуки, описані в цьому документі, або їхню фармацевтично прийнятну сіль, сольват або стереоізомер, виготовляють стандартним способом, як-от, лише для прикладу, за допомогою стандартних процесів змішування, розчинення, гранулювання, дражування, розтирання в порошок, емульгування, інкапсулювання, захоплення або пресування.

Фармацевтичні композиції для перорального застосування отримують шляхом змішування однієї або більше твердих допоміжних речовин з однією або більше сполуками, описаними в цьому документі, необов'язково подрібнення отриманої суміші й обробки суміші гранул після додавання придатних допоміжних речовин, за бажання, для отримання таблеток або серцевин драже. Придатні допоміжні речовини включають, наприклад, наповнювачі, як-от цукри, включаючи лактозу, сахарозу, маніт або сорбіт; препарати целюлози, як-от, наприклад, маїсовий крохмаль, пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль, картопляний крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза натрію; або інші, як-от полівінілпіролідон (ПВП або повідон) або фосфат кальцію. За бажанням додають агенти, що полегшують розпадання, як-от перехресно-зшита кроскармелози натрієва сіль, полівінілпіролідон, агар, або альгінова кислота чи її сіль, така як альгінат натрію. У деяких варіантах здійснення до покриття таблеток або драже додають барвники або пігменти для ідентифікації або для визначення характеристик різних комбінацій доз активної сполуки.

Фармацевтичні композиції, які вводять перорально, включають тверді капсули, виготовлені з желатину, а також м'які герметичні капсули, виготовлені з желатину й пластифікатора, як-от гліцерин або сорбіт. Тверді капсули містять активні інгредієнти в суміші з наповнювачем, як-от лактоза, зв'язувальними речовинами, як-от крохмаль, і/або змащувальними агентами, такими як-от тальк або стеарат магнію, і необов'язково стабілізаторами. У м'яких капсулах активні сполуки розчинені або суспендовані у придатних рідинах, як-от жирні олії, рідкий парафін або рідкі поліетиленгліколі. У деяких варіантах здійснення додають стабілізатори.

Фармацевтичні композиції для парентерального застосування виготовляють у формі інфузій або ін'єкцій. У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція, придатна для ін'єкції або інфузії, включає стерильні водні розчини або дисперсії чи стерильні порошки, що містять сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват чи стереоізомер. У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція містить рідкий носій. У деяких варіантах здійснення рідкий носій являє собою розчинник або рідке дисперсійне середовище, що включає, наприклад, воду, сольовий розчин, етанол, поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь, рідкі поліетиленгліколі тощо), рослинні олії, нетоксичні естери гліцерину й будь-які їхні комбінації. У деяких варіантах здійснення фармацевтичні композиції додатково містять консервант для запобігання росту мікроорганізмів.

Комбінація

У цьому документі описано способи лікування раку із застосуванням сполуки, описаної у цьому документі, або фармацевтично прийнятної солі, сольвату чи стереоізомеру цієї сполуки у комбінації з додатковим терапевтичним агентом.

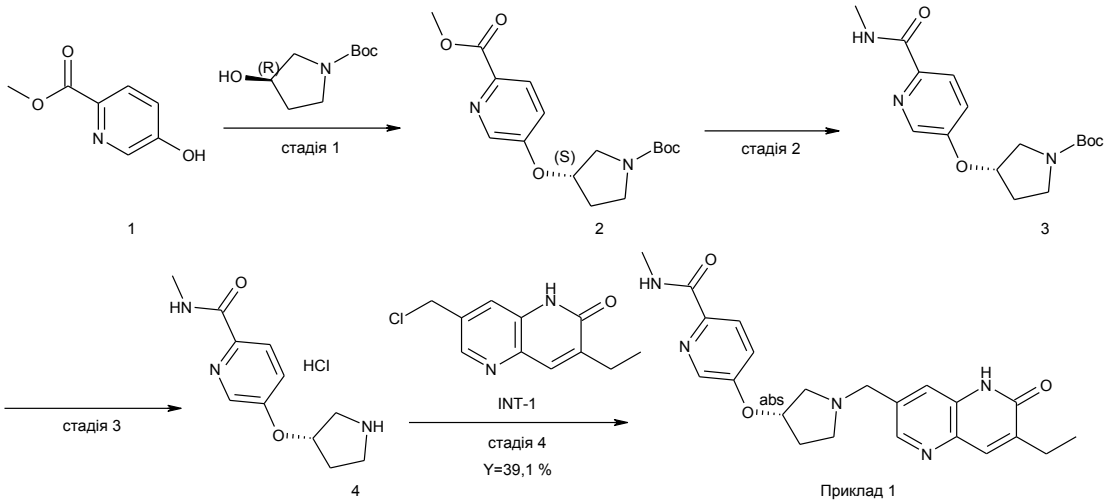
У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою протипухлинний засіб.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент уводять одночасно зі сполукою, розкритою в цьому документі. У деяких варіантах здійснення додатковий

терапевтичний агент і сполуку, розкриту в цьому документі, вводять послідовно. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент уводять з меншою частотою, ніж сполуку, розкриту в цьому документі. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент уводять з більшою частотою, ніж сполуку, розкриту в цьому документі. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент уводять перед введенням сполуки, розкритої в цьому документі. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент уводять після введення сполуки, розкритої в цьому документі.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1



Стадія 1. Отримання метил 5-{[[(3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл) піролідин-3-іл] окси} піридин-2-карбоксилату.

До перемішуваного розчину метил 5-гідроксипіридин-2-карбоксилату (1,00 г, 6,53 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил (3R)-3-гідроксипіролідин-1-карбоксилату (1,83 г, 9,79 ммоль, 1,50 екв.) і PPh_3 (2,57 г, 9,79 ммоль, 1,50 екв.) у толуолі (10 мл) додавали DBAD (2,26 г, 9,79 ммоль, 1,50 екв.) у толуолі (5 мл) по краплях при 0 °C в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 1 год. за 0 °C. Суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години. Реакцію контролювали за допомогою РХ-МС. Реакційну суміш виливали у воду (50 мл), екстрагували EtOAc (50 мл × 3). Об'єднані органічні шари концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням метил 5-{[[(3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл) піролідин-3-іл] окси} піридин-2-карбоксилату (4,0 г, містить Pph_3&Ph_3PO). Отриману суміш використовували безпосередньо на наступній стадії. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 323,1.

Стадія 2. Отримання трет-бутил (3S)-3-{[6-(метилкарбамоїл) піридин-3-іл] окси} піролідин-1-карбоксилату.

Розчин метил 5-{[(3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилату (2,00 г, 6,20 ммоль, 1,00 екв.) і метиламіну (8,6 мл, 25 % у воді) в MeOH (8,6 мл) перемішували протягом 2 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням трет-бутил (3S)-3-{[6-(метилкарбамоїл) піридин-3-іл] окси} піролідин-1-карбоксилату (1,50 г, містить PPh_3&Ph_3PO). Неочищений продукт використовували безпосередньо на наступній стадії. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 322,1.

Стадія 3. Отримання N-метил-5-[(3S)-піролідин-3-ілокси] піридин-2-карбоксаміду, солі HCl.

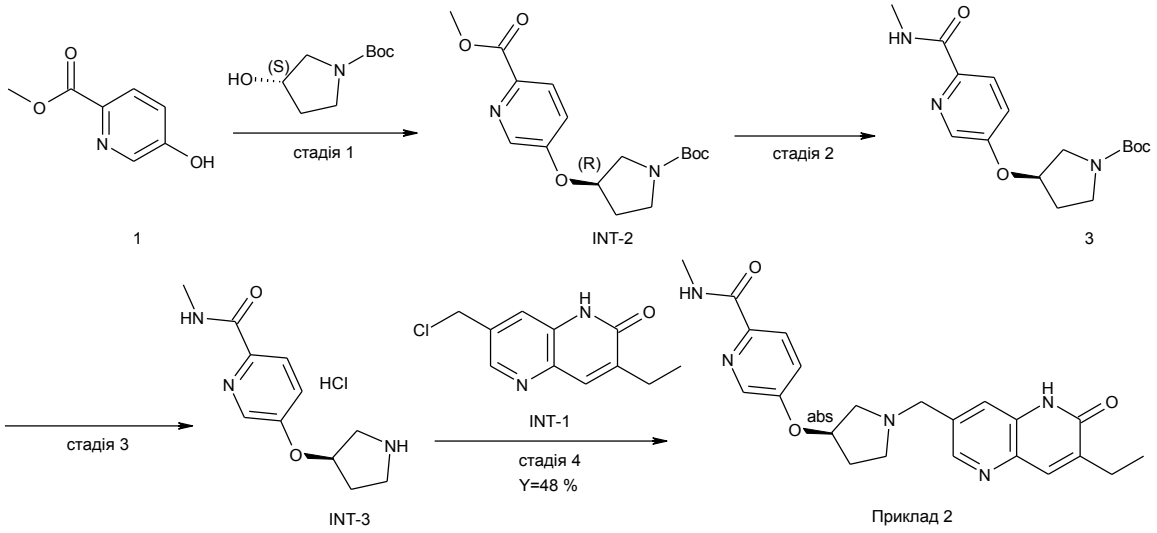
Розчин трет-бутил (3S)-3- {[6-(метилкарбамоїл) піридин-3-іл] окси} піролідин-1-карбоксилату (1,00 г, неочищена речовина) і HCl(газ) в 1,4-діоксані (8,0 мл 4М) перемішували протягом 2 годин за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Продукт осаджували додаванням EtOAc. Тверді речовини, що випали в осад, збирали фільтруванням і промивали поліетиленом (3 × 10 мл) з отриманням N-метил-5-[(3S)-піролідин-3-ілокси] піридин-2-карбоксаміду, солі HCl (800 мг, неочищеної). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 222,2.

Стадія 4. Отримання 5-{[[(3S)-1-[(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл) метил] піролідин-3-іл] окси} -N-метилпіридин-2-карбоксаміду.

До перемішуваного розчину N-метил-5-[(3S)-піролідин-3-ілокси] піридин-2-карбоксаміду (250

мг, неочищена речовина) та DIEA (580 мг, 4,49 ммоль, 5,00 екв.) у MeCN (5 мл) додавали KI (30 мг, 0.18 ммоль, 0,20 екв.) та 7-(хлорметил)-3-етил-1H-1,5-нафтиридин-2-он (200 мг, 0,90 ммоль, 1,00 екв.) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 2 годин при 80 °C в атмосфері азоту. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням 5-{[[(3S)-1-[(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл) метил] піролідин-3-іл] окси}-N-метилпіридин-2-карбоксамід (143,7 мг, 39,1 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$= 407,90. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,86 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,48 (дд, 1H), 5,10–5,04 (м, 1H), 3,73 (с, 2H), 2,91–2,64 (м, 6H), 2,55–2,52 (м, 2H), 2,49–2,30 (м, 2H), 1,89–1,77 (м, 1H), 1,18 (т, 3H).

Приклад 2



Стадія 1. Отримання метил 5-{[(3R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилату.

До перемішуваного розчину метил-5-гідроксипіридин-2-карбоксилату (1,00 г, 6,53 ммоль, 1,00 екв.) і трет-бутил (3S)-3-гідроксипіролідин-1-карбоксилату (1,83 г, 9,79 ммоль, 1,50 екв.) в ТГФ (10 мл) додавали PPh_3 (3,43 г, 13,06 ммоль, 2,00 екв.) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували до 0 °C в атмосфері азоту. До вищевказаної суміші додавали по краплях DEAD (2,27 г, 13,06 ммоль, 2,00 екв.) при 0 °C. Отриману суміш перемішували протягом додаткової 1 год. за кімнатної температури. Реакцію гасили водою (100 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш екстрагували з використанням EtOAc (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (3 × 100 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою зворотно-фазової хроматографії на системі CombiFlash. В результаті було отримано метил 5-{[(3R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилат (4,00 г, містить TPPO). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 323,2.

Стадія 2. Отримання трет-бутил (3R)-3-{[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}піролідин-1-карбоксилату.

До перемішуваного розчину метил 5-{[(3R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилату (3,80 г, неочищений, містить TPPO) в MeOH (20 мл) додавали метиламін (20 мл, 25–30 % мас. у воді) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. Бажаний продукт можна виявляти за допомогою РХ-МС. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою зворотно-фазової хроматографії на системі CombiFlash. В результаті було отримано трет-бутил (3R)-3-{[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}піролідин-1-карбоксилат (3,80 г, містить TPPO). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 322,1.

Стадія 3. Отримання N-метил-5-[(3R)-піролідин-3-ілокси]піридин-2-карбоксамід, сіль HCl.

У круглодонну колбу на 100 мл додавали трет-бутил (3R)-3-{[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}піролідин-1-карбоксилат (3,80 г, неочищений містив TPPO) і HCl (газ) в 1,4-діоксані (40 мл) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували протягом 1 год. за кімнатної температури в атмосфері повітря. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою зворотно-фазової хроматографії на системі CombiFlash. В результаті було

отримано N-метил-5-[(3R)-піролідин-3-ілокси]піридин-2-карбоксамід, сіль HCl (400 мг, неочищена речовина). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 222,0.

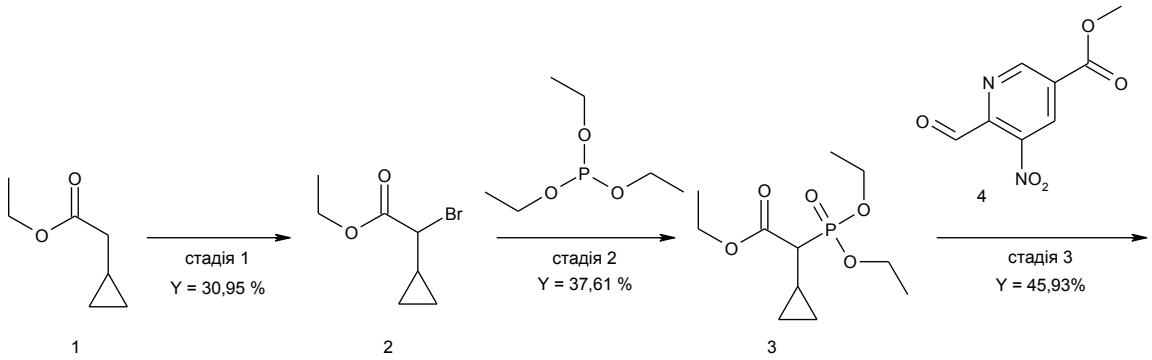
Стадія 4. Отримання 5-{[(3R)-1-[(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]піролідин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду.

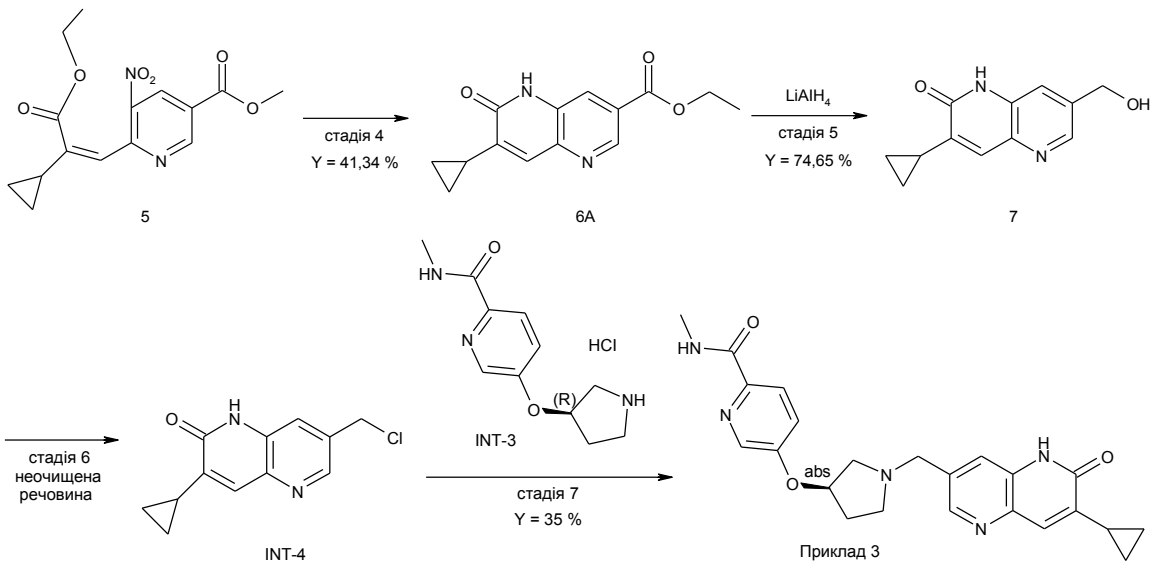
До перемішуваного розчину N-метил-5-[(3R)-піролідин-3-ілокси]піридин-2-карбоксаміду (200 мг, неочищена речовина) та 7-(хлорометил)-3-етил-1H-1,5-нафтиридин-2-ону (120 мг, 0,53 ммоль, 1,00 екв.) в ACN (5 мл) додавали DIEA (348 мг, 2,69 ммоль, 5,00 екв.) та KI (9 мг, 0,05 ммоль, 0,10 екв.). Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за 80 °C. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (700 мг) очищали методом препаративної ВЕРХ, чисту фракцію концентрували та ліофілізували з отриманням 5-{[(3R)-1-[(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]піролідин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду (106,9 мг, 48,49 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 407,85. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,86 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,48 (дд, 1H), 5,10–5,04 (м, 1H), 3,74 (с, 2H), 2,96–2,86 (м, 1H), 2,77 (д, 3H), 2,76–2,70 (м, 2H), 2,61–2,52 (м, 1H), 2,49–2,31 (м, 3H), 1,88–1,77 (м, 1H), 1,18 (т, 3H).

Приклади, наведені далі, були отримані з використанням аналогічних процедур, як показано у прикладі 2:

Пр.	ЯМР	РХМС (IEP) m/z
27	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,86 (с, 1H), 8,50–8,33 (м, 2H), 8,14 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,46 (дд, 1H), 5,07 (с, 1H), 3,73 (с, 2H), 2,96–2,84 (м, 1H), 2,83–2,65 (м, 5H), 2,62–2,55 (м, 2H), 2,48–2,30 (м, 2H), 1,91–1,72 (м, 1H), 1,18 (т, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –118,48.	$[M+H]^+$ = 426,2
31	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,80 (с, 1H), 8,53 (к, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,44 (дд, 1H), 4,95 (к, 1H), 4,11 (д, 1H), 3,46–3,35 (м, 2H), 2,85–2,75 (м, 4H), 2,57–2,52 (м, 2H), 2,30 (дд, 1H), 2,10–2,00 (м, 1H), 1,94–1,84 (м, 1H), 1,22–1,13 (м, 6H).	$[M+H]^+$ = 422,3
32	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,31 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,61–7,47 (м, 2H), 7,35 (д, 1H), 5,06 (с, 1H), 3,76 (с, 2H), 2,94 (дд, 1H), 2,81–2,74 (м, 7H), 2,43–2,31 (м, 2H), 1,89–1,75 (м, 1H), 1,21 (т, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –124,55.	$[M+H]^+$ = 426,1
33	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,89 (с, 1H), 9,26 (д, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,49 (дд, 1H), 5,13–4,92 (м, 2H), 4,74–4,63 (м, 4H), 3,73 (с, 2H), 2,91 (дд, 1H), 2,81–2,70 (м, 2H), 2,60–2,54 (м, 2H), 2,49–2,30 (м, 2H), 1,90–1,75 (м, 1H), 1,18 (т, 3H).	$[M+H]^+$ = 450,3
35	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,85 (с, 1 H), 8,55–8,54 (м, 1 H), 8,47 (д, 1 H), 8,25 (д, 1 H), 8,18 (д, 1 H), 7,95 (д, 1 H), 7,77 (д, 1 H), 7,49 (дд, 1 H), 7,12 (д, 1 H), 5,07–4,90 (м, 1 H), 3,79 (с, 2 H), 2,96–2,81 (м, 1 H), 2,80–2,74 (м, 6 H), 2,50–2,35 (м, 1 H), 1,86–1,81 (м, 1 H).	$[M+H]^+$ = 420,1

Приклад 3





Стадія 1. Отримання етил-2-бром-2-циклопропілацетату.

До перемішуваного розчину етил-2-циклопропілацетату (10,00 г, 78,02 ммоль, 1,00 екв.) у ТГФ (100 мл) додавали по краплях LDA (42,9 мл, 85,82 ммоль, 1,10 екв., 2,0 М у ТГФ) при -78 °С в атмосфері азоту. Реакцію перемішували протягом 1 години, потім по краплях додавали TMSCl (8,48 г, 78,02 ммоль, 1,00 екв.) і реакцію перемішували протягом 3 годин при нагріванні до кімнатної температури. Реакцію охолоджували до -78 °С і по краплях додавали NBS (15,28 г, 85,82 ммоль, 1,10 екв.) у 50 мл ТГФ. Потім реакцію перемішували протягом 2 годин і давали нагрітися до кімнатної температури. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Реакцію гасили шляхом додавання насич. розчину NH_4Cl (водн.) (50 мл) за 0 °С. Отриману суміш екстрагували Et_2O (3×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (3 × 200 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою зворотно-фазової хроматографії на системі CombiFlash з отриманням етил-2-бром-2-циклопропілацетату (5,00 г, 30,95 %) у вигляді жовтої рідини. ^{1}H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 4,25 (к, 2H), 3,58 (d, 1H), 1,65–1,55 (м, 1H), 1,31 (т, 3H), 0,92–0,76 (м, 2H), 0,61–0,53 (м, 1H), 0,48–0,40 (м, 1H).

Стадія 2. Отримання етил-2-циклопропіл-2-(діетоксифосфорил)ацетату.

Розчин етил-2-бром-2-циклопропілацетату (5,00 г, 24,14 ммоль, 1,00 екв.) і триетилфосфіту (5,22 г, 31,39 ммоль, 1,30 екв.) перемішували протягом 24 годин за 130 °С в атмосфері азоту. Залишок очищали за допомогою зворотно-фазової хроматографії на системі CombiFlash з отриманням етил-2-циклопропіл-2-(діетоксифосфорил)ацетату (2,40 г, 37,61 %) у вигляді жовтої рідини. ^{1}H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 4,26–4,07 (м, 6H), 2,19 (дд, 1H), 1,30 (дт, 10H), 0,71 (дддд, 1H), 0,60 (ддддд, 1H), 0,47–0,37 (м, 1H), 0,24 (ддтд, 1H).

Стадія 3. Отримання метил 6-[(1Z)-2-циклопропіл-3-етокси-3-оксопроп-1-ен-1-іл]-5-нітропіридин-3-карбоксилату.

До перемішуваної суміші NaH (0,29 г, 7,14 ммоль, 1,50 екв., 60 % мас.) у ТГФ (20 мл) додавали етил-2-циклопропіл-2-(діетоксифосфорил)ацетат (1,89 г, 7,14 ммоль, 1,50 екв.) по краплях при 0 °С в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 10 хвилин при 0 °С, а потім нагрівали до 40 °С, перемішуючи протягом 10 хвилин в атмосфері азоту. Отриману суміш охолоджували до -78 °С, після чого додавали метил 6-форміл-5-нітропіридин-3-карбоксилат (1,00 г, 4,76 ммоль, 1,00 еквівалент) у ТГФ (20 мл) по краплях. Отриману суміш перемішували протягом 30 хв за -78 °С в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Реакцію гасили шляхом додавання насич. розчину NH_4Cl (водн.) (5 мл) за 0 °С. До отриманої суміші додавали 20 мл води та екстрагували EtOAc (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (1 × 50 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, отримуючи метил-6-[(1Z)-2-циклопропіл-3-етокси-3-оксопроп-1-ен-1-іл]-5-нітропіридин-3-карбоксилат (700 мг, 45,93 %) у вигляді коричневого масла. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 320,8.

Стадія 4. Отримання етил-7-циклопропіл-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилату.

До перемішуваної суміші метил 6-[(1Z)-2-циклопропіл-3-етокси-3-оксопроп-1-ен-1-іл]-5-нітропіридин-3-карбоксилату (600 мг, 1,87 ммоль, 1,00 екв.) та Fe (1,04 г, 18,73 ммоль, 10,00

екв.) в EtOH (10 мл) додавали $CaCl_2$ (1,24 г, 11,24 ммоль, 6,00 екв.) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом ночі за 90 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш фільтрували, відфільтрований осад промивали EtOAc (2 × 50 мл). Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. До отриманої суміші додавали 50 мл води та екстрагували EtOAc (2×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (2 × 50 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, отримуючи етил-7-циклопропіл-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилат (200 мг, 41,34 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 259,0.

Стадія 5. Отримання 3-циклопропіл-7-(гідроксиметил)-1H-1,5-нафтиридин-2-ону.

До перемішуваного розчину етил 7-циклопропіл-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилату (160 мг, 0,62 ммоль, 1,00 екв.) додають $LiAlH_4$ (0,50 мл, 1,23 ммоль, 2,00 екв.), 2,5 М у ТГФ) по краплях при 0 °C в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 1 год. за 0 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Реакцію гасили додаванням 1 М водного розчину HCl (1 мл) при 0 °C. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, отримуючи 3-циклопропіл-7-(гідроксиметил)-1H-1,5-нафтиридин-2-он (100 мг, 74,65 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 217,2.

Стадія 6. Отримання 7-(хлорметил)-3-циклопропіл-1H-1,5-нафтиридин-2-ону.

До перемішуваної суміші 3-циклопропіл-7-(гідроксиметил)-1H-1,5-нафтиридин-2-ону (80 мг, 0,37 ммоль, 1,00 екв.) і ДМФА (3 мг, 0,04 ммоль, 0,10 екв.) в ДХМ (10 мл) по краплях додавали $SOCl_2$ (264 мг, 2,22 ммоль, 6,00 екв.) при 0 °C в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням 7-(хлорметил)-3-циклопропіл-1H-1,5-нафтиридин-2-ону. Неочищений продукт використовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 235,0.

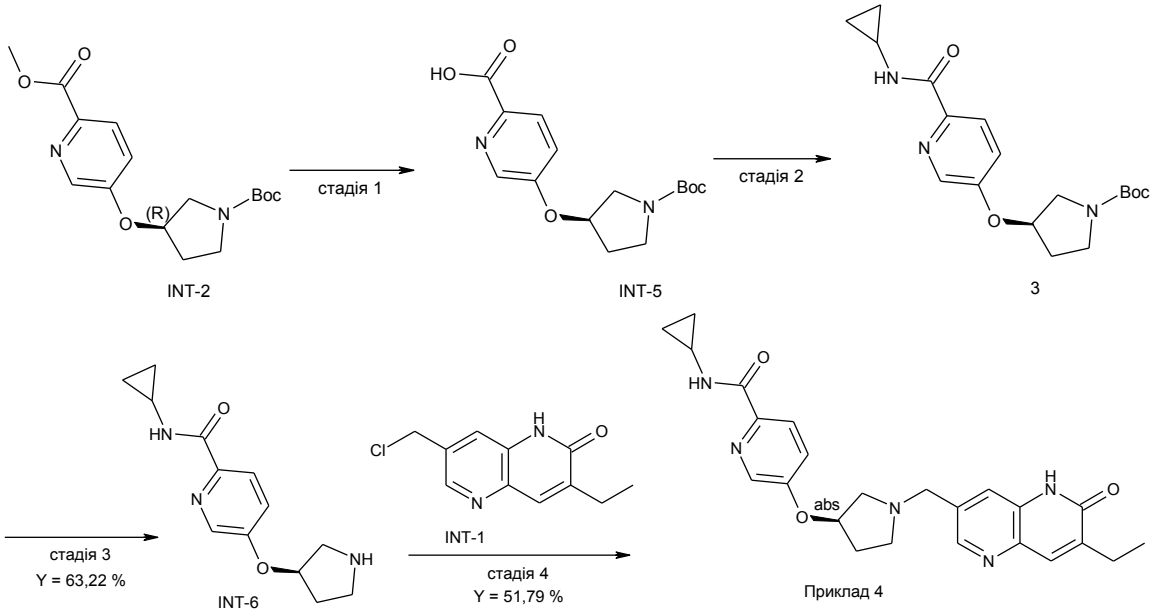
Стадія 7. Отримання 5-{[(3R)-1-[(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]піролідин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду.

До перемішуваного розчину (R)-N-метил-5-(піролідин-3-ілокси)піколінаміду. До солі HCl (170 мг, неочищеної) та 7-(хлорметил)-3-циклопропіл-1H-1,5-нафтиридин-2-ону (120 мг, 0,51 ммоль, 1,00 екв.) в ACN (10 мл) додавали KI (8 мг, 0,05 ммоль, 0,10 екв.) та DIEA (330 мг, 2,55 ммоль, 5,00 екв.) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували протягом 2 годин при 80 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (900 мг) очищали методом препаративної ВЕРХ, чисту фракцію концентрували при зниженому тиску, потім ліофілізували з отриманням 5-{[(3R)-1-[(7-циклопропіл-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]піролідин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду (75,6 мг, 35,14 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 420,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,89 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,60–7,55 (м, 1H), 7,47 (дд, 1H), 7,41 (с, 1H), 5,05 (м, 1H), 3,78–3,66 (м, 2H), 2,90 (дд, 1H), 2,78 (д, 3H), 2,76–2,67 (м, 2H), 2,49–2,42 (м, 1H), 2,41–2,30 (м, 1H), 2,18–2,12 (м, 1H), 1,86–1,78 (м, 1H), 0,99–0,94 (м, 2H), 0,86–0,77 (м, 2H).

Приклади, наведені далі, були отримані з використанням аналогічних процедур, як показано у прикладі 3:

Пр.	ЯМР	РХМС (IEP) m/z
25	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,89 (с, 1H), 8,52–8,30 (м, 2H). 8,14 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,52–7,37 (м, 2H), 5,17–4,93 (м, 1H), 3,72 (с, 2H), 2,95–2,84 (м, 1H), 2,83–2,67 (м, 5H), 2,47–2,35 (м, 2H), 2,14–2,12 (м, 1H), 1,90–1,71 (м, 1H), 0,99–0,94 (м, 2H), 0,79–0,84 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –118,485.	$[M+H]^+$ = 438,05

Приклад 4



Стадія 1. Отримання 5-{[(3R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл]окси}піридин-2-карбонової кислоти.

До перемішуваної суміші метил 5-{[(3R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилату (16,00 г, 1,00 екв., неочищена речовина) у MeOH (160 мл) додавали по краплях LiOH у H_2O (50 мл, 2 М) при 0 °С. Суміш перемішували протягом 1 години при 25 °С в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Реакційну суміш розбавляли H_2O (50 мл), водну фазу екстрагували ЕА (100 мл*3), потім водну фазу доводили до pH 5~6 за допомогою H_3PO_4 та екстрагували ЕА (100 мл*3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Концентрування у вакуумі дозволило отримати 5-{[(3R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл]окси}піридин-2-карбонову кислоту (6 г, неочищена речовина) у вигляді білої олії. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 309,2.

Стадія 2. Отримання трет-бутил-(3R)-3-{[6-(циклопропілкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}піролідин-1-карбоксилату.

До суміші 5-{[(3R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл]окси}піридин-2-карбонової кислоти (2,00 г, 6,49 ммоль, 1,00 екв.), аміноциклопропану (444 мг, 7,78 ммоль, 1,20 екв.) і DIEA (3,35 г, 25,94 ммоль, 4,00 екв.) в ДХМ (20 мл) додавали Т3Р (16,52 г, 25,94 ммоль, 4,00 екв, 50 % мас. в ЕА) по краплях при 0 °С в атмосфері азоту. Суміш перемішували протягом 1 год. при 25 °С. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Реакційну суміш розбавляли H_2O (50 мл) і екстрагували ЕА (100 мл*3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Концентрування у вакуумі дало трет-бутил-(3R)-3-{[6-(циклопропілкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}піролідин-1-карбоксилат (1,5 г, неочищена речовина) у вигляді оранжевої олії. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 348,2

Стадія 3. Отримання N-циклопропіл-5-[(3R)-піролідин-3-ілокси]піридин-2-карбоксаміду.

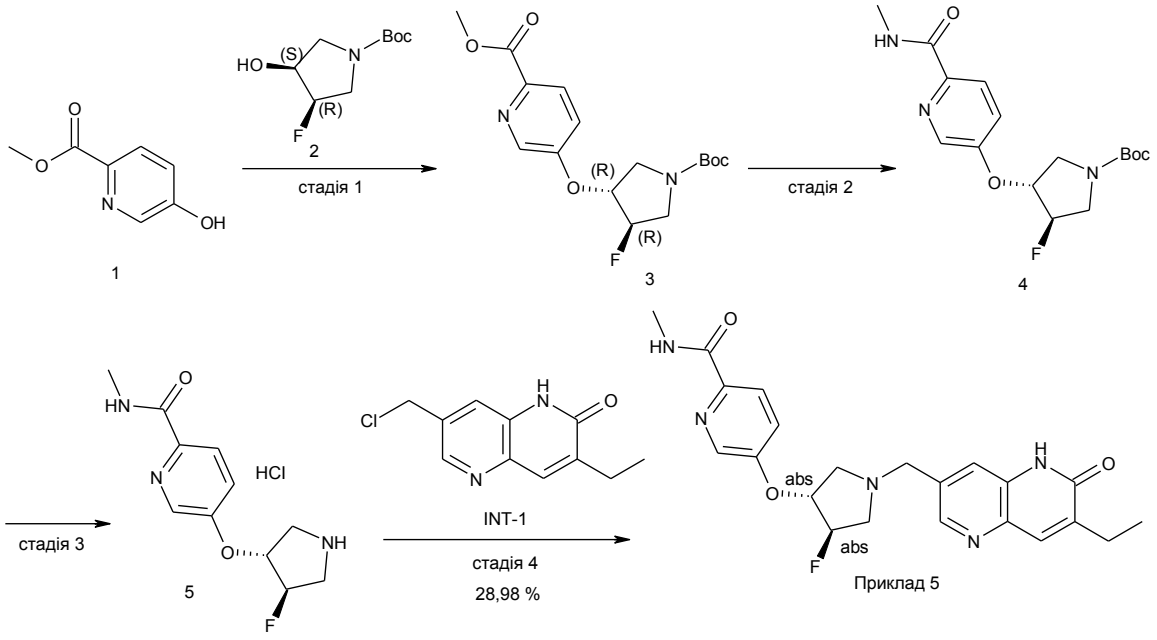
Суміш трет-бутил (3R)-3-{[6-(циклопропілкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}піролідин-1-карбоксилату (2,00 г, 5,76 ммоль, 1,00 екв.) і HCl (газ) в 1,4-діоксані (10 мл, 4М) в MeOH (10 мл) перемішували протягом 30 хвилин при 25 °С в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою зворотно-фазової хроматографії на системі CombiFlash, отримуючи N-циклопропіл-5-[(3R)-піролідин-3-ілокси]піридин-2-карбоксамід (900 мг, 63,22 %) у вигляді масла брудно-білого кольору. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 248,0

Стадія 4. Отримання N-циклопропіл-5-{[(3R)-1-[(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]піролідин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду.

Суміш 7-(хлорметил)-3-етил-1H-1,5-нафтиридин-2-ону (120 мг, 0,54 ммоль, 1,00 екв.), N-циклопропіл-5-[(3R)-піролідин-3-ілокси]піридин-2-карбоксаміду (159 мг, 0,65 ммоль, 1,20 екв.), DIEA (208 мг, 1,62 ммоль, 3,00 екв.) та KI (9 мг, 0,05 ммоль, 0,10 екв.) у MeCN (5 мл) перемішували протягом 2 годин при 80 °С в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за

допомогою препаративної ВЕРХ. Чисті фракції концентрували та ліофілізували з отриманням N-циклопропіл-5-{[(3R)-1-[(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]піролідин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду (121 мг, 51,79 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 434,2. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,83 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,21 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,47 (дд, 1H), 5,05 (м, 1H), 3,73 (с, 2H), 2,87 (ддт, 2H), 2,74 (дд, 2H), 2,59–2,52 (м, 2H), 2,49–2,32 (м, 2H), 1,86–1,78 (м, 1H), 1,18 (т, 3H), 0,72–0,59 (м, 4H).

Приклад 5



Стадія 1. Отримання метил-5-{[(3R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-фторпіролідин-3-іл]-окси}-піридин-2-карбоксилату.

До перемішуваного розчину метил-5-гідроксипіридин-2-карбоксилату (0,30 г, 1,95 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-(3R,4S)-3-фтор-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилату (0,40 г, 1,96 ммоль, 1,00 екв.) і PPh_3 (1,03 г, 3,91 ммоль, 2,00 екв.) у толуолі (10 мл) додавали по краплях DBAD (0,90 г, 3,91 ммоль, 2,00 екв.) у толуолі (5 мл) при 0 °C в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 3 год. за 60 °C. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Реакційну суміш виливали у воду (50 мл), екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску з отриманням метил-5-{[(3R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-фторпіролідин-3-іл]-окси}-піридин-2-карбоксилату (2,00 г, неочищена речовина). Отриману суміш використовували безпосередньо на наступній стадії. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 341,2.

Стадія 2. Отримання трет-бутил-(3R,4R)-3-фтор-4-{[6-(метилкарбамоїл) піридин-3-іл]-окси}-піролідин-1-карбоксилату.

Розчин метил 5-{[(3R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-фторпіролідин-3-іл]-окси}піридин-2-карбоксилату (1,00 г, неочищена речовина) і метиламіну (4,0 мл, 25 % у воді) в MeOH (4,0 мл) перемішували протягом 2 годин за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням трет-бутил-(3R,4R)-3-фтор-4-{[6-(метилкарбамоїл)-піридин-3-іл]-окси}-піролідин-1-карбоксилату (1,00 г, неочищена речовина). Неочищений продукт використовували безпосередньо на наступній стадії. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 340,2.

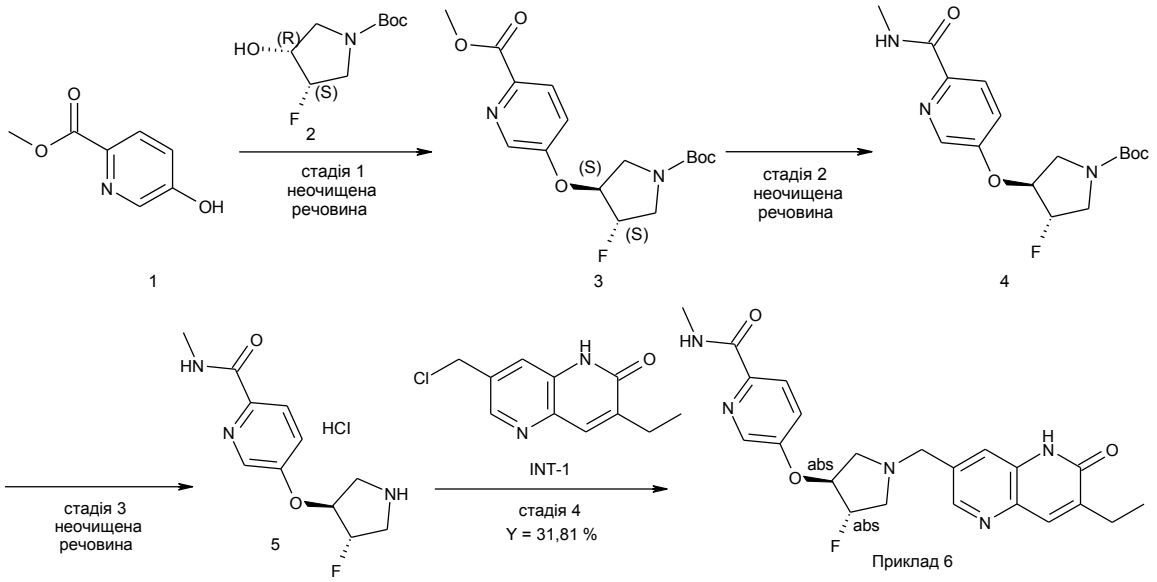
Стадія 3. Отримання 5-{[(3R,4R)-4-фторпіролідин-3-іл]-окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду, сіль HCl.

Розчин трет-бутил-(3R,4R)-3-фтор-4-{[6-(метилкарбамоїл)-піридин-3-іл]-окси}-піролідин-1-карбоксилату (1,00 г, неочищена речовина) і HCl (газ) в 1,4-діоксані (8 мл, 4 М) перемішували протягом 2 годин за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Продукт осаджували шляхом додавання EtOAc (10 мл). Тверді речовини, що випали в осад, збирали фільтруванням і промивали РЕ (3 × 10 мл), отримуючи 5-{[(3R,4R)-4-фторпіролідин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксамід, сіль HCl (400 мг, неочищена речовина). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 240,2.

Стадія 4. Отримання 5-{[(3R,4R)-1-[(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)-метил]-4-фторпіролідин-3-іл]-окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду.

До перемішуваного розчину 5-{[(3R,4R)-4-фторпіролідин-3-іл]-окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду, сіль HCl (400 мг, неочищена речовина) та ДІЕА (290 мг, 2,24 ммоль, 5,00 екв.) у MeCN (5 мл) додавали KI (15 мг, 0,09 ммоль, 0,20 екв.) та 7-(хлорметил)-3-етил-1H-1,5-нафтиридин-2-он (100 мг, 0,44 ммоль, 1,00 екв.) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували протягом 2 годин при 80 °C в атмосфері азоту. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням 5-{[(3R,4R)-1-[(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл) метил]-4-фторпіролідин-3-іл]-окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду (56,80 мг, 28,98 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$= 426,1. Оптичне обертання $[a]^{25}_D$ (c=0,5, MeOH): +1,8º; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,88 (с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,45–8,25 (м, 2H), 7,99 (д, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,65–7,44 (м, 2H), 5,28–5,11 (м, 2H), 3,79 (т, 2H), 3,43–3,33 (м, 1H), 2,94–2,88 (м, 2H), 2,79 (д, 3H), 2,55–2,08 (м, 3H), 1,18 (т, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d_6) δ –179,44.

Приклад 6



Стадія 1. Отримання метил 5-(((3S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-фторпіролідин-3-іл)окси)піколінату.

До перемішуваної суміші метил 5-гідроксипіридин-2-карбоксилату (300 мг, 1,96 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилату (402 мг, 1,96 ммоль, 1.00 екв.) і PPh_3 (1,03 г, 3,92 ммоль, 2,00 екв.) у толуолі (50 мл) додавали DBAD (902 мг, 3,92 ммоль, 2,00 екв.) при 0 °C в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за 60 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Отриману суміш метил-5-{[(3S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-фторпіролідин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилату (4 г, неочищена речовина) використовували на наступній стадії безпосередньо без подальшого очищення. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 341,1.

Стадія 2. Отримання трет-бутил-(3S,4S)-3-фтор-4-((6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл)окси)піролідин-1-карбоксилату.

До перемішуваного розчину метил 5-{[(3S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-фторпіролідин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилату (4 г, неочищена речовина) у MeOH (5 мл) додавали по краплях метиламін (5 мл, 25-30 % мас.) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 1 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш розбавляли нас. NH_4Cl (водн.) (100 мл). Отриману суміш екстрагували ДХМ (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (3 × 100 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували при зниженому тиску, отримуючи трет-бутил-(3S,4S)-3-фтор-4-{[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}піролідин-1-карбоксилат (2,7 г, неочищена речовина). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 340,2.

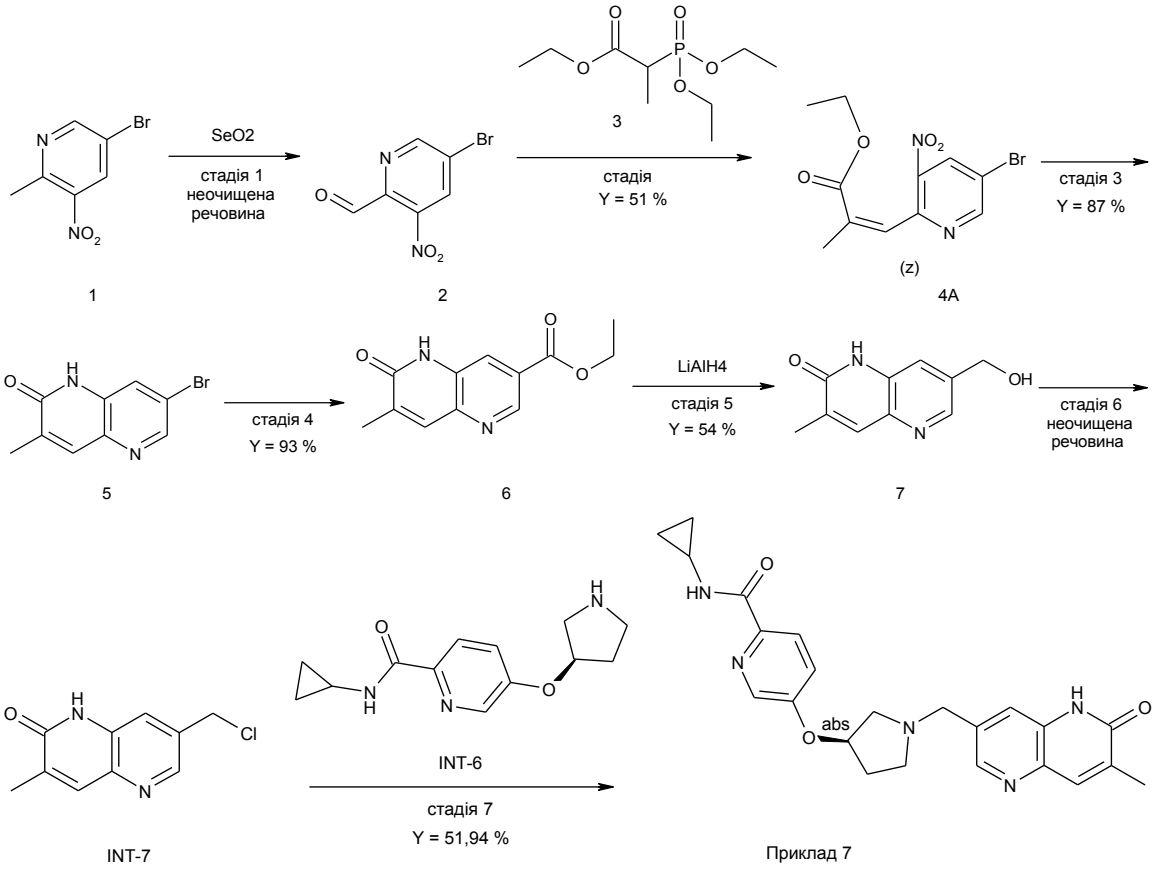
Стадія 3. Отримання 5-(((3S,4S)-4-фторпіролідин-3-іл)окси)-N-метилпіколінаміду, сіль HCl.

До перемішуваного розчину трет-бутил(3S,4S)-3-фтор-4-{[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}піролідин-1-карбоксилату (2,7 г, неочищена речовина) у ДХМ (20 мл) додавали по краплях HCl (газ) у 1,4-діоксані (5 мл, 4М) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 1 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали шляхом розтирання з EtOAc (3 × 20 мл). Тверді речовини, що випали в осад, збирали фільтруванням і промивали EtOAc (3 × 10 мл). В результаті отримують 5-(((3S,4S)-4-фторпіролідин-3-іл)окси)-N-метилпіколінамід, сіль HCl (1 г, неочищена речовина). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 240,2

Стадія 4. Отримання 5-(((3S,4S)-1-((7-етил-6-оксо-5,6-дигідро-1,5-нафтиридин-3-іл)метил)-4-фторпіролідин-3-іл)окси)-N-метилпіколінаміду.

До перемішуваної суміші 5-(((3S,4S)-4-фторпіролідин-3-іл)окси)-N-метилпіколінаміду, сіль HCl (322 мг, неочищена речовина) та 7-(хлорометил)-3-етил-1H-1,5-нафтиридин-2-ону (150 мг, 0,67 ммоль, 1,00 екв.) у MeCN (10 мл) додавали KI (22 мг, 0,14 ммоль, 0,20 екв.) та DIEA (435 мг, 3,37 ммоль, 5,00 екв.) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували протягом 2 годин при 80 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш розбавляли водою (50 мл). Отриману суміш екстрагували EtOAc (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (3 × 50 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Чисті фракції концентрували та ліофілізували з отриманням 5-(((3S,4S)-1-((7-етил-6-оксо-5,6-дигідро-1,5-нафтиридин-3-іл)метил)-4-фторпіролідин-3-іл)окси)-N-метилпіколінаміду (91,6 мг, 31,81 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 426,2. Оптичне обертання $[a]^{25}_D$ (c=0,5, MeOH): +0,4°; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,88 (с, 1H), 8,59 (к, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,54 (дд, 1H), 5,36–5,00 (м, 2H), 3,84–3,72 (м, 2H), 3,36 (д, 1H), 3,00–2,85 (м, 2H), 2,79 (д, 3H), 2,58–2,52 (м, 3H), 1,18 (т, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d_6) δ –179,43.

Приклад 7



Стадія 1. Отримання 5-бром-3-нітропіколінальдегіду.

Суміш 5-бром-2-метил-3-нітропіридину (20,00 г, 92,16 ммоль, 1,00 екв.) і SeO_2 (51,13 г,

460,79 ммоль,5,00 екв.) у діоксані (300 мл) перемішували протягом ночі при 110 °С в атмосфері азоту. Бажаний продукт можна виявляти за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш фільтрували, відфільтрований осад промивали EtOAc (3 × 400 мл). Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Отриману суміш промивали ТГФ (3 × 300 мл). Отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням 5-бром-3-нітропіколінальдегіду (21 г, неочищена речовина). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,08 (с, 1Н), 9,22 (д, 1Н), 8,95 (д, 1Н).

Стадія 2. Отримання етил-(2Z)-3-(5-бром-3-нітропіридин-2-іл)-2-метилпроп-2-еноату.

До перемішуваної суміші NaH (4,93 г, 123,37 ммоль, 1,50 екв., 60 % мас.) у ТГФ (250 мл) додавали по краплях етил-2-(діетоксифосфорил)пропаноат (29,39 г, 123,37 ммоль, 1,50 екв.) при 0 °С в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 15 хвилин при 0 °С і 30 хвилин при 40 °С в атмосфері азоту. До вищевказаної суміші додавали по краплях 5-бром-3-нітропіридин-2-карбальдегід (19,00 г, 82,25 ммоль, 1,00 екв.) у ТГФ (50 мл) протягом 30 хвилин при -78 °С. Отриману суміш перемішували протягом додаткової 1 год. за -78 °С. Бажаний продукт можна виявляти за допомогою РХ-МС. Реакцію гасили насич. NH_4Cl (водний) при 0 °С. До отриманої суміші додавали воду (600 мл) і екстрагували EtOAc (3×600 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (2 × 300 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали флеш-хроматографією з отриманням етил-(2Z)-3-(5-бром-3-нітропіридин-2-іл)-2-метилпроп-2-еноату (13,20 г, 51 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 315/317. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,96 (д, 1Н), 8,50 (д, 1Н), 7,85 (к, 1Н), 4,32 (к, 2Н), 2,17 (д, 3Н), 1,38 (т, 3Н).

Стадія 3. Отримання 7-бром-3-метил-1Н-1,5-нафтиридин-2-ону.

До перемішуваної суміші етил-(2Z)-3-(5-бром-3-нітропіридин-2-іл)-2-метилпроп-2-еноату (7,60 г, 24,12 ммоль, 1,00 екв.) і Fe (8,08 г, 144,71 ммоль, 6,00 екв.) в EtOH (200 мл) додавали $CaCl_2$ (16,06 г, 144,71 ммоль, 6,00 екв.) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за 90 °С в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Тверді речовини, що випали в осад, збирали фільтруванням і промивали водою (3×10 мл). Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. В результаті було отримано 7-бром-3-метил-1Н-1,5-нафтиридин-2-он (5,00 г, 87 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 239/241. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,96 (с, 1Н), 8,52 (д, 1Н), 7,86–7,78 (м, 2Н), 2,13 (д, 3Н).

Стадія 4. Отримання етил-7-метил-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-карбоксилату.

До суміші 7-бром-3-метил-1Н-1,5-нафтиридин-2-ону (5,00 г, 20,91 ммоль, 1,00 екв.) та $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,47 г, 2,09 ммоль, 0,10 екв.) в EtOH (100 мл) додавали NEt_3 (6,35 г, 62,74 ммоль, 3,00 екв.). Отриману суміш перемішували протягом ночі при 100 °С в атмосфері монооксиду вуглецю (30 атм). За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. В результаті було отримано етил-7-метил-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-карбоксилат (4,5 г, 93 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 233. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,06 (с, 1Н), 8,88 (д, 1Н), 8,15 (дд, 1Н), 7,94–7,87 (м, 1Н), 4,38 (к, 2Н), 2,18 (д, 3Н), 1,35 (т, 3Н).

Стадія 5. Отримання 7-(гідроксиметил)-3-метил-1Н-1,5-нафтиридин-2-ону.

До перемішуваного розчину етил-7-метил-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-карбоксилату (4,50 г, 19,38 ммоль, 1,00 екв.) у ТГФ (100 мл) по краплях додавали $LiAlH_4$ (15,5 мл, 38,75 ммоль, 2,00 екв., 2,5 М у ТГФ) при 0 °С в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 1 год. за 0 °С в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Реакцію гасили додаванням водного розчину HCl (20 мл, 1 М) при 0 °С. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. В результаті було отримано 7-(гідроксиметил)-3-метил-1Н-1,5-нафтиридин-2-он (2 г, 54 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 191,1. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,91 (с, 1Н), 8,37 (д, 1Н), 7,82 (с, 1Н), 7,61 (с, 1Н), 5,46 (т, 1Н), 4,62 (д, 2Н), 2,17–2,10 (м, 3Н).

Стадія 6. Отримання 7-(хлорметил)-3-метил-1Н-1,5-нафтиридин-2-ону.

До перемішуваної суміші 7-(гідроксиметил)-3-метил-1Н-1,5-нафтиридин-2-ону (250 мг, 1,31 ммоль, 1,00 екв.) і ДМФА (10 мг, 0,13 ммоль, 0,10 екв.) в ДХМ (5 мл) додавали по краплях $SOCl_2$ (0,6 мл, 7,88 ммоль, 6,00 екв.) при 0 °С в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Бажаний продукт можна виявляти за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. В результаті було отримано 7-(хлорметил)-3-метил-1Н-

1,5-нафтиридин-2-он (310 мг, неочищена речовина). Суміш неочищеного продукту використовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 209,0

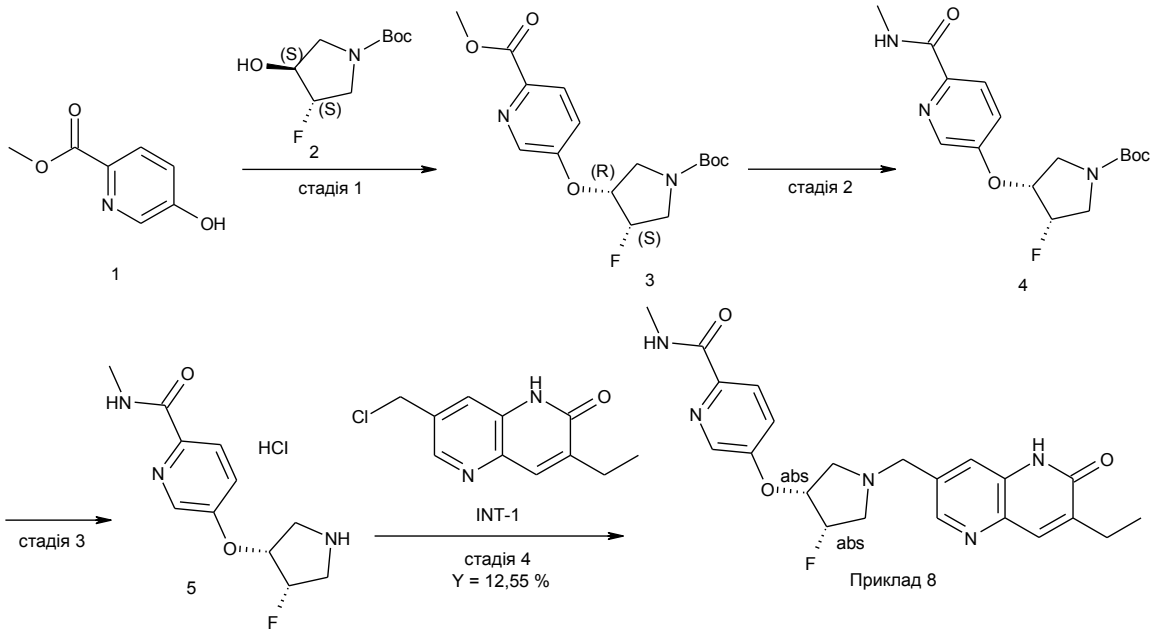
Стадія 7. Отримання N-циклопропіл-5-{[(3R)-1-[(7-метил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]піролідин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду:

Суміш N-циклопропіл-5-[(3R)-піролідин-3-ілокси]піридин-2-карбоксаміду (170 мг, 0,69 ммоль, 1,20 екв.), 7-(хлорометил)-3-метил-1H-1,5-нафтиридин-2-ону (120 мг, 0,58 ммоль, 1,00 екв.), DIEA (223 мг, 1,73 ммоль, 3,00 екв.) та KI (9,55 мг, 0,06 ммоль, 0,10 екв.) в MeCN (5 мл) перемішували протягом 2 годин при 80 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Чисті фракції концентрували та ліофілізували, щоб отримати N-циклопропіл-5-{[(3R)-1-[(7-метил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]піролідин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксамід (125,3 мг, 51,94 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 420,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,70 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,21 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,84–7,79 (м, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,47 (дд, 1H), 5,05 (м, 1H), 3,72 (д, 2H), 2,95–2,67 (м, 4H), 2,48–2,31 (м, 2H), 2,13 (д, 3H), 1,87–1,77 (м, 1H), 0,72–0,58 (м, 4H).

Приклади, наведені далі, були отримані з використанням аналогічних процедур, як наведено у прикладі 7:

Пр.	ЯМР	РХМС (IEP) m/z
26	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,85 (с, 1H), 8,45–8,35 (м, 2H), 8,11 (д, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,40 (дд, 1H), 5,10–5,02 (м, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,00–2,66 (м, 4H), 2,49–2,31 (м, 2H), 2,22–2,06 (м, 3H), 1,88–1,74 (м, 1H), 0,72–0,63 (м, 2H), 0,62–0,54 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ–118,665,	$[M+H]^+$ = 438,2

Приклад 8



Стадія 1. Отримання метил 5-{[(3R,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-фторпіролідин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилату.

До перемішуваної суміші трет-бутил-(3S,4S)-3-фтор-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилату (500 мг, 2,44 ммоль, 1,00 екв.) та метил-5-гідроксипіридин-2-карбоксилату (373 мг, 2,44 ммоль, 1,00 екв.) і PPh_3 (1,34 г, 5,12 ммоль, 2,10 екв.) у тетрагідрофурані (10 мл) додавали по краплях DBAD (1,12 г, 4,87 ммоль, 2,00 екв.) у ТГФ (5 мл) при 0 °C в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 3 год. за 60 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Отриману суміш розбавляли етилацетатом (100 мл). Отриману суміш промивали водою (2 × 30 мл). Органічну фазу сушили над безводним

Na_2SO_4. Після фільтрування фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням метил-5-{[(3R,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-фторпіролідин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилату (2 г, неочищена речовина). Його використовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 341,1.

Стадія 2. Отримання трет-бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-{[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}піролідин-1-карбоксилату.

До перемішуваного розчину метил-5-{[(3R,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-фторпіролідин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилату (2 г, неочищена речовина) у CH_3OH (7 мл) додавали по краплях CH_3NH_2 у воді (7 мл, 25–30 % мас.) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Отриману суміш розводили етилацетатом (100 мл). Залишок промивали NH_4Cl (водний) (2 × 30 мл). Органічну фазу сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували під вакуумом. Неочищений продукт трет-бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-{[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}піролідин-1-карбоксилат (2 г; неочищена речовина) використовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 340,1.

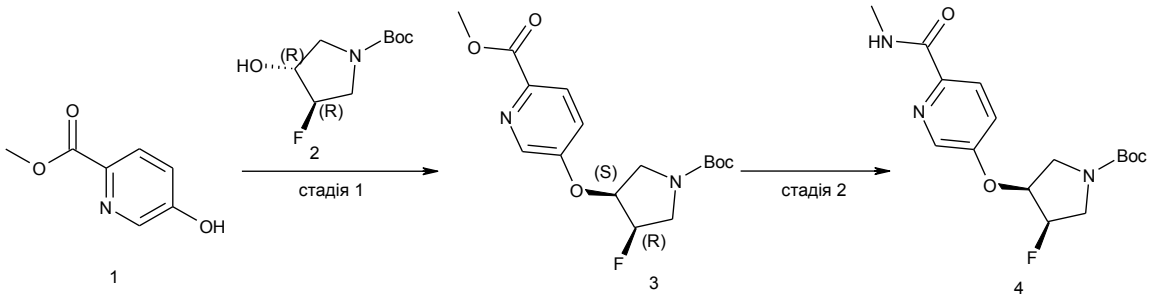
Стадія 3. Отримання 5-{[(3R,4S)-4-фторпіролідин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду, сіль HCl.

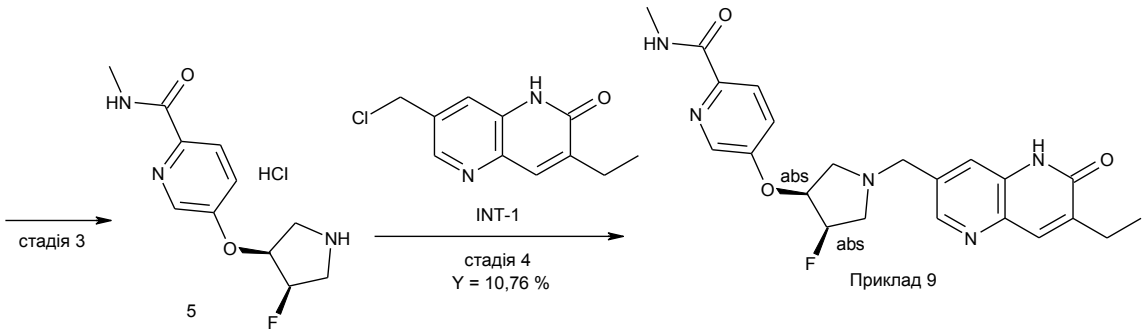
До перемішуваного розчину трет-бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-{[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}піролідин-1-карбоксилату (2 г, неочищена речовина) у CH_2Cl_2 (5 мл) додавали по краплях HCl у діоксані (8 мл, 4М) при 0 °С в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали шляхом розтирання з етиловим ефіром / н-гексаном (3 × 10 мл). Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт 5-{[(3R,4S)-4-фторпіролідин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксамід, сіль HCl (0,8 г, неочищена речовина) використовували на наступній стадії безпосередньо без подальшого очищення. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 240,2.

Стадія 4. Отримання 5-{[(3R,4S)-1-[(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл) метил]-4-фторпіролідин-3-іл] окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду.

До перемішуваної суміші 5-{[(3R,4S)-4-фторпіролідин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду (160 мг, 0,67 ммоль, 1,00 екв.) та 7-(хлорметил)-3-етил-1H-1,5-нафтиридин-2-ону, сіль HCl (300 мг, неочищена речовина) в ацетонітрилі (6 мл) додавали по краплях KI (56 мг, 0,34 ммоль, 0,50 екв.) та DIEA (432 мг, 3,35 ммоль, 5,00 екв.) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували протягом 2 годин при 80 °С в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі. Після цього залишок очищали препаративною ВЕРХ. Чисті фракції концентрували та ліофілізували з отриманням 5-{[(3R,4S)-1-[(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]-4-фторпіролідин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду (36,0 мг, 12,55 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 426,05. Оптичне обертання $[a]^{25}_D$ (c=0,5, MeOH): -17°; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,88 (с, 1H), 8,58–8,56 (м, 1H), 8,40–8,37 (дд, 2H), 7,98–7,95 (д, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,65–7,61 (м, 2H), 5,51–5,33 (м, 1H), 5,15–5,05 (м, 1H), 3,85–3,75 (м, 2H), 3,08–2,94 (м, 2H), 2,92–2,84 (м, 2H), 2,80–2,79 (д, 3H), 2,58–2,51 (м, 2H), 1,23–1,16 (т, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –195,59.

Приклад 9





Стадія 1. Отримання метил-5-{[(3S,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-фторпіролідин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилату.

До перемішуваної суміші метил-5-гідроксипіридин-2-карбоксилату (373 мг, 2,44 ммоль, 1,00 екв.), PPh_3 (1,28 г, 4,87 ммоль, 2,00 екв.) і трет-бутил-(3R,4R)-3-фтор-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилату (500 мг, 2,44 ммоль, 1,00 екв.) у толуолі (10 мл) додавали по краплях DBAD (1,12 г, 4,87 ммоль, 2,00 екв.) при 0 °C в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом ночі за 60 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в EtOAc (30 мл). Суміш промивали насиченим $NaHCO_3$ (1 × 20 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували при зниженому тиску, отримуючи метил-5-{[(3S,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-фторпіролідин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилат (3,5 г, неочищена речовина). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 341,2.

Стадія 2. Отримання трет-бутил-(3R,4S)-3-фтор-4-((6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл)окси)піролідин-1-карбоксилату.

До перемішуваної суміші метил-5-(((3S,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-фторпіролідин-3-іл)окси)піколінату (3,5 г, неочищена речовина) у MeOH (30 мл) додавали метиламін (10 мл, 25–30 % мас. у воді) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. До отриманої суміші додавали насичений NH_4Cl (50 мл) і екстрагували EtOAc (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (1 × 50 мл) і сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували при зниженому тиску, отримуючи трет-бутил-(3R,4S)-3-фтор-4-((6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл)окси)піролідин-1-карбоксилат (2,2 г, неочищена речовина). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 340,2.

Стадія 3. Отримання 5-(((3S,4R)-4-фторпіролідин-3-іл)окси)-N-метилпіколінаміду, солі HCl.

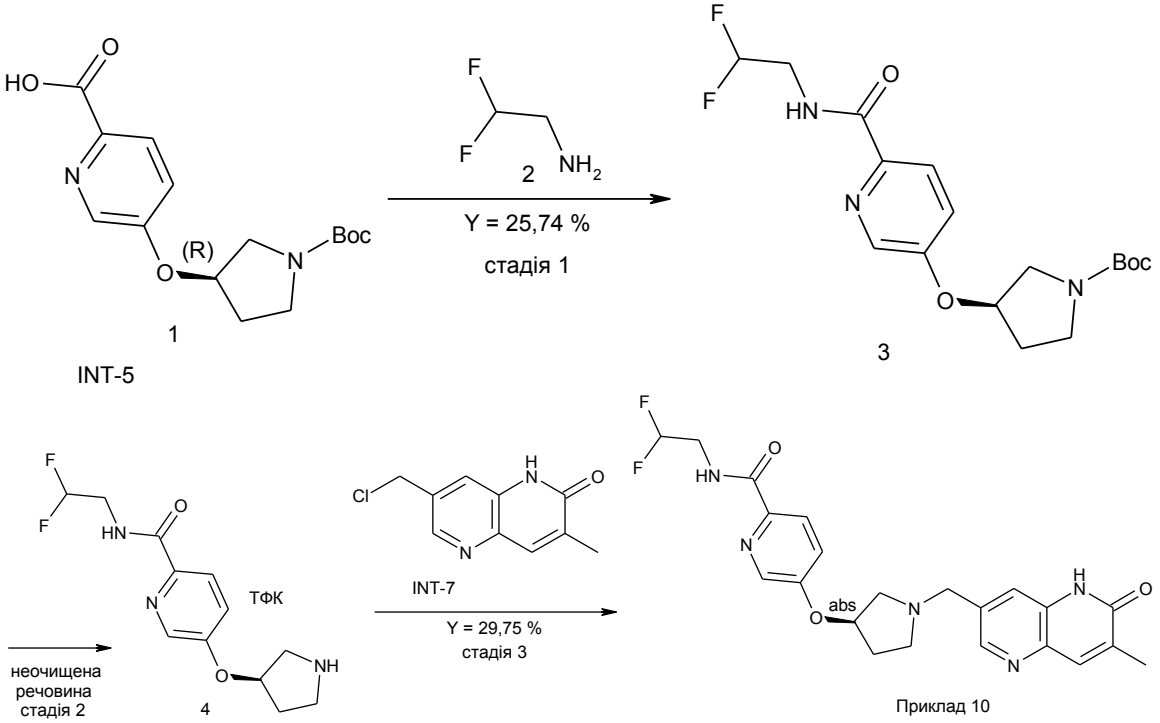
До перемішуваного розчину трет-бутил-(3R,4S)-3-фтор-4-((6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл)окси)піролідин-1-карбоксилату (2,2 г, неочищена речовина) в ДХМ (20 мл) додавали по краплях HCl (газ) в 1,4-діоксані (10 мл, 4 М) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали шляхом розтирання з ДХМ (20 мл). Осад твердої речовини збирали фільтруванням і промивали гексаном (3 × 5 мл). Тверду речовину, що випала в осад, концентрували при зниженому тиску з отриманням 5-(((3S,4R)-4-фторпіролідин-3-іл)окси)-N-метилпіколінаміду, солі HCl (750 мг, 82,98 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 240,0.

Стадія 4. Отримання 5-(((3S,4R)-1-((7-етил-6-оксо-5,6-дигідро-1,5-нафтиридин-3-іл)метил)-4-фторпіролідин-3-іл)окси)-N-метилпіколінаміду.

До перемішуваної суміші 5-(((3S,4R)-4-фторпіролідин-3-іл)окси)-N-метилпіколінаміду, солі HCl (300 мг, неочищена речовина) та 7-(хлорометил)-3-етил-1H-1,5-нафтиридин-2-ону (200 мг, 0.90 ммоль, 1,00 екв.) в ACN (6 мл) додавали DIEA (580 мг, 4,49 ммоль, 5,00 екв.) та KI (15 мг, 0,09 ммоль, 0,10 екв.) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за 80 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Реакційну суміш виливали у воду (50 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш екстрагували CH_2Cl_2/i-PrOH (3/1, 3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (1 × 50 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт очищали методом препаративної ВЕРХ, чисті фракції концентрували, потім ліофілізували з отриманням 5-(((3S,4R)-1-((7-етил-6-оксо-5,6-дигідро-1,5-нафтиридин-3-іл)метил)-4-фторпіролідин-3-іл)окси)-N-метилпіколінаміду (49,5 мг, 10,76 %). РХ-МС: (ES+H,

m/z): $[M+H]^+$ = 426,1. Оптичне обертання $[a]^{25}_D$ (c=0,5, MeOH): +19º; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,88 (с, 1H), 8,57 (к, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,34 (д, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,63 (дд, 2H), 5,57–5,26 (м, 1H), 5,18–5,03 (м, 1H), 3,88–3,71 (м, 2H), 3,10–2,95 (м, 2H), 2,94–2,83 (м, 2H), 2,79 (д, 3H), 2,61–2,52 (м, 2H), 1,18 (т, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –195,59.

Приклад 10



Стадія 1. Отримання трет-бутил-(3R)-3-({6-[(2,2-дифтороетил)карбамоїл]піридин-3-іл}окси)піролідин-1-карбоксилату.

До перемішуваної суміші 5-{[(3R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл]окси}піридин-2-карбонової кислоти (1,00 г, 3,24 ммоль, 1,00 екв.), 2,2-дифторетанаміну (0,29 г, 3,57 ммоль, 1,10 екв.) та ДІЕА (2,10 г, 16,22 ммоль, 5,00 екв.) у ДХМ (28 мл) по краплях додавали Т3Р (6,19 г, 9,73 ммоль, 3,00 екв, 50 % мас. в ЕА) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш розводили водою (50 мл). Отриману суміш екстрагували з використанням CH_2Cl_2 (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (1 × 100 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням трет-бутил (3R)-3-({6-[(2,2-дифторетил)карбамоїл]піридин-3-іл}окси)піролідин-1-карбоксилату (310 мг, 25,74 %) у вигляді олії брудно-білого кольору. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H-t\text{-}Bu]^+$ = 316,0. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,97–8,84 (т, 1H), 8,39–8,27 (м, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,62–7,58 (м, 1H), 6,29–5,78 (м, 1H), 3,74–3,34 (м, 8H), 2,20–2,03 (м, 1H), 1,40 (д, 9H).

Стадія 2. Отримання N-(2,2-дифторетил)-5-[(3R)-піролідин-3-ілокси]піридин-2-карбоксаміду, сіль ТФК.

До перемішуваного розчину трет-бутил-(3R)-3-({6-[(2,2-дифторетил)карбамоїл]піридин-3-іл}окси)піролідин-1-карбоксилату (230 мг, 0,62 ммоль, 1,00 екв.) в ДХМ (6 мл) додавали по краплях ТФК (2 мл) при 0 °С в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 1 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт використовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення.

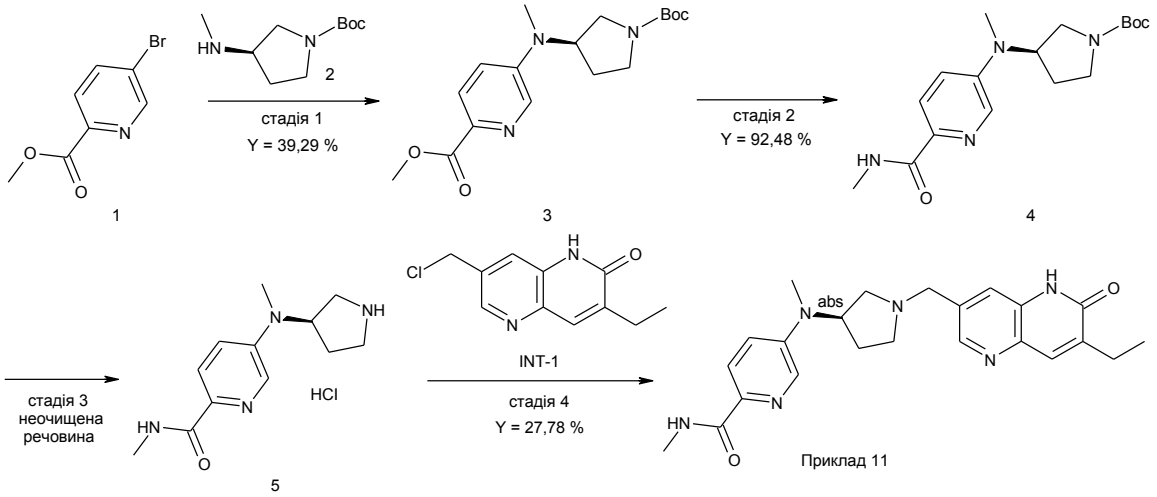
РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 272,2.

Стадія 3. Отримання N-(2,2-дифторетил)-5-{[(3R)-1-[(7-метил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]піролідин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду.

До перемішуваного розчину N-(2,2-дифтороетил)-5-[(3R)-піролідин-3-ілокси]піридин-2-карбоксаміду, сіль ТФК (168 мг, неочищеної) та 7-(хлорометил)-3-метил-1H-1,5-нафтиридин-2-ону (142 мг, 0.68 ммоль, 1,0 екв.) у MeCN (10 мл) додавали KI (22 мг, 0,14 ммоль, 0,20 екв.) та

ДІЕА (440 мг, 3,40 ммоль, 5,00 екв.) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за 80 °С в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, чисту фракцію концентрували, потім ліофілізували з отриманням N-(2,2-дифторетил)-5-{[(3R)-1-[(7-метил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]піролідин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду (82,1 мг, 29,75 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 444,0. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,87 (с, 1H), 8,86 (т, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,85–7,79 (м, 1H), 7,62–7,55 (м, 1H), 7,51 (дд, 1H), 6,40–5,85 (м, 1H), 5,08 (с, 1H), 3,81–3,58 (м, 4H), 2,92 (дд, 1H), 2,83–2,68 (к, 2H), 2,48–2,25 (м, 2H), 2,14 (д, 3H), 1,74–1,88 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ–122,05

Приклад 11



Стадія 1. Отримання метил-5-{[(3R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл](метил)аміно}піридин-2-карбоксилату.

Суміш метил-5-бромпіридин-2-карбоксилату (800 мг, 3,70 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил (3R)-3-(метиламіно)піролідин-1-карбоксилату (890 мг, 4,44 ммоль, 1,20 екв.), Cs_2CO_3 (2,41 г, 7,41 ммоль, 2,00 екв.), RuPhos Palladacycle Gen.3 (310 мг, 0,37 ммоль, 0,10 екв.) в 1,4-діоксані (10 мл) перемішували протягом ночі при 110 °С в атмосфері азоту. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш розводили водою (20 мл). Отриману суміш фільтрували, відфільтрований осад промивали EtOAc (3 × 20 мл). Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, отримуючи метил-5-{[(3R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл](метил)аміно}піридин-2-карбоксилат (488 мг, 39,29 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 336,25. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,26 (дд, 1H), 4,79–4,6 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,58–3,40 (м, 2H), 3,24–3,20 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 2,04 (д, 2H), 1,41 (с, 9H).

Стадія 2. Отримання трет-бутил-(3R)-3-{метил[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]аміно}піролідин-1-карбоксилату.

Суміш метил-5-{[(3R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл](метил)аміно}піридин-2-карбоксилату (488 мг, 1,46 ммоль, 1,00 екв.) у MeOH (6 мл) та водному розчині метиламіну (3 мл, 25–30 % мас.) перемішували протягом 4 годин за кімнатної температури. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували під вакуумом з отриманням трет-бутил-(3R)-3-{метил[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]аміно}піролідин-1-карбоксилату (450 мг, 92,48 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 335,2. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ8,34 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,31 (дд, 1H), 4,70–4,62 (м, 1H) 3,57–3,39 (м, 3H), 3,24–3,20 (м, 1H), 2,87 (д, 3H), 2,78 (д, 3H), 2,05–2,02(м, 2H), 1,41 (с, 9H).

Стадія 3. Отримання N-метил-5-[метил((3R)-піролідин-3-іл)аміно]піридин-2-карбоксаміду, сіль HCl.

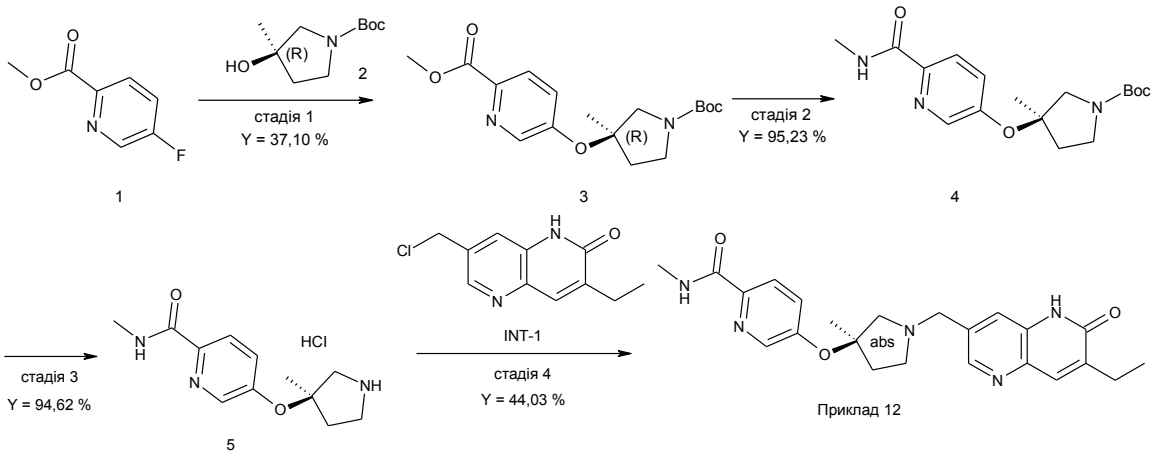
Суміш трет-бутил-(3R)-3-{метил[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]аміно}піролідин-1-карбоксилату (450 мг, 1,35 ммоль, 1,00 екв.) в HCl (газ) в 1,4-діоксані (5 мл, 4М) перемішували протягом 1 години за кімнатної температури. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували під вакуумом з отриманням N-метил-5-[метил((3R)-піролідин-3-іл)аміно]піридин-2-карбоксаміду, солі HCl (300 мг, неочищена речовина). РХ-МС:

(ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 235,2.

Стадія 4. Отримання 5-{[(3R)-1-[(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]піролідин-3-іл](метил)аміно}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду.

Суміш N-метил-5-[метил((3R)-піролідин-3-іл)аміно]піридин-2-карбоксаміду (237 мг, 1,01 ммоль, 1,5 екв.), 7-(хлорометил)-3-етил-1H-1,5-нафтиридин-2-ону (150 мг, 0.67 ммоль, 1,00 екв.), KI (20 мг, 0,12 ммоль, 0,18 екв.) та DIEA (261 мг, 2,02 ммоль, 3,00 екв.) в ACN (6 мл) перемішували протягом 1 год. при 80 °C в атмосфері азоту. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш розводили водою (15 мл). Водний шар екстрагували з використанням EtOAc (3 × 20 мл). Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали методом препаративної ВЕРХ, чисту фракцію концентрували при зниженому тиску, потім ліофілізували з отриманням 5-{[(3R)-1-[(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]піролідин-3-іл](метил)аміно}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду (78,7 мг, 27,78 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 421,15. Оптичне обертання $[a]^{25}_D$ (c=0,5, MeOH): +6,6°; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,90 (с, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,88–7,71 (м, 2H), 7,63 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 4,63–4,61 (м, 1H), 3,79 (д, 1H), 3,64 (д, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,93–2,85 (м, 1H), 2,77 (д, 3H), 2,74–2,68 (м, 1H), 2,61–2,52 (м, 3H), 2,43–2,13 (м, 2H), 1,92–1,60 (м, 1H), 1,18 (т, 3H).

Приклад 12



Стадія 1. Отримання метил 5-{[(3R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-метилпіролідин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилату.

До перемішуваної суміші NaH (139 мг, 3,47 ммоль, 1,4 екв., 60 % мас.) у ДМФА (10 мл) додавали по краплях трет-бутил-(3R)-3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-карбоксилат (500 мг, 2,48 ммоль, 1,00 екв.) у ДМФА (1 мл) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 30 хв за кімнатної температури в атмосфері азоту. До вищевказаної суміші додавали по краплях метил-5-фторпіридин-2-карбоксилат (462 мг, 2,98 ммоль, 1,20 екв.) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Реакцію гасили MeOH за 0 °C. Залишок очищали за допомогою зворотно-фазової хроматографії на системі CombiFlash з отриманням метил-5-{[(3R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-метилпіролідин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилату (310 мг, 37,10 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 337,2. Оптичне обертання $[a]^{25}_D$ (c=0,5, MeOH): -23,9°; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ8,35 (д, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,62 (дд, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,68 (дд, 1H), 3,33 (м, 2H), 2,32–2,28 (м, 1H), 2,14–1,99 (м, 2H), 1,55 (с, 3H), 1,38 (д, 9H).

Стадія 2. Отримання трет-бутил-(3R)-3-метил-3-{[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}піролідин-1-карбоксилату.

Суміш метил-5-{[(3R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-метилпіролідин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилату (337 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.) і CH_3NH_2 (5 мл, 25–30 % мас. у воді) в CH_3OH (5 мл) перемішували протягом 2 годин за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш екстрагували CH_2Cl_2 (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (3 × 30 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрування фільтрат концентрували при зниженому тиску з отриманням трет-бутил-(3R)-3-метил-3-{[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}піролідин-1-карбоксилату (319 мг, 95,23 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 336,2.

Стадія 3. Отримання N-метил-5-{[(3R)-3-метилпіролідин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду,

сіль HCl.

До перемішуваного розчину трет-бутил-(3R)-3-метил-3-{[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}піролідин-1-карбоксилату (300 мг, 0,89 ммоль, 1,00 екв.) в ДХМ (5 мл) додавали по краплях HCl (газ) в 1,4-діоксані (2,5 мл, 4 М) при 0 °С в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 30 хв за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали тритурацією етиловим ефіром (20 мл) з отриманням N-метил-5-{[(3R)-3-метилпіролідин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду, солі HCl (230 мг, 94,62 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 236,2.

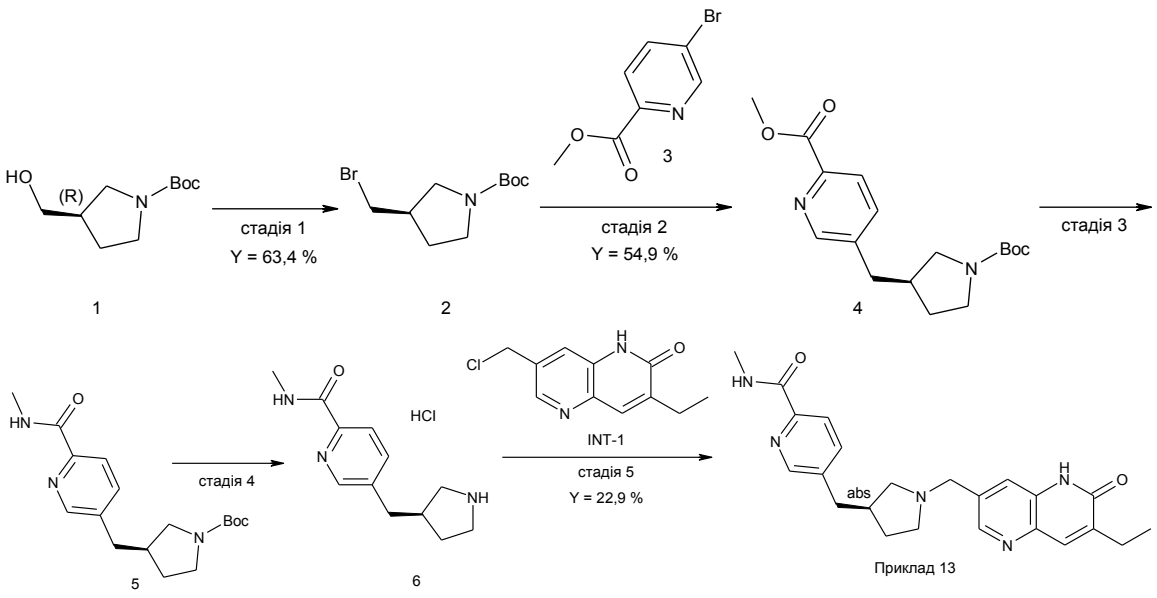
Стадія 4. Отримання 5-{[(3R)-1-[(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]-3-метилпіролідин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду.

Суміш N-метил-5-{[(3R)-3-метилпіролідин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду, сіль HCl (205 мг, 0,75 ммоль, 1,00 екв.), 7-(хлорметил)-3-етил-1H-1,5-нафтиридин-2-ону (218 мг, 0.98 ммоль, 1.30 екв.), DIEA (488 мг, 3.77 ммоль, 5.00 екв.) та KI (25 мг, 0.15 ммоль, 0.20 екв.) в ACN (5 мл) перемішували протягом 2 годин при 80 °С в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш розводили водою (30 мл). Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, чисту фракцію концентрували, потім ліофілізували з отриманням 5-{[(3R)-1-[(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]-3-метилпіролідин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду (140 мг, 44,03 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 422,10. Оптичне обертання $[a]^{25}_D$ (c=0,5, MeOH): -21,6º; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,88 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,22 (дд, 1H), 7,95 (дд, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,65–7,54 (м, 2H), 3,73 (с, 2H), 2,96 (д, 1H), 2,82–2,76 (м, 4H), 2,75–2,67 (м, 1H), 2,68–2,53 (м, 3H), 2,33–2,21 (м, 1H), 2,13–1,99 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,19 (т, 3H).

Приклади, наведені далі, були отримані з використанням аналогічних процедур, як показано у прикладі 12:

Пр.	ЯМР	РХМС (IEP) m/z
28	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,85 (с, 1H), 8,66 (к, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 5,19–5,17 (м, 1H), 3,84–3,69 (м, 2H), 2,99–2,95 (м, 1H), 2,82–2,76 (м, 5H), 2,56–2,50 (м, 3H), 2,40 – 2,37(м, 1H), 1,97–1,84 (м, 1H), 1,18 (т, 3H).	$[M+H]^+$ = 433,15
29	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,84 (с, 1H), 8,66 (дд, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,14 (дд, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,00 (дд, 1H), 5,44 (д, 1H), 3,72 (с, 2H), 2,91–2,67 (м, 3H), 2,59–2,52 (м, 2H), 2,47–2,26 (м, 2H), 1,93–1,76 (м, 1H), 1,18 (т, 3H).	$[M+H]^+$ = 376,05

Приклад 13



Стадія 1. Отримання трет-бутил-(3R)-3-(бромметил)піролідин-1-карбоксилату.

До перемішуваної суміші трет-бутил-(3R)-3-(гідроксиметил)піролідин-1-карбоксилату (3,00 г,

14,91 ммоль, 1,00 екв.) і CBr_4 (7,41 г, 22,34 ммоль, 1,50 екв.) у ДХМ (20 мл) додавали по краплях розчин PPh_3 (3,91 г, 14,91 ммоль, 1,00 екв.) у ДХМ (5 мл) при 0 °С в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 1 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ (РЕ: ЕА=3: 1, R_f=0,4). Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, отримуючи трет-бутил-(3R)-3-(бромметил)піролідин-1-карбоксилат (2,5 г, 63,4 %). ^{1}Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 3,70–3,66 (м, 1Н), 3,59–3,52 (м, 1Н), 3,49–3,48 (м, 1Н), 3,48–3,34 (м, 2Н), 3,21–3,14 (м, 1Н), 2,75–2,60 (м, 1Н), 2,18–2,10 (м, 1Н), 1,90–1,70 (м, 1Н), 1,54 (с, 9Н).

Стадія 2. Отримання метил-5-{[(3R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл]метил}піридин-2-карбоксилату.

Суміш 1,2-диметоксиетан дигідрохлориду нікелю (25 мг, 0,11 ммоль, 0,10 екв.) і 4-трет-бутил-2-(4-трет-бутилпіридин-2-іл)піридину (31 мг, 0,11 ммоль, 0,10 екв.) у DME (3 мл) перемішували протягом 1 години за кімнатної температури в атмосфері азоту. Суміш нікелю додавали до суміші трет-бутил-(3R)-3-(бромметил)піролідин-1-карбоксилату (300 мг, 1,14 ммоль, 1,00 екв.), метил 5-бромпіридин-2-карбоксилату (245 мг, 1,14 ммоль, 1,00 екв.), трис(триметилсиліл)силану (282 мг, 1,14 ммоль, 1,00 екв.),Cs_2CO_3 (740 мг, 2,27 ммоль, 2,00 екв.) та $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtpby)PF_6$ (38 мг, 0,03 ммоль, 0,03 екв.) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Реакцію перемішували протягом 2 днів і опромінювали синіми світлодіодами (30 Вт). За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Реакційну суміш виливали у воду (20 мл). Водний шар екстрагували з використанням EtOAc (3 × 10 мл). Об'єднані органічні шари концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, отримуючи метил-5-{[(3R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл]метил}піридин-2-карбоксилат (200 мг, 54,9 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 321,1. Оптичне обертання $[a]^{25}_D$ (c=0,5, MeOH): +17,6º; ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ8,59 (дд, 1Н), 8,07–7,95 (м, 1Н), 7,85 (дд, 1Н), 3,87 (с, 3Н), 3,39–3,34 (м, 1Н), 3,31–3,22 (м, 1Н), 3,20–3,12 (м, 1Н), 2,95–2,86 (м, 1Н), 2,77 (т, 2Н), 2,50–2,40 (м, 1Н), 1,88–1,53 (м, 1Н), 1,63–1,47 (м, 1Н), 1,38 (с, 9Н).

Стадія 3. Отримання трет-бутил-(3R)-3-{[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]метил}піролідин-1-карбоксилату.

До перемішуваної суміші метил-5-{[(3R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл]метил}піридин-2-карбоксилату (190 мг, 0,66 ммоль, 1,00 екв.) у MeOH (2 мл) додавали метиламін (2 мл, 25–30 % мас. у воді) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням трет-бутил-(3R)-3-{[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]метил}піролідин-1-карбоксилату (190 мг, неочищена речовина).

РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 320,3.

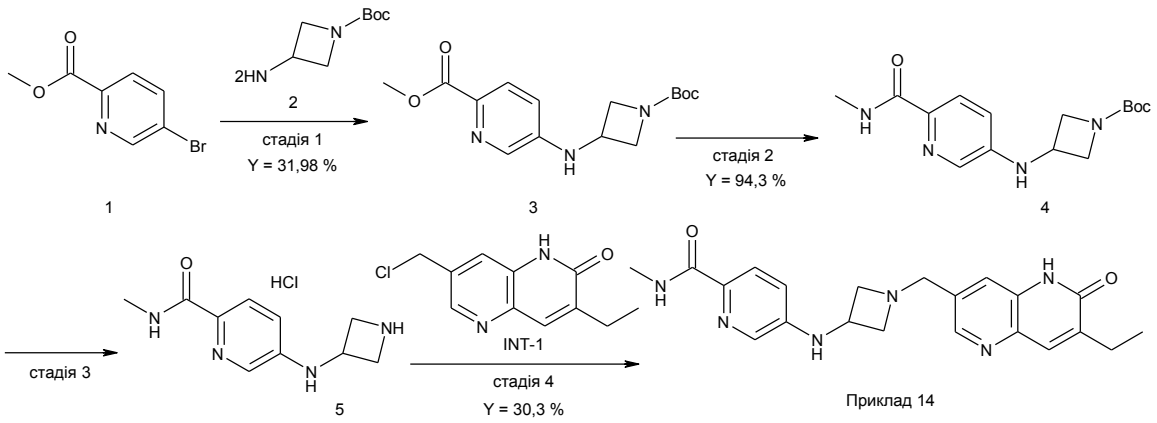
Стадія 4. Отримання N-метил-5-[(3R)-піролідин-3-ілметил]піридин-2-карбоксаміду, сіль HCl.

Суміш трет-бутил-(3R)-3-{[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]метил}піролідин-1-карбоксилату (190 мг, неочищена речовина) в HCl (газ) в 1,4-діоксані (4 М, 2 мл) перемішували протягом 0,5 год. за кімнатної температури. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням N-метил-5-[(3R)-піролідин-3-ілметил]піридин-2-карбоксаміду, солі HCl (190 мг, неочищена речовина). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 220,1

Стадія 5. Отримання 5-{[(3R)-1-[(7-етил-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]піролідин-3-іл]метил}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду.

Суміш N-метил-5-[(3R)-піролідин-3-ілметил]піридин-2-карбоксаміду, сіль HCl (150 мг, неочищена речовина), 7-(хлорметил)-3-етил-1Н-1,5-нафтиридин-2-ону (150 мг, 0.68 ммоль, 1,00 екв.), DIEA (436 мг, 3,38 ммоль, 5,00 екв.) та KI (22 мг, 0,14 ммоль, 0,20 екв.) в ACN (5 мл) перемішували протягом 1 год. при 80 °С в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Реакційну суміш виливали у воду (30 мл). Водний шар екстрагували з використанням EtOAc (4 × 20 мл). Об'єднані органічні шари концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт (200 мг) очищали методом препаративної ВЕРХ, чисту фракцію концентрували, потім ліофілізували з отриманням 5-{[(3R)-1-[(7-етил-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]піролідин-3-іл]метил}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду (62,6 мг, 22,9 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 406,10. Оптичне обертання $[a]^{25}_D$ (c=0,5, MeOH): +18,4º; ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,83 (с, 1Н), 8,69–8,66 (м, 1Н), 8,47 (д, 1Н), 8,36 (д, 1Н), 7,92 (д, 1Н), 7,81 (дд, 1Н), 7,73 (с, 1Н), 7,58 (д, 1Н), 3,74–3,58 (м, 2Н), 2,85–2,77 (м, 5Н), 2,62–2,52 (м, 4Н), 2,50–2,46 (м, 2Н), 2,22–2,16 (м, 1Н), 1,93–1,80 (м, 1Н), 1,51–1,38 (м, 1Н), 1,18 (т, 3Н).

Приклад 14



Стадія 1. Отримання метил-5-{[1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]аміно}піридин-2-карбоксилату.

До перемішуваного розчину метил-5-бромпіридин-2-карбоксилату (2,00 г, 9,25 ммоль, 1,00 екв.) та трет-бутил-3-аміноазетидин-1-карбоксилату (1,75 г, 10,18 ммоль, 1,10 екв.) у толуолі (20 мл) додавали XantPhos (1,07 г, 1,85 ммоль, 0,20 екв.), $Pd_2(dba)_3$ (0,84 г, 0,90 ммоль, 0,10 екв.) і Cs_2CO_3 (9,05 г, 27,77 ммоль, 3,00 екв.) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за 110 °С в атмосфері азоту. Отриману суміш розводили водою (50 мл). Отриману суміш екстрагували з використанням EtOAc (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (1 × 50 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою зворотно-фазової хроматографії на системі CombiFlash. В результаті було отримано метил-5-{[1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]аміно}піридин-2-карбоксилат (1,00 г, 31,98 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 308,1. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,00 (д, 1Н), 7,83 (д, 1Н), 7,37 (д, 1Н), 6,87 (дд, 1Н), 4,30–4,23 (м, 3Н), 3,79 (м, 3Н), 3,68 (м, 2Н), 1,39 (с, 9Н).

Стадія 2. Отримання трет-бутил-3-{[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]аміно}азетидин-1-карбоксилату.

До перемішуваного розчину метил-5-{[1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]аміно}піридин-2-карбоксилату (500 мг, 1,62 ммоль, 1,00 екв.) в MeOH (5 мл) додавали метиламін (5 мл, 25–30 % мас. у воді) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. Бажаний продукт можна виявляти за допомогою РХ-МС. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою зворотно-фазової хроматографії на системі CombiFlash. В результаті було отримано трет-бутил-3-{[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]аміно}азетидин-1-карбоксилат (500 мг, 94,30 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 307,1.

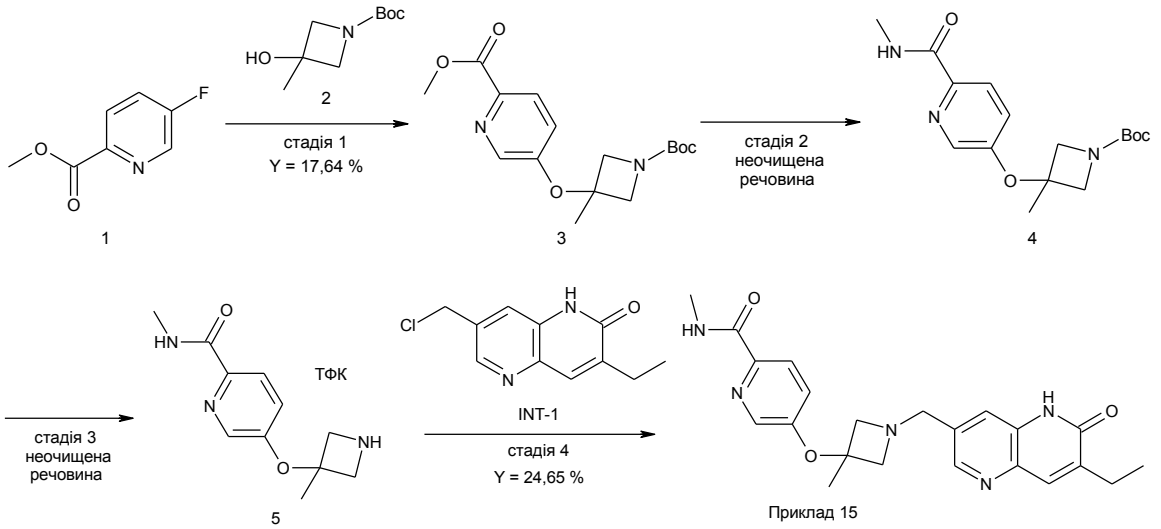
Стадія 3. Отримання 5-(азетидин-3-іламіно)-N-метилпіридин-2-карбоксаміду, сіль HCl.

У круглодонну колбу на 100 мл додавали трет-бутил-3-{[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]аміно}азетидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,63 ммоль, 1,00 екв.) і HCl(газ) в 1,4-діоксані (10 мл) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували протягом 1 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. Бажаний продукт можна виявляти за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували у вакуумі. В результаті було отримано 5-(азетидин-3-іламіно)-N-метилпіридин-2-карбоксамід, сіль HCl (400 мг, неочищена речовина). Неочищену отриману суміш використовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 207,2.

Стадія 4. Отримання 5-({1-[(7-етил-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]азетидин-3-іл}аміно)-N-метилпіридин-2-карбоксаміду.

До перемішуваного розчину 5-(азетидин-3-іламіно)-N-метилпіридин-2-карбоксаміду, солі HCl (200 мг, неочищена речовина) та 7-(хлорметил)-3-етил-1Н-1,5-нафтиридин-2-ону (120 мг, 0.53 ммоль, 1,00 екв.) в ACN (5 мл) додавали DIEA (348 мг, 2,69 ммоль, 5,00 екв.) та KI (9 мг, 0,05 ммоль, 0,10 екв.) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом додаткової 2 год. за 80 °С. Бажаний продукт можна виявляти за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали методом препаративної ВЕРХ, чисту фракцію концентрували при зниженому тиску і ліофілізували з отриманням 5-({1-[(7-етил-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]азетидин-3-іл}аміно)-N-метилпіридин-2-карбоксаміду (65,6 мг, 30,30 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 393,2. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,87 (с, 1Н), 8,36 (д, 1Н), 8,30 (д, 1Н), 7,89 (д, 1Н), 7,78–7,69 (т, 2Н), 7,56 (с, 1Н), 7,00–6,87 (м, 2Н), 4,11 (к, 1Н), 3,75–3,64 (м, 4Н), 2,95 (т, 2Н), 2,76 (д, 3Н), 2,60–2,52 (м, 2Н), 1,18 (т, 3Н).

Приклад 15



Приклад 15

Стадія 1. Отримання метил-5-{[1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилату.

До перемішуваного розчину NaH (1,08 г, 27,08 ммоль, 1,40 екв., 60 % мас.) у ДМФА (40 мл) додавали по краплях трет-бутил 3-гідрокси-3-метилазетидин-1-карбоксилат (4,71 г, 25,14 ммоль, 1,30 екв.) у ДМФА (5 мл) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Вищевказану суміш перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Потім до отриманої суміші додавали по краплях метил 5-фторпіридин-2-карбоксилат (3,00 г, 19,34 ммоль, 1,00 екв.) у ДМФА (5 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом додаткової 2 год. за кімнатної температури. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Бажаний продукт можна виявляти за допомогою РХ-МС. Реакцію гасили шляхом додавання MeOH (20 мл) за 0 °С. Отриману суміш розбавляли ЕА (100 мл) і промивали водою (3×30 мл). Органічний шар концентрували під вакуумом. Залишок очищали за допомогою зворотно-фазової хроматографії на системі CombiFlash, отримуючи метил-5-{[1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилат (1,1 г, 17,64 %) у вигляді білого масла. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 323,2. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (д, 1Н), 8,00 (д, 1Н), 7,33 (дд, 1Н), 4,10–4,02 (м, 4Н), 3,85 (с, 3Н), 1,65 (с, 3Н), 1,39 (с, 9Н).

Стадія 2. Отримання трет-бутил-3-метил-3-{[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}азетидин-1-карбоксилату.

До перемішуваного розчину метил-5-{[1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилату (500 мг, 1,55 ммоль, 1,00 екв.) в MeOH (5 мл) додавали по краплях CH_3NH_2 (5 мл, 25,0~30,0 % мас. у воді) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували протягом 1 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Бажаний продукт можна виявляти за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням трет-бутил-3-метил-3-((6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл)окси)азетидин-1-карбоксилату (508 мг, неочищена речовина). Неочищений продукт використовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 322,2.

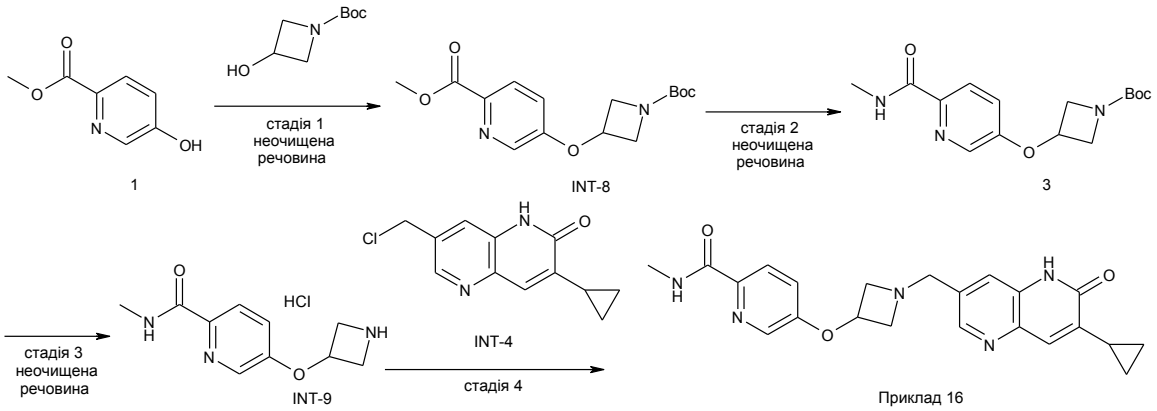
Стадія 3. Отримання N-метил-5-[(3-метилазетидин-3-іл)окси]піридин-2-карбоксаміду, сіль ТФК.

До перемішуваного розчину трет-бутил 3-метил-3-{[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}азетидин-1-карбоксилату (468 мг, 1,46 ммоль, 1,00 екв.) у ДХМ (6 мл) додавали по краплях ТФК (2 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом 1 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Бажаний продукт можна виявляти за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням N-метил-5-[(3-метилазетидин-3-іл)окси]піридин-2-карбоксаміду, сіль ТФК (396 мг, неочищена речовина). Неочищений продукт використовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 222,2.

Стадія 4. Отримання 5-({1-[(7-етил-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]-3-метилазетидин-3-іл}окси)-N-метилпіридин-2-карбоксаміду.

До перемішуваного розчину N-метил-5-[(3-метилазетидин-3-іл)окси]піридин-2-карбоксаміду, сіль ТФК (250 мг, неочищена речовина) та 7-(хлорметил)-3-етил-1H-1,5-нафтиридин-2-ону (201 мг, 0,90 ммоль, 1,00 екв.) у MeCN (5 мл) додавали порціями DIEA (467 мг, 3,62 ммоль, 4,00 екв.) та KI (30 мг, 0,18 ммоль, 0,20 екв.) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за 80 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Бажаний продукт можна виявляти за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш фільтрували, осад на фільтрі промивали сумішшю CH_2Cl_2/MeOH (10: 1) (150 мл). Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт (300 мг) очищали методом препаративної ВЕРХ, чисту фракцію концентрували, потім ліофілізували з отриманням 5-({1-[(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]-3-метилазетидин-3-іл}окси)-N-метилпіридин-2-карбоксаміду (90,8 мг, 24,65 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 408,15. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,85 (с, 1H), 8,54 (к, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,28 (дд, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,59–3,57 (м, 2H), 3,29–3,32 (м, 2H), 2,79 (д, 3H), 2,56–2,50 (м, 2H), 1,64 (с, 3H), 1,18–1,12 (т, 3H).

Приклад 16



Стадія 1. Отримання метил-5-{[1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилату.

Суміш DEAD (5,69 г, 32,65 ммоль, 5,00 екв.) і PPh_3 (10,90 г, 39,18 ммоль, 6,00 екв.) у ТГФ (100 мл) перемішували протягом 1 години при 0 °C в атмосфері азоту. Суміш по краплях додавали до метил-5-гідроксипіридин-2-карбоксилату (1,00 г, 6,53 ммоль, 1,00 екв.) і трет-бутил 3-гідроксиазетидин-1-карбоксилату (1,70 г, 9,79 ммоль, 1,50 екв.) у ТГФ (100 мл) при 0 °C в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом додаткових 2 годин при кімнатній температурі в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, отримуючи метил 5-{[1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилат (4,5 г, неочищена речовина, містить TPPO). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 309,1.

Стадія 2. Отримання трет-бутил-3-{[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}азетидин-1-карбоксилату.

Суміш метил-5-{[1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилату (3,50 г, неочищена речовина, містить TPPO) і CH_3NH_2 (20 мл, 25–30 % мас. у воді) в MeOH (20 мл) перемішували протягом 2 годин за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. До отриманої суміші додавали насичений розчин NH_4Cl (100 мл) і екстрагували ДХМ (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (1×100 мл) і сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. В результаті отримували трет-бутил-3-{[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}азетидин-1-карбоксилат (3,3 г, неочищена речовина, містить TPPO). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 308,1

Стадія 3. Отримання 5-(азетидин-3-ілокси)-N-метилпіридин-2-карбоксаміду, сіль HCl.

До суміші трет-бутил-3-{[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}азетидин-1-карбоксилату (3,30 г, неочищена речовина, містить TPPO) в ДХМ (10 мл) додавали порціями HCl (газ) в 1,4-діоксані (10 мл, 4 М в діоксані) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали шляхом розтирання з EtOAc (3 × 20 мл). Тверді речовини, що випали в осад, збирали фільтруванням і концентрували при зниженому тиску. В результаті отримували 5-

(азетидин-3-ілокси)-N-метилпіридин-2-карбоксамід, сіль HCl (600 мг, неочищена речовина).

РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 208,2.

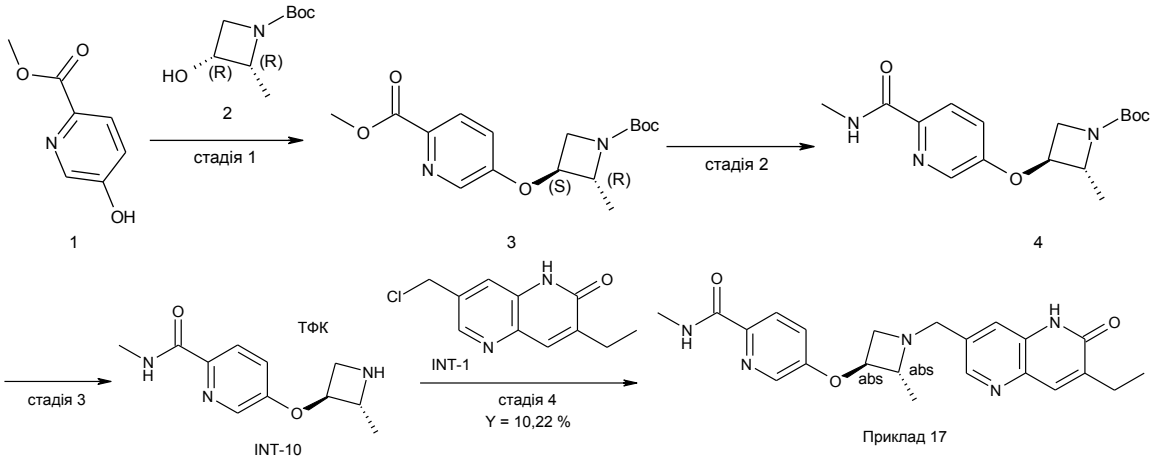
Стадія 4. Отримання 5-({1-[(7-циклопропіл-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл) метил] азетидин-3-іл}окси}окси)-N-метилпіридин-2-карбоксаміду.

Суміш 7-(хлорметил)-3-циклопропіл-1H-1,5-нафтиридин-2-ону (200 мг, 0,85 ммоль, 1,00 екв.), 5-(азетидин-3-ілокси)-N-метилпіридин-2-карбоксаміду, сіль HCl (249 мг, неочищена речовина), DIEA (550 мг, 4.26 ммоль, 5,00 екв.) та KI (28 мг, 0,17 ммоль, 0,20 екв.) в ACN (10 мл) перемішували протягом 2 годин при 80 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш розводили водою (100 мл). Отриману суміш екстрагували з використанням EtOAc (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали флеш-хроматографією. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали розтиранням з MeOH (5 мл) при 50 °C. Тверді речовини, що випали в осад, збирали фільтруванням і промивали MeOH (2 × 1 мл). Чисті фракції концентрували та ліофілізували з отриманням 5-({1-[(7-циклопропіл-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл) метил]азетидин-3іл}окси)-N-метилпіридин-2-карбоксаміду (35,9 мг, 10,24 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 406,25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,88 (с, 1H), 8,56 (к, 1H), 8,34 (д, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,40 (к, 2H), 5,01 (р, 1H), 3,79–3,75 (м, 4H), 3,17–3,14 (м, 2H), 2,78 (д, 3H), 2,16–2,10 (м, 1H), 0,98–0,95 (м, 2H), 0,88–0,77 (м, 2H).

Приклади, наведені далі, були отримані з використанням аналогічних процедур, як показано у прикладі 16:

a	ЯМР	РХМС (IEP) m/z
73	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,90 (с, 1H), 8,53 (д, 1H), 8,34 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,41 (к, 2H), 5,02–4,91 (м, 1H), 3,84–3,70 (м, 4H), 3,16 (дд, 2H), 2,86 (кд, 1H), 2,08 (с, 1H), 0,97–0,96 (м, 2H), 0,82–0,81 (м, 2H), 0,70–0,61 (м, 4H).	$[M+H]^+$ = 432,25

Приклад 17



Стадія 1. Отримання метил 5-{[(2R,3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилату.

До перемішуваної суміші трет-бутил-(2R,3R)-3-гідрокси-2-метилазетидин-1-карбоксилату (300 мг, 1,60 ммоль, 1,00 екв.) та метил 5-гідроксипіридин-2-карбоксилату (245 мг, 1,60 ммоль, 1.00 екв.) $iPPh_3$ (882 мг, 3,36 ммоль, 2,10 екв.) у ТГФ (15 мл) по краплях додавали DBAD (738 мг, 3,20 ммоль, 2,00 екв.) у ТГФ (5 мл) при 0 °C в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 3 год. за 60 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Отриману суміш розводили EtOAc (100 мл). Залишок промивали H_2O (2 × 30 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт метил-5-{[(2R,3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилат (1,5 г, неочищена речовина) використовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення. РХ-МС: (ES+H, m/z): [M+H]+ = 323,1.

Стадія 2. Отримання трет-бутил-(2R,3S)-2-метил-3-{[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-

іл]окси}азетидин-1-карбоксилату.

Розчин метил-5-{[(2R,3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилату (1,5 г, неочищена речовина) і CH_3NH_2 (7 мл, 25–30 % мас. у воді) в CH_3CN (7 мл) перемішували протягом ночі за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Отриману суміш розводили етилацетатом (100 мл). Залишок промивали NH_4Cl (водним) (2 × 30 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт трет-бутил-(2R,3S)-2-метил-3-{[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}азетидин-1-карбоксилат (1,5 г, неочищена речовина) використовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення. РХ-МС: (ES+H, m/z): [M+H]+ = 322,1.

Стадія 3. Отримання N-метил-5-{[(2R,3S)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду, сіль ТФК.

До перемішуваного розчину трет-бутил-(2R,3S)-2-метил-3-{[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}азетидин-1-карбоксилату (1,5 г, неочищена речовина) у ДХМ (10 мл) додавали по краплях ТФК (7 мл) при 0 °С в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали шляхом розтирання з етиловим ефіром / н-гексаном (3 × 10 мл). Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт N-метил-5-{[(2R,3S)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксамід, сіль ТФК (0,6 г, неочищена речовина) використовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення.

РХ-МС: (ES+H, m/z): [M+H]+ = 222,2.

Стадія 4. Отримання 5-{[(2R,3S)-1-[(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]-2-метилазетидин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду.

До перемішуваної суміші N-метил-5-{[(2R,3S)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду, сіль ТФК (300 мг, 1,36 ммоль, 1,00 екв.) та 7-(хлорметил)-3-етил-1H-1,5-нафтиридин-2-ону (332 мг, 1.49 ммоль, 1,10 екв.) у CH_3CN (10 мл) додавали по краплях KI (45 мг, 0,27 ммоль, 0,20 екв.) та DIEA (700 мг, 5,42 ммоль, 4,00 екв.) за кімнатної температури. Суміш перемішували протягом 2 год. за 80 °С в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до к. т. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі. Залишок очищали за допомогою зворотно-фазової хроматографії на системі CombiFlash. Чисту фракцію концентрували у вакуумі, потім ліофілізували з отриманням 5-{[(2R,3S)-1-[(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]-2-метилазетідин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду (56,8 мг, 10,22 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): [M+H]+ = 408,2. Оптичне обертання $[a]^{25}_D$ (c=0,5, MeOH): -4,8º; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,86 (с, 1H), 8,58–8,57 (к, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,43 (дд, 1H), 4,65–4,59 (м, 1H), 3,95–3,90 (м, 1H), 3,84–3,80 (м, 1H), 3,66–3,62 (м, 1H), 3,39–3,34 (м, 1H), 2,80–2,78 (м, 4H), 2,58–2,51 (м, 2H), 1,21–1,16 (м, 6H).

Приклади, наведені далі, були отримані з використанням аналогічних процедур, як показано у прикладі 17:

Пр.	ЯМР	РХМС (IEP) m/z
38	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,87 (с, 1H), 8,51–41 (м, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,17–8,10 (м, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,46–7,36 (м, 1H), 4,71–4,60 (м, 1H), 3,93 (д, 1H), 3,84 (т, 1H), 3,64 (д, 1H), 3,43–3,35 (м, 1H), 2,82–2,70 (м, 4H), 2,59–2,51 (м, 2H), 1,30–1,04 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –118,37.	$[M+H]^+$ = 426,05
39	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,86 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,43 (дд, 1H), 4,64–4,59 (м, 1H), 3,97–3,87 (м, 1H), 3,81 (т, 1H), 3,68–3,60 (м, 1H), 3,43–3,36 (м, 1H), 2,79 (т, 1H), 2,59–2,52 (м, 2H), 1,24–1,13 (м, 6H).	$[M+H]^+$ = 411,20
41	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,88 (с, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,48–7,38 (м, 2H), 4,74–4,62 (м, 1H), 3,92 (д, 1H), 3,81 (т, 1H), 3,63 (д, 1H), 3,38 (д, 1H), 2,83–2,74 (м, 4H), 2,18–2,10 (м, 1H), 1,20 (д, 3H), 1,12–0,92 (м, 2H), 0,87–0,79 (м, 2H).	$[M+H]^+$ = 420,2

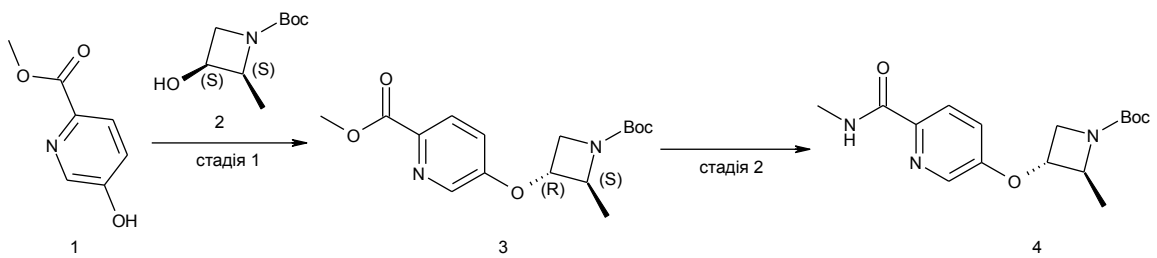
42	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,89 (с, 1H), 8,54–8,52 (д, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,21–8,20 (д, 1H), 7,96–7,93 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,45–7,41 (м, 2H), 4,64–4,58 (м, 1H), 3,93–3,89 (д, 1H), 3,82–3,78 (т, 1H), 3,65–3,60 (д, 1H), 3,38–3,33 (д, 1H), 2,90–2,84 (м, 1H), 2,80–2,75 (т, 1H), 2,17–2,11 (м, 1H), 1,23–1,18 (м, 3H), 1,00–0,94 (м, 2H), 0,85–0,80 (м, 2H), 0,68–0,64 (м, 4H).	$[M+H]^+$ = 446,20
45	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,86 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,76–7,72 (м, 1H), 7,62–7,54 (м, 1H), 7,45–7,42 (м, 1H), 4,61 (к, 1H), 3,83–3,78 (м, 1H), 3,41–3,37 (м, 1H), 2,79 (т, 1H), 2,58–2,52 (м, 2H), 1,23–1,16 (м, 6H).	$[M+H]^+$ = 413,25
46	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,05 (с, 1H), 8,58 (к, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,42 (дд, 1H), 5,80–5,76 (м, 1H), 4,62–4,52 (м, 1H), 3,84–3,79 (м, 1H), 3,78–3,72 (м, 1H), 3,58–3,47 (м, 1H), 3,35–3,31 (м, 1H), 2,83–2,76 (m 4H), 2,40–2,30 (м, 2H), 1,21 (д, 3H), 1,10 (т, 3H).	$[M+H]^+$ = 397,15
50	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,86 (с, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,43 (дд, 1H), 4,61 (к, 1H), 3,92 (д, 1H), 3,81 (т, 1H), 3,64 (д, 1H), 3,41–3,37 (м, 1H), 2,86 (д, 4H), 2,14 (с, 3H), 1,27 (д, 3H).	$[M+H]^+$ = 394,20
51	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,85 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,10 (т, 2H), 6,86–6,81 (м, 2H), 4,38 (к, 1H), 3,90 (д, 1H), 3,76 (т, 1H), 3,62 (д, 1H), 3,34–3,25 (м, 1H), 2,72 (т, 1H), 2,54 (д, 2H), 1,20–1,15 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –123,37.	$[M+H]^+$ = 368,20
52	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,89 (с, 1H), 8,51–8,33 (м, 2H), 8,16–8,10 (м, 1H), 7,84–7,81 (м, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,41 (дд, 1H), 4,65 (к, 1H), 3,97–3,79 (м, 2H), 3,67–3,60 (м, 1H), 3,41–3,35 (м, 1H), 2,80–2,73 (м, 4H), 2,15–2,12 (м, 3H), 1,19 (д, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –118,356.	$[M+H]^+$ = 412,15
53	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,87 (с, 1H), 8,53 (д, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,21 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,44 (дд, 1H), 4,61 (к, 1H), 3,92 (д, 1H), 3,81 (т, 1H), 3,64 (д, 1H), 3,37 (т, 1H), 2,90–2,76 (м, 2H), 2,14 (д, 3H), 1,20 (д, 3H), 0,72–0,59 (м, 4H).	$[M+H]^+$ = 420,2
59	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,30 (с, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,51–7,31 (м, 3H), 4,77–4,53 (м, 1H), 3,88–3,69 (м, 3H), 3,39 (д, 1H), 2,80 (м, 6H), 1,22 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –124,64.	$[M+H]^+$ = 426,15
62	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,86 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,83–7,82 (м, 2H), 7,58 (д, 1H), 7,56–7,50 (м, 1H), 7,11 (дд, 1H), 4,53–4,47 (м, 1H), 3,91 (д, 1H), 3,78 (т, 1H), 3,62 (д, 1H), 3,34 (д, 1H), 2,75 (т, 1H), 2,14 (с, 3H), 1,17 (д, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –77,81.	$[M+H]^+$ = 355,15
64	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,85 (с, 1H), 8,43–8,23 (м, 2H), 7,80–7,56 (м, 4H), 6,90 (д, 2H), 4,54–4,41 (д, 1H), 3,99–3,74 (м, 2H), 3,63 (д, 1H), 3,38–3,31 (м, 1H), 2,79–2,66 (м, 4H), 2,58–2,51 (м, 2H), 2,19–2,03 (м, 6H).	$[M+H]^+$ = 407,30
65	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,86 (с, 1H), 8,40 (д, 1H), 7,84–7,72 (м, 2H), 7,59 (д, 1H), 7,57–7,46 (м, 1H), 7,11 (дд, 1H), 4,65–4,55 (м, 1H), 3,98–3,88 (м, 1H), 3,79 (т, 1H), 3,66 (д, 1H), 3,39 (д, 1H), 2,80 (т, 1H), 2,61–2,52 (м, 2H), 1,28–1,17 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d_6) δ –121,31.	$[M+H]^+$ = 393,05
67	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,85 (с, 1H), 8,59 (т, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,44 (дд, 1H), 4,62 (к, 1H), 3,93 (д, 1H), 3,82 (т, 1H), 3,65 (д, 1H), 3,39 (к, 1H), 3,32–3,24 (м, 2H), 2,79 (т, 1H), 2,61–2,52 (м, 2H), 1,24–1,15 (м, 6H), 1,10 (т, 3H).	$[M-H]^+$ = 420,05.
68	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,85 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,83 (т, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,91 (д, 1H), 4,60 (с, 1H), 3,94–3,83 (м, 2H), 3,66–3,62 (м, 1H), 3,45–3,35 (м, 1H), 2,78–2,76 (м, 1H), 2,57–2,55 (м, 2H), 1,21–1,16(м, 6H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –105,92.	$[M+H]^+$ = 393,05

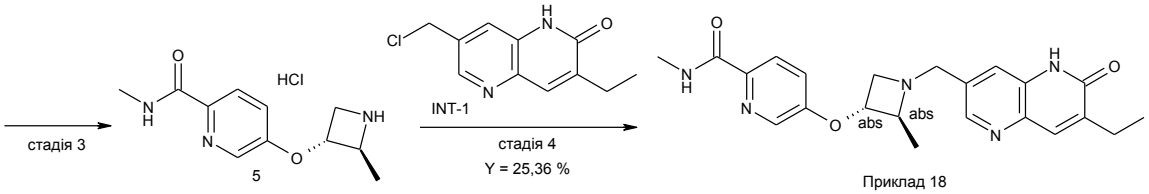
70	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,32 (с, 1H), 8,62–8,55 (м, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,44 (дд, 1H), 6,98 (т, 1H), 4,68–4,60 (м, 1H), 4,03–3,95 (м, 1H), 3,88–3,81 (м, 1H), 3,75–3,66 (м, 1H), 3,46–3,38 (м, 1H), 2,87–2,81 (м, 1H), 2,79 (д, 3H), 1,22 (д, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –119,33.	$[M+H]^+$ = 430,20
71	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,87 (с, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,21 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,43 (дд, 1H), 4,61 (к, 1H), 3,80 (т, 1H), 3,41–3,34 (м, 1H), 2,90–2,82 (м, 1H), 2,78 (т, 1H), 2,55 (к, 2H), 1,22–1,15 (м, 6H), 0,70–0,60 (м, 4H).	$[M+H]^+$ = 436,25
74	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,86 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,42 (дд, 1H), 4,60 (к, 1H), 3,91 (д, 1H), 3,81 (т, 1H), 3,64 (д, 1H), 3,48–3,40 (м, 1H), 2,78 (т, 1H), 2,13 (д, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,19 (д, 3H), 0,74 (к, 2H), 0,60 (к, 2H).	$[M+H]^+$ = 434,25
77	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,45 (с, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,43 (дд, 1H), 4,62 (к, 1H), 3,96 (д, 1H), 3,83 (т, 1H), 3,67 (д, 1H), 3,39 (т, 1H), 2,80 (дд, 4H), 1,21 (д, 3H).	$[M+H]^+$ = 414,10
79	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,84 (с, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,73 (д, 2H), 7,59 (с, 1H), 4,75 (к, 1H), 3,94 (д, 1H), 3,82 (т, 1H), 3,67 (д, 1H), 3,45 (р, 1H), 2,92–2,82 (м, 2H), 2,54 (дд, 2H), 1,25–1,14 (м, 6H), 0,68 (д, 4H).	$[M+H]^+$ = 459,10
80	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,87 (с, 1H), 9,12 (д, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,46 (дд, 1H), 4,63 (д, 1H), 4,35–4,25 (м, 1H), 3,92 (д, 1H), 3,82 (д, 1H), 3,64 (д, 1H), 3,38–3,36 (м, 1H), 2,95–2,85(м, 4H), 2,83–2,79(м, 1H), 2,68 (с, 3H), 1,21 (д, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d_6) δ –82,21, –97,78.	$[M+H]^+$ = 470,10
81	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,85 (с, 1H), 8,91 (д, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,61–7,56 (м, 1H), 7,44 (дд, 1H), 4,90–4,76 (м, 1H), 4,62 (к, 1H), 4,06–3,86 (м, 2H), 3,81 (т, 1H), 3,64 (д, 1H), 3,39–3,31 (м, 1H), 2,79 (т, 1H), 2,59–2,70 (м, 2H), 2,30–2,47 (м, 2H), 2,13 (д, 3H), 1,20 (д, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d_6) δ–167,17.	$[M+H]^+$ = 452,20
82	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,86 (с, 1H), 8,95 (д, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,42 (д, 1H), 5,44–5,22 (м, 1H), 4,62 (к, 2H), 3,94 (д, 1H), 3,82 (т, 1H), 3,64 (д, 1H), 3,37 (т, 1H), 2,79 (т, 1H), 2,55–2,51 (м, 2H), 2,48 (с, 2H), 2,14 (д, 3H), 1,20 (д, 3H).	$[M+H]^+$ = 452,20
84	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,83 (с, 1H), 8,53 (дд, J=5,0 Гц, 1H), 8,46 (дд, J=1,7 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=13,2, 2,4 Гц, 2H), 7,94 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,62 (к, J=5,9 Гц, 1H), 3,96 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,83 (т, J=6,5 Гц, 1H), 3,68 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,40 (к, J=6,0 Гц, 1H), 2,88–2,82 (м, 1H), 2,81 (т, J=6,8 Гц, 1H), 1,21 (д, J=6,1 Гц, 3H), 0,70–0,61 (м, 4H).	$[M+H]^+$ = 446,20
85	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,86 (с, 1H), 8,72 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,37 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,93 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,58 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=8,7, 2,9 Гц, 1H), 4,61 (к, 1H), 4,43 (р, 1H), 3,92 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,81 (т, J=6,4 Гц, 1H), 3,64 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,35–3,42 (м, 1H), 2,79 (т, J=6,7 Гц, 1H), 2,23–2,06 (м, 7H), 1,61–1,66 (м, 2H), 1,20 (д, J=6,1 Гц, 3H).	$[M+H]^+$ = 434,25
89	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,86 (с, 1H), 8,94 (т, J=3,6 Гц, 1H), 8,38 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,97 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,82 (т, J=1,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,7, 2,9 Гц, 1H), 4,64 (к, J=5,9 Гц, 1H), 3,92 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,81 (т, J=6,5 Гц, 1H), 3,64 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,48–3,34 (м, 2H), 2,79 (т, J=6,7 Гц, 1H), 2,13 (д, J=1,3 Гц, 3H), 1,96–1,84 (м, 2H), 1,20 (д, J=6,2 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –131,08, –131,64, –143,89, –144,45.	$[M+H]^+$ = 456,10

90	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,87 (с, 1H), 8,94 (т, J=3,7 Гц, 1H), 8,38 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,7, 2,9 Гц, 1H), 4,63 (к, J=5,9 Гц, 1H), 3,92 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,82 (т, J=6,4 Гц, 1H), 3,64 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,48–3,34 (м, 2H), 2,79 (т, J=6,7 Гц, 1H), 2,13 (д, J=1,3 Гц, 3H), 1,96–1,84 (м, 2H), 1,20 (д, J=6,2 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –131,09, –131,64, –143,88, –144,44.	$[M+H]^+$ = 456,20
91	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,44 (с, 1H), 8,56 (к, J=4,7 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,26 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,58 (д, J=6,0 Гц, 1H), 3,99 – 3,76 (м, 2H), 3,69 (д, J=13,4 Гц, 1H), 3,41 – 3,35(м, 1H), 2,79 (д, J=4,9 Гц, 4H), 2,41 (с, 3H), 1,20 (д, J=6,2 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d_6) δ –136,10.	$[M+H]^+$ = 412,20
92	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,32 (с, 1H), 8,71 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,51 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,93 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,44 (дд, J=8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,17–6,80 (м, 1H), 4,67–4,57 (м, 1H), 4,42 (к, J=8,4 Гц, 1H), 3,98 (д, J=13,9 Гц, 1H), 3,84 (т, J=6,5 Гц, 1H), 3,70 (д, J=13,9 Гц, 1H), 3,46–3,36 (м, 1H), 2,82 (т, J=6,7 Гц, 1H), 2,14–2,50 (м, 4H), 1,64–1,60 (м, 2H), 1,22 (д, J=6,2 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –119,33.	$[M+H]^+$ = 470,10
93	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,43 (с, 1H), 8,57 (к, J=4,8 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,26 (т, J=8,3 Гц, 1H), 4,58 (к, J=5,9 Гц, 1H), 3,90 (д, J=13,3 Гц, 1H), 3,82 (т, J=6,3 Гц, 1H), 3,69 (д, J=13,3 Гц, 1H), 3,37 (м, 1H), 2,86–2,75 (м, 6H), 1,27–1,14 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d_6) δ –136,10.	$[M+H]^+$ = 426,20
94	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,44 (с, 1H), 8,52 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,57–7,36 (м, 2H), 7,25 (т, J=9,0 Гц, 1H), 4,58 (к, J=5,9 Гц, 1H), 3,91 (д, J=13,3 Гц, 1H), 3,81 (т, J=6,4 Гц, 1H), 3,69 (д, J=13,3 Гц, 1H), 3,38–3,32 (м, 1H), 2,92–2,70 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,20 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,80–0,42 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –136,10.	$[M+H]^+$ = 438,15
95	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,43 (с, 1H), 8,52 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,93 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,22 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,57 (к, J=5,9 Гц, 1H), 3,89 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,80 (т, J=6,3 Гц, 1H), 3,69 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,38–3,33 (м, 1H), 2,94–2,74 (м, 4H), 1,36–1,05 (м, 6H), 0,69–0,61 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d_6) δ –136,09.	$[M+H]^+$ = 452,15
97	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,44 (с, 1H), 8,56 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,46–7,37 (м, 2H), 7,22 (дд, J=8,3, 7,1 Гц, 1H), 4,57 (к, J=6,1 Гц, 1H), 3,89 (д, J=13,3 Гц, 1H), 3,80 (т, J=6,4 Гц, 1H), 3,67 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,36–3,33 (м, 1H), 2,78–2,70 (м, 5H), 1,19 (д, J=6,1 Гц, 3H), 1,12–1,02 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –136,11.	$[M+H]^+$ = 438,20
98	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,43 (с, 1H), 8,46 (к, J=4,6 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,2, 2,6 Гц, 1H), 7,68–7,56 (м, 1H), 7,49 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,26 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,59 (к, J=5,9 Гц, 1H), 3,94–3,66 (м, 3H), 3,43–3,37 (м, 1H), 2,85–2,75 (м, 4H), 2,41 (с, 3H), 1,20 (д, J=6,2 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ –84,70, –136,08.	$[M+H]^+$ = 430,15
100	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,43 (с, 1H), 8,47 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,63–7,51 (м, 2H), 7,26 (т, J=8,3, 7,0 Гц, 1H), 4,60 (к, J=5,9 Гц, 1H), 3,93–3,67 (м, 3H), 3,40 (к, J=6,0 Гц, 1H), 2,85–2,75 (м, 6H), 1,24–1,19 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ –84,70, –136,09.	$[M+H]^+$ = 444,15
101	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,43 (с, 1H), 8,43 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,63–7,50 (м, 2H), 7,25 (т, J=8,3, 7,1 Гц, 1H), 4,60 (к, J=5,9 Гц, 1H), 3,88–3,79 (м, 2H), 3,70 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,39 (т, J=6,0 Гц, 1H), 2,89–2,73 (м, 4H), 1,23–1,18 (м, 6H), 0,66–0,64 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ –84,59, –136,08.	$[M+H]^+$ = 470,15

102	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,60 (с, 1H), 8,56 (к, J=4,7 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=10,7, 5,4 Гц, 1H), 4,59 (к, J=5,9 Гц, 1H), 3,95–3,80 (м, 2H), 3,67 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,40 (к, J=6,1 Гц, 1H), 2,85–2,75 (м, 4H), 2,43 (с, 3H), 1,22 (д, J=6,1 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –130,04, –139,93.	$[M+H]^+$ = 430,15
103	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,40 (уш. с, 1H), 8,43 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=10,2, 8,2 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,25 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,58 (к, J=6,0 Гц, 1H), 3,93–3,79 (м, 2H), 3,69 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,42–3,38 (м, 1H), 2,85–2,79 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 1,23–1,18 (м, 3H), 0,85–0,83 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ –84,59, –136,10,	$[M+H]^+$ = 456,20
104	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,84 (с, 1H), 8,44–8,38 (м, 2H), 7,86 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,63–7,59 (м, 2H), 4,63 (к, 1H), 3,93 (д, J=13,4 Гц, 1H), 3,81 (т, J=6,5 Гц, 1H), 3,65 (д, J=13,4 Гц, 1H), 3,42–3,38 (м, 1H), 2,93–2,77 (м, 2H), 2,60–2,53 (м, 2H), 1,27–1,13 (м, 6H), 0,75–0,57 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ –84,59.	$[M+H]^+$ = 452,20
105	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,46 (уш. с, 1H), 8,49–8,42 (м, 2H), 8,27 (с, 1H), 7,86 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=10,2, 8,2 Гц, 1H), 4,64 (к, J=5,9 Гц, 1H), 3,96 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,82 (т, J=6,5 Гц, 1H), 3,67 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,46–3,41 (м, 1H), 2,89–2,78 (м, 2H), 1,21 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,69–0,61 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ –84,595.	$[M+H]^+$ = 458,15
107	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,60 (с, 1H), 8,57 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=10,6, 5,4 Гц, 1H), 4,59 (к, J=5,9 Гц, 1H), 3,90 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,85 (т, J=6,4 Гц, 1H), 3,68 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,41–3,35 (м, 1H), 2,87–2,76 (м, 6H), 1,25–1,19 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d_6) δ –129,927, –129,975, –139,922, –139,970	$[M+H]^+$ = 444,10
108	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,97 (с, 1H), 8,57 (к, J=4,7 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=10,2, 4,8 Гц, 1H), 4,58 (к, J=5,9 Гц, 1H), 3,95–3,77 (м, 2H), 3,66 (дд, J=13,3, 1,7 Гц, 1H), 3,43–3,34 (м, 1H), 2,80–2,75 (м, 4H), 2,57–2,53 (м, 2H), 1,29 –1,11 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –127,13, –140,00.	$[M+H]^+$ = 443,2
109	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,72 (с, 1H), 8,56 (к, J=4,7 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,48–7,34 (м, 2H), 7,15 (дд, J=8,0, 6,4 Гц, 1H), 4,57 (к, J=5,9 Гц, 1H), 3,94–3,84 (м, 1H), 3,80 (т, J=6,4 Гц, 1H), 3,67 (дд, J=13,0, 1,6 Гц, 1H), 3,38–3,33 (м, 1H), 2,78–2,75 (м, 4H), 2,49–2,46 (м, 2H), 1,25–1,11 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –136,56.	$[M+H]^+$ = 425,10
111	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,43 (с, 1H), 8,47 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,58 (м, 2H), 7,26 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,66–4,53 (м, 1H), 3,81 (т, J=6,4 Гц, 1H), 3,39 (т, J=6,2 Гц, 1H), 2,91–2,70 (м, 6H), 1,22 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ –84,71, –136,14.	$[M+H]^+$ = 446,1
112	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,43 (с, 1H), 8,44 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,65–7,49 (м, 2H), 7,25 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,62–4,58 (м, 1H), 3,81 (т, J=6,4 Гц, 1H), 3,44–3,34 (м, 1H), 2,91–2,74 (м, 4H), 1,27–1,13 (м, 6H), 0,71–0,59(м, 4H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –84,59, –136,14.	$[M+H]^+$ = 472,2

Приклад 18





Стадія 1. Отримання метил-5-{[[(2S,3R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилазетидин-3-іл] окси} піридин-2-карбоксилату.

До перемішуваного розчину метил-5-гідроксипіридин-2-карбоксилату (0,35 г, 2,28 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил (2S,3S)-3-гідрокси-2-метилазетидин-1-карбоксилату (0,43 г, 2,28 ммоль, 1,00 екв.) і PPh_3 (1,20 г, 4,57 ммоль, 2,00 екв.) у толуолі (10 мл) додавали по краплях DBAD (1,05 г, 4,57 ммоль, 2,00 екв.) у толуолі (5 мл) при 0 °C в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за 80 °C. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Реакційну суміш виливали у воду (50 мл), екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску з отриманням метил-5-{[(2S,3R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилазетідин-3-іл] окси}піридин-2-карбоксилату (2,00 г, неочищена речовина). Неочищений продукт використовували безпосередньо на наступній стадії. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 323,1.

Стадія 2. Отримання трет-бутил-(2S,3R)-2-метил-3-{[6-(метилкарбамоїл) піридин-3-іл] окси} азетидин-1-карбоксилату.

Розчин метил-5-{[(2S,3R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилазетидин-3-іл] окси} піридин-2-карбоксилату (1,00 г, неочищена речовина) і метиламіну (2 мл, 25–30 % мас. у воді) в MeOH (2 мл) перемішували протягом 2 годин за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням трет-бутил-(2S,3R)-2-метил-3-{[6-(метилкарбамоїл)-піридин-3-іл]окси}азетидин-1-карбоксилату (1,00 г, неочищена речовина) у вигляді коричневої олії. Неочищений продукт використовували безпосередньо на наступній стадії. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 322,1.

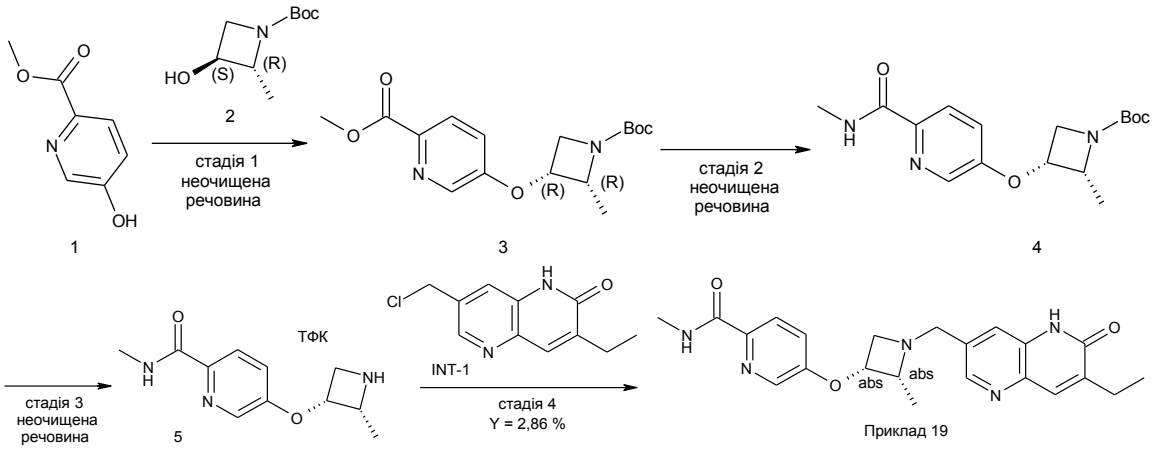
Стадія 3. Отримання N-метил-5-{[(2S,3R)-2-метилазетидин-3-іл] окси} піридин-2-карбоксаміду, сіль HCl.

Розчин трет-бутил-(2S,3R)-2-метил-3-{[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}азетидин-1-карбоксилату (1,00 г, неочищена речовина) в HCl (газ) в 1,4-діоксані (4 мл, 4М) перемішували протягом 2 годин за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Продукт осаджували додаванням EtOAc. Тверді речовини, що випали в осад, збирали фільтруванням і промивали поліетиленом (3 × 10 мл) з отриманням N-метил-5-{[(2S,3R)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду, сіль HCl (200 мг, 67,95 %, 3 стадії). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 222,2.

Стадія 4. Отримання 5-{[(2S,3R)-1-[(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]-2-метилазетидин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду.

До перемішуваного розчину N-метил-5-{[(2S,3R)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду, сіль HCl (200 мг, 0,90 ммоль, 1,10 екв.) та ДІЕА (531 мг, 4,11 ммоль, 5,00 екв.) у MeCN (10 мл) додавали KI (27 мг, 0,16 ммоль, 0,20 екв.) та 7-(хлорметил)-3-етил-1H-1,5-нафтиридин-2-он (157 мг, 0,82 ммоль, 1,00 екв.) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за 80 °C в атмосфері азоту. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, чисту фракцію концентрували, потім ліофілізували з отриманням 5-{[(2S,3R)-1-[(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл) метил]-2-метилазетидин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду (73,6 мг, 25,36 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 408,2. Оптичне обертання $[a]^{25}_D$ (c=0,5, MeOH): +8º; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,86 (с, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,23(д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,43 (дд, 1H), 4,62 (к, 1H), 3,92 (д, 1H), 3,82 (т, 1H), 3,65–3,62 (м, 1H), 3,38–3,35 (м, 1H), 2,80–2,75 (м, 4H), 2,55–2,52 (м, 2H), 1,27–1,08 (м, 6H).

Приклад 19



Стадія 1. Отримання метил-5-{[[(2R,3R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилату.

До перемішуваного розчину метил-5-гідроксипіридин-2-карбоксилату (245 мг, 1,60 ммоль, 1,00 екв.) та трет-бутил-(2R,3S)-3-гідрокси-2-метилазетидин-1-карбоксилату (300 мг, 1.60 ммоль, 1,00 екв.) і Ph_3P (840 мг, 3,20 ммоль, 2,00 екв.) у ТГФ (5 мл) додавали по краплях DBAD (738 мг, 3,20 ммоль, 2,00 екв.) у ТГФ (2 мл) при 0 °С в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 1 год. за 0 °С. Отриману суміш перемішували протягом ночі за 80 °С в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Реакційну суміш виливали у воду (50 мл), екстрагували EtOAc (50 мл × 3). Об'єднані органічні шари концентрували за зниженого тиску з отриманням метил-5-{[(2R,3R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилазетідин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилату (1,6 г, містить Ph_3PO) у вигляді сірої олії. Отриману суміш використовували безпосередньо на наступній стадії. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 323,2.

Стадія 2. Отримання трет-бутил-(2R,3R)-2-метил-3-{[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}азетидин-1-карбоксилату.

Розчин метил-5-{[(2R,3R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилату (1,60 г, 4,96 ммоль, 1,00 екв.) і метиламіну (4 мл, 25–30 % мас. у воді) в MeOH (4 мл) перемішували протягом ночі за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням трет-бутил-(2R,3R)-2-метил-3-{[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}азетидин-1-карбоксилату (1,53 г, містить Ph_3PO) у вигляді сірої олії. Неочищений продукт використовували безпосередньо на наступній стадії. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 322,2

Стадія 3. Отримання N-метил-5-{[(2R,3R)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду, сіль ТФК.

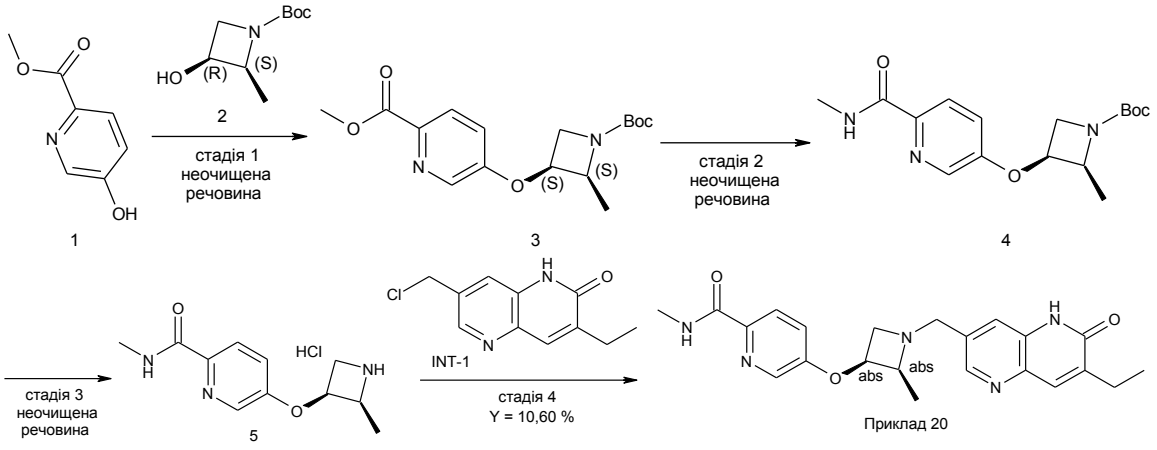
Розчин трет-бутил-(2R,3R)-2-метил-3-{[6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}азетидин-1-карбоксилату (1,53 г, містить Ph_3PO) і ТФК (3 мл) в ДХМ (3 мл) перемішували протягом 30 хв за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Тверді речовини, що випали в осад, збирали фільтруванням і промивали ефіром (3 × 10 мл) з отриманням N-метил-5-{[(2R,3R)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду, сіль ТФК (810 мг, містить Ph_3PO). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 222,1.

Стадія 4. Отримання 5-{[(2R,3R)-1-[(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]-2-метилазетидин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду.

До перемішуваного розчину N-метил-5-{[(2R,3R)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду (546 мг, 2,47 ммоль, 1,10 екв.) та 7-(хлорометил)-3-етил-1H-1,5-нафтиридин-2-ону (500 мг, 2.24 ммоль, 1,00 екв.) у MeCN (5 мл) додавали KI (74 мг, 0,45 ммоль, 0,20 екв.) та DIEA (1,45 г, 11,22 ммоль, 5,00 екв.) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 2 годин при 80 °С в атмосфері азоту. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням 5-{[(2R,3R)-1-[(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]-2-метилазетидин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду (26,2 мг, 2,86 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 408,20. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,80 (с, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,42 (дд, 1H), 5,05–4,95 (м, 1H), 3,88 (д, 1H), 3,76 (к, 1H), 3,66 (д, 1H), 3,37–3,35 (м, 2H).2,79 (д, 3H), 2,60–2,51

(м, 2H), 1,18 (т, 3H), 1,04 (д, 3H).

Приклад 20



Стадія 1. Отримання метил-5-(((2S,3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилазетидин-3-іл)окси)піколінату.

До перемішуваної суміші метил-5-гідроксипіридин-2-карбоксилату (400 мг, 2,61 ммоль, 1,00 екв.) та трет-бутил (2S,3R)-3-гідрокси-2-метилазетидин-1-карбоксилату (489 мг, 2,61 ммоль, 1,00 еквівалент) і PPh_3 (1,40 г, 5,22 ммоль, 2,00 еквівалент) у метилбензолі (10 мл) додавали по краплях DBAD (1,20 г, 5,22 ммоль, 2,00 еквівалент) при 0 °C в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом ночі за 80 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш розводили водою (50 мл). Отриману суміш екстрагували з використанням EtOAc (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (3 × 50 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували при зниженому тиску з отриманням неочищеного продукту (3,6 г, неочищена речовина). Неочищений продукт використовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 323,1.

Стадія 2. Отримання трет-бутил-(2S,3S)-2-метил-3-((6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл)окси)азетидин-1-карбоксилату.

До перемішуваного розчину метил-5-(((2S,3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилазетидин-3-іл)окси)піколінату (3,6 г, неочищена речовина) в MeOH (10 мл) додавали CH_3NH_2 (10 мл, 25–30 % мас. у воді) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом 1 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш розбавляли насиченим NH_4Cl (100 мл). Отриману суміш екстрагували ДХМ (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (3 × 100 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрування фільтрат концентрували при зниженому тиску з отриманням неочищеного продукту (3,5 г, неочищена речовина). Неочищений продукт використовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 322,2

Стадія 3. Отримання N-метил-5-(((2S,3S)-2-метилазетидин-3-іл)окси)піколінаміду, сіль HCl.

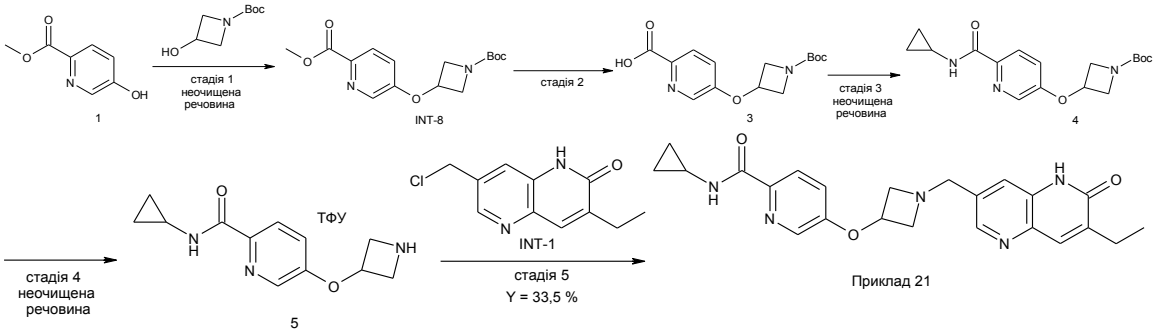
До перемішуваного розчину трет-бутил-(2S,3S)-2-метил-3-((6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл)окси)азетидин-1-карбоксилату (3,5 г, неочищена речовина) в ДХМ (10 мл) додавали по краплях HCl (газ) в 1,4-діоксані (10 мл, 4 М) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 1 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску і очищали тритурацією етилацетатом (20 мл) з отриманням неочищеного продукту (1,6 г, неочищена речовина). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 222,0

Стадія 4. Отримання 5-(((2S,3S)-1-((7-етил-6-оксо-5,6-дигідро-1,5-нафтиридин-3-іл)метил)-2-метилазетидин-3-іл)окси)-N-метилпіколінаміду.

До перемішуваної суміші N-метил-5-(((2S,3S)-2-метилазетидин-3-іл)окси)піколінаміду (298 мг, припустимий вихід 100 %, 1,35 ммоль, 2,00 екв.) та 7-(хлорометил)-3-етил-1H-1,5-нафтиридин-2-ону (150 мг, 0.67 ммоль, 1,00 екв.) у MeCN (10 мл) додавали KI (22 мг, 0,14 ммоль, 0,20 екв.) та DIEA (435 мг, 3,37 ммоль, 5,00 екв.) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за 80 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш розводили водою (50 мл). Отриману суміш екстрагували з використанням EtOAc (3 × 50

мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (3 × 50 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Чисті фракції концентрували та ліофілізували з отриманням 5-(((2S,3S)-1-((7-етил-6-оксо-5,6-дигідро-1,5-нафтиридин-3-іл)метил)-2-метилазетидин-3-іл)окси)-N-метилпіколінаміду (29,1 мг, 10,60 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 408,2. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,80 (с, 1Н), 8,57 (д, 1Н), 8,37 (д, 1Н), 8,26 (д, 1Н), 7,96 (д, 1Н), 7,74 (с, 1Н), 7,59 (с, 1Н), 7,44 (дд, 1Н), 5,08–5,03 (м, 1Н), 3,88 (д, 1Н), 3,80–3,74 (м, 1Н), 3,66 (д, 1Н), 3,34(с, 2Н), 2,79 (д, 3Н), 2,56 (д, 2Н), 1,18 (т, 3Н), 1,04 (д, 3Н).

Приклад 21



Стадія 1. Отримання метил-5-{[1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилату.

До перемішуваної суміші метил-5-гідроксипіридин-2-карбоксилату (5,00 г, 32,65 ммоль, 1,00 екв.), PPh_3 (17,13 г, 65,30 ммоль, 2,00 екв.) та трет-бутил-3-гідроксиазетідин-1-карбоксилату (5,66 г, 32,65 ммоль, 1,00 екв.) у толуолі (80 мл) додавали по краплях DBAD (15,04 г, 65,30 ммоль, 2,00 екв.) у толуолі (40 мл) при 0 °С в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за 60 °С в атмосфері азоту. Бажаний продукт можна виявляти за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш виливали у воду (400 мл), екстрагували EtOAc (3 × 200 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (2 × 100 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску, отримуючи метил-5-{[1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилат (45 г, неочищена речовина) у вигляді сірої олії. Неочищений продукт використовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 309,1

Стадія 2. Отримання 5-{[1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбонової кислоти.

Суміш метил-5-{[1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилату (9,00 г, 8,76 ммоль, 1,00 екв., передбачуваний вихід 30 %) і LiOH (0,84 г, 35,03 ммоль, 4,00 екв.) у ТГФ (40 мл) і H_2O (10 мл) перемішували протягом 3 годин за кімнатної температури в атмосфері азоту. Бажаний продукт можна виявляти за допомогою РХ-МС. Отриману суміш виливали у воду (200 мл), екстрагували EtOAc (1×200 мл). Водний шар підкислювали до pH 4~6 за допомогою HCl (водн.). Отриману суміш екстрагували з використанням EtOAc (3 × 200 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (1 × 100 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням 5-{[1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбонової кислоти (2,3 г, 89,25 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 295,1. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,92 (с, 1Н), 8,33 (дд, 1Н), 8,02 (дд, 1Н), 7,38 (дд, 1Н), 5,20–5,17 (м, 1Н), 4,41–4,28 (м, 2Н), 3,91–3,80 (м, 2Н), 1,39 (с, 9Н).

Стадія 3. Отримання трет-бутил-3-{[6-(циклопропілкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}азетидин-1-карбоксилату.

До перемішуваної суміші 5-{[1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбонової кислоти (500 мг, 1,70 ммоль, 1,00 екв.) та DIEA (1,10 г, 8,50 ммоль, 5,00 екв.) у ДХМ (15 мл) додавали аміноциклопропан (107 мг, 1,87 ммоль, 1,10 екв.) і Т3Р (4,32 г, 6,80 ммоль, 4,00 екв, 50 % мас. в ЕА) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом 3 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. Бажаний продукт можна виявляти за допомогою РХ-МС. Отриману суміш виливали у воду (150 мл) і екстрагували EtOAc (3 × 200 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (1×80 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Отриману суміш концентрували під зниженим тиском з отриманням трет-бутил-3-{[6-(циклопропілкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}азетидин-1-карбоксилату (780 мг, неочищена речовина). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 334,0. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (д, 1Н), 8,21

(д, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,40 (дд, 1H), 5,17–5,12 (м, 1H), 4,34 (дд, 2H), 3,84 (дд, 2H), 2,94–2,82 (м, 1H), 1,39 (с, 9H), 0,78–0,61 (м, 4H).

Стадія 4. Отримання 5-(азетидин-3-ілокси)-N-циклопропілпіридин-2-карбоксаміду, сіль ТФК.

Розчин трет-бутил-3-{[6-(циклопропілкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}азетидин-1-карбоксилату (700 мг, 2,10 ммоль, 1,00 екв.) і ТФК (7,20 г, 63,00 ммоль, 30,00 екв.) у ДХМ (20 мл) перемішували протягом 2 годин за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. В результаті було отримано 5-(азетидин-3-ілокси)-N-циклопропілпіридин-2-карбоксамід, сіль ТФК (1,2 г, неочищена речовина) у вигляді коричневої неочищеної олії. РХ-МС: (ES+H, m/z): [M+H]+ = 234,2

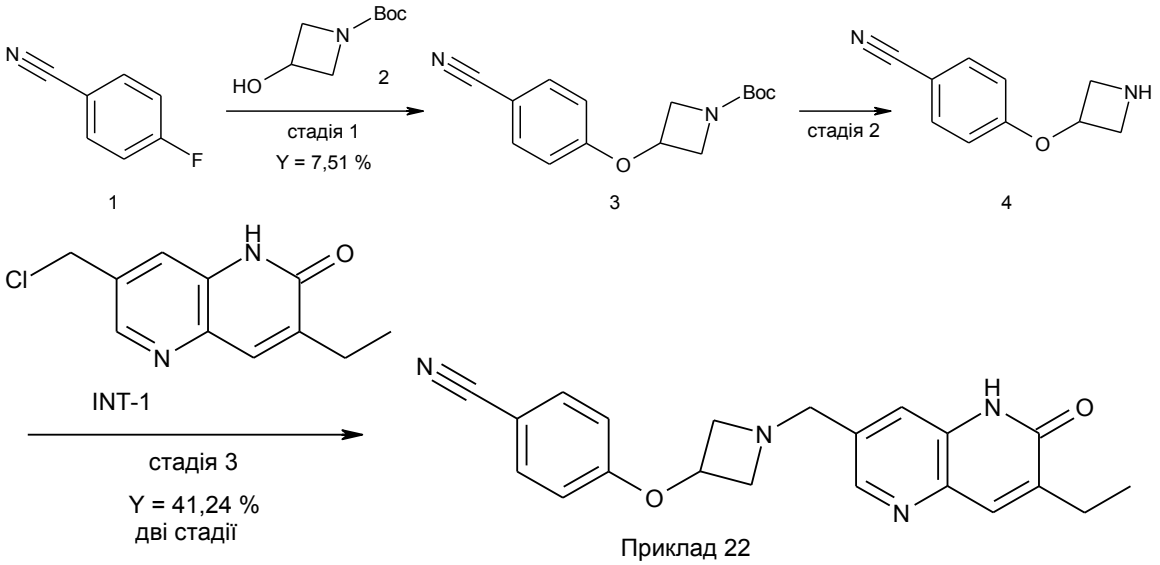
Стадія 5. Отримання N-циклопропіл-5-({1-[(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]азетидин-3-іл}окси)піридин-2-карбоксаміду.

До розчину 5-(азетидин-3-ілокси)-N-циклопропілпіридин-2-карбоксаміду, сіль ТФК (300 мг, неочищена речовина) та ДІЕА (871 мг, 6,74 ммоль, 10,00 екв.) у MeCN (2 мл) додавали 7-(хлорметил)-3-етил-1H-1,5-нафтиридин-2-он (150 мг, 0,67 ммоль, 1,00 екв.) та KI (22 мг, 0,14 ммоль, 0,20 екв.). Суміш перемішували протягом 2 год. за 50 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Після охолодження до кімнатної температури отриману суміш розбавляли водою (100 мл). Отриману суміш екстрагували з використанням EtOAc (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (1 × 100 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою зворотно-фазової хроматографії на системі CombiFlash, чисту фракцію концентрували, потім ліофілізували з отриманням N-циклопропіл-5-({1-[(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]азетидин-3-іл}окси)піридин-2-карбоксаміду (96,2 мг, 33,50 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 420,3. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,86 (с, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,57 (д, 1H).7,41 (дд, 1H), 5,02 (р, 1H), 3,83–3,75 (м, 4H), 3,24–3,12 (м, 2H), 2,87 (тд, 1H), 2,57–2,52 (м, 2H), 1,18 (т, 3H), 0,68–0,65 (м, 4H).

Приклади, наведені далі, були отримані з використанням аналогічних процедур, як показано у прикладі 21:

Пр.	ЯМР	РХМС (IEP) m/z
30	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,30 (с, 1H), 8,58–8,56 (м, 1H), 8,23(д, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,53(д, 1H), 7,41 (дд, 1H), 7,31 (д, 1H), 5,06–5,00 (м, 1H), 3,84–3,79 (м, 4H), 3,25–3,20 (м, 2H), 2,84–2,73 (м, 5H), 1,21 (т, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –124,65.	$[M+H]^+$ = 412,05
56	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,87 (с, 1H), 8,60 (т, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,41 (дд, 1H), 5,05–3,71 (м, 1H), 3,83–3,71 (м, 4H), 3,32–3,23 (м, 2H), 3,17 (дд, 2H), 2,13 (д, 3H), 1,10 (т, 3H).	$[M+H]^+$ = 394,15
57	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,87 (с, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,41 (дд, 1H), 5,04–4,97 (м, 1H), 3,78 (дд, 4H), 3,19 –3,14 (м, 2H), 2,88–2,85 (м, 1H), 2,13 (д, 3H), 0,74–0,56 (м, 4H).	$[M+H]^+$ = 406,15
58	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,86 (с, 1H), 8,60 (т, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,41 (дд, 1H), 5,03–5,00 (м, 1H), 3,83–3,70 (м, 4H), 3,30 (тд, 2H), 3,20–3,14 (м, 2H), 2,55 (тд, 2H), 1,18 (т, 3H), 1,10 (т, 3H).	$[M+H]^+$ = 408,20
117	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,44 (с, 1H), 8,52 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,25 (т, J=8,1 Гц, 1H), 5,00–4,96 (м, 1H), 3,84–3,73 (м, 4H), 3,24–3,12 (м, 2H), 2,90–2,80 (м, 3H), 1,22 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,70–0,65 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ–135,97	$[M+H]^+$ = 438,20
118	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,73 (с, 1H), 8,52 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,45–7,35 (м, 2H), 7,14 (дд, J=8,1, 6,4 Гц, 1H), 4,97 (р, J=5,5 Гц, 1H), 3,82–3,72 (м, 4H), 3,15 (дд, J=8,2, 5,2 Гц, 2H), 2,90–2,82 (м, 1H), 2,53–2,48 (м, 2H), 1,17 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,73–0,58 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –136,40.	$[M+H]^+$ = 437,15

Приклад 22



Приклад 22

Стадія 1. Отримання трет-бутил-3-(4-ціанофенокси)азетидин-1-карбоксилату.

До перемішуваного розчину бензонітрилу, 4-фтор-(1,00 г, 8,26 ммоль, 1,00 екв.) і трет-бутил-3-гідроксиазетидин-1-карбоксилату (2,15 г, 12,39 ммоль, 1,50 екв.) у ДМФА (20 мл) додавали K_2CO_3 (3,42 г, 24,77 ммоль, 3,00 екв.) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за 80 °С в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Реакційну суміш виливали у воду (80 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш екстрагували з використанням EtOAc (3 × 80 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (3 × 10 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, фільтрат концентрували при зниженому тиску, отримуючи трет-бутил-3-(4-ціанофенокси)азетидин-1-карбоксилат (170 мг, 7,51 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M\text{-}tBu+ACN]^+$ = 260,0. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,84–7,75 (м, 2Н), 7,05–6,98 (м, 2Н), 5,17–5,05 (м, 1Н), 4,49–4,24 (м, 2Н), 3,86–3,76 (м, 2Н), 1,39 (с, 9Н).

Стадія 2. Отримання 4-(азетидин-3-ілокси)бензонітрилу, сіль ТФК:

До перемішуваного розчину трет-бутил-3-(4-ціанофенокси)азетидин-1-карбоксилату (160 мг, 0,58 ммоль, 1,00 екв.) у ДХМ (3 мл) додавали ТФК (1 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 30 хв за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску, отримуючи 4-(азетидин-3-ілокси)бензонітрил, сіль ТФК (232 мг, неочищена речовина) у вигляді коричневої олії. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 175,0

Стадія 3. Отримання 4-({1-[(7-етил-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]азетидин-3-іл}окси)бензонітрилу.

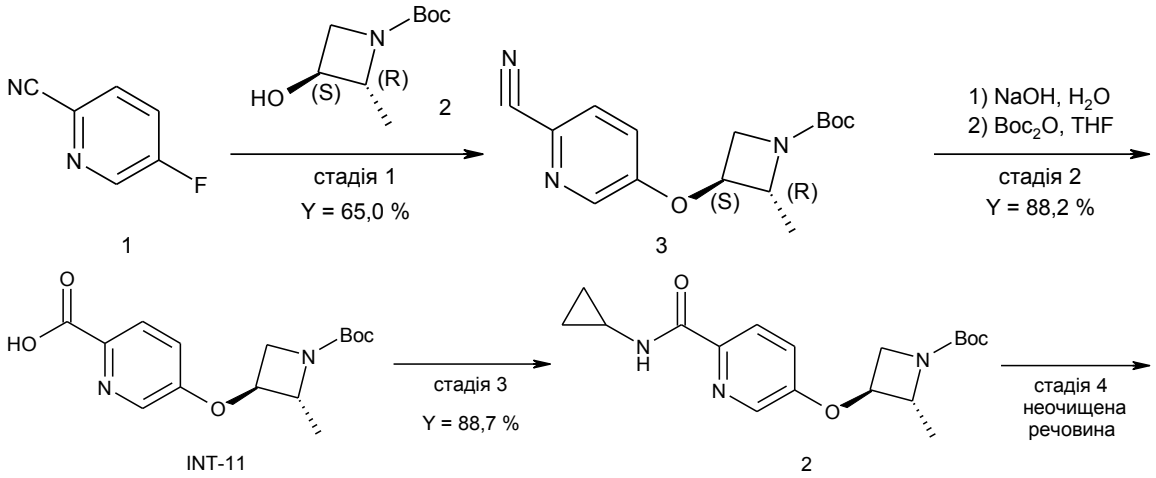
До перемішуваного розчину 4-(азетидин-3-ілокси)бензонітрилу (221 мг, 0,58 ммоль, 1,00 екв, 46 % мас.) та ДІЕА (377 мг, 2,92 ммоль, 5,00 екв.) у MeCN (5 мл) додавали 7-(хлорметил)-3-етил-1Н-1,5-нафтиридин-2-он (130 мг, 0,58 ммоль, 1,00 екв.) та KI (4 мг, 0,02 ммоль, 0,04 екв.) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 1 год. за 80 °С в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш виливали у воду (60 мл). Отриману суміш екстрагували з використанням EtOAc (3 × 80 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (3 × 10 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт (200 мг) очищали методом препаративної ВЕРХ, чисті фракції концентрували при зниженому тиску, потім ліофілізували з отриманням 4-({1-[(7-етил-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]азетидин-3-іл}окси)бензонітрилу (86,7 мг, 41,24 %, дві стадії). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 361,10. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,84 (с, 1Н), 8,36 (д, 1Н), 7,82–7,66 (м, 3Н), 7,56 (с, 1Н), 7,02 (д, 2Н), 5,01–4,90 (м, 1Н), 3,85–3,65 (м, 4Н), 3,21–3,04 (м, 2Н), 2,59–2,52 (м, 2Н), 1,18 (т, 3Н).

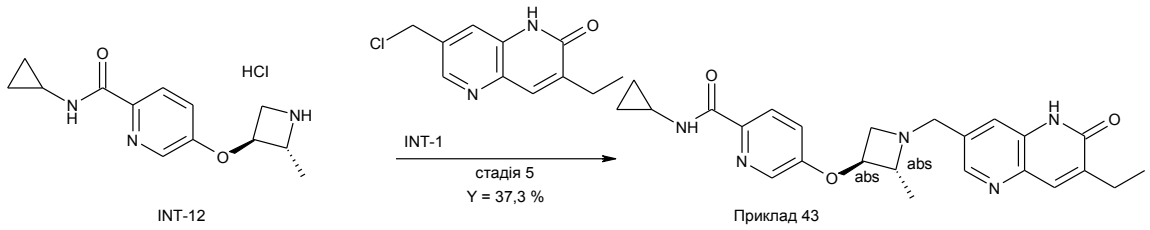
Приклади, наведені далі, були отримані з використанням аналогічних процедур, як показано

у прикладі 22:

Пр.	ЯМР	РХМС (IEP) m/z
23	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,88 (с, 1H), 8,36 (дд, 2H), 7,98 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,47 (дд, 1H), 7,39 (с, 1H), 5,15–4,96 (м, 1H), 3,81–3,71 (м, 4H), 3,21–3,10 (м, 2H), 2,20–2,05 (м, 1H), 1,01–0,90 (м, 2H), 0,85–0,76 (м, 2H).	$[M+H]^+$ = 374,3
24	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,84 (с, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,36 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,52–7,43 (м, 1H), 5,10–5,01 (м, 1H), 3,84–2,69 (м, 4H), 3,22–3,14 (м, 2H), 2,58–2,51 (м, 2H), 1,18 (т, 3H).	$[M+H]^+$ = 362,1
34	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ11,83 (с, 1H), 8,67 (д, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,18 (дд, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,04(д, 1H), 4,87 (к, 1H), 3,91 (д, 1H), 3,75 (т, 1H), 3,65 (д, 1H), 3,33–3,26 (м, 1H), 2,84 (т, 1H), 2,59–2,52 (м, 2H), 1,24–1,17 (м, 6H).	$[M+H]^+$ = 376,05
36	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,86 (с, 1H), 8,40 (дд, 2H), 7,98 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,51–7,48 (м, 1H), 4,69–4,63 (м, 1H), 3,95–3,90 (м, 1H), 3,82 (т, 1H), 3,64 (д, 1H), 3,43–3,34 (м, 1H), 2,78 (т, 1H), 2,58–2,50 (м, 2H), 1,23–1,16 (м, 6H).	$[M+H]^+$ = 376,1
37	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,87 (с, 1H), 8,40–8,39 (м, 2H), 8,04 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,51–7,47 (м, 1H), 4,66–4,56 (м, 1H), 3,94–3,90 (м, 1H), 3,82 (т, 1H), 3,63 (д, 1H), 3,51–3,49 (м, 1H), 2,78 (т, 1H), 2,12 (с, 3H), 1,20 (д, 3H).	$[M+H]^+$ = 362,00
47	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,86 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,84 –7,72 (м, 3H), 7,58 (д, 1H), 7,06–7,00 (м, 2H), 4,55 (к, 1H), 3,91 (д, 1H), 3,84–3,75 (м, 1H), 3,63 (д, 1H), 3,36–3,32 (м, 1H), 2,75 (т, 1H), 2,13 (д, 3H), 1,19 (д, 3H).	$[M+H]^+$ = 361,20
48	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,85 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,80–7,70 (м, 3H), 7,61–7,55 (м, 1H), 7,03 (д, 2H), 4,55 (к, 1H), 3,91 (д, 1H), 3,80 (т, 1H), 3,63 (д, 1H), 3,39–3,34 (м, 1H), 2,75 (т, 1H), 2,59–2,52 (м, 2H), 1,33–1,03 (м, 6H).	$[M+H]^+$ = 375,20
69	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d6) δ 11,85 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,18 (т, 1H), 4,64 (д, 1H), 3,92 (д, 1H), 3,82–3,78 (м, 1H), 3,65 (д, 1H), 3,43–3,32 (м, 1H), 2,83–2,80 (м, 1H), 2,59–2,54 (м, 2H), 1,22–1,20 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –132,07.	$[M+H]^+$ = 393,05
72	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d) δ 11,87 (с, 1H), 8,43 (с, 2H), 8,10 (д, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,25 (д, 1H), 4,76 (с, 1H), 3,94 (д, 2H), 3,83 (с, 1H), 3,67 (с, 1H), 2,83 (с, 1H), 2,58–2,51 (м, 2H), 1,21–1,16 (м, 6H).	$[M+H]^+$ = 400,20
78	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,44 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,49 (м, 1H), 4,67 (к, 1H), 3,95 (д, 1H), 3,83 (т, 1H), 3,67 (д, 1H), 3,40 (к, 1H), 2,80 (т, 1H), 1,20 (д, 3H).	$[M-H]^+$ = 380,10.

Приклад 43.





INT-12 Приклад 43

Стадія 1. Отримання трет-бутил-(2R,3S)-3-((6-ціанопіридин-3-іл)окси)-2-метилазетидин-1-карбоксилату.

До перемішуваної суміші NaH (1,49 г, 37,37 ммоль, 1,20 екв., 60 % в олії) у ТГФ (30 мл) додавали по краплях трет-бутил-(2R,3S)-3-гідрокси-2-метилазетидин-1-карбоксилат (6,99 г, 37,35 ммоль, 1,20 екв.) у ТГФ (30 мл) при 0 °C в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 1 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. До вищезазначеної суміші додавали по краплях 5-фторпіридин-2-карбонітрил (3,8 г, 31,12 ммоль, 1,00 екв.) у ТГФ (30 мл) протягом 15 хвилин при 0 °C. Отриману суміш перемішували протягом додаткової 1 год. за кімнатної температури. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Реакцію гасили шляхом додавання води (10 мл) за 0 °C. Отриману суміш розводили водою (50 мл). Отриману суміш екстрагували з використанням CH_2Cl_2 (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, отримуючи трет-бутил-(2R,3S)-3-((6-ціанопіридин-3-іл)окси)-2-метилазетидин-1-карбоксилат (6,24 г, 65,0 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H-tBu]^+$ = 234,1.

Стадія 2. Отримання 5-(((2R,3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилазетидин-3-іл)окси)піколінової кислоти.

До перемішуваної суміші трет-бутил-(2R,3S)-3-[(6-ціанопіридин-3-іл)окси]-2-метилазетидин-1-карбоксилату (6,6 г, 22,81 ммоль, 1,00 екв.) у воді (40 мл) додавали порціями NaOH (20 мл, 2N у воді) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за 100 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. До вищевказаної суміші порціями додавали ТГФ (40 мл) і Boc2O (9,96 г, 45,62 ммоль, 2,00 екв.) протягом 10 хвилин при 0 °C. Отриману суміш перемішували протягом додаткової 6 год. за кімнатної температури. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш підкислювали до pH 3–4 лимонною кислотою. Отриману суміш екстрагували з використанням CH_2Cl_2 (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням 5-(((2R,3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилазетідин-3-іл)окси)піколінової кислоти (6,2 г, 88,2 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 309,2. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,33 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,38 (дд, 1H), 4,82–4,65 (м, 1H), 4,30–4,21 (м, 2H), 3,72–3,56 (м, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,37 (с, 9H).

Стадія 3. Отримання трет-бутил-(2R,3S)-3-{[6-(циклопропілкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}-2-метилазетидин-1-карбоксилату.

До перемішуваного розчину 5-{[(2R,3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбонової кислоти (600 мг, 1,95 ммоль, 1,00 екв.) та HATU (1.11 г, 2,92 ммоль, 1,50 екв.) і DIEA (503 мг, 3,89 ммоль, 2,00 екв.) у ДХМ (5 мл) додавали аміноциклопропан (133 мг, 2,33 ммоль, 1,20 екв.) при 0 °C. Отриману суміш перемішували протягом 1,5 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш розбавляли CH_2Cl_2 (100 мл). Отриману суміш промивали водою (3 × 20 мл). Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням трет-бутил-(2R,3S)-3-{[6-(циклопропілкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}-2-метилазетідин-1-карбоксилату (600 мг, 88,7 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): [M+H]+ = 348,1

Стадія 4. Отримання N-циклопропіл-5-{[(2R,3S)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду, сіль HCl.

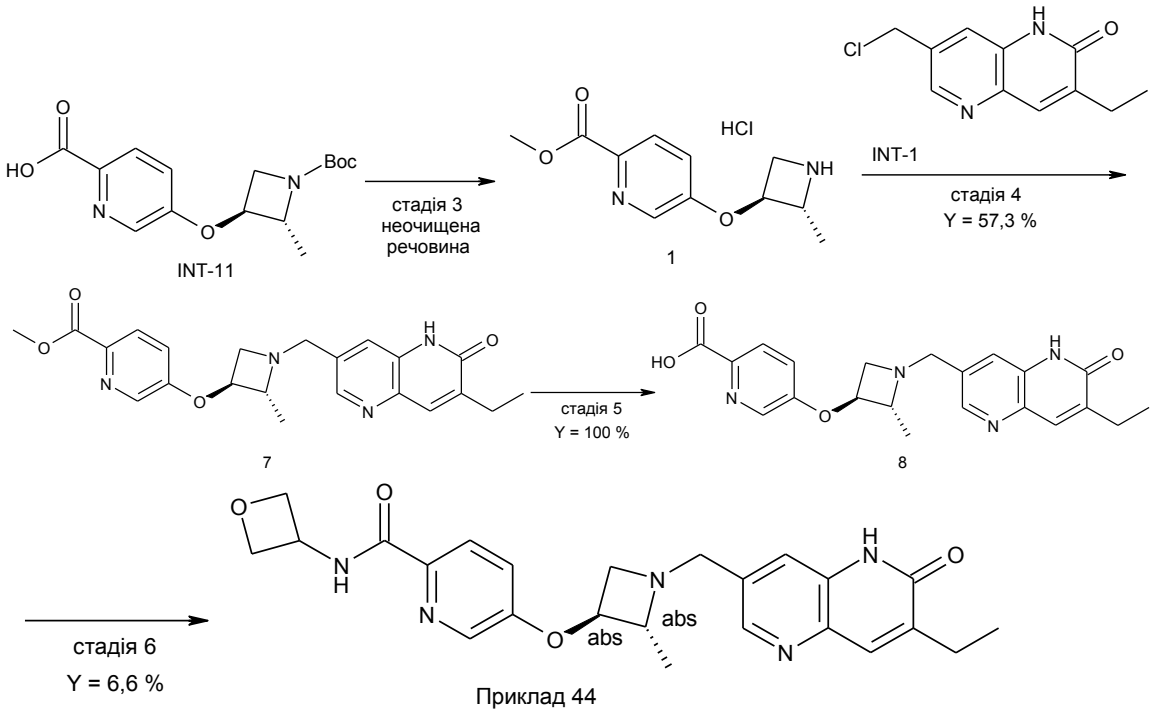
До перемішуваного розчину трет-бутил-(2R,3S)-3-{[6-(циклопропілкарбамоїл)піридин-3-іл]окси}-2-метилазетидин-1-карбоксилату (500 мг, 1,44 ммоль, 1,00 екв.) в ДХМ (3 мл) додавали по краплях HCl (газ) в 1,4-діоксані (5 мл, 4 моль/л) при 0 °C в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 1 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали шляхом розтирання з Et_2O (2 × 10 мл). Отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням N-циклопропіл-5-{[(2R,3S)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-

карбоксаміду, сіль HCl (400 мг, неочищена речовина). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 248,2.

Стадія 5. Отримання N-циклопропіл-5-{[(2R,3S)-1-[(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду.

До перемішуваної суміші N-циклопропіл-5-{[(2R,3S)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду, сіль HCl (200 мг, неочищена речовина) та 7-(хлорметил)-3-етил-1H-1,5-нафтиридин-2-ону (150 мг, 0.67 ммоль, 1,00 екв.) у CH_3CN (8 мл) додавали по краплях KI (56 мг, 0,34 ммоль, 0,5 екв.) та ДІЕА (697 мг, 5,39 ммоль, 8 екв.) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за 60 °С в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі. Після цього залишок очищали за допомогою зворотно-фазової хроматографії на системі CombiFlash. Чисту фракцію концентрували у вакуумі з отриманням N-циклопропіл-5-{[(2R,3S)-1-[(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду (109,3 мг, 37,3 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): [M-H]+ = 434.25, оптичне обертання $[a]^{25}_D$ (c=0,25, ДХМ/MeOH=10/1): -12°; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,86 (с, 1H), 8,54–8,52 (д, 1H), 8,39–8,38 (д, 1H), 8,22–8,21 (д, 1H), 7,96–7,93 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,59–7,58 (д, 1H), 7,45–7,42 (дд, 1H), 4,64–4,58 (к, 1H), 3,94–3,90 (д, 1H), 3,83–3,79 (т, 1H), 3,66–3,62 (д, 1H), 3,39–3,34 (к, 1H), 2,91–2,76 (м, 2H), 2,58–2,50 (м, 2H), 1,21–1,16 (м, 6H), 0,71–0,60 (м, 4H).

Приклад 44



Приклад 44

Стадія 1. Отримання метил-5-(((2R,3S)-2-метилазетидин-3-іл)окси)піколінату, сіль HCl.

До перемішуваної суміші трет-бутил-3-{[6-(дигідроксиметил)піперидин-3-іл]окси}-2-метилазетидин-1-карбоксилату (600 мг, 1,90 ммоль, 1,00 екв.) в MeOH (10 мл) додавали по краплях $SOCl_2$ (1,13 г, 9,48 ммоль, 5,00 екв.) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за 80 °С в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш концентрували під вакуумом і неочищений продукт використовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 223,2.

Стадія 2. Отримання метил-5-(((2R,3S)-1-((7-етил-6-оксо-5,6-дигідро-1,5-нафтиридин-3-іл)метил)-2-метилазетидин-3-іл)окси)піколінату.

До перемішуваної суміші метил-5-{[(2R,3S)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилату (380 мг, 1,71 ммоль, 1,00 екв.), KI (28 мг, 0,17 ммоль, 0,10 екв.) та 7-(хлорметил)-3-етил-1H-1,5-нафтиридин-2-ону (456 мг, 2,05 ммоль, 1,20 екв.) у CH_3CN (5 мл) додавали ДІЕА (884 мг, 6,84 ммоль, 4,00 екв.) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за 80 °С в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману

суміш розводили водою (40 мл). Отриману суміш екстрагували з використанням CH_2Cl_2 (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, отримуючи метил-5-{[(2R,3S)-1-[(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилат (400 мг, 57,3 %) у вигляді коричневого масла. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 409,2

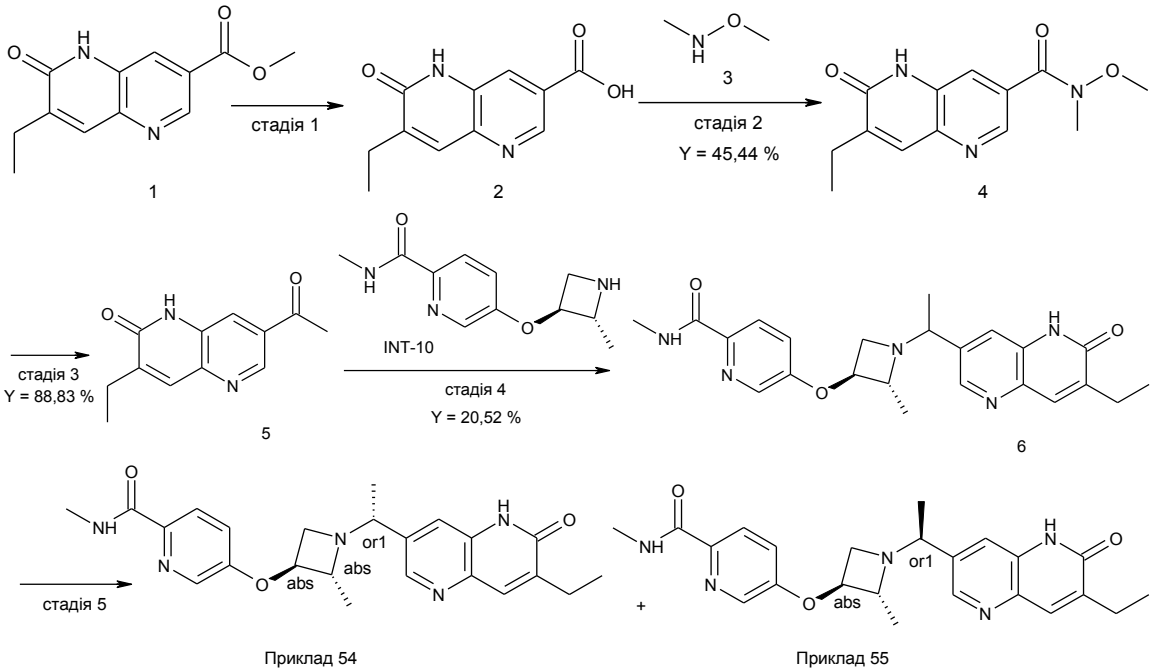
Стадія 3. Отримання 5-(((2R,3S)-1-((7-етил-6-оксо-5,6-дигідро-1,5-нафтиридин-3-іл)метил)-2-метилазетидин-3-іл)окси)піколінової кислоти.

До перемішуваного розчину метил-5-{[(2R,3S)-1-[(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилату (300 мг, 0,73 ммоль, 1,00 екв.) в MeOH (3 мл) додавали порціями NaOH (вод., 3 мл, 2N в H_2O) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 1 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (2 × 30 мл). Суміш підкислювали до pH 6–7 за допомогою HCl (водн.). Водний шар концентрували під вакуумом. Залишок очищали розтиранням з MeOH (40 мл). Отриману суміш фільтрували, осад на фільтрі промивали MeOH (1 × 20 мл). Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт використовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 395,2.

Стадія 4. Отримання 5-(((2R,3S)-1-((7-етил-6-оксо-5,6-дигідро-1,5-нафтиридин-3-іл)метил)-2-метилазетидин-3-іл)окси)-N-(оксетан-3-іл)піколінаміду.

До перемішуваної суміші 5-{[(2R,3S)-1-[(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбонової кислоти (200 мг, 0,51 ммоль, 1,00 екв.), DIEA (262 мг, 2.03 ммоль, 4,00 екв.) та оксетан-3-аміну (45 мг, 0,61 ммоль, 1,20 екв.) у ДМФА (5 мл) порціями додавали HATU (289 мг, 0,76 ммоль, 1,50 екв.) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш розводили водою (30 мл). Отриману суміш екстрагували з використанням CH_2Cl_2 (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (1×30 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт (130 мг) очищали методом препаративної ВЕРХ з отриманням 5-(((2R,3S)-1-((7-етил-6-оксо-5,6-дигідро-1,5-нафтиридин-3-іл)метил)-2-метилазетидин-3-іл)окси)-N-(оксетан-3-іл)піколінаміду (15,6 мг, 6,6 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 450,2. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,86 (с, 1H), 9,29 (д, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,45 (дд, 1H), 5,01 (к, 1H), 4,75–4,61 (м, 5H), 3,93 (д, 1H), 3,82 (т, 1H), 3,65 (д, 1H), 2,80 (т, 1H), 2,57 (д, 2H), 1,24–1,14 (м, 6H).

Приклад 54 і 55



Приклад 54 Приклад 55

Стадія 1. Отримання 7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбонової кислоти.

До розчину метил-7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилату (1,15 г, 4,95 ммоль, 1,00

екв.) у MeOH (15 мл) і H_2O (3 мл) порціями додавали NaOH (0,59 г, 14,86 ммоль, 3,00 екв.) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом 1 год. за кімнатної температури. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш розводили водою (10 мл). Залишок підкислювали до pH 4 за допомогою 6N HCl (водного розчину). Отриману суміш фільтрували, тверду речовину концентрували при зниженому тиску з отриманням 7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбонової кислоти (800,0 мг, неочищена речовина). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 218,9. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,43 (с, 1H), 12,08 (с, 1H), 8,89 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 2,62–2,54 (м, 2H), 1,20 (т, 3H).

Стадія 2. Отримання 7-етил-N-метокси-N-метил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксаміду.

До розчину 7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбонової кислоти (800 мг, неочищена речовина) та N,O-диметилгідроксиламіну (336 мг, 5,50 ммоль, 1,50 екв.) у ДМФА (8 мл) порціями додавали EDCI (2,10 г, 11,00 ммоль, 3,00 екв.) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш розводили водою (20 мл). Отриману суміш екстрагували з використанням EtOAc (3 × 25 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (3 × 50 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням 7-етил-N-метокси-N-метил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксаміду (540 мг, 45,44 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 262,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,02 (с, 1H), 8,64 (д, 1H), 7,89 (дд, 1H), 7,80 (с, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,31(с, 3H), 2,57 (к, 2H), 1,20 (т, 3H).

Стадія 3. Отримання 7-ацетил-3-етил-1H-1,5-нафтиридин-2-ону.

До розчину 7-етил-N-метокси-N-метил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксаміду (540 мг, 2,07 ммоль, 1,00 екв.) у ТГФ (5 мл) по краплях додавали CH_3MgBr (1,4 мл, 4,13 ммоль, 2,00 екв., 3 М у ТГФ) при 0 °C в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 1,5 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Реакцію гасили водою при 0 °C. Отриману суміш розводили водою (15 мл). Отриману суміш екстрагували з використанням EtOAc (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (2 × 60 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, отримуючи 7-ацетил-3-етил-1H-1,5-нафтиридин-2-он (397 мг, 88,83 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 217,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,06 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,84 (д, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,58 (к, 2H), 1,20 (т, 3H).

Стадія 4. Отримання 5-{[(2R,3S)-1-[1-(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)етил]-2-метилазетидин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду:

Суміш 7-ацетил-3-етил-1H-1,5-нафтиридин-2-ону (400 мг, 1,85 ммоль, 1,00 екв.) та N-метил-5-{[(2R,3S)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду (614 мг, 2,78 ммоль, 1,50 екв.) у ДХМ (5 мл) перемішували протягом 15 хв за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. До вищевказаної суміші додавали тетракис(пропан-2-ілокси)титан (1,58 г, 5,55 ммоль, 3,00 екв.). Отриману суміш перемішували протягом 4 год. за 80 °C в атмосфері азоту. Залишок розчиняли в EtOH (10 мл). До вищевказаної суміші додавали $NaBH_3CN$ (233 мг, 3,70 ммоль, 2,00 екв.). Отриману суміш перемішували протягом 4 год. за 80 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Реакцію гасили шляхом додавання води (20 мл) за кімнатної температури. Отриману суміш фільтрували, осад на фільтрі промивали сумішшю CH_2Cl_2/MeOH=1: 1 (3 × 40 мл). Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт (350 мг) очищали методом препаративної ВЕРХ з отриманням 5-{[(2R,3S)-1-[1-(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)етил]-2-метилазетідин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду (160 мг, 20,52 %).

Стадія 5. Отримання 5-{[(2R,3S)-1-[(1R*)-1-(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)етил]-2-метилазетидин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду і 5-{[(2R,3S)-1-[(1R*)-1-(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)етил]-2-метилазетидин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду.

Рацемат 5-{[(2R,3S)-1-[1-(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)етил]-2-метилазетидин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксамід (160 мг) розділяли препаративною хіральною ВЕРХ, отримуючи 5-{[(2R,3S)-1-[(1R*)-1-(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)етил]-2-метилазетидин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксамід (66,6 мг, ее = 100 %) та 5-{[(2R,3S)-1-[(1R*)-1-(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)етил]-2-метилазетидин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксамід (48,6 мг, ее=100 %).

Приклад 54. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 422,15. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,81 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,21 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,41–7,35 (м,

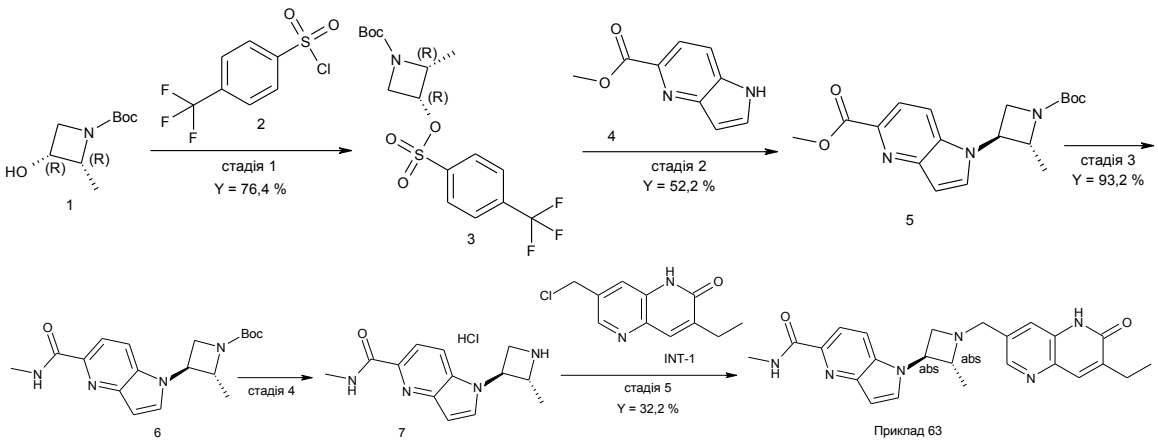
1H), 4,55 (д, 1H), 3,72–3,40 (м, 4H), 2,77 (д, 3H), 2,56 (м, 2H), 1,43 (д, 3H), 1,28 (д, 3H), 1,17 (т, 3H).

Приклад 55. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 422,15. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,89 (с, 1H), 8,58 (к, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,45 (дд, 1H), 4,55 (к, 1H), 4,02 (т, 1H), 3,60–3,49 (м, 1H), 3,25 (т, 1H), 2,92–2,73 (м, 4H), 2,60–2,52 (м, 2H), 1,19 (к, 6H), 0,70 (д, 3H).

Приклади, наведені далі, були отримані з використанням аналогічних процедур, як показано у прикладах 54 і 55:

Пр.	ЯМР	РХМС (IEP) m/z
60	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,89 (с, 1H), 8,42 (дд, 2H), 8,00 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,51 (дд, 1H), 4,60 (к, 1H), 4,02 (т, 1H), 3,60–3,49 (м, 1H), 3,27 (т, 1H), 2,85 (т, 1H), 2,13 (д, 3H), 1,22(д, 3H), 0,69 (д, 3H).	$[M+H]^+$ = 376,15
61	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,82 (с, 1H), 8,40–8,34 (м, 2H), 7,94 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,44 (дд, 1H), 4,59 (к, 1H), 3,65 (к, 1H), 3,57 (т, 1H), 3,48 (р, 1H), 2,57 (дд, 1H), 2,13 (д, 3H), 1,42 (д, 3H), 1,27 (д, 3H).	$[M+H]^+$ = 376,2

Приклад 63



Стадія 1. Отримання трет-бутил-(2R,3R)-2-метил-3-{[4-(трифторметил)бензенсульфоніл]окси}азетидин-1-карбоксилату.

До перемішуваного розчину трет-бутил-(2R,3R)-3-гідрокси-2-метилазетидин-1-карбоксилату (1,00 г, 5,34 ммоль, 1,00 екв.) та Et_3N (1,62 г, 16,02 ммоль, 3,00 екв.) і ДМАР (0.03 г, 0,26 ммоль, 0,05 екв.) у ДХМ (20 мл) додавали 4-(трифторметил)бензенсульфонілхлорид (1,44 г, 5,87 ммоль, 1,10 екв.) у ДХМ (10 мл) при 0 °С в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за 0 °С в атмосфері азоту. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ (PE/EA=2/1, $KMnO_4$). Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням трет-бутил-(2R,3R)-2-метил-3-{[4-(трифторметил)бензолсульфоніл]окси}азетидин-1-карбоксилату (1,7 г, 76,4 %). ^{1}Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,08–8,04 (м, 2H), 7,88–7,85 (м, 2H), 5,13–5,12 (м, 1H), 4,52–4,50 (м, 1H), 4,13 (дд, 1H), 3,86 (дд, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,36 (д, 3H).

Стадія 2. Отримання трет-бутил-(2R,3S)-3-[5-(метоксикарбоніл)піроло[3,2-b]піридин-1-іл]-2-метилазетидин-1-карбоксилату.

До перемішуваного розчину трет-бутил-(2R,3R)-2-метил-3-{[4-(трифторметил)бензенсульфоніл]окси}азетидин-1-карбоксилату (1,00 г, 2,52 ммоль, 1,00 екв.) та метил 1H-піроло[3,2-b]піридин-5-карбоксилату (445 мг, 2,52 ммоль, 1,00 екв.) у ДМФА (20 мл) додавали Cs_2CO_3 (1,65 г, 5,05 ммоль, 2,00 екв.) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за 110 °С в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш розводили EtOAc (200 мл). Отриману суміш промивали H_2O (3 × 100 мл). Органічні шари промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням трет-бутил-(2R,3S)-3-[5-(метоксикарбоніл)піроло[3,2-b]піридин-1-іл]-2-метилазетідин-1-карбоксилату (460 мг, 52,2 %).

РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 346,1

^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,24 (д, 1Н), 8,07 (д, 1Н), 7,92 (д, 1Н), 6,83 (д, 1Н), 5,08–5,06 (м, 1Н), 4,53–4,50 (м, 1Н), 4,27–4,25 (м, 1Н), 4,21–4,10 (м, 1Н), 3,89 (с, 3Н), 1,47 (д, 3Н), 1,43 (с, 9Н).

Стадія 3. Отримання трет-бутил-(2R,3S)-2-метил-3-[5-(метилкарбамоїл)піроло[3,2-b]піридин-1-іл]азетидин-1-карбоксилату.

До перемішуваного розчину трет-бутил-(2R,3S)-3-[5-(метоксикарбоніл)піроло[3,2-b]піридин-1-іл]-2-метилазетидин-1-карбоксилату (460 мг, 1,39 ммоль, 1,00 екв.) та ACN (3 мл) додавали по краплях CH_3NH_2 у воді (3 мл, 30 % мас.) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 6 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш розбавляли нас. NH_4Cl (водний. 50 мл). Отриману суміш екстрагували з використанням CH_2Cl_2 (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (3 × 50 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням трет-бутил-(2R,3S)-2-метил-3-[5-(метилкарбамоїл)піроло[3,2-b]піридин-1-іл]азетидин-1-карбоксилату (450 мг, 93,2 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 345,2. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,66–8,64 (м, 1Н), 8,18 (д, 1Н), 8,09–8,03 (м, 1Н), 7,90 (д, 1Н), 6,75 (д, 1Н), 5,07–5,03 (м, 1Н), 4,53–4,51(м, 1Н), 4,27 (т, 1Н), 4,14 (дд, 1Н), 2,84 (д, 3Н), 1,47 (д, 3Н), 1,43 (с, 9Н).

Стадія 4. Отримання N-метил-1-[(2R,3S)-2-метилазетидин-3-іл]піроло[3,2-b]піридин-5-карбоксаміду гідрохлориду.

До перемішуваної суміші трет-бутил-(2R,3S)-2-метил-3-[5-(метилкарбамоїл)піроло[3,2-b]піридин-1-іл]азетидин-1-карбоксилату (450 мг, 1,30 ммоль, 1,00 екв.) і HCl (газ) в 1,4-діоксані (5 мл, 4 М/л в діоксані). Отриману суміш перемішували протягом 1 год. за кімнатної температури. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали шляхом розтирання з гексаном/Et_2O=1: 1 (50 мл). Неочищений продукт N-метил-1-[(2R,3S)-2-метилазетидин-3-іл]піроло[3,2-b]піридин-5-карбоксаміду гідрохлорид (320 мг) використовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 245,1

Стадія 5. Отримання 1-[(2R,3S)-1-[(7-етил-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]-2-метилазетидин-3-іл]-N-метилпіроло[3,2-b]піридин-5-карбоксаміду.

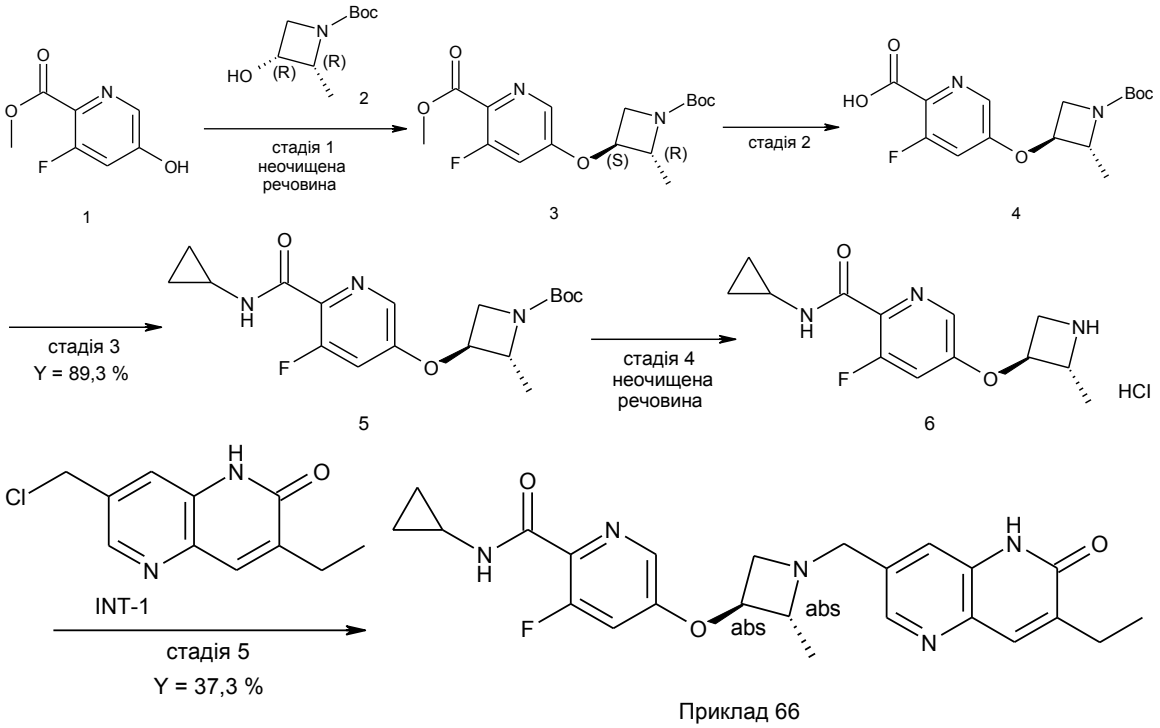
До перемішуваного розчину 7-(хлорметил)-3-етил-1Н-1,5-нафтиридин-2-ону (200 мг, 0,89 ммоль, 1,00 екв.) та N-метил-1-[(2R,3S)-2-метилазетидин-3-іл]піроло[3,2-b]піридин-5-карбоксаміду гідрохлориду (241 мг, передбачуваний вихід 100 %, 0,98 ммоль, 1,10 екв.) та KI (29 мг, 0,18 ммоль, 0,20 екв.) в ACN (5 мл) додавали по краплях DIEA (580 мг, 4,49 ммоль, 5,00 екв.) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за 80 °С в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням неочищеного продукту. Залишок розчиняли в DMSO (3 мл). Залишок очищали шляхом препаративної ВЕРХ. Чисту фракцію концентрували під вакуумом, потім ліофілізували з отриманням 1-[(2R,3S)-1-[(7-етил-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]-2-метилазетідин-3-іл]-N-метилпіроло[3,2-b]піридин-5-карбоксаміду (126,2 мг, 32,2 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 431,15. Оптичне обертання $[a]^{25}_D$ (c=0,5, MeOH): -26,4°; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,91 (с, 1Н), 8,65 (д, 1Н), 8,45 (д, 1Н), 8,18–8,11 (м, 2Н), 7,87 (д, 1Н), 7,76 (с, 1Н), 7,65 (д, 1Н), 6,75 (д, 1Н), 4,86 (д, 1Н), 4,1 (д, 1Н), 3,82–3,76 (м, 2Н), 3,68–3,63 (м, 1Н), 3,31–3,29 (м, 1Н), 2,84 (д, 3Н), 2,56–2,51 (м, 2Н), 1,2–1,16 (м, 6Н).

Приклади, наведені далі, були отримані з використанням аналогічних процедур, як показано у прикладі 63:

Пр.	ЯМР	РХМС (IEP) m/z
40	^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,91 (с, 1Н), 8,65 (д, 1Н), 8,43 (д, 1Н), 8,17 (дд, 2Н), 7,89 (д, 1Н), 7,75 (с, 1Н), 7,64 (д, 1Н), 6,75 (д, 1Н), 5,35–5,23 (м, 1Н), 3,91–3,78 (м, 4Н), 3,58–3,48 (м, 2Н), 2,84 (д, 3Н), 2,56 (к, 2Н), 1,18 (т, 3Н).	$[M+H]^+$ = 417,2
49	^{1}Н ЯМР (300 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (д, 1Н), 8,12 (дд, 1Н), 7,98–7,91 (м, 2Н), 7,86–7,76 (м, 2Н), 6,71 (дд, 1Н), 5,30–5,15 (м, 1Н), 3,89 (с, 2Н), 3,26–3,14 (м, 1Н), 3,00 (с, 4Н), 2,96–2,90 (м, 1Н), 2,74–2,48 (м, 4Н), 2,23–2,02 (м, 1Н), 1,29 (т, 3Н).	$[M+H]^+$ = 431,25

83	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,95 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,26 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,84–7,71 (м, 2H), 7,67 (с, 1H), 6,87 (д, J=3,4 Гц, 1H), 4,96 (уш. с, 1H), 4,04 (уш. с, 1H), 3,81–3,68 (м, 3H), 3,38–3,33 (м, 1H).2,63–2,53 (м, 2H), 1,23–1,16 (м, 6H).	$[M+H]^+$ = 399,20
86	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,91 (с, 1H), 8,57 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,44 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,17 (д, J=4,2 Гц, 1H), 8,13 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,88 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,64 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,75 (д, J=3,4 Гц, 1H), 4,86 (к, J=7,5 Гц, 1H), 4,03 (д, J=13,4 Гц, 1H), 3,83–3,73 (м, 2H), 3,65 (р, J=6,2 Гц, 1H), 3,32 (т, J=7,4 Гц, 1H), 2,95–2,87 (м, 1H), 2,54 (к, J=7,56 Гц, 2H), 1,21–1,17 (м, 6H), 0,72–0,66 (м, 4H).	$[M+H]^+$ = 457,20
87	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,92 (с, 1H), 8,63 (к, J=5,0 Гц, 1H), 8,42 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,14–8,11 (м, 2H), 7,86 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,75 (д, J=3,4 Гц, 1H), 4,85 (к, J=7,5 Гц, 1H), 4,00 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,80–3,76 (м, 2H), 3,65–3,61 (м, 1H), 3,30–3,29 (м, 1H), 2,84 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,18–2,10 (м, 1H), 1,19 (д, J=6,0 Гц, 3H), 0,98–0,96(м, 2H), 0,84–0,82(м, 2H).	$[M+H]^+$ = 443,20
88	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,91 (с, 1H), 8,67 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,45 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,18 (д, J=3,4 Гц, 1H), 8,13 (д, J=8,6 Гц, 1H).7,88 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,65 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,76 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,86 (к, J=7,5 Гц, 1H), 4,02 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,83–3,75 (м, 2H), 3,65–3,62 (м, 1H), 3,38–3,35 (м, 1H), 3,34–3,29 (м, 2H), 2,57–2,51 (м, 2H), 1,20–1,12 (м, 9H).	$[M+H]^+$ = 445,15
96	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ12,46 (с, 1H), 8,64 (к, J=4,8 Гц, 1H), 8,13 –8,05 (м, 2H), 7,85 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,33 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,74 (д, J=3,4 Гц, 1H), 4,83 (к, J=7,5 Гц, 1H), 4,00 (д, J=13,4 Гц, 1H), 3,86–3,79 (м, 2H), 3,66 (р, J=5,9 Гц, 1H), 3,30–3,29 (м, 1H), 2,84 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,42 (с, 3H), 1,20 (д, J=5,9 Гц, 3H).	$[M+H]^+$ = 435,10

Приклад 66



Приклад 66

Стадія 1. Отримання метил-5-{[(2R,3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилазетидин-3-іл]окси}-3-фторпіридин-2-карбоксилату.

Розчин метил-3-фтор-5-гідроксипіридин-2-карбоксилату (500 мг, 2,92 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-(2R,3R)-3-гідрокси-2-метилазетидин-1-карбоксилату (547 мг, 2,92 ммоль, 1,00 екв.) та Pph_3 (1,53 г, 5,84 ммоль, 2,00 екв.) у PhMe (20 мл) обробляли DBAD (1,35 г, 5,84 ммоль, 2,00 екв.) у $PhCH_3$ (5 мл) при 0 °C. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за 60 °C. Суміш

залишали охолоджуватися до кімнатної температури. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Отриману суміш розводили водою (30 мл). Отриману суміш екстрагували з використанням EtOAc (3 × 40 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (1 × 40 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. В результаті було отримано метил-5-{[(2R,3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилазетидин-3-іл] окси}-3-фторпіридин-2-карбоксилат (4,2 г, неочищена речовина) у вигляді чорної олії. Неочищену отриману суміш використовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 341,05.

Стадія 2. Отримання 5-{[(2R,3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилазетидин-3-іл]окси}-3-фторпіридин-2-карбонової кислоти.

Розчин метил-5-{[(2R,3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилазетидин-3-іл]окси}-3-фторпіридин-2-карбоксилату (4,00 г, неочищена речовина) в ТГФ (14 мл) обробляли NaOH (0,94 г, 23,50 ммоль, 2,00 екв.) в H_2O (7 мл) при 0 °С. Отриману суміш перемішували протягом 1 год. за кімнатної температури. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш розводили водою (40 мл). Отриману суміш екстрагували з використанням EtOAc (3 × 70 мл). Водний шар підкислювали до pH 4 за допомогою HCl (1 моль/л). Отриману суміш екстрагували з використанням EtOAc (3 × 70 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (1 × 60 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. В результаті було отримано 5-{[(2R,3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилазетидин-3-іл] окси}-3-фторпіридин-2-карбонову кислоту (900 мг, 94,2 %, за дві стадії).

РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 327,1.

Стадія 3. Отримання трет-бутил-(2R,3S)-3-{[6-(циклопропілкарбамоїл)-5-фторпіридин-3-іл]окси}-2-метилазетидин-1-карбоксилату.

Розчин 5-{[(2R,3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилазетидин-3-іл] окси}-3-фторпіридин-2-карбонової кислоти (600 мг, 1,83 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (10 мл) обробляли HATU (1,05 г, 2.75 ммоль, 1,50 екв.) протягом 10 хв за кімнатної температури з подальшим додаванням аміноциклопропану (524 мг, 9,19 ммоль, 5,00 екв.) та DIEA (950 мг, 7,35 ммоль, 4,00 екв.) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували ще 1,5 год. за кімнатної температури. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш розводили водою (50 мл). Отриману суміш екстрагували з використанням EtOAc (3 × 80 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (1 × 80 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням трет-бутил-(2R,3S)-3-{[6-(циклопропілкарбамоїл)-5-фторпіридин-3-іл] окси}-2-метилазетідин-1-карбоксилату (600 мг, 89,3 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 366,10. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,48 (д, 1Н), 8,12 (дд, 1Н), 7,40 (дд, 1Н), 4,83–4,78 (м, 1Н), 4,31–4,22 (м, 2Н), 3,64 (дд, 1Н), 2,87–2,81 (м, 1Н), 1,39 (с, 9Н), 1,43 (д, 3Н), 0,71–0,65 (м, 2Н), 0,62–0,57 (м, 2Н).

Стадія 4. Отримання N-циклопропіл-3-фтор-5-{[(2R,3S)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду гідрохлориду.

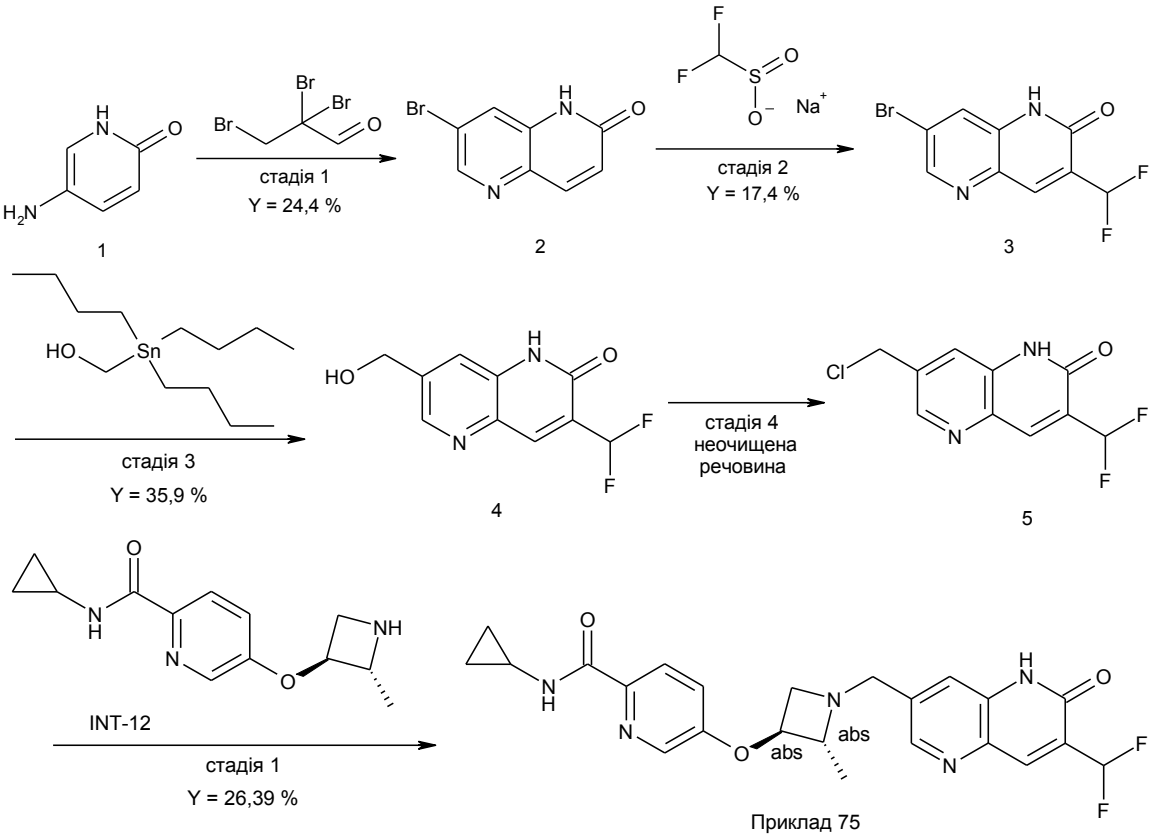
Розчин трет-бутил-(2R,3S)-3-{[6-(циклопропілкарбамоїл)-5-фторпіридин-3-іл] окси}-2-метилазетидин-1-карбоксилату (600 мг, 1,64 ммоль, 1,00 екв.) в ЕА (20 мл) обробляли HCl (газ) в 1,4-діоксані (10 мл, 4М) при 0 °С. Отриману суміш перемішували протягом 1,5 год. за кімнатної температури. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. В результаті отримували N-циклопропіл-3-фтор-5-{[(2R,3S)-2-метилазетидин-3-іл] окси}піридин-2-карбоксаміду гідрохлорид (600 мг, неочищена речовина). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 266,05.

Стадія 5. Отримання N-циклопропіл-5-{[(2R,3S)-1-[(7-етил-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]-2-метилазетидин-3-іл]окси}-3-фторпіридин-2-карбоксаміду.

До перемішуваної суміші N-циклопропіл-3-фтор-5-{[(2R,3S)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду гідрохлориду (285 мг, передбачуваний вихід 100 %, 1,07 ммоль, 1,20 екв.) і DIEA (464 мг, 3.59 ммоль, 4,00 екв.) у MeCN (10 мл) додавали 7-(хлорметил)-3-етил-1Н-1,5-нафтиридин-2-он (200 мг, 0,89 ммоль, 1,00 екв.) та KI (29,82 мг, 0,18 ммоль, 0,20 екв.) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом додаткових 2 годин при 80 °С. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш розводили водою (30 мл). Отриману суміш екстрагували з використанням CH_2Cl_2 (3 × 40 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (1×30 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою зворотно-фазової хроматографії на системі CombiFlash. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. В

результаті отримували N-циклопропіл-5-{[(2R,3S)-1-[(7-етил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл) метил]-2-метилазетидин-3-іл] окси}-3-фторпіридин-2-карбоксамід (112,9 мг, 27,8 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 452,20. Оптичне обертання $[a]^{25}_D$ (c=0,1, MeOH): -6,0º; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,86 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,41 (дд, 1H), 4,64 (к, 1H), 3,91 (д, 1H), 3,82 (т, 1H), 3,64 (д, 1H), 3,38 (т, 1H), 2,85–2,75 (м, 2H), 2,56–2,53 (м, 2H), 1,28 (м, 6H), 0,69–0,63 (м, 2H), 0,61–0,56 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d_6) δ –118,55.

Приклад 75



Приклад 75

Стадія 1. Отримання 7-бром-1H-1,5-нафтиридин-2-ону.

До перемішуваної суміші 5-амінопіридин-2-олу (5,00 г, 45,41 ммоль, 1,00 екв.) в AcOH (60 мл) додавали 2,2,3-трибромпропаналь (13,38 г, 45,40 ммоль, 1,00 екв.) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за 70 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Отриману суміш розводили водою (200 мл). Отриману суміш екстрагували з використанням EtOAc (3 × 200 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (2 × 100 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, отримуючи 7-бром-1H-1,5-нафтиридин-2-он (2,50 г, 24,4 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 225,00/227,00. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,95 (с, 1H), 8,55 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,92 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,85 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,78 (д, J=9,8 Гц, 1H).

Стадія 2. Отримання 7-бром-3-(дифторметил)-1H-1,5-нафтиридин-2-ону.

До перемішуваної суміші 7-бром-1H-1,5-нафтиридин-2-ону (2,30 г, 10,22 ммоль, 1,00 екв.) у MeCN (20 мл) та H_2O (6 мл) додавали дифторометансульфінат натрію (3,53 г, 20,44 ммоль, 2,00 екв, 80 % мас.) та калій пероксидисульфат (11,05 г, 40,88 ммоль, 4,00 екв.) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом ночі за 80 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш фільтрували; осад на фільтрі промивали сумішшю ДХМ/MeOH (10: 1) (3 × 100 мл). Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, отримуючи 7-бром-3-(дифторметил)-1H-1,5-нафтиридин-2-он (490 мг, 17,4 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 275,00/277,00. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,40 (с, 1H), 8,66 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,16 (д, J=1,8

Гц, 1H), 7,91 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,17–6,76 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ–119,76.

Стадія 3. Отримання 3-(дифторметил)-7-(гідроксиметил)-1H-1,5-нафтиридин-2-ону.

До перемішуваного розчину 7-бром-3-(дифторметил)-1H-1,5-нафтиридин-2-ону (2,20 г, 7,99 ммоль, 1,00 екв.) в 1,4-діоксані (30 мл) додавали (трибутилстанніл)метанол (2,83 г, 8,79 ммоль, 1,10 екв.) і прекаталізатор XPhos 2-го покоління (314 мг, 0,40 ммоль, 0,05 екв.) при кімнатній температурі в середовищі азоту. Отриману суміш перемішували протягом ночі за 80 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, отримуючи 3-(дифторметил)-7-(гідроксиметил)-1H-1,5-нафтиридин-2-он (650 мг, 35,9 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 227,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,36 (с, 1H), 8,50 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,16 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,18–6,78 (м, 1H), 5,57 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,67 (д, J=5,6 Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –119,24.

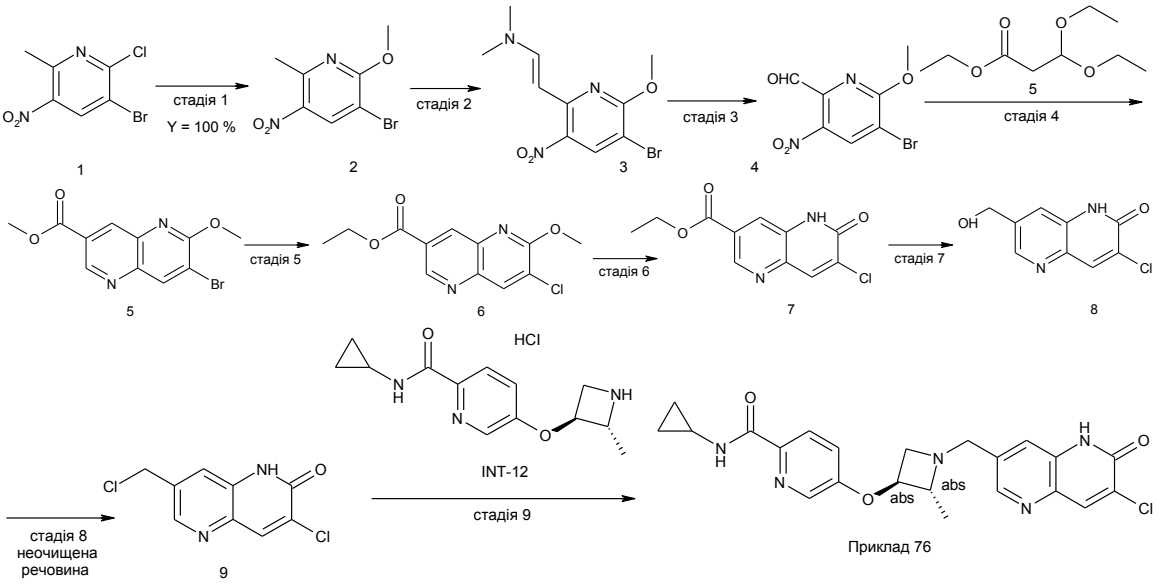
Стадія 4. Отримання 7-(хлорметил)-3-(дифторметил)-1H-1,5-нафтиридин-2-ону.

До перемішуваної суміші 3-(дифторметил)-7-(гідроксиметил)-1H-1,5-нафтиридин-2-ону (290 мг, 1,28 ммоль, 1,00 екв.) у ДХМ (5 мл) додавали по краплях ДМФА (9 мг, 0,12 ммоль, 0,10 екв.) та $SOCl_2$ (0,93 мл, 12,82 ммоль, 10,00 екв.) при 0 °C в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску, отримуючи 7-(хлорметил)-3-(дифторметил)-1H-1,5-нафтиридин-2-он (310 мг, неочищена речовина). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 245,1.

Стадія 5. Отримання N-циклопропіл-5-{[(2R,3S)-1-{[7-(дифторометил)-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл]метил}-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду.

До перемішуваного розчину 7-(хлорметил)-3-(дифторометил)-1H-1,5-нафтиридин-2-ону (110 мг, 0,45 ммоль, 1,00 екв.), N-циклопропіл-5-{[(2R,3S)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду (144 мг, 0.58 ммоль, 1.30 екв.) та KI (14 мг, 0,09 ммоль, 0,20 екв.) в ACN (5 мл) додавали по краплях DIEA (290 мг, 2,25 ммоль, 5,00 екв.) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 1 год. за 80 °C. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Залишок розчиняли у воді (50 мл). Розчин екстрагували EtOAc (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням неочищеного продукту (90 мг). Неочищений продукт виділяли методом препаративної ВЕРХ з отриманням N-циклопропіл-5-{[(2R,3S)-1-{[7-(дифторометил)-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл]метил}-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду (54,6 мг, 26,39 %, 99,0 % чистоти, $[a]_D^{25}$ = -9,800 (C=1, MeOH: ДХМ = 1: 1) тест в РНА). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 456,15. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,30 (с, 1H), 8,54–8,47 (м, 2H), 8,22 (д, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,44 (дд, 1H), 6,98 (т, 1H), 4,72–4,51 (м, 1H), 3,98 (д, 1H), 3,89–3,78 (м, 1H), 3,71 (д, 1H), 3,45–3,35 (м, 1H), 2,95–2,74 (м, 2H), 1,22 (д, 3H), 0,73–0,55 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –119,30.

Приклад 76



Стадія 1. Отримання 3-бром-2-метокси-6-метил-5-нітропіридину.

До перемішуваної суміші 3-бром-2-хлор-6-метил-5-нітропіридину (20,00 г, 79,54 ммоль, 1,00 екв.) у MeOH (50 мл) по краплях додавали NaOMe (15,76 г, 87,49 ммоль, 1,10 екв. 30 % мас.) при 0 °C в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури в атмосфері азоту. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ (PE: EA=1: 1, R_f=0,4). Отриману суміш концентрували при зниженому тиску та додавали воду (100 мл). Отриману суміш екстрагували з використанням EtOAc (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (1 × 200 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували при зниженому тиску, отримуючи 3-бром-2-метокси-6-метил-5-нітропіридин (20 г, 99 %). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,66 (с, 1H), 4,04 (с, 3H), 2,70(с, 3H).

Стадія 2. Отримання (E)-2-(5-бром-6-метокси-3-нітропіридин-2-іл)-N,N-диметилетин-1-аміну.

Суміш 3-бром-2-метокси-6-метил-5-нітропіридину (15,00 г, 60,72 ммоль, 1,00 екв.) у ДМФА-ДМА (100 мл) та ДМФА (100 мл) перемішували протягом ночі при 100 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт використовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення.

Стадія 3. Отримання 5-бром-6-метокси-3-нітропіколінальдегіду.

До перемішуваної суміші (E)-2-(5-бром-6-метокси-3-нітропіридин-2-іл)етиніл]диметиламіну (18,01 г, неочищена речовина) у ТГФ (100 мл) та H_2O (100 мл) порціями додавали $NaIO_4$ (28,00 г, 131,07 ммоль, 2,20 екв.) при 0 °C в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ. Реакцію гасили додаванням насич. гіпосульфіту натрію (водн.) (100 мл) за кімнатної температури. Отриману суміш екстрагували з використанням EtOAc (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (2 × 100 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт використовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,16 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 4,10 (с, 3H).

Стадія 4. Отримання етил-7-бром-6-метокси-1,5-нафтиридин-3-карбоксилату.

До перемішуваної суміші 5-бром-6-метокси-3-нітропіридин-2-карбальдегіду (7,00 г, неочищена речовина) і етил-3,3-діетоксипропаноату (20,40 г, 107,27 ммоль, 4,00 екв.) в EtOH (100 мл) порціями додавали $SnCl_2$ (26,25 г, 134,09 ммоль, 5,00 екв.) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом ночі за 90 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Неочищену суміш виливали в насичений бікарбонат натрію (100 мл). Отриману суміш екстрагували з використанням EtOAc (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали тритурацією гексаном (50 мл) з отриманням етил-7-бромо-6-метокси-1,5-нафтиридин-3-карбоксилату (3,50 г, 18,5 %, за три стадії). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 311,0/313,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,22 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 4,42 (к, 2H), 4,12 (с, 3H), 1,39 (т 3H).

Стадія 5. Отримання етил-7-хлор-6-метокси-1,5-нафтиридин-3-карбоксилату.

До перемішуваної суміші етил-7-бром-6-метокси-1,5-нафтиридин-3-карбоксилату (1,20 г, 3,85 ммоль, 1,00 екв.) у ДМФА (10 мл) додавали CuCl (0,57 г, 5,78 ммоль, 1,50 екв.) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом ночі за 120 °C. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш розводили EtOAc (20 мл). Отриману суміш промивали 3 × 30 мл води (10 % $NH3·H_2O$). Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, отримуючи етил-7-хлор-6-метокси-1,5-нафтиридин-3-карбоксилат (800 мг, 77,78 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 267,0. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,27 (д, 1H), 8,63 (д, 1H), 8,57 (с, 1H), 4,41 (к, 2H), 4,12 (с, 3H), 1,37 (т, 3H).

Стадія 6. Отримання етил-7-хлор-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилату.

До перемішуваної суміші етил-7-хлор-6-метокси-1,5-нафтиридин-3-карбоксилату (800 мг, 3,00 ммоль, 1,00 екв.) у CH_3CN (8 мл) додавали TMSI (1,80 г, 9,00 ммоль, 3,00 екв.) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 2 годин при 50 °C. Реакцію контролювали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш розводили EtOAc (50 мл). Водний шар промивали 3 × 50 мл води (10 % Et_3N). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (50 мл), сушили

над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, отримуючи етил-7-хлор-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилат (740 мг, 97,64 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 252,9. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ12,61 (с, 1H), 8,94 (д, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,20 (с, 1H), 4,39 (к, 2H), 1,36 (т, 3H).

Стадія 7. Отримання 3-хлор-7-(гідроксиметил)-1H-1,5-нафтиридин-2-ону.

До перемішуваної суміші етил-7-хлор-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилату (740 мг, 2,92 ммоль, 1,00 екв.) у ТГФ (6 мл) по краплях додавали $LiAlH_4$ (2,5 мл, 5,85 ммоль, 2,00 екв.) при 0 °C в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом додаткової 2 год. за 0 °C. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш підкислювали до pH 5 за допомогою 1 М HCl. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, отримуючи 3-хлор-7-(гідроксиметил)-1H-1,5-нафтиридин-2-он (250 мг, 40,53 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 211,00. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ12,49 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,69 (д, 1H), 5,53 (т, 1H), 4,64 (д, 2H).

Стадія 8. Отримання 3-хлор-7-(хлорметил)-1H-1,5-нафтиридин-2-ону.

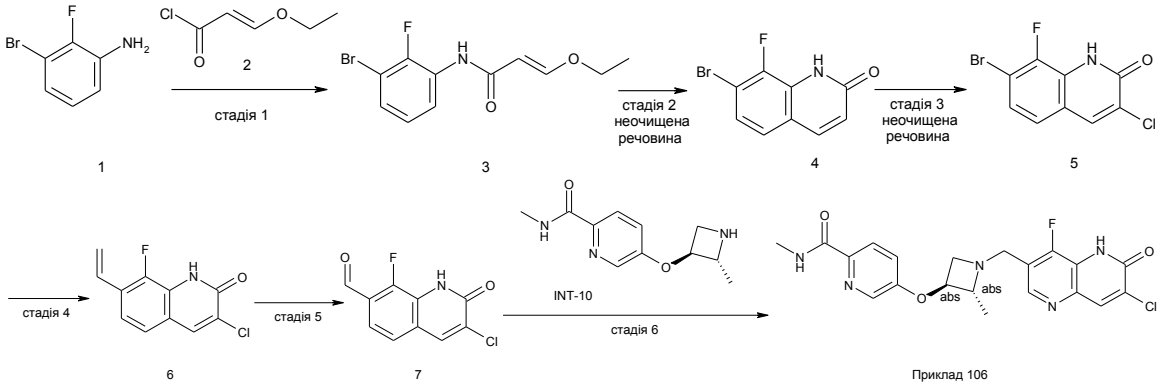
До перемішуваної суміші 3-хлор-7-(гідроксиметил)-1H-1,5-нафтиридин-2-ону (250 мг, 1,18 ммоль, 1,00 екв.) у CH_2Cl_2 (5 мл) по краплях додавали $SOCl_2$ (423 мг, 3,56 ммоль, 3,00 екв.) і ДМФА (8 мг, 0,11 ммоль, 0,10 екв.) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 3 год. за кімнатної температури. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. В результаті було отримано 3-хлор-7-(хлорметил)-1H-1,5-нафтиридин-2-он (280 мг, неочищена речовина). Неочищений продукт використовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення.

РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 228,95.

Стадія 9. Отримання 5-{[(2R,3S)-1-[(7-хлор-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]-2-метилазетидин-3-іл]окси}-N-циклопропілпіридин-2-карбоксаміду.

Суміш N-циклопропіл-5-{[(2R,3S)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду гідрохлориду (178 мг, 0,72 ммоль, 1,10 екв.), 3-хлоро-7-(хлорометил)-1H-1,5-нафтиридин-2-ону (150 мг, 0,65 ммоль, 1,00 екв.), KI (21 мг, 0,13 ммоль, 0,20 екв.) та DIEA (423 мг, 3,27 ммоль, 5,00 екв.) в ACN (3 мл) перемішували протягом 8 годин при 50 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш охолоджували до к. т. й виливали у 50 мл води. Отриману суміш екстрагували з використанням EtOAc (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (100 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт очищали методом препаративної ВЕРХ з отриманням 5-{[(2R,3S)-1-[(7-хлор-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]-2-метилазетідин-3-іл]окси}-N-циклопропілпіридин-2-карбоксаміду (82,1 мг, 27,93 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 440,15. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,45 (с, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,21 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,44 (дд, 1H), 4,62 (к, 1H), 3,95 (д, 1H), 3,82 (т, 1H), 3,67 (д, 1H), 3,40 (к, 1H), 2,93–2,74 (м, 2H), 1,21 (д, 3H), 0,76–0,57 (м, 4H).

Приклад 106



Стадія 1. Отримання (2E)-N-(3-бром-2-фторфеніл)-3-етоксипроп-2-енаміду.

До перемішуваної суміші 3-бром-2-фтораніліну (20,00 г, 105,25 ммоль, 1,00 екв.) у ДХМ (300 мл) по краплях додавали піридин (14,99 г, 189,45 ммоль, 1,80 екв.) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 5 хв за кімнатної температури в атмосфері азоту. До вищевказаної суміші по краплях додавали (2E)-3-етоксипроп-2-еноілхлорид (21,24 г, 157,88 ммоль, 1,50 екв.) протягом 5 хвилин при кімнатній температурі.

Отриману суміш перемішували протягом додаткової 2 год. за кімнатної температури. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в EtOAc (500 мл). Отриману суміш промивали водою (3 × 500 мл). Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, отримуючи (2E)-N-(3-бром-2-фторфеніл)-3-етоксипроп-2-енамід (24,6 г, 81,1 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 288,0/290,0.

Стадія 2. Отримання 7-бром-8-фтор-1H-хінолін-2-ону.

Суміш (2E)-N-(3-бром-2-фторфеніл)-3-етоксипроп-2-енаміду (17,00 г, 59,00 ммоль, 1,00 екв.) у H_2SO_4 (85 мл) перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Отриману суміш по краплях додавали до крижаної води (1 л) і перемішували протягом 1 години. Тверді речовини, що випали в осад, збирали фільтруванням і промивали водою (3 × 200 мл). Отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням 7-бром-8-фтор-1H-хінолін-2-ону (14,30 г, неочищена речовина). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 242,0/244,0.

Стадія 3. Отримання 7-бром-3-хлор-8-фтор-1H-хінолін-2-ону.

До перемішуваної суміші 7-бром-8-фтор-1H-хінолін-2-ону (3,00 г, 12,39 ммоль, 1,00 екв.) і NCS (2,65 г, 19,83 ммоль, 1,60 екв.) у CH_3COOH (50 мл) по краплях додавали 2,2-дихлороцтову кислоту (0,32 г, 2,47 ммоль, 0,20 екв.) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом ночі за 100 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, отримуючи 7-бром-3-хлор-8-фтор-1H-хінолін-2-он (2,48 г, неочищена речовина). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 275,9/277,9. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,52 (с, 1H), 8,38 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,52–7,42 (м, 2H).

Стадія 4. Отримання 3-хлор-7-етеніл-8-фтор-1H-хінолін-2-ону.

До перемішуваної суміші 7-бром-3-хлор-8-фтор-1H-хінолін-2-ону (2,48 г, 8,97 ммоль, 1,00 екв.), CsF (4,09 г, 26,91 ммоль, 3,00 екв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,33 г, 0,44 ммоль, 0,05 екв.) та 2-етеніл-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (1,38 г, 8,97 ммоль, 1,00 екв.) у діоксані (50 мл) додавали по краплях H_2O (5 мл) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за 100 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, отримуючи 3-хлор-7-етеніл-8-фтор-1H-хінолін-2-он (750 мг, 37,3 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 224,0. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,38 (с, 1H), 8,34 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,53–7,46 (м, 2H), 6,95 (дд, J=17,7, 11,2 Гц, 1H), 6,07 (дд, J=17,7, 1,0 Гц, 1H), 5,57 (дд, J=11,2, 1,0 Гц, 1H).

Стадія 5. Отримання 3-хлор-8-фтор-2-оксо-1H-хінолін-7-карбальдегіду.

До перемішуваної суміші 3-хлор-7-етил-8-фтор-1H-хінолін-2-ону (750 мг, 3,35 ммоль, 1,00 екв.), $K_2OsO_2(OH)_4$ (123 мг, 0,33 ммоль, 0,10 екв.), $NaIO_4$ (2,87 г, 13.41 ммоль, 4.00 екв.) та 2,6-диметилпіридину (718 мг, 6.70 ммоль, 2.00 екв.) у ТГФ (15 мл) додавали по краплях H_2O (1.5 мл) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, отримуючи 3-хлор-8-фтор-2-оксо-1H-хінолін-7-карбальдегід (630 мг, 83,2 %). РХ-МС: (ES-H, m/z): $[M-H]^+$ = 224,1.

Стадія 6. Отримання 5-{[(2R,3S)-1-[(3-хлор-8-фтор-2-оксо-1H-хінолін-7-іл)метил]-2-метилазетидин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду.

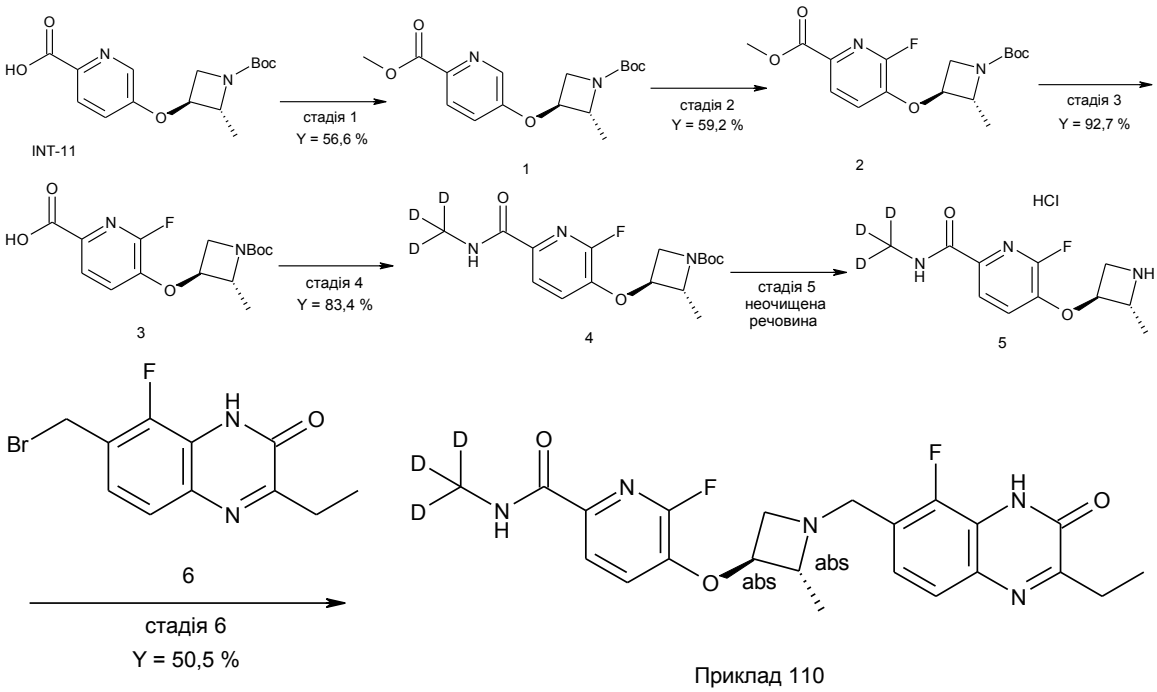
Суміш 3-хлор-8-фтор-2-оксо-1H-хінолін-7-карбальдегіду (100 мг, 0,44 ммоль, 1,00 екв.) та N-метил-5-{[(2R,3S)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду (98 мг, 0,44 ммоль, 1,00 екв.) у ДХМ (10 мл) перемішували протягом 10 хв за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. До вищевказаної суміші додавали CH_3COOH (13 мг, 0,22 ммоль, 0,50 екв.) і EtOH (10 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом додаткових 4 год. за 50 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. До вищевказаної суміші додавали $NaBH_3CN$ (56 мг, 0,88 ммоль, 2,00 екв.) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували додатково протягом ночі за кімнатної температури. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Реакцію гасили водою (3 мл) при 0 °C. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням 5-{[(2R,3S)-1-[(3-хлор-8-фтор-2-оксо-1H-хінолін-7-іл)метил]-2-метилазетідин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду (180 мг, неочищена речовина). Неочищений продукт очищали методом препаративної ВЕРХ з отриманням 5-{[(2R,3S)-1-[(3-хлор-8-фтор-2-оксо-1H-хінолін-7-іл)метил]-2-метилазетідин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду (97,2 мг, 50,8 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 431,05.

Оптичне обертання $[a]^{25}_D$ (c=0,27, MeOH): +38,5º; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,36 (с, 1H), 8,57 (к, J=4,7 Гц, 1H), 8,35 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=8,1, 6,3 Гц, 1H), 4,58 (к, J=5,9 Гц, 1H), 3,96–3,87 (м, 1H), 3,81 (т, J=6,4 Гц, 1H), 3,73–3,64 (м, 1H), 3,39–3,34 (м, 1H), 2,79 (дд, J=8,1, 5,7 Гц, 4H), 1,20 (д, J=6,2 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d_6) δ –135,11.

Приклади, наведені далі, були отримані з використанням аналогічних процедур, як показано у прикладі 106:

Пр.	ЯМР	РХМС (IEP) m/z
99	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,33 (с, 1H), 8,50 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,34 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,93 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,50–7,39 (м, 2H), 7,24 (дд, J=8,1, 6,3 Гц, 1H), 4,57 (к, J=5,9 Гц, 1H), 3,94–3,86 (м, 1H), 3,81 (т, J=6,4 Гц, 1H), 3,72–3,64 (м, 1H), 3,36 (р, J=6,1 Гц, 1H), 2,86 (тт, J=7,1, 3,7 Гц, 1H), 2,79 (т, J=6,7 Гц, 1H), 1,20 (д, J=6,1 Гц, 3H), 0,72–0,58 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d_6) δ –135,12.	$[M+H]^+$ = 457,05

Приклад 110



Приклад 110

Стадія 1. Отримання метил-5-{[(2R,3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилазетидин-3-іл]окси}-6-фторпіридин-2-карбоксилату.

До перемішуваної суміші 5-{[(2R,3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбонової кислоти (800 мг, 2,59 ммоль, 1,00 екв.) у ДМФА (10 мл) додавали DIEA (1,00 г, 10,38 ммоль, 4,00 екв.) та CH_3I (320 мкл, 5,19 ммоль, 2,00 екв.) при 0 °C в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш розбавляли етилацетатом (100 мл) і промивали сольовим розчином (50 × 2 мл). Органічні шари концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, отримуючи метил-5-{[(2R,3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилазетидин-3-іл]окси}-6-фторпіридин-2-карбоксилат (500 мг, 56,6 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 323,1.

Стадія 2. Отримання метил 5-{[(2R,3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилазетидин-3-іл]окси}-6-фторпіридин-2-карбоксилату.

До перемішуваної суміші метил-5-{[(2R,3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксилату (400 мг, 1,24 ммоль, 1,00 екв.) в MeCN (10 мл) додавали дифторсрібло (904 мг, 6,20 ммоль, 5,00 екв.) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом ночі за 40 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Бажаний продукт можна виявляти за допомогою РХ-МС. Отриману суміш фільтрували, осад на фільтрі промивали CH_2Cl_2 (250 мл). Фільтрат

концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, отримуючи метил-5-{[(2R,3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилазетидин-3-іл]окси}-6-фторпіридин-2-карбоксилат (250 мг, 59,2 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 341,1. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,99 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,53 (дд, J=10,1, 8,2 Гц, 1Н), 4,89–4,79 (м, 1Н), 4,37–4,19 (м, 2Н), 3,85 (с, 3Н), 3,73–3,67 (м, 1Н), 1,45 (д, J=6,5 Гц, 3Н), 1,39 (с, 9Н). ^{19}F ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ –82,91.

Стадія 3. Отримання 5-{[(2R,3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилазетидин-3-іл]окси}-6-фторпіридин-2-карбонової кислоти.

До перемішуваної суміші метил-5-{[(2R,3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилазетидин-3-іл]окси}-6-фторпіридин-2-карбоксилату (900 мг, 2,64 ммоль, 1,00 екв.) у ТГФ (5 мл) додавали LiOH.H_2O (222 мг, 5,28 ммоль, 2,00 екв.) (в 1 мл води) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 3 год. за 50 °С в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Бажаний продукт можна виявляти за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш розводили водою (100 мл). Водний шар підкислювали до pH 3 за допомогою HCl (водн., 1N). Водний шар екстрагували ЕА (2 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (2 × 100 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрування фільтрат концентрували при зниженому тиску з отриманням 5-{[(2R,3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилазетидин-3-іл]окси}-6-фторпіридин-2-карбонової кислоти (800 мг, 92,7 %). РХ-МС: (ES-H, m/z): $[M-H]^+$ = 325,3.

Стадія 4. Отримання трет-бутил-(3S)-3-({2-фтор-6-(метил-d3карбамоїл)піридин-3-іл}окси)-2-метилазетидин-1-карбоксилату.

До перемішуваної суміші 5-{[(2S,3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилазетидин-3-іл]окси}-6-фторпіридин-2-карбонової кислоти (400 мг, 1,22 ммоль, 1,00 екв.) та метан-d3-аміну, гідрохлориду (259 мг, 3.67 ммоль, 3,00 екв.) у CH_2Cl_2 (5 мл) додавали DIEA (792 мг, 6,13 ммоль, 5,00 екв.) і Т3Р (1 г, 3,67 ммоль, 3,00 екв., 50 % у CH_2Cl_2) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Бажаний продукт можна виявляти за допомогою РХ-МС. Отриману суміш розбавляли етилацетатом (100 мл) і промивали сольовим розчином (2 × 100 мл). Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали методом препаративної ТШХ (PE/EA 1: 1) з отриманням трет-бутил-(3S)-3-({2-фтор-6-(метил-d3-карбамоїл)піридин-3-іл}окси)-2-метилазетідин-1-карбоксилату (350 мг, 83,4 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H-tBu]^+$ = 287,1.

Стадія 5. Отримання 6-фтор-N-метил-d3-5-{[(2R,3S)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду гідрохлориду.

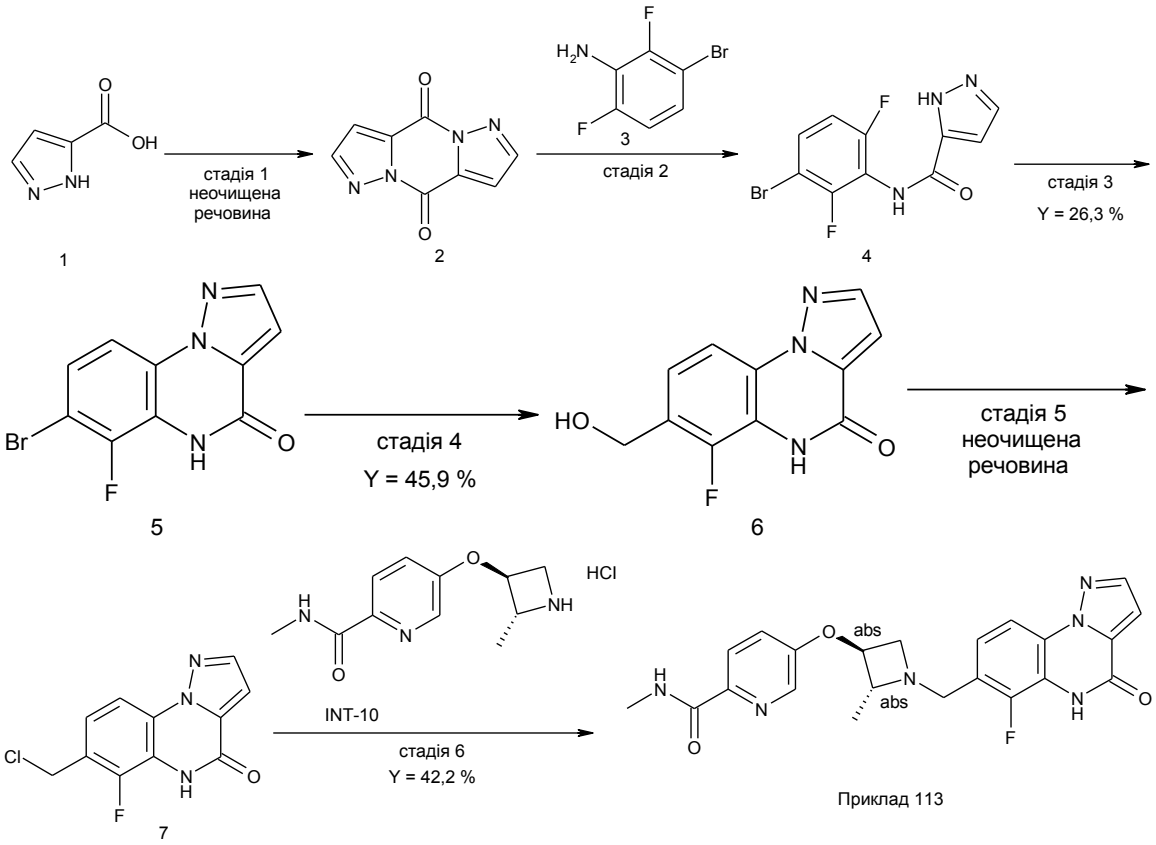
До перемішуваної суміші трет-бутил-(3S)-3-({2-фтор-6-[(2H3)метилкарбамоїл]піридин-3-іл}окси)-2-метилазетидин-1-карбоксилату (350 мг, 1,02 ммоль, 1,00 екв.) в CH_2Cl_2 (5 мл) додавали HCl (газ) в 1,4-діоксані (5 мл, 4М в діоксані) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 1 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Бажаний продукт можна виявляти за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували під зниженим тиском з отриманням 6-фтор-N-метил-d3-5-{[(2R,3S)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду гідрохлориду (300 мг, неочищена речовина). Неочищений продукт використовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 243,2.

Стадія 6. Отримання 5-{[(2R,3S)-1-[(2-етил-5-фтор-3-оксо-4H-хіноксалін-6-іл)метил]-2-метилазетидин-3-іл]окси}-6-фтор-N-метил-d3 піридин-2-карбоксаміду.

До перемішуваної суміші 6-фтор-N-метил-d3-5-{[(2R,3S)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду гідрохлориду (200 мг, 0,71 ммоль, передбачуваний вихід 100 %, 1,00 екв.) та 7-(бромметил)-3-етил-8-фтор-1H-хіноксалін-2-ону (204 мг, 0,71 ммоль, 1,00 екв.) в MeCN (5 мл) додавали KI (23 мг, 0,14 ммоль, 0,20 екв.) і DIEA (463 мг, 3.59 ммоль, 5,00 екв.) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за 80 °С в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Бажаний продукт можна виявляти за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш фільтрували, осад на фільтрі промивали сумішшю CH_2Cl_2/MeOH (10: 1, 200 мл). Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт (400 мг) очищали методом флеш-хроматографії високого тиску, чисту фракцію концентрували під вакуумом і ліофілізували з отриманням 5-{[(2R,3S)-1-[(2-етил-5-фтор-3-оксо-4H-хіноксалін-6-іл)метил]-2-метилазетідин-3-іл]окси}-6-фтор-N-метил-d3-піридин-2-карбоксаміду (163,8 мг, 50,5 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 447,15. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,40 (с, 1Н), 8,44 (с, 1Н), 7,85 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,61 (дд, J=10,2, 8,2 Гц, 1Н), 7,53 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,26 (т, J=7,3 Гц, 1Н), 4,60 (к, J=5,9 Гц, 1Н), 3,90 (д, 1Н), 3,81 (т, J=6,4 Гц, 1Н), 3,69 (д, 1Н), 3,40 (к, J=6,0 Гц, 1Н), 2,81 (к, J=7,3

Гц, 3H), 1,23–1,19 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ –84,70, 136,09.

Приклад



Стадії 1–2. Отримання N-(3-бром-2,6-дифторофеніл)-2H-піразол-3-карбоксаміду.

До розчину 2H-піразол-3-карбонової кислоти (3,00 г, 26,76 ммоль, 1,00 екв.) у $SOCl_2$ (30 мл) додавали розчин, який перемішували протягом ночі при 90 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Тверді речовини, що випали в осад, збирали фільтруванням і промивали толуолом (3×50 мл). Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт 1,6,7,12-тетраазатрицикло[7.3.0.0^{3,7}]додека-3,5,9,11-тетраєн-2,8-діон (2,3 г) використовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення.

До перемішуваного розчину 1,6,7,12-тетраазатрицикло[7.3.0.0^{3,7}]додека-3,5,9,11-тетраєн-2,8-діону (2,30 г, 12,22 ммоль, 1,00 екв.) та 3-бром-2,6-дифтораніліну (5,09 г, 24,45 ммоль, 2,00 екв.) у ТГФ (100 мл) додавали по краплях NaHMDS (2 моль/л, 30,56 мл, 61,12 ммоль, 5,00 екв.) при -10 °C. Отриману суміш перемішували протягом додаткових 2 годин при -10 °C. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш нейтралізували до pH 7 за допомогою CH_3COOH. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у H_2O (100 мл). Отриману суміш екстрагували з використанням EtOAc (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (3 × 100 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, отримуючи N-(3-бром-2,6-дифторфеніл)-2H-піразол-3-карбоксамід (6 г, 74,4 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 301,9. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,49 (с, 1H), 10,01 (с, 1H), 7,92 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,78–7,66 (м, 1H), 7,25 (тд, J=9,1, 1,9 Гц, 1H), 6,77 (д, J=2,2 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –109,45, –117,16.

Стадія 3. Отримання 7-бром-6-фтор-5H-піразоло[1,5-a]хіноксалін-4-ону.

До перемішуваного розчину N-(3-бром-2,6-дифторфеніл)-2H-піразол-3-карбоксаміду (5,80 г, 19,20 ммоль, 1,00 екв.) у ДМА (2 мл) порціями додавали NaH (1,15 г, 28,80 ммоль, 1,50 екв., 60 %) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом ночі за 120 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Реакцію гасили водою (50 мл) при 0 °C. Отриману суміш розводили водою (100 мл). Отриману суміш екстрагували з використанням EtOAc (3 × 300 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (3 × 100 мл),

сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок розчиняли в DMSO (20 мл). Залишок очищали зворотною флеш-хроматографією з отриманням 7-бром-6-фтор-5H-піразоло[1,5-a]хіноксалін-4-ону (1,5 г, 26,3 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 281,9. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,14 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,58 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H).

Стадія 4. Отримання 6-фтор-7-(гідроксиметил)-5H-піразоло[1,5-a]хіноксалін-4-ону.

До перемішуваного розчину 7-бром-6-фтор-5H-піразоло[1,5-a]хіноксалін-4-ону (1,00 г, 3,54 ммоль, 1,00 екв.) та (трибутилстанніл)метанолу (1366 мг, 4,25 ммоль, 1,20 екв.) у діоксані (16 мл) додавали прекаталізатор XPhos 2-го покоління (279 мг, 0,35 ммоль, 0,10 екв.) за кімнатної температури в середовищі азоту. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за 80 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш фільтрували, осад на фільтрі промивали ДХМ/MeOH=(1: 5) (3 × 150 мл). Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, отримуючи 6-фтор-7-(гідроксиметил)-5H-піразоло[1,5-a]хіноксалін-4-он (400 мг, 45,9 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 234,0. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,95 (с, 1H), 8,10 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,5, 7,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J=2,1 Гц, 1H), 5,42 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,63(дд, J=5,8, 1,5 Гц, 2H).

Стадія 5. Отримання 7-(хлорметил)-6-фтор-5H-піразоло[1,5-a]хіноксалін-4-ону.

До перемішуваного розчину 6-фтор-7-(гідроксиметил)-5H-піразоло[1,5-a]хіноксалін-4-ону (300 мг, 1,28 ммоль, 1,00 екв.) у ДХМ (8 мл) додавали $SOCl_2$ (765 мг, 6,43 ммоль, 5,00 екв.) та ДМФА (5 мг, 0,07 ммоль, 0,05 екв.) по краплях за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Тверді речовини, що випали в осад, збирали шляхом фільтрації та промивали ДХМ (3 × 30 мл). Неочищений продукт (7-(хлорметил)-6-фтор-5H-піразоло[1,5-a]хіноксалін-4-он) використовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення. РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 252,0

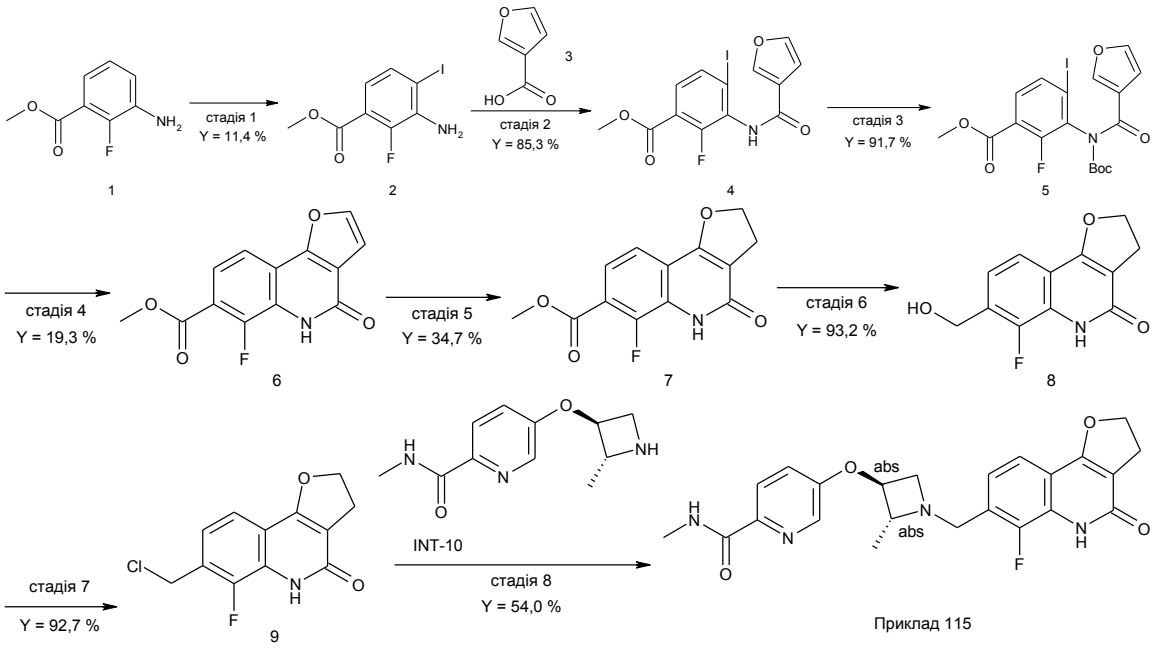
Стадія 6. Отримання 5-{[(2R,3S)-1-({6-фтор-4-оксо-5H-піразоло[1,5-a]хіноксалін-7-іл}метил)-2-метилазетидин-3-іл}окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду.

До перемішуваного розчину 7-(хлорметил)-6-фтор-5H-піразоло[1,5-a]хіноксалін-4-ону (120 мг, 0,47 ммоль, 1,00 екв.) та N-метил-5-{[(2R,3S)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксамід гідрохлориду (147 мг, 0.57 ммоль, 1,20 екв.) у MeCN (6 мл) додавали KI (15 мг, 0,09 ммоль, 0,20 екв.) та DIEA (246 мг, 1,90 ммоль, 4,00 екв.) при охолодженні в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за 80 °C в атмосфері азоту. Суміш залишали охолоджуватися до к. т. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням 5-{[(2R,3S)-1-({6-фтор-4-оксо-5H-піразоло[1,5-a]хіноксалін-7-іл}метил)-2-метилазетидин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду (88 мг, 42,2 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 437,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,97 (с, 1H), 8,57 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,99–7,88 (м, 2H), 7,43 (дд, J=8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,34 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,1 Гц, 1H), 4,59 (д, J=5,9 Гц, 1H), 3,91 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,83 (т, J=6,3 Гц, 1H), 3,69 (д, J=13,3 Гц, 1H), 3,41–3,38 (м, 1H), 2,85–2,75 (м, 4H), 1,22 (д, J=6,1 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –131,63.

Приклади, наведені далі, були отримані з використанням аналогічних процедур, як показано у прикладі 113:

Пр.	ЯМР	РХМС (IEP) m/z
114	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,88 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,99–7,76 (м, 2H), 7,49–7,25 (м, 2H), 6,98 (с, 1H), 4,58 (с, 1H), 3,94–3,77 (м, 2H), 3,72–3,63 (м, 1H), 3,43–3,33 (м, 1H), 2,93–2,73 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,22 (с, 3H), 0,76–0,56 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ –131,923.	$[M+Na]^+$ = 499,10
119	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,98 (с, 1H), 8,89 (т, J=6,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=8,5, 6,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,12 (тт, J=56,2, 4,1 Гц, 1H), 4,61 (к, J=5,9 Гц, 1H), 3,91 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,83 (т, J=6,3 Гц, 1H), 3,74–3,60 (м, 3H), 3,39 (к, J=6,1 Гц, 1H), 2,81 (т, J=6,7 Гц, 1H), 1,22 (д, J=6,1 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d_6) δ–122,05, –131,62.	$[M+H]^+$ = 487,20

Приклад 115



Стадія 1. Отримання метил-3-аміно-2-фтор-4-йодобензоату.

Розчин метил-3-аміно-2-фторбензоату (20,00 г, 118,23 ммоль, 1,00 екв.) і NIS (23,94 г, 106,41 ммоль, 0,90 екв.) в AcOH (250 мл) перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Отриману суміш розводили водою (200 мл). Отриману суміш екстрагували з використанням EtOAc (3 × 200 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (2 × 100 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою зворотно-фазової хроматографії на системі CombiFlash з отриманням метил-3-аміно-2-фтор-4-йодбензоату (4,00 г, 11,4 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 295,80. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,52(дд, J=8,4, 1,5 Гц, 1Н). 6,81(дд, J=8,3, 6,7 Гц, 1Н), 5,43(с, 2Н), 3,83 (с, 3Н).

Стадія 2. Отримання метил-2-фтор-3-(фуран-3-амідо)-4-йодобензоату.

У круглодонну колбу на 250 мл додавали метил-3-аміно-2-фтор-4-йодбензоат (4,00 г, 13,55 ммоль, 1,00 екв.), 3-фуронову кислоту (1,52 г, 13,55 ммоль, 1,00 екв.), T_3P (43,14 г, 67,78 ммоль, 5,00 екв., 50 % в EA) і ДІЕА (2,08 г, 16,10 ммоль, 5,00 екв.) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували протягом ночі за 100 °С в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш розводили водою (100 мл). Отриману суміш екстрагували з використанням EtOAc (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (2 × 100 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, отримуючи метил-2-фтор-3-(фуран-3-амідо)-4-йодобензоат (4,50 г, 85,3 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 389,85. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,99 (с, 1Н), 8,40 (с, 1Н), 7,91 (дд, J=8,4, 1,2 Гц, 1Н), 7,83 (т, J=1,7 Гц, 1Н), 7,61 (дд, J=8,4, 7,0 Гц, 1Н), 7,02–6,96 (м, 1Н), 3,86 (с, 3Н).

Стадія 3. Отримання метил-3-[N-(трет-бутоксикарбоніл)-фуран-3-амідо]-2-фтор-4-йодбензоату.

До перемішуваної суміші метил-2-фтор-3-(фуран-3-амідо)-4-йодобензоату (2,60 г, 6,68 ммоль, 1,00 екв.) і $(Boc)_2O$ (2,92 г, 13,36 ммоль, 2,00 екв.) у DCE (50 мл) порціями додавали DMAP (0,82 г, 6,68 ммоль, 1,00 екв.) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури в атмосфері азоту. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ (PE: EA=5: 1). Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням метил-3-[N-(трет-бутоксикарбоніл)фуран-3-амідо]-2-фтор-4-йодобензоату (3,00 г, 91,7 %).

Стадія 4. Отримання метил-6-фтор-4-оксо-5Н-фуро[3,2-с] хінолін-7-карбоксилату.

До перемішуваного розчину метил-3-[N-(трет-бутоксикарбоніл)-фуран-3-амідо]-2-фтор-4-

йодбензоату (3,00 г, 6,13 ммоль, 1,00 екв.) у ДМФА (30 мл) додавали PCy_3 (344 мг, 1.22 ммоль, 0,20 екв), $Pd(OAc)_2$ (275 мг, 1,22 ммоль, 0,20 екв), K_2CO_3 (1,69 г, 12,26 ммоль, 2,00 екв) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Кінцеву реакційну суміш опромінювали мікрохвильовим випромінюванням протягом 2 годин при 120 °C. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш розводили водою (50 мл). Отриману суміш екстрагували з використанням EtOAc (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (2 × 50 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням метил-6-фтор-4-оксо-5H-фуро[3,2-c] хінолін-7-карбоксилату (310 мг, 19,3 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H+MeCN]^+$ = 302,95.

Стадія 5. Отримання метил-6-фтор-4-оксо-2H, 3H, 5H-фуро[3,2-c]-хінолін-7-карбоксилату.

До перемішуваного розчину метил-6-фтор-4-оксо-5H-фуро[3,2-c]-хінолін-7-карбоксилату (200 мг, 0,76 ммоль, 1,00 екв.) у CF_3CH_2OH (50 мл) додавали Pd/C (163 мг, 10 %) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш фільтрували; осад на фільтрі промивали сумішшю CH_2Cl_2/MeOH (10: 1, 3 × 50 мл). Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням метил-6-фтор-4-оксо-2H,3H,5H-фуро[3,2-c]-хінолін-7-карбоксилату (70 мг, 34,7 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 263,95. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,68 (с, 1H), 7,58 (дд, J=8,4, 6,1 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,85 (т, J=9,4 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,10 (т, J=9,4 Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d_6) δ –124,45.

Стадія 6. Отримання 6-фтор-7-(гідроксиметил)-2H, 3H, 5H-фуро[3,2-c]-хінолін-4-ону.

До перемішуваного розчину метил-6-фтор-4-оксо-2H, 3H, 5H-фуро[3,2-c]-хінолін-7-карбоксилату (60 мг, 0,22 ммоль, 1,00 екв.) у ТГФ (5 мл) по краплях додавали $LiAlH_4$ (0,18 мл, 0,45 ммоль, 2,00 екв., 2,5 М у ТГФ) при 0 °C в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за 0 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Реакцію гасили додаванням водн. HCl (1 М, 0,5 мл) при 0 °C. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням 6-фтор-7-(гідроксиметил)-2H,3H,5H-фуро[3,2-c]-хінолін-4-ону (50 мг, 93,2 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 236,0

Стадія 7. Отримання 7-(хлорметил)-6-фтор-2H, 3H, 5H-фуро[3,2-c]-хінолін-4-ону.

До перемішуваного розчину 6-фтор-7-(гідроксиметил)-2H, 3H, 5H-фуро[3,2-c]-хінолін-4-ону (50 мг, 0,21 ммоль, 1,00 екв.) і ДМФА (2 мг, 0,02 ммоль, 0,10 екв.) у ДХМ (10 мл) додавали по краплях $SOCl_2$ (253 мг, 2,13 ммоль, 10,00 екв.) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску, отримуючи 7-(хлорметил)-6-фтор-2H, 3H, 5H-фуро[3,2-c]-хінолін-4-он (50 мг, 92,7 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 254,0

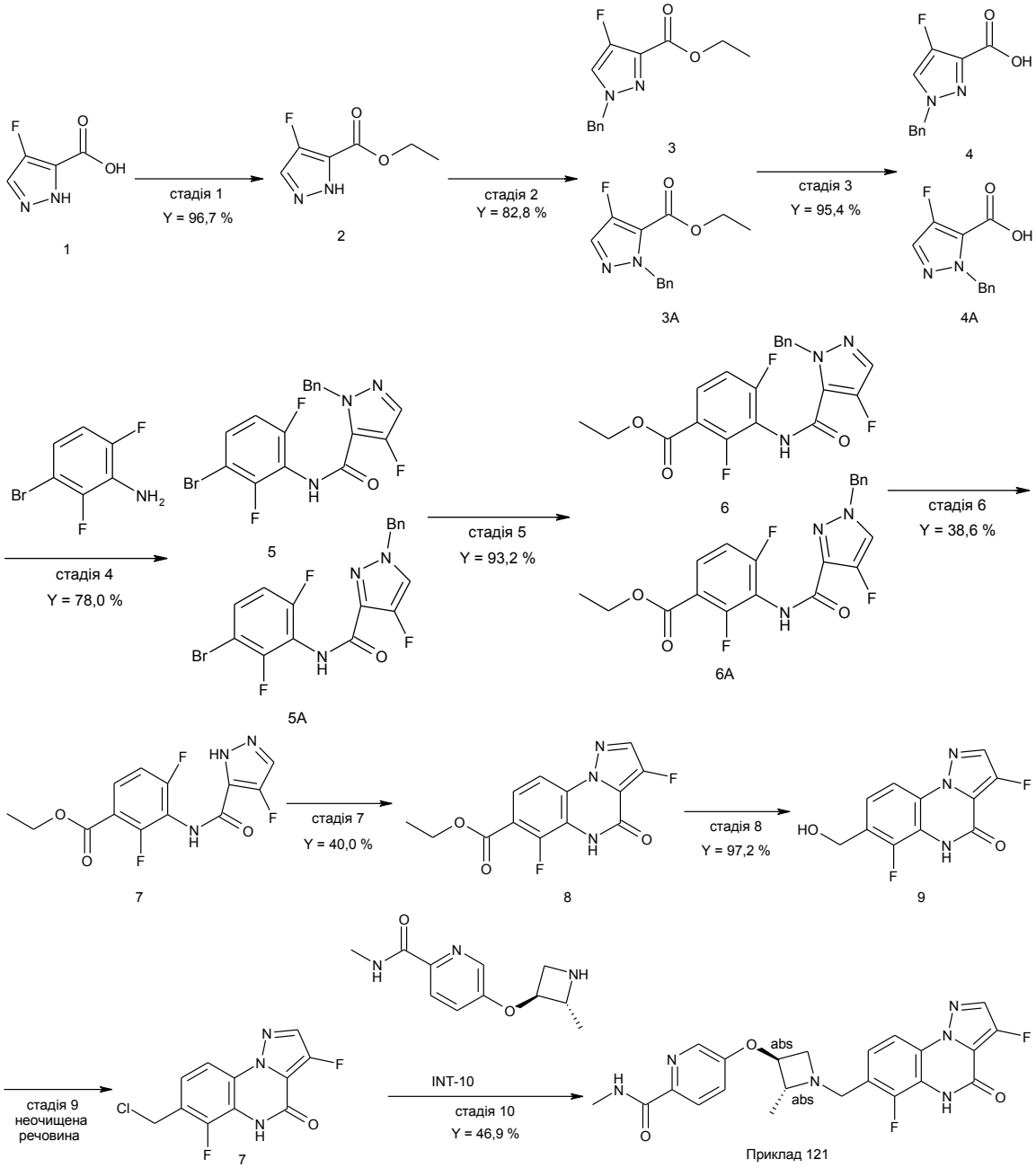
Стадія 8. Отримання 5-{[[(2R,3S)-1-({6-фтор-4-оксо-2H,3H,5H-фуро[3,2-c]-хінолін-7-іл}метил)-2-метилазетидин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду.

Розчин N-метил-5-{[(2R,3S)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксаміду (62 мг, 0,28 ммоль, 1,10 екв.) в MeCN (3 мл) обробляли DIEA (132 мг, 1,02 ммоль, 4,00 екв.) протягом 5 хв при кімнатній температурі в атмосфері азоту, після чого додавали KI (4 мг, 0,02 ммоль, 0,10 екв.) та 7-(хлорметил)-6-фтор-2H,3H,5H-фуро[3,2-c] хінолін-4-он (65 мг, 0,25 ммоль, 1,00 екв.). Отриману суміш перемішували протягом 2 годин при 80 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням 5-{[(2R,3S)-1-({6-фтор-4-оксо-2H,3H,5H-фуро[3,2-c]-хінолін-7-іл} метил)-2-метилазетидин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду (62,0 мг, 54,0 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 439,10. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,40 (с, 1H), 8,57 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,46–7,34 (м, 2H), 7,24–7,15 (м, 1H), 4,82 (т, J=9,3 Гц, 2H), 4,58 (к, J=5,9 Гц, 1H), 3,96–3,76 (м, 2H), 3,69 (д, J=13,3 Гц, 1H), 3,40–3,36 (м, 1H), 3,07 (т, J=9,2 Гц, 2H), 2,81–2,74 (м, 4H), 1,19 (д, J=6,2 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –133,55.

Приклади, наведені далі, були отримані з використанням аналогічних процедур, як показано у прикладі 113:

Пр.	ЯМР	РХМС (IEP) m/z
116	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,40 (с, 1H), 8,53 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,93 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,46–7,33 (м, 2H), 7,19 (дд, J=8,2, 6,2 Гц, 1H), 4,82 (т, J=9,3 Гц, 2H), 4,57 (к, J=6,0 Гц, 1H), 3,90 (д, J=13,3 Гц, 1H), 3,81 (т, J=6,5 Гц, 1H), 3,69 (д, J=13,3 Гц, 1H), 3,37–3,33 (м, 1H), 3,07 (т, J=9,3 Гц, 2H), 2,93–2,71 (м, 2H), 1,19 (д, J=6,1 Гц, 3H), 0,71–0,58 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –133,55.	$[M+H]^+$ = 465,20
120	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,40 (с, 1H), 8,88 (т, J=6,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,01–7,95(м, 1H), 7,50–7,34 (м, 2H), 7,23–7,16 (м, 1H), 6,35–5,91 (м, 1H), 4,82 (т, J=9,3 Гц, 2H), 4,59–4,55 (м, 1H), 4,00–3,77 (м, 2H), 3,76–3,57 (м, 3H), 3,38 (д, J=6,0 Гц, 1H), 3,07 (т, J=9,3 Гц, 2H), 2,80 (т, J=6,7 Гц, 1H), 1,20 (д, J=6,1 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –122,05, –133,56.	$[M+H]^+$ = 489,25

Приклад 121



Стадія 1. Отримання етил-4-фтор-2H-піразол-3-карбоксилату.

До перемішуваного розчину 4-фтор-2H-піразол-3-карбонової кислоти (850 мг, 6,53 ммоль, 1,00 екв.) в EtOH (15 мл) додавали $SOCl_2$ (4,66 г, 39,21 ммоль, 6,00 екв.) при кімнатній температурі в атмосфера азоту. Отриману суміш перемішували протягом 1 год. за 70 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Бажаний продукт можна виявляти за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували під зниженим тиском з отриманням етил-4-фтор-2H-піразол-3-карбоксилату (1,00 г, Y=96,7 %). РХ-МС: (ES-H, m/z): $[M-H]^+$ = 157,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,60 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,38 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,35 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадія 2. Отримання етил-1-бензил-4-фтор-1H-піразол-3-карбоксилату, та етил-1-бензил-4-фтор-1H-піразол-5-карбоксилату, та етил-1-бензил-4-фтор-1H-піразол-5-карбоксилату.

До перемішуваного розчину етил-4-фтор-2H-піразол-3-карбоксилату (1,00 г, 6,32 ммоль, 1,00 екв.) і K_2CO_3 (2,62 г, 18,97 ммоль, 3,00 екв.) у ДМФА (30 мл) додавали (бромметил)бензолу (2,16 г, 12,64 ммоль, 2,00 екв.) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 1 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш розводили EtOAc (150 мл). Отриману суміш промивали 2 × 100 мл води, сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням суміші етил-1-бензил-4-фтор-1H-піразол-3-карбоксилату та етил-1-бензил-4-фтор-1H-піразол-5-карбоксилату (1,30 г, Y=82,8 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 249,0. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,50 – 7,29 (м, 6H), 7,28 – 7,20 (м, 4H), 5,69 (с, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,46 (к, J=7,2 Гц, 2H), 4,36 (к, J=7,1 Гц, 1H), 1,43 (т, J=7,1Hz, 3H), 1,36 (т, J=7,1 Гц, 2H).

Стадія 3. Отримання 1-бензил-4-фтор-1H-піразол-3-карбонової кислоти та 1-бензил-4-фтор-1H-піразол-5-карбонової кислоти.

До перемішуваного розчину етил-1-бензил-4-фтор-1H-піразол-3-карбоксилату та етил-1-бензил-4-фтор-1H-піразол-5-карбоксилату (1,30 г, 5,23 ммоль, 1,00 екв.) у ТГФ (15 мл) додавали LiOH (15 мл, 30,00 ммоль, 5,73 екв., 2M у воді) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 1 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш розводили водою (100 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (1 × 80 мл). Водний шар підкислювали до pH 6 лимонною кислотою. Водний шар екстрагували з використанням EtOAc (3 × 100 мл). Органічні шари сушили над Na_2SO_4. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням 1-бензил-4-фтор-1H-піразол-3-карбонової кислоти та 1-бензил-4-фтор-1H-піразол-5-карбонової кислоти (1,10 г, Y=95,4 %). РХ-МС: (ES-H, m/z): $[M-H]^+$ = 219,1.

Стадія 4. Отримання 2-бензил-N-(3-бром-2,6-дифторфеніл)-5-фторпіразол-3-карбоксаміду та 1-бензил-N-(3-бром-2,6-дифторфеніл)-4-фтор-1H-піразол-3-карбоксаміду.

До перемішуваного розчину 1-бензил-4-фтор-1H-піразол-3-карбонової кислоти та 1-бензил-4-фтор-1H-піразол-5-карбонової кислоти (1,10 г, 4,99 ммоль, 1.00 екв.) в T3P (40 мл, 50 % в EA) додавали DIEA (1,94 г, 14,98 ммоль, 3,00 екв.) і 3-бром-2,6-дифтороанілін (1,25 г, 5,99 ммоль, 1,20 екв.) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом ночі за 100 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш розводили EtOAc (120 мл). Отриману суміш промивали 2 × 100 мл води, сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням суміші 2-бензил-N-(3-бром-2,6-дифторфеніл)-5-фторпіразол-3-карбоксаміду та 1-бензил-N-(3-бром-2,6-дифторфеніл)-4-фтор-1H-піразол-3-карбоксаміду (1,60 г, Y=78,0 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 410,0/412,0. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,25 (с, 1H), 10,06 (с, 1H), 8,22 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,84 – 7,67 (м, 2H), 7,45 – 7,28 (м, 7H), 7,28 – 7,15 (м, 3H), 5,56 (с, 1H), 5,40 (с, 2H).

Стадія 5. Отримання етил-3-(2-бензил-4-фторпіразол-3-амідо)-2,4-дифторбензоату та етил-3-(1-бензил-4-фтор-1H-піразол-3-карбоксамідо)-2,4-дифторбензоату.

До розчину 2-бензил-N-(3-бром-2,6-дифторфеніл)-5-фторпіразол-3-карбоксаміду та 1-бензил-N-(3-бром-2,6-дифторфеніл)-4-фтор-1H-піразол-3-карбоксаміду (1,20 г, 2,92 ммоль, 1,00 екв.) в EtOH (8 мл) додавали $Pd(dppf)Cl_2$ (214 мг, 0,29 ммоль, 0,10 екв.) у резервуарі високого тиску. Суміш продували азотом протягом 10 хвилин, а потім підвищували тиск до 50 атм монооксидом вуглецю при 120 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували для видалення нерозчинних твердих речовин. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням суміші етил-3-(2-бензил-4-фторпіразол-3-амідо)-2,4-дифторбензоату та етил-3-(1-бензил-4-фтор-1H-піразол-3-карбоксамідо)-2,4-дифторбензоату (1,10 г, Y=93,2 %). РХ-

МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 404,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,18 (с, 1H), 10,00 (с, 2H), 8,21 (д, J=4,4 Гц, 2H), 7,99 – 7,86 (м, 3H), 7,78 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,46 – 7,25 (м, 16H), 7,23 – 7,16 (м, 2H), 5,56 (с, 2H), 5,40 (с, 4H), 4,38–4,3 (м, 6H), 1,35–1,28 (м, 9H).

Стадія 6. Отримання етил-2,4-дифтор-3-(4-фтор-2H-піразол-3-амідо)бензоату.

До розчину етил-3-(2-бензил-4-фторпіразол-3-амідо)-2,4-дифторбензоату та етил-3-(1-бензил-4-фтор-1H-піразол-3-карбоксамідо)-2,4-дифторбензоату (500 мг, 1.24 ммоль, 1,00 еквівалент) у 20 мл MeOH/HCl=10: 1 додавали $Pd(OH)_2$/C (1,04 г, 1,49 ммоль, 1,20 еквівалент, 20 %) у резервуарі високого тиску. Суміш гідрогенізували при кімнатній температурі під тиском водню 30 фунтів/кв.дюйм протягом ночі, фільтрували через прокладку з целіту, промивали ДХМ: MeOH=10: 1 (3 × 50 мл). За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням етил-2,4-дифтор-3-(4-фтор-2H-піразол-3-амідо)бензоату (150 мг, Y=38,6 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 314,1.

Стадія 7. Отримання етил-3,6-дифтор-4-оксо-5H-піразоло[1,5-a]хіноксалін-7-карбоксилату.

До перемішуваного розчину етил-2,4-дифтор-3-(4-фтор-2H-піразол-3-амідо)бензоату (160 мг, 0,51 ммоль, 1,00 екв.) у ДМФА (10 мл) додавали Cs_2CO_3 (499 мг, 1,53 ммоль, 3,00 екв.) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за 80 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Отриману суміш розводили водою (40 мл). Отриману суміш екстрагували за допомогою CH_2Cl_2: IPA=10: 1 (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×40 мл), сушили над безводним Na_2SO_4. Після фільтрації фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням етил-3,6-дифтор-4-оксо-5H-піразоло[1,5-a]хіноксалін-7-карбоксилату (60 мг, Y=40,0 %). РХ-МС: (ES-H, m/z): $[M-H]^+$ = 292,0. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,11 (с, 1H), 8,32 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=8,8, 1,3 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=8,8, 6,9 Гц, 1H), 4,37 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадія 8. Отримання 3,6-дифторо-7-(гідроксиметил)-5H-піразоло[1,5-a]хіноксалін-4-ону.

До перемішуваного розчину етил-3,6-дифтор-4-оксо-5H-піразоло[1,5-a]хіноксалін-7-карбоксилату (60 мг, 0,20 ммоль, 1,00 екв.) у ТГФ (4 мл) по краплях додавали $LiEt_3BH$ (0,61 мл, 0,61 ммоль, 3,00 екв., 1M у ТГФ) при 0 °C в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за 0 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Реакцію гасили додаванням води (0,2 мл) при 0 °C. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, отримуючи 3,6-дифтор-7-(гідроксиметил)-5H-піразоло[1,5-a]хіноксалін-4-он (50 мг, Y=97,2 %). РХ-МС: (ES-H, m/z): $[M-H]^+$ = 249,9.

Стадія 9. Отримання 7-(хлорметил)-3,6-дифторо-5H-піразоло[1,5-a]хіноксалін-4-ону.

До перемішуваного розчину 3,6-дифтор-7-(гідроксиметил)-5H-піразоло[1,5-a]хіноксалін-4-ону (50 мг, 0,19 ммоль, 1,00 екв.) і ДМФА (1 мг, 0,02 ммоль) 0,10 екв.) в ДХМ (1 мл) додавали $SOCl_2$ (118 мг, 0,99 ммоль, 5,00 екв.) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням 7-(хлорметил)-3,6-дифтор-5H-піразоло[1,5-a]хіноксалін-4-ону (50 мг, неочищена речовина). РХ-МС: (ES-H, m/z): $[M-H]^+$ = 268,0.

Стадія 10. Отримання 5-{[(2R,3S)-1-({3,6-дифторо-4-оксо-5H-піразоло[1,5-a]хіноксалін-7-іл}метил)-2-метилазетидин-3-іл}окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду.

До перемішуваної суміші 7-(хлорметил)-3,6-дифтор-5H-піразоло[1,5-a]хіноксалін-4-ону (120 мг, 0,44 ммоль, 1,00 екв.) та N-метил-5-{[(2R,3S)-2-метилазетидин-3-іл]окси}піридин-2-карбоксамід гідрохлориду (126 мг, 0,49 ммоль, 1,10 екв.) у MeCN (5 мл) додавали KI (15 мг, 0,09 ммоль, 0,20 екв.) та DIEA (115 мг, 0,89 ммоль, 2,00 екв.) за кімнатної температури в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. за 80 °C в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою РХ-МС. Тверді речовини, що випали в осад, збирали фільтруванням і промивали MeCN (3×5 мл). Отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали шляхом розтирання з MeCN (10 мл). Тверді речовини, що випали в осад, збирали фільтруванням і промивали MeCN (3 × 5 мл) з отриманням 5-{[(2R,3S)-1-({3,6-дифтор-4-оксо-5H-піразоло[1,5-a]хіноксалін-7-іл}метил)-2-метилазетидин-3-іл]окси}-N-метилпіридин-2-карбоксаміду (87 мг, 43,0 %). РХ-МС: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 455,10. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,97 (с, 1H), 8,58 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,25 – 8,19 (м, 2H), 7,98 – 7,86 (м, 2H), 7,43 (дд, J=8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=8,5, 6,8 Гц, 1H), 4,59 (к, J=5,9 Гц, 1H), 3,90 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,82 (т, J=6,4 Гц, 1H), 3,68 (д, J=13,0 Гц, 1H), 3,38 (д, J=6,0 Гц, 1H), 2,82–2,78 (m, 4H), 1,22 (д, J=6,2 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ –131,38, –168,36.

Приклад А. Аналіз на пригнічення росту клітин

Метою цього дослідження є оцінка впливу сполук за винаходом на клітинну проліферацію за допомогою аналізу життєздатності клітин DLD-1 BRCA2(-/-) і батьківської ізогенної пари та клітинних ліній MDA-MB-436 (мутований BRCA1). Аналіз життєздатності клітин на основі CellTiter-Glo (CTG) призначений для визначення кількості життєздатних клітин у культурі через ефект сполуки шляхом кількісного визначення АТФ, що вказує на наявність метаболічно активних клітин.

DLD-1 BRCA2(-/-) і батьківську ізогенну пару культивували в RPMI 1640 з додаванням 10 % фетальної бичачої сироватки (FBS), при цьому клітини MDA-MB-436 культивували в DMEM з додаванням 10 % FBS. В обох випадках культивування проводили при 37 ℃ з 5 % CO_2. Сполуки за винаходом розподіляли по 384-лунковому планшету (Corning, 3764) за допомогою акустичного пристрою для роботи з рідинами Echo, щоб утворити серійно розведену кінцеву концентрацію 1:3 з верхньою дозою 10 або 30 мкМ. Клітини висівали в планшет із щільністю 50 клітин/лунку (батьківська лінія клітин DLD-1), 200 клітин/лунку (DLD-1 BRCA2-/-) або 500 клітин/лунку (MDA-MB-436). Після короткого обертання клітини культивували в добре зволоженому інкубаторі при 37 ℃ з 5 % CO_2 протягом 7 днів без перешкод. Життєздатність клітин вимірювали за допомогою набору для аналізу CellTiter Glo 2.0 (Promega, G9243), швидкість пригнічення росту розраховували та наносили на графік залежно від кінцевої концентрації сполуки, а дані вводили в Xfit для отримання IC_{50}.

Приклад В. Біохімічний (FP) аналіз

Аналізи, засновані на флуоресцентній поляризації (FP), широко використовувалися у відкритті ліків завдяки однорідному формату, надійній продуктивності та відсутності перешкод, які спостерігаються в інших аналізах. Щоб охарактеризувати наші сполуки, ми використали аналіз, що вимірював заміщення комерційно доступного флуоресцентно міченого інгібітора PARP 1/2 (PARPi-FL, Tocris Biosciences, № 6461), як показано в аналізах, виконаних у WO2014/064149 та WO2021/013735A1. Аналіз проводили за допомогою способу, наведеного далі.

Сполуки розчиняли в ДМСО, використовували пристрій для роботи з рідинами Echo550 для здійснення серійних розширень у бажаному діапазоні концентрацій у планшетах Optiplate-384F. Для контрольних зразків з високим вмістом білка та низьким вмістом білка (без білка) використовували 100 % ДМСО. 20 нл сполуки або окремо ДМСО додавали в окремі лунки планшета для аналізу.

Білки PARP1 і PARP2 експресували, очищали та розводили в буфері для аналізу, що містить 50 мМ Tris pH 8,0, 0,001 % Triton X-100, 10 мМ $MgCl_2$, 150 мМ NaCl, до кінцевої концентрації 20 нМ. Потім додавали PARPi-FL у кінцевій концентрації 3 нМ.

Планшет для аналізу центрифугують при 1000 об/хв протягом 1 хв та інкубують протягом 4 год. при кімнатній температурі.

Флуоресцентна поляризація зчитується за допомогою пристрою для зчитування пластин Envision із такими налаштуваннями:

Фільтр збудження - FITC FP 480-Ex Slot 3

Емісійний фільтр - FITC FP P-pol 535-Em Slot 4

Другий емісійний фільтр - FITC FP S-pol 535-Em Slot 3

Дзеркальний модуль - FITC FP Dual Enh-Slot 1

Швидкість інгібування розраховується з використанням відсотка переставлених відстаней Махаланобіса, що перевищують контрольні зразки (значення mP), дотримуючись наведеного нижче рівняння:

mP_C: значення mP сполук
mP_L: значення mP для низьких контролів
mP_H: значення mP для високих контролів

$$\text{Інгібування } (\%) = \left(1 - \frac{mP_C - mP_L}{mP_H - mP_L}\right) x100\%$$

XLFit (рівняння 201) використовується для розрахунку зареєстрованого значення IC_{50} для кожної сполуки.

Дані з прикладів А і В наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

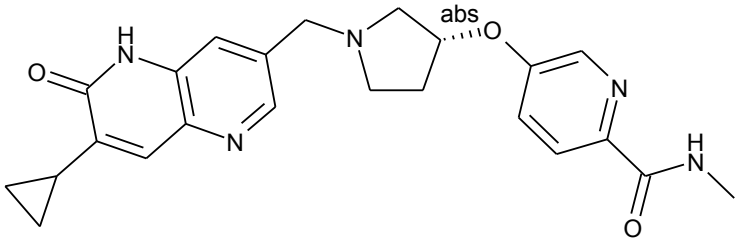
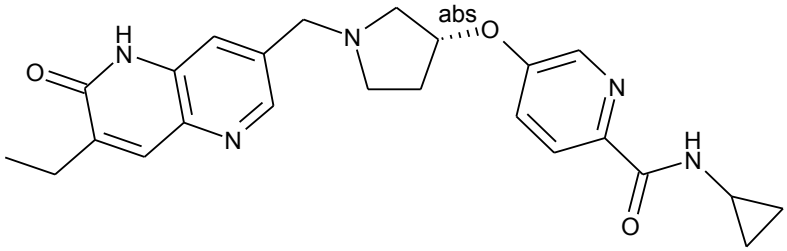
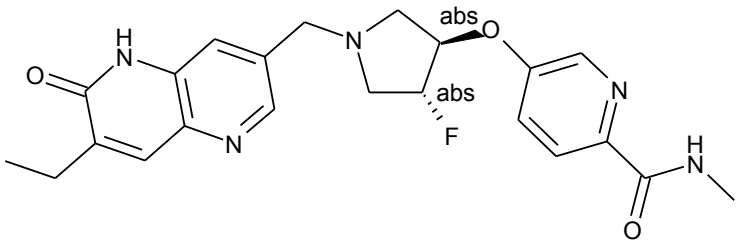
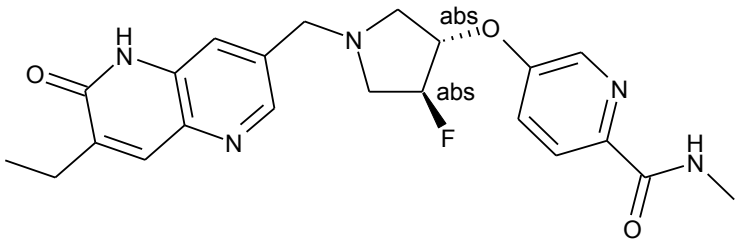
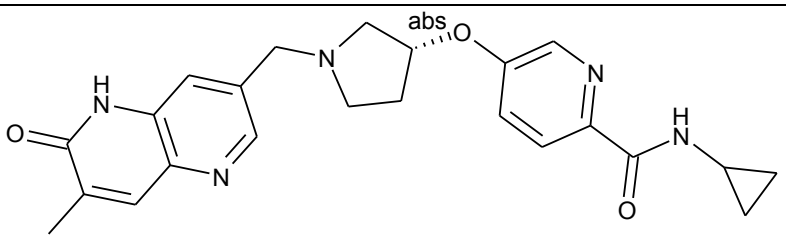
Пр.	EC50 DLD-1 BRCA2(-/-), мкМ	EC50, батьківська лінія клітин DLD-1, мкМ	EC50 MDA-MB-436, мкМ	IC50 FP PARP1, мкМ	IC50 FP PARP2, мкМ
1	> 1		> 1		
2	0,0033	> 30	0,0016	0,0042	> 10
3	0,013		0,0045	0,0064	> 100
4	0,002		0,0011	0,0058	11
5	> 1		> 1		
6	0,073		0,042		
7	0,013		0,0083	0,0074	66
8	> 1				
9	0,072		0,025		
10	0,0088		0,0068	0,0068	> 100
11	0,028		0,019		
12	0,083		0,036	0,0066	62
13	0,038		0,012		
14	0,0098		0,0041	0,0052	14
15	> 1				
16	0,049		0,018		
17	0,0012		0,00079	0,0073	21
18	> 1		> 1		
19	> 1		> 1		
20	0,04		0,035	0,0056	19
21	0,0018		0,0012	0,0066	14
22	0,037		0,027	0,0051	16
23	0,063		0,014	0,013	13
24	0,013		0,024	0,0091	17
25	0,036		0,041	0,011	25
26	0,055		0,06	0,012	> 100
27	0,019		0,018	0,0067	9,1
28	0,015		0,0033	0,0039	> 100
29	0,078		0,14	0,011	72
30	0,015		0,047	0,0077	> 100
31	0,013		0,031	0,037	> 100
32	0,0064		0,016	0,0068	> 100
33	0,0042		0,0037	0,0055	33
34	0,15		0,084	0,013	12
35	0,0099		0,032	0,0036	> 100
36	0,012		0,0037	0,005	15
37	0,08		0,066	0,0045	> 100
38	0,0029		0,0023	0,0061	10
39	0,0013		0,0011	0,0043	5,9
40	0,18		0,13	0,0055	32
41	0,0032		0,003	0,0076	8,3
42	0,0021		0,0011	0,0058	6,3
43	0,0011		0,00046	0,0066	2,9
44	0,0035		0,0013	0,0067	11
45	0,0015		0,00087	0,005	6,9
46	0,09		0,1	0,0099	> 100
47	0,1		0,1	0,0058	88
48	0,0057		0,0032	0,0062	3,5
49	0,0092		0,0095	0,0063	> 100
50	0,0053		0,0087	0,011	83
51	0,0044		0,0079	0,0041	4,2

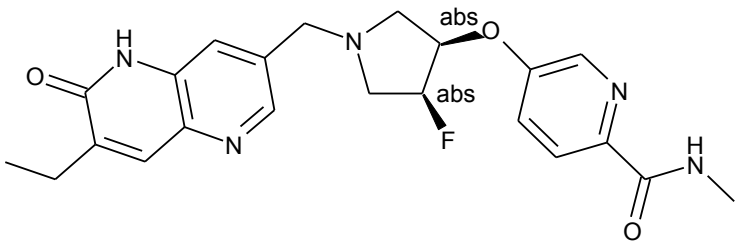
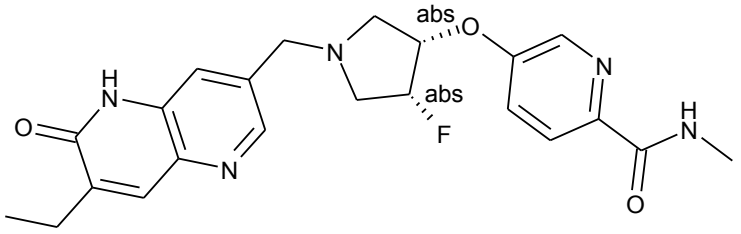
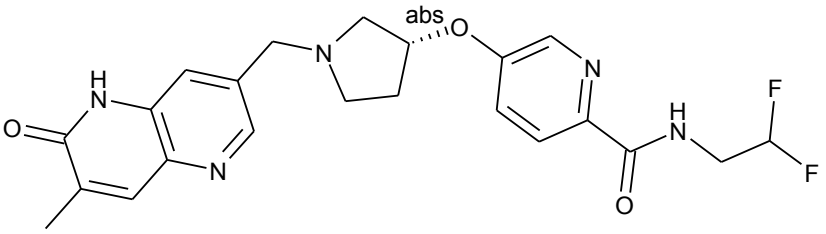
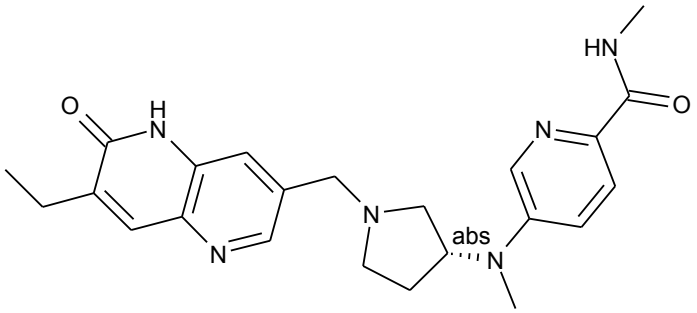
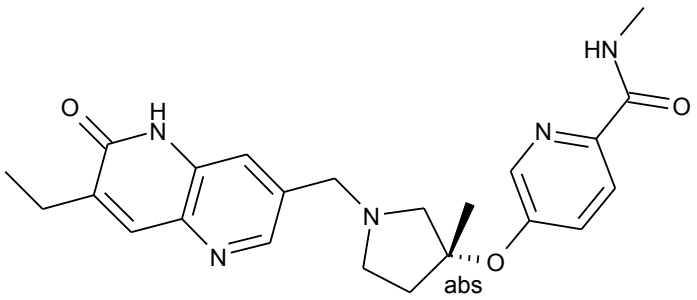
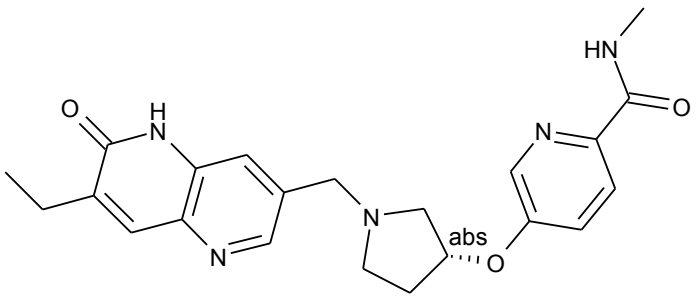
52	0,012		0,0098	0,0063	76
53	0,0022		0,0013	0,008	61
54	0,0012		0,00062	0,0045	0,9
55	0,038		0,012	0,0064	> 100
56	0,045		0,012	0,0062	76
57	0,012		0,0068	0,0094	47
58	0,0033		0,0017	0,006	8,3
59	0,0098		0,0047	0,0055	> 100
60	> 1		> 1	> 0,1	> 100
61	0,01		0,0088	0,018	23
62	0,086		0,14	0,018	52
63	0,0048		0,0036	0,0066	9,6
64	0,096		0,043	> 0,1	2,6
65	0,093		0,091		
66	0,0021		0,001	0,0033	6,4
67	0,00097		0,00065		
68	0,015		0,018		
69	0,011		0,0056		
70	0,0013		0,0011	0,0041	2,4
71	0,00089		0,00049		
72	0,033		0,05		
73	0,0048		0,0021	0,0036	1,7
74	0,0039		0,0026	0,0089	25
75	0,0012		0,00072	0,004	5,2
76	0,0014		0,0011	0,0028	8,7
77	0,0038		0,0018	0,0038	> 100
78	0,032		0,035		
79	0,0063		0,0019		
80	0,0043		0,0018	0,0038	5,3
81	0,003		0,0017		
82	0,0031		0,0021	0,0045	6,8
83	0,022		0,011		
84	0,003		0,0014	0,0088	48
85	0,0018		0,0013		
86	0,0034		0,0018		
87	0,02		0,012		
88	0,0063		0,0034		
89	0,0018		0,0011	0,0072	9,6
90	0,0028		0,0018	0,0085	3,1
91	0,023		0,027	0,011	> 100
92	0,0016		0,0011		
93	0,0072		0,005		
94	0,043		0,011		
95	0,0035		0,0032		
96	> 1		> 1		
97	0,034		0,021		
98	0,061		0,029		
99	0,004		0,0017		
100	0,011		0,0059		
101	0,0054		0,0031		
102	0,049		0,11		
103	0,027		0,03		
104	0,0019		0,00085		
105	0,0022		0,00093		
106	0,0083		0,005		
107	0,03		0,017		
108	0,012		0,012		
109	0,0074		0,0042		

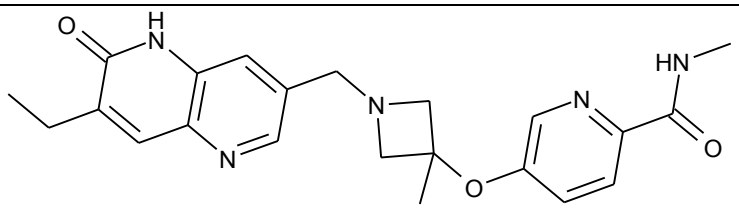
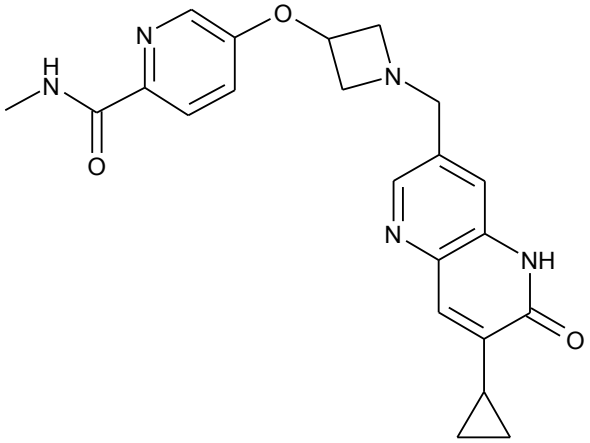
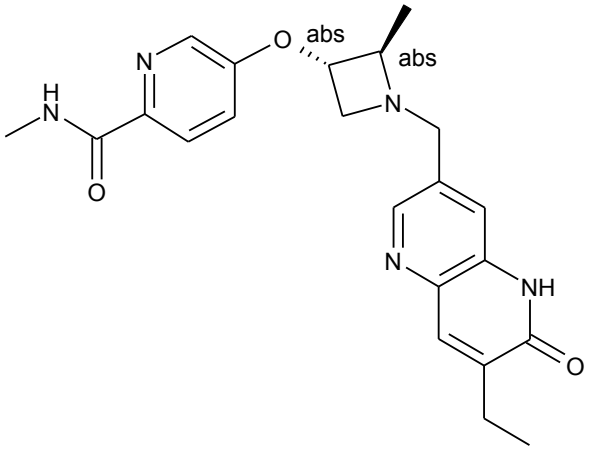
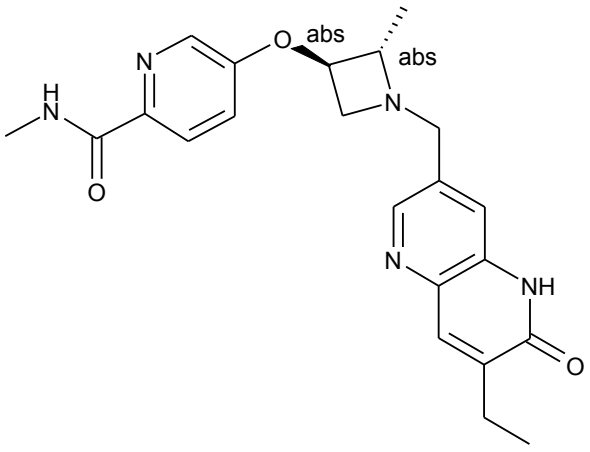
110	0,014		0,0094		
111	0,015		0,013		
112	0,0047		0,0026		
113	0,016		0,0087		
114	0,0059		0,0036		
115	0,17		0,17		
116	0,013		0,0033		
117	0,013		0,013		
118	0,024		0,022		
119	0,0068		0,0044		
120	0,021		0,0087		
121	0,0012		0,0018		

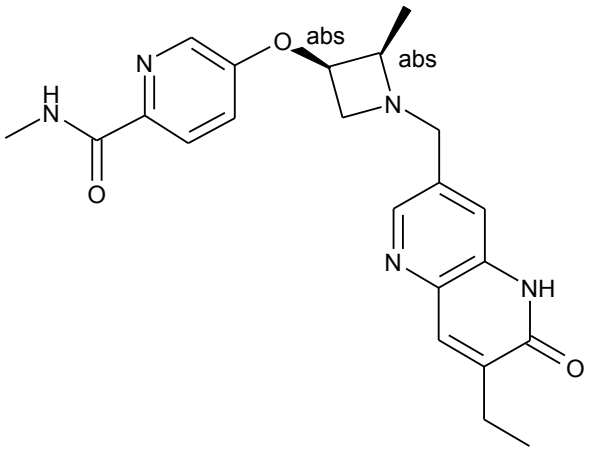
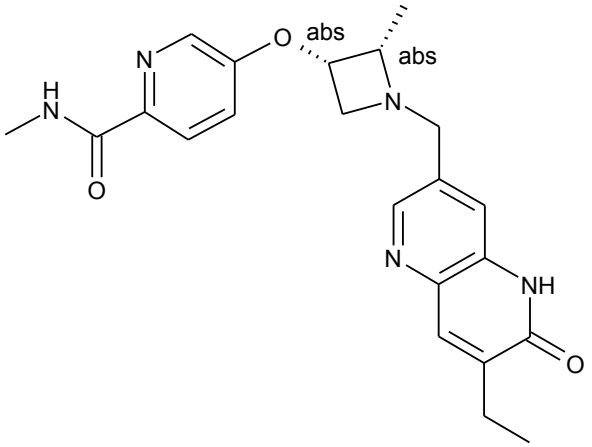
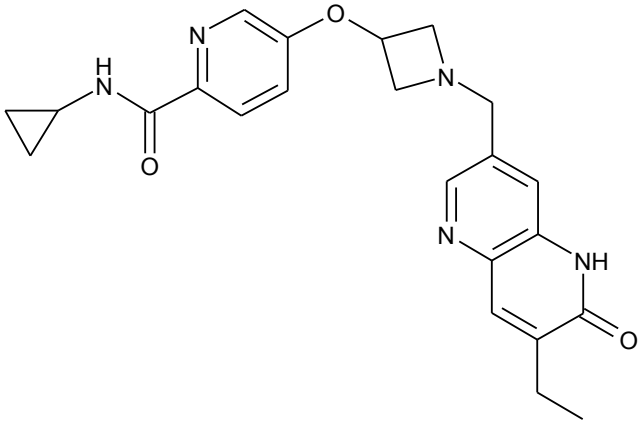
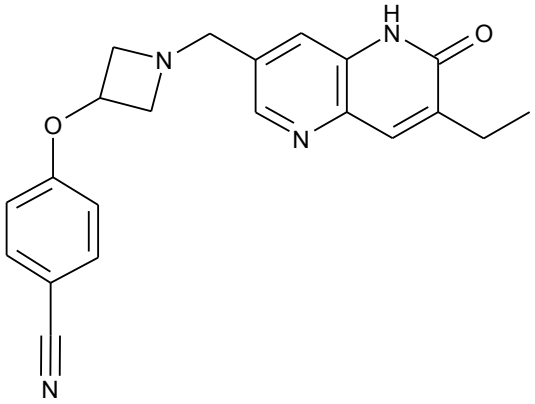
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

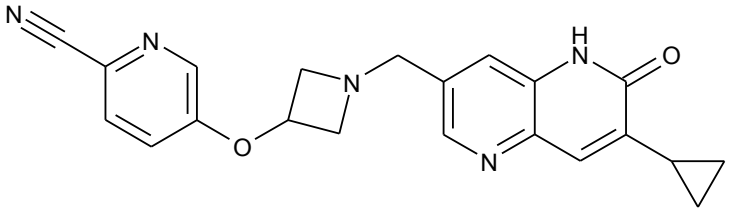
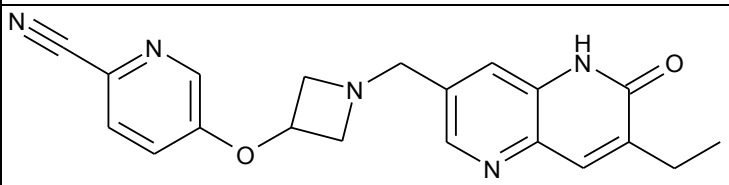
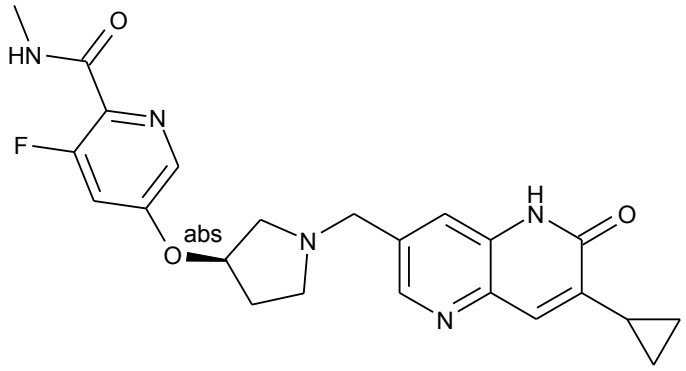
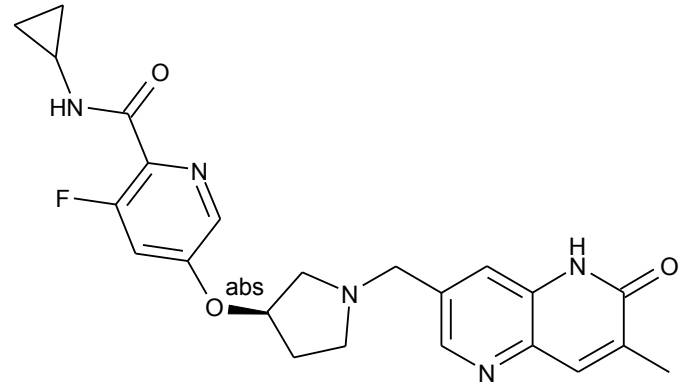
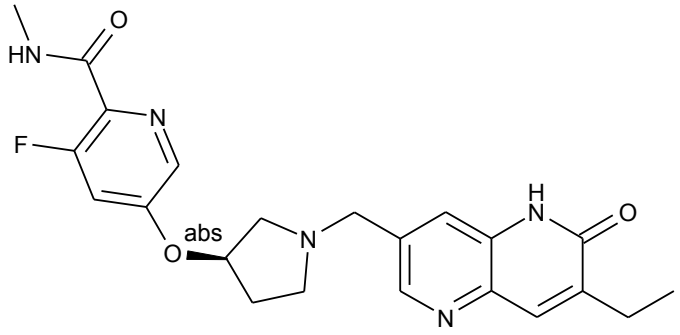
1. Сполука, вибрана з:

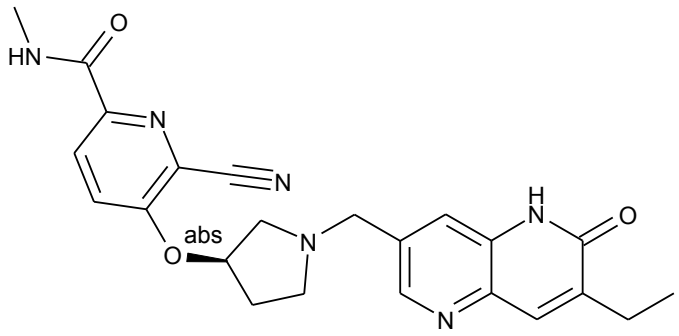
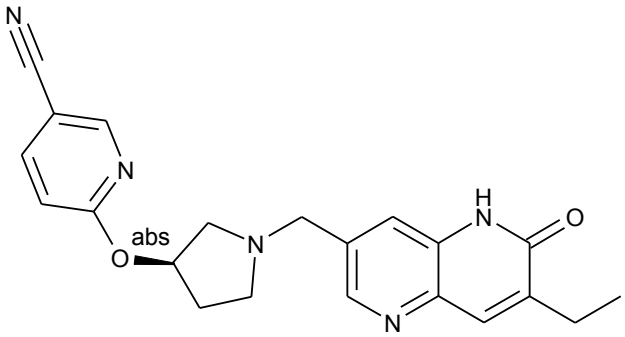
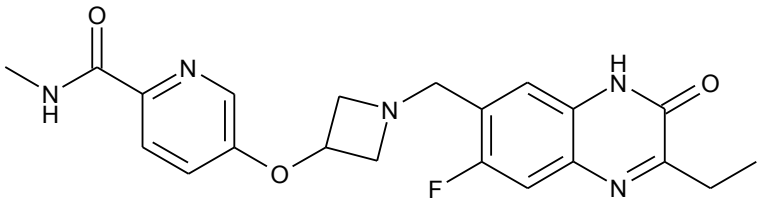
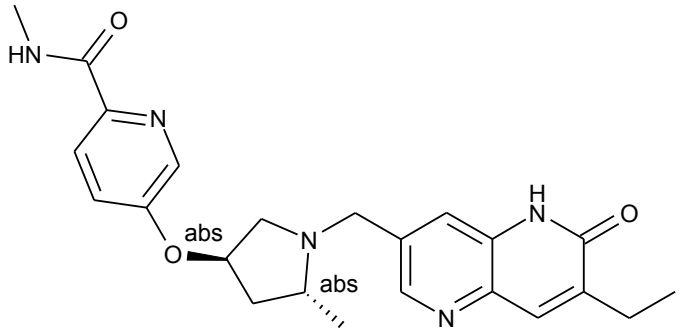
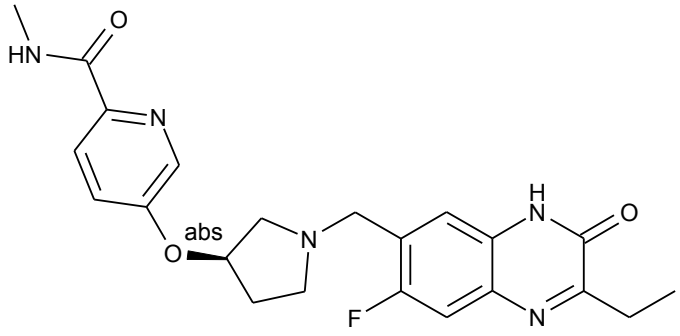
Приклад №	Структура
3	
4	
5	
6	
7	

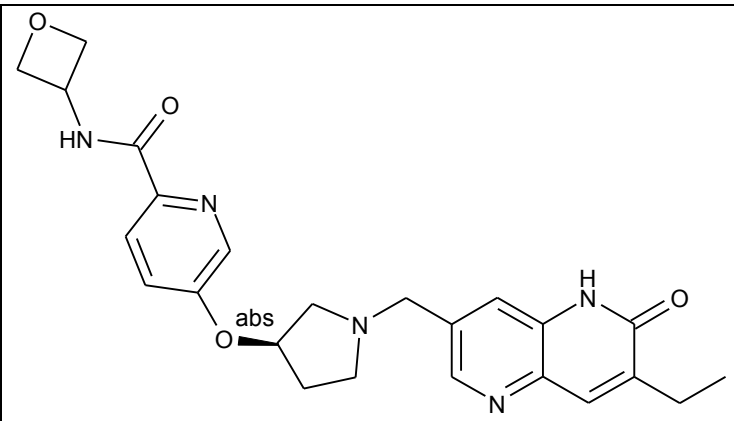
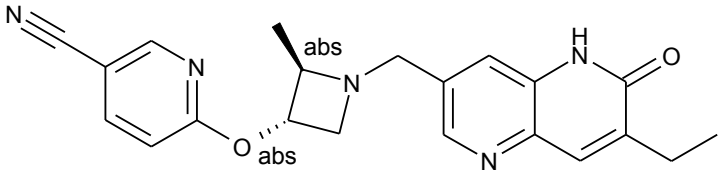
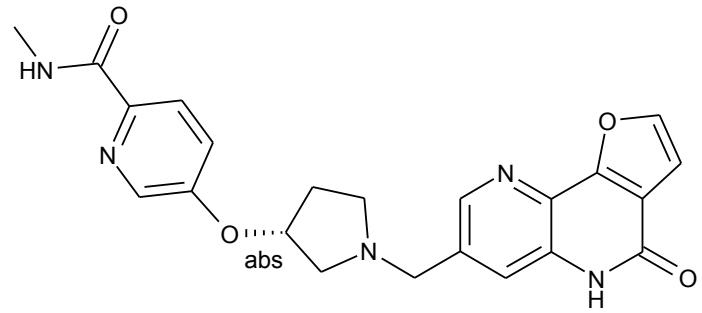
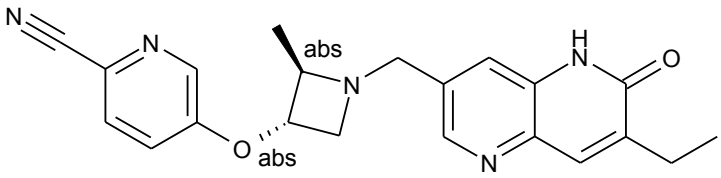
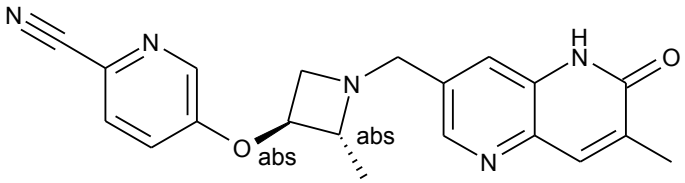
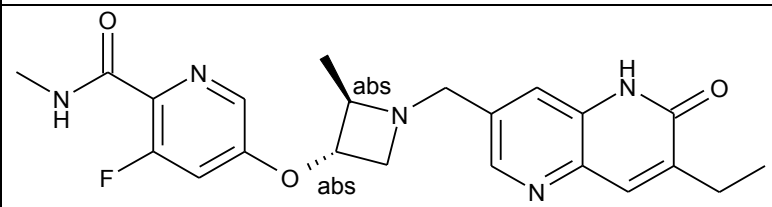
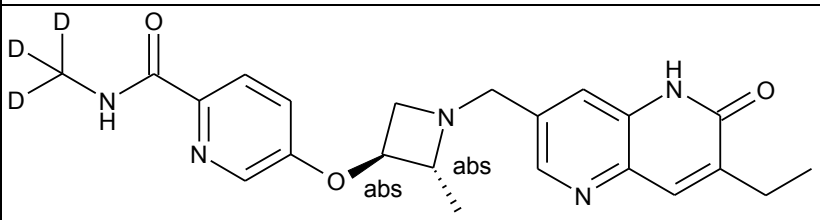
8	
9	
10	
11	
12	
13	

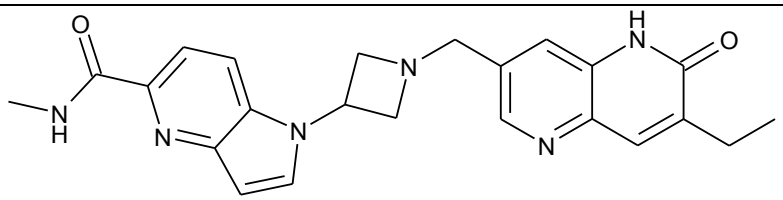
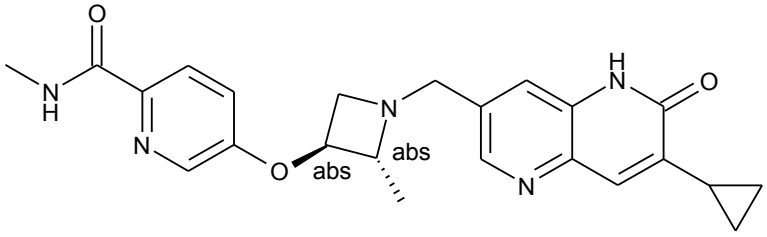
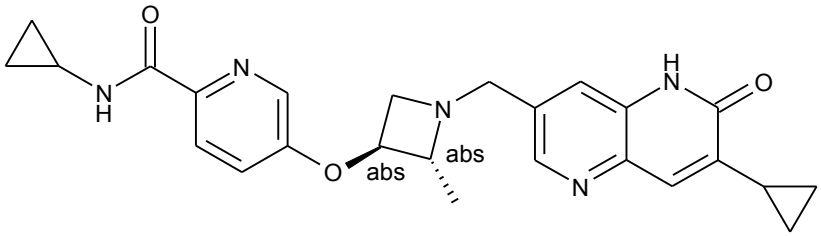
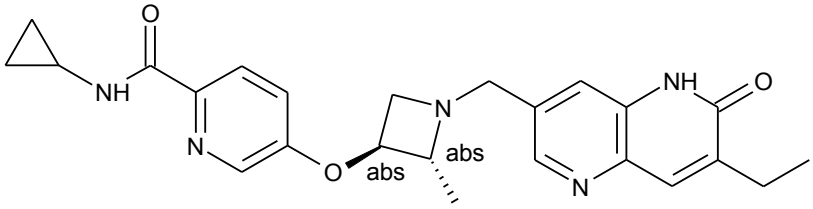
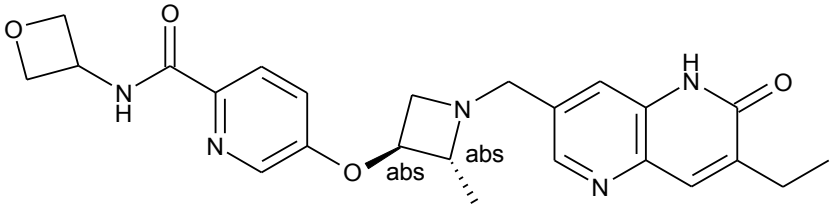
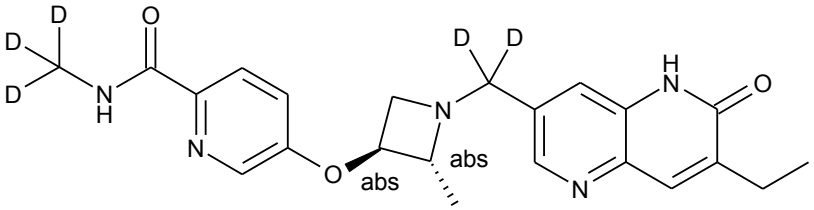
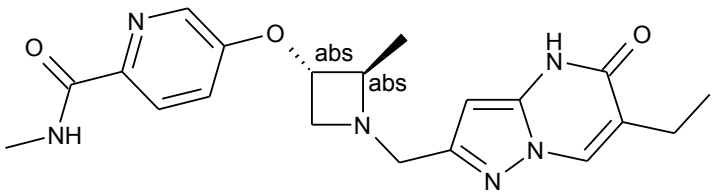
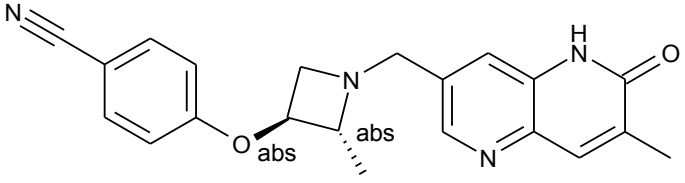
15	
16	
17	
18	

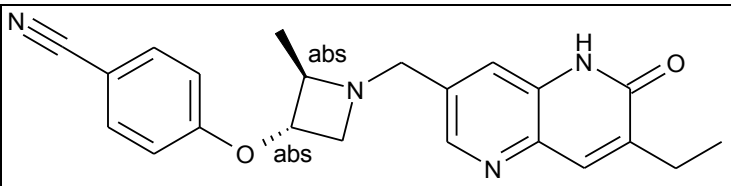
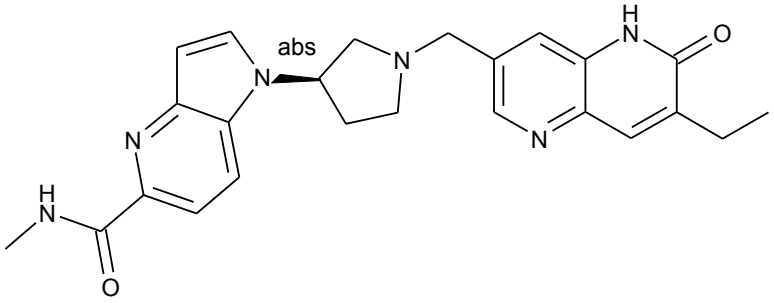
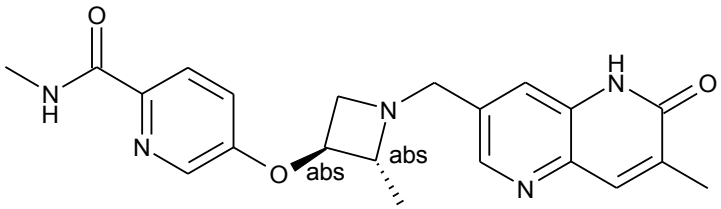
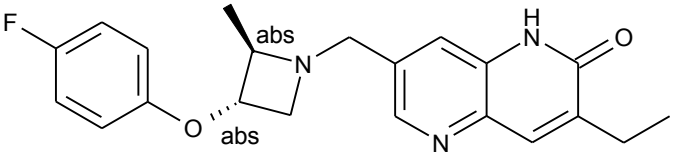
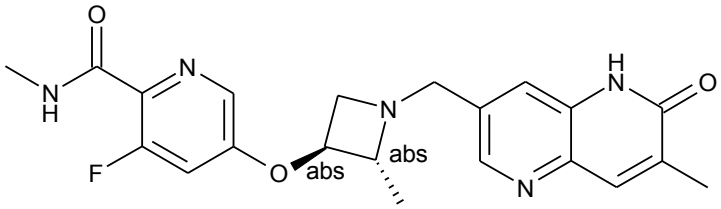
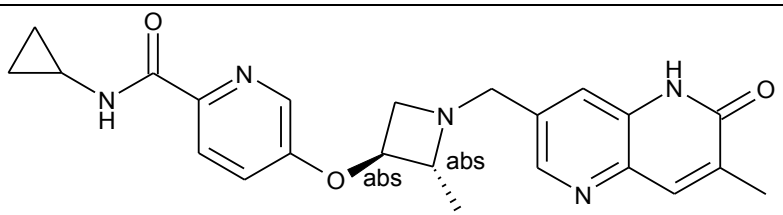
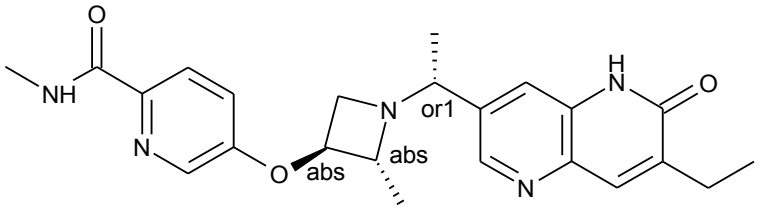
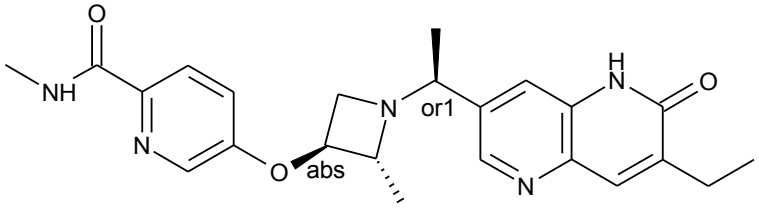
19	
20	
21	
22	

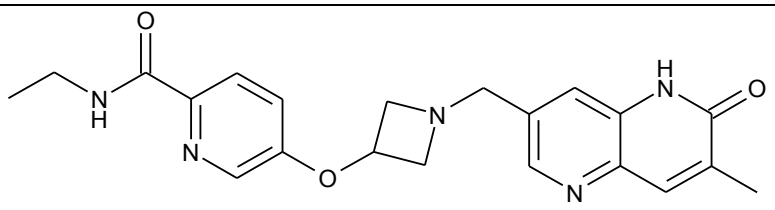
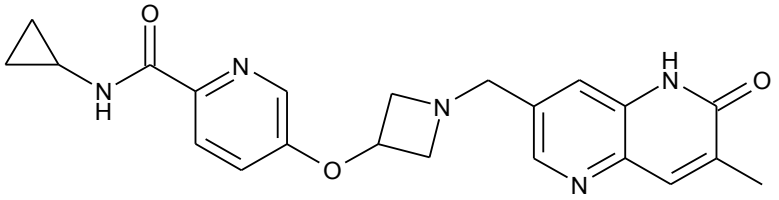
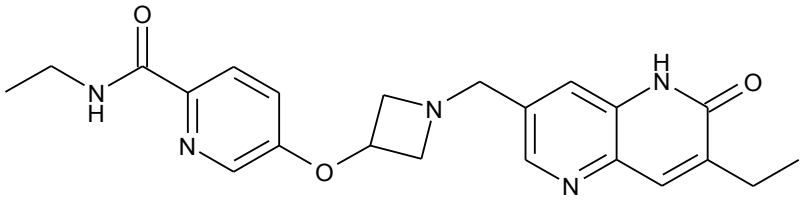
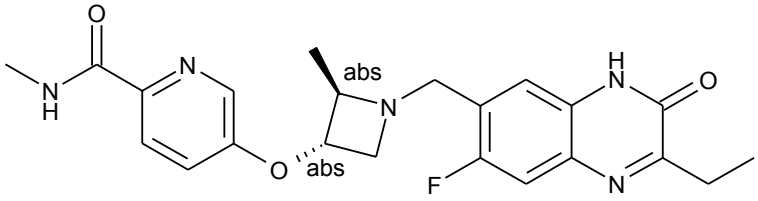
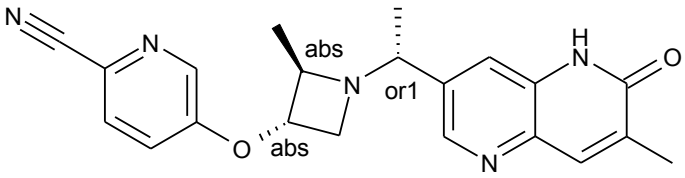
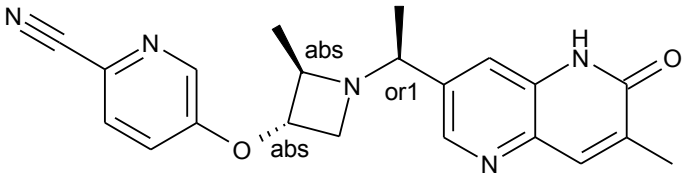
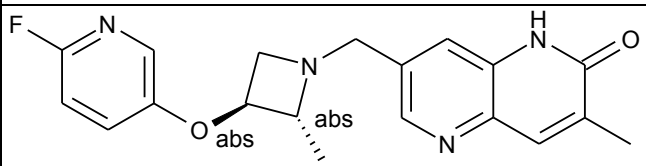
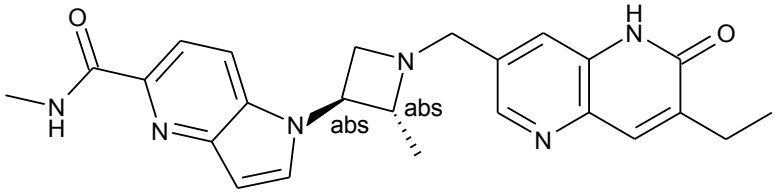
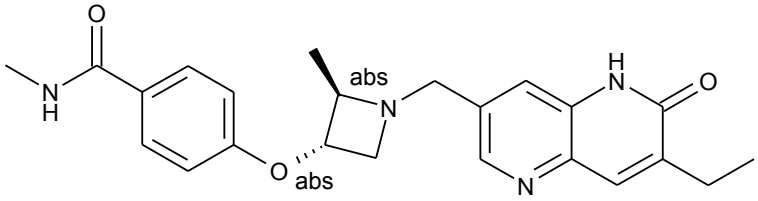
23	
24	
25	
26	
27	

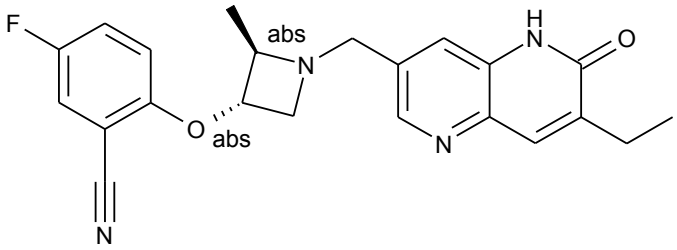
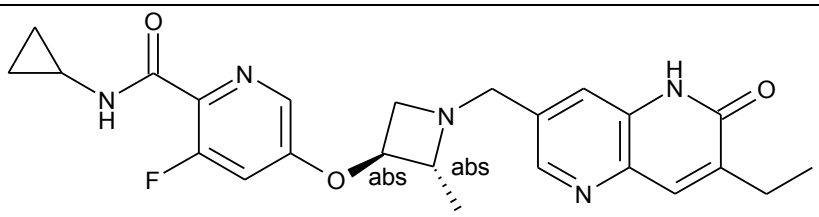
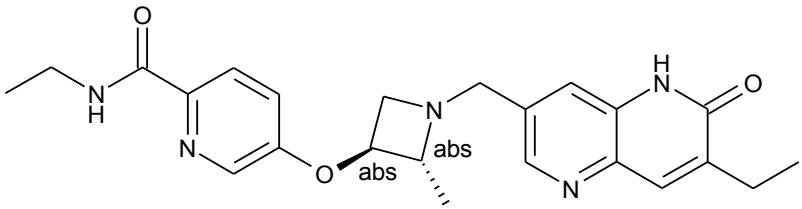
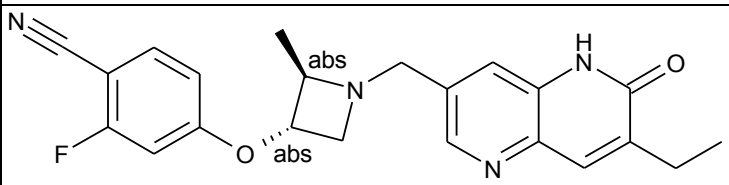
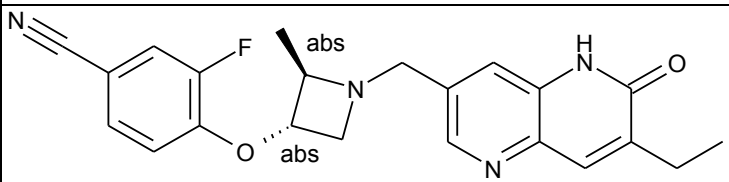
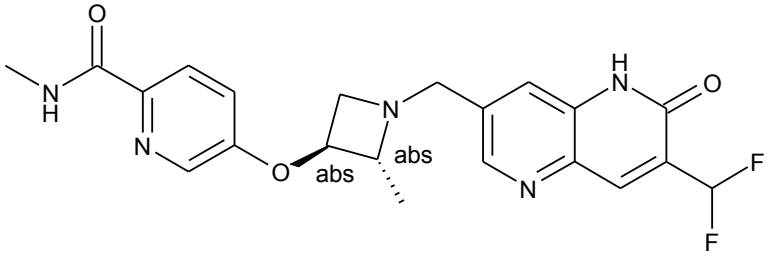
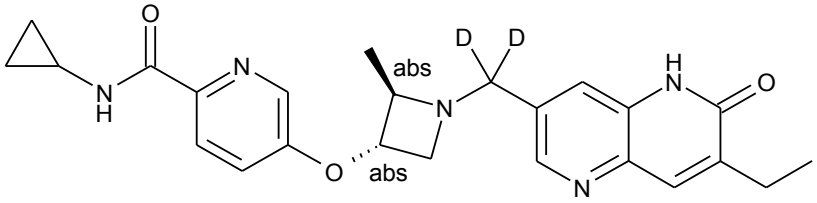
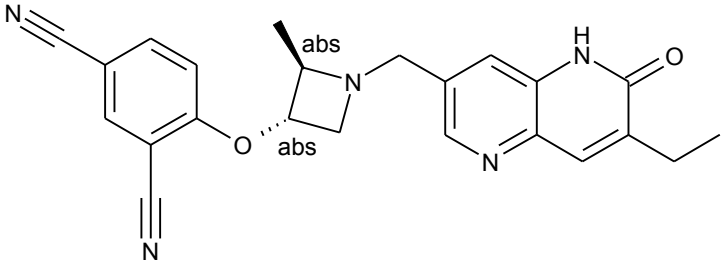
28	
29	
30	
31	
32	

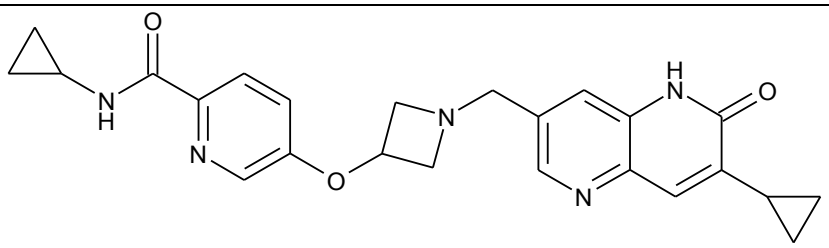
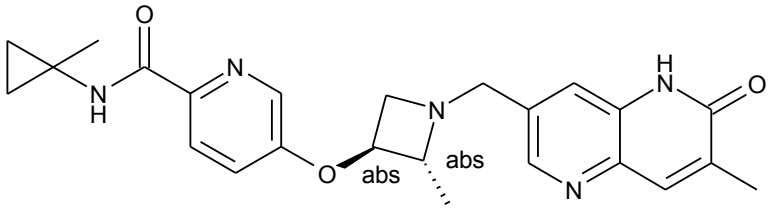
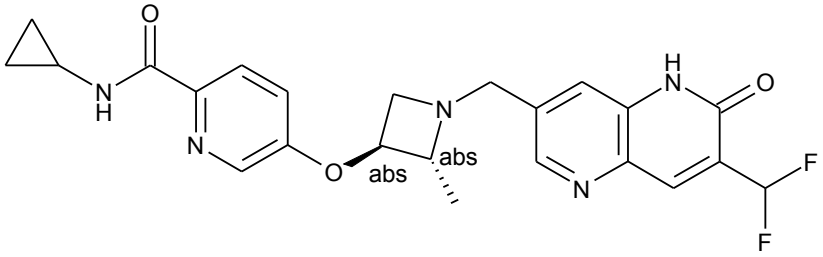
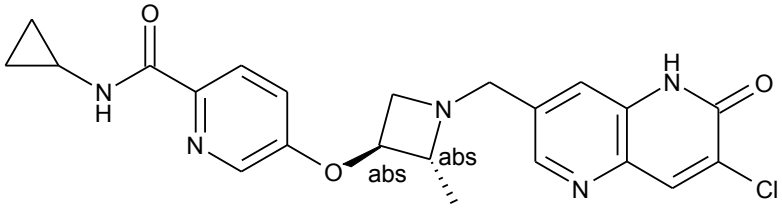
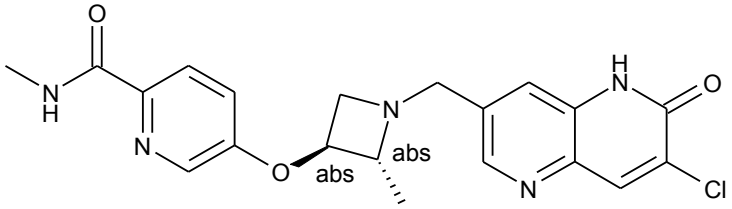
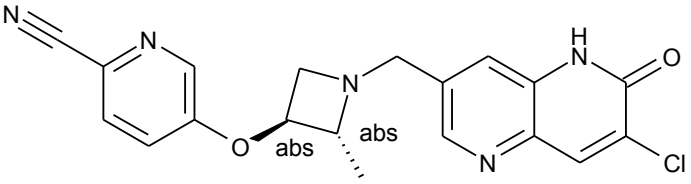
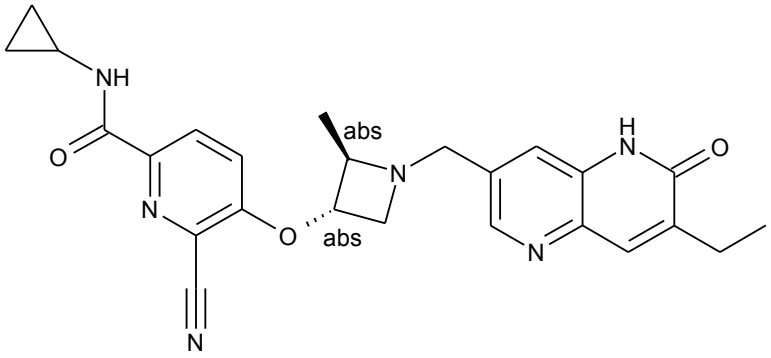
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	

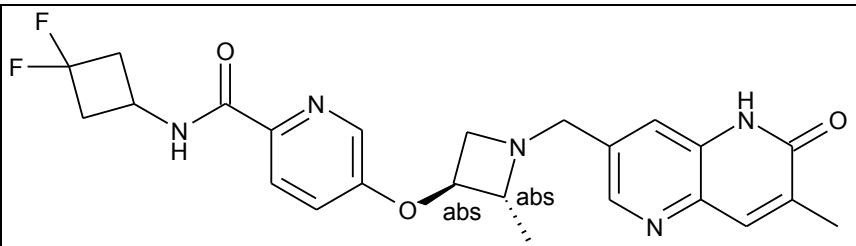
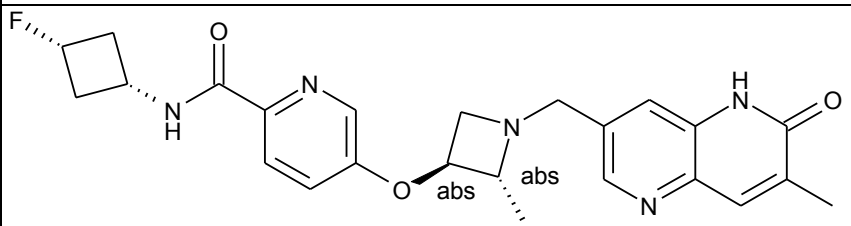
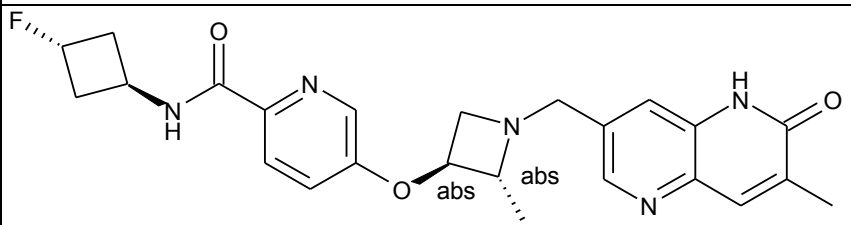
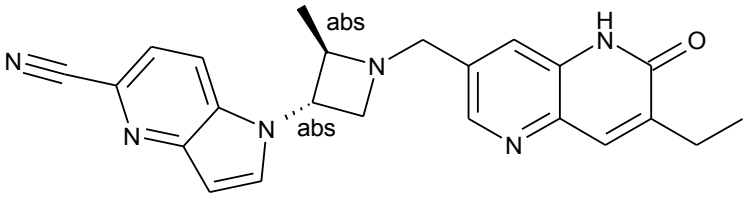
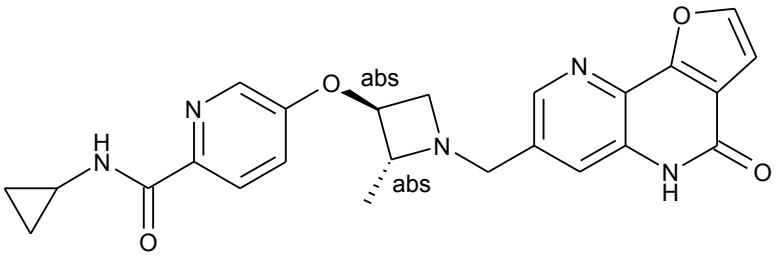
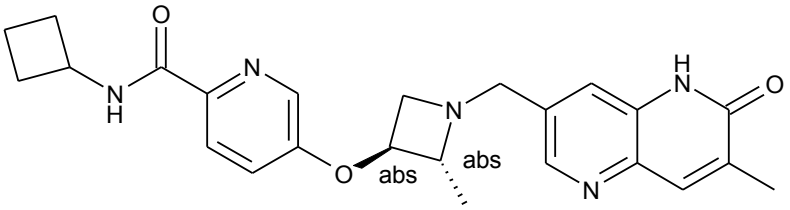
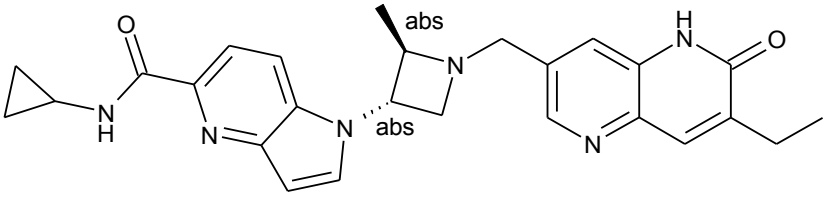
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	

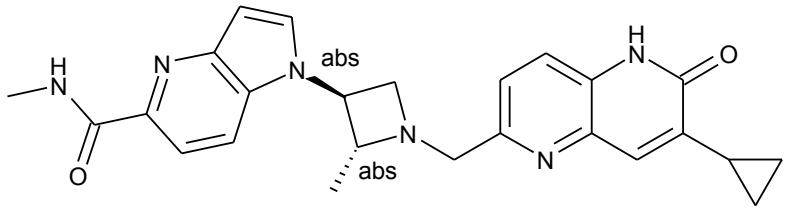
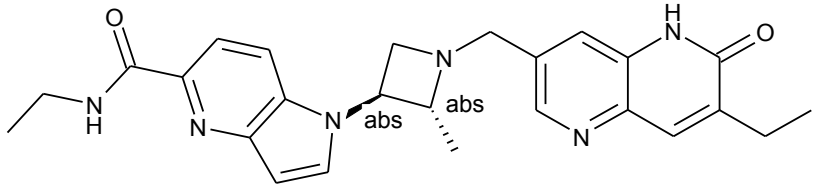
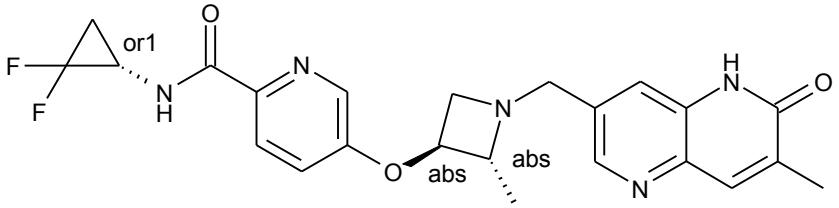
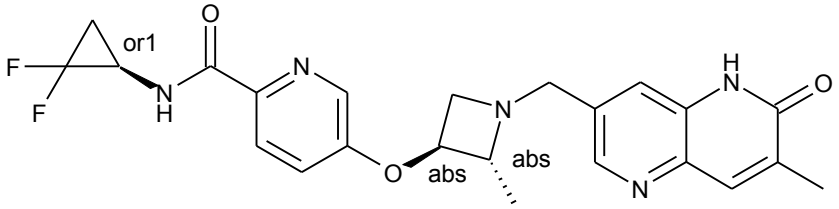
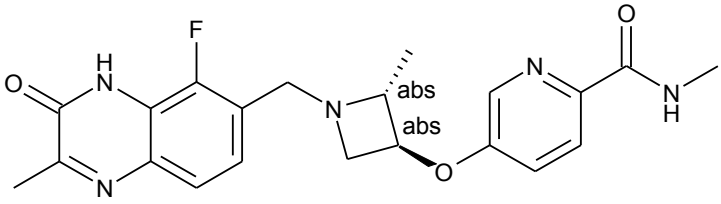
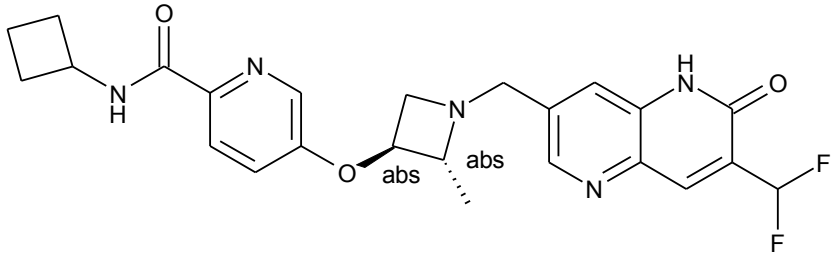
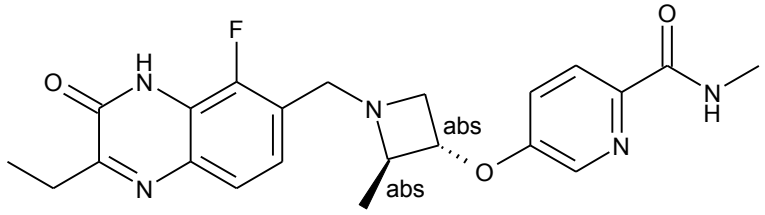
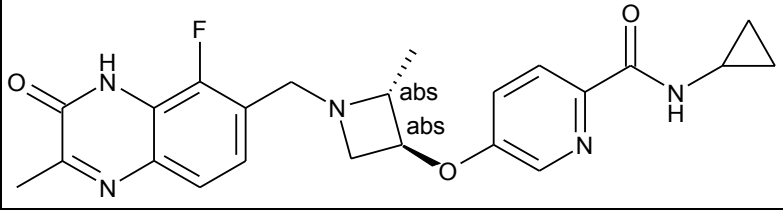
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	

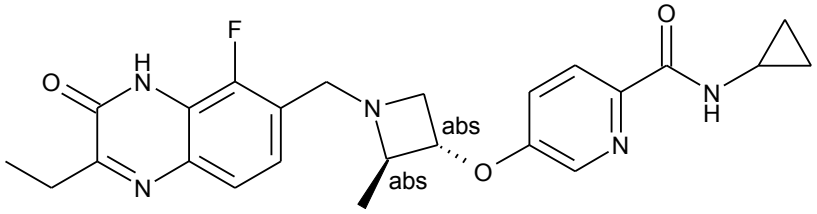
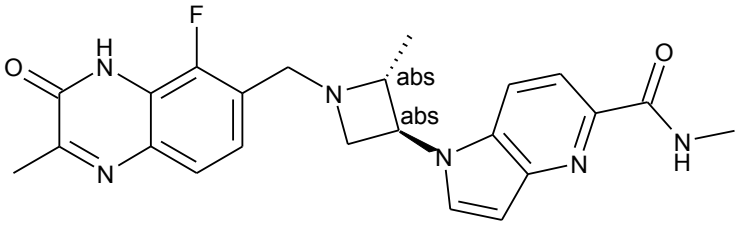
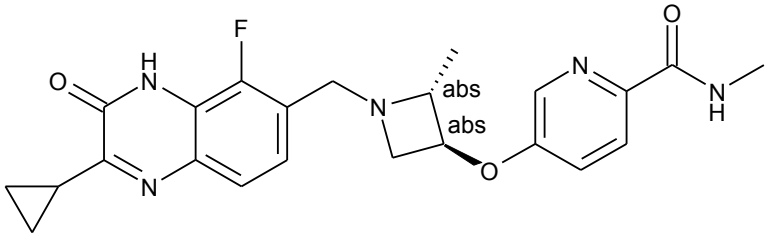
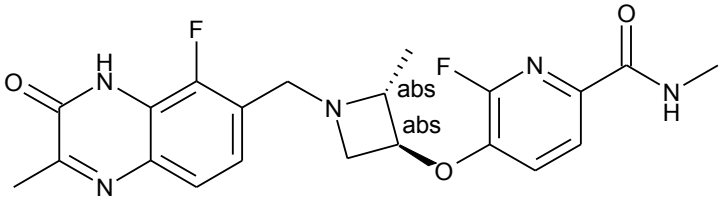
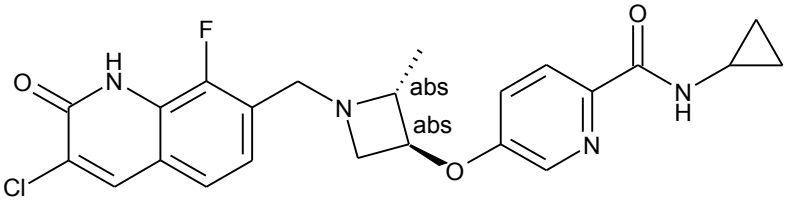
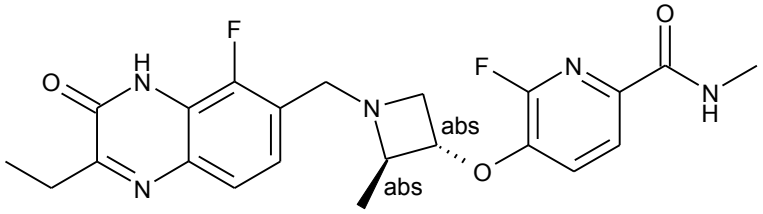
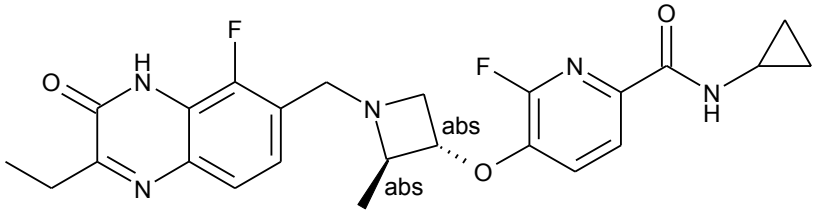
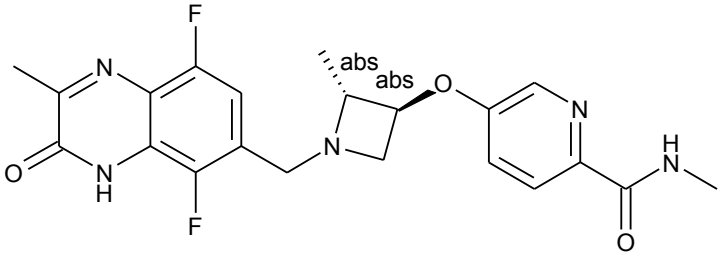
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	

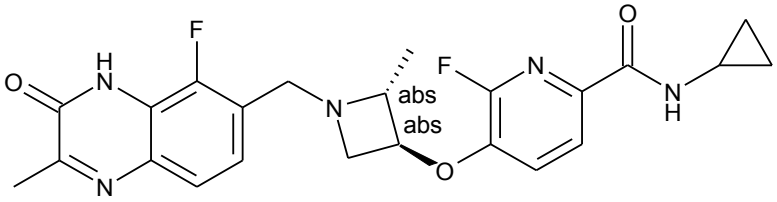
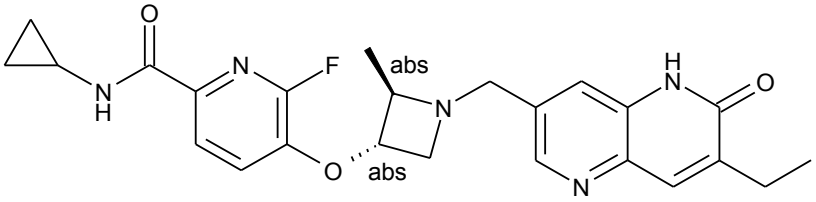
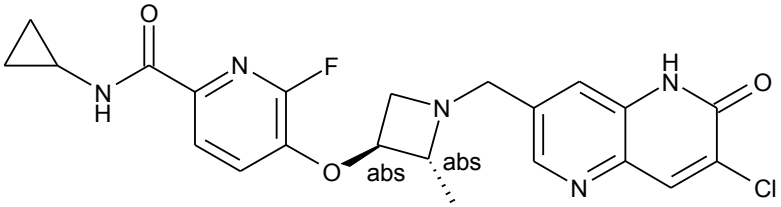
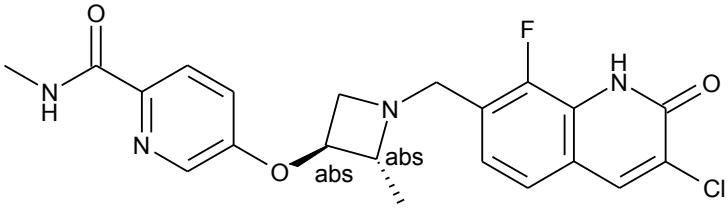
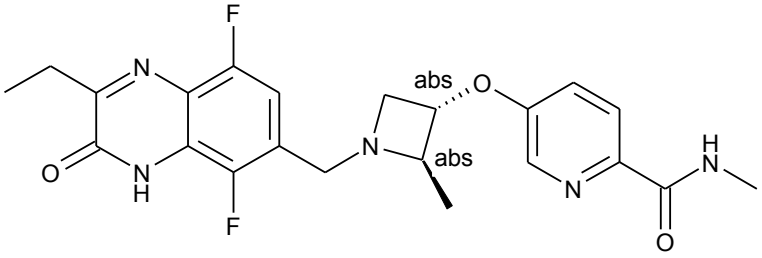
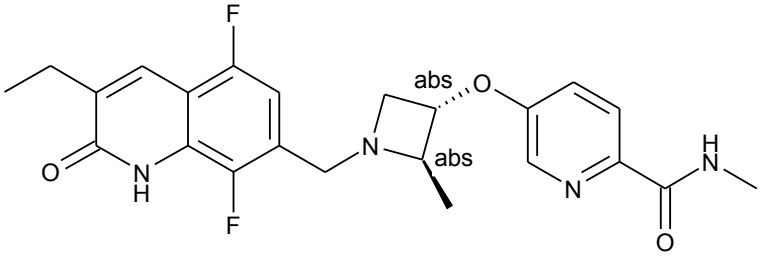
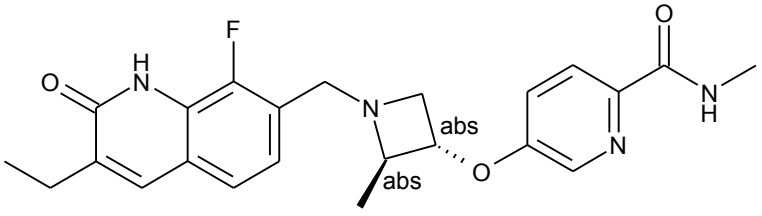
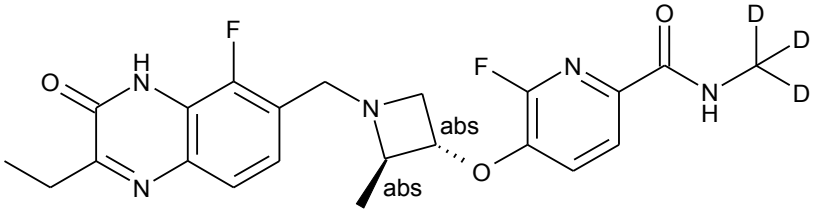
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	

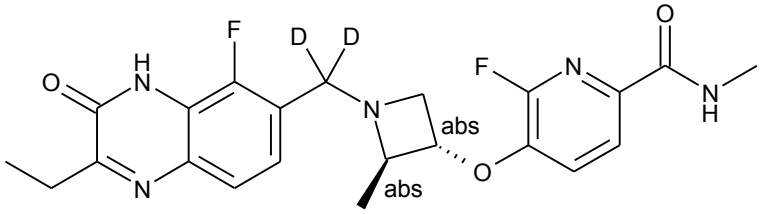
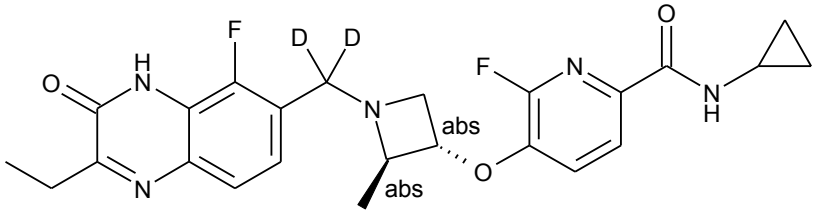
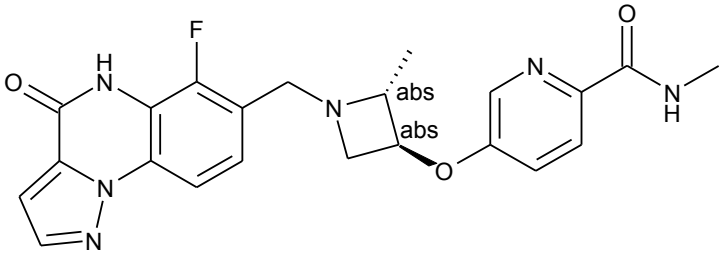
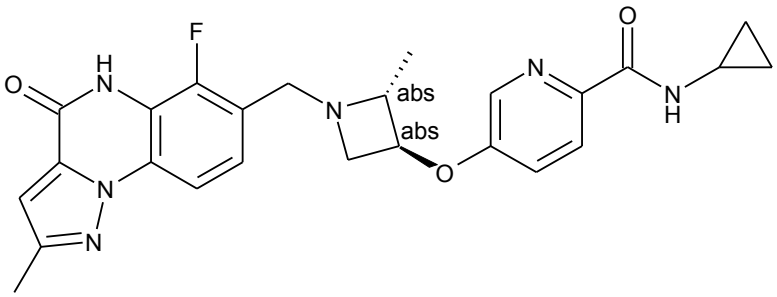
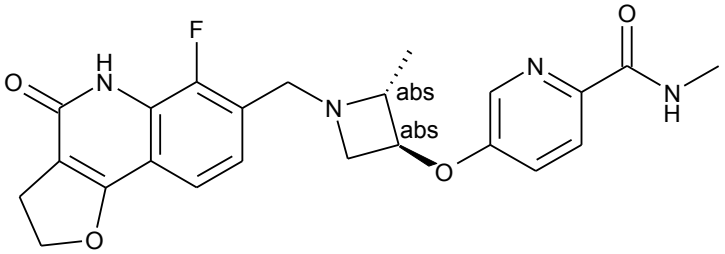
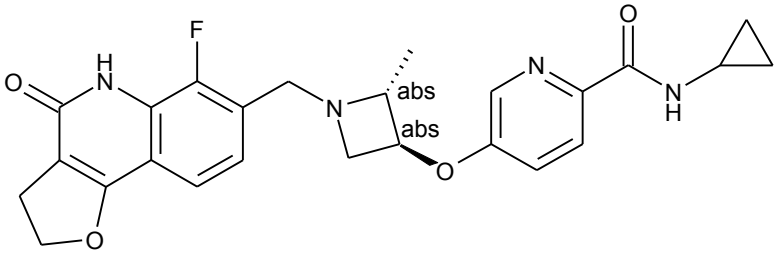
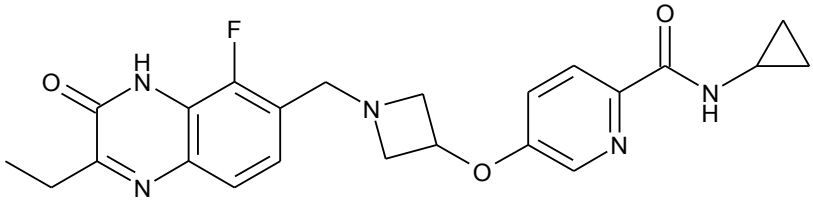
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	

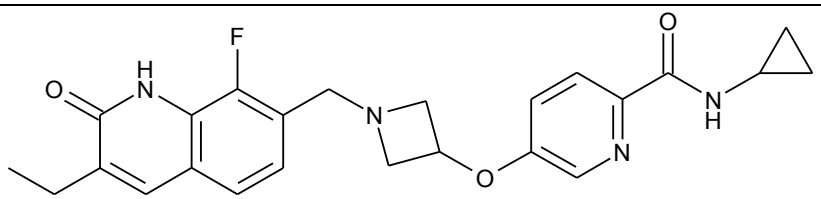
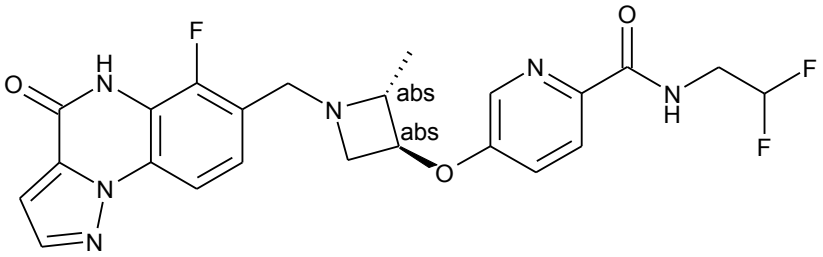
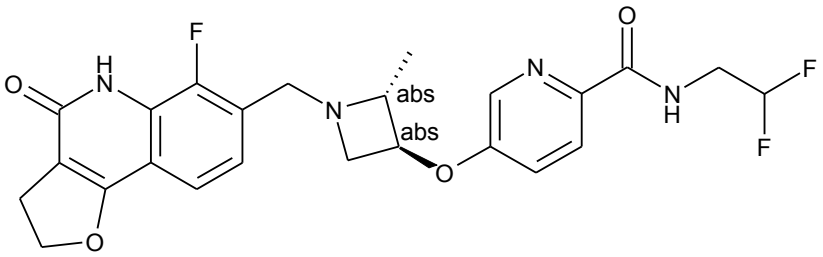
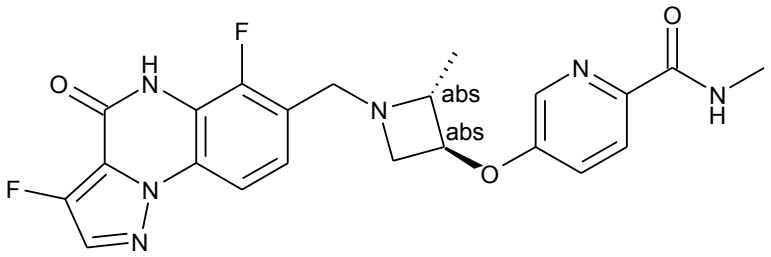
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	

87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	

95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	

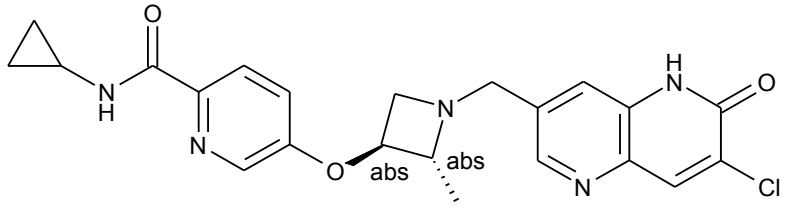
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	

111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	

118	
119	
120	
121	

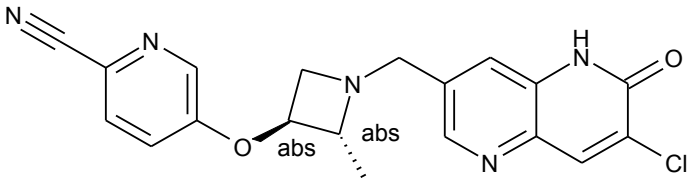
або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер.

2. Сполука, яка являє собою:



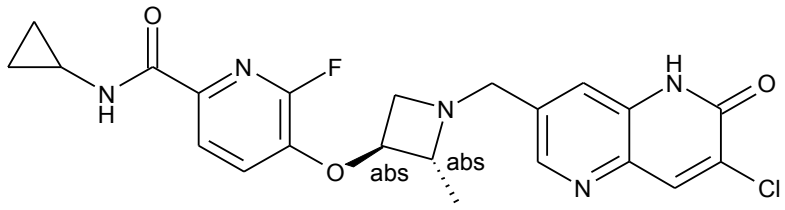
,

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер; або сполука, яка являє собою:



,

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер; або сполука, яка являє собою:



,

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер.

3. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або стереоізомер і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

4. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер для застосування у лікуванні раку у суб'єкта, який цього потребує.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

ДО "Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій", вул. Дмитра Годзенка, 1, м. Київ – 42, 01601