

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034537**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.02.18

(21) Номер заявки
201891870

(22) Дата подачи заявки
2017.02.22

(51) Int. Cl. **C07D 417/10** (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/54 (2006.01)
A61P 33/06 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИНОТИАДИАЗИНАНДИОКСИДА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ПЛАЗМЕПСИНА V

(31) **1603104.9**(32) **2016.02.23**(33) **GB**(43) **2019.03.29**(86) **PCT/EP2017/054023**(87) **WO 2017/144517 2017.08.31**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЮСБ БАЙОФАРМА СПРЛ (BE)

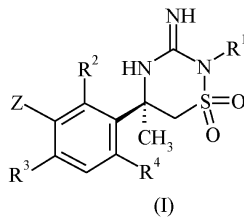
(72) Изобретатель:
**Де Аро Гарсия Тереса, Лоу Мартин
Александр (GB), Маккосс
Малькольм (US), Тейлор Ричард
Дэвид, Чжу Чжаонин (GB)**

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(56) **WO-A1-2011044181**

BRAD E. SLEEBES ET AL.: "Transition State Mimetics of the Plasmodium Export Element Are Potent Inhibitors of Plasmeppsins V from *P. falciparum* and *P. vivax*", *JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY*, vol. 57, no. 18, 25 September 2014 (2014-09-25), pages 7644-7662, XP055333309, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm500797g, cited in the application, page 7644, column 1, paragraph 1 - page 7645, column 1, paragraph 3 - page 7648, column 1 - column 2, tables 1, 2

(57) Изобретение относится к производным 3-имино-5-метил-1,2,4-тиадиазиран-1,1-диоксида, замещенных в 5-положении фенильным фрагментом, который, в свою очередь, является замещенным в мета-положении необязательно замещенной ненасыщенной конденсированной бициклической гетероароматической кольцевой системой, содержащей по меньшей мере один атом азота, которые являются селективными ингибиторами активности плазмепсина V, полезными для применения в качестве фармацевтических средств, в особенности для лечения малярии.

**B1****034537****034537****B1**

Настоящее изобретение относится к классу гетероциклических соединений и к их применению в терапии. В частности, настоящее изобретение относится к фармакологически активным замещенным производным иминодиазирандиоксида. Эти соединения являются активными и селективными ингибиторами активности плазмепсина V и поэтому полезны для применения в качестве фармацевтических средств, в особенности для лечения малярии.

Малярия представляет собой передаваемое комарами инфекционное заболевание, вызванное паразитами семейства Plasmodium, которое приводит к изнурению. В 2010 г. сообщали о 225 млн случаев заболевания при количестве смертей, составляющем от 610000 до 971000, примерно 80% которых наблюдались в странах Африки, расположенных к югу от Сахары, в основном у маленьких детей (возрастом 5 лет или менее).

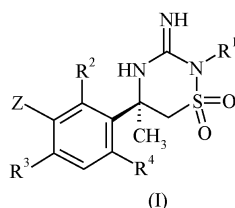
Сообщали, что аспартилпротеаза, плазмепсин V, является необходимой для жизнеспособности паразита Plasmodium falciparum и поэтому предположили, что она является привлекательным целевым ферментом при разработке противомаларийных лекарственных средств (см. публикации I. Russo et al., Nature, 2010, 463, 632-636 и В.Е. Sleebs et al., J. Med. Chem., 2014, 57, 7644-7662).

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются активными и селективными ингибиторами активности плазмепсина V и поэтому полезны для лечения малярии.

Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут быть полезны для использования в качестве фармакологических стандартов при разработке новых биологических тестов и при поиске новых фармакологических средств. Таким образом, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать в качестве радиолигандов при анализах, предназначенных для обнаружения фармакологически активных соединений.

В документах WO2008/103351, WO2006/065277 и WO2005/058311 описано семейство гетероциклических соединений, для которых установлено, что они являются ингибиторами аспартилпротеазы. Для соединений, описанных в этих публикациях, также установлено, что они являются эффективными при использовании в способе ингибирования, в частности, плазмепсинов (в особенности плазмепсинов I и II), предназначенном для лечения малярии. Однако ни в одной из этих публикаций не приведено явное указание на то, что описанные в них соединения могут являться эффективными при использовании в способе ингибирования активности плазмепсина V.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли



в которой Z обозначает конденсированную бициклическую гетероароматическую кольцевую систему, содержащую кольцо A и кольцо B,

в которой кольцо A представляет собой ненасыщенное 5- или 6-членное кольцо, которое непосредственно присоединено к бензольному кольцу, представленному в формуле (I), приведенной выше;

кольцо A содержит по меньшей мере один атом азота;

кольцо B представляет собой ненасыщенное 5- или 6-членное кольцо, которое сконденсировано с кольцом A;

конденсированная бициклическая гетероароматическая кольцевая система Z необязательно содержит один, два или три дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, причем не более чем один из них является атомом кислорода или атомом серы; и

конденсированная бициклическая гетероароматическая кольцевая система Z необязательно содержит один или более заместителей;

R¹ обозначает C₁-C₆-алкил и

R², R³ и R⁴ независимо обозначают водород или галоген.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, охватываются широким, общим описанием документов WO2008/103351, WO2006/065277 и WO2005/058311. Однако ни в одной из этих публикаций не приведено конкретное раскрытие соединения формулы (I), определенного выше, или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), определенному выше, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в терапии.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), определенному выше, или его фармацевтически приемлемой соли для применения для лечения и/или предупреждения малярии.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предупреждения малярии, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I), определенного выше, или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), определенному выше, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения и/или предупреждения малярии.

Если для любой группы, содержащейся в соединениях формулы (I), приведенной выше, указано, что она является необязательно замещенной, то эта группа может являться незамещенной или содержать один или более заместителей. Обычно такие группы являются незамещенными или содержат один, два или три заместителя. Предпочтительно, если такие группы являются незамещенными или содержат один или два заместителя.

Для применения в медицине соли соединений формулы (I) должны быть фармацевтически приемлемыми солями. Однако для получения соединений, применимых в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемых солей можно использовать другие соли. Стандартные принципы, лежащие в основе выбора и получения фармацевтически приемлемых солей, описаны, например, в публикации Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, ed. P.H. Stahl & C.G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002.

Подходящие алкильные группы, которые могут содержаться в соединениях согласно настоящему изобретению, включают обладающие линейной и разветвленной цепью C₁-C₆-алкильные группы, например C₁-C₄-алкильные группы. Типичные примеры включают метильную и этильную группы и обладающие линейной или разветвленной цепью пропильную, бутильную и пентильную группы. Предпочтительные алкильные группы включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, 2,2-диметилпропил и 3-метилбутил. Являющиеся производными выражения, такие как "C₁-C₆-алкоксигруппа", "C₁-C₆-алкилтиогруппа", "C₁-C₆-алкилсульфонил" и "C₁-C₆-алкиламиногруппа", образуются соответствующим образом.

Термин "гетероарил" согласно настоящему изобретению означает одновалентные ароматические группы, содержащие по меньшей мере 5 атомов, которые образованы из одного кольца или множества конденсированных колец, в которых один или более атомов углерода заменены одним или более гетероатомами, выбранными из кислорода, серы и азота. Подходящие гетероарильные группы включают фурильную, бензофурильную, дибензофурильную, тиенильную, бензотиенильную, тиено[2,3-с]пирозолильную, тиено[3,2-с]пиридинильную, дибензотиенильную, пирролильную, индолильную, пирроло[2,3-б]пиридинильную, пирроло[3,2-с]пиридинильную, пирроло[3,4-б]пиридинильную, пиразолильную, пиразоло[1,5-а]пиридинильную, пиразоло[3,4-д]пиримидинильную, индазолильную, 4,5,6,7-тетрагидроиндазолильную, оксазолильную, бензоксазолильную, изоксазолильную, тиазолильную, бензотиазолильную, изотиазолильную, имидазолильную, бензимидазолильную, имидазо[2,1-б]тиазолильную, имидазо[1,2-а]пиридинильную, имидазо[4,5-б]пиридинильную, пурильную, имидазо[1,2-а]пиримидинильную, имидазо[1,2-а]пиразинильную, оксадиазолильную, тиадиазолильную, триазолильную, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинильную, бензотриазолильную, тетразолильную, пиридинильную, хинолинильную, изохинолинильную, нафтиридинильную, пиридазинильную, циннолинильную, фталазинильную, пиримидинильную, хиназолинильную, пиразинильную, хиноксалинильную, птеридинильную, триазинильную и хроменильную группы.

Термин "галоген" согласно настоящему изобретению включает атомы фтора, хлора, брома и йода, обычно фтора, хлора или брома.

Абсолютная стереохимическая конфигурация хирального атома углерода, содержащегося в имино-тиадиазинандиоксидных ядрах соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, является такой, как представлено в формуле (I), приведенной выше. Обычно соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают энантиомерной чистотой, составляющей не менее 51% (это означает, что образец соединения представляет собой смесь энантиомеров, содержащую 51% или большее количество энантиомера, представленного формулой (I), и 49% или менее противоположного антипода). Обычно соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают энантиомерной чистотой, составляющей не менее 60%. Предпочтительно, если соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают энантиомерной чистотой, составляющей не менее 75%. Более предпочтительно, если соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают энантиомерной чистотой, составляющей не менее 80%. Более предпочтительно, если соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают энантиомерной чистотой, составляющей не менее 85%. Еще более предпочтительно, если соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают энантиомерной чистотой, составляющей не менее 90%. Еще более предпочтительно, если соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают энантиомерной чистотой, составляющей не менее 95%. Еще более предпочтительно, если соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают энантиомерной чистотой, составляющей не менее 99%. В идеальном случае соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают энантиомерной чистотой, составляющей не менее 99,9%.

Если соединения формулы (I) содержат один или большее количество дополнительных асимметрических центров, то они могут существовать в виде соответствующих энантиомеров. Если соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, содержат один или большее количество дополнительных асимметрических центров, то они также могут существовать в виде диастереоизомеров.

Следует понимать, что настоящее изобретение включает применение всех таких энантиомеров и диастереоизомеров и их смесей в любом соотношении, включая рацематы. Формула (I) и формулы, приведенные ниже в настоящем изобретении, включают все отдельные стереоизомеры и все их возможные смеси, если не указано или не представлено иное. Кроме того, соединения формулы (I) могут существовать в виде таутомеров, например таутомеров кетон ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) \leftrightarrow енол ($\text{CH}=\text{CHOH}$) или таутомеров амид ($\text{NHC}=\text{O}$) \leftrightarrow гидроксиимин ($\text{N}=\text{COH}$). Формула (I) и формулы, приведенные ниже в настоящем изобретении, включают все отдельные таутомеры и все их возможные смеси, если не указано или не представлено иное. Кроме того, в некоторых случаях, например, если R^2 обозначает фтор, соединения формулы (I) могут существовать в виде атропоизомеров. Формула (I) и формулы, приведенные ниже в настоящем изобретении, включают все отдельные атропоизомеры и все их возможные смеси, если не указано или не представлено иное.

Следует понимать, что каждый отдельный атом, содержащийся в формуле (I) или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, в действительности может содержаться в форме любого из его изотопов, встречающихся в природе, причем наиболее часто встречающийся изотоп (изотопы) является предпочтительным. Так, например, каждый отдельный атом водорода, содержащийся в формуле (I) или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, может содержаться в виде атома ^1H , ^2H (дейтерий) или ^3H (тритий), предпочтительно в виде ^1H . Аналогичным образом, например, каждый отдельный атом углерода, содержащийся в формуле (I), или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, может содержаться в виде атома ^{12}C , ^{13}C или ^{14}C , предпочтительно в виде ^{12}C .

В первом варианте осуществления кольцо А представляет собой ненасыщенное 5-членное кольцо. Во втором варианте осуществления кольцо А представляет собой ненасыщенное 6-членное кольцо.

В первом варианте осуществления кольцо В представляет собой ненасыщенное 5-членное кольцо. Во втором варианте осуществления кольцо В представляет собой ненасыщенное 6-членное кольцо.

Таким образом, конденсированная бициклическая гетероароматическая кольцевая система Z обычно может содержать 5-членное кольцо, сконденсированное с 5-членным кольцом, или 6-членное кольцо, сконденсированное с 5-членным кольцом, или 6-членное кольцо, сконденсированное с 6-членным кольцом, любая из этих кольцевых систем необязательно может содержать один или более заместителей. Предпочтительно, если конденсированная бициклическая гетероароматическая кольцевая система Z может содержать 6-членное кольцо, сконденсированное с 5-членным кольцом, или 6-членное кольцо, сконденсированное с 6-членным кольцом, любая из этих кольцевых систем необязательно может содержать один или более заместителей. В первом варианте осуществления конденсированная бициклическая гетероароматическая кольцевая система Z содержит 5-членное кольцо, сконденсированное с 5-членным кольцом, эта гетероароматическая кольцевая система необязательно может содержать один или более заместителей. Во втором варианте осуществления конденсированная бициклическая гетероароматическая кольцевая система Z содержит 6-членное кольцо, сконденсированное с 5-членным кольцом, эта гетероароматическая кольцевая система необязательно может содержать один или более заместителей. В третьем варианте осуществления конденсированная бициклическая гетероароматическая кольцевая система Z содержит 6-членное кольцо, сконденсированное с 6-членным кольцом, эта гетероароматическая кольцевая система необязательно может содержать один или более заместителей.

В первом варианте осуществления конденсированная бициклическая гетероароматическая кольцевая система Z содержит один атом азота (в кольце А) и не содержит дополнительных гетероатомов. Во втором варианте осуществления конденсированная бициклическая гетероароматическая кольцевая система Z содержит один атом азота (в кольце А) и один дополнительный гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. В третьем варианте осуществления конденсированная бициклическая гетероароматическая кольцевая система Z содержит один атом азота (в кольце А) и два дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, причем не более чем один из них является атомом кислорода или атомом серы. В четвертом варианте осуществления конденсированная бициклическая гетероароматическая кольцевая система Z содержит один атом азота (в кольце А) и три дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, причем не более чем один из них является атомом кислорода или атомом серы.

Обычно кольцо А представляет собой пиррольное, пиразольное, оксазольное, изоксазольное, тиазольное, изотиазольное, имидазольное, оксадиазольное, тиadiaзольное, триазольное, пиридиновое, пиридазиновое, пиримидиновое, пиазиноное или триазиноное кольцо.

Предпочтительно, если кольцо А представляет собой пиррольное или имидазольное кольцо.

Более предпочтительно, если кольцо А представляет собой имидазольное кольцо.

Обычно кольцо В представляет собой бензольное, фурановое, тиофеновое, пиррольное, пиразольное, оксазольное, изоксазольное, тиазольное, изотиазольное, имидазольное, оксадиазольное, тиadiaзольное, триазольное, пиридиновое, пиридазиновое, пиримидиновое, пиазиноное или триазиноное кольцо.

Предпочтительно, если кольцо В представляет собой бензольное кольцо.

Типичные значения конденсированной бициклической гетероароматической кольцевой системы Z включают тиено[2,3-с]пиразолил, тиено[3,2-с]пиридинил, индолил, пирроло[2,3-б]пиридинил, пирроло-

[3,2-с]пиридинил, пирроло[3,4-б]пиридинил, пиразоло[1,5-а]пиридинил, пиразоло[3,4-д]пиримидинил, индазол, бензоксазол, бензотиазол, бензимидазол, имидазо[2,1-б]тиазол, имидазо[1,2-а]пиридинил, имидазо[4,5-б]пиридинил, пуридин, имидазо[1,2-а]пиримидинил, имидазо[1,2-а]пиразинил, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинил, бензотриазол, хинолин, изохинолин, нафтиридин, циннолин, фталазин, хиназолин, хиноксалин и птеридин, и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Выбранные значения конденсированной бициклической гетероароматической кольцевой системы Z включают индол и бензимидазол, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Подходящие значения конденсированной бициклической гетероароматической кольцевой системы Z включают бензимидазол, который необязательно может содержать один или более заместителей.

Типичные значения необязательных заместителей для Z включают галоген, цианогруппу, нитрогруппу, C₁-C₆-алкил, трифторметил, метилпиразол, гидроксигруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, C₁-C₆-алкилтиогруппу, C₁-C₆-алкилсульфинил, C₁-C₆-алкилсульфонил, аминогруппу, C₁-C₆-алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, C₂-C₆-алкилкарбониламиногруппу, C₂-C₆-алкоксикарбониламиногруппу, C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппу, формил, C₂-C₆-алкилкарбонил, карбоксигруппу, C₂-C₆-алкоксикарбонил, аминокарбонил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил, ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил, аминосульфони, C₁-C₆-алкиламиносульфони и ди(C₁-C₆)алкиламиносульфони. Дополнительные значения включают пирролидин и морфолин.

Выбранные значения необязательных заместителей для Z включают галоген, цианогруппу, C₁-C₆-алкил, трифторметил, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, пирролидин и морфолин.

Подходящие значения необязательных заместителей для Z включают галоген, C₁-C₆-алкил и трифторметил.

Типичные значения конкретных заместителей для Z включают фтор, хлор, бром, цианогруппу, нитрогруппу, метил, этил, изопропил, трифторметил, метилпиразол, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксипропил, метоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, аминогруппу, метиламиногруппу, диметиламиногруппу, ацетиламиногруппу, метоксикарбониламиногруппу, метилсульфониламиногруппу, формил, ацетил, карбоксигруппу, метоксикарбонил, этоксикарбонил, аминокарбонил, метиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, аминосульфони, метиламиносульфони и диметиламиносульфони. Дополнительные значения включают пирролидин и морфолин.

Выбранные значения конкретных заместителей для Z включают фтор, хлор, цианогруппу, метил, трифторметил, диметиламиногруппу, пирролидин и морфолин.

Подходящие значения конкретных заместителей для Z включают хлор, метил и трифторметил.

Типичные значения Z включают (хлор)(циано)(метил)индол, диметилпиразоло[1,5-а]пиридинил, хлориндазол, бензотиазол, хлорбензимидазол, метилбензимидазол, (хлор)(метил)бензимидазол, (бром)(метил)бензимидазол, (циано)(метил)бензимидазол, (хлор)(этил)бензимидазол, (метил)(трифторметил)бензимидазол, (метил)(метилпиразол)бензимидазол, (хлор)(гидроксиметил)бензимидазол, (метокси)(метил)бензимидазол, (метил)(метилсульфонил)бензимидазол, (карбоксы)(метил)бензимидазол, (диметиламинокарбонил)(метил)бензимидазол, (диметиламиносульфони)(метил)бензимидазол, (дихлор)(метил)бензимидазол, (хлор)(метил)(трифторметил)бензимидазол, имидазо[1,2-а]пиридинил, (хлор)(метил)имидазо[1,2-а]пиридинил, (метил)(метилпиразол)имидазо[1,2-а]пиридинил, (хлор)(метил)имидазо[4,5-б]пиридинил, диметилимидазо[4,5-б]пиридинил и хинолин. Дополнительные значения включают (хлор)(диметиламино)бензимидазол, (хлор)(пирролидин)бензимидазол, (хлор)(морфолин)бензимидазол и (фтор)(метил)(трифторметил)бензимидазол.

Выбранные значения Z включают (хлор)(циано)(метил)индол, (хлор)(метил)бензимидазол, (хлор)(диметиламино)бензимидазол, (хлор)(пирролидин)бензимидазол, (хлор)(морфолин)бензимидазол, (фтор)(метил)(трифторметил)бензимидазол и (хлор)(метил)(трифторметил)бензимидазол.

Подходящие значения Z включают (хлор)(метил)бензимидазол и (хлор)(метил)(трифторметил)бензимидазол.

Обычно R¹ обозначает C₁-C₄-алкил.

Конкретные значения R¹ включают метил, этил и изопропил.

Предпочтительно, если R¹ обозначает метил.

В одном варианте осуществления R² обозначает водород. В другом варианте осуществления R² обозначает галоген, предпочтительно фтор или хлор.

В одном воплощении этого варианта осуществления R² обозначает фтор. В другом воплощении этого варианта осуществления R² обозначает хлор. В одном варианте осуществления R³ обозначает водород. В другом варианте осуществления R³ обозначает галоген, предпочтительно фтор или хлор. В одном воплощении этого варианта осуществления R³ обозначает фтор. В другом воплощении этого варианта

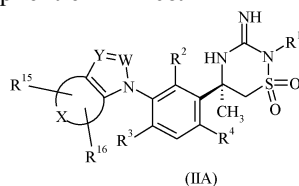
осуществления R^3 обозначает хлор.

В одном варианте осуществления R^4 обозначает водород. В другом варианте осуществления R^4 обозначает галоген, предпочтительно фтор или хлор. В одном воплощении этого варианта осуществления R^4 обозначает фтор. В другом воплощении этого варианта осуществления R^4 обозначает хлор.

В первом варианте осуществления R^2 , R^3 и R^4 все обозначают водород. Во втором варианте осуществления R^2 обозначает галоген и R^3 и R^4 , оба, обозначают водород. В третьем варианте осуществления R^2 и R^4 оба обозначают водород и R^3 обозначает галоген. В четвертом варианте осуществления R^2 и R^3 , оба, обозначают галоген и R^4 обозначает водород. В пятом варианте осуществления R^2 и R^3 , оба, обозначают водород и R^4 обозначает галоген. В шестом варианте осуществления R^2 и R^4 , оба, обозначают водород и R^3 обозначает водород. В седьмом варианте осуществления R^2 обозначает водород и R^3 и R^4 , оба, обозначают галоген. В восьмом варианте осуществления R^2 , R^3 и R^4 все обозначают галоген.

Обычно R^2 обозначает водород или галоген и R^3 и R^4 , оба, обозначают водород.

Один подкласс соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, представлен соединениями формулы (IIA) и их фармацевтически приемлемыми солями



в которой X обозначает остаток бензольного или пиридинового кольца;

W обозначает N или C- R^{13} ;

Y обозначает N или C- R^{14} ;

R^{13} обозначает водород, метил, этил, гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, диметиламиногруппу, пирролидинил или морфолинил;

R^{14} обозначает водород, цианогруппу или C_1 - C_4 -алкил;

R^{15} и R^{16} независимо обозначают водород, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, C_1 - C_6 -алкил, трифторметил, метилпиразолил, гидроксигруппу, гидрокси(C_1 - C_6)алкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилтиогруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, аминогруппу, C_1 - C_6 -алкиламиногруппу, ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппу, C_2 - C_6 -алкилкарбониламиногруппу, C_2 - C_6 -алкоксикарбониламиногруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфониламиногруппу, формил, C_2 - C_6 -алкилкарбонил, карбоксигруппу, C_2 - C_6 -алкоксикарбонил, аминокарбонил, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил, ди(C_1 - C_6)алкиламинокарбонил, аминосульфонил, C_1 - C_6 -алкиламиносульфонил или ди(C_1 - C_6)алкиламиносульфонил; и

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как определено выше.

Как указано выше, X обозначает остаток бензольного или пиридинового кольца, это означает, что фрагмент X вместе с двумя атомами углерода, содержащимися в примыкающем 5-членном кольце, представляет собой бензольное или пиридиновое кольцо. В первом варианте осуществления X обозначает остаток бензольного кольца. Во втором варианте осуществления X обозначает остаток пиридинового кольца.

В первом варианте осуществления W обозначает N. Во втором варианте осуществления W обозначает C- R^{13} .

В первом варианте осуществления Y обозначает N. Во втором варианте осуществления Y обозначает C- R^{14} .

Предпочтительно, если W обозначает C- R^{13} и Y обозначает N; или W обозначает C- R^{13} и Y обозначает C- R^{14} , или W обозначает N и Y обозначает C- R^{14} .

Предпочтительно, если W обозначает C- R^{13} и Y обозначает N или W обозначает C- R^{13} и Y обозначает C- R^{14} .

В первом варианте осуществления W обозначает C- R^{13} и Y обозначает N.

Во втором варианте осуществления W обозначает C- R^{13} и Y обозначает C- R^{14} . В третьем варианте осуществления W обозначает N и Y обозначает C- R^{14} .

Обычно R^{13} обозначает водород, метил, этил, гидроксиметил или 1-гидроксиэтил.

Предпочтительно, если R^{13} обозначает метил, диметиламиногруппу, пирролидинил или морфолинил.

В первом варианте осуществления R^{13} обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^{13} обозначает метил. В третьем варианте осуществления R^{13} обозначает этил. В четвертом варианте осуществления R^{13} обозначает гидроксиметил. В пятом варианте осуществления R^{13} обозначает 1-гидроксиэтил. В шестом варианте осуществления R^{13} обозначает диметиламиногруппу. В седьмом варианте осуществления R^{13} обозначает пирролидинил. В восьмом варианте осуществления R^{13} обозначает морфолинил.

В первом варианте осуществления R^{14} обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^{14} обозначает цианогруппу. В третьем варианте осуществления R^{14} обозначает C_1 - C_4 -алкил, предпочтитель-

но метил.

Обычно R^{15} и R^{16} могут независимо обозначать водород, фтор, хлор, бром, цианогруппу, нитрогруппу, метил, этил, изопропил, трифторметил, метилпиразолил, гидроксигруппу, гидроксиметил, метоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, аминогруппу, метиламиногруппу, диметиламиногруппу, ацетиламиногруппу, метоксикарбониламиногруппу, метилсульфониламиногруппу, формил, ацетил, карбоксигруппу, метоксикарбонил, этоксикарбонил, аминокарбонил, метиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, аминосульфонил, метиламиносульфонил или диметиламиносульфонил.

Типичные значения R^{15} включают водород, галоген и трифторметил.

Подходящие значения R^{15} включают водород, фтор, хлор и трифторметил.

Выбранные значения R^{15} включают водород, хлор и трифторметил.

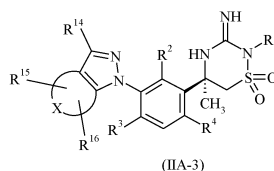
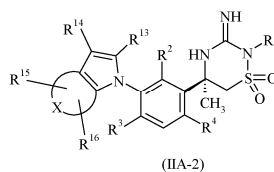
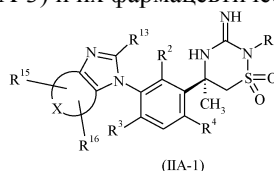
Типичные значения R^{16} включают водород и галоген.

В первом варианте осуществления R^{16} обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^{16} обозначает галоген. В первом воплощении этого варианта осуществления R^{16} обозначает фтор. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^{16} обозначает хлор.

Выбранные значения R^{16} включают водород, фтор и хлор.

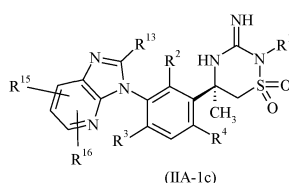
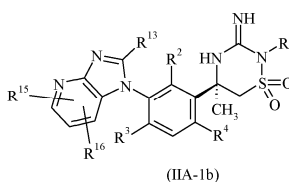
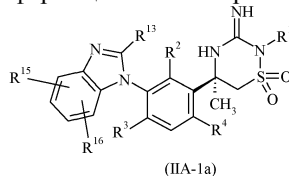
Подходящие значения R^{16} включают водород и хлор.

Предпочтительные подгруппы соединений формулы (IIA), приведенной выше, представлены соединениями формул (IIA-1), (IIA-2) и (IIA-3) и их фармацевтически приемлемыми солями



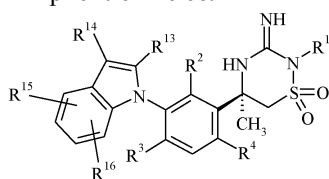
в которой X , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{13} , R^{14} , R^{15} и R^{16} являются такими, как определено выше.

Конкретные подгруппы соединений формулы (IIA-1), представленной выше, включают соединения формул (IIA-1a), (IIA-1b) и (IIA-1c) и их фармацевтически приемлемые соли



в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{13} , R^{15} и R^{16} являются такими, как определено выше.

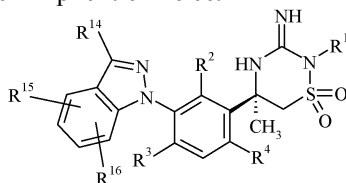
Конкретная подгруппа соединений формулы (IIA-2), представленной выше, включает соединения формулы (IIA-2a) и их фармацевтически приемлемые соли



(IIA-2a)

в которой $R^1, R^2, R^3, R^4, R^{13}, R^{14}, R^{15}$ и R^{16} являются такими, как определено выше.

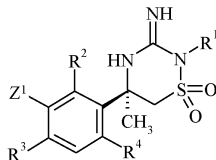
Конкретная подгруппа соединений формулы (IIA-3), представленной выше, включает соединения формулы (IIA-3a) и их фармацевтически приемлемые соли



(IIA-3a)

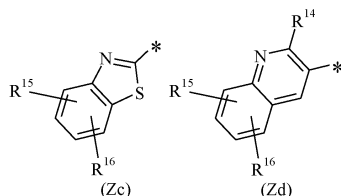
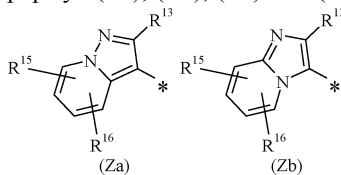
в которой $R^1, R^2, R^3, R^4, R^{14}, R^{15}$ и R^{16} являются такими, как определено выше.

Другой подкласс соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, представлен соединениями формулы (IIB) и их фармацевтически приемлемыми солями



(IIB)

в которой Z^1 обозначает группу формул (Za), (Zb), (Zc) или (Zd)



в которых знак звездочки (*) обозначает положение присоединения к остальной части молекулы и $R^1, R^2, R^3, R^4, R^{13}, R^{14}, R^{15}$ и R^{16} являются такими, как определено выше.

В первом варианте осуществления Z^1 обозначает группу формулы (Za), определенной выше. Во втором варианте осуществления Z^1 обозначает группу формулы (Zb), определенной выше. В третьем варианте осуществления Z^1 обозначает группу формулы (Zc), определенной выше. В четвертом варианте осуществления Z^1 обозначает группу формулы (Zd), определенной выше.

Конкретные новые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают все соединения, получение которых описано в представленных ниже примерах, и их фармацевтически приемлемые соли.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, описанное выше, или его фармацевтически приемлемую соль совместно с одним или более фармацевтически приемлемым носителем.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут находиться в форме, пригодной для перорального, трансбуккального, парентерального, назального, местного, глазного или ректального введения, или в форме, пригодной для введения путем ингаляции или вдывания.

Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут находиться, например, в форме таблеток, лепешек или капсул, приготовленных по обычным методикам с использованием фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, таких как связующие (например, предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат каль-

ция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); разрыхлители (например, картофельный крахмал или натриевая соль гликолята крахмала) или смачивающие агенты (например, лаурилсульфат натрия). На таблетки можно нанести покрытия по методикам, хорошо известным в данной области техники. Жидкие препараты, предназначенные для перорального введения, могут находиться, например, в форме растворов, сиропов или суспензий или они могут представлять собой сухой препарат, предназначенный для проводимого перед использованием восстановления водой или другим подходящим разбавителем. Такие жидкие препараты можно приготовить по обычным методикам с использованием фармацевтически приемлемых добавок, таких как суспендирующие агенты, эмульгирующие агенты, неводные растворители или консерванты. Эти препараты также могут содержать соли, оказывающее буферное воздействие, вкусовые добавки, красители или подсластители, если это является целесообразным.

Препараты, предназначенные для перорального введения, можно готовить в таком виде, чтобы обеспечить регулируемое высвобождение активного соединения.

Композиции, предназначенные для трансбуккального введения, могут находиться, например, в форме таблеток или лепешек, приготовленных обычным образом.

Соединения формулы (I) можно приготовить для парентерального введения путем инъекции, например инъекции ударной дозы вещества или путем вливания. Препараты для инъекции могут поставляться в разовой дозированной форме, например в стеклянных ампулах, или содержащих множество доз контейнерах, например в стеклянных флаконах. Композиции для инъекции могут находиться в таких формах, как суспензии, растворы или эмульсии в масле или водных разбавителях, и могут содержать применяющиеся для приготовления препаратов средства, такие как суспендирующие, стабилизирующие, консервирующие и/или диспергирующие средства. Альтернативно, активный ингредиент может находиться в порошкообразной форме для проводимого перед применением восстановления с помощью подходящего разбавителя, например стерильной апиrogenной воды.

В дополнение к препаратам, описанным выше, соединения формулы (I) также можно приготовить в виде препаратов-депо. Такие препараты пролонгированного действия можно вводить путем имплантации или внутримышечной инъекции.

В случае назального введения или введения путем ингаляции соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде материалов для распыления с использованием в упаковках под давлением или устройствах типа небулайзер с применением подходящего пропеллента, например дихлордифторметана, фтортрихлорметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа или смеси газов.

При необходимости композиции можно использовать в упаковке или дозирующем устройстве, которое может включать одну или большее количество разовых дозированных форм, содержащих активный ингредиент. К упаковке или дозирующему устройству могут прилагаться инструкции по введению.

В случае местного введения соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей. Предпочтительные носители включают, например, минеральное масло, жидкие нефтепродукты, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропилен, эмульгирующийся воск и воду. Альтернативно, соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, можно приготовить в виде подходящего лосьона, содержащего активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей. Предпочтительные носители включают, например, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск на основе цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, бензиловый спирт, 2-октилдодеканол и воду.

В случае введения в глаза соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде тонкоизмельченных суспензий в изотоническом, обладающем необходимым значением pH стерильном физиологическом растворе, без добавления или с добавлением консерванта, такого как бактерицидное или фунгицидное средство, например фенолмеркурнитрат, бензилалконийхлорид или хлоргексидинацетат. Альтернативно, в случае введения в глаза соединения можно приготовить в виде мази, такой как на основе вазелинового масла.

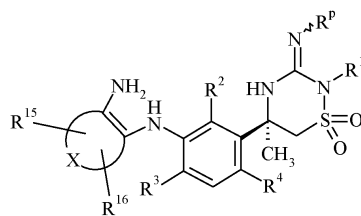
В случае ректального введения соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде суппозиториев. Их можно приготовить путем смешивания активного компонента с подходящим, не оказывающим раздражающего воздействия инертным наполнителем, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и поэтому плавится в прямой кишке с высвобождением активного компонента. Такие вещества включают, например, масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Количество соединения, предназначенного для применения в настоящем изобретении, необходимое для профилактики или лечения конкретного патологического состояния, будет меняться в зависимости от выбранного соединения и состояния подвергающегося лечению пациента. Однако обычно суточные дозы могут составлять примерно от 10 нг/кг до 1000 мг/кг, обычно от 100 нг/кг до 100 мг/кг, например примерно от 0,01 до 40 мг/(кг массы тела) при пероральном или трансбуккальном введении, от примерно

10 нг/кг до 50 мг/(кг массы тела) при парентеральном введении и от примерно 0,05 до примерно 1000 мг, например от примерно 0,5 до примерно 1000 мг, при назальном введении или введении путем ингаляции или вдвухания.

Общие методики получения соединений формулы (I), определенной выше, описаны в документе WO2008/103351.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, представленные формулой (IIA-1), приведенной выше, можно получить по методике, которая включает реакцию соединения формулы R^{13} -CHO с соединением формулы (III)



(III)

в которой X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{13} , R^{15} и R^{16} являются такими, как определено выше, и R^p обозначает водород или защитную группу атома N; в присутствии катализатора на основе переходного металла; с последующим проводимым при необходимости удалением защитной группы R^p атома N.

Предпочтительно, если катализатором на основе переходного металла, используемым в описанной выше реакции, является соль меди(II), например ацетат меди(II).

Реакцию соединения формулы R^{13} -CHO с соединением (III) обычно проводят при повышенной температуре в подходящем растворителе, например C_1 - C_4 -алканоле, таком как этанол.

В альтернативной методике соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, представленные формулой (IIA-1), приведенной выше, можно получить по методике, которая включает реакцию соединения формулы R^{13} -CO₂H с соединением формулы (III), определенной выше; с последующим проводимым при необходимости удалением защитной группы R^p атома N.

Реакцию соединения формулы R^{13} -CO₂H с соединением (III) обычно проводят путем перемешивания реагентов при повышенной температуре.

В альтернативной методике соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, представленные формулой (IIA-1), приведенной выше, в которой R^{13} обозначает диметиламиногруппу, можно получить по методике, которая включает реакцию (дихлорметилен)диметиламмонийхлорида (реагент Вильсмейера) с соединением формулы (III), определенной выше; с последующим проводимым при необходимости удалением защитной группы R^p атома N.

Реакцию реагента Вильсмейера с соединением (III) обычно проводят при температуре окружающей среды в подходящем растворителе, например хлорированном растворителе, таком как дихлорметан.

Аналогичным образом, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, представленные формулой (IIA-1), приведенной выше, в которой R^{13} обозначает пирролидин-1-ил или морфолин-4-ил, можно получить по методике, которая включает реакцию 1-(дихлорметилен)пирролидинийхлорида или 4-(дихлорметилен)морфолин-4-ийхлорида соответственно с соединением формулы (III), определенной выше; с последующим проводимым при необходимости удалением защитной группы R^p атома N.

Реакцию 1-(дихлорметилен)пирролидинийхлорида или 4-(дихлорметилен)-морфолин-4-ийхлорида с соединением (III) обычно проводят при температуре окружающей среды в подходящем растворителе, например хлорированном растворителе, таком как дихлорметан.

В альтернативной методике соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, представленные формулой (IIA-1), приведенной выше, в которой R^{13} обозначает пирролидин-1-ил или морфолин-4-ил, можно получить по трехстадийной методике, которая включает: (i) реакцию соединения формулы (III), определенной выше, с трифосгеном; (ii) обработку полученного соединения оксихлоридом фосфора и (iii) обработку полученного таким образом хлорпроизводного пирролидином или морфолином соответственно; включая проводимое при необходимости удаление защитной группы R^p атома N.

Стадию (i) обычно проводят в присутствии основания, например органического основания, такого как триметиламин. Реакцию обычно проводят при температуре окружающей среды в подходящем растворителе, например простом циклическом эфире, таком как тетрагидрофуран.

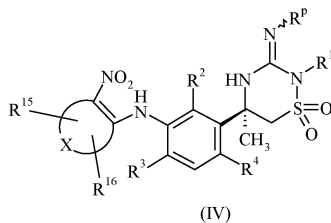
Стадию (ii) обычно проводят при повышенной температуре. Стадию (iii) обычно проводят при повышенной температуре в подходящем растворителе, например C_1 - C_4 -алканоле, таком как пропан-2-ол.

Предпочтительно, если защитной группой R^p атома N является трет-бутоксикарбонил (BOC).

Если защитной группой R^p атома N является BOC, то последующее удаление группы BOC обычно можно провести путем обработки путем обработки кислотой, например неорганической кислотой, такой как хлористо-водородная кислота, или органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота, обычно при температуре окружающей среды в подходящем растворителе, например хлорированном растворителе, таком как дихлорметан, или простом циклическом эфире, таком как 1,4-диоксан.

Промежуточные продукты формулы (III), приведенной выше, можно получить путем обработки со-

единения формулы (IV)

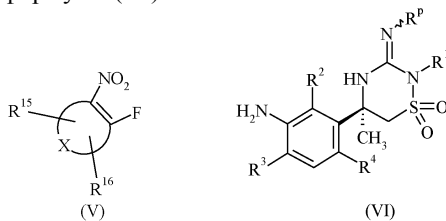


в которой X, R¹, R², R³, R⁴, R¹⁵, R¹⁶ и R^P являются такими, как определено выше; восстановительным реагентом.

Предпочтительно, если восстановительным реагентом, используемым в описанной выше реакции, может являться смесь цинка и формиата аммония, в этом случае реакцию обычно можно провести при температуре окружающей среды в подходящем растворителе, например C₁-C₄-алканоле, таком как метанол.

Альтернативно, восстановительным реагентом может являться хлорид олова(II), в этом случае реакцию обычно можно провести при повышенной температуре в подходящем растворителе, например C₁-C₄-алканоле, таком как этанол.

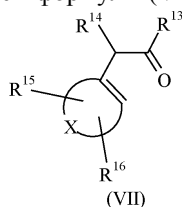
Промежуточные продукты формулы (IV), приведенной выше, можно получить по реакции соединения формулы (V) с соединением формулы (VI)



в которой X, R¹, R², R³, R⁴, R¹⁵, R¹⁶ и R^P являются такими, как определено выше.

Реакцию обычно проводят в присутствии основания, обычно сильного органического основания, такого как трет-бутиллитий или бис-(триметилсилил)амид лития. Реакцию обычно можно провести в подходящем растворителе, например простом циклическом эфире, таком как тетрагидрофуран.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, представленные формулой (IIА-2), приведенной выше, можно получить по двустадийной методике, которая включает: (i) реакцию соединения формулы (VI), определенной выше, с соединением формулы (VII)

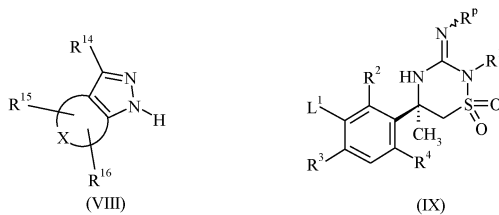


в которой X, R¹³, R¹⁴, R¹⁵ и R¹⁶ являются такими, как определено выше; и (ii) обработку полученного вещества [бис-(трифторацетокси)йод]бензолом; с последующим проводимым при необходимости удалением защитной группы R^P атома N.

Стадию (i) обычно проводят при повышенной температуре в уксусной кислоте.

Стадию (ii) обычно проводят в подходящем растворителе, например хлорированном растворителе, таком как дихлорметан.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, представленные формулой (IIА-3), приведенной выше, можно получить по методике, которая включает реакцию соединения формулы (VIII) с соединением формулы (IX)



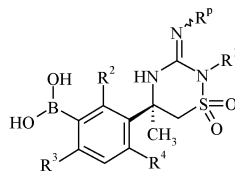
в которой X, R¹, R², R³, R⁴, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ и R^P являются такими, как определено выше, и L¹ обозначает подходящую отщепляющуюся группу; в присутствии катализатора на основе переходного металла; с последующим проводимым при необходимости удалением защитной группы R^P атома N.

Отщепляющейся группой L¹ обычно является атом галогена, например брома.

Предпочтительно, если катализатором на основе переходного металла, используемым в описанной выше реакции, является соль меди(II), например ацетат меди(II).

Реакцию обычно проводят при повышенной температуре в подходящем растворителе, например дипольном апротонном растворителе, таком как N,N-диметилформамид, обычно в присутствии пиридина.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, представленные формулой (IIВ), приведенной выше, можно получить по методике, которая включает реакцию соединения формулы Z^1-L^2 с соединением формулы (X)



(X)

в которой Z^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^p являются такими, как определено выше, и L^2 обозначает подходящую отщепляющуюся группу; в присутствии катализатора на основе переходного металла; с последующим проводимым при необходимости удалением защитной группы R^p атома N.

Отщепляющейся группой L^2 обычно является атом галогена, например брома.

Предпочтительно, если катализатором на основе переходного металла, используемым в реакции соединения формулы Z^1-L^2 с соединением (X) является содержащий палладий катализатор, такой как хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II).

Реакцию обычно проводят при повышенной температуре в подходящем растворителе, например C_1 - C_4 -алканоле, таком как этанол, обычно в присутствии 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила и соли, такой как ацетат калия, карбонат калия, фосфат калия или карбонат натрия.

Промежуточные продукты формулы (X), приведенной выше, можно получить по реакции соединения формулы (IX), определенной выше, с тетрагидроксидом дибора; в присутствии катализатора на основе переходного металла; при условиях, аналогичных описанным выше для реакции соединения формулы Z^1-L^2 с соединением (X).

Если они не имеются в продаже, то исходные вещества формулы (V)-(IX) можно получить по методикам, аналогичным описанным в прилагаемых примерах, или по стандартным методикам, хорошо известным в данной области техники.

Следует понимать, что любое соединение формулы (I), первоначально полученной по любой из приведенных выше методик, можно, если это целесообразно, затем превратить в другое соединение формулы (I) по методикам, известным в данной области техники.

Например, соединение формулы (I), в которой Z замещен галогеном, например бромом или хлором, можно превратить в соответствующее соединение, в котором Z замещен 1-метилпиразол-4-илом, путем обработки 1-метилпиразол-4-илбороновой кислотой или ее циклическим эфиром, полученным с органическим диолом, например пинаколом, 1,3-пропандиолом или неопентилгликолем. Реакцию обычно проводят в присутствии катализатора на основе переходного металла, например, содержащего палладий катализатора, такого как (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил)палладий(II)фенетил-аминхлорид или хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II), и основания, например неорганического основания, такого как трет-бутоксид калия, ацетат калия или карбонат калия.

Соединение формулы (I), содержащее N-(трет-бутоксикарбонильный) фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент N-H, путем обработки кислотой, например неорганической кислотой, такой как хлористо-водородная кислота, или органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота.

Если при использовании любой из описанных выше методик получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, образуется смесь продуктов, то искомым продукт можно из нее выделить на подходящей стадии с помощью обычных методик, таких как препаративная ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) или колоночная хроматография с использованием, например, диоксида кремния и/или оксида алюминия вместе с подходящей системой растворителей.

Если при использовании описанных выше методик получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, образуется смесь стереоизомеров, то эти изомеры можно разделить по обычным методикам. В частности, когда необходимо получить конкретный энантиомер соединения формулы (I), то его можно получить из соответствующей смеси энантиомеров по любой обычной методике разделения энантиомеров. Так, например, диастереоизомерные производные, например соли, можно получить по реакции смеси энантиомеров формулы (I), например, рацемата с соответствующим хиральным соединением, например хиральным основанием. Затем диастереоизомеры можно разделить по любым обычным методикам, например путем кристаллизации, и выделить необходимый энантиомер, например, путем обработки кислотой, если диастереоизомер является солью. В другой методике разделения рацемат формулы (I) можно разделить с помощью хиральной ВЭЖХ. Кроме того, при необходимости конкретный энан-

тиомер можно получить путем использования подходящего хирального промежуточного продукта в одной из методик, описанных выше. Альтернативно, конкретный энантиомер можно получить путем проведения энантиомерно специфического ферментативного биологического превращения, например гидролиза сложного эфира с использованием эстеразы с последующей очисткой только энантиомерно чистой образовавшейся вследствие гидролиза кислоты от непрореагировавшего антипода - сложного эфира. Если необходимо получить конкретный геометрический изомер, предлагаемый в настоящем изобретении, то для промежуточных продуктов или конечных продуктов можно использовать хроматографию, перекристаллизацию и другие обычные методики разделения.

В ходе проведения любой из указанных выше последовательностей синтеза может оказаться необходимой и/или желательной защита чувствительных или реакционноспособных групп в любой из участвующих в реакциях молекул. Это можно выполнить с помощью обычных защитных групп, таких как описанные в публикациях *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; и *T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 3 edition, 1999. Защитные группы можно удалить на любой подходящей последующей стадии по методикам, известным в данной области техники.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют получение соединений, предлагаемых в настоящем изобретении.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются активными и селективными ингибиторами активности плазмепсина V и ингибируют аспартилпротеазную активность плазмепсина V *Plasmodium falciparum* (IC₅₀) при концентрациях, равных 50 мкМ или менее, обычно равных 20 мкМ или менее, чаще равных 5 мкМ или менее, чаще равных 1 мкМ или менее, предпочтительно равных 500 нМ или менее, в идеальном случае равных 100 нМ или менее и более предпочтительно равных 20 нМ или менее (специалист в данной области техники должен понимать, что меньшее значение IC₅₀ характеризует более активное соединение). Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут обладать по меньшей мере 10-кратной селективной активностью, обычно по меньшей мере 20-кратной селективной активностью, предпочтительно по меньшей мере 50-кратной селективной активностью, и в идеальном случае по меньшей мере 100-кратной селективной активностью по отношению к плазмепсину V *Plasmodium falciparum* по сравнению с активностью по отношению к ферментам аспартилпротеазам человека (включая BACE).

Методики исследования фермента плазмепсина V.

Методиками, использовавшимися для изучения влияния исследуемых соединений на активность плазмепсина V, являлись методики, основанные на резонансном переносе энергии флуоресценции (FRET), в которых использовали пептидный субстрат, в каждый конец которого вводили метку с помощью одной используемой для FRET пары EDANS)/Dabcyl ((5-((2-аминоэтил)амино)нафталин-1-сульфоновая кислота/(4-([4-(диметиламино)фенил]азо)бензойная кислота). Возбуждение EDANS приводит к резонансному переносу энергии флуоресценции к Dabcyl, который представляет собой темный тушитель. Расщепление пептида протеазой предотвращает FRET, что приводит к увеличению интенсивности испускания флуоресценции EDANS. Ингибирование протеазы приводит к уменьшению интенсивности сигнала испускания. Исследуемые соединения изучали с использованием одной из двух описанных ниже методик.

Методика 1 исследования плазмепсина V.

Фермент плазмепсин V разводили до концентрации, равной 12,5 нМ, в буфере для исследования (50 мМ цитрата натрия, pH 6,5, 0,002% Tween 20). Исследуемые соединения серийно разводили в 3 раза в DMSO (10 точек титрования), затем дополнительно разводили в соотношении 1:10 в буфере для исследования. Субстрат - плазмепсин V (Anaspec catalogue number 64939) разводили в DMSO до концентрации, равной 1 мМ, затем дополнительно разводили в соотношении 1:10 в буфере для исследования до концентрации, равной 100 мкМ. Разведенное исследуемое соединение (5 мкл) смешивали с плазмепсином V (40 мкл) и после добавления разбавленного субстрата - плазмепсина V (5 мкл) инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин. Конечные концентрации фермента и субстрата составляли 10 нМ и 10 мкМ соответственно. Конечные концентрации исследуемого соединения находилась в диапазоне от 100000 до 5 нМ в 2% DMSO. Интенсивность сигнала флуоресценции определяли с использования устройства для считывания планшетов Analyst HT (длина волны возбуждения: 330 нм, длина волны испускания: 485 нм). Воздействие соединения определяли, как выраженное в % подавление наиболее интенсивного полученного сигнала (контрольные образцы, содержащие только DMSO) после вычитания из обоих значений значения наименее интенсивного сигнала (контрольные образцы, не содержащие фермент). Значение IC₅₀ рассчитывали из выраженного в % подавления с использованием 4-параметрической логистической аппроксимации зависимости.

Методика 2 исследования плазмепсина V.

Фермент плазмепсин V разводили до концентрации, равной 40 нМ, в буфере для исследования (50 мМ цитрата натрия, pH 6,5, 0,002% Tween 20). Исследуемые соединения серийно разводили в 2 раза в буфере для исследования (15 точек титрования). Субстрат - плазмепсин V (Anaspec catalogue number 64939) разводили в DMSO до концентрации, равной 1 мМ, затем дополнительно разводили в соотноше-

нии 1:25 в буфере для исследования до концентрации, равной 40 мкМ. Разведенное исследуемое соединение (12,5 мкл) смешивали с плазмепсином V (6,25 мкл) и после добавления разбавленного субстрата - плазмепсина V (6,25 мкл) инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин. Конечные концентрации фермента и субстрата составляли 10 нМ и 10 мкМ соответственно. Конечные максимальные концентрации исследуемого соединения находилась в диапазоне от 5 до 30 мкМ в 1% DMSO. Интенсивность сигнала флуоресценции определяли с использования устройства для считывания планшетов SpectraMax Paradigm (длина волны возбуждения: 360 нм, длина волны испускания: 465 нм). Интенсивность флуоресценции образцов, содержащих исследуемое соединение, использовали для расчета значения IC₅₀ с использованием 4-параметрической логистической аппроксимации зависимости.

При исследовании по методике с использованием фермента плазмепсина V, описанной выше (методика исследования 1 или методика исследования 2), установлено, что все соединения, приведенные в представленных ниже примерах, обладают значениями IC₅₀, равными 50 мкМ или менее.

Таким образом, по данным исследования плазмепсина V соединения, описанные в представленных ниже примерах, характеризуются значениями IC₅₀, обычно находящимися в диапазоне от примерно 0,01 нМ до примерно 50 мкМ, обычно находящимися в диапазоне от примерно 0,01 нМ до примерно 20 мкМ, обычно находящимися в диапазоне от примерно 0,01 нМ до примерно 5 мкМ, предпочтительно находящимися в диапазоне от примерно 0,01 нМ до примерно 1 мкМ, более предпочтительно находящимися в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 500 нМ, в идеальном случае находящимися в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 100 нМ и более предпочтительно находящимися в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 25 нМ.

Примеры

Аббревиатуры:

DCM - дихлорметан,

EtOAc - этилацетат,

DMSO - диметилсульфоксид,

THF - тетрагидрофуран,

MeOH - метанол,

EtOH - этанол,

TFA - трифторуксусная кислота,

ч - час(ы),

M - масса,

DAD - детектор с диодной матрицей,

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография,

ЖХМС - жидкостная хроматография-масс-спектрометрия,

ES+ - ионизация электрораспылением в режиме положительных.

Номенклатура.

Названия соединений получены с помощью сетевой версии программного обеспечения ACD/Name Batch.

Условия проведения анализа.

Данные ЖХМС для всех соединений примеров получали с использованием приведенной ниже методики 1.

Методика 1.

Колонка: Waters X Bridge C18, 2,1×30 мм, 2,5 мкм.

Инжектируемый объем 5,0 мкл.

Скорость потока 1,00 мл/мин.

Детектирование.

MS - ESI+ (ионизация электрораспылением), m/z от 150 до 800.

UV - DAD, 220-400 нм.

Растворитель А - 5 мМ формиат аммония в воде + 0,1% аммиака.

Растворитель В - ацетонитрил + 5% растворителя А + 0,1% аммиака.

Программа градиентного режима:

от 5 до 95% В за 4,0 мин; выдерживание до 5,00 мин;

при 5,10 мин концентрация В составляет 5%; выдерживание до 6,5 мин.

Промежуточный продукт 1. (NE)-N-[1-(2-Фтор-3-нитрофенил)этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

(R)-(+)-2-Метил-2-пропансульфинамид (400 г, 3,28 моль), 1-(2-фтор-3-нитрофенил)этанон (500 г, 2,73 моль) и оксид титана(IV) (1550 г, 8,4 моль) в THF (5,0 л) перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Смесь промывали водой и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (15 л), затем фильтрат промывали рассолом (5 л) и сушили над Na₂SO₄. Органический слой концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 5% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение (398 г, 51%). δ_H (400 МГц, DMSO-d₆) 8,24-8,20 (m,

1H), 8,01-7,94 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 2,68 (d, J=1,2 Гц, 3H), 1,19 (s, 9H).

Промежуточный продукт 2. (2R)-2-(2-Фтор-3-нитрофенил)-2-[(R)-трет-бутилсульфинил]амино}-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилпропан-1-сульфонамид.

n-Бутиллитий (85 г, 1,33 ммоль) при -78°C в атмосфере N₂ добавляли к раствору N-[(4-метоксифенил)метил]-N-(метил)метансульфонамида (WO 2014/093190) (170 г, 0,74 моль) в безводном THF (2 л). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем при перемешивании в течение 3 ч медленно добавляли промежуточный продукт 1 (190 г, 0,66 моль) в безводном THF (0,5 л). Реакцию останавливали путем проводимого при 15°C добавления водного раствора NH₄Cl (500 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2,5 л). Объединенный органический слой промывали рассолом (500 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат, от 50:1 до 2:1) и получали искомое соединение (128 г, 32%) в виде желтого масла. δ_H (400 МГц, DMSO-d₆) 8,12-8,09 (m, 1H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,20-7,18 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,92-6,90 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,65 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,16 (s, 9H).

Промежуточный продукт 3. (2R)-2-Амино-2-(2-фтор-3-нитрофенил)-N-метилпропан-1-сульфонамид.

Раствор промежуточного продукта 2 (128 г, 0,24 моль) в смеси HCl/EtOAc (4M, 300 мл) перемешивали при 20-25°C в течение 2,5 ч. Неочищенное вещество концентрировали в вакууме и остаток растворяли в дихлорметане (220 мл). Добавляли TFA (554 г, 4,86 моль) в 1,3-диметоксибензоле (160 мл), затем смесь нагревали до 50-65°C и перемешивали в течение 50 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем остаток разбавляли 1 М раствором HCl (600 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×1 л). Объединенный органический слой повторно экстрагировали 1 М раствором HCl (200 мл). Водный слой объединяли и значение pH доводили до равного примерно 10 с помощью Na₂CO₃, затем экстрагировали с помощью DCM (2×1 л), концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (50 г, 63%) в виде желтого масла. δ_H (400 МГц, DMSO-d₆) 8,06-8,02 (m, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,68-3,65 (d, J=14 Гц, 1H), 3,45-3,42 (d, J=14,8 Гц, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,56 (s, 2H), 1,48 (s, 3H).

Промежуточный продукт 4. (5R)-5-(2-Фтор-3-нитрофенил)-3-имино-2,5-диметил-1,2,4-тиадиазинан-1,1-диоксид.

Бромциан (33,09 г, 0,312 моль) при 20-25°C добавляли к раствору промежуточного продукта 3 (50,00 г, 0,17 моль) в ацетонитриле (750,0 мл). Реакционную смесь нагревали до 90-100°C и перемешивали в течение 36 ч (примечание: осаждалось белое твердое вещество). Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали ацетонитрилом (50 мл). Твердое вещество подвергали распределению между EtOAc (250 мл) и насыщенным водным раствором Na₂CO₃ (300 мл), затем водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×250 мл). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (35 г, 64%) в виде белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, DMSO-d₆) 7,99-7,96 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 6,12 (s, 2H), 3,89-3,78 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,58 (s, 3H).

Промежуточный продукт 5. трет-Бутил-(NE)-N-[(5R)-5-(2-фтор-3-нитрофенил)-2,5-диметил-1,1-диоксо-1,2,4-тиадиазинан-3-илиден]карбамат.

Триэтиламин (18,00 мл, 0,12 моль) при 20-25°C добавляли к промежуточному продукту 4 (35 г, 0,11 моль) в DCM (200 мл), затем добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (29,95 г, 0,137 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч, затем реакцию останавливали водой (100 мл). Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным водным раствором Na₂CO₃ (100 мл). Органическую фазу отделяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат, от 30:1 до 3:1) и получали искомое соединение (40 г, 82%) в виде белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, DMSO-d₆) 8,09-8,06 (m, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 4,62-4,59 (d, J=14,4 Гц, 2H), 4,40-4,36 (d, J=14,8 Гц, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

Промежуточный продукт 6. трет-Бутил-(NE)-N-[(5R)-5-(3-амино-2-фторфенил)-2,5-диметил-1,1-диоксо-1,2,4-тиадиазинан-3-илиден]карбамат.

Pd-C (4,03 г) добавляли к раствору промежуточного продукта 5 (40,0 г, 0,11 моль) в MeOH (300,0 мл) и смесь трижды продували с помощью N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и трижды продували с помощью H₂. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (30 фунт-сила/дюйм²) при 30°C в течение 4 ч, затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (50 мл), затем фильтрат концентрировали. Неочищенный остаток очищали путем перекристаллизации из EtOAc (60 мл) и петролейного эфира (600 мл) и получали искомое соединение (25,70 г, 68%) в виде белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, DMSO-d₆) 6,88-6,84 (m, 1H), 6,76-6,72 (m, 1H), 6,37-6,33 (t, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,39-4,31 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

Промежуточный продукт 7. трет-Бутил-(NE)-N-[(5R)-5-[3-(5-хлор-2-нитроанилино)-2-фторфенил]-2,5-диметил-1,1-диоксо-1,2,4-тиадиазинан-3-илиден]карбамат.

К раствору промежуточного продукта 6 (0,30 г, 0,77 ммоль) в сухом THF (10 мл) при -78°C по кап-

лям добавляли 1,7 М раствор трет-бутиллития (2,3 мл, 3,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем при -78°C добавляли 4-хлор-2-фтор-1-нитробензол (0,13 г, 0,77 ммоль) в сухом THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем реакцию останавливали рассолом (100 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Органический слой отделяли и промывали с помощью H_2O (100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 30% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,29 г, 69%) в виде желтого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 1,57 (s, 9H), 1,92 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,69 (d, $J=14,2$ Гц, 1H), 4,38 (d, $J=14,0$ Гц, 1H), 6,83 (dd, $J=9,1, 2,0$ Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,43 (t, $J=6,9$ Гц, 1H), 8,19 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 9,37 (s, 1H), 10,69 (s, 1H). ЖХМС (методика 1, ES+) 542 $[\text{M}+1]^+$, 3,88 мин.

Промежуточный продукт 8. трет-Бутил-(R,E)-(5-{3-[(2-амино-5-хлорфенил)амино]-2-фторфенил}-2,5-диметил-1,1-диоксо-1,2,4-гиадиазинан-3-илиден)карбамат.

К раствору промежуточного продукта 7 (0,26 г, 0,48 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли формиат аммония (0,09 г, 1,44 ммоль) и Zn (0,09 г, 1,44 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разбавляли с помощью H_2O (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью H_2O (100 мл) и рассолом (100 мл) и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (0,19 г, неочищенное) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 1,58 (s, 9H), 1,93 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,73 (d, $J=13,8$ Гц, 1H), 3,78 (s, 2H), 4,31 (d, $J=13,8$ Гц, 1H), 5,39 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,68-6,78 (m, 3H), 6,92-7,05 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 10,58 (s, 1H). ЖХМС (методика 1, ES+) 512 $[\text{M}+1]^+$, 3,67 мин.

Промежуточный продукт 9. трет-Бутил-{(5R,E)-5-{3-(6-хлор-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2-фторфенил}-2,5-диметил-1,1-диоксо-1,2,4-гиадиазинан-3-илиден)карбамат.

К раствору промежуточного продукта 8 (0,19 г, 0,37 ммоль) в EtOH (12 мл) добавляли ацетат меди(II) (0,13 г, 0,74 ммоль) и ацетальдегид (0,30 мл).

Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (200 мл) и промывали с помощью H_2O (100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 70% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,14 г, 71%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 1,58 (s, 9H), 1,92 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,62-3,72 (m, 1H), 4,30-4,42 (m, 1H), 7,02 (d, $J=15,0$ Гц, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,67 (s, 1H), 10,70 (s, 1H). ЖХМС (методика 1, ES+) 532 $[\text{M}+1]^+$, 3,48 мин.

Промежуточный продукт 10. 1-Хлор-3-фтор-4-нитро-2-(трифторметил)бензол и 2-хлор-4-фтор-1-нитро-3-(трифторметил)бензол.

К раствору концентрированной H_2SO_4 (3 мл) и концентрированной HNO_3 (3 мл) при 0°C добавляли 1-хлор-3-фтор-2-(трифторметил)бензол (1,00 г, 5,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и при комнатной температуре в течение 2 ч, затем выливали в охлажденную льдом H_2O (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Органический слой промывали с помощью H_2O (100 мл) и рассолом (100 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 20% EtOAc в гексанах) и получали искомые соединения (смесь изомеров; 1,00 г, 82%) в виде желтой жидкости. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3 ; смесь изомеров) 7,21-7,40 (m, 1H), 7,51 (d, $J=8,80$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J=3,42$ Гц, 1H), 8,17 (br s, 1H).

Промежуточный продукт 11. трет-Бутил-(NE)-N-[(5R)-5-{3-[3-хлор-6-нитро-2-(трифторметил)анилино]-2-фторфенил}-2,5-диметил-1,1-диоксо-1,2,4-гиадиазинан-3-илиден)карбамат.

К раствору промежуточного продукта 6 (0,25 г, 0,64 ммоль) и промежуточного продукта 10 (смесь изомеров) (0,78 г, 3,23 ммоль) в THF (12 мл) при -78°C по каплям добавляли 1,8 М раствор трет-бутиллития (1,90 мл, 3,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и при комнатной температуре в течение 16 ч, затем реакцию останавливали рассолом (100 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Органический слой отделяли и промывали с помощью H_2O (100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 30% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (чистота 80% по данным ЖХМС) (0,12 г, 30%) в виде желтого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 1,58 (m, 9H), 1,92 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,72 (d, $J=14,1$ Гц, 1H), 4,22 (d, $J=14,1$ Гц, 1H), 6,81 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,94-7,08 (m, 2H), 7,36 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,13 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 10,62 (s, 1H). ЖХМС (методика 1, ES+) 594 $[\text{M}+1]^+$, 3,81 мин.

Промежуточный продукт 12. трет-Бутил-(NE)-N-[(5R)-5-{3-[6-амино-3-хлор-2-(трифторметил)анилино]-2-фторфенил}-2,5-диметил-1,1-диоксо-1,2,4-гиадиазинан-3-илиден)карбамат.

К раствору промежуточного продукта 11 (0,12 г, 0,19 ммоль) в MeOH (6 мл) при 0°C добавляли формиат аммония (0,04 г, 0,59 ммоль) и Zn (0,04 г, 0,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при

0°C в течение 15 мин и при комнатной температуре в течение 15 мин, затем разбавляли с помощью H₂O (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Органический слой отделяли и промывали с помощью H₂O (100 мл) и рассолом (100 мл), затем концентрировали в вакууме и получали искомое соединение, обладающее чистотой, составляющей 80% (0,10 г, неочищенное) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (методика 1, ES+) 580 [M+1]⁺, 3,77 мин.

Промежуточный продукт 13. трет-Бутил-(5R,E)-(5-{3-[6-хлор-2-метил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил]-2-фторфенил}-2,5-диметил-1,1-диоксо-1,2,4-тиадиазинан-3-илиден)карбамат.

К раствору промежуточного продукта 12 (0,10 г, 0,17 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли ацетат меди(II) (0,06 г, 0,34 ммоль) и ацетальдегид (0,20 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали с помощью H₂O (100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 70% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение, обладающее чистотой, составляющей 80% (0,03 г, 29%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ЖХМС (методика 1, ES+) 550 [M+1]⁺, 3,93 мин.

Промежуточный продукт 14. (E)-2-(4-Хлорфенил)-3-{2-фтор-3-[(5R)-3-имино-2,5-диметил-1,1-диоксо-1,2,4-тиадиазинан-5-ил]анилин}бут-2-енинитрил.

К раствору промежуточного продукта 6 (0,30 г, 0,77 ммоль) в уксусной кислоте (3 мл) добавляли 2-(4-хлорфенил)-3-оксобутаннитрил (0,18 г, 0,93 ммоль). Реакционную смесь нагревали микроволновым излучением при 130°C в течение 45 мин, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл), затем фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (0,32 г, неочищенное) в виде белого полужидкого вещества. ЖХМС (методика 1, ESI) 462,00 [M+1]⁺, 2,92 мин.

Промежуточный продукт 15. трет-Бутил-(NZ)-N-[(5R)-5-{3-[6-хлор-2-(диметиламино)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-2,5-диметил-1,1-диоксо-1,2,4-тиадиазинан-3-илиден]карбамат.

К раствору промежуточного продукта 8 (0,30 г, 0,58 ммоль) в DCM (12 мл) добавляли (дихлорметилен)диметиламмонийхлорид (0,19 г, 1,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл). Органический слой промывали водой (100 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (100 мл) и рассолом (100 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 60% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение в виде почти белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 1,58 (s, 9H), 1,94 (s, 3H), 2,87 (s, 6H), 3,25 (s, 3H), 3,66 (d, J=14,4 Гц, 1H), 4,41 (d, J=14,0 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,15 (d, J=8,40 Гц, 1H), 7,38-7,49 (m, 4H), 10,75 (s, 1H). ЖХМС (методика 1, ESI) 565,00 [M+1]⁺, 3,48 мин.

Промежуточный продукт 16. трет-Бутил-(NE)-N-[(5R)-5-[3-(6-хлор-2-оксо-3H-бензимидазол-1-ил)-2-фторфенил]-2,5-диметил-1,1-диоксо-1,2,4-тиадиазинан-3-илиден]карбамат.

К раствору промежуточного продукта 8 (0,80 г, 1,56 ммоль) в THF (50 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,43 г, 3,12 ммоль) и трифосген (0,55 г, 1,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем реакцию останавливали водой (50 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Органический слой отделяли и промывали рассолом (50 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 50% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,60 г, 71%) в виде почти белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 1,58 (s, 9H), 1,91 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,69 (d, J=14,4 Гц, 1H), 4,47 (d, J=14,0 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,04 (d, J=8,40 Гц, 1H), 7,13 (d, J=8,40 Гц, 1H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,53-7,56 (m, 1H), 8,85 (s, 1H) 10,69 (s, 1H). ЖХМС (методика 1, ESI) 538,00 [M+1]⁺, 1,95 мин.

Промежуточный продукт 17. (5R)-5-[3-(2,6-Дихлорбензимидазол-1-ил)-2-фторфенил]-2,5-диметил-1,1-диоксо-1,2,4-тиадиазинан-3-имин.

При перемешивании раствор промежуточного продукта 16 (0,50 г, 0,92 ммоль) в POCl₃ (8 мл) нагревали при 120°C в течение 8 ч и затем реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток нейтрализовали льдом и водным раствором NaHCO₃ (50 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (4×100 мл). Органический слой отделяли и сушили над безводным Na₂SO₄, затем концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде почти белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (методика 1, ESI) 456,00 [M+1]⁺, 1,79 мин.

Промежуточный продукт 18. трет-Бутил-(NE)-N-[(5R)-5-{3-[6-хлор-2-(морфолин-4-ил)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-2,5-диметил-1,1-диоксо-1,2,4-тиадиазинан-3-илиден]карбамат.

К раствору промежуточного продукта 8 (0,25 г, 0,48 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C добавляли 4-(дихлорметилен)морфолин-4-ийхлорид (0,10 г, 0,48 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем реакцию останавливали водой (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Органический слой отделяли и промывали рассолом (20 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме.

Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, EtOAc) и получали искомое соединение (0,20 г, 68%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (методика 1, ESI) 607,00 [M+1]⁺, 2,07 мин.

Промежуточный продукт 19. трет-Бутил-(NE)-N-[(5R)-5-{2-фтор-3-[3-фтор-6-нитро-2-(трифторметил)анилино]фенил}-2,5-диметил-1,1-диоксо-1,2,4-тиадиазинан-3-илиден]карбамат.

К раствору промежуточного продукта 6 (1,00 г, 2,58 ммоль) в THF (56 мл) при -78°C по каплям добавляли трет-бутиллитий (6,60 мл, 7,74 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. При -78°C добавляли 1,3-дифтор-4-нитро-2-(трифторметил)бензол (0,58 г, 2,58 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем реакцию останавливали рассоллом (200 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (100 мл) и рассоллом (100 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 30% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,55 г, 36%) в виде желтого твердого вещества. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 1,54 (s, 9H), 1,92 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,71 (d, J=14,0 Гц, 1H), 4,22 (d, J=13,2 Гц, 1H), 6,86-6,90 (m, 1H), 6,98-7,03 (m, 3H), 8,05 (m, 1H), 8,27-8,31 (m, 1H), 10,62 (s, 1H). ЖХМС (методика 1, ESI) 594,00 [M+1]⁺, 3,61 мин.

Промежуточный продукт 20. трет-Бутил-(NE)-N-[(5R)-5-{3-[6-амино-3-фтор-2-(трифторметил)анилино]-2-фторфенил}-2,5-диметил-1,1-диоксо-1,2,4-тиадиазинан-3-илиден]карбамат.

К раствору промежуточного продукта 19 (0,55 г, 0,92 ммоль) в MeOH (15 мл) при 0°C добавляли формиат аммония (0,17 г, 2,78 ммоль) и Zn пыль (0,18 г, 2,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Органический слой отделяли и промывали водой (100 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (0,45 г, неочищенное) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (методика 1, ESI) 564,00 [M+1]⁺, 3,55 мин.

Промежуточный продукт 21. трет-Бутил-(NE)-N-[(5R)-5-{2-фтор-3-[6-фтор-2-метил-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]фенил}-2,5-диметил-1,1-диоксо-1,2,4-тиадиазинан-3-илиден]карбамат.

К раствору промежуточного продукта 20 (0,45 г, 0,79 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли ацетат меди(II) (0,28 г, 1,59 ммоль) и ацетальдегид (0,60 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (150 мл), затем промывали водой (50 мл) и рассоллом (100 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 60% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,13 г, 29%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (методика 1, ESI) 488,00 [M+1]⁺, 2,40 мин.

Пример 1. (5R)-5-[3-(6-Хлор-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2-фторфенил]-3-имино-2,5-диметил-1,2,4-тиадиазинан-1,1-диоксид.

К раствору промежуточного продукта 9 (0,14 г, 0,27 ммоль) в DCM (6 мл) при 0°C добавляли TFA (0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток промывали диэтиловым эфиром (50 мл), затем лиофилизировали и сушили в вакууме и получали искомое соединение, соль с TFA (0,07 г, 59%), в виде бледно-коричневого твердого вещества. δ_H (400 МГц, DMSO-d₆) 1,85 (d, J=2,80 Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,94 (d, J=4,00 Гц, 3H), 4,54-4,59 (m, 1H), 4,74-4,80 (m, 1H), 5,30-5,50 (m, 2H), 7,28 (d, J=8,80 Гц, 1H), 7,51-7,60 (m, 1H), 7,67 (d, J=8,80 Гц, 1H), 7,73-7,78 (m, 1H), 10,66 (d, J=9,60 Гц, 1H). ЖХМС (методика 1, ES+) 436 [M+1]⁺, 1,80 мин.

Пример 2. (5R)-5-{3-[6-Хлор-2-метил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил]-2-фторфенил}-3-имино-2,5-диметил-1,2,4-тиадиазинан-1,1-диоксид.

К раствору промежуточного продукта 13 (0,030 г, 0,049 ммоль) в DCM (3 мл) при 0°C добавляли TFA (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток промывали диэтиловым эфиром (50 мл), затем лиофилизировали и сушили в вакууме и получали искомое соединение, соль с TFA, обладающую чистотой, составляющей 77% (25 мг, неочищенная). ЖХМС (методика 1, ES+) 504 [M+1]⁺, 2,20 мин.

Пример 3. 6-Хлор-1-{2-фтор-3-[(5R)-3-имино-2,5-диметил-1,1-диоксо-1,2,4-тиадиазинан-5-ил]фенил}-2-метилендол-3-карбонитрил.

К раствору промежуточного продукта 14 (0,32 г, 0,69 ммоль) в DCM (6 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор [бис-(трифторацетокси)йод]бензола (0,33 г, 0,77 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 5% MeOH в DCM) и с помощью препаративной ВЭЖХ и получали искомое соединение (0,058 г, 16%, смесь атропоизомеров) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (методика 1, ESI) 460,00 [M+1]⁺, 2,40 мин.

Пример 4. 6-Хлор-1-{2-фтор-3-[(5R)-3-имино-2,5-диметил-1,1-диоксо-1,2,4-тиадиазинан-5-

ил]фенил}-N,N-диметилбензимидазол-2-амин.

К раствору промежуточного продукта 15 (0,14 г, 0,24 ммоль) в DCM (8 мл) при 0°C добавляли TFA (0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток промывали диэтиловым эфиром (20 мл) и гексаном (20 мл) и получали искомое соединение (соль с TFA) (0,10 г, 87%, смесь атропоизомеров) в виде почти белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, DMSO-d₆) 1,86 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 4,72 (d, J=14,8 Гц, 1H), 4,84 (d, J=14,8 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,20-7,28 (m, 1H), 7,42 (d, J=8,40 Гц, 1H), 7,51-7,58 (m, 1H), 7,72-7,82 (m, 1H), 8,91 (s, 1H), 10,80 (s, 1H). ЖХМС (методика 1, ESI) 465,00 [M+1]⁺, 1,48 мин.

Пример 5. (5R)-5-{3-[6-Хлор-2-(пирролидин-1-ил)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-2,5-диметил-1,1-диоксо-1,2,4-тиадиазинан-3-имин.

К раствору промежуточного продукта 17 (0,40 г, 0,87 ммоль) в изопропанол (5 мл) добавляли пирролидин (0,62 г, 8,79 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали искомое соединение (0,025 г, 6%, смесь атропоизомеров) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (методика 1, ESI) 491,00 [M+1]⁺, 2,21 мин.

Пример 6. (5R)-5-{3-[6-Хлор-2-(морфолин-4-ил)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-2,5-диметил-1,1-диоксо-1,2,4-тиадиазинан-3-имин.

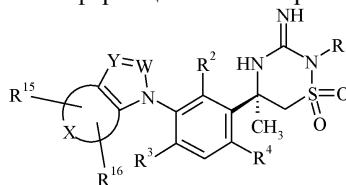
К раствору промежуточного продукта 18 (0,20 г, 0,32 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли TFA (0,18 г, 1,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали искомое соединение (соль с TFA) (0,135 г, 66%, смесь атропоизомеров) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (методика 1, ESI) 507,00 [M+1]⁺, 2,38 мин.

Пример 7. (5R)-5-{2-Фтор-3-[6-фтор-2-метил-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]фенил}-2,5-диметил-1,1-диоксо-1,2,4-тиадиазинан-3-имин.

К раствору промежуточного продукта 21 (0,13 г, 0,22 ммоль) в DCM (12 мл) при 0°C добавляли TFA (0,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток промывали смесью диэтиловый эфир:гексан (2:8, 40 мл) и получали искомое соединение (соль с TFA) (0,09 г, 84%, смесь атропоизомеров) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (методика 1, ESI) 488,00 [M+1]⁺, 2,40 и 2,41 мин.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (IIA) или его фармацевтически приемлемая соль



(IIA)

в которой X обозначает остаток бензольного или пиридинового кольца;

W обозначает N или C-R¹³;

Y обозначает N или C-R¹⁴;

R¹ обозначает C₁-C₆-алкил;

R² и R³ независимо обозначают водород или галоген;

R⁴ обозначает водород;

R¹³ обозначает водород, метил, этил, гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, диметиламиногруппу, пирролидинил или морфолинил;

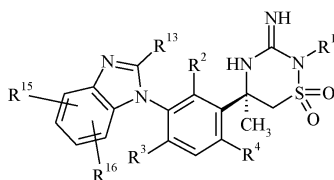
R¹⁴ обозначает цианогруппу и

R¹⁵ и R¹⁶ независимо обозначают водород, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, C₁-C₆-алкил, трифторметил, метилпирозолил, гидроксигруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, C₁-C₆-алкилтиогруппу, C₁-C₆-алкилсульфинил, C₁-C₆-алкилсульфонил, аминогруппу, C₁-C₆-алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, C₂-C₆-алкилкарбониламиногруппу, C₂-C₆-алкоксикарбониламиногруппу, C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппу, формил, C₂-C₆-алкилкарбонил, карбоксигруппу, C₂-C₆-алкоксикарбонил, аминокарбонил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил, ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил, аминсульфонил, C₁-C₆-алкиламиносульфонил или ди(C₁-C₆)алкиламиносульфонил.

2. Соединение по п.1, в котором X обозначает остаток бензольного кольца.

3. Соединение по п.1 или 2, в котором W обозначает C-R¹³, где R¹³ является таким, как определено в п.1.

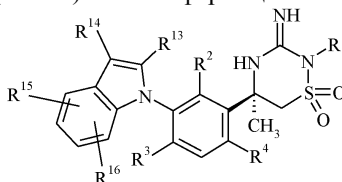
4. Соединение по п.3 формулы (IIA-1a) или его фармацевтически приемлемая соль



(IIA-1a)

в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{13} , R^{15} и R^{16} являются такими, как определено в п. 1.

5. Соединение по п.3 формулы (IIA-2a) или его фармацевтически приемлемая соль:



(IIA-2a)

в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{13} , R^{14} , R^{15} и R^{16} являются такими, как определено в п. 1.

6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором R^1 обозначает метил.

7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором R^2 обозначает фтор.

8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором R^3 обозначает водород.

9. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором R^{13} обозначает метил, диметиламино-группу, пирролидинил или морфолинил.

10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором R^{15} обозначает водород, галоген или трифторметил.

11. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором R^{16} обозначает водород или галоген.

12. Соединение по п. 1, выбранное из следующих:

(5R)-5-[3-(6-хлор-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2-фторфенил]-3-имино-2,5-диметил-1,2,4-тиадиазинан-1,1-диоксида;

(5R)-5-{3-[6-хлор-2-метил-7-(трифторметил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил]-2-фторфенил}-3-имино-2,5-диметил-1,2,4-тиадиазинан-1,1-диоксида;

6-хлор-1-{2-фтор-3-[(5R)-3-имино-2,5-диметил-1,1-диоксо-1,2,4-тиадиазинан-5-ил]фенил}-2-метил-индол-3-карбонитрила;

6-хлор-1-{2-фтор-3-[(5R)-3-имино-2,5-диметил-1,1-диоксо-1,2,4-тиадиазинан-5-ил]фенил}-N,N-диметилбензимидазол-2-амин;

(5R)-5-{3-[6-хлор-2-(пирролидин-1-ил)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-2,5-диметил-1,1-диоксо-1,2,4-тиадиазинан-3-имино;

(5R)-5-{3-[6-хлор-2-(морфолин-4-ил)бензимидазол-1-ил]-2-фторфенил}-2,5-диметил-1,1-диоксо-1,2,4-тиадиазинан-3-имино и

(5R)-5-{2-фтор-3-[6-фтор-2-метил-7-(трифторметил)бензимидазол-1-ил]фенил}-2,5-диметил-1,1-диоксо-1,2,4-тиадиазинан-3-имино.

13. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами ингибитора активности плазмепсина V, содержащая соединение формулы (IIA) по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

14. Применение соединения формулы (IIA) по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения и/или предупреждения малярии.

