

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034561**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.02.20

(21) Номер заявки
201891399

(22) Дата подачи заявки
2016.12.15

(51) Int. Cl. **C07D 401/14** (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

(54) **БИПИРАЗОЛИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, ПРИГОДНЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

(31) **62/268,278; 62/431,008**

(32) **2015.12.16; 2016.12.07**

(33) **US**

(43) **2019.01.31**

(86) **PCT/US2016/066799**

(87) **WO 2017/106429 2017.06.22**

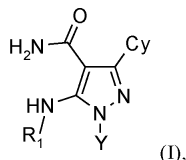
(56) **WO-A1-2014025976**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Босэнэк Тодд, Бентциен Йёрг, Берк
Майкл Джейсон, Фрайер Райан
Майкл, Ларсон Эрик Томас, Чантц
Мэтт Эрон, Маккиббен Брайан
Патрик, Мао Ван, Шэнь Юэ,
Солейманзаде Фароба (US)**

(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)**

(57) Изобретение охватывает соединения формулы (I)



где группы R₁, Cy и Y определены в настоящем описании, которые пригодны для лечения заболеваний, связанных с ВТК, и способы получения этих соединений, фармацевтических препаратов, содержащих эти соединения, и способы их применения.

B1**034561****034561****B1**

Область техники

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые ингибируют ВТК, и их применению в качестве лекарственных средств.

Общая информация

Члены семейства протеинкиназы ферментов человека играют важную роль регулятора во множестве различных процессов трансдукции сигналов из-за их посттрансляционной модификации конкретных белков посредством добавления фосфатной группы (Hunter, Cell 1987, 50, 823-829). Тирозинкиназа Брутона (ВТК) является членом семейства тирозинкиназ Тес и играет решающую роль в развитии, активации и продуцировании антител в В-клетках.

Вклад ВТК в биологию В-клеток иллюстрируется на примере Х-сцепленной агаммаглобулинемии (ХЛА) - иммунодефицитном состоянии у людей (обзор в Lindvall, Immunol. Rev. 2005, 203, 200-215), которое отображает ослабленную кальциевую сигнализацию при взаимодействии с В-клеточным рецептором (BCR), недостаточность зрелых В-клеток на периферии из-за блока между про- и пред-В клеточной стадией и имеет более низкие уровни циркулирующих антител, чем нормальные здоровые субъекты. В результате недавних клинических испытаний с молекулами анти-CD20, истощающими В-клетки при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит (РА) и рассеянный склероз (MS), подтверждается гипотеза о том, что В-клетки представляют собой важный промежуточный узел для борьбы с аутоиммунными нарушениями (Townsend, Immunol. Rev. 2010, 237, 264-283). Таким образом, ослабление активации и пролиферации В-клеток с помощью ингибирования ВТК может оказывать сходную терапевтическую пользу и согласуется с продемонстрированной резистентностью мышей с дефицитом ВТК к коллаген-индуцированному артриту (Jansson, Clin. Exp. Immunol. 1993, 94, 459-465) и экспериментальному аутоиммунному энцефалиту (Svensson, Eur. J. Immunol. 2002, 32, 1939-1946 и Mangla, Blood 2004, 104, 1191-1197). Аналогичным образом, клиническая эффективность, наблюдаемая с нейтрализующим антителом к В-клеточному стимулирующему фактору BlyS, подтверждает роль В-клеток в патофизиологии системной красной волчанки (SLE) (La Cava, Expert Opin. Biol. Ther. 2010, 10, 1555-1561). Учитывая необходимость ВТК для продуцирования аутоантител, в том числе антител против ДНК, в мышинных моделях SLE (Steinberg, J. Clin. Invest. 1982, 70, 587-597; Golding, J. Immunol. 1983, 130, 1043-1046; Scribner, J. Immunol. 1987, 138, 3611-3617; Seldin, J. Exp. Med. 1987, 166, 1585-1590; Takeshita, Int. Immunol. 1998, 10, 435-444; Whyburn, J. Immunol. 2003, 171, 1850-1858), ингибиторы ВТК могут предложить терапевтическое преимущество пациентам с SLE.

Внутри миелоидных клеток необходима трансдукция сигнала ВТК для стимулированного высвобождения воспалительных цитокинов, таких как TNF α , из стимулированных моноцитов (Hogwood, J. Exp. Med. 2003, 197, 1603-1611) и для оптимальной организации актинового цитоскелета и лакунарной резорбции кости в отдельных остеокластах (Danks, J. Bone Miner. Res. 2010, 26, 182-192). Полученные из костного мозга тучные клетки, лишенные ВТК, проявляют сниженную индуцированную активацией дегрануляцию и высвобождение цитокинов. Учитывая роль ВТК в процессах сигнальной трансдукции через разные типы клеток, вовлеченных в патогенез аутоиммунных и аллергических нарушений, ингибирование активности ВТК может обеспечить клиническую пользу при таких заболеваниях, как РА, MS, SLE, волчаночный нефрит, синдром Шегрена, васкулит, астма и аллергические нарушения.

Сущность изобретения

В настоящее время соединения, такие как А и С (обсужденные ниже) и те, которые указаны, например, в публикации РСТ № WO 2014025976 известны как ингибиторы ВТК. Однако, как показано в настоящем изобретении ниже, эти соединения перекрестно реагируют с другими киназами и ингибируют их. Следовательно, эти представители не селективны в отношении ВТК по сравнению с другими целями. Отсутствие селективного ингибирования ВТК повышает вероятность неблагоприятных эффектов в клинических условиях.

Помимо эффективности и селективности терапевтическое соединение должно иметь благоприятный профиль безопасности, такой как безопасность сердечно-сосудистой системы. Одним из параметров оценки сердечно-сосудистой (CV) безопасности соединения является среднее артериальное давление (МАР). Статистически значимое изменение МАР в предклиническом исследовании безопасности CV крысы свидетельствует о нежелательных сердечно-сосудистых явлениях у человека. Как показано в настоящем изобретении ниже, сравнительные соединения А, В и С показывают статистически значимое повышение МАР в исследовании CV крысы. Данные говорят о том, что эти соединения могут не иметь благоприятного профиля безопасности сердечно-сосудистой системы у человека.

Принимая во внимание вышеупомянутые проблемы безопасности с другими известными ингибиторами ВТК, все еще остается потребность в дополнительных соединениях, которые являются высокоселективными для ингибирования ВТК и не оказывают неблагоприятного воздействия на соответствующие сердечно-сосудистые параметры, такие как МАР.

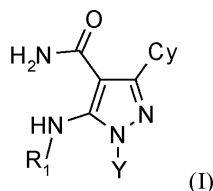
Соединения по настоящему изобретению поддерживают требуемую сильную ингибирующую активность против ВТК для лечения вышеупомянутых ВТК-связанных заболеваний и решают проблемы селективности и сердечно-сосудистой безопасности, ассоциированные с другими известными ингибиторами ВТК, такими как те, которые представлены сравнительными соединениями А, В и С (обсужденные

ниже). Селективность ВТК и благоприятный профиль сердечно-сосудистой безопасности, которые демонстрируются соединениями настоящего изобретения, представляют собой неожиданные и удивительные улучшения по сравнению с другими известными ингибиторами ВТК.

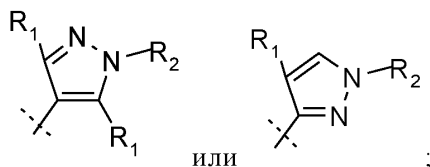
В частности, соединения по настоящему изобретению решают проблемы эффективности и безопасности, ассоциированные с другими известными ингибиторами ВТК, поддерживая высокий уровень эффективности и селективности в ингибировании активности ВТК без какого-либо статистически значимого влияния на МАР.

Соответственно, это изобретение включает новый класс гетероароматических соединений и способы их получения и применения. Эти соединения подходят для лечения аутоиммунных и аллергических нарушений тем, что они проявляют превосходное ингибирующее действие на ВТК.

В первом общем варианте осуществления обеспечивается соединение формулы (I)



где Cy выбран из



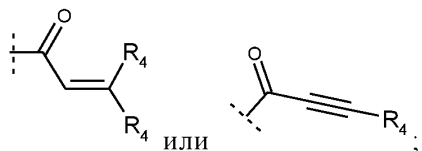
каждый R₁ независимо выбран из водорода или метила;

R₂ представляет собой L-Ag, где Ag представляет собой фенил или пиридинил и каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, галогенC₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -CN, галогенC₁₋₄ алкокси или циклоалкила;

L представляет собой -(CH₂)- или -(CHCH₃)-;

Y представляет собой C₆-C₈ спироцикл, содержащий 1 кольцевой атом азота, и замещен одним R₃;

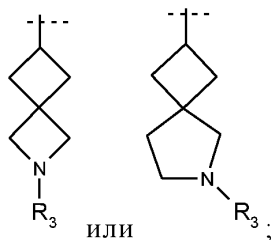
R₃ выбран из



каждый R₄ независимо выбран из водорода, C₁₋₄ алкила или C₃₋₄ циклоалкила; каждая группа, определенная выше для R₁-R₄ и Y может быть, где это возможно, частично или полностью галогенирована; или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

В дополнительном варианте осуществления обеспечивается соединение формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления, описанным выше, и в которой

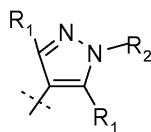
Y выбран из



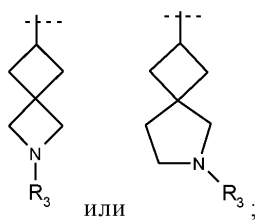
или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

В дополнительном варианте осуществления обеспечивается соединение формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления, описанными выше, и в которой

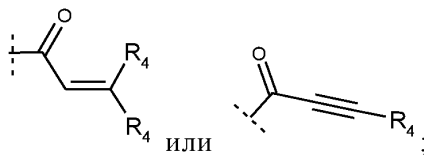
Su представляет собой



Y выбран из

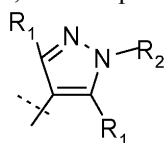


R_3 представляет собой

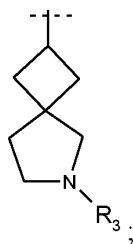


в которой каждый R_4 независимо выбран из водорода, C_{1-4} алкила или C_{3-4} циклоалкила; или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

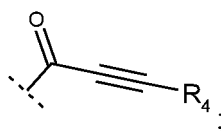
В дополнительном варианте осуществления обеспечивается соединение формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления, описанным выше, и в которой



Y выбран из



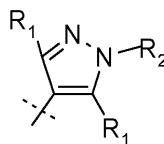
R_3 представляет собой



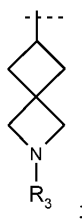
в которой R_4 выбран из водорода, C_{1-4} алкила или C_{3-4} циклоалкила; или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

В дополнительном варианте осуществления обеспечивается соединение формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления, описанным выше, и в которой

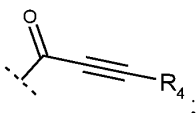
Su представляет собой



Y выбран из

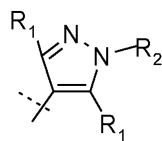


R_3 представляет собой

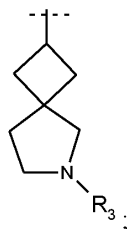


в которой R_4 выбран из водорода, C_{1-4} алкила или C_{3-4} циклоалкила; или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

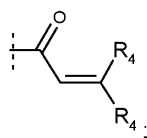
В дополнительном варианте осуществления обеспечивается соединение формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления, описанным выше, и в которой Су представляет собой



Y выбран из

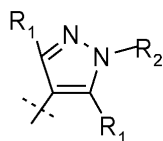


R₃ представляет собой

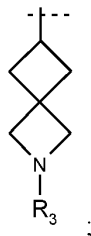


в которой каждый R₄ независимо выбран из водорода, C₁₋₄ алкила или C₃₋₄ циклоалкила; или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

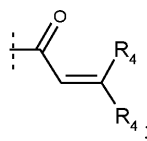
В дополнительном варианте осуществления обеспечивается соединение формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления, описанным выше, и в которой Су представляет собой



Y выбран из



R₃ представляет собой



в которой каждый R₄ независимо выбран из водорода, C₁₋₄ алкила или C₃₋₄ циклоалкила; или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

В дополнительном варианте осуществления обеспечивается соединение формулы (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления, описанных выше, и в которой каждый R₄ независимо выбран из водорода, метила или циклопропила; или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

В дополнительном варианте осуществления обеспечивается соединение формулы (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления, описанных выше, и в которой

R₂ представляет собой L-Ag, где Ag представляет собой фенил или пиридинил и каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, галогенметила, метила, метокси, -CN, галогенметокси или циклопропила,

L представляет собой -(CH₂)- или -(CHCH₃)-, или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

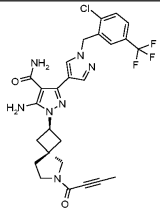
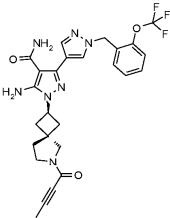
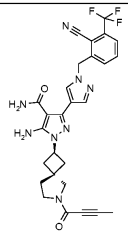
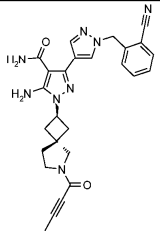
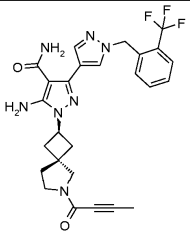
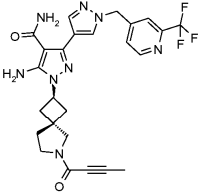
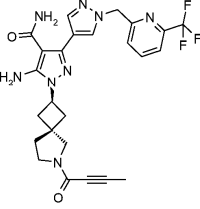
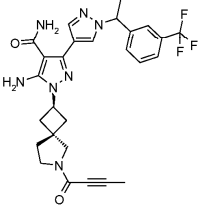
В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает полученные соединения в табл. I, ко-

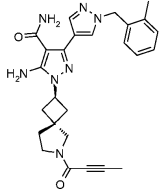
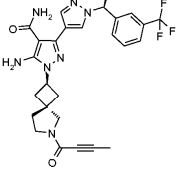
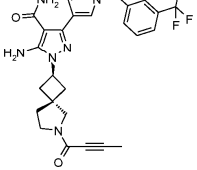
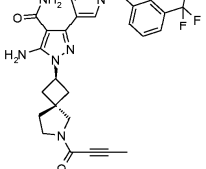
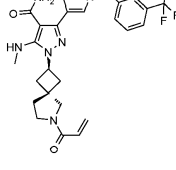
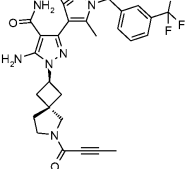
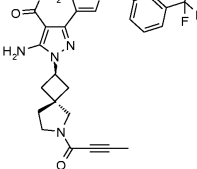
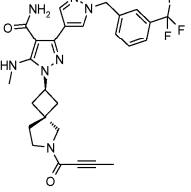
торые можно получить с учетом общих схем, примеров и способов, описанных в настоящей заявке, и известных в данной области.

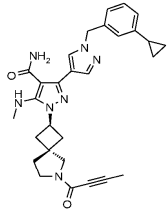
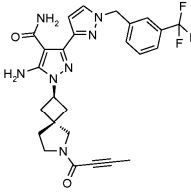
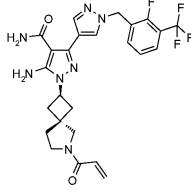
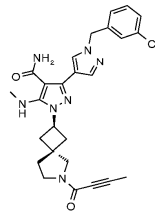
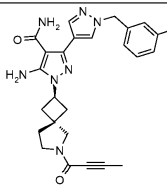
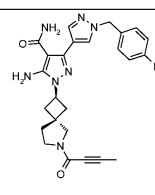
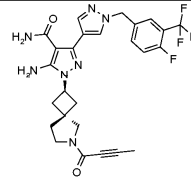
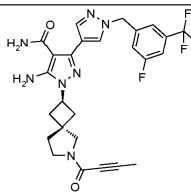
Таблица I

Биологические и физические свойства представителей настоящего изобретения

Пример	Структура	ВТК IC ₅₀ (нМ)	Способ ВЭЖХ	RT (мин)	m/z [M+H] ⁺
1		36	A	0 65	446 4
2		0 3	B	0 596	491 1
3		0 4	B	0 797	559 1
4		1 8	B	0 795	540 3
5		0 4	B	0 808	540 3
6		0 4	B	0 813	540 3
7		3 3	B	0 778	555 2

8		0.9	B	0.80	559.1
9		0.6	A	0.80	542.3
10		0.5	B	0.751	551.3
11		0.7	B	0.647	483.3
12		0.5	B	0.770	526.4
13		9.1	B	0.665	527.2
14		0.5	B	0.7	527.2
15		1.1	B	0.814	540.3

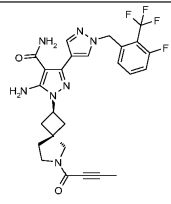
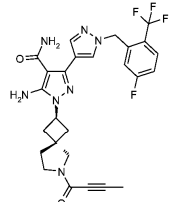
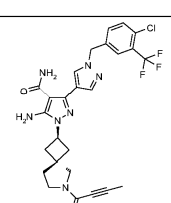
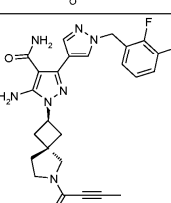
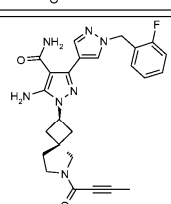
16		1 5	B	0 595	472 5
17		1 7	B	0 798	539 2
18		0 6	B	0 798	539 2
19		0 9	B	0 777	540 3
20		22	B	0 741	528 7
21		5 8	B	0 786	554 3
22		0 3	B	0 760	526 3
23		1 3	B	0 796	540 3

24		0 8	B	0 801	512 4
25		2 6	B	0 843	526 3
26		2 6	C	1 78	532 4
27		1 7	B	0 769	506 3
28		0 3	B	0 692	476 4
29		0 8	B	0 69	476 4
30		0 6	B	0 786	544 4
31		0 8	B	0 779	544 3

32		0.5	B	0.772	544.4
33		0.4	B	0.78	544.2
34		0.7	B	0.753	506.2
35		0.9	B	0.724	522.3
36		0.2	B	0.716	508.3
37		0.8	B	0.788	512.3
38		3.0	A	0.87	540.2
39		0.9	B	0.758	560.3

40		4.2	B	0.722	472.4
41		0.3	B	0.734	484.3
42		78	B	0.716	514.4
43		3.0	B	0.722	486.4
44		0.3	B	0.672	458.3
45		6.0	A	0.64	444.3
46		7.9	B	0.761	526.3
47		0.5	A	0.78	512.3

48		16	A	0.59	432.3
49		45	B	0.802	580.3
50		63	B	0.728	511.1
51		0.3	B	0.766	498.4
52		1.2	B	0.7345	486.4
53		0.3	B	0.743	510.3
54		0.5	B	0.73	492.2
55		0.7	B	0.84	510.3

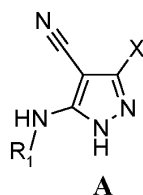
56		0 6	B	0 775	544 3
57		0 9	B	0 778	544 3
58		0 4	B	0 809	559 1
59		0 3	B	0 707	494 2
60		0 5	B	0 688	476 3

Во втором общем варианте осуществления обеспечивается фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с первым вариантом осуществления или любым из родственных ему вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль.

В третьем общем варианте осуществления обеспечивается способ лечения заболевания, выбранного из ревматоидного артрита, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, синдрома Шегрена, васкулита, склеродермии, астмы, аллергического ринита, аллергической экземы, В-клеточной лимфомы, рассеянного склероза, ювенильного ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, воспалительного заболевания кишечника, реакции "трансплантат против хозяина", псориазического артрита, анкилозирующего спондилита и увеита, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с первым вариантом осуществления или любым из родственных ему вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль.

В четвертом общем варианте осуществления предлагается способ получения соединения в соответствии с первым вариантом осуществления или любым из родственных ему вариантов осуществления посредством

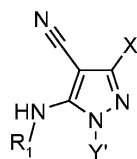
(i) сочетания соединения формулы A



с соединением формулы E

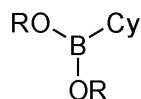
**E**

с образованием соединения формулы G

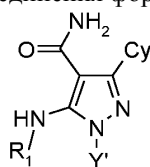
**G**

где каждый R₁ независимо выбран из водорода или метила; X представляет собой галоген (т.е. хлор, бром или йод); LG представляет собой уходящую группу; а также Y' представляет собой C₆-C₈ спироцикл, содержащий 1 кольцевой атом азота, защищенный защитной группой;

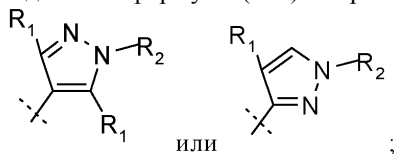
(ii) сочетания соединения формулы (I-1) с гетероциклическим сложным бороновым эфиром или кислотой формулы C

**C**

в присутствии пригодного основания и палладиевого катализатора с последующим гидролизом нитрила до карбоамида с образованием соединения формулы (II-1)

**(II-1)**,

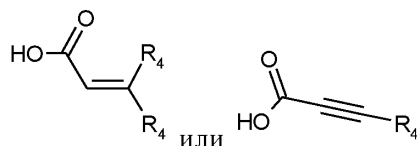
где каждая R группа соединения формулы C представляет собой H, алкил, или обе R группы соединены с образованием кольца; Cy в соединении формулы (II-1) выбран из



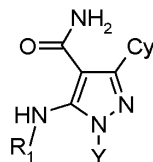
R₂ представляет собой L-Ag, где Ag представляет собой фенил или пиридинил и каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, галогенC₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -CN, галогенC₁₋₄ алкокси или циклоалкила;

L представляет собой -(CH₂)- или -(CHCH₃)-; и

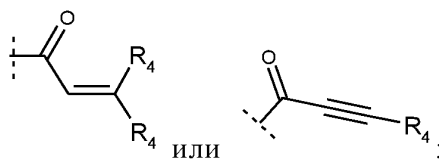
(iii) удаления защиты с защищенного азота соединения формулы (II-1) в кислых условиях и сочетания незащищенного соединения формулы (II-1) с соединением, выбранным из



с образованием соединения формулы (I)

**(I)**

где Y представляет собой C₆-C₈ спироцикл, содержащий 1 кольцевой атом азота, связанный или ковалентно присоединенный к R₃, где R₃ представляет собой



каждый R_4 независимо выбран из водорода, C_{1-4} алкила или C_{3-4} циклоалкила; или его фармацевтически приемлемой соли.

Краткое описание чертежа

Сопроводительная фигура, которая включена для обеспечения дальнейшего понимания предметной технологии и включена в эту часть и является ее частью, иллюстрирует аспекты предметной технологии и вместе с описанием служит для объяснения принципов предметной технологии.

На фигуре показано, что соединения по настоящему изобретению, например примеры 12 и 22, не влияют на среднее артериальное давление (МАР) in-vivo по сравнению со сравнительными соединениями А-С (описано в разделе примеров).

Подробное описание изобретения

Определения.

Термины, которые конкретно не определены в настоящей заявке, имеют значения, которые очевидны для квалифицированного специалиста в свете общего раскрытия и контекста в целом.

Как используется в настоящей заявке, если не указано иное, применяются следующие определения.

Использование префикса C_{x-y} , где x и y , каждый, представляет собой натуральное число, указывает, что цепочечная или кольцевая структура или комбинация цепочечной и кольцевой структуры в целом, указанные и упомянутые в прямой связи, могут состоять из максимум y и минимум x атомов углерода.

Алкил означает одновалентные насыщенные углеводородные цепи, которые могут присутствовать как в прямой (неразветвленной), так и в разветвленной форме. Если алкил замещен, замещение может происходить независимо друг от друга с помощью моно- или полизамещения в каждом случае на всех атомах углерода, несущих водород.

Например, термин " C_{1-5} алкил" включает, например, H_3C- , H_3C-CH_2- , $H_3C-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ и $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$.

Другие примеры алкила представляют собой метил (Me ; $-CH_3$), этил (Et ; $-CH_2CH_3$), 1-пропил (n -пропил; n -Pr; $-CH_2CH_2CH_3$), 2-пропил (i -Pr; изопропил; $-CH(CH_3)_2$), 1-бутил (n -бутил; n -Bu; $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-метил-1-пропил (изобутил; i -Bu; $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-бутил (втор-бутил; sec -Bu; $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-метил-2-пропил (трет-бутил; t -Bu; $-C(CH_3)_3$), 1-пентил (n -пентил; $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-пентил ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-пентил ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 3-метил-1-бутил (изопентил; $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-метил-2-бутил ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-метил-2-бутил ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,2-диметил-1-пропил (нео-пентил; $-CH_2C(CH_3)_3$), 2-метил-1-бутил ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-гексил (n -гексил; $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-гексил ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-гексил ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-метил-2-пентил ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-метил-2-пентил ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-метил-2-пентил ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-метил-3-пентил ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-метил-3-пентил ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-диметил-2-бутил ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-диметил-2-бутил ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$), 2,3-диметил-1-бутил ($-CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$), 2,2-диметил-1-бутил ($-CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3,3-диметил-1-бутил ($-CH_2CH_2C(CH_3)_3$), 2-метил-1-пентил ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-метил-1-пентил ($-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-гептил (n -гептил), 2-метил-1-гексил, 3-метил-1-гексил, 2,2-диметил-1-пентил, 2,3-диметил-1-пентил, 2,4-диметил-1-пентил, 3,3-диметил-1-пентил, 2,2,3-триметил-1-бутил, 3-этил-1-пентил, 1-октил (n -октил), 1-нонил (n -нонил); 1-децил (n -децил) и т.д.

Термины пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, онил, децил и т.д. без какого-либо дальнейшего определения означают насыщенные углеводородные группы с соответствующим числом атомов углерода, в которые включены все изомерные формы.

Вышеприведенное определение алкила также применяется, если алкил является частью другой (комбинированной) группы, такой как, например, C_{x-y} алкиламино или C_{x-y} алкокси.

В отличие от алкила, алкенил состоит по меньшей мере из двух атомов углерода, причем по меньшей мере два расположенных рядом атома углерода соединены вместе двойной связью $C=C$ и атом углерода может только быть частью одной двойной связи $C=C$. Если в алкиле, как определено выше, имеющем по меньшей мере два атома углерода, два атома водорода на расположенных рядом атомах углерода формально удаляются и свободные валентности насыщаются с образованием второй связи, образуется соответствующий алкенил.

Алкенил может необязательно присутствовать в *цис*- или *транс*- или *Е*- или *З*-ориентации относительно двойной связи(связей).

В отличие от алкила алкинил состоит по меньшей мере из двух атомов углерода, причем по мень-

шей мере два расположенных рядом атома углерода соединены вместе тройной связью С-С. Если в алкиле, как определено выше, имеющем по меньшей мере два атома углерода, два атома водорода в каждом случае при расположенных рядом атомах углерода формально удаляются и свободные валентности насыщаются с образованием двух дополнительных связей, образуется соответствующий алкинил.

Галогеналкил (галогеналкенил, галогеналкинил) получают из ранее определенного алкила (алкенил, алкинил) путем замены одного или нескольких атомов водорода углеводородной цепи независимо друг от друга атомами галогена, которые могут быть одинаковыми или различными. Если галогеналкил (галогеналкенил, галогеналкинил) должен быть дополнительно замещен, замещения могут происходить независимо друг от друга в форме моно- или полизамещений в каждом случае, на всех атомах углерода, несущих водород.

Примеры галогеналкила (галогеналкенил, галогеналкинил) представляют собой $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CHFCH}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}=\text{CF}_2$, $-\text{CCl}=\text{CH}_2$, $-\text{CBr}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$, $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$ и т.д.

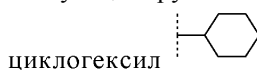
Галоген относится к атомам фтора, хлора, брома и/или йода.

Циклоалкил включает подгруппы моноциклических углеводородных колец, бициклических углеводородных колец и спироуглеводородных колец. Системы являются насыщенными. В бициклических углеводородных кольцах два кольца соединены вместе, так что они имеют по меньшей мере два атома углерода вместе.

Если циклоалкил должен быть замещен, замещения могут происходить независимо друг от друга в форме моно- или полизамещений в каждом случае, на всех атомах углерода, несущих водород. Циклоалкил сам по себе может быть присоединен как заместитель к молекуле через каждое пригодное положение кольцевой системы.

Примеры циклоалкила представляют собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил.

Примеры представляют собой соответствующие группы



Спироцикл представляет собой спироуглеводородное кольцо, один атом углерода (спироатом) принадлежит двум кольцам вместе.

Арил означает моно-, би- или трициклические карбоциклы по меньшей мере с одним ароматическим карбоциклом. Предпочтительно он означает моноциклическую группу с шестью атомами углерода (фенил) или бициклическую группу с девятью или десятью атомами углерода (два шестичленных кольца или одно шестичленное кольцо с пятичленным кольцом), причем второе кольцо может также быть ароматическим или, однако, также может быть насыщенным или частично насыщенным.

Если арил должен быть замещен, замещения могут происходить независимо друг от друга в форме моно- или полизамещений в каждом случае, на всех атомах углерода, несущих водород. Арил сам по себе может быть присоединен как заместитель к молекуле через каждое пригодное положение кольцевой системы.

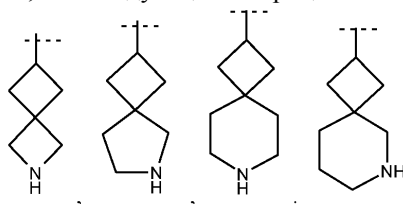
Примерами арила являются фенил и нафтил.

Вышеприведенное определение арила также применяется, если арил является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в ариламино, арилокси или ариалкиле.

Гетероциклил означает кольцевые системы, которые получены из ранее определенных циклоалкила или спироцикла путем замены одной или нескольких групп $-\text{CH}_2-$ независимо друг от друга в углеводородных кольцах группами $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ или $-\text{NH}-$, где может присутствовать всего не более пяти гетероатомов, по меньшей мере один атом углерода может присутствовать между двумя атомами кислорода и между двумя атомами серы или между одним атомом кислорода и одним атомом серы и кольцо в целом должно иметь химическую стабильность. Гетероатомы могут необязательно присутствовать во всех возможных стадиях окисления (сера $\rightarrow$ сульфоксид $-\text{SO}-$, сульфон $-\text{SO}_2-$; азот $\rightarrow$ N-оксид).

Если гетероциклил замещен, замещения могут происходить независимо друг от друга, в форме моно- или полизамещений в каждом случае, на всех атомах углерода и/или азота, несущих водород. Гетероциклил сам по себе может быть присоединен как заместитель к молекуле через каждое пригодное положение кольцевой системы.

Примерами гетероциклила являются тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, морфолинил, или следующие гетероциклические спироциклы:



Гетероарил означает моноциклические гетероароматические кольца или полициклические кольца по меньшей мере с одним гетероароматическим кольцом, которые по сравнению с соответствующим арилом или циклоалкилом вместо одного или нескольких атомов углерода содержат один или нескольких одинаковых или разных гетероатомов, выбранных независимо друг от друга из азота, серы и кислорода, где полученная группа должна быть химически стабильной. Предпосылкой для присутствия гетероарила является гетероатом и гетероароматическая система.

Если гетероарил должен быть замещен, замещения могут происходить независимо друг от друга, в форме моно- или полизамещений в каждом случае, на всех атомах углерода и/или азота, несущих водород. Гетероарил сам по себе может быть присоединен как заместитель к молекуле через каждое пригодное положение кольцевой системы как через углерод, так и через азот.

Примерами гетероарила являются пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, бензоксазол, индолил, изоиндолил, бензофуранил, бензимидазол, бензотиазол и т.п.

Гетероатомы могут необязательно присутствовать во всех возможных стадиях окисления (сера → сульфоксид -SO-, сульфон -SO₂-; азот → N-оксид).

Карбоциклы включают углеводородные кольца, содержащие от трех до двенадцати атомов углерода. Эти карбоциклы могут представлять собой либо ароматические, либо ароматические или неароматические кольцевые системы. Неароматические кольцевые системы могут быть моно- или полиненасыщенными. Предпочтительные карбоциклы включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, цикlopентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептан, циклогептенил, фенил, индан, инденил, бензоциклобутан, дигидронафтил, тетрагидронафтил, нафтил, декагидронафтил, бензоциклогептан и бензоциклогептенил.

Все циклические и ациклические системы, определенные в этом разделе выше, следует понимать как необязательно частично или полностью галогенированные, если это возможно, и если не указано иное.

Стереохимия/сольваты/гидраты. Если конкретно не указано, в описании и прилагаемой формуле изобретения данная химическая формула или название должны охватывать таутомеры и все стерео, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, изомеры E/Z и т.д.) и их рацематы, а также смеси в различных пропорциях отдельных энантиомеров, смеси диастереомеров или смеси любой из вышеперечисленных форм, где существуют такие изомеры и энантиомеры, а также соли, включая их фармацевтически приемлемые соли. Соединения и соли по изобретению могут существовать в несольватированных, а также сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Как правило, сольватированные формы, такие как гидраты, считаются эквивалентными несольватированным формам для целей изобретения.

Соединения по изобретению также включают их изотопно-меченные формы. Изотопно-меченная форма активного агента комбинации по настоящему изобретению идентична указанному активному агенту, за исключением того факта, что один или несколько атомов указанного активного агента были заменены на атом или атомы, имеющие атомную массу или массовое число, которая(которое) отличается от атомной массы или массового числа, указанного атома, который обычно встречается в природе. Примеры изотопов, которые являются коммерчески доступными и которые могут быть включены в активный агент комбинации настоящего изобретения в соответствии с хорошо известными методиками, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, например ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, и ³⁶Cl соответственно. Активный агент комбинации по настоящему изобретению, его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль, которые содержат один или несколько из вышеупомянутых изотопов и/или другие изотопы других атомов, также составляют объем настоящего изобретения.

Соли. Фраза "фармацевтически приемлемая" используется в настоящей заявке для обозначения тех соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках здравого медицинского суждения пригодны для применения при контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск.

Используемый в настоящей заявке термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем получения их кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, например амины; щелочные или органические соли кислых остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п.

Например, такие соли включают ацетаты, аскорбаты, бензолсульфонаты, бензоаты, безилаты, бикарбонаты, битартраты, бромиды/гидробромиды, Са-эдетаты/эдетаты, камсилаты, карбонаты, хлориды/гидрохлориды, цитраты, эдисилаты, этандисульфаты, эстолаты эсилаты, фумараты, глюцептаты, глюконаты, глутаматы, гликоляты, гликолиларсанилаты, гексилресорцинаты, гидрабины, гидроксималеаты, гидроксинафтоаты, йодиды, изотионаты, лактаты, лактобионаты, малаты, малеаты, манделаты, метансульфонаты, мезилаты, метилбромиды, метилнитраты, метилсульфаты, мулаты, напсилаты, нитра-

ты, оксалаты, памоаты, пантотенаты, фенилацетаты, фосфаты/дифосфаты, полигалактуронаты, пропионаты, салицилаты, стеараты, субацетаты, сукцинаты, сульфамиды, сульфаты, таннаты, тартраты, теоклаты, толуолсульфонаты, триэтиодиды, аммоний, бензатины, хлорпрокаины, холины, диэтанолламины, этилендиамины, меглумины и прокаины.

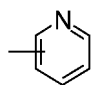
Другие фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы с катионами металлов, таких как алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, цинк и т.п. (также см. *Pharmaceutical salts*, Birge, S.M. и др., *J. Pharm. Sci.*, (1977), 66, 1-19).

Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент с помощью обычных химических способов. Как правило, такие соли могут быть получены путем введения в реакцию свободной кислотной или основной формы этих соединений с достаточным количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил или их смесь.

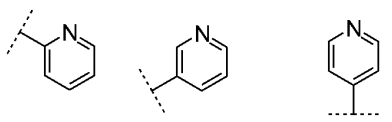
Соли других кислот, чем упомянутые выше, которые, например, пригодны для очистки или выделения соединений по настоящему изобретению (например, трифторацетаты), также составляют часть настоящего изобретения.

Ниже перечислены некоторые сокращенные обозначения и их структурные соответствия.

В представлении, таком как, например,



сплошная линия означает, что кольцевая система может быть присоединена к молекуле через атом углерода 1, 2 или 3 и, таким образом, эквивалентна следующему представлению:



Термин "терапевтически эффективное количество" для целей настоящего изобретения означает количество вещества, которое способно устранять симптомы болезни или облегчать эти симптомы, или которое продлевает срок жизни получающего лечение пациента.

Список сокращений

Ac	ацетил
ACN	ацетонитрил
водн.	водный
Ar	аргон
АТФ	аденозинтрифосфат
Bn	бензил
Bu	бутил
Boc	трет-бутилоксикарбонил
кат.	катализатор
конц.	концентрированный
д	день(дни)
ДХМ	дихлорметан
ДИПЭА	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMAp	4- <i>N,N</i> -диметиламинопиридин
DMA	диметилацетамид
ДМЭ	1,2-диметоксиэтан
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMCO	диметилсульфоксид
dppe	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
EDC	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
ESI	ионизация электрораспылением
Et	этил
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
ч	час(часы)
HATU	гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметил-урония

Нер	гептан
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
<i>i</i>	изо
IPAc	изопропил ацетат
ЖХ	жидкостная хроматография
LiHMDS	литий-бис(триметилсилил)амид
p-p	раствор
mCPBA	3-хлорпероксибензойная кислота
Me	Метил
MeOH	метанол
мин	минуты
ЖХСД	жидкостная хроматография среднего давления
МС	масс-спектрометрия
<i>m/z</i>	отношение массы к заряду
NBS	<i>N</i> -бром-сукцинимид
NIS	<i>N</i> -йод-сукцинимид
NMM	<i>N</i> -метилморфолин
NMP	<i>N</i> -метилпирролидон
NP	нормальная фаза
n.a.	недоступен
PBS	забуференный фосфатом физиологический раствор
Ph	фенил
Pr	пропил
Pyr	пиридин
rac	рацемический
Rf (<i>R_f</i>)	коэффициент удержания
ОФ	обратная фаза
RT	время удержания (ВЭЖХ)
кт	температура окружающей среды
TBAF	тетрабутиламмонийфторид
TBDMS	трет-бутилдиметилсилил
TBME	трет-бутилметилэтер
TBTU	тетрафторборат O-(бензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметил-урония
tBu	трет-бутил
TEA	триэтиламин
темп.	температура
<i>трет</i>	третичный
Tf	трифлат
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
TMS	триметилсилил
TRIS	трис(гидроксиметил)-аминометан
Ts	<i>p</i> -тозил
TsOH	<i>p</i> -толуолсульфоновая кислота
УФ	ультрафиолетовый

Особенности и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующих подробных примеров, которые иллюстрируют основы изобретения в качестве примера без ограничения его объема.

Получение соединений согласно изобретению Общие способы синтеза

Оптимальные условия реакции и время реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов. Если не указано иное, растворители, температуры, давления и другие условия реакции могут быть легко выбраны специалистом в данной области техники. Конкретные методики приведены в разделе "Примеры синтеза". Промежуточные соединения и продукты можно очищать хроматографией на силикагеле, перекристаллизацией и/или обратной фазой ВЭЖХ (ОФВЭЖХ). Дискретные энантиомеры можно получить путем расщепления рацемических продуктов с использованием хиральной ВЭЖХ. Способы очистки ОФВЭЖХ использовали в каждом случае от 0-100% ацетонитрила в воде, с содержанием 0.1% муравьиной кислоты, 0.1% ТФУ, или 2.5 мМ бикарбоната аммония и использовали одну из следующих колонок:

- Waters Sunfire OBD C18 5 мкм 30×150 мм колонка,
- Waters XBridge OBD C18 5 мкм 30×150 мм колонка,
- Waters ODB C8 5 мкм 19×150 мм колонка,
- Waters Atlantis ODB C18 5 мкм 19×50 мм колонка,
- Waters Atlantis T3 OBD 5 мкм 30×100 мм колонка,

f) Phenomenex Gemini Axia C18 5 мкм 30×100 мм колонка.
Способы ВЭЖХ.

Таблица 1

Аналитический способ ВЭЖХ А

Способ	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин.)	Колонка
			Время (мин.)	%А	%В		
А	0.05% Муравьиная кислота в 95% вода/5% ACN	0.05% Муравьиная кислота в ACN	0	90.0	10.0	0.8	CSH C18 2.1x50мм, 1.7мкм диаметр частиц
			1.19	0	100		
			1.70	0	100		

Таблица 2

Аналитический способ ВЭЖХ В

Способ	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин.)	Колонка
			Время (мин.)	%А	%В		
А	0.1% Муравьиная кислота в воде	0.1% Муравьиная кислота в ACN	0	95.0	5.0	0.8	ВЕН 2.5x50мм C18, 1.7 мкм диаметр частиц
			1.0	5.0	95.0		
			1.3	5.0	95.0		
			1.4	95.0	5.0		
			1.7	95.0	5.0		

Таблица 3

Аналитический способ ВЭЖХ С

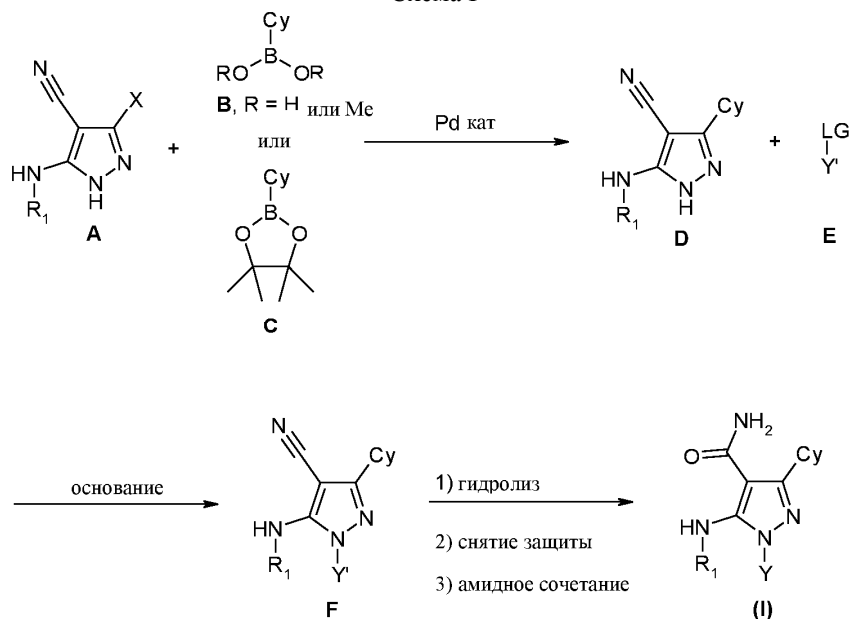
Способ	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин.)	Колонка
			Время (мин.)	%А	%В		
А	0.05% Муравьиная кислота в 95% вода/5% ACN	0.05% Муравьиная кислота в ACN	0	90.0	10.0	0.8	CSH C18 2.1x50мм, 1.7мкм диаметр частиц
			4.45	0	100		
			4.58	0	100		

Соединения согласно изобретению получают способами синтеза, описанными ниже, в которых заместители общих формул имеют значения, приведенные выше. Эти способы предназначены в качестве иллюстрации изобретения без ограничения его объекта и сферы применения соединений, заявленных в этих примерах. В случае, если получение исходных соединений не описано, они являются коммерчески доступными или их можно получить по аналогии с известными соединениями или способами, описанными в настоящем документе. Вещества, описанные в литературе, получают в соответствии с опубликованными способами синтеза.

Образование амидных связей может быть осуществлено с помощью стандартных условий сочетания, хорошо известных в данной области (например, Bodanszky, M The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, 1984, который включен в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме), например, введением в реакцию карбоновой кислоты и амина в присутствии реагентов для реакций сочетания, таких как гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметил-урония (HATU). Использование защитных групп (т.е. защита или снятие защиты с функциональной группы) может осуществляться в стандартных условиях, хорошо известных в данной области (например, Greene, T.W., Wuts, PGM Protective Groups in Organic Synthesis, 3-е изд. New York, Wiley, 1999, который включен в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме).

Соединения формулы I можно получить, как показано на схеме I или II ниже.

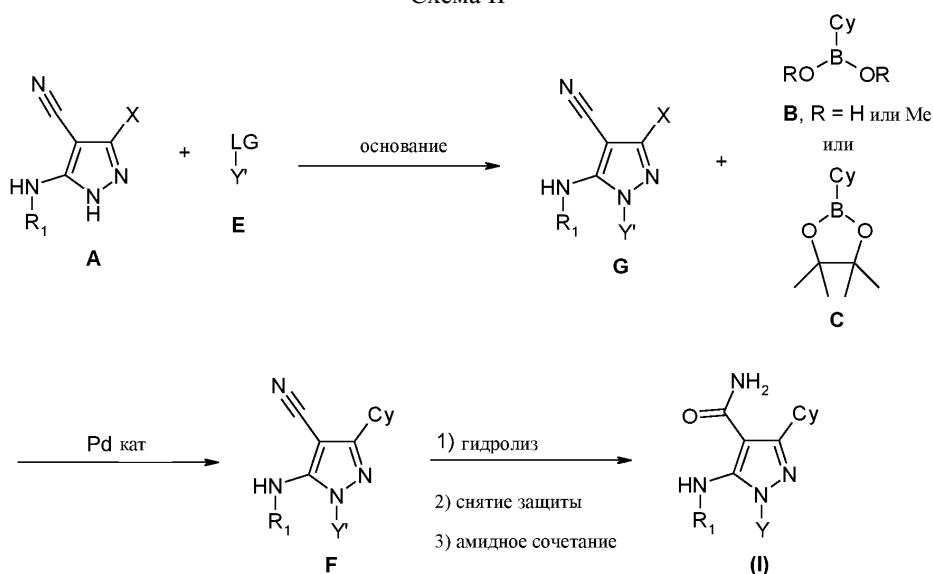
Схема I



На схеме I пиразол формулы A, в которой X может представлять собой бром, хлор или йод, вводят в реакцию с пригодной бороновой кислотой формулы B ($R = H$), пригодным сложным бороновым эфиром формулы B ($R = \text{метил}$), или пригодным сложным бороновым эфиром формулы C в катализируемых палладием условиях кросс-сочетания, таких как наличие пригодного основания (например, водный Cs_2CO_3 , NaN), пригодного катализатора [например, тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)], в пригодном растворителе (например, ДМЭ) и при подходящей температуре с получением соединения формулы D. Гетероцикл D вводят в реакцию с соединением формулы E, где LG представляет собой пригодную уходящую группу (например, O-Ts), в пригодном растворителе (например, ДМА), в присутствии пригодного основания (например, NaN) и при подходящей температуре с получением соединения формулы F. Нитрил F гидролизуют до соответствующего карбоксиамида в пригодных условиях, например в пригодном растворителе или смеси растворителей (например, смесь воды и этанола), в присутствии пригодного реагента, такого как (гидридо(диметилфосфиновой кислоты-КР)[водород бис(диметилфосфинито-КР)]платина(II) и при подходящей температуре. Последующее удаление защиты и амидное сочетание с использованием условий, хорошо известных в данной области, таких как описанные выше, обеспечивают соединение формулы (I).

Кроме того, соединения формулы I можно получить в соответствии со схемой II.

Схема II



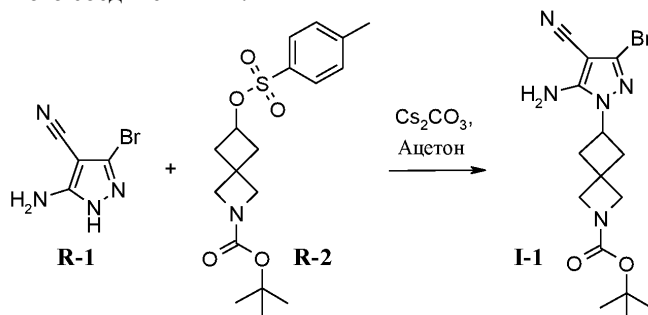
Согласно схеме II пиразол формулы A, в которой X может представлять собой бром, хлор или йод, можно вводить в реакцию с соединением формулы E, где LG представляет собой уходящую группу (например, O-Ts), в пригодном растворителе (например, ацетоне), в присутствии пригодного основания, такого как (например, Cs_2CO_3 , NaN) и при подходящей температуре с получением гетероцикла формулы

G Аминопиразол G можно вводить в реакцию с пригодной бороновой кислотой формулы В (R = H), пригодным сложным бороновым эфиром формулы В (R = метил) или пригодным сложным бороновым эфиром формулы С в катализируемых палладием условиях кросс-сочетания, таких как присутствие пригодного основания (например, водный K_2CO_3), пригодного катализатора [например, тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)], в пригодном растворителе (например, ДМЭ) и при подходящей температуре для получения соединения формулы F. Нитрил F может быть превращен в соединение формулы (I) в соответствии со способом, описанным в схеме I.

Примеры синтеза

Способ А.

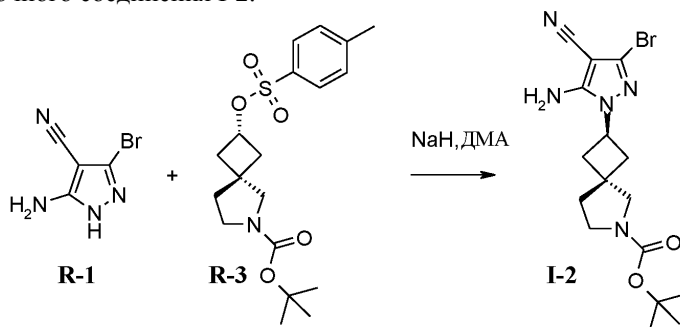
Синтез промежуточного соединения I-1.



CS_2CO_3 добавляли к раствору R-1 (22.0 г, 118 ммоль) и R-2 (47.6 г, 129 ммоль) в ацетоне (250 мл). Смесь нагревали при $80^\circ C$ в течение 2 дней. Смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (100 мл $\times$ 2). Органические слои затем собирали и концентрировали с получением I-1 (25 г), $m/z = 382.1$ [M+H].

Способ В.

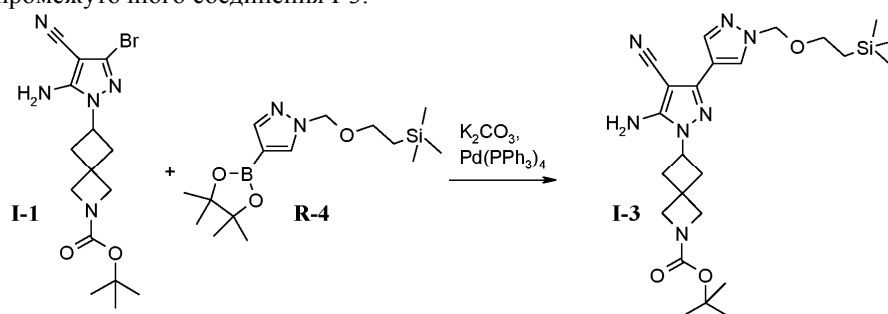
Синтез промежуточного соединения I-2.



Гидрид натрия (14.3 г; 372.2 ммоль) добавляли к раствору R-1 (58 г; 310.2 ммоль) в ДМА (460 мл). Через 30 мин R-3 (130.2 г; 341.2 ммоль) добавляли и нагревали при $80^\circ C$ в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли MeOH (250 мл) и водой (35 мл). Затем реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение ночи. Гетерогенную смесь фильтровали в вакууме с получением после сушки 96 г твердого вещества в виде смеси изомеров пиразола 1:1. Твердое вещество объединяли с 240 мл CH_2Cl_2 и интенсивно перемешивали в течение ночи. Гетерогенную смесь фильтровали в вакууме с получением 40 г белого твердого вещества. Твердое вещество объединяли с 58 мл CH_2Cl_2 и интенсивно перемешивали. Через 2 ч гетерогенный раствор подвергали действию ультразвука в течение 5 мин, а затем охлаждали до $5^\circ C$ и перемешивали в течение 1 ч. Гетерогенную смесь фильтровали в вакууме и твердое вещество промывали холодным CH_2Cl_2 (2 $\times$), собирали и сушили с получением I-2 (27.7 г). Объединенные фильтраты разбавляли 180 мл i-PrOH и интенсивно перемешивали в течение 3 ч. Гетерогенный раствор фильтровали и твердое вещество промывали небольшим количеством i-PrOH (2 $\times$). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка, который объединяли с 32 мл CH_2Cl_2 и подвергали действию ультразвука в течение 5 мин. После дополнительного 1 ч перемешивания раствор охлаждали до $0^\circ C$ и перемешивали в течение 1 ч. Гетерогенный раствор фильтровали и твердое вещество собирали и сушили с получением дополнительных количеств I-2 (5.6 г). Общее количество выделенного I-2 составляет 33.3 г, m/z 394.0/396.0 [M+H].

Способ С.

Синтез промежуточного соединения I-3.



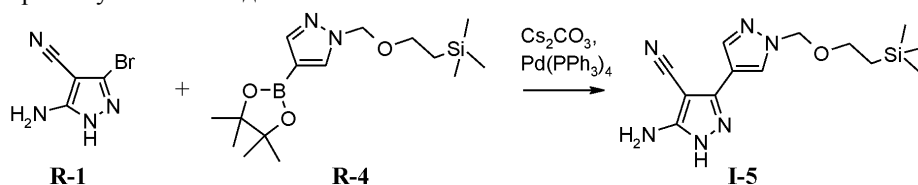
I-1 (1.1 г, 2.9 ммоль), R-4 (1.71 г, 3.2 ммоль), 2М водного карбоната калия (2.9 мл, 5.8 ммоль), тетра-кис(трифенилфосфин)палладий(0) (333 мг, 0.3 ммоль) и ДМЭ (6 мл) объединяли и герметизировали в микроволновой трубке и нагревали до 120°C термически в течение ночи. Смесь фильтровали, затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (4×200 мл). Объединенные слои EtOAc сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный остаток очищали флеш-хроматографией (SiO₂, 0-60% EtOAc/гептан) с получением 1.2 г I-3, *m/z* = 500.5 [M+H].

Следующее промежуточное соединение получали аналогичным образом.

Структура	Промежуточное соединение	<i>m/z</i>
	I-4	460.7 [M+H]

Способ D.

Синтез промежуточного соединения I-5.



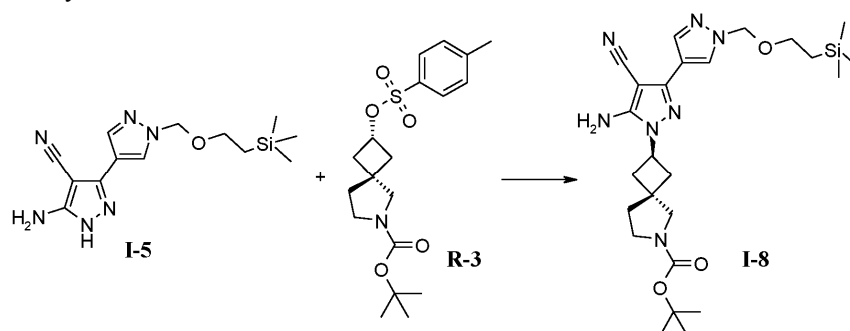
R-1 (2.0 г, 10.7 ммоль), R-4 (6.4 г, 60%, 11.8 ммоль), 2М водного Cs₂CO₃ (10.7 мл; 21 ммоль), тетра-кис(трифенилфосфин)палладия(0) (1.2 г; 1.1 ммоль) и ДМЭ (6 мл) объединяли в микроволновой трубке и нагревали до 135°C в микроволновой печи в течение 2 ч. Смесь фильтровали, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в гептане) с получением 3.2 г I-5, *m/z* = 382.1 [M+H].

Следующие промежуточные соединения получали аналогичным образом.

Структура	Промежуточное соединение	<i>m/z</i>
	I-6	319.1 [M+H]
	I-7	265.2 [M+H]

Способ Е.

Синтез промежуточного соединения I-8.



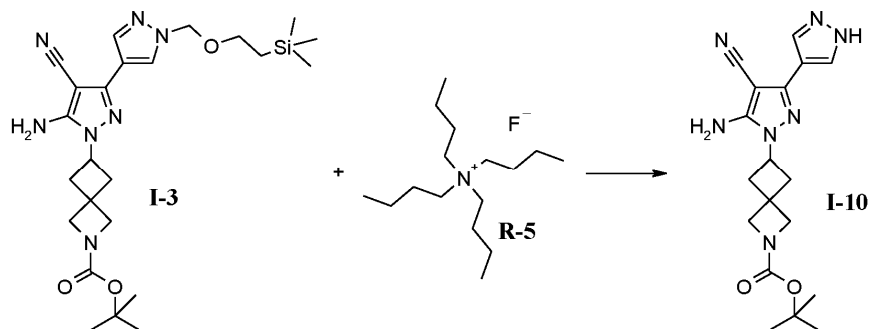
Гидрид натрия (250 мг, 6.5 ммоль) добавляли к раствору I-5 (1.64 г, 5.4 ммоль) в ДМА (10 мл). Через 5 мин добавляли R-3 (2.26 г, 5.9 ммоль) и нагревали при 70°C в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (4×10 мл). Объединенные экстракты EtOAc сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали флеш-хроматографией (SiO₂, 0-50% EtOAc в гептане) с обеспечением 1.1 г I-8, $m/z = 514.5$ [M+H].

Следующее промежуточное соединение получали аналогичным образом.

Структура	Промежуточное соединение	m/z
	I-9	528.3 [M+H]

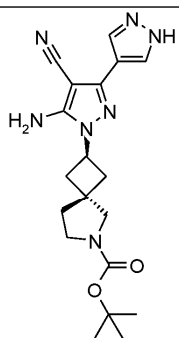
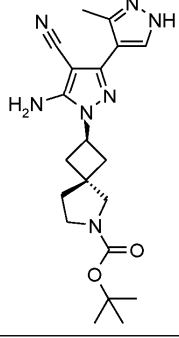
Способ F.

Синтез промежуточного соединения I-10.



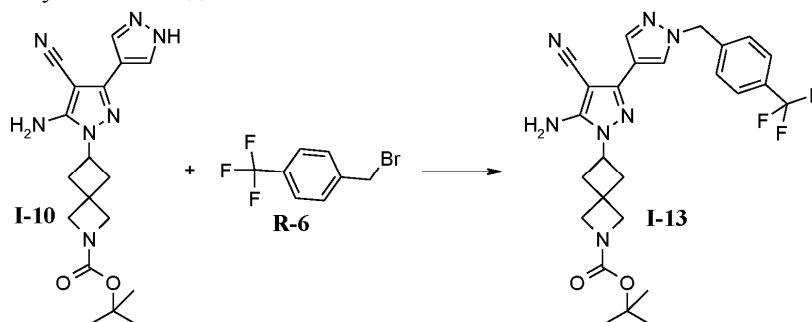
I-3 (845 мг, 1.7 ммоль) растворяли в ТГФ (15 мл). К раствору добавляли 1М раствор R-5 в ТГФ (5.1 мл, 5.1 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционный раствор распределяли между насыщенным раствором NH₄Cl (водн. раствор) и EtOAc. Слои разделяли и органический слой концентрировали в вакууме. Небольшое количество CH₂Cl₂ добавляли к остатку и полученное твердое вещество фильтровали с получением 900 мг I-10, $m/z = 370.3$ [M+H].

Следующие промежуточные соединения получали аналогичным образом.

Структура	Промежуточное соединение	<i>m/z</i>
	I-11	384.3 [M+H]
	I-12	398.2 [M+H]

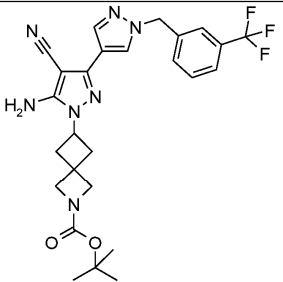
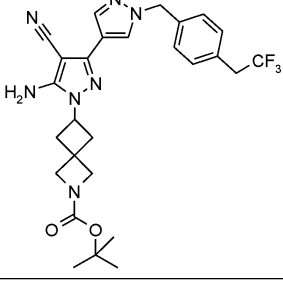
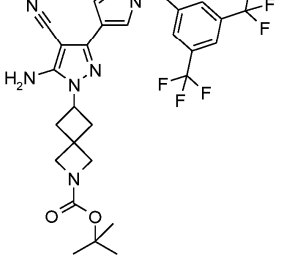
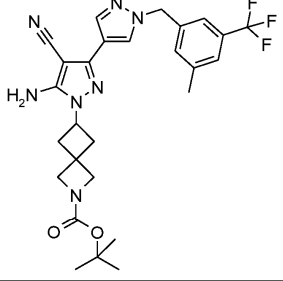
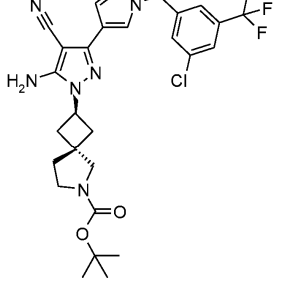
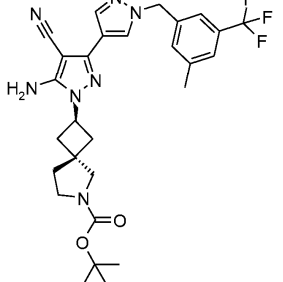
Способ G.

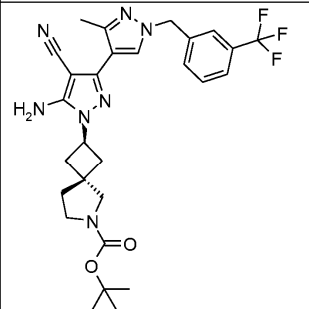
Синтез промежуточного соединения I-13.



Карбонат калия (270 мг, 1.94 ммоль) добавляли к раствору I-10 (143 мг, 0.39 ммоль) в ДМА (5 мл). Через 5 мин добавляли R-6 (110 мг, 0.47 ммоль) и раствор нагревали до 70°C в течение 18 ч. Неочищенный раствор загружали непосредственно на колонку с диоксидом кремния и очищали (градиент: 0-60% EtOAc в гептане) с получением 71 мг I-13, *m/z* = 528.4 [M+H].

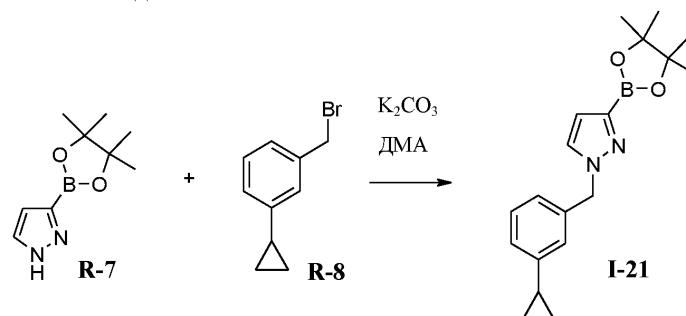
Следующие промежуточные соединения получали аналогичным образом.

Структура	Промежуточное соединение	<i>m/z</i>
	I-14	328.4 [M+H]
	I-15	542.4 [M+H]
	I-16	596.4 [M+H]
	I-17	542.4 [M+H]
	I-18	576.3 [M+H]
	I-19	556.4 [M+H]

	I-20	556.3 [M+H]
---	-------------	-------------

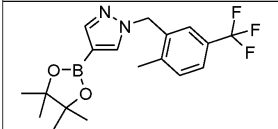
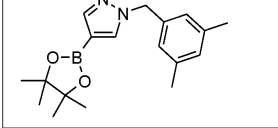
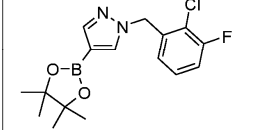
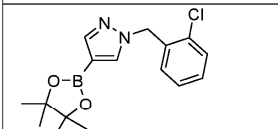
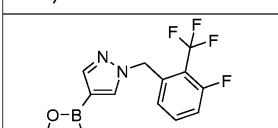
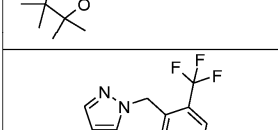
Способ Н.

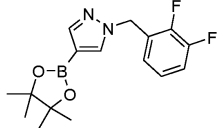
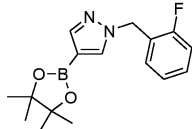
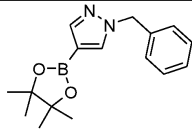
Синтез промежуточного соединения I-21.



К перемешиваемому раствору R-7 (19.2 г, 99.1 ммоль) в ДМА (54 мл) добавляли карбонат калия (27.4 г, 198.1 ммоль). Затем медленно добавляли R-8 (23.0 г, 109 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакцию гасили водой и экстрагировали EtOAc. EtOAc концентрировали в вакууме и остаток очищали флэш-хроматографией (SiO₂, 10% EtOAc в гексанах) с получением 18 г I-21, m/z = 324.4 [M+H].

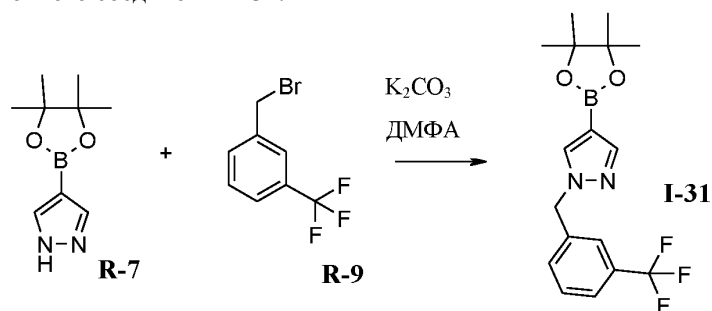
Следующие промежуточные соединения получали аналогичным образом.

Структура	Промежуточное соединение	m/z
	I-22	367.2 [M+H]
	I-23	313.6 [M+H]
	I-24	337.1 / 339.2 [M+H]
	I-25	319.2 / 321.1 [M+H]
	I-26	370.1 / 371.9 [M+H]
	I-27	370.3 [M+H]

	I-28	321.4 [M+H]
	I-29	303.4 [M+H]
	I-30	286.0 [M+H]

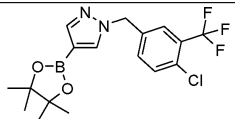
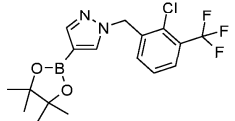
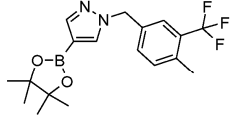
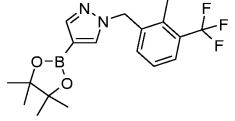
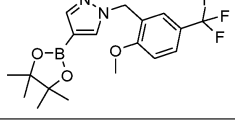
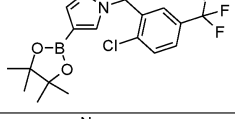
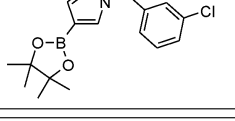
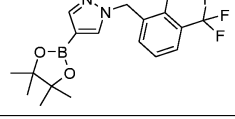
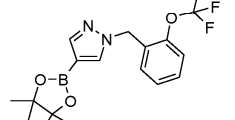
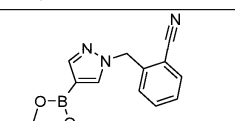
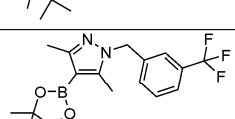
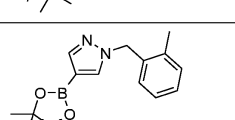
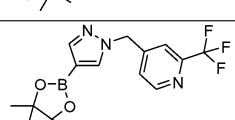
Способ I.

Синтез промежуточного соединения I-31.



В 1 л колбу помещали R-7 (25 г, 128.8 ммоль) и карбонат калия (35.6 г, 257.7 ммоль) в 100 мл ДМФА. К этой смеси добавляли R-9 (33.9 г, 141.7 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с обеспечением 45.4 г I-31, $m/z = 353.4$ [M+H]. Промежуточное соединение I-31 использовали на последующих стадиях без дальнейшей очистки.

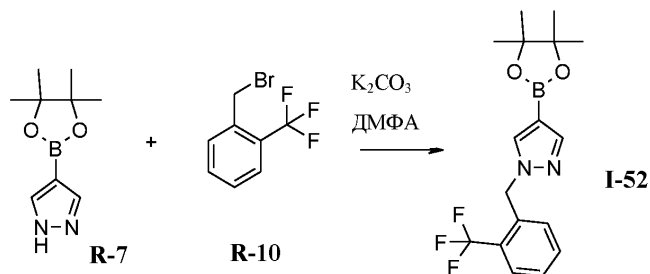
Следующие промежуточные соединения получали аналогичным образом.

Структура	Промежуточное соединение	<i>m/z</i>
	I-32	367.1 [M+H]
	I-33	
	I-34	
	I-35	367.2 [M+H]
	I-36	383.1 [M+H]
	I-37	387.1 [M+H]
	I-38	319.2 [M+H]
	I-39	431.1 [M+H]
	I-40	369.2 [M+H]
	I-41	310.1 [M+H]
	I-42	377.7 [M+H]
	I-43	300.5 [M+H]
	I-44	353.9 [M+H]

	I-45	367.3 [M+H]
	I-46	354.3 [M+H]
	I-47	330.0 [M+H]
	I-48	349.4 [M+H]
	I-49	353.5 [M+H]
	I-50	313.1 [M+H]
	I-51	336.1 / 338.1 [M+H]

Способ J.

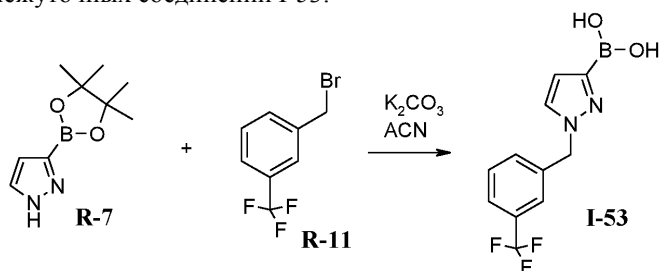
Синтез промежуточного соединения I-52.



В 1 л колбу помещали R-7 (75 г, 386.5 ммоль) и K_2CO_3 (106.7 г, 773 ммоль) в 100 мл ДМФА. К реакционной смеси добавляли R-10 (101.6 г, 425.2 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с обеспечением 136 г I-52, $m/z = 353.0$ [M+H]. Промежуточное соединение I-52 использовали на последующих стадиях без дальнейшей очистки.

Способ К.

Синтез смеси промежуточных соединений I-53.



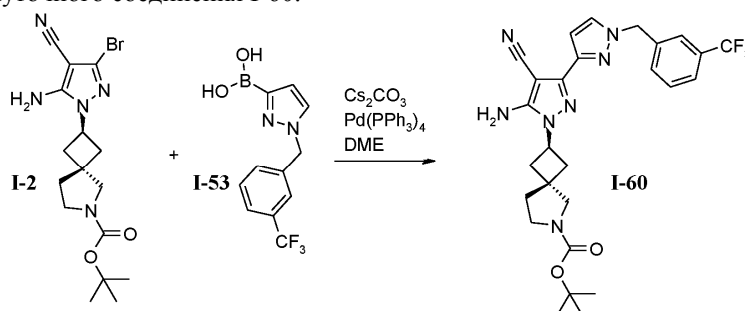
К смеси R-7 (5.0 г, 25.8 ммоль), ацетонитрила (29 мл) и карбоната калия (7.1 г, 51.5 ммоль) добавляли R-11 (3.9 мл, 25.6 ммоль). Смесь перемешивали в течение 18 ч в атмосфере Ar . Затем реакционную смесь концентрировали и остаток распределяли между EtOAc и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением 8.75 г I-53, $m/z = 271.0$ [M+H].

Смесь промежуточного соединения I-53 использовали на последующих стадиях без дальнейшей очистки. Следующие промежуточные соединения получали аналогичным образом.

Структура	Промежуточное соединение	<i>m/z</i>
	I-54	289 [M+H]
	I-55	289 [M+H]
	I-56	289 [M+H]
	I-57	289 [M+H]
	I-58	221 [M+H]
	I-59	221 [M+H]

Способ L.

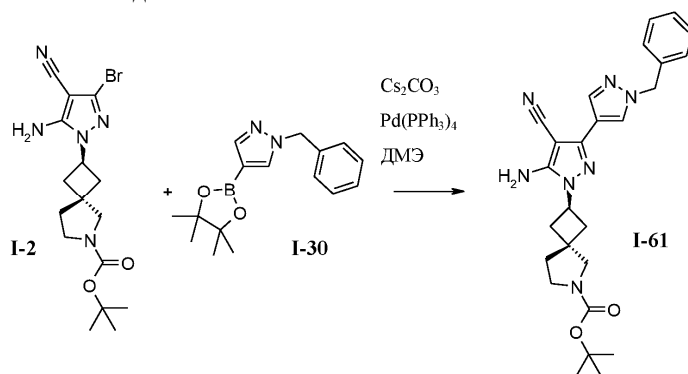
Синтез промежуточного соединения I-60.



I-2 (1.1 г, 2.8 ммоль), I-53 (1.12 г, 4.16 ммоль), карбонат цезия (1.81 г, 5.5 ммоль) объединяли в микроволновой трубке и сосуд продували Ar. Добавляли ДМЭ (6.6 мл) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (320 мг, 0.28 ммоль) и сосуд дегазировали и термически нагревали до 125°C в течение ночи. Смесь фильтровали через целит и целит промывали EtOAc и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флеш-хроматографией (SiO_2 , 10-80% EtOAc в гептане), с получением 407 мг I-60, $m/z = 542.2$ [M+H].

Способ М.

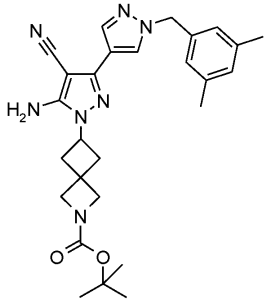
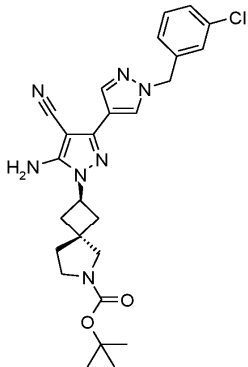
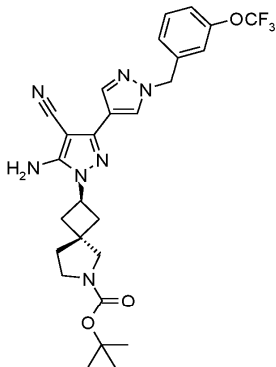
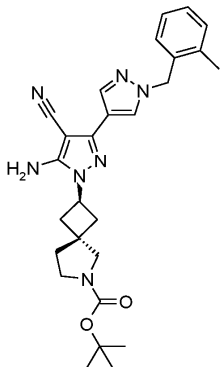
Синтез промежуточного соединения I-61.

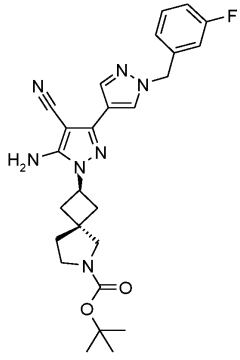
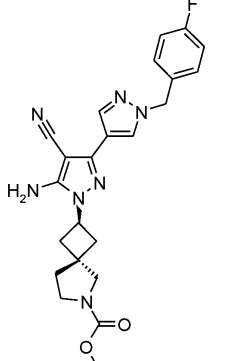
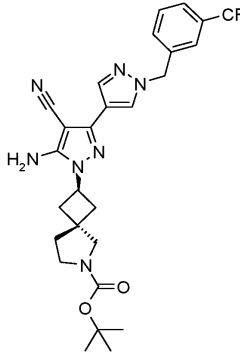
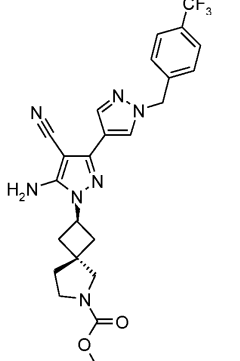


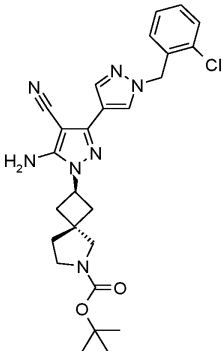
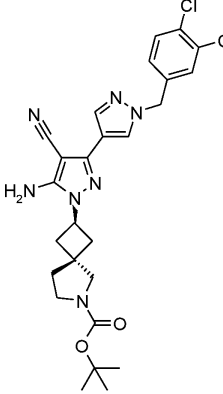
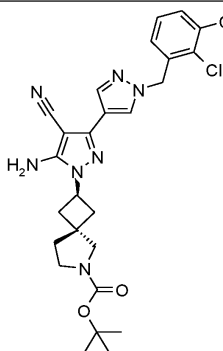
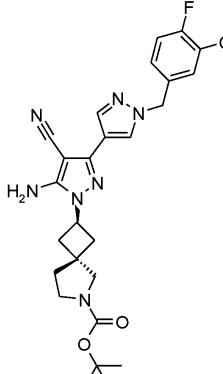
I-2 (1.0 г, 1.31 ммоль), I-30 (790 мг, 2.8 ммоль), карбонат цезия (1.6 г, 5.1 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.29 г, 0.25 ммоль) и ДМЭ (6 мл) объединяли в микроволновой трубке и нагревали термически до 125°C в течение ночи. Смесь фильтровали, затем разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (4×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с по-

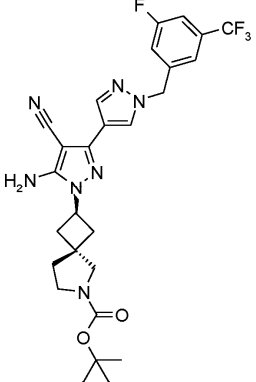
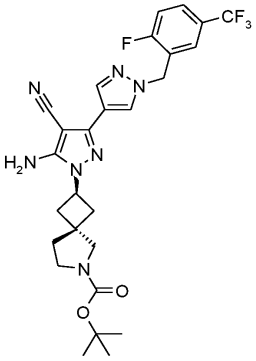
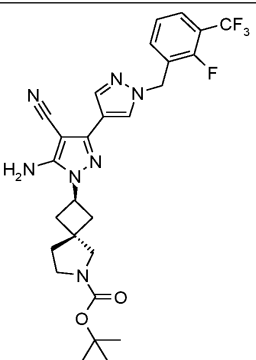
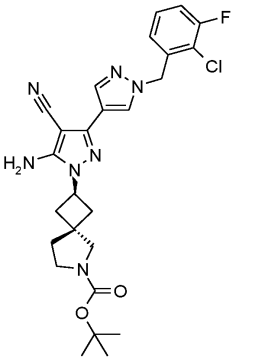
лучением неочищенного остатка. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, 0-100% EtOAc в гептане) с получением 1.1 г I-61, $m/z = 474.3$ [M+H].

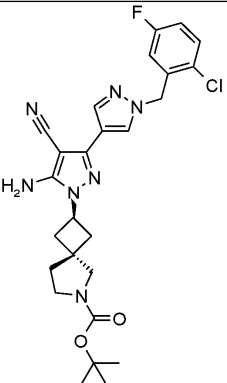
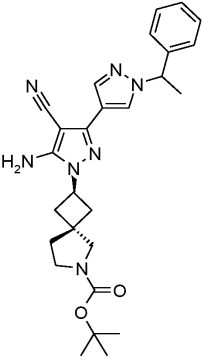
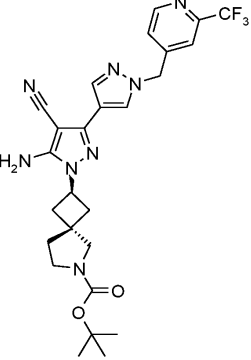
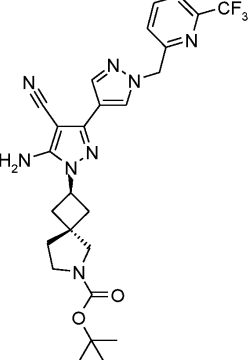
Следующие промежуточные соединения получали аналогичным образом.

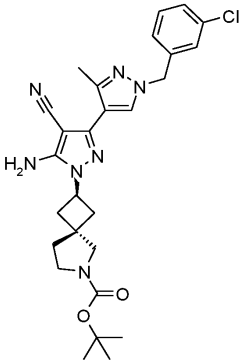
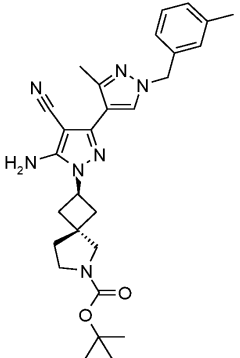
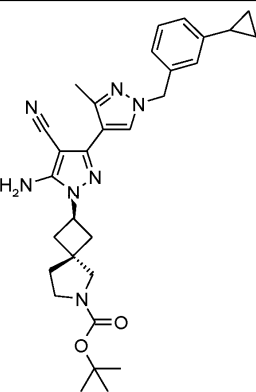
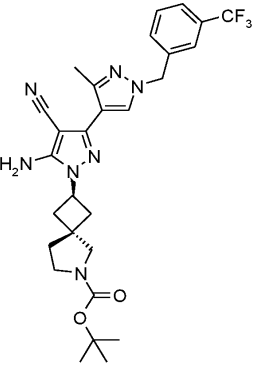
Структура	Промежуточное соединение	m/z
	I-62	488.5 [M+H]
	I-63	508.2 / 510.2 [M+H]
	I-64	558.4 [M+H]
	I-65	488.4 [M+H]

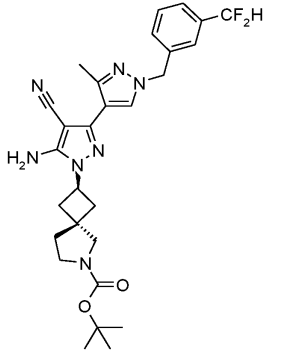
	I-66	492.0 [M+H]
	I-67	492.0 [M+H]
	I-68	524.3 [M+H]
	I-69	542.5 [M+H]

	I-70	508.2 / 510.2 [M+H]
	I-71	576.3 [M+H]
	I-72	576.3 [M+H]
	I-73	560.0 [M+H]

	I-74	560.0 [M+H]
	I-75	560.0 [M+H]
	I-76	560.0 [M+H]
	I-77	526.2/528.2 [M+H]

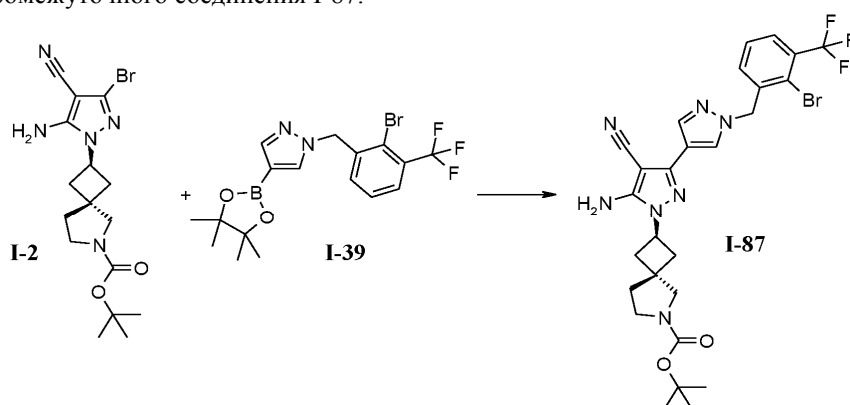
	I-78	526.3/528.2 [M+H]
	I-79	556.4 [M+H]
	I-80	543.3 [M+H]
	I-81	543.3 [M+H]

	I-82	520.2/522.2 [M+H]
	I-83	502.3 [M+H]
	I-84	528.4 [M+H]
	I-85	556.3 [M+H]

	I-86	538.4 [M+H]
---	-------------	-------------

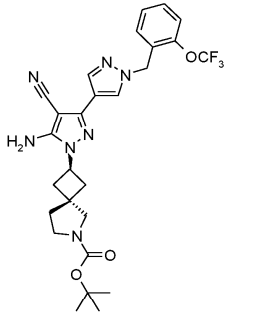
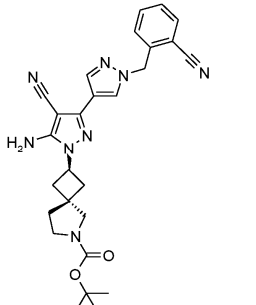
Способ N.

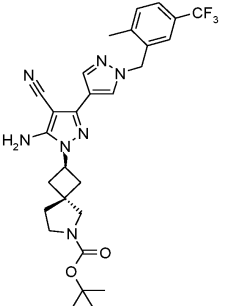
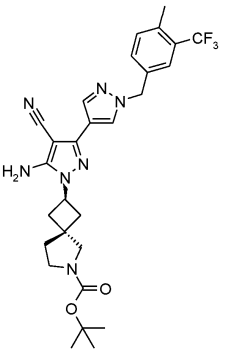
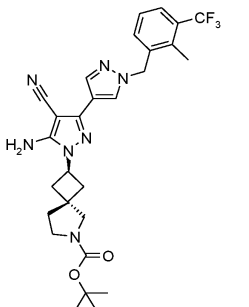
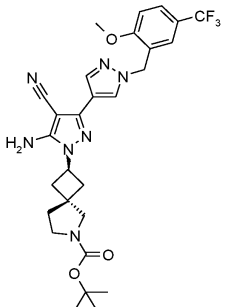
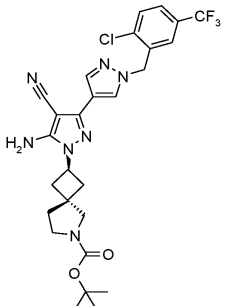
Синтез промежуточного соединения I-87.



I-2 (0.7 г, 1.8 ммоль), I-39 (1.5 г, 3.5 ммоль), карбонат цезия (1.15 г, 3.5 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0.2 г, 0.21 ммоль) объединяли в микроволновой трубке. Добавляли дегазированный диоксан (8 мл) и воду (2 мл). Реакционный сосуд герметизировали под Ar и нагревали в микроволновой печи в течение 60 мин при 125°C. Реакционную смесь переносили в делительную воронку, разбавляли EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органические слои сушили, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток затем очищали с помощью флеш-хроматографии (SiO₂, 0-55% EtOAc/гептан) с получением 710 мг I-87, m/z = 622.2 [M+H].

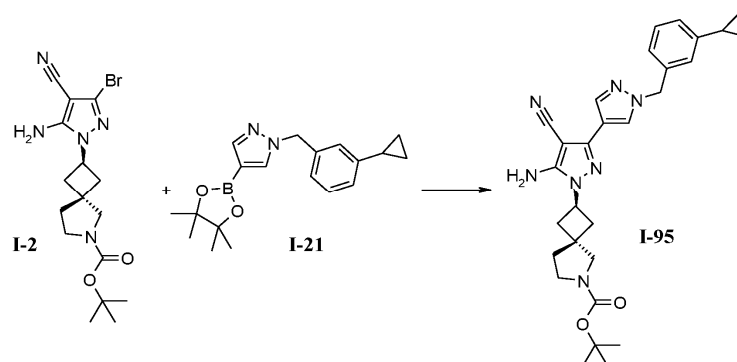
Следующие промежуточные соединения получали аналогичным образом.

Структура	Промежуточное соединение	m/z
	I-88	558.4 [M+H]
	I-89	

	I-90	556.3 [M+H]
	I-91	556.3 [M+H]
	I-92	556.4 [M+H]
	I-93	572.4 [M+H]
	I-94	576.3 [M+H]

Способ О.

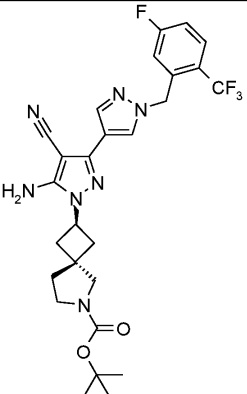
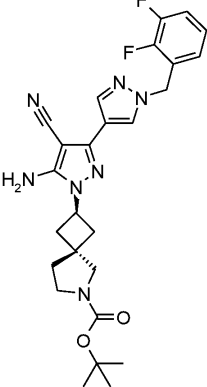
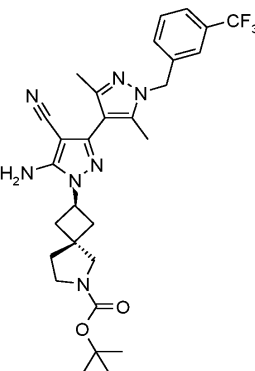
Синтез промежуточного соединения I-95.



I-2 (310 мг, 0.78 ммоль), I-21 (380 мг, 1.17 ммоль), трициклогексилфосфин (175 мг, 0.63 ммоль) и фосфат калия (500 мг, 2.3 ммоль) объединяли в 20 мл флаконе для микроволновой печи в 8 мл диоксана и 2 мл воды. Ag барботировал через раствор в течение 10 мин. Затем добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) и Ag барботировали через реакционную смесь в течение еще 5 мин. Реакцию герметизировали и нагревали в микроволновой печи в течение 60 мин при 120°C. После охлаждения до кт реакционный раствор разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали флеш-хроматографией (SiO₂, 10-90% EtOAc в гептане) с получением 340 мг I-95, m/z = 514.3 [M+H].

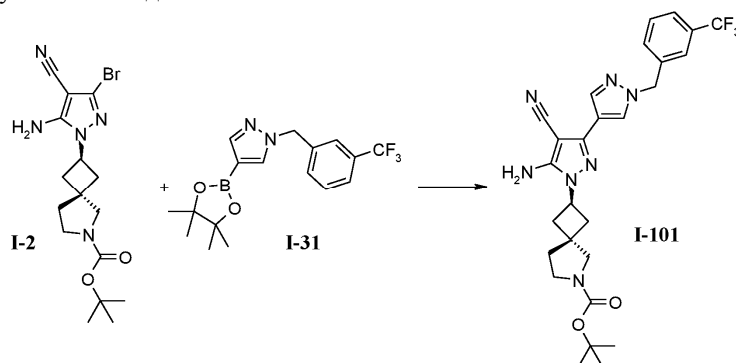
Следующие промежуточные соединения получали аналогичным образом.

Структура	Промежуточное соединение	m/z
	I-96	492.3 [M+H]
	I-97	560.2 [M+H]

	I-98	560.0 [M+H]
	I-99	510.3 [M+H]
	I-100	571.7 [M+H]

Способ Р.

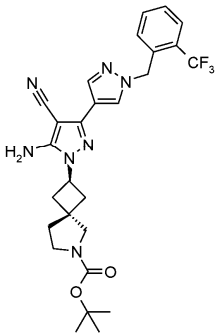
Синтез промежуточного соединения I-101.



В 1 л колбу помещали I-2 (32.0 г, 80.8 ммоль), I-31 (56.9 г, 161.5 ммоль), карбонат цезия (52.6 г, 161.5 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ в 225 мл Ag дегазированного ДМА и 75 мл воды. Эту реакционную смесь в атмосфере аргона снабжали конденсатором и затем нагревали до 140°C на предварительно нагретом реакционном блоке. Через 45 мин реакционную смесь охлаждали до кт, а затем фильтровали. Твердые вещества промывали минимальным количеством EtOAc. Объединенные фильтраты переносили в 2 л делительную воронку, разбавляли приблизительно 750 мл воды и экстрагировали EtOAc (750 мл). EtOAc затем промывали еще 750 мл воды и затем 750 мл солевого раствора. Органические слои затем объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография

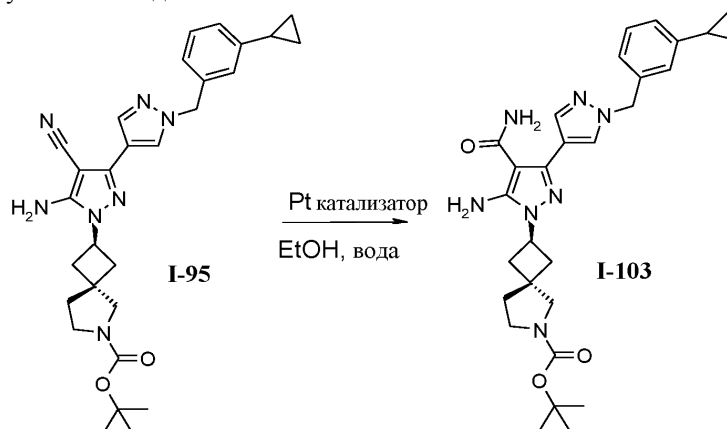
(SiO₂, 0-75% EtOAc/гептан) давала 25 г I-101. Нечистые фракции выделяли и повторно очищали флеш-хроматографией (SiO₂, 0-75% EtOAc/гептан) с получением 7.5г I-101. Всего: 33г I-101 (75%), $m/z = 560.4$ [M+H].

Следующее промежуточное соединение получали аналогичным образом.

Структура	Промежуточное соединение	m/z
	I-102	542.3 / 543.3 [M+H]

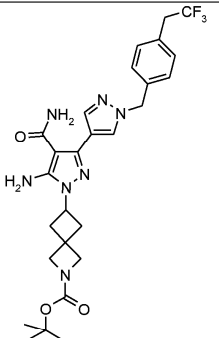
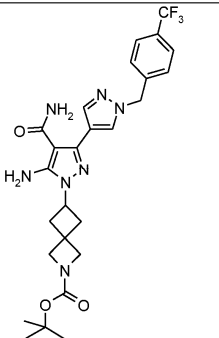
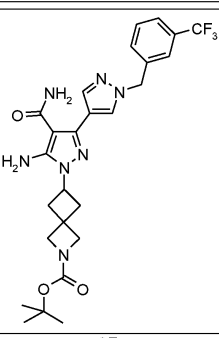
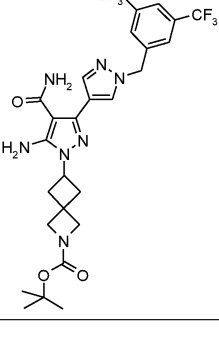
Способ Q.

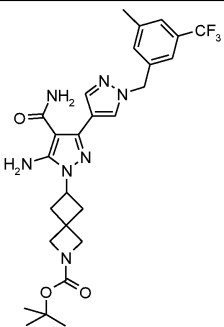
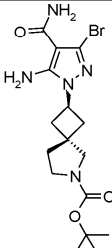
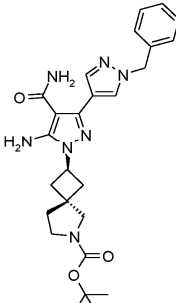
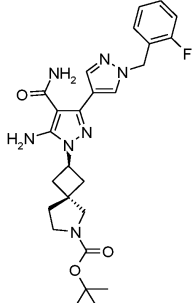
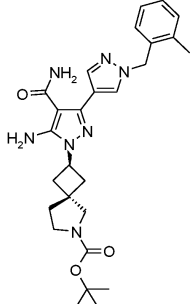
Синтез промежуточного соединения I-103.

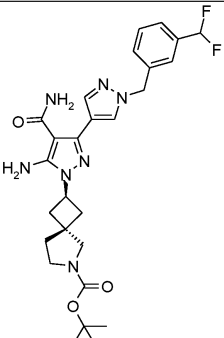
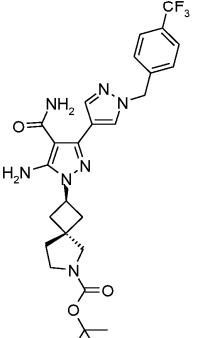
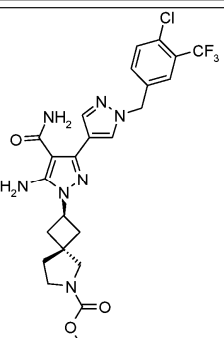
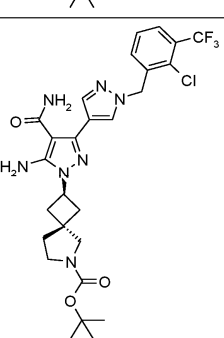


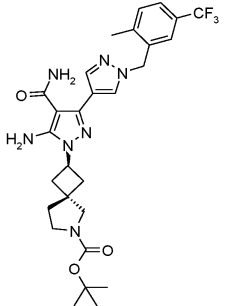
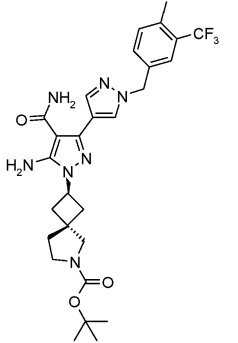
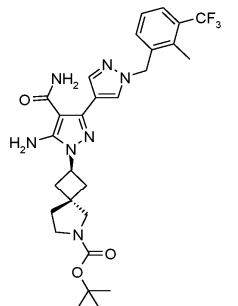
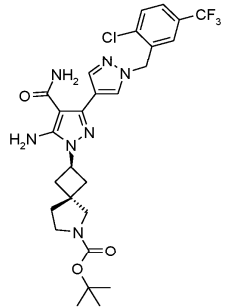
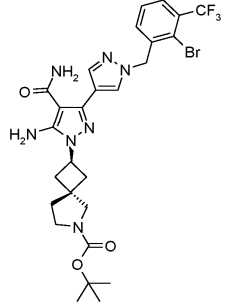
Гидридо(диметилфосфиновая кислота-КР)[водород бис(диметилфосфинито-КР)]платину(II) (79 мг, 0.19 ммоль) добавляли к I-95 (1.0 г, 1.9 ммоль) в воде (3.0 мл) и этаноле (15 мл). Гетерогенную реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали до кт. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток объединяли с EtOAc и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 500 мг I-103, $m/z = 532.3$ [M+H]. Продукт использовали на последующих стадиях без дальнейшей очистки.

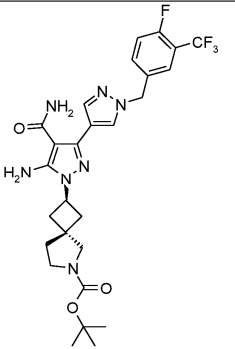
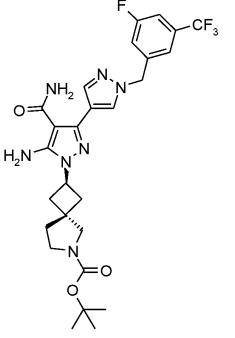
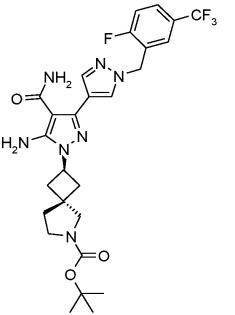
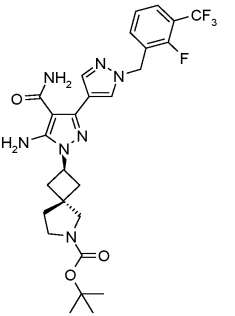
Следующие промежуточные соединения получали аналогичным образом.

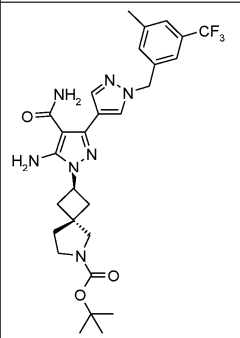
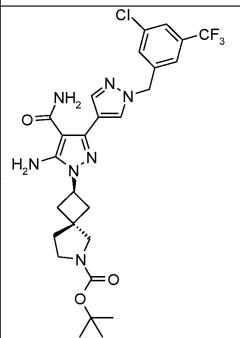
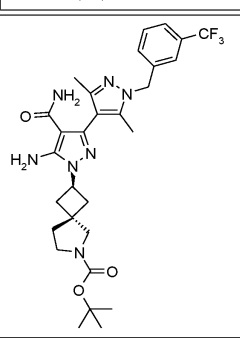
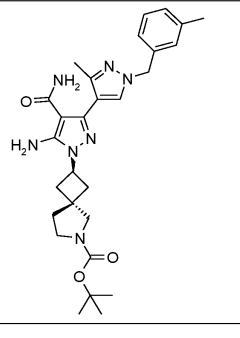
Структура	Промежуточное соединение	<i>m/z</i>
	I-104	560.4 [M+H]
	I-105	546.4 [M+H]
	I-106	614.4 [M+H]
	I-107	614.4 [M+H]

	I-108	560.4 [M+H]
	I-109	
	I-110	492.3 [M+H]
	I-111	
	I-112	506.4 [M+H]

	I-113	542.3 [M+H]
	I-114	560.2 [M+H]
	I-115	594.3 [M+H]
	I-116	594.3 [M+H]

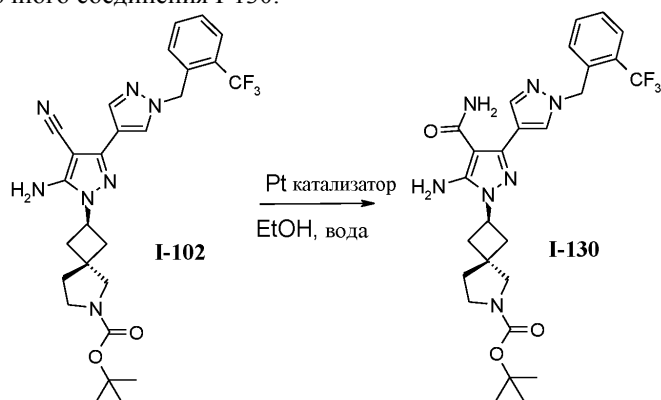
	I-117	574.3 [M+H]
	I-118	574.4 [M+H]
	I-119	574.4 [M+H]
	I-120	594.3 [M+H]
	I-121	638.3/640.3 [M+H]

	I-122	578 [M+H]
	I-123	578 [M+H]
	I-124	578 [M+H]
	I-125	578 [M+H]

	I-126	574.2 [M+H]
	I-127	592.2/594.4 [M+H]
	I-128	588.3 [M+H]
	I-129	520.4 [M+H]

Способ R.

Синтез промежуточного соединения I-130.

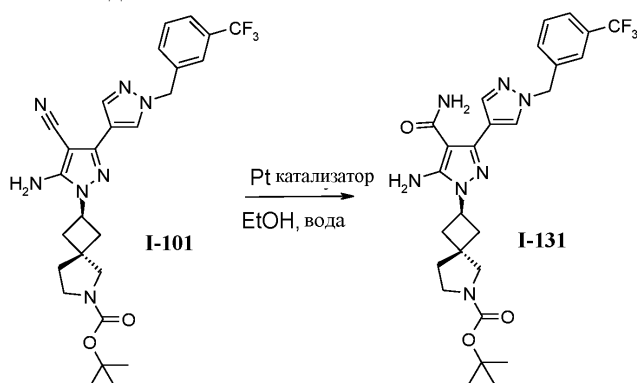


I-102 (61.5 г; 113.6 ммоль) растворяли в этаноле (200 мл) и воде (40 мл). Гидридо(диметилфосфиновая кислота-КР)[водород бис(диметилфосфинито-КР)]платину(II) (2.91 г; 6.8 ммоль) добавляли и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 80°C в течение 16 ч. Реакционный рас-

твор разбавляли водой, экстрагировали 5% MeOH/CH₂Cl₂ и органический слой собирали, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флеш-хроматографией (SiO₂, 0-100% EtOAc в Нер, затем 0-20% MeOH в CH₂Cl₂) с получением 57.2 г I-130, m/z = 560.3 [M+H].

Способ S.

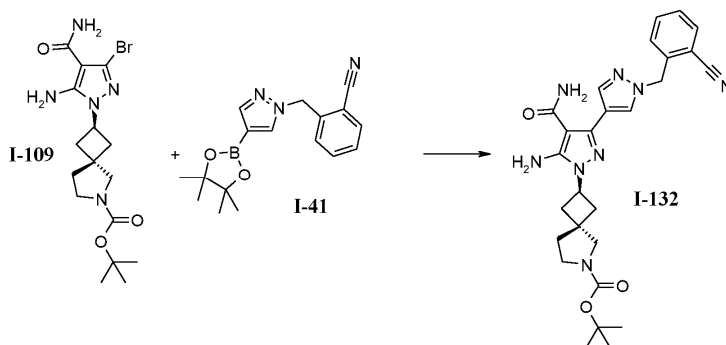
Синтез промежуточного соединения I-131.



Гидридо(диметилфосфиновая кислота-КР)[водород бис(диметилфосфинито)-КР]платину(II) (2.91 г; 6.8 ммоль) (863 мг 2.0 ммоль) добавляли к раствору I-101 (11.4 г, 20.2 ммоль) в воде (30 мл) и этаноле (100 мл) в герметизируемом сосуде. Сосуд герметизировали и нагревали до 95°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 12 г I-131, m/z = 560.4 [M+H]. Вещество (I-131) использовали без дальнейшей очистки.

Способ Т.

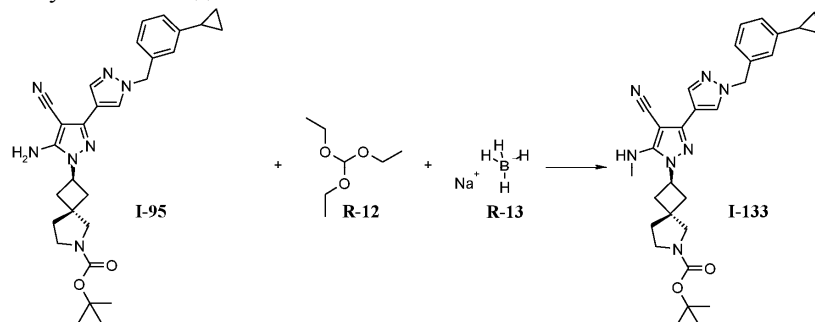
Синтез промежуточного соединения I-132.



I-109 (1.04 г, 2.5 ммоль), I-41 (1.5 г, 5.0 ммоль), карбонат цезия (1.64 г, 5.0 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0.29 г, 0.25 ммоль) объединяли в микроволновой трубке. Добавляли дегазированный диоксан (8 мл) и воду (2 мл). Реакционный сосуд герметизировали под Ag и нагревали в микроволновой печи в течение 60 мин при 125°C. Реакционную смесь переносили в делительную воронку, разбавляли EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органические слои сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток затем очищали с помощью флеш-хроматографии (SiO₂, 0-20% MeOH в ДХМ) с получением 1000 мг I-132, m/z = 517.4 [M+H].

Способ У.

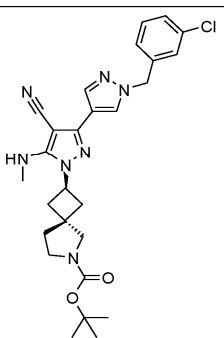
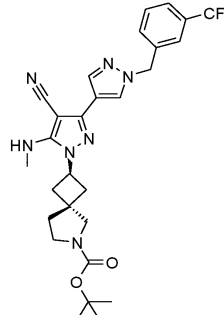
Синтез промежуточного соединения I-133.



I-95 (1.34 г, 2.6 ммоль) нагревали до 140°C в триметилортоформиате (R-12) (17.4 мл). Через 18 ч избыток триметилортоформиата удаляли в вакууме. Желтый остаток разбавляли абсолютным этанолом (15 мл), добавляли боргидрид натрия (R-13) (118 мг, 3.1 ммоль) и смесь перемешивали при кт. Через 3 ч растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, сушили над MgSO₄,

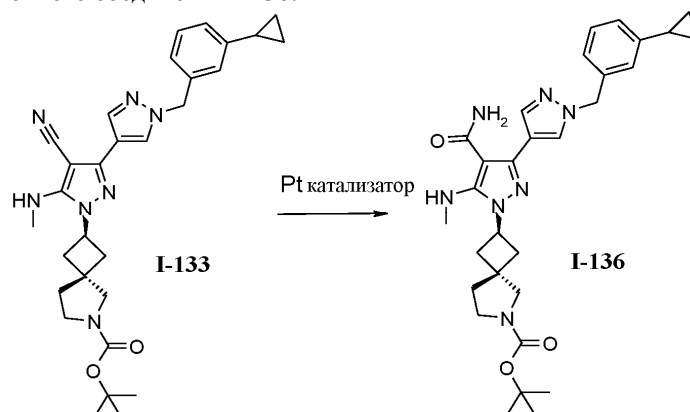
фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали флеш-хроматографией (SiO_2 , 10-80% EtOAc в гептане) с получением 920 мг I-133, $m/z = 528.3$ [M+H].

Следующие промежуточные соединения получали аналогичным образом.

Структура	Промежуточное соединение	m/z
	I-134	
	I-135	556.5 [M+H]

Способ V.

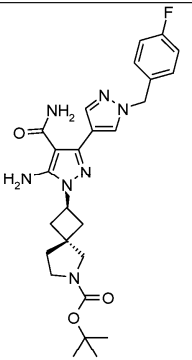
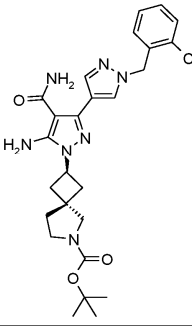
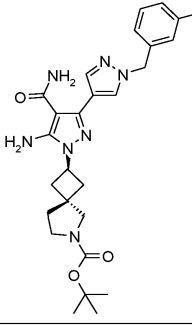
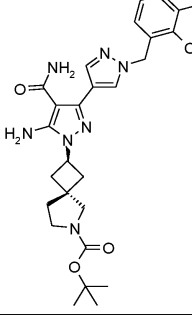
Синтез промежуточного соединения I-136.

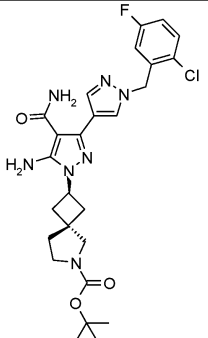
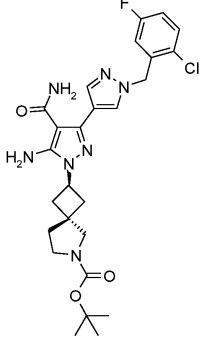
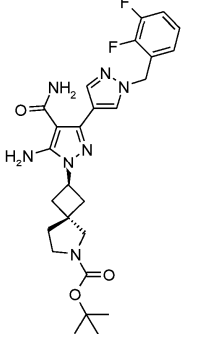
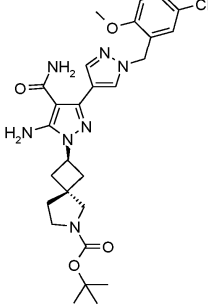


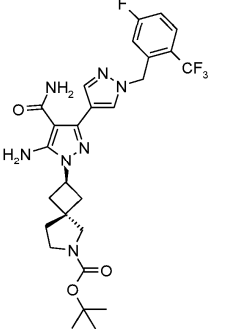
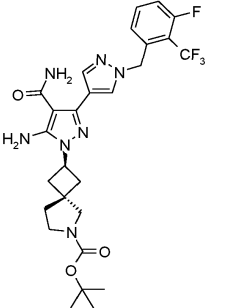
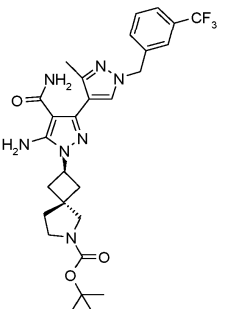
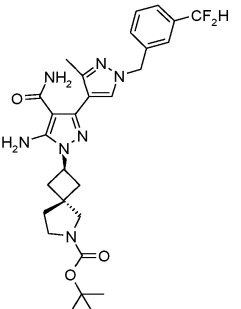
Гидридо(диметилфосфиновая кислота-КР)[водород бис(диметилфосфинито)-КР]платину(II) (70 мг, 0.16 ммоль) добавляли к I-133 (890 мг, 1.7 ммоль) в воде (0.8 мл) и этаноле (2.4 мл). Гетерогенную реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали до кт. Добавляли дополнительную гидридо(диметилфосфиновая кислота-КР)[водород бис(диметилфосфинито)-КР]платину(II) (80 мг, 0.19 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 96 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и распределяли между EtOAc и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флеш-хроматографией (SiO_2 , 30-100% EtOAc в гептане) с получением 500 мг I-136, $m/z = 546.4$ [M+H].

Следующие промежуточные соединения получали аналогичным образом.

Структура	Промежуточное соединение	<i>m/z</i>
	I-137	478.7 [M+H]
	I-138	560.3 [M+H]
	I-139	526.2 [M+H]
	I-140	576.4 [M+H]
	I-141	510 [M+H]

	I-142	510 [M+H]
	I-143	526.2 [M+H]
	I-144	576.4 [M+H]
	I-145	544.2 / 546.2 [M+H]

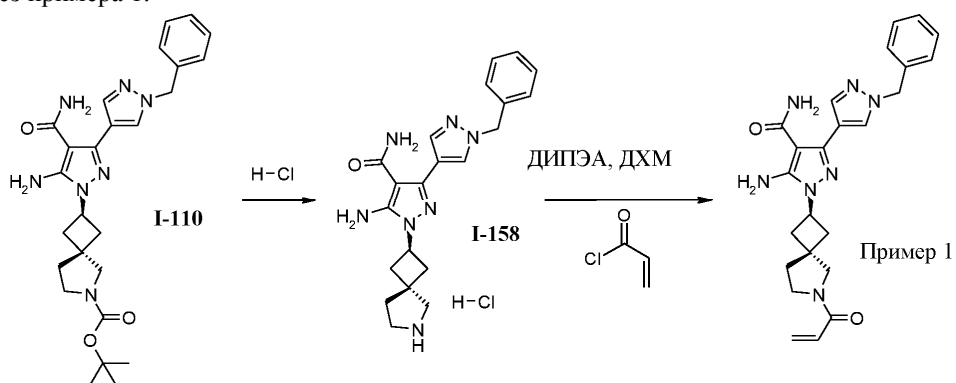
	I-146	544.2 / 546.2 [M+H]
	I-147	544.2 / 546.1 [M+H]
	I-148	528.3 [M+H]
	I-149	590.4 [M+H]

	I-150	578.2 [M+H]
	I-151	578.3 [M+H]
	I-152	574.3 [M+H]
	I-153	556.3 [M+H]

	I-154	546.4 [M+H]
	I-155	538.3/540.3 [M+H]
	I-156	574.2 [M+H]
	I-157	540 [M+H]

Способ W.

Синтез примера 1.



I-110 (84 мг, 0.17 ммоль) обрабатывали 4.0М HCl раствором в диоксане (0.427 мл, 1.7 ммоль) и перемешивали при кт течение 0.5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 120 мг I-158.

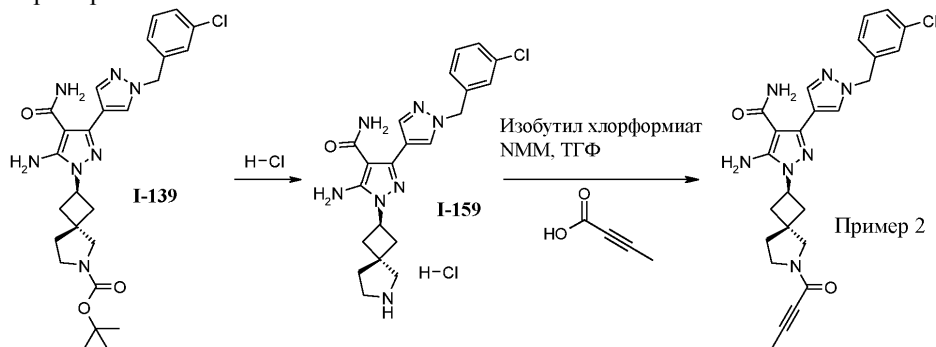
К раствору акрилоилхлорида (0.03 мл 0.37 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляли I-158 и ДИЭА (0.15

мл, 0.84 ммоль). После перемешивания при кт в течение ночи добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (4 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (4×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФВЭЖХ (колонка: Luna PFP(2) Prep; градиент: 25% -30% ACN в воде (0.1% ТФУ)) с получением 5 мг примера 1.

Следующее соединение получали аналогичным образом: пример 26.

Способ X.

Синтез примера 2.



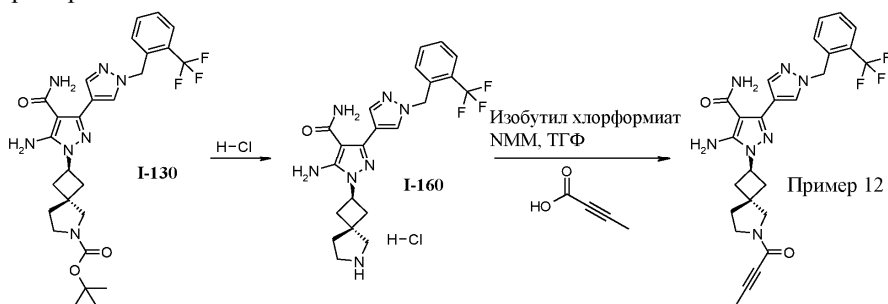
К раствору I-139 (220 мг, 0.42 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли 4.0М HCl раствор в диоксане (2.0 мл; 8.0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Раствор концентрировали в вакууме с получением 175 мг I-159.

К раствору 2-бутиновой кислоты (35 мг; 0.41 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли изобутил хлорформат (62 мг; 0.45 ммоль) и N-метилморфолин (166 мг; 1.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 15 мин, затем переносили в раствор I-159 (175 мг; 0.41 ммоль) в ТГФ (10 мл) и перемешивали в течение 1 ч при кт. Затем смесь распределяли между 10% MeOH в CH_2Cl_2 и водой и фильтровали через фазовый сепаратор и фильтрат концентрировали. Остаток очищали флеш-хроматографией (SiO_2 , этилацетат в гептане 0-100%, затем MeOH в CH_2Cl_2 0-20%) с получением после концентрирования в вакууме 127 мг примера 2.

Следующие соединения получали аналогичным образом: примеры 3-9, 13, 14, 19, 24, 27-29, 34-37, 44, 52-60.

Способ Y.

Синтез примера 12.

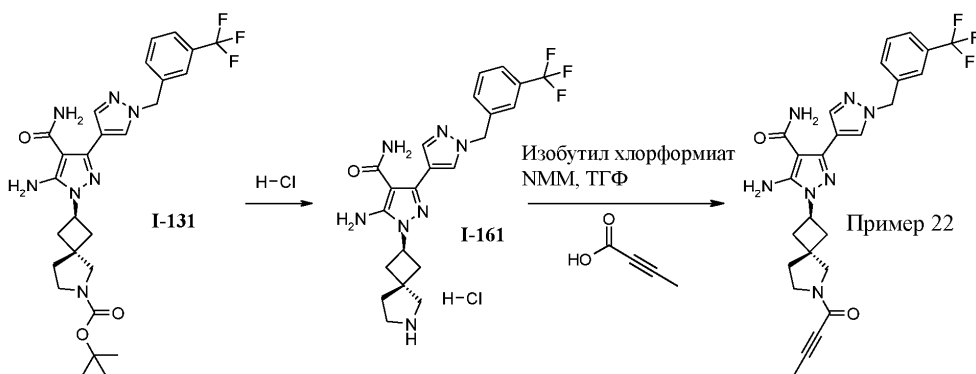


К раствору I-130 (57 г, 102 ммоль) в CH_2Cl_2 (250 мл) добавляли 4.0М HCl раствор в диоксане (101.9 мл, 407.4 ммоль). Этот реакционный раствор оставляли перемешиваться при кт в течение 16 ч, затем концентрировали в вакууме с получением 57.5г I-160, который использовали без дальнейшей очистки.

Раствор 2-бутиновой кислоты (11.6 г, 138 ммоль) в IPAc (228мл) охлаждали до 0°C и последовательно по каплям добавляли изобутил хлорформат (18 мл, 138 ммоль) с последующим добавлением N-метилморфолина (50.5 мл, 460 ммоль). Раствор оставляли перемешиваться при 0°C в течение 15 мин, затем переносили в раствор I-160 (57 г, 115 ммоль) в IPAc (200 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем разбавляли 300 мл воды и нагревали до 50°C в течение 3 ч, затем перемешивали в течение ночи при кт. Гетерогенную смесь фильтровали в вакууме и твердое вещество промывали водой, собирали и сушили с получением 39 г примера 12. Фильтрат собирали и слои разделяли. Слой IPAc концентрировали и остаток суспендировали в EtOAc и нагревали до тех пор, пока не наблюдался гомогенный раствор. Раствор охлаждали до кт и полученный осадок фильтровали, собирали и сушили с получением дополнительных 8.2 г примера 12.

Способ Z.

Синтез примера 22.

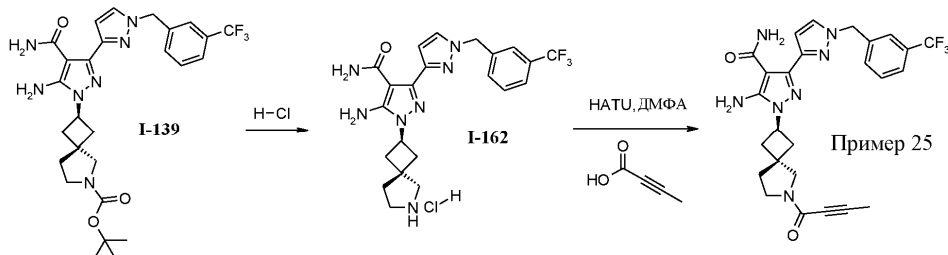


К раствору I-131 (77.4 г, 138.3 ммоль) в CH_2Cl_2 (250 мл) добавляли MeOH (50 мл) с дополнительным 4М HCl раствором в диоксане (138.3 мл, 553.3 ммоль). Этот реакционный раствор оставляли перемешиваться при кт в течение 4 ч, а затем концентрировали в вакууме с получением 69.6 г I-161, который использовали без дальнейшей очистки.

Раствор 2-бутиновой кислоты (14.3 г, 168.4 ммоль) в IPAc (350 мл) охлаждали до 0°C и последовательно по каплям добавляли изобутил хлорформат (25.4 г, 182.4 ммоль) с последующим добавлением N-метилморфолина (57.3 г, 561 ммоль). Раствор оставляли перемешиваться при 0°C в течение 30 мин, затем переносили в раствор I-161 (69.6 г, 140.3 ммоль) в IPAc (350 мл). Раствор нагревали до кт и перемешивали в течение 1 ч, затем разбавляли 800 мл воды и нагревали до 50°C в течение 45 мин. Затем смесь охлаждали до кт и перемешивали в течение 30 мин, а затем фильтровали. Твердое вещество собирали и сушили с получением 55 г примера 22.

Способ АА.

Синтез примера 25.



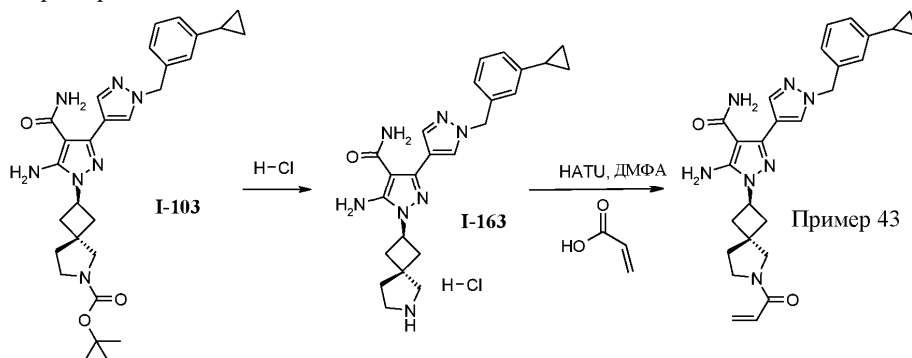
К раствору I-139 (624 мг, 1.15 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) по каплям добавляли раствор HCl в диоксане (4М, 2.8 мл, 11.5 ммоль). Раствор декантировали и остаток сушили в вакууме с получением 571 мг I-162. Неочищенное вещество (I-162) использовали без дальнейшей очистки.

Раствор I-162 (571 мг, 1.51 ммоль) в ДМФА (10 мл) и ДИЭА (0.60 мл, 3.4 ммоль) перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли 2-бутиновую кислоту (97 мг, 1.51 ммоль) и HATU (440 мг, 1.1 ммоль). Через 30 мин добавляли насыщенный водный NH_4Cl (50 мл) и смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который очищали флэш-хроматографией (SiO_2 , 0-10% MeOH в EtOAc) с получением 55 мг примера 25.

Следующие соединения получали аналогичным образом: примеры 15-18, 21, 23, 30-33, 38, 39, 40, 41, 51.

Способ АВ.

Синтез примера 43.



К раствору I-103 (1.2 г, 2.3 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) добавляли HCl раствор в диоксане (4М, 5 мл, 20 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме и остаток растира-

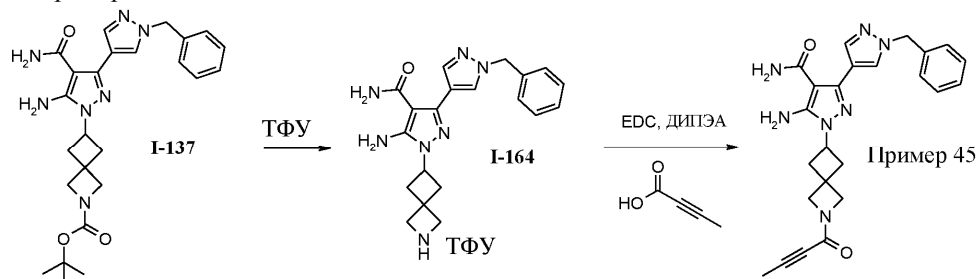
ли с CH_2Cl_2 . Твердое вещество отфильтровывали, собирали и сушили с получением 1.09 г I-163, который использовали без дальнейшей очистки.

К раствору акриловой кислоты (50 мг, 0.69 ммоль) и HATU (264 мг, 0.69 ммоль) в ДМА (2.5 мл) добавляли I-163 (250 мг, 0.53 ммоль) и ДИЭА (0.47 мл, 2.7 ммоль). После перемешивания при кт в течение ночи реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией (SiO_2 , 0-10% MeOH в CH_2Cl_2) с получением 106 мг примера 43.

Следующие соединения получали аналогичным образом: примеры 20, 42, 48.

Способ AC.

Синтез примера 45.

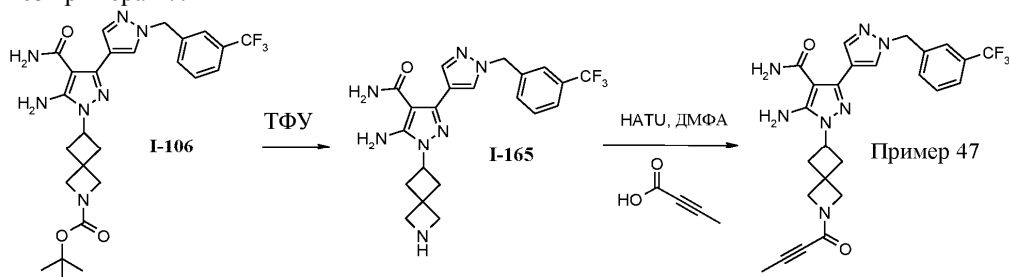


К раствору I-137 (100 мг, 0.21 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли TFA (1.5 мл) и смесь перемешивали при кт в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением I-164, который использовали без дальнейшей очистки.

К раствору 2-бутиновой кислоты (20 мг, 0.24 ммоль) и EDC (78 мг, 0.41 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли ДИЭА (0.12 мл, 0.80 ммоль). Через 15 мин добавляли I-164 (100 мг, 0.27 ммоль). После перемешивания при кт в течение ночи реакционную смесь концентрировали в вакууме. Очистка ОФВЭЖХ (10-90%:ACN/ H_2O с 0.1% TFA) давала 9 мг примера 45.

Способ AD.

Синтез примера 47.



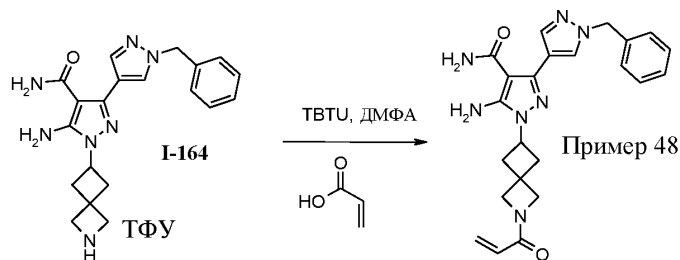
I-106 (87 мг, 0.159 ммоль) растворяли в 5 мл CH_2Cl_2 . Добавляли TFA (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор концентрировали в вакууме и остаток растворяли в MeOH и фильтровали через 500 мг Agilent StratoSpheres SPE колонку (MP PL- HCO_3). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением I-165, который использовали без дальнейшей очистки.

К раствору 2-бутиновой кислоты (17 мг, 0.207 ммоль) и HATU (79 мг, 0.21 ммоль) в ДМА (1 мл), добавляли I-165 (71 мг, 0.159 ммоль) и ДИЭА (0.083 мл, 0.48 ммоль). После перемешивания при кт в течение ночи добавляли насыщенный водный NH_4Cl (4 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (4×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией (SiO_2 , 1-6% MeOH в CH_2Cl_2) с получением 21 мг примера 47.

Следующие соединения получали аналогичным образом: примеры 46, 49, 50.

Способ AE.

Синтез примера 48.

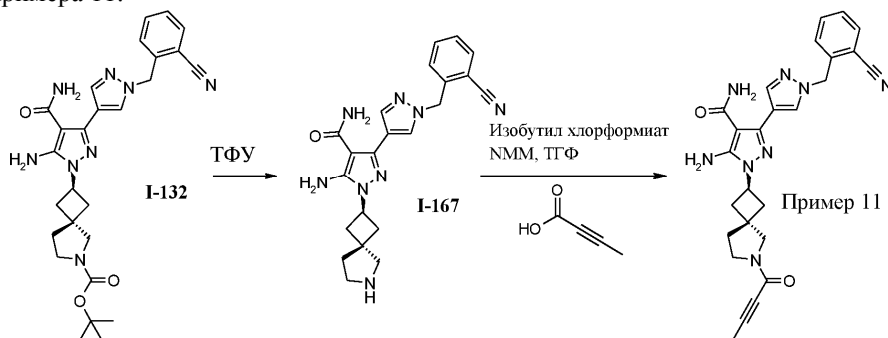


Во флакон помещали I-164 (100 мг, 0.27 ммоль), акриловую кислоту (28 мг, 0.4 ммоль), TBUTU (127 мг, 0.4 ммоль) и триэтиламин (40 мг, 0.4 ммоль) в 1 мл ДМФА. После перемешивания при кт в течение ночи растворитель удаляли в вакууме с обеспечением остатка, который очищали ОФВЭЖХ (10-80%

MeCN/вода +0.1% ТФУ) с получением 20 мг примера 48.

Способ AF.

Синтез примера 11.



К раствору I-132 (1.0 г, 1.94 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) по каплям добавляли ТФУ (3 мл). После 3 ч выдерживания при кт, растворитель удаляли с обеспечением остатка, который растворяли в MeOH и пропускали через несколько 500 мг Agilent StratoSpheres SPE колонок (MP PL- HCO_3). Картриджи промывали MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме, с обеспечением 806 мг I-167, который использовали без дальнейшей очистки.

К раствору 2-бутиновой кислоты (197 мг, 2.3 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли изобутил хлорформат (350 мг, 2.5 ммоль) с последующим добавлением N-метилморфолина (0.79 г, 7.7 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли к раствору I-167 (806 мг, 1.9 ммоль) в ТГФ (10 мл) и перемешивали в течение 30 мин при кт. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали флеш-хроматографией (SiO_2 , 0-10% MeOH в CH_2Cl_2) с получением 370 мг примера 11.

Следующие соединения получали аналогичным образом: пример 10.

Терапевтическое применение

На основании их биологических свойств соединения формулы (I) по изобретению или их таутомеры, рацематы, энантиомеры, диастереомеры, их смеси и соли всех вышеупомянутых форм пригодны для лечения аутоиммунных и аллергических нарушений тем, что они оказывают хорошее ингибирующее действие на ВТК.

К таким заболеваниям относятся, например, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, волчаночный нефрит, синдром Шегрена, васкулит, склеродермия, астма, аллергический ринит, аллергическая экзема, В-клеточная лимфома, рассеянный склероз, ювенильный ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, воспалительное заболевание кишечника, реакция "трансплантат против хозяина", псориатический артрит, анкилозирующий спондилит и увеит.

Соединения формулы (I) могут быть использованы сами по себе или в комбинации по меньшей мере с одним другим активным веществом в соответствии с изобретением и/или необязательно также в комбинации по меньшей мере с одним другим фармакологически активным веществом. Другим фармакологически активным веществом может быть иммуномодулирующий агент, противовоспалительный агент или химиотерапевтический агент. Примеры таких агентов включают, но не ограничиваются ими, циклофосамид, микофенолат (MMF), гидроксихлорохин, глюкокортикоиды, кортикостероиды, иммуносупрессанты, NSAID, неспецифические и COX-2 специфические ингибиторы фермента циклооксигеназы, рецептор фактора некроза опухоли (TNF) антагонисты рецепторов и метотрексат.

Пригодные препараты включают, например, таблетки, капсулы, суппозитории, растворы, в частности растворы для инъекций (п/к., в/в., в/м.) и инфузии, эликсиры, эмульсии или диспергируемые порошки. Содержание фармацевтически активного соединения(соединений) должно составлять от 0.1 до 90 мас.%, предпочтительно от 0.5 до 50 мас.% композиции в целом, т.е. в количествах, достаточных для достижения диапазона дозировки, указанного ниже. Указанные дозы можно, при необходимости, давать несколько раз в день.

Пригодные таблетки можно получить, например, путем смешивания активного вещества(веществ) с известными эксципиентами, например инертными разбавителями, такими как карбонат кальция, фосфат кальция или лактоза, разрыхлителями, такими как кукурузный крахмал или альгиновая кислота, связующими, такими как крахмал или желатин, смазывающими веществами, такими как стеарат магния или тальк, и/или агентами, замедляющими высвобождение, такими как карбоксиметилцеллюлоза, ацетатфталат целлюлозы, или поливинилацетат. Таблетки также могут содержать несколько слоев.

Таблетки, покрытые оболочкой, можно получить соответствующим образом путем покрытия ядер, полученных аналогично таблеткам, веществами, обычно используемыми для покрытия таблеток, например коллоидом или шеллаком, гуммиарабиком, альбом, диоксидом титана или сахаром. Для достижения замедленного высвобождения или предотвращения несовместимости ядро может также состоять из нескольких слоев. Подобным образом покрытие таблетки может состоять из нескольких слоев для достижения замедленного высвобождения, возможно, с использованием эксципиентов, упомянутых выше

для таблеток.

Сиропы или эликсиры, содержащие активные вещества или их комбинации в соответствии с изобретением, могут дополнительно содержать подсластитель, такой как сахарин, цикламат, глицерин или сахар, и усилитель вкуса, например ароматизатор, такой как ванилин или апельсиновый экстракт. Они также могут содержать суспендирующие адъюванты или загустители, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, смачивающие агенты, такие как, например, продукты конденсации жирных спиртов с этиленоксидом, или консерванты, такие как п-гидроксibenзоаты.

Растворы для инъекций и инфузий получают обычным способом, например добавлением изотонических агентов, консервантов, таких как п-гидроксibenзоаты, или стабилизаторов, таких как соли щелочных металлов этилендиаминтетрауксусной кислоты, необязательно с использованием эмульгаторов и/или диспергаторов, тогда как, если в качестве разбавителя используют воду, например, органические растворители можно необязательно использовать в качестве сольватирующих агентов или растворяющих вспомогательных средств, и переносить в инъекционные флаконы или ампулы или бутылки для инфузий.

Капсулы, содержащие одно или несколько активных веществ или комбинаций активных веществ, могут быть получены, например, путем смешивания активных веществ с инертными носителями, такими как лактоза или сорбит, и упаковывания их в желатиновые капсулы.

Пригодные суппозитории можно получить, например, путем смешивания с носителями, предназначенными для этой цели, такими как нейтральные жиры или полиэтиленгликоль или их производные.

Экспципиенты, которые можно использовать, включают, например, воду, фармацевтически приемлемые органические растворители, такие как парафины (например, нефтяные фракции), растительные масла (например, арахисовое или кунжутное масло), моно- или полифункциональные спирты (например, этанол или глицерин), носители, такие как, например, природные минеральные порошки (например, каолины, глины, тальк, мел), синтетические минеральные порошки (например, высокодисперсная кремниевая кислота и силикаты), сахара (например, сахарный тростник, лактоза и глюкоза), эмульгаторы (например, лигнин, отработанные сульфитные щелоки, метилцеллюлоза, крахмал и поливинилпирролидон) и смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк, стеариновая кислота и лаурилсульфат натрия).

Препараты вводят обычными способами, предпочтительно пероральным или трансдермальным путем, наиболее предпочтительно пероральным путем. Для перорального введения таблетки могут, конечно, содержать помимо вышеуказанных носителей добавки, такие как цитрат натрия, карбонат кальция и фосфат дикальция, вместе с различными добавками, такими как крахмал, предпочтительно картофельный крахмал, желатин и тому подобное. Кроме того, смазывающие вещества, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк, могут одновременно использоваться для процесса изготовления таблеток. В случае водных суспензий активные вещества могут быть объединены с различными усилителями вкуса или красителями в дополнение к вышеупомянутым экспципиентам.

Для парентерального применения можно использовать растворы активных веществ с подходящими жидкостями-носителями.

Доза для внутривенного введения составляет 1-1000 мг/ч, предпочтительно между 5 и 500 мг/ч.

Тем не менее, иногда может быть необходимо отклониться от указанных количеств в зависимости от массы тела, пути введения, индивидуальной реакции на лекарственное средство, природы его состава и времени или интервала, в соответствии с которым вводят лекарственное средство. Таким образом, в некоторых случаях может быть достаточно использовать меньше минимальной дозы, указанной выше, тогда как в других случаях верхний предел может быть превышен. При введении больших количеств может быть целесообразно разделить их на несколько меньших доз, распределенных в течение дня.

Описание биологических свойств

Анализ ингибирования BTK v. EGFR.

Анализ связывания киназы BTK Lanthscreen® Eu.

Анализ связывания киназы Lanthscreen® Eu (Life Technologies) проводили для количественной оценки способности тестируемых соединений связываться с BTK. Анализ основывается на связывании и смещении Alexa Fluor 647-меченой киназы Tracer # 236 к АТФ-связующему сайту человеческого полно-размерного His-меченного BTK (Life Technologies cat #PV3587) с обнаружением TR-FRET, с использованием меченого европием анти-His антитела. Анализ выполняли в 384-луночных черных планшетах с низким объемом NBS (Corning), где 2 нМ BTK и тестируемое соединение в ДМСО при различных концентрациях предварительно инкубировали в течение 30 мин при 28°C в буфере для анализа, состоящем из 50 мМ HEPES, pH 7.4, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA, 100 мкМ Na₃VO₄ и 0.01% Brij 35. Затем добавляли 2 нМ Eu-анти His антитела и 30 нМ Kinase Tracer и инкубировали в течение 60 мин при 28°C. После инкубирования сигнал TR-FRET считывали на планшетном ридере Envision (возбуждение: 340 нм; эмиссия: 615 и 665 нм). Коэффициент эмиссии 665:615 нм рассчитывается и преобразуется в РОС по сравнению с контрольными и пустыми лунками.

Ингибирование продуцирования IL-6 в В-клетках костимулированных ODN 2006 и анти-hIgD.

Первичные CD19+ В-клетки (AllCells # PB010F) оттаивали и высевали на RPMI, содержащий 10%

HI FBS в 384-луночном планшете с культурами тканей при 20,000 клеток/луноку. Клетки обрабатывали тестируемым соединением (0.5% конечной концентрации ДМСО) и инкубировали в течение 1 ч при 37°C, 5% CO₂. Затем клетки стимулировали 5 мкг/мл Goat F(ab')₂ античеловеческого IgD (SouthernBiotech # 2032) и 2 мкМ ODN 2006 (InvivoGen # tlr-2006) и инкубировали в течение 18-24 ч при 37°C, 5% CO₂. IL-6 в супернатанте измеряли с помощью набора Meso Scale Discovery # K211AKB-6.

Ингибирование EGFR аутофосфорилирования в A431 эпителиальных клетках человека, стимулированных эпителиальным фактором роста.

A431 клетки (ATCC # CRL-1555 FZ) оттаивали и высевали на DMEM, содержащую 10% FBS, в 384-луночном планшете с культурами тканей при 15,000 клеток/луноку. После инкубирования в течение 24 ч при 37°C, 5% CO₂, клетки обрабатывали тестируемым соединением (1% конечной концентрации ДМСО) и инкубировали в течение 16 ч при 37°C, 5% CO₂. EGF (Millipore, 01-107) добавляли при конечной концентрации 60 нг/мл и инкубировали в течение 10 мин. Среду удаляли, клетки лизировали и измеряли фосфоEGFR (Meso Scale Diagnostics, N31CB-1).

Типичные соединения по настоящему изобретению тестировали и они продемонстрировали ингибирование ВТК (табл. I). Таким образом, они имеют возможность продемонстрировать клиническую пользу для лечения аутоиммунных нарушений. Кроме того, соединения по настоящему изобретению, как представлено примерами в табл. II, являются селективными для ингибирования ВТК по сравнению с другими родственными киназами. Например, данные, представленные в табл. II, демонстрируют, что соединения по настоящему изобретению обладают высокой степенью селективности ВТК по сравнению с EGFR. В этой таблице активность ВТК измеряли IL-6 продуцированием в первичных CD19⁺ В-клетках и активность EGFR измеряли EGFR фосфорилированием в A431 клетках.

Таблица II

Данные селективности EGFR для типичных соединений по настоящему изобретению

Пример	В-клетка IL-6 IC ₅₀ (нМ)	A431 p-EGFR IC ₅₀ (нМ)
2	0.3	>10000
3	1.2	>10000
6	1.0	>10000
7	72	>10000
8	2.5	>10000
10	1.1	>10000
12	0.5	>10000
14	1.1	>10000
16	2.0	>10000
18	8.0	>10000
19	2.3	>10000
21	9.2	>10000
22	0.8	>10000
23	4.5	>10000
25	6.1	>10000
26	4.0	>10000
27	3.4	>10000
30	2.4	>10000
32	1.3	>10000
33	1.2	>10000
36	0.5	>10000
44	0.7	>10000
47	1.1	>10000
51	1.9	>10000
52	0.5	>10000
53	0.4	>10000
54	0.4	>10000
55	1.5	>10000
56	0.7	>10000
58	3.4	>10000
59	0.4	>10000
60	0.6	>10000

Поэтому, как может быть понятно специалисту в данной области, соединения по настоящему изобретению имеют более низкий потенциал неблагоприятных эффектов из-за их нецелевой активности, о чем свидетельствует их высокая селективность против EGFR в клеточных анализах.

Анализы ингибирования ВТК v. BMX, TEC и TXK.

Предпочтительные соединения по настоящему изобретению демонстрируют диапазон селективного ингибирования ВТК по сравнению с другими родственными киназами BMX, TEC и TXK относительно известных ингибиторов ВТК. В качестве тестируемых соединений используют следующие соединения:

соединения по настоящему изобретению и 1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он (сравнительное соединение А, ибрутиниб), 5-амино-1-(7-бут-2-иноил-7-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-3-(4-изопропоксифенил) пиразол-4-карбоксамид (сравнительное соединение В, пример 168 WO 2014/025976), N-(3-(5-фтор-2-(4-(2-метоксиэтокси)фениламино)пиримидин-4-иламино)фенил)акриламид (сравнительное соединение С, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2013, 346:219-228), которые являются известными ингибиторами ВТК.

Анализы ВТК, ВМХ и ТХК.

Анализ Z'-LYTE™ (Life Technologies).

Анализ Z'-Lyte использует основанный на FRET сопряжённый ферментный формат и возможен благодаря дифференциальной чувствительности фосфорилированных и нефосфорилированных пептидов к протеолитическому расщеплению. Активность человеческой рекомбинантной ВТК (полноразмерной, His-меченной), ВМХ (полноразмерной, His-меченной) или Тхк (полноразмерной, GST-меченной) рассчитывали путем измерения фосфорилирования синтетического пептидного субстрата FRET, меченного кумарином и флуоресцеином. 10 мкл смеси анализа содержат 50 мМ HEPES (pH 7.5), 0.01% Brij-35, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA, 2 мкМ FRET пептидный субстрат (Z'-LYTE™ Туг 1 пептид для ВТК и ВМХ, и Туг 06 пептид для ТХК), и киназу (1.3-9.3 нг ВТК; 2.8-45.0 нг ВМХ; 2.3-93.6 нг ТХК). Инкубирования проводили при 22°C в черных полипропиленовых 384-луночных планшетах (Corning). Перед анализом пептидный субстрат киназы FRET и серийно разведенные тестируемые соединения предварительно инкубировали вместе в буфере для анализа (7.5 мкл) в течение 10 мин и анализ инициировали добавлением 2.5 мкл буфера для анализа, содержащего 4×ATP (25 мкМ для ВТК; 100 мкМ для обоих ВМХ и ТХК). После 60-минутного инкубирования смеси анализа гасили добавлением 5 мкл Z'-LYTE™ реагента развития реакции и через 1 ч определяли излучения кумарина (445 нм) и флуоресцеина (520 нм) после возбуждения при 400 нм с помощью планшет-ридера Envision. Коэффициент эмиссии (445 нм/520 нм) определяли для количественной оценки степени фосфорилирования субстрата.

Анализ ТЕС.

Анализ связывания киназы Lanthscreen® Eu (Life Technologies).

Анализ связывания киназы Lanthscreen® Eu для ВМХ проводили, как описано выше для ВТК, за исключением того, что использовали 1 нМ человеческую рекомбинантную полноразмерную ТЕС (His-меченную) киназу и 1 нМ Alexa Fluor 647-меченный Kinase Tracer #178.

Типичные соединения по настоящему изобретению оценивали на ингибирование ВТК, ВМХ и ТХК путем измерения фосфорилирования субстрата (Z'-LYTE™ анализ, Life Technologies) и ТЕС измерения смещения "tracer" (анализ связывания киназы Lanthscreen® Eu, Life Technologies).

Таблица III

ВМХ, ТЕС и ТХК селективности соединений по настоящему изобретению

Пример	ВТК IC ₅₀ (нМ)	ВМХ IC ₅₀ (нМ)	ТЕС IC ₅₀ (нМ)	ТХК IC ₅₀ (нМ)
Соединение А	1.4	0.8	12	2.3
Соединение В	0.9	2.2	44	2.3
Соединение С	6.1	3.2	6.8	22
2	0.8	16	14	25
3	1.2	17	45	27
6	1.5	33	65	43
7	29	870	1200	630
8	4.4	85	130	120
10	1.4	50	120	100
11	1.8	37	73	150
12	1.7	21	92	130
14	1.7	150	92	180
16	13	160	220	430
18	3.1	120	110	270
19	5.0	290	160	220
21	40	3000	1100	1900
22	0.7	29	21	46
23	8.3	280	130	600
25	19	300	160	850
26	18	1200	430	3000
27	6.6	120	66	120
28	1.2	56	39	95
29	3.6	78	79	92
30	3.0	120	64	160
32	1.9	64	49	55
33	1.3	25	48	59
36	1.0	37	22	50
44	1.4	24	20	78
47	2.7	500	34	310
51	0.8	8.0	18	12
52	7.0	160	100	260
53	1.3	34	47	84
54	1.5	27	35	110
55	2.5	35	67	79
56	2.2	54	120	150
58	2.6	46	38	67
59	0.8	38	36	68
60	1.7	27	35	100

Эти результаты показывают, что соединения по настоящему изобретению являются селективными для ингибирования ВТК по сравнению с другими киназами по меньшей мере примерно 10-кратно. См. табл. III.

In-vivo анализ - сравнение соединений по настоящему изобретению и сравнительных соединений А, В и С.

В параллельных исследованиях in-vivo, выбранные соединения по настоящему изобретению и сравнительные соединения А-С оценивали у крыс в сознании с телеметрической аппаратурой для определения их влияния на среднее артериальное давление (МАР) в дозах на уровне или выше терапевтически значимых концентраций. Следующие соединения оценивали при введении по 10 мг/кг п/о один раз в день и 30 мг/кг п/о один раз в день в течение пяти дней: примеры 12 и 22 настоящего изобретения и сравнительные соединения А-С, т.е. 1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d] пиримидин-1-ил]-1-пиперидил] проп-2-ен-1-он (сравнительное соединение А, ибрутиниб), 5-амино-1-(7-бут-2-иноил-7-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-3-(4-изопропоксифенил)пиразол-4-карбоксамид (сравнительное соединение В, пример 168 WO 2014/025976) и N-(3-(5-фтор-2-(4-(2-метоксиэтокси)фениламино)пиримидин-4-иламино)фенил)акриламид (сравнительное соединение С, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2013, 346:219-228).

Описание опыта.

Все животные (с телеметрической аппаратурой) располагали по одному в метаболических клетках. Крысы акклиматизировались в метаболической клетке в течение по крайней мере 3 дней и затем им вводили носитель до 4 дней. Данные об артериальном давлении, частоте сердечных сокращений и массе тела собирали в течение базового периода и животных распределяли на 3 группы на основе этих параметров (n=8-9/группа). Группы для лечения представляют собой: носитель и тестируемое соединение (10 мг/кг п/о и 30 мг/кг п/о один раз в день); животных обрабатывали соединением в течение 5 дней. На следующий день крысам снова вводили тестируемое соединение, и образцы плазмы собирали через кровотечение при надрезе хвоста для воздействия соединений в нескольких точках при последующих дозах для фиксирования T_{max} (n=3-9/группа). Данные о среднем артериальном давлении (МАР) и частоте сердечных сокращений (HR) собирали непрерывно во время исследования. Статистический анализ проводили с использованием GraphPad Prism на основе среднего значения за 24 ч в течение пяти дней введения соединения (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с пост-тестом Даннета vs. Носитель; $p < 0.05$ считается статистически значимым).

Таблица IV

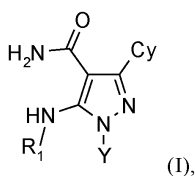
Пример	Доза (мг/кг)	C_{max} (нМ) День 6	5-дневный 24-ч МАР (мм рт.ст.) Изменение по сравнению с контролем
Пример 12	10	111±37	Нет статистически значимого влияния на МАР
Пример 12	30	344±106	Нет статистически значимого влияния на МАР
Соединение А	10	319±36	3±1 мм рт.ст.
Соединение А	30	561±183	4±1 мм рт.ст.
Соединение В	10	182±17	3±1 мм рт.ст.
Соединение В	30	480±53	2±1 мм рт.ст.
Соединение С	10	644±96	4±1 мм рт.ст.
Соединение С	30	1731±434	5±1 мм рт.ст.
Пример 22	10	170±29	Нет статистически значимого влияния на МАР
Пример 22	30	720±262	Нет статистически значимого влияния на МАР

Результаты показывают, что соединения по настоящему изобретению, например примеры 12 и 22, не влияют на МАР у крыс по сравнению со сравнительными соединениями А, В и С. Как может быть понятно специалисту в данной области, значительные изменения среднего артериального давления у крыс могут свидетельствовать о более высоком риске неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений в клинических условиях. Поэтому тот факт, что соединения по настоящему изобретению не оказывают статистически значимого влияния на МАР является удивительным и неожиданным. См. табл. IV и чертеж.

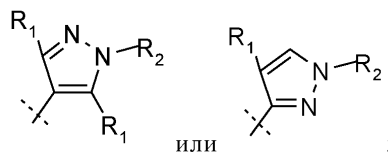
Все патентные и непатентные документы или литература, приведенные в настоящей заявке, включены в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где Cy выбран из



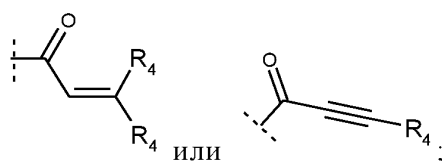
каждый R_1 независимо выбран из водорода или метила;

R_2 представляет собой L-Ag, где Ag представляет собой фенил или пиридинил и каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, галоген C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, -CN, галоген C_{1-4} алкокси или C_{3-7} циклоалкила;

L представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CHCH_3)-$;

Y представляет собой C_6-C_8 спироцикл, содержащий 1 кольцевой атом азота, который замещен одним R_3 ;

R_3 выбран из

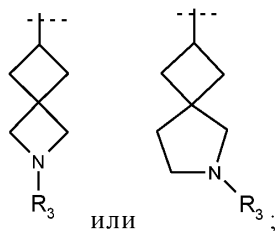


каждый R_4 независимо выбран из водорода, C_{1-4} алкила или C_{3-4} циклоалкила;

каждая группа, определенная выше для R_1-R_4 и Y, может быть, где это возможно, частично или полностью галогенирована;

или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

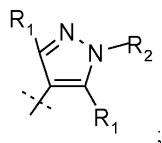
2. Соединение по п.1, где Y выбран из



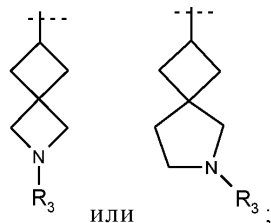
или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

3. Соединение по п.1, где

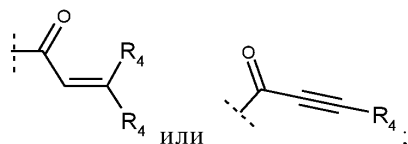
Sy представляет собой



Y выбран из



где R_3 представляет собой

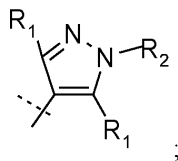


каждый R_4 независимо выбран из водорода, C_{1-4} алкила или C_{3-4} циклоалкила;

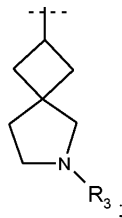
или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

4. Соединение по п.1, где

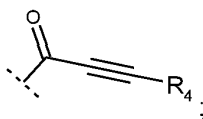
Су представляет собой



Y выбран из



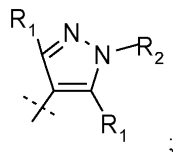
где R₃ представляет собой



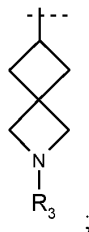
R₄ выбран из водорода, C₁₋₄ алкила или C₃₋₄ циклоалкила; или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

5. Соединение по п.1, где

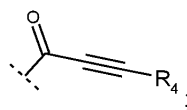
Су представляет собой



Y выбран из



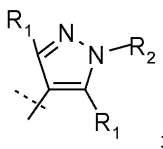
где R₃ представляет собой



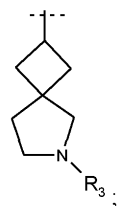
R₄ выбран из водорода, C₁₋₄ алкила или C₃₋₄ циклоалкила; или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

6. Соединение по п.1, где

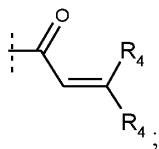
Су представляет собой



Y выбран из



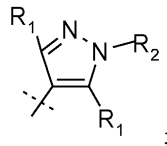
где R_3 представляет собой



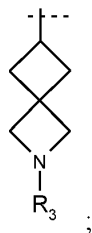
каждый R_4 независимо выбран из водорода, C_{1-4} алкила или C_{3-4} циклоалкила; или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

7. Соединение по п.1, где

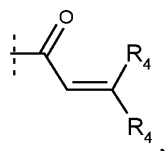
Su представляет собой



Y выбран из



где R_3 представляет собой



каждый R_4 независимо выбран из водорода, C_{1-4} алкила или C_{3-4} циклоалкила; или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

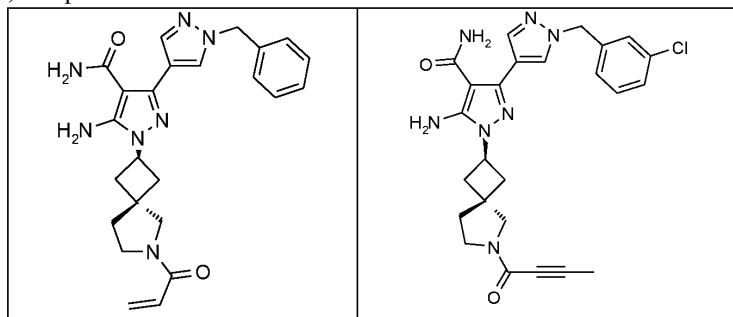
8. Соединение по любому из пп.1-7, где каждый R_4 независимо выбран из водорода, метила или циклопропила, или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

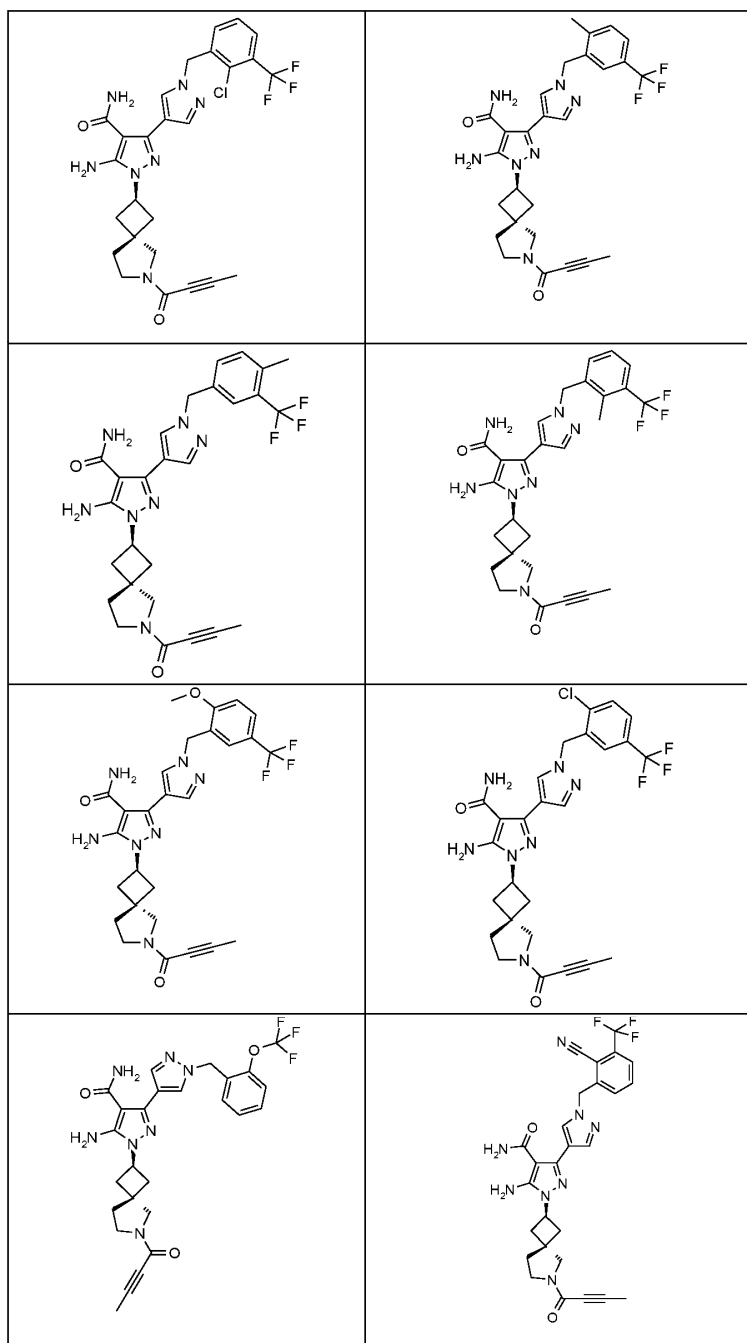
9. Соединение по любому из пп.1-8, где

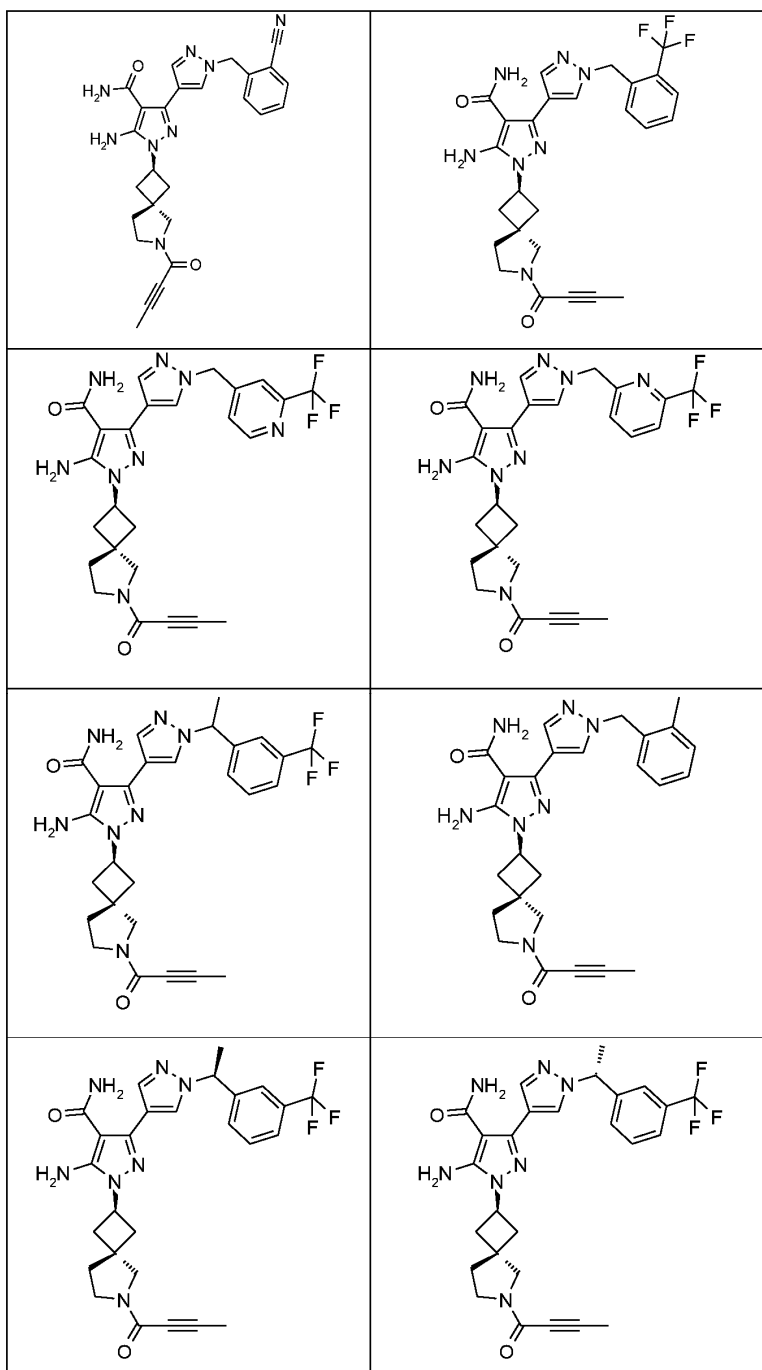
R_2 представляет собой $L-Ag$, где Ag представляет собой фенил или пиридинил и каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, галогенметила, метила, метокси, $-CN$, галогенметокси или циклопропила,

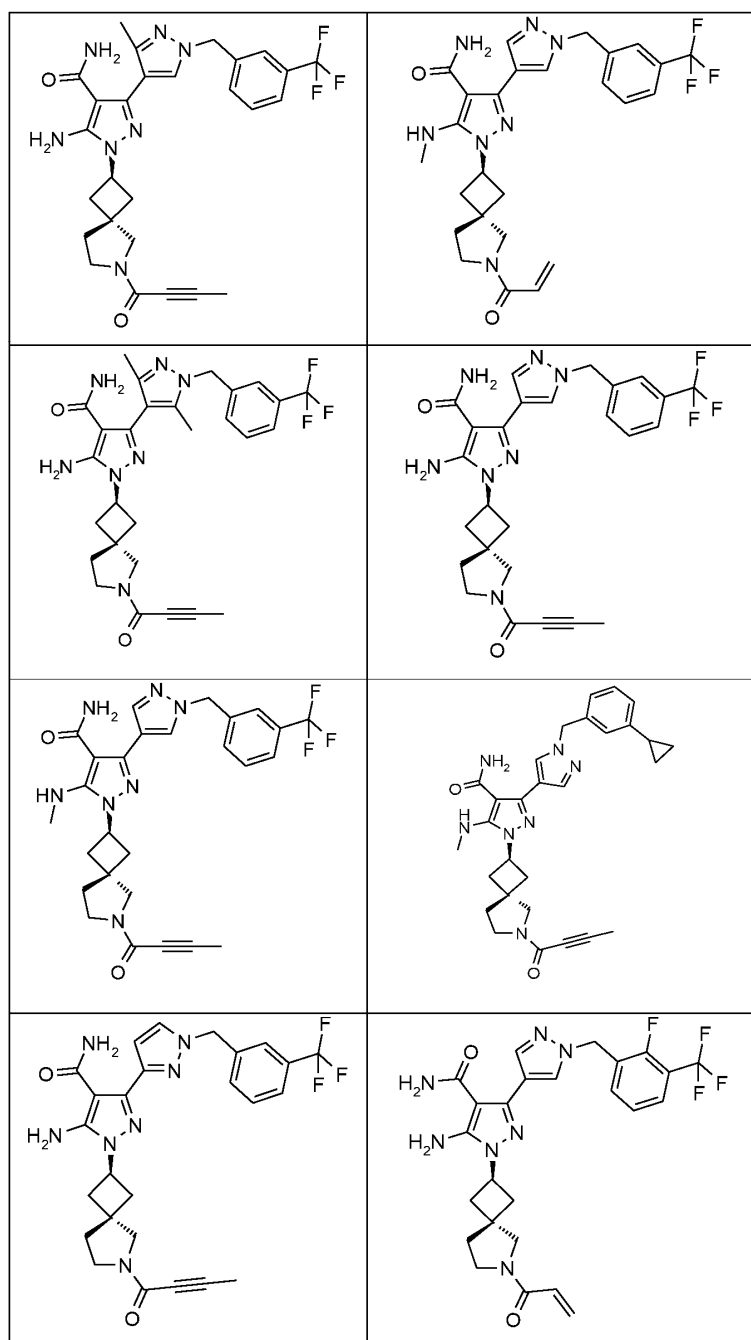
L представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CHCH_3)-$, или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

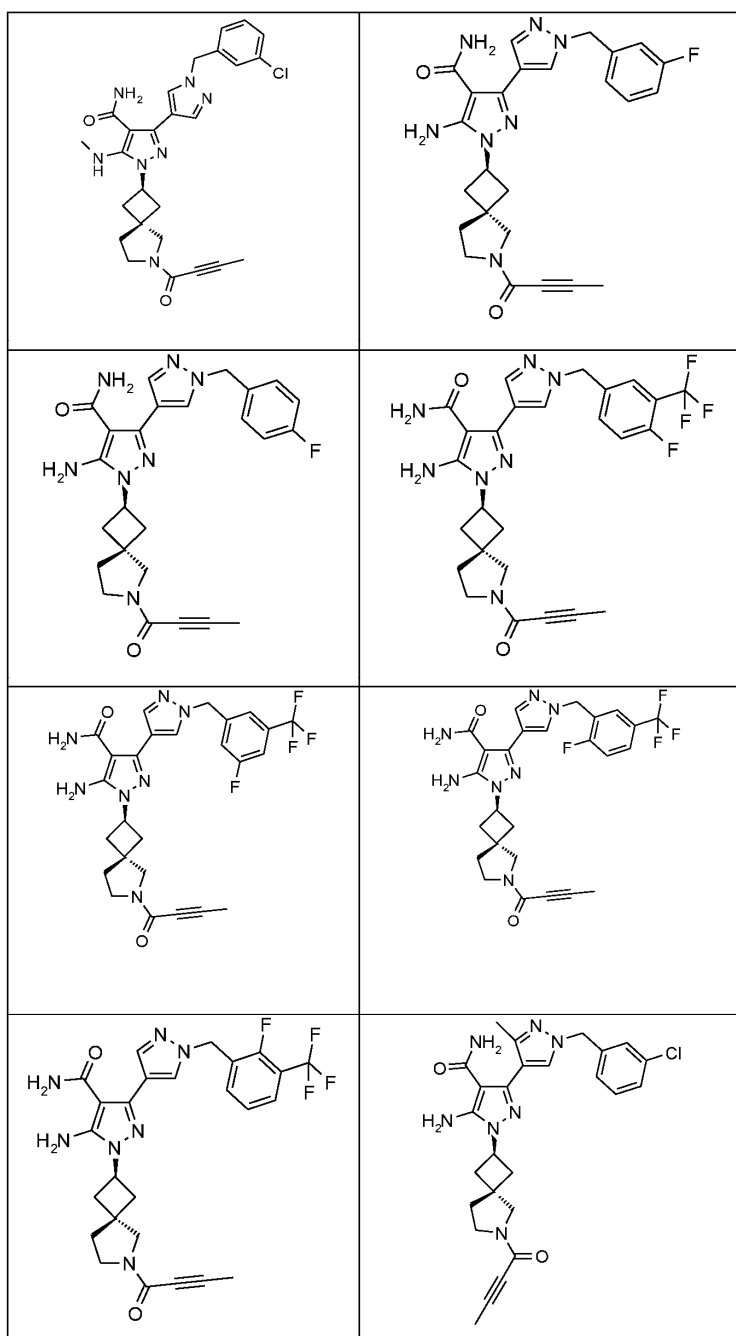
10. Соединение, выбранное из

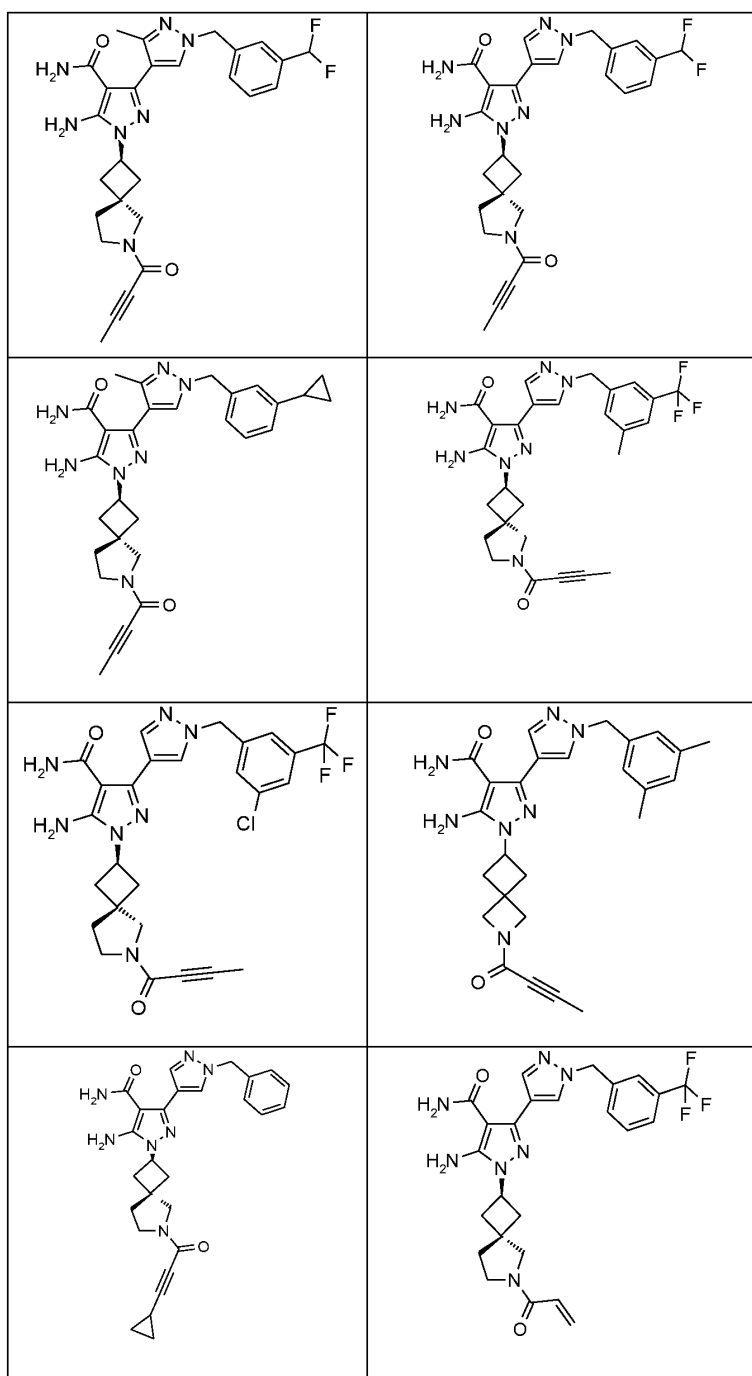


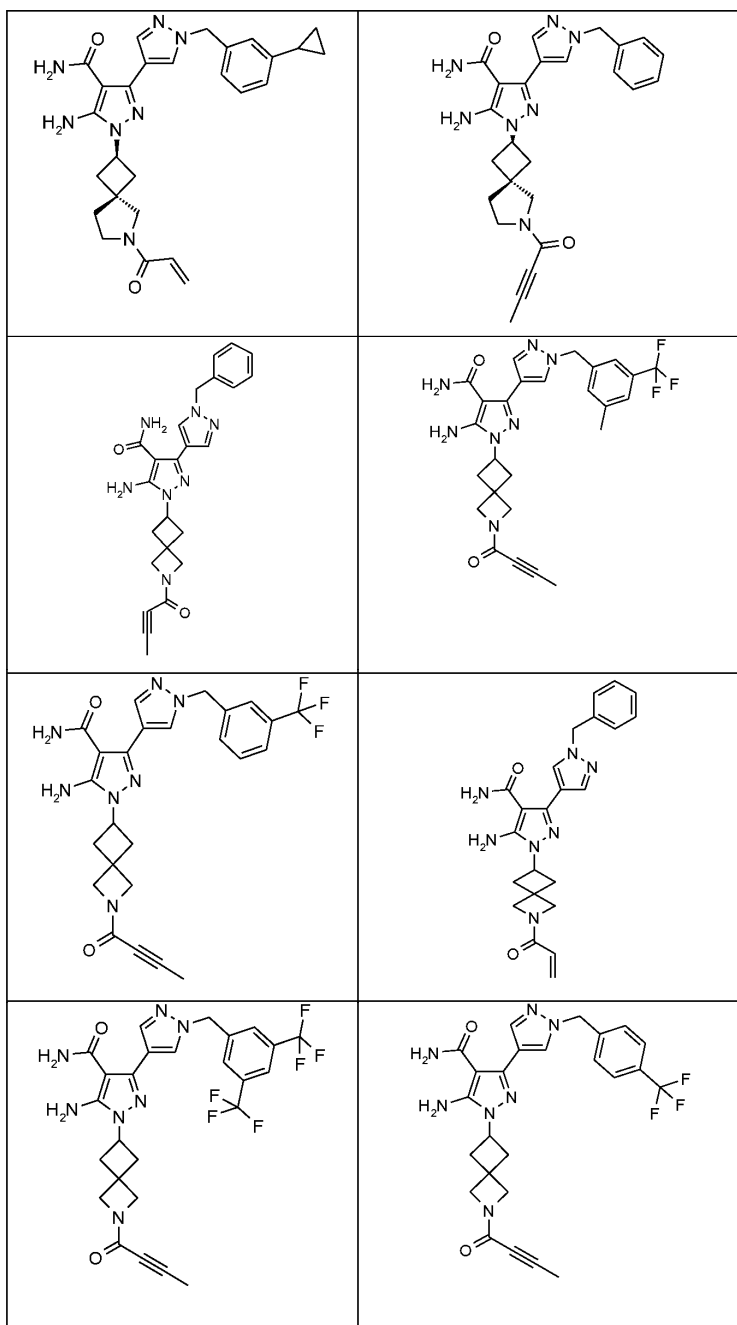


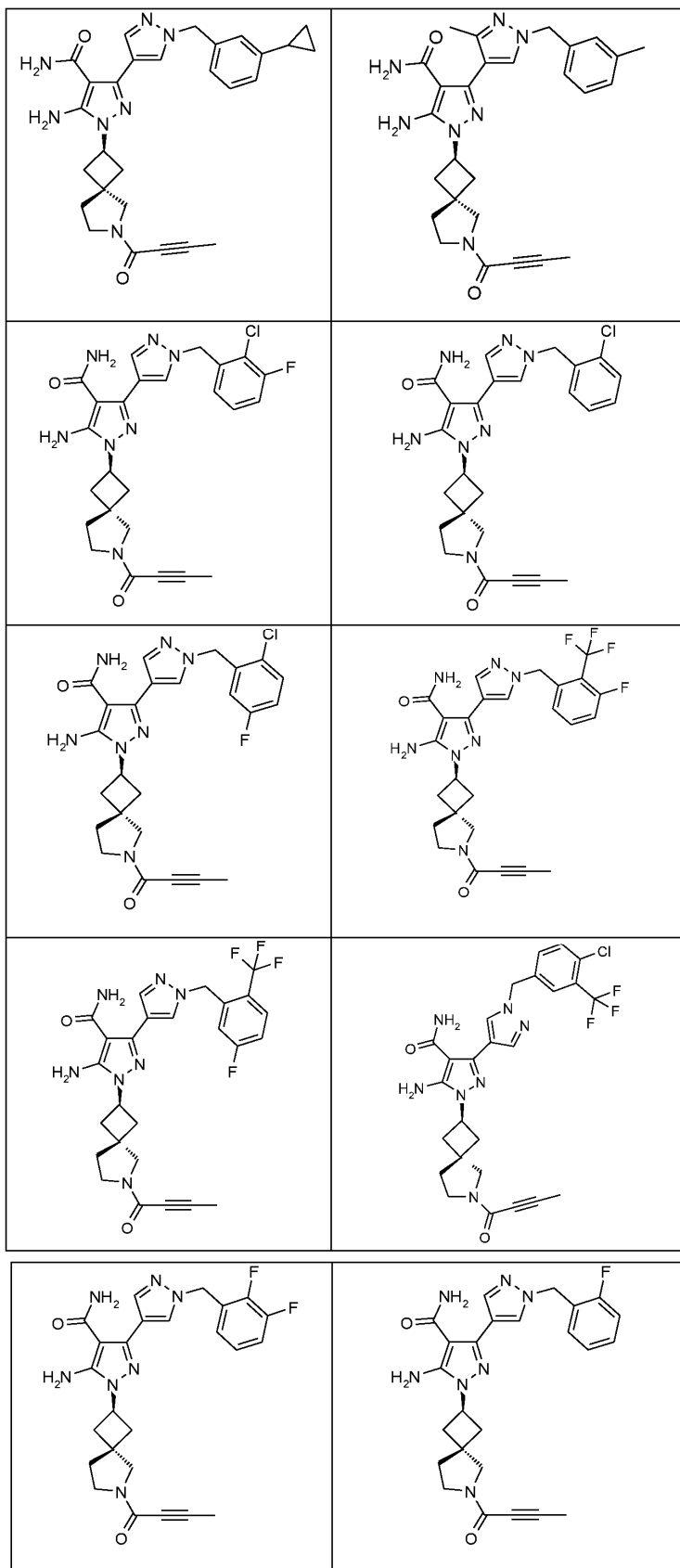










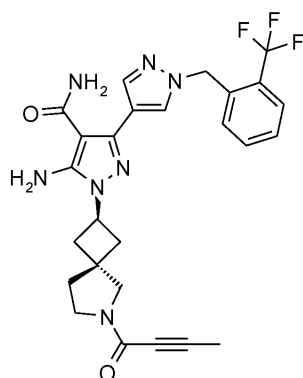


или его фармацевтически приемлемые соли или гидраты.

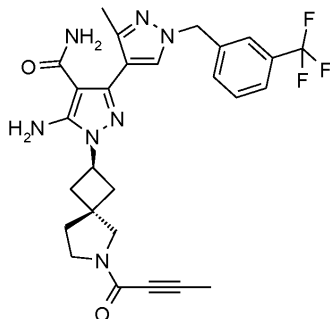
11. Соединение по п.1 формулы

CC#CC(=O)N1CC[C@H]2C[C@@H]1C[C@H]2N3C(=C(C(=N3)C(=O)N)C4=CC=CC=C5C(=C4)C#N(C5)C(F)(F)F)C6=CN=CN=C6

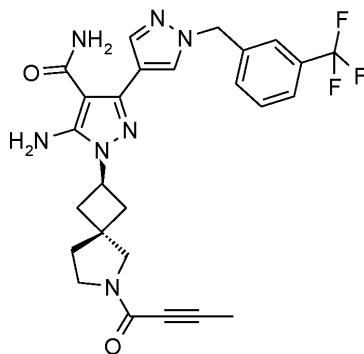
12. Соединение по п.1 формулы



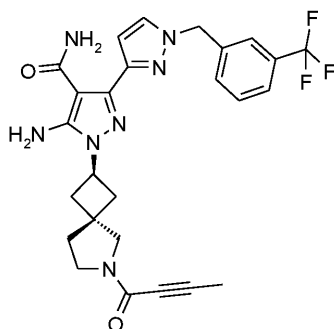
13. Соединение по п.1 формулы



14. Соединение по п.1 формулы

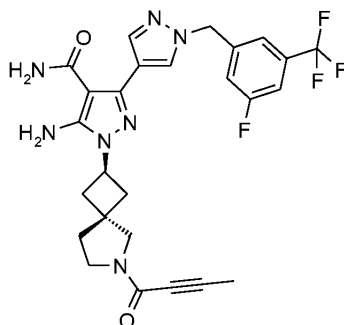


15. Соединение по п.1 формулы



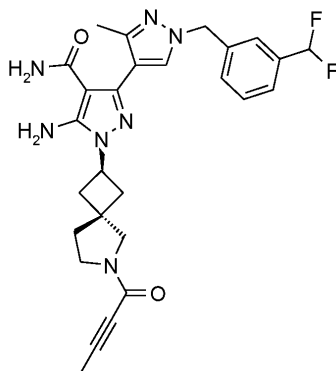
или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

16. Соединение по п.1 формулы



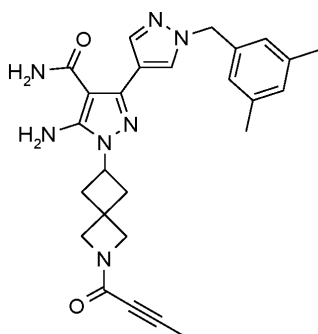
или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

17. Соединение по п.1 формулы



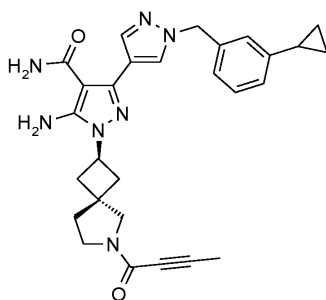
или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

18. Соединение по п.1 формулы



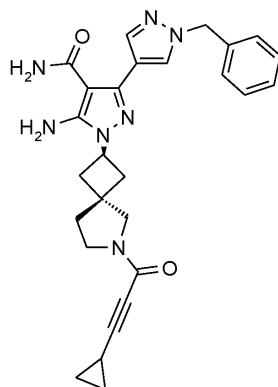
или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

19. Соединение по п.1 формулы



или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

20. Соединение по п.1 формулы



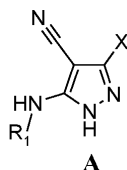
или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

21. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ВТК), содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-20 или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

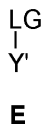
22. Применение соединения по любому из пп.1-20 или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, выбранного из ревматоидного артрита, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, синдрома Шегрена, васкулита, склеродермии, астмы, аллергического ринита, аллергической экземы, В-клеточной лимфомы, рассеянного склероза, ювенильного ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, воспалительного заболевания кишечника, реакции "трансплантат против хозяина", псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и увеита.

23. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, который включает:

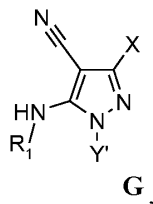
(i) сочетание соединения формулы А



с соединением формулы Е

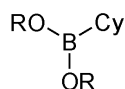


с образованием соединения формулы G

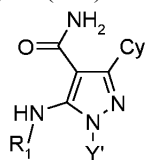


где каждый R₁ независимо выбран из водорода или метила; X представляет собой галоген; LG представляет собой уходящую группу и Y' представляет собой C₆-C₈ спироцикл, содержащий 1 атом азота, защищенный защитной группой;

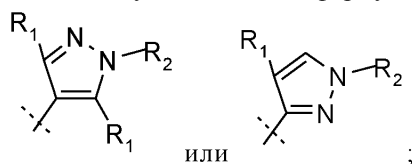
(ii) сочетание соединения формулы G с гетероциклическим сложным бороновым эфиром или кислотой формулы C

**C**

в присутствии основания и палладиевого катализатора с последующим гидролизом нитрила до карбоксамида с образованием соединения формулы (II-1)

**(II-1)**,

где каждая R группа соединения формулы C представляет собой H, C₁₋₅ алкил или обе R группы соединены с образованием 5-членного кольца; Cy в соединении формулы (II-1) выбран из



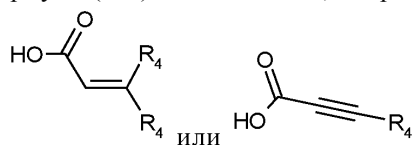
или

;

R₂ представляет собой L-Ag, где Ag представляет собой фенил или пиридинил и каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, галогенC₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -CN, галогенC₁₋₄ алкокси или C₃₋₇ циклоалкила;

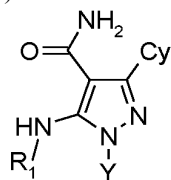
L представляет собой -(CH₂)- или -(CHCH₃)-; и

(iii) удаление защиты с защищенного азота соединения формулы (II-1) в кислых условиях и сочетание незащищенного соединения формулы (II-1) с соединением, выбранным из

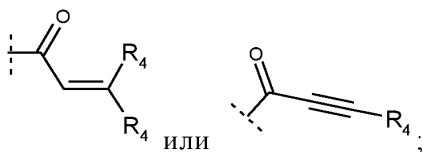


или

с образованием соединения формулы (I)

**(I)**,

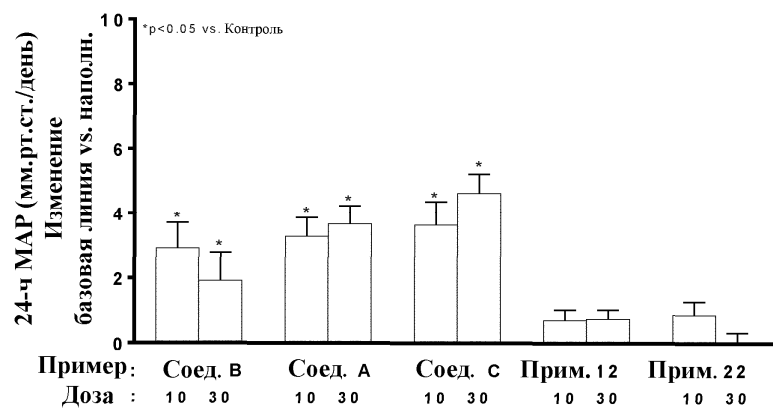
где Y представляет собой C₆-C₈ спироцикл, содержащий 1 кольцевой атом азота, который замещен одним R₃, где R₃ представляет собой



или

;

каждый R₄ независимо выбран из водорода, C₁₋₄ алкила или C₃₋₄ циклоалкила; или его фармацевтически приемлемой соли.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2