

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **037188**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- |                                       |               |                              |
|---------------------------------------|---------------|------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>C07D 401/14</i> (2006.01) |
| <b>2021.02.17</b>                     |               | <i>C07D 405/14</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки                     |               | <i>C07D 413/14</i> (2006.01) |
| <b>201892539</b>                      |               | <i>C07D 401/04</i> (2006.01) |
| (22) Дата подачи заявки               |               | <i>C07D 417/14</i> (2006.01) |
| <b>2017.05.08</b>                     |               | <i>A61K 31/506</i> (2006.01) |
|                                       |               | <i>A61P 1/16</i> (2006.01)   |

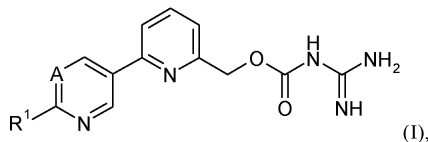
---

**(54) ПИРИДИНИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ АОСЗ**


---

- |   |                    |
|---|--------------------|
| (31) <b>16169356.9</b>  | (56) EP-A1-2695881 |
| (32) <b>2016.05.12</b>  |                    |
| (33) <b>EP</b>  |                    |
| (43) <b>2019.06.28</b>  |                    |
| (86) <b>PCT/EP2017/060890</b>   |                    |
| (87) <b>WO 2017/194453 2017.11.16</b>   |                    |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br><b>БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ<br/>ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)</b>  |                    |
| (72) Изобретатель:<br><b>Блюм Андреас, Годбу Седрикс, Хен<br/>Йёрг П., Петерс Штефан (DE)</b>   |                    |
| (74) Представитель:<br><b>Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,<br/>Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов<br/>Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,<br/>Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)</b> |                    |

- (57) Изобретение относится к пиридиным производным формулы (I), где значения R<sup>1</sup> и А являются такими, как подробно определено далее, к их применению в качестве лекарственных средств и к способам их терапевтического применения, особенно для лечения заболеваний и состояний, опосредованных ингибированием активности АОСЗ, а также к фармацевтическим композициям, содержащим их.



**037188**  
**B1**

**037188**  
**B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, в частности пиридинильным производным, к способам получения таких соединений, к их применению в качестве ингибиторов АОСЗ, к способам их терапевтического применения, в частности, при заболеваниях и состояниях, опосредованных ингибированием АОСЗ, и к фармацевтическим композициям, содержащим их.

### Предпосылки создания изобретения

Ферментативная активность АОСЗ (медьсодержащая аминоксидаза 3; васкулярный адгезивный белок 1) была описана уже в 1967 г. как активность моноаминоксидазы в плазме пациентов с хроническими заболеваниями печени (Gressner, А.М. и др., 1982, *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 20: 509-514; McEwen, С.М., Jr. и др., 1967, *J. Lab. Clin. Med.* 70: 36-47). АОСЗ имеет два расположенных рядом гомологичных гена в геноме человека: АОС1, который соответствует диаминоксидазе (Chassande, О. и др., 1994, *J. Biol. Chem.* 269: 14484-14489) и АОС2, SSAO со специфической экспрессией в сетчатке (Imamuga, Y. и др., 1997, *Genomics* 40: 277-283). АОС4 представляет собой последовательность, которая не приводит к функциональному генному продукту у людей благодаря внутреннему стоп-кодону (Schwelberger, H.G., 2007, *J. Neural Transm.* 114: 757-762).

Фермент содержит окисленный 2,4,5-тригидроксифенилаланинхинон (TPQ) и ион меди на активной стороне. Этот характерный каталитический центр классифицирует семикарбазид-чувствительную аминоксидазу (SSAO, медьсодержащая амин:кислород оксидоредуктаза (дезаминирование)). Мембранный белок типа II относится к семейству медьсодержащих аминоксидаз вместе с несколькими другими диамиин- и лизил-оксидазами. Однако более поздние ферменты можно отличить от АОСЗ по их предпочтению для диаминов и низкой чувствительности к ингибированию семикарбазида (Dunkel, P. и др., 2008, *Curr. Med. Chem.* 15: 1827-1839). С другой стороны, моноаминоксидазы содержат кофактор флавиноадениндинуклеотида (FAD) в их реакционном центре, таком как моноаминоксидаза А (MAO-A) и моноаминоксидаза В (MAO-B) и поэтому наблюдается другая схема реакции.

АОСЗ катализирует двухстадийный механизм реакции окислительного дезаминирования первичных алифатических и ароматических аминов. В первой реакции первичный амин образует основание Шиффа с альдегидом TPQ. Эта ковалентная связь гидролизует, высвобождая альдегидный продукт и замещенный остаток TPQ в активном сайте. В присутствии кислорода TPQ окисляется при образовании аммиака и пероксида с помощью ионов меди (Mure, M. и др., 2002, *Biochemistry* 41: 9269-9278). Было описано несколько субстратов АОСЗ, таких как физиологические амины - метиламин, допамин или ацетиламин, продукты окисления которых были связаны с сердечно-сосудистыми патологиями (Yu, P.H. и др., 1993, *Diabetes* 42: 594-603). Синтетические амины были оптимизированы для их метаболизма АОСЗ, такие как производные бензиламина (Ygaola, F. и др., 2006, *J. Med. Chem.* 49: 6197-6208), С-нафталин-1-метиламина (Martí, L. и др., 2004, *J. Med. Chem.* 47: 4865-4874) или производные люциферина (Valley, M.P. и др., 2006, *Anal. Biochem.* 359: 238-246). Позже субстрат можно использовать для чувствительного обнаружения активности АОСЗ в плазме, ткани или для биохимической характеристики фермента.

В патофизиологических условиях высокой активности АОСЗ альдегидные продукты являются высокорекреационноспособными, что приводит к улучшенным конечным продуктам гликозилирования (Mathys, K.C. и др., 2002, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 297: 863-869), которые рассматриваются в качестве маркеров и драйверов связанных с диабетом воспалительных механизмов.

Кроме того, побочный продукт - перекись водорода воспринимается тканью в качестве мессенджера воспаления. Этот продукт реакции способен активировать эндотелий и способствует активации лейкоцитов.

Связывание и модификация Siglec-10 в качестве мембранно-связанного субстрата обеспечивает механистическое понимание того, как ферментативная реакция может вызвать трансмиграцию лейкоцитов через активированный эндотелий. Связывание Siglec-10 с АОСЗ было показано в нескольких анализах адгезии и привело к увеличению выработки перекиси водорода (Kivi, E. и др., 2009, *Blood* 114: 5385-5392). Связывание активированных лейкоцитов с димерным, внеклеточным АОСЗ через Siglec-10 генерирует кратковременную ассоциацию с активированным эндотелием. Поэтому скорость прокатки лейкоцитов снижается, что увеличивает трансмиграцию лейкоцитов в интерстицию воспаленных тканей. Кроме того, консервативный RGD-мотив на поверхности АОСЗ доказывает его адгезионную роль: делеция этой последовательности снижает рекруитмент лейкоцитов (Salmi, M. и др., 2000, *Circ. Res.* 86: 1245-1251), вероятно, из-за недостаточной связывающей активности β1-интегрина (Aspinall, A.I. и др., 2010, *Hepatology* 51: 2030-2039).

Этот вывод коррелирует с фенотипом АОСЗ нокаутированных мышей, которые проявляют сниженную способность к трансмиграции лейкоцитов и лимфоцитов (Stolen, С.М. и др., 2005, *Immunity.* 22: 105-115) в лимфоидные органы и жировую ткань (Bour, S. и др., 2009, *Am. J. Pathol.* 174: 1075-1083).

Активность АОСЗ можно обнаружить в большинстве тканей, и она в основном выражена в эндотелиальных клетках, клетках гладкой мускулатуры и адипоцитах (Boomsma, F. и др., 2000, *Comp Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol.* 126: 69-78; O'Sullivan, J. и др., 2004, *Neurotoxicology* 25: 303-315). У людей, в отличие от мышей, активность АОСЗ является конститутивной в синусоидальных эндотелиальных клетках печени (McNab, G. и др., 1996, *Gastroenterology* 110: 522-528), а экспрессия мРНК дополнительно

повышающе регулируется при воспалительных состояниях этой ткани (Lalor, P.F. и др., 2002, *Immunol. Cell Biol.* 80: 52-64); Bonder, C.S. и др., 2005, *Immunity.* 23: 153-163). АОСЗ существует не только в виде мембранного белка, но также может быть обнаружен как растворимая активность плазмы, вероятно, с помощью процесса шеддинга, опосредуемого металлопротеазой (Abella, A. и др., 2004, *Diabetologia* 47: 429-438); Boomsma, F. и др., 2005, *Diabetologia* 48: 1002-1007; Stolen, С.М. и др., 2004, *Circ. Res.* 95: 50-57). Повышенные уровни растворимого АОСЗ наблюдались при диабете (Li, H.Y. и др., 2009, *Clin. Chim. Acta* 404: 149-153), ожирении (Meszaros, Z. и др., 1999, *Metabolism* 48: 113-117; Weiss, H.G. и др., 2003, *Metabolism* 52: 688-692), застойной сердечной недостаточности (Boomsma, F. и др., 1997, *Cardiovasc. Res.* 33: 387-391), терминальной стадии почечной недостаточности (Kurkijarvi, R. и др., 2001, *Eur. J. Immunol.* 31: 2876-2884) и воспалительной болезни печени (Kurkijarvi, R. и др., 1998, *J. Immunol.* 161: 1549-1557). Для последнего уровни активности плазмы АОСЗ коррелировали с фиброзом печени и служили показателем у пациентов с NAFLD (Weston, С.Ј. и др., 2011, *J. Neural Transm.* 118: 1055-1064). После трансплантации цирротической печени высокий уровень АОСЗ в плазме возвращался к нормальным значениям, что свидетельствует о том, что печень является основным источником активности АОСЗ в плазме в этом патологическом состоянии (Boomsma, F. и др., 2003, *Biochim. Biophys. Acta* 1647: 48-54).

Роль фермента АОСЗ в активации воспаления путем образования пероксида и рекруитмент лейкоцитов в активированном эндотелии делает его привлекательной мишенью для лечения воспалительных компонентов при нескольких заболеваниях. Поэтому множество небольших молекулярных соединений и антител были протестированы на различных моделях болезней животных. Среди них ингибирование АОСЗ показало положительные эффекты в моделях рака, таких как меланома и лимфома (Marttila-Ichihara, F. и др., 2010, *J. Immunol.* 184: 3164-3173), а также при остром и хроническом воспалении суставов (Tabi, T. и др., 2013, *J. Neural Transm.* 120: 963-967) или легких (Foot, J.S. и др., 2013, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 347: 365-374) диабетическом макулярном отеке (Inoue, T. и др., 2013, *Bioorg. Med. Chem.* 21: 1219-1233), фиброзе почек (Wong, M. и др., 2014, *Am. J. Physiol Renal Physiol* 307: F908-F916), отторжении аллотрансплантата печени (Martelius, T. и др., 2004, *Am. J. Pathol.* 165: 1993-2001) неалкогольной жировой болезни печени.

Таким образом, разработка селективного, сильного и хорошо переносимого ингибитора АОСЗ полезна для лечения соответствующих заболеваний человека.

Ингибиторы АОСЗ известны в данной области, например, соединения, раскрытые в EP 2695881, соответствующей WO 2012/124696. Пиридинильные производные по настоящему изобретению могут обеспечить несколько преимуществ, таких как повышенная эффективность, сниженное связывание белков плазмы, улучшенный профиль фермента СYP (цитохром P450) и высокая метаболическая стабильность, высокая химическая стабильность, улучшенное распределение в тканях, улучшенный профиль побочных эффектов и/или хорошая переносимость и, как следствие, низкая токсичность, сниженный риск возникновения нежелательных явлений или нежелательных побочных эффектов, и повышенная растворимость. Пиридинильные производные по настоящему изобретению проявляют повышенную селективность по отношению к АОС1. Экспрессия АОС1 и ферментативная активность в основном обнаруживаются в кишечнике, плаценте и почках. Фермент катализирует окисление первичных аминов, полученных из пищи, и защищает индивидуума от кардиометаболических эффектов гистамина, путресцина, триптамина и кадаверина. Ингибирование АОС1 может привести к нарушенной толерантности к принимаемому внутрь гистамину, что приводит к повышению уровней гистамина в плазме и ткани, которые могут вызывать нежелательные явления или нежелательные побочные эффекты, такие как снижение артериального давления и компенсации за счет увеличения частоты сердечных сокращений, тахикардия, головная боль, покраснение, крапивница, зуд, бронхоспазм и остановка сердца (Maintz L. and Novak N. 2007. *Am. J. Clin. Nutr.* 85:1185-96). Последствия ингибирования АОС1 в сочетании с приемом гистамина были продемонстрированы в экспериментах со свиньями: после применения ингибитора АОС1-аминогуанидина (100 мг/кг) и принудительного введения через зонд гистамина (2 мг/кг) животные имели повышенный уровень гистамина в крови сопровождаемый падением артериального давления, увеличением частоты сердечных сокращений, покраснением, рвотой и смертью (3 из 15 животных) (Sattler J. 1988. *Agents and Actions*, 23: 361-365) в экспериментальных условиях. Непереносимость гистамина у людей ассоциировалась с мутациями в промоторной области АОС1, что приводило к снижению экспрессии мРНК и активности АОС1 в плазме (Maintz и др. 2011. *Allergy* 66: 893-902).

#### **Цель настоящего изобретения**

Целью настоящего изобретения является обеспечение новых соединений, в частности новых пиридинильных производных, которые являются активными в отношении АОСЗ.

Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение новых соединений, в частности новых пиридинильных производных, которые оказывают ингибирующее действие на АОСЗ *in vitro* и/или *in vivo* и обладают подходящими фармакологическими и фармакокинетическими свойствами, для использования их в качестве лекарственных средств.

Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение эффективных ингибиторов АОСЗ, в частности для лечения различных заболеваний, особенно NASH (неалкогольного стеатогепатита), фиброза легких, хронической обструктивной болезни легких (COPD), диабетической ретинопатии и фиброза

почек.

Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение эффективных ингибиторов АОСЗ для лечения метаболических нарушений, таких как NASH (неалкогольный стеатогепатит), фиброз легких, ретинопатии и нефропатии.

Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение способов лечения заболевания или состояния, опосредованного ингибированием активности АОСЗ у пациента.

Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение согласно изобретению.

Также рассматривается возможность обеспечения комбинации по меньшей мере одного соединения в соответствии с изобретением с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами.

Кроме того, рассматривается возможность обеспечения способов синтеза новых соединений, в частности пиридинильных производных, а также исходных и/или промежуточных соединений, подходящих для способов синтеза новых соединений.

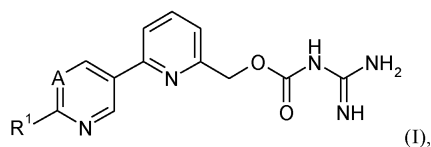
Дальнейшие цели настоящего изобретения становятся очевидными для специалистов в данной области техники путем описания выше и ниже и в примерах.

#### Объект изобретения

В пределах настоящего изобретения неожиданно было обнаружено, что новые соединения общей формулы (I), как описано ниже, проявляют ингибирующую активность по отношению к АОСЗ.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения было обнаружено, что новые соединения общей формулы (I), как описано ниже, проявляют ингибирующую активность в отношении АОСЗ.

В первом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение общей формулы



в которой

A представляет собой N или CH;

R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, гетероциклила, -O-R<sup>2</sup>, -S-R<sup>2</sup>, -NH-R<sup>2</sup> и -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>,

где каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, гетероциклила, -(C<sub>1-2</sub>-алкил)-(C<sub>3-6</sub>-циклоалкила), -(C<sub>1-2</sub>-алкил)гетероциклила, -(C<sub>1-2</sub>-алкил)гетероарила и -(C<sub>1-2</sub>-алкил)-C≡CH;

где каждый гетероциклил R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> представляет собой 4-7-членную насыщенную карбоциклическую группу, в которой 1 или 2 CH<sub>2</sub>-фрагмента независимо друг от друга заменены на атом или группу, выбранную из NH, O, S, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>- или -C(=O)-; и

где каждый гетероарил представляет собой 5-6-членное гетероароматическое кольцо, которое содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из =N-, -NH-, -O- и -S-, где в гетероароматических группах, содержащих -CH=N-единицу, эта группа необязательно заменена на -NH-C(=O)-; и

где каждая алкильная, циклоалкильная, гетероциклильная или гетероарильная группа R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> необязательно независимо замещена одним или несколькими заместителями: F, Cl, CN, OH, C<sub>1-3</sub>-алкилом, -O-(C<sub>1-3</sub>-алкилом), -C(=O)-(C<sub>1-3</sub>-алкилом) и -C(=O)-(C<sub>3-7</sub>-циклоалкилом);

где каждая из вышеуказанных алкильных групп может быть линейной или разветвленной и необязательно замещена одним или несколькими F;

или его соль.

Также описаны способы получения соединения общей формулы (I) и промежуточные соединения, которые используются в этих способах.

Еще один аспект изобретения относится к соли соединений общей формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением, в частности к их фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте данное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений общей формулы (I) или одну или несколько его фармацевтически приемлемых солей в соответствии с изобретением вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболеваний или состояний, которые опосредуются ингибированием активности АОСЗ у пациента, нуждающегося в этом, отличающемуся тем, что соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту.

Предпочтительно обеспечивается способ лечения NASH (неалкогольного стеатогепатита), фиброза легких, хронической обструктивной болезни легких (COPD), диабетической ретинопатии или фиброза почек у нуждающегося в этом пациента, отличающийся тем, что пациенту вводится соединение общей

формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно другому аспекту изобретения обеспечивается применение соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для терапевтического способа, описанного выше или ниже.

Согласно другому аспекту изобретения обеспечивается соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапевтическом способе, описанном выше или ниже.

Помимо этого, соединения согласно изобретению могут быть использованы для лечения заболевания или состояния, опосредованного ингибированием активности АОСЗ, путем введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных терапевтических средств.

То есть соединения общей формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы в сочетании с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами для лечения или профилактики заболеваний или состояний, которые опосредуются ингибированием активности АОСЗ.

В таком случае может быть использована фармацевтическая композиция, которая содержит соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько дополнительных терапевтических средств, вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

Другие аспекты изобретения становятся очевидными для специалиста в данной области техники из описания и экспериментального раздела, как описано выше и ниже.

#### Подробное описание

Если не указано иное, группы, остатки и заместители, в частности А, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, определены выше и ниже. Если остатки, заместители или группы встречаются несколько раз в соединении, как, например, R<sup>2</sup>, то они могут иметь одинаковые или разные значения. Некоторые предпочтительные значения отдельных групп и заместителей соединений согласно изобретению приведены ниже. Любое и каждое из этих определений может быть объединено друг с другом.

А.

Группу А предпочтительно выбирают из группы А-G1, как определено выше для соединения общей формулы (I).

А-G2.

В другом варианте осуществления группу А выбирают из группы А-G2, состоящей из N.

А-G3.

В другом варианте осуществления группу А выбирают из группы А-G3, состоящей из СН.

R<sup>1</sup>-G1.

Группу R предпочтительно выбирают из группы R<sup>1</sup>-G1, как определено выше для соединения общей формулы (I).

В одном варианте осуществления группу R<sup>1</sup> выбирают из группы R<sup>1</sup>-G2, состоящей из C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>3-5</sub>-циклоалкила, гетероциклила, -O-R<sup>2</sup>, -S-R<sup>2</sup>, -NH-R<sup>2</sup> и -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>;

где каждый гетероциклил представляет собой 4-6-членную насыщенную карбоциклическую группу, в которой 1 или 2 CH<sub>2</sub>-фрагмента заменены на гетероатом, выбранный из NH, O или S; и

где каждая алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно независимо замещена 1-5 F и/или 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из Cl, CN, OH, C<sub>1-2</sub>-алкила, -O-(C<sub>1-2</sub>-алкила), -C(=O)-(C<sub>1-2</sub>-алкила) и -C(=O)-(C<sub>3-4</sub>-циклоалкила).

R<sup>1</sup>-G3.

В другом варианте осуществления группу R<sup>1</sup> выбирают из группы R<sup>1</sup>-G3, состоящей из C<sub>1-3</sub>-алкила, C<sub>3-4</sub>-циклоалкила, гетероциклила, -O-R<sup>2</sup>, -S-R<sup>2</sup>, -NH-R<sup>2</sup> и -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>;

где каждый гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, пиперидинила, пиперазина, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и морфолинила; и

где каждая алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно независимо замещена 1-3 F и/или одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из CN, OH, CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-CH<sub>3</sub> и -C(=O)-циклопропила.

В другом варианте осуществления группу R<sup>1</sup> выбирают из группы R<sup>1</sup>-G4, состоящей из C<sub>1-2</sub>-алкила, C<sub>3-4</sub>-циклоалкила, гетероциклила, -O-R<sup>2</sup>, -NH-R<sup>2</sup> и -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>;

где каждый гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, пиперидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и морфолинила; и

где каждая алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно независимо замещена 1-3 F или одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из CN, OH, CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-CH<sub>3</sub> и -C(=O)-циклопропила.

R<sup>1</sup>-G5.

В другом варианте осуществления группу R<sup>1</sup> выбирают из группы R<sup>1</sup>-G5, состоящей из циклопро-

пила, гетероциклила и  $-O-R^2$ ;

где каждый гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, пиперидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и морфолинила; и

где каждая гетероциклильная группа необязательно независимо замещена одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из F, CN, OH,  $CH_3$ ,  $-O-CH_3$ .

В другом варианте осуществления группу  $R^1$  выбирают из группы  $R^1-G6$ , состоящей из

- $CH_3$ ;
- $-O-C_{1-4}$ -алкила, необязательно замещенного 1-3 F или одним  $-OCH_3$ ;
- $-O-C_{2-4}$ -алкила, терминально замещенного  $-C\equiv CH$ ;
- $-S-CH_3$ ;
- циклопропила;
- $-NH-(C_{1-3}$ -алкила) и  $-N(CH_3)(C_{1-3}$ -алкила), где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 F или одним  $-OCH_3$ ;
- азетидинила, тетрагидропиранила и морфолинила, каждый из которых необязательно замещен  $-OCH_3$ ;
- тетрагидрофуранилокси;
- $-O-CH_2-R^3$ ,

где  $R^3$  представляет собой  $C_{3-4}$ -циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F и CN;

тетрагидропиранила;

пиперидинила, необязательно замещенного  $-C(=O)-CH_3$  или  $-C(=O)$ -циклопропиллом;

изоксазолила, тиазолила или тиадиазолила;

j)  $-O-CH(CH_3)$ -оксазолила;

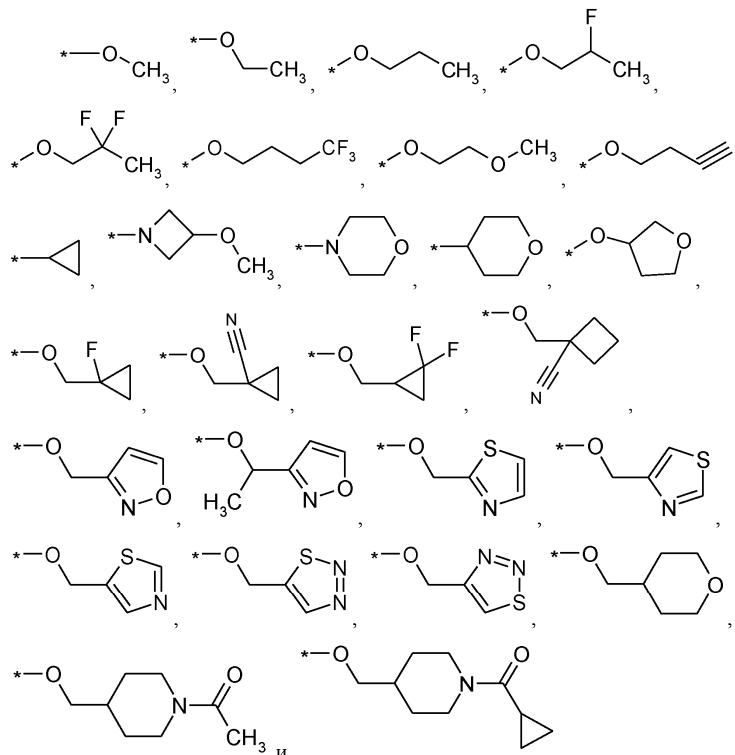
k)  $-N(R^N)-R^4$ ,

где  $R^N$  представляет собой H или  $CH_3$  и

$R^4$  представляет собой тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или  $-(CH_2)$ -изоксазолил.

$R^1-G7$ .

В другом варианте осуществления группу  $R^1$  выбирают из группы  $R^1-G7$ , состоящей из



$R^2-G1$ .

Группу  $R^2$  предпочтительно выбирают из группы  $R^2-G1$ , как определено выше для соединения общей формулы (I).

$R^2-G2$ .

В одном варианте осуществления группу  $R^2$  выбирают из группы  $R^2-G2$ , состоящей из  $C_{1-4}$ -алкила,  $C_{3-5}$ -циклоалкила, гетероциклила,  $-(C_{1-2}$ -алкил)-( $C_{3-5}$ -циклоалкила),  $-(C_{1-2}$ -алкил)гетероциклила,  $-(C_{1-2}$ -алкил)гетероарила и  $-(C_{1-2}$ -алкил)- $C\equiv CH$ ;

где каждый гетероциклил представляет собой 4-6-членную насыщенную карбоциклическую группу, в которой 1 или 2  $CH_2$ -фрагмента заменены на гетероатом, выбранный из NH, O или S; и

где каждый гетероарил представляет собой 5- 6-членное гетероароматическое кольцо, которое содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из =N-, -NH-, -O- и -S-; и

где каждая алкильная, циклоалкильная, гетероциклическая или гетероарильная группа необязательно независимо замещена одним или несколькими заместителями F, Cl, CN, OH, C<sub>1-2</sub>-алкилом, -O-(C<sub>1-2</sub>-алкилом), -C(=O)-(C<sub>1-2</sub>-алкилом) и -C(=O)-(C<sub>3-7</sub>-циклоалкилом).

#### R<sup>2</sup>-G3.

В другом варианте осуществления группу R<sup>2</sup> выбирают из группы R<sup>2</sup>-G3, состоящей из C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>3-4</sub>-циклоалкила, гетероциклила, -(C<sub>1-2</sub>-алкила)-(C<sub>3-4</sub>-циклоалкила), -(C<sub>1-2</sub>-алкил)гетероциклила, -(C<sub>1-2</sub>-алкил)гетероарила и -(C<sub>1-2</sub>-алкил)-C≡CH;

где каждый гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидрофуранила и пиперидинила; и

где каждый гетероарил выбран из группы, состоящей из изоксазолила, тиазолила и тиadiaзолила; и

где каждая алкильная, циклоалкильная, гетероциклическая или гетероарильная группа необязательно независимо замещена одним или несколькими заместителями: F, CN, OH, CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -C(=O)-CH<sub>3</sub> и -C(=O)-циклопропил.

#### R<sup>2</sup>-G4.

В другом варианте осуществления группу R<sup>2</sup> выбирают из группы R<sup>2</sup>-G4, состоящей из C<sub>1-4</sub>-алкила, -CH<sub>2</sub>-(C<sub>3-4</sub>-циклоалкила), -CH<sub>2</sub>-гетероциклила, -CH<sub>2</sub>-гетероарила и -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C≡CH;

где каждый гетероциклил выбран из группы, состоящей из тетрагидрофуранила и пиперидинила; и

где каждый гетероарил выбран из группы, состоящей из изоксазолила, тиазолила и тиadiaзолила; и

где каждая алкильная, циклоалкильная, гетероциклическая или гетероарильная группа необязательно независимо замещена одним или несколькими заместителями F, CN, CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -C(=O)-CH<sub>3</sub> и -C(=O)-циклопропил.

#### R<sup>2</sup>-G5.

В другом варианте осуществления группу R<sup>2</sup> выбирают из группы R<sup>2</sup>-G5, состоящей из C<sub>1-4</sub>-алкила, -CH<sub>2</sub>-(C<sub>3-4</sub>-циклоалкила), -CH<sub>2</sub>-гетероарила и -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C≡CH;

где каждый гетероарил выбран из группы, состоящей из изоксазолила, тиазолила и тиadiaзолила; и

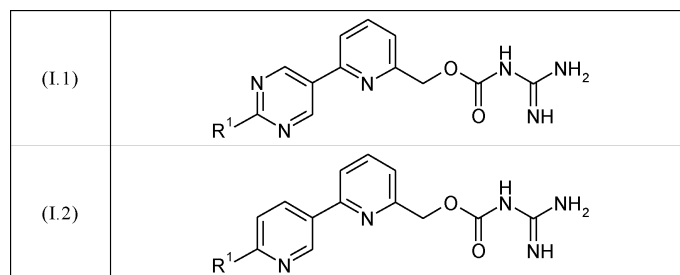
где каждая алкильная, циклоалкильная или гетероарильная группа необязательно независимо замещена одним или несколькими заместителями: F, CN и -OCH<sub>3</sub>.

Примеры предпочтительных субгенерических вариантов осуществления в соответствии с настоящим изобретением изложены в следующей таблице, где каждая группа заместителей каждого варианта осуществления определена в соответствии с определениями, изложенными выше.

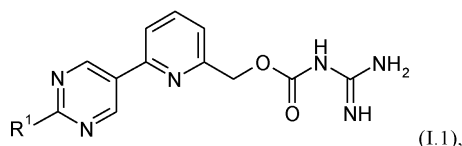
№	A	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
1	A-G1	R <sup>1</sup> -G1	R <sup>2</sup> -G1
2	A-G2	R <sup>1</sup> -G1	R <sup>2</sup> -G1
3	A-G1	R <sup>1</sup> -G1	R <sup>2</sup> -G2
4	A-G2	R <sup>1</sup> -G1	R <sup>2</sup> -G2
5	A-G1	R <sup>1</sup> -G1	R <sup>2</sup> -G3
6	A-G2	R <sup>1</sup> -G1	R <sup>2</sup> -G3
7	A-G1	R <sup>1</sup> -G1	R <sup>2</sup> -G4
8	A-G2	R <sup>1</sup> -G1	R <sup>2</sup> -G4
9	A-G1	R <sup>1</sup> -G1	R <sup>2</sup> -G5
10	A-G2	R <sup>1</sup> -G1	R <sup>2</sup> -G5
11	A-G1	R <sup>1</sup> -G2	R <sup>2</sup> -G1
12	A-G2	R <sup>1</sup> -G2	R <sup>2</sup> -G1
13	A-G1	R <sup>1</sup> -G2	R <sup>2</sup> -G2
14	A-G2	R <sup>1</sup> -G2	R <sup>2</sup> -G2
15	A-G1	R <sup>1</sup> -G2	R <sup>2</sup> -G3
16	A-G2	R <sup>1</sup> -G2	R <sup>2</sup> -G3
17	A-G1	R <sup>1</sup> -G2	R <sup>2</sup> -G4
18	A-G2	R <sup>1</sup> -G2	R <sup>2</sup> -G4
19	A-G1	R <sup>1</sup> -G2	R <sup>2</sup> -G5
20	A-G2	R <sup>1</sup> -G2	R <sup>2</sup> -G5
21	A-G1	R <sup>1</sup> -G3	R <sup>2</sup> -G1
22	A-G2	R <sup>1</sup> -G3	R <sup>2</sup> -G1
23	A-G1	R <sup>1</sup> -G3	R <sup>2</sup> -G2
24	A-G2	R <sup>1</sup> -G3	R <sup>2</sup> -G2
25	A-G1	R <sup>1</sup> -G3	R <sup>2</sup> -G3
26	A-G2	R <sup>1</sup> -G3	R <sup>2</sup> -G3
27	A-G1	R <sup>1</sup> -G3	R <sup>2</sup> -G4
28	A-G2	R <sup>1</sup> -G3	R <sup>2</sup> -G4
29	A-G1	R <sup>1</sup> -G3	R <sup>2</sup> -G5
30	A-G2	R <sup>1</sup> -G3	R <sup>2</sup> -G5
31	A-G1	R <sup>1</sup> -G4	R <sup>2</sup> -G1
32	A-G2	R <sup>1</sup> -G4	R <sup>2</sup> -G1
33	A-G1	R <sup>1</sup> -G4	R <sup>2</sup> -G2
34	A-G2	R <sup>1</sup> -G4	R <sup>2</sup> -G2
35	A-G1	R <sup>1</sup> -G4	R <sup>2</sup> -G3
36	A-G2	R <sup>1</sup> -G4	R <sup>2</sup> -G3
37	A-G1	R <sup>1</sup> -G4	R <sup>2</sup> -G4
38	A-G2	R <sup>1</sup> -G4	R <sup>2</sup> -G4
39	A-G1	R <sup>1</sup> -G4	R <sup>2</sup> -G5
40	A-G2	R <sup>1</sup> -G4	R <sup>2</sup> -G5
41	A-G1	R <sup>1</sup> -G5	R <sup>2</sup> -G1
42	A-G2	R <sup>1</sup> -G5	R <sup>2</sup> -G1
43	A-G1	R <sup>1</sup> -G5	R <sup>2</sup> -G2
44	A-G2	R <sup>1</sup> -G5	R <sup>2</sup> -G2
45	A-G1	R <sup>1</sup> -G5	R <sup>2</sup> -G3
46	A-G2	R <sup>1</sup> -G5	R <sup>2</sup> -G3
47	A-G1	R <sup>1</sup> -G5	R <sup>2</sup> -G4
48	A-G2	R <sup>1</sup> -G5	R <sup>2</sup> -G4
49	A-G1	R <sup>1</sup> -G5	R <sup>2</sup> -G5
50	A-G2	R <sup>1</sup> -G5	R <sup>2</sup> -G5
51	A-G1	R <sup>1</sup> -G6	-
52	A-G2	R <sup>1</sup> -G6	-
53	A-G1	R <sup>1</sup> -G7	-
54	A-G2	R <sup>1</sup> -G7	-
55	A-G3	R <sup>1</sup> -G1	R <sup>2</sup> -G1
56	A-G3	R <sup>1</sup> -G2	R <sup>2</sup> -G2
57	A-G3	R <sup>1</sup> -G3	R <sup>2</sup> -G2
58	A-G3	R <sup>1</sup> -G3	R <sup>2</sup> -G3
59	A-G3	R <sup>1</sup> -G4	R <sup>2</sup> -G3
60	A-G3	R <sup>1</sup> -G4	R <sup>2</sup> -G4
61	A-G3	R <sup>1</sup> -G4	R <sup>2</sup> -G5
62	A-G3	R <sup>1</sup> -G5	R <sup>2</sup> -G4
63	A-G3	R <sup>1</sup> -G5	R <sup>2</sup> -G5
64	A-G3	R <sup>1</sup> -G6	-
65	A-G3	R <sup>1</sup> -G7	-

Следующие предпочтительные варианты осуществления соединений формулы (I) описаны с помощью общих формул (I.1) (I.2), в которых охватываются любые их соли, в частности их фармацевтически приемлемые соли.





где в приведенных выше формулах (I.1)-(I.2), группа  $R^1$  является такой, как определено выше.  
Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям формулы



где  $R^1$  выбран из группы, состоящей из циклопропила, гетероцикла и  $-O-R^2$ ;  
где  $R^2$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-6}$ -алкила,  $-(C_{1-2}$ -алкил)- $(C_{3-6}$ -циклоалкила),  $-(C_{1-2}$ -алкил)-гетероарила и  $-(C_{1-2}$ -алкил)- $C\equiv CH$ ;

где каждый гетероцикл выбран из группы, состоящей из азетидинила, пиперидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и морфолинила; и

каждая гетероциклическая группа необязательно независимо замещена одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из F, CN, OH,  $CH_3$ ,  $-O-CH_3$ ; и

каждый гетероарил выбран из группы, состоящей из изоксазолила, тиазолила и триадиазолила; и

каждая алкильная, циклоалкильная, гетероциклическая или гетероарильная группа необязательно независимо замещена одним или несколькими заместителями: F, CN,  $CH_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-C(=O)-CH_3$  и  $-C(=O)$ -циклопропилом;

или к их солям, предпочтительно их фармацевтически приемлемым солям.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I.1), где

$R^1$  выбран из группы, состоящей из циклопропила, гетероцикла и  $-O-R^2$ ;

где  $R^2$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ -алкила,  $-CH_2$ - $(C_{3-4}$ -циклоалкила),  $-CH_2$ -гетероарила и  $-CH_2-CH_2-C\equiv CH$ ;

каждый гетероарил выбран из группы, состоящей из изоксазолила, тиазолила и триадиазолила; и

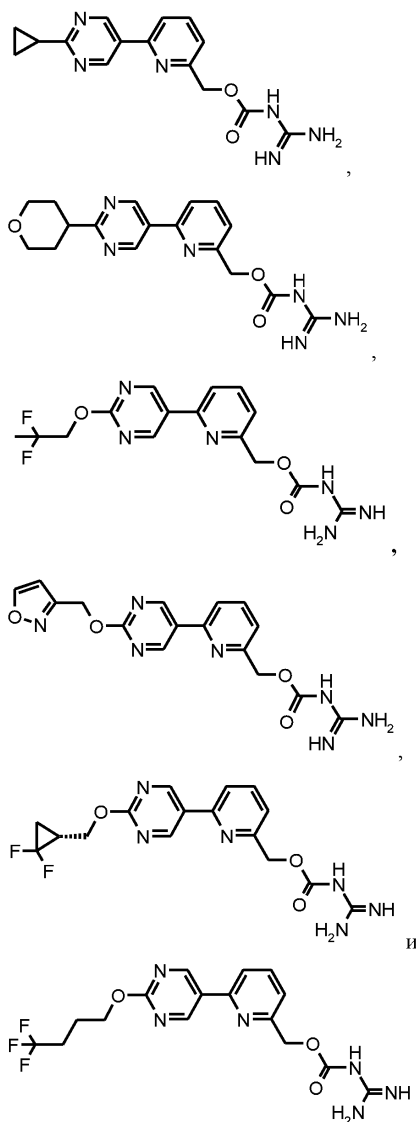
каждая алкильная, циклоалкильная или гетероарильная группа необязательно независимо замещена одним или несколькими F, CN и  $-OCH_3$ .

каждый гетероцикл выбран из группы, состоящей из азетидинила, пиперидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и морфолинила; и

каждая гетероциклическая группа необязательно независимо замещена одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из F, CN, OH,  $CH_3$ ,  $-O-CH_3$ ;

или к их солям, предпочтительно их фармацевтически приемлемым солям.

Предпочтительные соединения по изобретению включают



и их соли, предпочтительно их фармацевтически приемлемые соли.

Особенно предпочтительные соединения, включая их таутомеры и стереоизомеры, их соли или любые их сольваты или гидраты описаны далее в экспериментальном разделе.

Соединения согласно изобретению можно получить с помощью использования способов синтеза, которые известны специалисту в данной области и описаны в литературе по органическому синтезу. Предпочтительно соединения получают аналогично способам получения, которые более подробно описаны ниже, в частности, как описано в экспериментальном разделе.

Термины и определения.

Терминам, не определенным конкретно в настоящей заявке, следует дать значения, которые дал бы специалист в данной области в свете раскрытия и контекста. Однако, как используется в описании, если не указано иное, следующие термины имеют указанное значение, и соблюдаются следующие условные обозначения.

Термины "соединение(соединения)" в соответствии с настоящим изобретением", "соединение(соединения) формулы (I)", "соединение(соединения) по изобретению" и т.п. обозначают соединения формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением, включая их таутомеры, стереоизомеры и их смеси и их соли, в частности их фармацевтически приемлемые соли, и сольваты и гидраты таких соединений, включая сольваты и гидраты таких таутомеров, стереоизомеров и их солей.

Термины "лечение" и "терапия" охватывают как превентивное, т.е. профилактическое, так и терапевтическое, т.е. лечебное и/или паллиативное лечение. Таким образом, термины "лечение" и "терапия" включают терапевтическое лечение пациентов, у которых уже развилось указанное состояние, в частности в явном виде. Терапевтическое лечение может представлять собой симптоматическое лечение для облегчения симптомов специфического состояния или этиотропную терапию для обращения или частичного обращения симптомов состояния или остановки или замедления прогрессирования заболевания. Таким образом, композиции и способы настоящего изобретения можно использовать, например, в качестве терапевтического лечения в течение определенного периода времени, а также в качестве длительной

терапии. Кроме того, термины "лечение" и "терапия" включают профилактическое лечение, т.е. лечение пациентов с риском развития вышеупомянутого состояния, таким образом снижая указанный риск.

Когда это изобретение относится к пациентам, нуждающимся в лечении, оно относится прежде всего к лечению млекопитающих, в частности людей.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения по настоящему изобретению, которое (i) лечит или предотвращает конкретное заболевание или состояние, (ii) ослабляет, улучшает или устраняет один или несколько симптомов конкретного заболевания или состояния, или (iii) предотвращает или задерживает начало одного или нескольких симптомов конкретного заболевания или состояния, описанных в настоящей заявке.

Термины "модулированный", или "модулирующий", или "модулирует(модулируют)", как используется в настоящей заявке, если не указано иное, относятся к ингибированию АОСЗ одним или несколькими соединениями по настоящему изобретению.

Термины "опосредованный", или "опосредующий", или "опосредуют", как используется в настоящей заявке, если не указано иное, относятся к (i) лечению, включая профилактику конкретного заболевания или состояния, (ii) ослабление, улучшение или устранение одного или больше симптомов конкретного заболевания или состояния или (iii) предотвращения или задержки начала одного или нескольких симптомов конкретного заболевания или состояния, описанных в настоящей заявке.

Термин "замещенный", как используется в настоящей заявке, означает, что любой один или несколько атомов водорода на обозначенном атоме, радикале или фрагменте заменен на выбранный из указанной группы, при условии, что нормальная валентность атома не превышена и что замена приведет к соединению с приемлемой стабильностью.

В группах, радикалах или фрагментах, определенных ниже, количество атомов углерода часто указывается перед группой, например, C<sub>1-6</sub>-алкил означает алкильную группу или радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода.

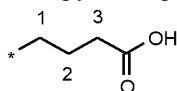
В общем случае для групп, содержащих две или более подгрупп, последняя названная подгруппа является местом присоединения радикалов, например, заместитель "арил-C<sub>1,3</sub>-алкил-" означает арильную группу, которая присоединена к C<sub>1,3</sub>-алкильной группе, последняя из которых присоединена к ядру или к группе, к которой присоединен заместитель.

В случае, если соединение по настоящему изобретению представлено в виде химического названия и в виде формулы, в случае любого несоответствия формула имеет преимущественную силу.

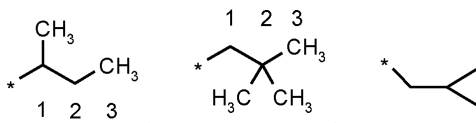
Звездочка может быть использована в подформулах для обозначения места присоединения к ядру молекулы, как определено.

Нумерация атомов заместителя начинается с атома, который является ближайшим к ядру или к группе, к которой присоединен заместитель.

Например, термин "3-карбоксыпропильная- группа" представляет собой следующий заместитель:



где карбоксигруппа присоединена к третьему атому углерода пропильной группы. Термины "1-метилпропильная-", "2,2-диметилпропильная-" или "циклопропилметильная-" группа представляют собой следующие группы:



Звездочка может быть использована в подформулах для обозначения места присоединения к ядру молекулы, как определено.

В определении группы термин "где каждая X, Y и Z группа необязательно замещена" и т.п. означает, что каждая группа X, каждая группа Y и каждая группа Z либо каждая в качестве отдельной группы, либо каждая в качестве части составной группы может быть заменена, как определено. Например, определение "R<sup>ex</sup>" обозначает H, C<sub>1-3</sub>-алкил, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил-C<sub>1-3</sub>-алкил или C<sub>1-3</sub>-алкил-O-, где каждая алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими L<sup>ex</sup>" или т.п. означает, что в каждой из вышеперечисленных групп, которые содержат термин алкил, т.е. в каждой из групп, таких как C<sub>1-3</sub>-алкил, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил-C<sub>1-3</sub>-алкил и C<sub>1-3</sub>-алкил-O-, алкильный фрагмент может быть замещен L<sup>ex</sup>, как определено.

В дальнейшем термин бициклический включает понятие спироциклический.

Если специально не указано, в описании и прилагаемой формуле изобретения данная химическая формула или название охватывает таутомеры и все стерео, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, E/Z-изомеры и т.д.) и их рацематы, а также смеси в различных пропорциях отдельных энантиомеров, смеси диастереомеров или смеси любой из вышеприведенных форм, где существуют такие изомеры и энантиомеры, а также соли, включая их фармацевтически прием-

лемые соли и сольваты, такие как, например, гидраты, включая сольваты свободных соединений или сольваты солей соединения.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в настоящей заявке для обозначения тех соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для использования при контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений и соразмерны с разумным соотношением пользы/риска.

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

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 можно получить путем введения в реакцию свободных кислотных или основных форм этих соединений с достаточным количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, или их смеси.

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

Термин галоген обычно обозначает фтор, хлор, бром и йод.

Термин "C<sub>1-n</sub>-алкил", где n представляет собой целое число от 1 до n, либо отдельно, либо в комбинации с другим радикалом обозначает ациклический, насыщенный, разветвленный или линейный углеводородный радикал с 1-n атомами C. Например, термин C<sub>1,5</sub>-алкил охватывает радикалы H<sub>3</sub>C-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)- и H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-

Термин "C<sub>3-n</sub>-циклоалкил", где n представляет собой целое число от 4 до n, либо отдельно, либо в комбинации с другим радикалом обозначает циклический, насыщенный неразветвленный углеводородный радикал с 3-n атомами C. Циклическая группа может быть моно-, би-, три- или спироциклической, наиболее предпочтительно моноциклической. Примеры таких циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклододецил, бицикло[3.2.1.]октил, спиро[4.5]децил, норпинил, норбонил, норкарил, адамантил и т.д.

Многие из приведенных выше терминов могут неоднократно использоваться в определении формулы или группы и в каждом случае имеют одно из значений, указанных выше, независимо друг от друга.

Все остатки и заместители, как определено выше и ниже, могут быть замещены одним или несколькими атомами F.

### Фармакологическая активность

Активность соединений по изобретению может быть продемонстрирована с использованием следующего анализа АОСЗ.

Биохимический анализ АОСЗ.

Анализ MAO-Glo™ (коммерчески доступен от PROMEGA, #V1402) обеспечивает чувствительный метод измерения активности моноаминоксидазы (MAO) (Valley, M.P. и др., 2006, Anal. Biochem. 359: 238-246) из различных тканей, биологических жидкостей или рекомбинантных экспрессированных или очищенных ферментов. В качестве субстрата использовали производное люциферина жука ((4S)-4,5-дигидро-2-(6-гидроксibenзотиазолил)-4-тиазол-карбоновая кислота), которое окисляется в первичном аминокфрагменте. После спонтанной элиминации и катализируемой эстеразой реакции, метаболизм люциферина люциферазой регистрировали как сигнал активности АОСЗ.

Для определения активности АОСЗ или эффективности ингибирования соединениями, ингибиторы - соединения растворяли в ДМСО и доводили до соответствующей концентрации анализа реакционным буфером (50 mM HEPES, 5 mM KCl, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 1,4 mM MgCl<sub>2</sub>, 120 mM NaCl, 0,001% (об./об.) Твин 20, 100 мкМ ТСЕР, pH 7.4). Аликвоту 3 мкл разбавления соединения добавляли в 384-луночный планшет (Optiplate, PS, плоское дно, белый, PERKIN ELMER, #6007290) с конечной концентрацией ДМСО 6.6%. Рекомбинантные клетки CHO, сверхэкспрессирующие фермент АОСЗ человека (1500 клеток/лунку), мыши (1000 клеток/лунку) или крысы (500 клеток/лунку), разбавляли в реакционном буфере и добавляли в объеме 15 мкл в лунки. После инкубации в течение 20 мин при 37°C, добавляли 2 мкл субстрата MAO (растворенного в ДМСО при 16 mM, доводили до концентрации анализа в реакционном буфере до конечной концентрации анализа 20 мкМ) и дополнительно инкубировали в течение 60 мин при 37°C. Метаболизм субстрата определяется добавлением 20 мкл детектирующей смеси, которая была образована добавлением буфера для восстановления с эстеразой (PROMEGA, #V1402) к реагенту для выявления люциферина (PROMEGA, #V1402). После инкубационного периода в 20 мин люминесцентный сигнал измеряли с помощью многоканального ридера Envision 2104 Multilabel Reader (PERKIN ELMER).

Альтернативные анализы для определения ферментативной активности АОСЗ могут представлять собой экстракцию  $^{14}\text{C}$ -меченого продукта реакции бензиламина или реакцию Amplex Red Monoamine Oxidase (Molecular Probes, Netherlands), как описано в Gella и др. (Gella, A. и др., 2013, J. Neural Transm. 120: 1015-1018).

Соединения общей формулы (I) согласно изобретению, например, имеют значения  $\text{IC}_{50}$  ниже 5000 нМ, особенно ниже 1000 нМ, предпочтительно ниже 300 нМ, наиболее предпочтительно ниже 100 нМ.

Биохимический анализ АОС1.

Анализ Amplex® Red (доступный от Thermo Fisher Scientific) обеспечивает чувствительный метод обнаружения  $\text{H}_2\text{O}_2$ , образующегося во время ферментативных реакций, таких как окисление амина, катализируемое АОС1. Реагент для анализа представляет собой бесцветный субстрат (N-ацетил-3,7-дигидроксибензоксазин), который реагирует в стехиометрии 1:1 с пероксидом водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) для получения флуоресцентного красителя резорурфина (7-гидроксибензоксазин-3-он, возбуждение/эмиссия максимум = 570/585 нм).

Для определения активности АОС1 или ингибирующей эффективности соединения АОС1 ингибиторы соединения растворяют в ДМСО и доводят до соответствующей концентрации анализа с помощью реакционного буфера (100 мМ фосфата натрия, 0.05% Pluronic F-127 (#P3000MP Sigma-Aldrich), pH 7.4). Аликвоту 3 мкл разбавления соединения добавляли к 384-луночному планшету (Optiplate, PS, плоское дно F, черный, PERKIN ELMER, #6007270) в концентрации ДМСО 6.6%.

Аликвоту фермента АОС1 (#8297-АО-010, R&D Systems) оттаивали на льду, разбавляли в реакционном буфере и добавляли в объеме 7 мкл в лунки с получением конечной концентрации в анализе 1 нг/лунку. После инкубации ингибитора и фермента в течение 30 мин при 37°C, начинается ферментативная реакция с добавлением 10 мкл реакционной смеси Amplex® Red (конечная концентрация анализа: 100 мМ фосфата натрия, 120 мкМ Amplex® Red reagent (#A22177 Molecular Probes), 1.5 ед./мл пероксидазы хрена (#P8375 Sigma-Aldrich), 200 мкМ путресцина (#P7505 Sigma-Aldrich), 0.05% Pluronic F-127 (#P3000MP Sigma-Aldrich), pH 7.4, 37°C).

После инкубации в течение 30 мин при 37°C метаболизм субстрата определяли непосредственно (или после добавления избытка ингибитора аминоксидазы) с помощью флуоресцентного ридера (Ex 540 нм/Em 590 нм), такого как Envision 2104 Multilabel Reader (PERKIN ELMER).

В следующей таблице представлена активность, выраженная как  $\text{IC}_{50}$  (нМ) соединений в соответствии с изобретением, где значения  $\text{IC}_{50}$  определены в анализах АОСЗ и АОС1, как описано выше. Термин "пример" относится к номерам примеров в соответствии со следующим экспериментальным разделом.

Таблица 1

Биологические данные соединений по настоящему изобретению, полученные в анализах АОСЗ и АОС1

Пример	АОСЗ $\text{IC}_{50}$	АОС1 $\text{IC}_{50}$	Пример	АОСЗ $\text{IC}_{50}$	АОС1 $\text{IC}_{50}$
01	27 нМ	7604 нМ	20	5 нМ	7207 нМ
02	10 нМ	8074 нМ	21	4 нМ	3192 нМ
03	8 нМ	8034 нМ	22	3 нМ	2374 нМ
04	5 нМ	1723 нМ	23	2 нМ	3817 нМ
05	15 нМ	2392 нМ	24	4 нМ	1585 нМ
06	15 нМ	10163 нМ	25	3 нМ	483 нМ
07	5 нМ	2011 нМ	26	3 нМ	2520 нМ
08	4 нМ	2689 нМ	27	4 нМ	3770 нМ
09	7 нМ	1415 нМ	28	15 нМ	3288 нМ
10	11 нМ	3478 нМ	29	2 нМ	659 нМ
11	5 нМ	2394 нМ	30	3 нМ	978 нМ
12	5 нМ	7530 нМ	31	3 нМ	612 нМ
13	2 нМ	1479 нМ	32	2 нМ	710 нМ
14	3 нМ	1336 нМ	33	3 нМ	899 нМ
15	8 нМ	5194 нМ	34	2 нМ	503 нМ
16	9 нМ	718 нМ	35	3 нМ	1022 нМ
17	5 нМ	3616 нМ	36	5 нМ	1153 нМ
18	3 нМ	1401 нМ	37	3 нМ	227 нМ
19	9 нМ	n.o.	38	3 нМ	322 нМ

Экспрессия АОС1 и ферментативная активность в основном обнаруживаются в кишечнике, плаценте и почках. Фермент катализирует окисление первичных аминов, полученных из пищи, и защищает индивидуума от кардиометаболических эффектов гистамина, путресцина, триптамина и кадаверина. Ингибирование АОС1 может привести к ухудшению толерантности к принятому гистамину, что приводит к повышению уровней гистамина в плазме и тканях, которые могут вызывать нежелательные явления или нежелательные побочные эффекты, такие как снижение артериального давления и компенсация за счет увеличения частоты сердечных сокращений, тахикардия, головная боль, покраснение, крапивница, зуд, бронхоспазм и остановка сердца (Maintz L. and Novak N. 2007. Am. J. Clin. Nutr. 85:1185-96). Последствия ингибирования АОС1 в сочетании с приемом гистамина были продемонстрированы в экспериментах со свиньями: После инъекции ингибитора АОС1 аминоксанидина (100 мг/кг) и принудительного введе-

ния через зонд гистамина (2 мг/кг) животные имели повышенный уровень гистамина в крови, сопровождаемый падением артериального давления, увеличением частоты сердечных сокращений, покраснением, рвотой и смертью (3 из 15 животных) (Sattler J. 1988. Agents and Actions, 23: 361-365) в экспериментальных условиях. Непереносимость гистамина у людей ассоциировалась с мутациями в промоторной области AOC1, что приводило к снижению экспрессии мРНК и активности AOC1 в плазме (Maintz и др. 2011. Allergy 66: 893-902).

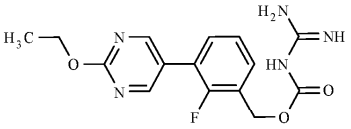
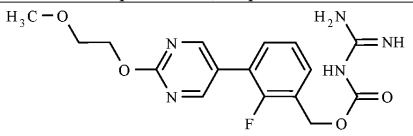
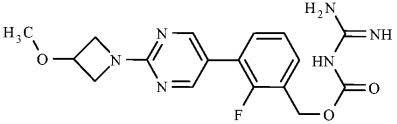
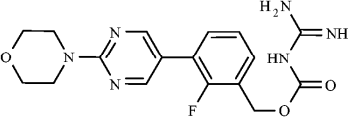
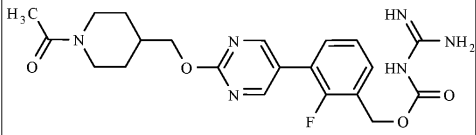
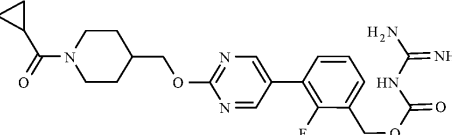
Поэтому целью изобретения было обеспечение соединений с низкой активностью на AOC1, для того, чтобы избежать таких нежелательных побочных эффектов.

Таким образом измеряли активность AOC1, и неожиданно было обнаружено, что пиридиновые соединения по настоящему изобретению проявляют высокую селективность по отношению к AOC1.

В настоящее время выяснилось, что, неожиданно, соединения по настоящему изобретению более селективны по отношению к AOC1, чем соответствующие соединения предшествующего уровня техники, как описано в EP 2695881, т.е. замена фторзамещенного фенильного фрагмента (расположенного рядом с гуанидиновой функцией) на пиридиновый фрагмент приводит к соединениям с повышенной селективностью по отношению к AOC1, не влияя на активность по отношению к AOC3. Селективность по отношению к AOC1 тестировали в соответствии с анализом AOC1, как описано выше.

Таблица 2

Биологические данные некоторых соединений EP 2695881 (в соответствии с WO 2012/124696), полученные в анализах AOC3 и AOC1, как описано выше, и сравнение с соответствующими соединениями по изобретению

Структура	IC <sub>50</sub> AOC3	IC <sub>50</sub> AOC1	Сравнительное соединение по настоящему изобретению
 Прим. 136, стр. 235	6 нМ	60 нМ	Прим. 5: IC <sub>50</sub> AOC3: 15 нМ IC <sub>50</sub> AOC1: 2392 нМ
 Прим. 197, стр. 243	6 нМ	97 нМ	Прим. 10: IC <sub>50</sub> AOC3: 11 нМ IC <sub>50</sub> AOC1: 3478 нМ
 Прим. 63, стр. 227	1 нМ	100 нМ	Прим. 13: IC <sub>50</sub> AOC3: 2 нМ IC <sub>50</sub> AOC1: 1479 нМ
 Прим. 81, стр. 229	1 нМ	174 нМ	Прим. 14: IC <sub>50</sub> AOC3: 3 нМ IC <sub>50</sub> AOC1: 1336 нМ
 Прим. 11, стр. 221	1 нМ	6 нМ	Прим. 37: IC <sub>50</sub> AOC3: 3 нМ IC <sub>50</sub> AOC1: 227 нМ
 Прим. 74, стр. 229	1 нМ	8 нМ	Прим. 38: IC <sub>50</sub> AOC3: 3 нМ IC <sub>50</sub> AOC1: 322 нМ

Соединения общей формулы (I) в соответствии с изобретением и их соответствующие соли с учетом их способности ингибировать AOC3 пригодны для лечения, включая профилактическое лечение, всех этих заболеваний или состояний, которые могут быть вызваны или которые опосредуются ингибированием активности AOC3.

Соответственно, настоящее изобретение относится к соединению общей формулы (I) в качестве лекарственного средства.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения общей формулы (I) для лечения и/или профилактики заболеваний или состояний, которые опосредуются ингибированием активности АОСЗ у пациента, предпочтительно у человека.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения, включая предотвращение заболевания или состояния, опосредованного ингибированием активности АОСЗ у млекопитающего, который включает стадию введения пациенту, предпочтительно человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтической композиции.

Заболевания и состояния, опосредуемые ингибиторами АОСЗ, предпочтительно охватывают NASH (неалкогольный стеатогепатит), фиброз легких, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), диабетическую ретинопатию или фиброз почек.

Соединения по настоящему изобретению особенно пригодны для лечения воспалительных заболеваний, таких как сосудистые воспалительные заболевания, артрит, острое и хроническое воспаление суставов; экзема, такая как атопическая экзема, язвенный и ревматоидный псориаз; боль, особенно скелетно-мышечная или ноцицептивная боль; воспалительное заболевание кишечника, особенно неинфекционное воспалительное заболевание кишечника; рассеянный склероз; склеродермия, заболевания легких, такие как респираторный дистресс-синдром, астма, фиброз легких, идиопатический фиброз легких (IPF), хроническая обструктивная болезнь легких (COPD) и идиопатическое воспалительное заболевание; нефропатия, диабетическая протеинурия, фиброз почек; диабетическая ретинопатия или диабетический отек, такой как макулярный диабетический отек; рак, особенно меланома и лимфома; гепатоцеллюлярная карцинома, неустановленный колит, колит при ревматизме и болезни Крона; заболевания желчевыводящих путей, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), алкогольная болезнь печени, фиброз печени, цирроз печени; язвенное реперфузионное повреждение, церебральная ишемия и отторжение трансплантата.

Соединения по настоящему изобретению также пригодны для лечения воспалительных заболеваний, таких как сосудистые воспалительные заболевания, артрит и воспалительное заболевание кишечника, особенно неинфекционное воспалительное заболевание кишечника; фиброз легких и идиопатический фиброз легких; диабетическая ретинопатия или диабетический отек, такой как макулярный диабетический отек; неустановленный колит, колит при ревматизме и болезни Крона; заболевания желчевыводящих путей, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), алкогольная болезнь печени, фиброз печени и цирроз печени.

Диапазон доз соединений общей формулы (I), применяемых в день, обычно составляет от 0.001 до 10 мг на 1 кг массы тела пациента, предпочтительно от 0.01 до 8 мг на 1 кг массы тела пациента. Каждая единица дозирования может удобно содержать от 0.1 до 1000 мг активного вещества, предпочтительно она содержит от 0.5 до 500 мг активного вещества.

Фактическое терапевтически эффективное количество или терапевтическая доза будут, само собой, зависеть от факторов, известных специалистам в данной области, таких как возраст и вес пациента, способ введения и степень тяжести заболевания. В любом случае комбинация будет вводиться в дозах и способом, который позволяет получить терапевтически эффективное количество на основе индивидуального состояния пациента.

#### **Фармацевтические композиции**

Пригодные препараты для введения соединений формулы (I) очевидны специалистам в данной области и включают, например, таблетки, пилюли, капсулы, суппозитории, леденцы для рассасывания, пастилки, растворы, сиропы, эликсиры, саше, инъекционные средства, ингаляционные средства, порошки и т.д. Содержание фармацевтически активного соединения(соединений) предпочтительно находится в диапазоне от 0.1 до 90 мас.%, например от 1 до 70 мас.% композиции в целом.

Пригодные таблетки можно получить, например, путем смешивания одного или нескольких соединений формулы (I) с известными вспомогательными веществами, например инертными разбавителями, носителями, разрыхлителями, адьювантами, поверхностно-активными веществами, связующими и/или смазывающими веществами. Также таблетки могут состоять из нескольких слоев.

Комбинированная терапия.

Соединения по изобретению можно дополнительно объединять с одним или несколькими, предпочтительно одним дополнительным терапевтическим средством. Дополнительный терапевтический агент выбирают из группы терапевтических агентов, подходящих для лечения заболеваний или состояний, связанных с метаболическим синдромом, диабетом, ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями, NASH (неалкогольный стеатогепатит), фиброзом легких, ретинопатией и/или нефропатией.

Поэтому соединения по изобретению можно объединять с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, выбранными из группы, состоящей из средств против ожирения

(включая препарат для подавления аппетита), агентов, которые снижают уровень глюкозы в крови, антидиабетических средств, агентов для лечения дислипидемий, таких как гиполипидемические средства, антигипертензивных средств, антиатеросклеротических средств, противовоспалительных активных ингредиентов, противофиброзных агентов, средств для лечения злокачественных опухолей, антитромботических средств, антиангиогенных средств, средств для лечения сердечной недостаточности и средств для лечения осложнений, вызванных диабетом или связанных с диабетом.

Предпочтительно соединения по настоящему изобретению и/или фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению, необязательно в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами применяют в сочетании с физическими упражнениями и/или диетой.

Поэтому соединения по изобретению могут быть использованы в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, описанными выше и ниже, для лечения или профилактики заболеваний или состояний, которые могут быть вызваны или которые опосредуются ингибированием активности АОСЗ, в частности заболеваний или состояний, как описано выше и ниже.

Также соединения по изобретению могут быть использованы для лечения, включая предотвращение заболевания или состояния, опосредованного ингибированием активности АОСЗ у пациента, где такой способ лечения включает стадию введения пациенту, предпочтительно человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, описанных выше и ниже.

Применение соединения в соответствии с изобретением в комбинации с дополнительным терапевтическим средством может происходить одновременно или в шахматном порядке.

Соединение по изобретению и одно или несколько дополнительных терапевтических средств могут присутствовать вместе в одном составе, например таблетке или капсуле, или отдельно в двух идентичных или разных составах, например в виде так называемых частей набора.

Предпочтительной является фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по изобретению и одно или несколько дополнительных терапевтических средств, описанных выше и ниже, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

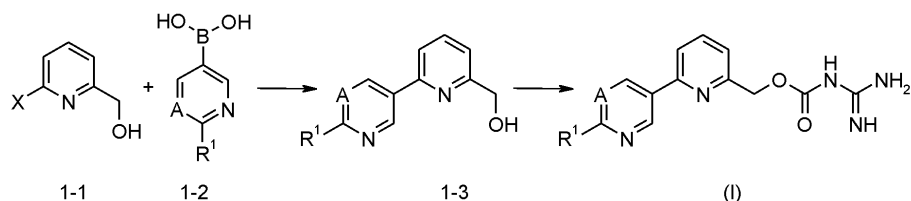
#### Схемы синтеза

Типичные способы получения соединений по изобретению описаны в экспериментальном разделе.

Сильное ингибирующее действие соединений по изобретению можно определить с помощью ферментных анализов *in vitro*, как описано в экспериментальном разделе.

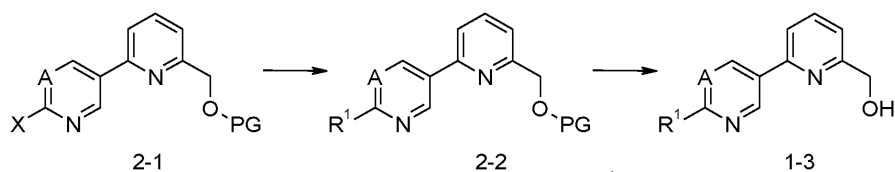
Соединения по настоящему изобретению также можно получить известными в данной области способами, в том числе описанными ниже, и которые включают изменения в пределах уровня техники.

Схема 1



Соединения общей формулы I, где А и R<sup>1</sup> являются такими, как определено ранее, можно получить способом, описанным на схеме 1, с использованием соединения общей формулы 1-1, где X представляет собой галоген, с бороновой кислотой или соответствующим пинаколатом 1-2 в присутствии палладиевого катализатора и лиганда и основания в подходящих растворителях, таких как диоксан, при температуре между 0 и 150°C (Suzuki-coupling, Chem. Rev., 1995, 95 (7), 2457). Реакцию бензилового спирта общей формулы 1-3, где А и R<sup>1</sup> являются такими, как определено ранее, для получения соединения общей формулы I, где А и R<sup>1</sup> являются такими, как определено ранее, можно обеспечить посредством ацилирования с помощью CDI с последующей реакцией с гуанидиновой солью в подходящем растворителе, таком как ДМФ. При необходимости, последовательность реакций для получения соединений общей формулы I можно изменить.

Схема 2

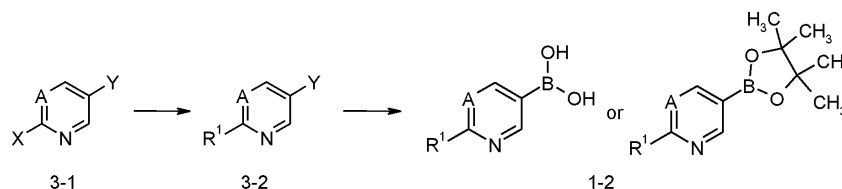


Промежуточные соединения общей формулы 1-3, где А и R<sup>1</sup> являются такими, как определено ранее, можно получить способом, описанным на схеме 2, с использованием соединения общей формулы 2-1, где А является таким, как определено ранее и X представляет собой подходящую уходящую группу,



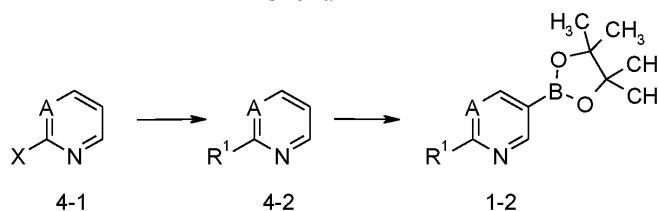
например галоген или  $S(=O)Me$ , и PG представляет собой подходящую защитную группу, например  $Si^tBuMe_2$ , и нуклеофила в присутствии основания, такого как NaH, ДИПЭА или DBU, в подходящих растворителях, таких как ТГФ и ДХМ, при температуре между 0 и  $150^\circ C$ . Для получения промежуточного соединения - бензильного спирта 1-3, где А и  $R^1$  являются такими, как определено ранее, защитную группу следует удалить, используя пригодные условия, например TBAF или ТФУ в ТГФ для группы  $Si^tBuMe_2$ . В некоторых случаях в качестве защитной группы также можно использовать ацилгуанидиновый фрагмент, и соединения общей формулы I можно непосредственно получить на одной стадии из соответствующего промежуточного соединения 2-1.

Схема 3



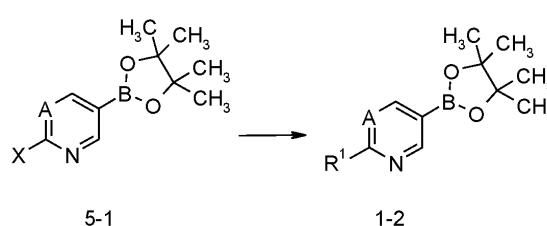
Промежуточные соединения общей формулы 1-2, где А и  $R^1$  являются такими, как определено ранее, можно получить способами, описанными на схеме 3, с использованием соединения общей формулы 3-1, где А является таким, как определено ранее, и X и Y представляют собой галоген, и  $R^1-H$ , который представляет собой нуклеофил, в присутствии основания, такого как ДИПЭА, в подходящих растворителях, таких как ацетонитрил, при температуре между 0 и  $150^\circ C$ . В качестве альтернативы можно использовать цинк-реагенты и условия сочетания Негиши (Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, (ред. Negishi, E.-L.), 1, 229-247, (John Wiley & Sons Inc., New York, 2002)). Для получения бороновой кислоты или соответствующего сложного пинакольного эфира - промежуточного соединения 1-2, где А и  $R^1$  являются такими, как определено ранее, можно использовать борилирование Сузуки-Мияура (J. Am. Chem. Soc, 2002, 124, 8001) или реакцию обмена галоген-металл с последующей реакцией с подходящим электрофилом, с использованием реагента, такого как  $n-BuLi$  и  $B((O^iPr)_3)$ .

Схема 4



Альтернативно, реакция соединения общей формулы 4-1, где А является таким, как определено ранее, и X представляет собой галоген, и  $R^1-H$ , который представляет собой нуклеофил, в присутствии основания, такого как  $K_2CO_3$ , в подходящих растворителях, таких как ацетонитрил, при температуре между 0 и  $150^\circ C$  дает промежуточное соединение 4-2, где А и  $R^1$  являются такими, как определено ранее. Для получения сложного пинакольного эфира бороновой кислоты - промежуточного соединения 1-2, где А и  $R^1$  являются такими, как определено ранее, можно использовать Ir-катализируемую реакцию, как описано в Hartwig и др (J. Am. Chem. Soc, 2014, 136 (11), 4287) (схема 4).

Схема 5



Альтернативно, можно использовать реакцию соединения общей формулы 5-1, где А является таким, как описано ранее, и X представляет собой галоген, и  $R^1-H$ , который представляет собой нуклеофил, в присутствии основания, такого как  $NEt_3$ , в соответствующих растворителях, таких как диоксан, при температуре между 0 и  $150^\circ C$  для получения промежуточного соединения 1-2, где А и  $R^1$  являются такими, как определено ранее (схема 5).

Представленные пути синтеза могут основываться на использовании защитных групп. Например, присутствующие реакционноспособные группы, такие как гидроксильные, карбонильные, карбоксильные, амино-, алкиламино- или имино-, могут быть защищены во время реакции обычными защитными группами, которые снова расщепляются после реакции. Пригодные защитные группы для соответствующих функциональных характеристик и их удаления хорошо известны специалисту в данной области и описаны в литературе по органическому синтезу.

Соединения общей формулы I могут быть разделены на их энантиомеры и/или диастереомеры, как

упоминалось ранее. Так, например, смеси цис/транс могут быть разделены на их цис- и транс-изомеры, и рацемические соединения могут быть разделены на их энантиомеры.

Смеси цис/транс могут быть разделены, например, с помощью хроматографии на их цис- и транс-изомеры. Соединения общей формулы I, которые встречаются в виде рацематов, могут быть разделены способами, известными *per se*, на их оптические антиподы, а диастереомерные смеси соединений общей формулы I могут быть разделены на их диастереомеры путем использования их различных физико-химических свойств, с использованием известных способов *per se*, таких как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация.

Рацематы предпочтительно разделяют с помощью колоночной хроматографии на хиральных фазах или кристаллизации из оптически активного растворителя или путем введения в реакцию с оптически активным веществом, которое образует соли или производные, такие как сложные эфиры или амиды, с рацемическим соединением. Соли можно образовать с энантиомерно чистыми кислотами для основных соединений и с энантиомерно чистыми основаниями для кислотных соединений. Диастереомерные производные образуют с энантиомерно чистыми вспомогательными соединениями, например кислотами, их активированными производными или спиртами. Разделение диастереомерной смеси солей или производных, полученных таким образом, может быть достигнуто путем использования их различных физико-химических свойств, таких как, например, различия в растворимости; свободные антиподы могут быть высвобождены из чистых диастереомерных солей или производных под действием пригодных агентов. Специалистам в данной области техники известны оптически активные кислоты, обычно используемые для такой цели, а также оптически активные спирты, применяемые в качестве вспомогательных остатков.

Как упомянуто выше, соединения формулы I могут быть превращены в соли, в частности для фармацевтического применения в фармацевтически приемлемые соли. Используемый здесь термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано путем получения его кислот или оснований.

#### Экспериментальный раздел

Приведенные ниже примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения без его ограничения. Термины "температура окружающей среды" и "комнатная температура" используются взаимозаменяемо и обозначают температуру около 20°C.

Описанные ниже соединения были обозначены по их характерной массе после ионизации в масс-спектрометре и их времени удерживания на аналитической ВЭЖХ.

#### Список сокращений.

АЦН	Ацетонитрил
водн.	Водный
°C	Градус Цельсия
CDI	Ди(имидазол-1-ил)метанон
DA	Диодная матрица
ДХМ	Дихлорметан
DBU	1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
ДИПЭА	N-этил-N-изопропилпропан-2-амин
ДМФ	N,N-диметилформамид
экв	Эквивалент
ESI-МС	Электрораспылительная ионизационная масс-спектрометрия
EtOAc/ EE	Этилацетат
ФХ	Флэш-хроматография, используется SiO <sub>2</sub> , если не указаны дальнейшие подробности
GP	Общая методика
ч	час
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
КОAc	Ацетат калия
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Карбонат калия
л	Литр
MeOH	Метанол
мин	Минута
мл	Миллилитр
т.пл.	Температура плавления
МС	Масс-спектр
NaH	Гидрид натрия
NaHCO <sub>3</sub>	Бикарбонат натрия
н.о.	Не определено
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0)
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
КТ	Комнатная температура (около 20°C)
R <sub>t</sub>	Время удерживания
TBAF	Фторид тетрабутиламмония
ТФ / ТФУ	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тетрагидрофуран
ТСХ	Тонкослойная хроматография на SiO <sub>2</sub>
XPhos Pd G2	Хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II)

ВЭЖХ-А: Agilent 1200 с DA- и МС-детектором, Sunfire C18\_3.0×30 мм, 2.5 мкм (Waters), 60°C

Время [мин]	% раствор [H <sub>2</sub> O 0.1% ТФУ]	% раствор [АЦН]	Поток [мл/мин]
0.0	97.0	3.0	2.2
0.2	97.0	3.0	2.2
1.2	0.0	100.0	2.2
1.25	0.0	100.0	3.0
1.4	0.0	100.0	3.0

ВЭЖХ-В: Waters Acquity с DA- и MS-детектором, Sunfire C18 2.1×30 мм, 2.5 мкм (Waters), 60°C

Время [мин]	% раствор [H <sub>2</sub> O 0.1% ТФУ]	% раствор [АЦН]	Поток [мл/мин]
0.0	99.0	1.0	1.5
0.02	99.0	1.0	1.5
1.0	0.0	100.0	1.5
1.1	0.0	100.0	1.5

ВЭЖХ-С: Agilent 1200 с DA- и MS-детектором, XBridge C18 3.0×30 мм, 2.5 мкм (Waters), 60°C

Время [мин]	% раствор [H <sub>2</sub> O 0.1% NH <sub>4</sub> OH]	% раствор [АЦН]	Поток [мл/мин]
0.0	97.0	3.0	2.2
0.2	97.0	3.0	2.2
1.2	0.0	100.0	2.2
1.25	0.0	100.0	3.0
1.4	0.0	100.0	3.0

ВЭЖХ-D: Waters Acquity с DA- и MS-детектором, XBridge BEH C18 2.1×30 мм, 1.7 мкм (Waters), 60°C

Время [мин]	% раствор [H <sub>2</sub> O 0.1% ТФУ]	% раствор [АЦН]	Поток [мл/мин]
0.0	99.0	1.0	1.6
0.02	99.0	1.0	1.6
1.0	0.0	100.0	1.6
1.1	0.0	100.0	1.6

ВЭЖХ-Е: Agilent 1100 с DA- и MS-детектором, Sunfire C18 3.0×30 мм, 2.5 мкм (Waters), 60°C

Время [мин]	% раствор [H <sub>2</sub> O 0.1% ТФУ]	% раствор [АЦН]	Поток [мл/мин]
0.0	98.0	2.0	2.0
1.2	0.0	100.0	2.0
1.4	0.0	100.0	2.0

ВЭЖХ-F: Waters Acquity с QDa-детектором, Sunfire C18 3.0×30 мм, 2.5 мкм (Waters), 60°C

Время [мин]	% раствор [H <sub>2</sub> O 0.1% ТФУ]	% раствор [АЦН]	Поток [мл/мин]
0.0	95.0	5.0	1.5
1.3	0.0	100.0	1.5
1.5	0.0	100.0	1.5
1.6	95.0	5.0	1.5

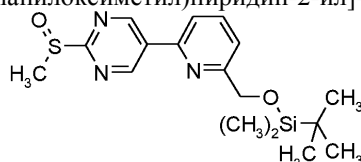
ВЭЖХ-G: Waters Acquity с QDa-детектором, Sunfire C18 3.0×30 мм, 2.5 мкм (Waters), 60°C

Время [мин]	% раствор [H <sub>2</sub> O 0.1% NH <sub>4</sub> OH]	% раствор [АЦН]	Поток [мл/мин]
0.0	95.0	5.0	1.5
1.3	0.0	100.0	1.5
1.5	0.0	100.0	1.5
1.6	95.0	5.0	1.5

ВЭЖХ-Н: Waters Acquity с QDa-детектором, Sunfire C18 3.0×30 мм, 2.5 мкм (Waters), 40°C

Время [мин]	% раствор [H <sub>2</sub> O 0.1% ТФУ]	% раствор [АЦН 0.08% ТФУ]	Поток [мл/мин]
0.0	95.0	5.0	1.5
1.3	0.0	100.0	1.5
1.5	0.0	100.0	1.5
1.6	95.0	5.0	1.5

## I.1. 5-[6-(трет-Бутилдиметилсиланилоксиметил)пиридин-2-ил]-2-метансульфинил-пиримидин



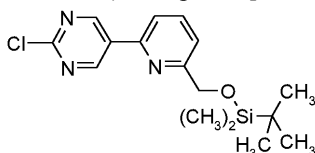
К смеси 10.00 г (53.19 ммоль) 2-бром-6-(гидроксиметил)пиридина, 8.69 г (127.65 ммоль) имидазола и ДМФ добавляли 10.42 г (69.14 ммоль) трет-бутилхлордиметилсилана и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, сушили и упаривали. Сырой продукт очищали ФХ с получением 16 г 2-бром-6-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)пиридина.

К смеси 1.04 г (3.24 ммоль) 2-бром-6-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)пиридина добавляли 662 мг (3.89 ммоль) (2-метилсульфанилпиримидин-5-ил)бороновой кислоты, 4.3 мл (8.6 ммоль) 2М раств. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O и диоксане, 265 мг (0.325 ммоль) Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·ДХМ и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические фазы объединяли и промывали водой и соевым раствором, сушили MgSO<sub>4</sub> и упаривали. Сырой продукт очищали ФХ с получением 1.05 г трет-бутилдиметил-[[6-(2-метилсульфанилпиримидин-5-ил)-2-пиридил]метокси]силана.

Смесь 2.00 г (5.76 ммоль) трет-бутилдиметил-[[6-(2-метилсульфанилпиримидин-5-ил)-2-пиридил]метокси]силана и ДХМ охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли 1.32 г (5.76 ммоль) 75% 3-хлорбензолкарбонпероксидной кислоты и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали.

Выход: 2.03 г (97%), ESI-МС: m/z = 364 (M+H)<sup>+</sup>, R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 1.19 мин (ВЭЖХ-А).

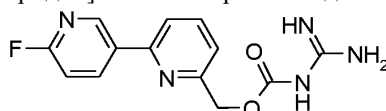
## I.2. трет-Бутил-[[6-(2-хлорпиримидин-5-ил)-2-пиридил]метокси]диметилсилан



Смесь 0.6 г (2 ммоль) (6-бром-2-пиридил)метокси-трет-бутилдиметилсилана (см. выше) и ТГФ охлаждали до -70°C и добавляли 0.9 мл 2.3М раствора н-гексил лития в гексане (2.1 ммоль), затем 2.0 мл 1М раствора ZnCl<sub>2</sub> в диэтиловом эфире (2.0 ммоль). Смесь оставляли до достижения КТ и перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли 0.1 г (0.1 ммоль) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> и 0.2 г (1 ммоль) 2-хлор-5-йодпиримидина в ТГФ. Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, разбавляли насыщ. NaHCO<sub>3</sub>-раствором и экстрагировали EtOAc. Органические фазы объединяли, сушили и упаривали и остаток очищали с помощью ФХ на оксиде алюминия.

Выход: 0.1 г (30%), ESI-МС: m/z = 336/338 (M+H)<sup>+</sup>, R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 1.33 мин (ВЭЖХ-А).

## I.3. [6-(6-Фтор-3-пиридил)-2-пиридил]метил N-карбамимидаилкарбамат



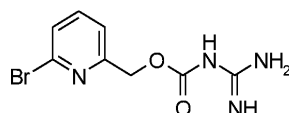
Смесь 0.4 г (1.47 ммоль) промежуточного соединения III.1, 0.23 г (1.6 ммоль) (6-фтор-3-пиридил)бороновой кислоты, 4 мл 1М K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>-раствора в воде (4 ммоль) и 0.12 г (0.14 ммоль) XPhos Pd G2 в диоксане нагревали до 90°C в течение 2 ч, затем охлаждали до КТ, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические фазы объединяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили и упаривали. Остаток растирали с эфиром и фильтровали.

Выход: 0.22 г (52%), ESI-МС: m/z = 290 (M+H)<sup>+</sup>, R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0.37 мин (ВЭЖХ-В).

Следующие промежуточные соединения можно получить в соответствии с данными ссылками.

#	Структура/Ссылка	#	Структура/Ссылка
II.50	 US2011/98272	II.51	 WO2012/66070
III.50	 WO2009/120789		

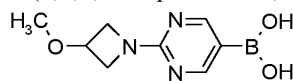
## III.1. (6-Бром-2-пиридил)метил N-карбамимидоилкарбамат



К смеси 3.0 г (16.0 ммоль) (6-бром-2-пиридил)метанола и ДМФ добавляли 3.9 г (24.1 ммоль) CDI и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Затем добавляли 5.8 г (32.0 ммоль) карбоната гуанидина и реакционную смесь перемешивали при РТ в течение ночи, затем разбавляли водой и охлаждали на ледяной бане. Через 1 ч осадок отфильтровывали, промывали холодной водой и сушили.

Выход: 3.7 г (85%), ESI-МС:  $m/z = 273$  (M+H)<sup>+</sup>, R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0.70 мин (ВЭЖХ-С), т.пл.=168-172°C.

## IV.1. 2-(3-Метоксиазетидин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин

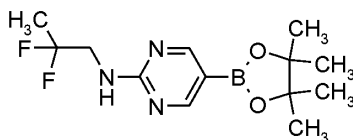


Смесь 1.4 г (10.92 ммоль) гидрохлорид 3-метоксиазетидина, 2.9 г (12.10 ммоль) 2-хлор-5-йодпиримидина, 3.0 мл (17.61 ммоль) ДИПЭА и АЦН нагревали до 50°C в течение ночи. Растворитель упаривали и сырой продукт очищали с помощью ФХ с получением 2.8 г 5-йод-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиримидина.

Смесь 0.5 г (1.72 ммоль) 5-йод-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиримидина, 0.6 г (2.23 ммоль) бис(пинаколато)дибора, 0.5 г (5.30 ммоль) КОАс, 71 мг (0.087 ммоль) Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·ДХМ и диоксана нагревали до 100°C в течение ночи. После охлаждения до КТ реакционную смесь фильтровали через слой целита и упаривали. Сырой продукт очищали ФХ.

Выход: 300 мг (84%), ESI-МС:  $m/z = 210$  (M+H)<sup>+</sup>, R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0.25 мин (ВЭЖХ-D).

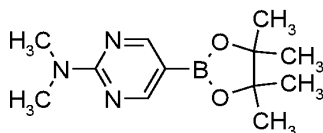
## IV.2. (2,2-Дифторпропил)-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил]амин



Смесь 70 мг (0.29 ммоль) 2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина, 42 мг (0.32 ммоль) гидрохлорида 2,2-дифторпропиламина, 0.13 мл (0.93 ммоль) триэтиламина и диоксана нагревали до 90°C в течение 1 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли водным раствором NaCl. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили.

Выход: 110 мг (126%), ESI-МС:  $m/z = 218$  (M+H)<sup>+</sup>, R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0.30 мин (ВЭЖХ-B).

## IV.3. N,N-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амин

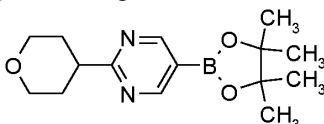


Смесь 22.5 мл (45.5 ммоль) раствора диметиламина в ТГФ, 3.0 г (15.5 ммоль) 2-хлор-5-бромпиримидина и АЦН перемешивали при КТ в течение 1 ч. Растворитель упаривали, добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органические фазы объединяли, сушили и упаривали с получением 3.2 г 5-бром-N,N-диметилпиримидин-2-амина.

Смесь 0.5 г (2.48 ммоль) 5-бром-N,N-диметилпиримидин-2-амина, 0.8 г (3.24 ммоль) бис(пинаколато)дибора, 0.6 г (6.38 ммоль) КОАс, 0.2 г (0.25 ммоль) Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·ДХМ и диоксана нагревали до 100°C в течение 4.5 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь фильтровали через слой целита и упаривали, добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органические фазы объединяли, сушили и упаривали. Сырой продукт очищали ФХ.

Выход: 0.6 г (96%), ESI-МС:  $m/z = 250$  (M+H)<sup>+</sup>, R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0.22 мин (ВЭЖХ-A).

## IV.4. 2-Тетрагидропиран-4-ил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин

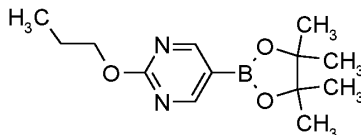


Смесь 1.0 г (3.5 ммоль) 5-бром-2-йодпиримидина, 0.2 г (0.18 ммоль) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> и ТГФ охлаждали до 0°C и добавляли 14 мл (7.0 ммоль) 0.5М раствора йод(тетрагидропиран-4-ил)цинка, смесь оставляли до достижения КТ и перемешивали в течение ночи. Затем добавляли дополнительные Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> и 5 мл (2.5 ммоль) 0.5М раствора йод(тетрагидропиран-4-ил)цинка и смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч, разбавляли насыщ. NaHCO<sub>3</sub>-раствором и EtOAc, фильтровали через целит и экстрагировали EtOAc. Органические фазы объединяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили и упаривали и остаток очищали с помощью ФХ с получением 0.41 г 5-бром-2-тетрагидропиран-4-ил-пиримидина.

Смесь 0.4 г (2.48 ммоль) 5-бром-2-тетрагидропиран-4-ил-пиримидина, 0.54 г (2.14 ммоль) бис(пинаколато)дибора, 0.49 г (4.94 ммоль) КОАс, 0.07 г (0.25 ммоль) Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> и диоксана нагревали до 90°C в течение 1.5 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические фазы объединяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили. Добавляли древесный уголь, смесь фильтровали через целит и упаривали.

Выход: 0.4 г (84%), ESI-МС: m/z = 291 (M+H)<sup>+</sup>, R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0.30 мин (ВЭЖХ-В).

IV.5. 2-Пропокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин

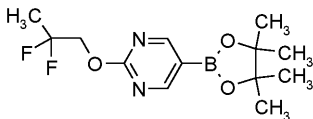


Смесь 1.0 г (5.2 ммоль) 2-хлор-5-бромпиридина, 1.4 г (10.3 ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и 10 мл н-пропанола перемешивали при КТ в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc. Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили и упаривали с получением 1.2 г 5-бром-2-пропокси-пиримидина.

Смесь 0.5 г (2.00 ммоль) 5-бром-2-пропокси-пиримидина, 0.6 г (2.20 ммоль) бис(пинаколато)дибора, 0.4 г (4.00 ммоль) КОАс, 0.2 г (0.20 ммоль) Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·ДХМ и диоксана нагревали до 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Фильтрат упаривали и остаток очищали с помощью ФХ.

Выход: 0.5 г (85%), R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0.74 мин (ВЭЖХ-А).

IV.6. 2-(2,2-Дифторпропокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин

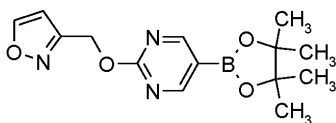


Смесь 9.7 г (100.6 ммоль) 2,2-дифторпропан-1-ола и ТГФ охлаждали до 0°C и небольшими порциями добавляли 4.1 г (92.9 ммоль) 60% NaH. Реакционной смеси давали достигнуть КТ и перемешивали в течение 1 ч, затем охлаждали до 0°C и добавляли 15.0 г (77.4 ммоль) 2-хлор-5-бромпиридина в ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ и затем разбавляли водой и EtOAc. Органическую фазу сушили и упаривали. Остаток очищали с помощью ФХ с получением 17.3 г 5-бром-2-(2,2-дифторпропокси)пиримидина.

Смесь 9.5 г (37.5 ммоль) 5-бром-2-(2,2-дифторпропокси)пиримидина, 12.4 г (48.8 ммоль) бис(пинаколато)дибора, 9.6 г (95.5 ммоль) КОАс, 0.9 г (1.1 ммоль) Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·ДХМ и диоксана нагревали до 100°C в течение 5 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc. К органической фазе добавляли древесный уголь, NaSO<sub>4</sub> и силикагель и смесь фильтровали через целит. Фильтрат упаривали и остаток растирали с петролейным эфиром, фильтровали и сушили.

Выход: 9.5 г (84%), ESI-МС: m/z = 301 (M+H)<sup>+</sup>, R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0.41 мин (ВЭЖХ-В).

IV.7. 3-[[5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил]оксиметил]изоксазол

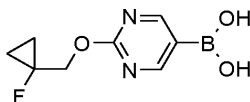


Смесь 10.0 г (100.9 ммоль) изоксазол-3-илметанола и ТГФ охлаждали до 0°C и добавляли 4.0 г (100.9 ммоль) 60% NaH небольшими порциями. Реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин, а затем добавляли 16.4 г (84.6 ммоль) 2-хлор-5-бромпиридина в ДМФ. Реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин при КТ, затем охлаждали до 0°C и разбавляли водой. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением 20.1 г 3-[[5-(5-бромпириимидин-2-ил)оксиметил]изоксазола.

Смесь 20.1 г (78.5 ммоль) 3-[[5-(5-бромпириимидин-2-ил)оксиметил]изоксазола, 26.2 г (102.1 ммоль) бис(пинаколато)дибора, 20.0 г (204.2 ммоль) КОАс, 1.6 г (2.0 ммоль) Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·ДХМ и диоксана нагревали до 100°C в течение 30 мин. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические фазы объединяли, добавляли древесный уголь и смесь фильтровали. Фильтрат упаривали и остаток растирали с н-гептаном, фильтровали и сушили.

Выход: 17.5 г (74%), ESI-МС: m/z = 304 (M+H)<sup>+</sup>, R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0.61 мин (ВЭЖХ-А).

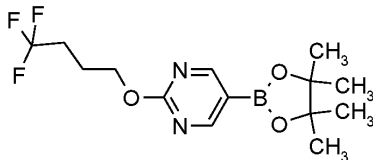
IV.8. [2-[(1-Фторциклопропил)метокси]пиримидин-5-ил]бороновая кислота



Смесь 391 мг (4.3 ммоль) (1-фторциклопропил)метанола и ТГФ охлаждали до 0°C и небольшими порциями добавляли 174 мг (4.3 ммоль) 60% NaH. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, а

затем добавляли 700 мг (3.6 ммоль) 2-хлор-5-бромпиридина в ДМФ. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при КТ, затем разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли, сушили и упаривали с получением 856 мг 5-бром-2-[(1-фторциклопропил)метокси]пиридина. Смесь 428 мг (1.7 ммоль) 5-бром-2-[(1-фторциклопропил)метокси]пиридина, 578 мг (2.3 ммоль) бис(пинаколато)дибора, 442 мг (4.5 ммоль) КОАс, 142 г (0.2 ммоль) Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·ДХМ и диоксана нагревали до 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические фазы объединяли, сушили и упаривали. Выход: 370 мг, ESI-МС: m/z = 213 (M+H)<sup>+</sup>, R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0.71 мин (ВЭЖХ-А).

IV.9. 5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(4,4,4-трифторбутоксипиридин



Смесь 3.5 г (27.5 ммоль) 4,4,4-трифторбутан-1-ола, 4.8 г (25.0 ммоль) 2-хлор-5-бромпиридина, 12.2 г (37.5 ммоль) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> перемешивали в течение 2 ч при КТ, затем нагревали до 50°C в течение 8 ч, затем охлаждали до КТ и перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли ледяной водой и осадок отфильтровывали и промывали водой, затем растворяли в EtOAc, промывали солевым раствором, сушили и упаривали. Остаток растирали с гептаном при 0°C, фильтровали и сушили с получением 5.0 г 5-бром-2-(4,4,4-трифторбутоксипиридина).

Смесь 3.0 г (10.5 ммоль) 5-бром-2-(4,4,4-трифторбутоксипиридина, 3.5 г (13.7 ммоль) бис(пинаколато)дибора, 2.7 г (27.4 ммоль) КОАс, 0.3 г (0.3 ммоль) Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·ДХМ и диоксана нагревали до 100°C в течение 5 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc. К органической фазе добавляли древесный уголь и NaSO<sub>4</sub> и смесь фильтровали через целит. Фильтрат упаривали и остаток растирали с петролейным эфиром, фильтровали и сушили.

Выход: 3.0 г (86%), R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0.85 мин (ВЭЖХ-А).

Следующие промежуточные соединения получали таким же образом, как описано для IV.3 (А), IV.2 (В), IV.6 (С), приведенных в колонке GP. Детали приведены в колонке комментарий синтеза, время удержания и масса (ESI-МС m/z M+H<sup>+</sup>), определенные с помощью ВЭЖХ-МС, приведены в колонках МС и R<sub>t</sub>.

IV	Структура	GP	МС	R <sub>t</sub>	Комментарий синтеза
IV.25		B	221	0.26 мин ВЭЖХ-В	1 ч 90°C
IV.26		A	294	0.26 мин ВЭЖХ-А	100°C
IV.27		B	320	0.74 мин ВЭЖХ-А	1 ч 100°C
IV.28		B	224	0.26 мин ВЭЖХ-В	3 ч 100°C
IV.29		C			ТСХ: ДХМ/МеОН 20:1 R <sub>f</sub> =0.4
IV.30		A	292		ТСХ: PE/EtOAc 3:1 R <sub>f</sub> =0.4
IV.31		A	280	0.67 мин ВЭЖХ-С	3 ч 100°C
IV.32		C	388	0.37 мин ВЭЖХ-Д	1 ч 95°C

Следующие промежуточные соединения являются коммерчески доступными или их можно получить в соответствии с данными ссылками.

#	Структура/Ссылка	#	Структура/Ссылка
IV.50	 <i>J. Med. Chem.</i> , 2010, том 53, # 1, 77	IV.51	 <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> , 2010, т. 20, # 23, 7046
IV.52	 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 2014, том 136, # 11, 4287	IV.53	 Ark Pharm, Inc., 1840 Industrial Drive, Suite 120, Libertyville, IL 60048, USA

Общая методика А.1.

1 Стадия замещения (S): исходили из 1.0 экв. промежуточного соединения, добавляли 1 экв. промежуточного соединения IV и 3 экв. DBU в ДХМ. Смесь выдерживали при заданной температуре в течение заданного времени.

2 Стадия снятия защиты (D): 40 экв. ТФУ добавляли и смесь выдерживали при заданной температуре в течение заданного времени, а затем упаривали и очищали с помощью ВЭЖХ.

3 Стадия образования ацилгуанидина (A): к смеси бензилового спирта промежуточного соединения и ДМФ добавляли 2.0 экв. CDI и реакцию смесь перемешивали в течение ночи. Затем 2.0 экв. карбоната гуанидина добавляли и смесь перемешивали при КТ в течение заданного времени. Реакционную смесь разбавляли МеОН, ДМФ и подкисляли ТФУ, фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ.

Общая методика А.2.

1 Стадия замещения (S): к смеси 1.1 экв. спирта или промежуточного соединения II и ТГФ добавля-



ли 1.1 экв. 60% NaN и смесь перемешивали 10 мин. Добавляли 1.0 экв. промежуточного соединения I и смесь выдерживали при заданной температуре в течение заданного времени, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические фазы объединяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором и упаривали.

2 Стадия снятия защиты (D): промежуточное соединение со стадии 1 растворяли в ТГФ и добавляли 1.5 экв. TBAF в ТГФ и смесь выдерживали при заданной температуре в течение заданного времени, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические фазы объединяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором и упаривали.

3 Стадия образования ацилгуанидина (A): к смеси 1.0 экв. бензилового спирта, промежуточного соединения со стадии 2 и ДМФ добавляли 1.5 экв. CDI и реакцию перемешивали в течение 1 ч при КТ. Затем добавляли 2.0 экв. карбоната гуанидина и смесь перемешивали при КТ в течение заданного времени. Реакционную смесь подкисляли ТФУ, фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ.

Общая методика А.3.

Смесь 5.0 экв. нуклеофила и ТГФ охлаждали до 0°C и добавляли 3 экв. 60% NaN, затем нагревали до КТ и добавляли 1.0 экв. промежуточного соединения III, растворенного в ДМФ, и смесь выдерживали при заданной температуре в течение заданного времени. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли водой. Осадок отфильтровывали, промывали и сушили. Альтернативно после концентрации сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ.

Общая методика В.1.

1 Стадия сочетания (C): 1.0 экв. промежуточного соединения I, 1.0 экв. промежуточного соединения IV и 2.0 экв. 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> раствора 0.10 экв. хлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) в диоксане нагревали до заданной температуры в течение заданного времени. Полученное промежуточное соединение бензилового спирта очищали с помощью ФХ или ВЭЖХ.

2 Стадия образования ацилгуанидина (A): к смеси 1.0 экв. промежуточного соединения бензилового спирта и ДМФ добавляли 1.5 экв. CDI и реакцию перемешивали в течение 2 ч при КТ. Затем добавляли 2.0 экв. карбоната гуанидина и смесь перемешивали при КТ в течение заданного времени. Реакционную смесь разбавляли MeOH, ДМФ и подкисляли ТФУ, фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ.

Общая методика В.2.

1.0 экв. промежуточного соединения III, 1.1 экв. промежуточного соединения IV и 3.5 экв. K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 0.1 экв. XPhos Pd G2 в диоксане нагревали до заданной температуры в течение заданного времени. Реакционную смесь фильтровали через картридж Thiol-MP SPE и очищали ВЭЖХ.

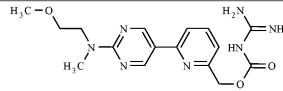
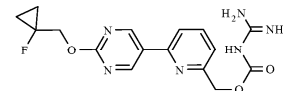
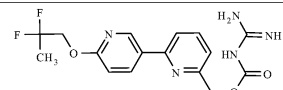
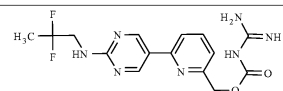
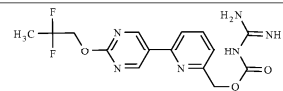
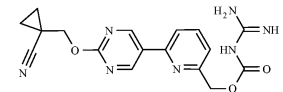
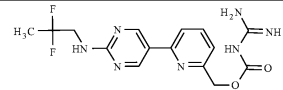
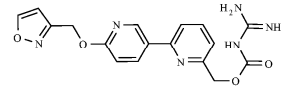
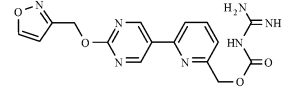
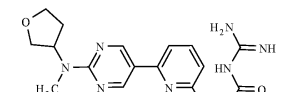
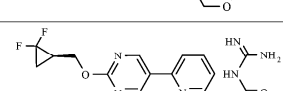
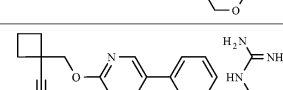
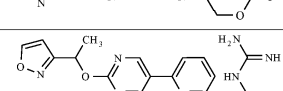
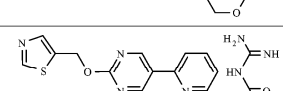
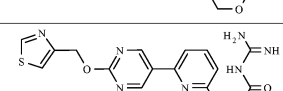
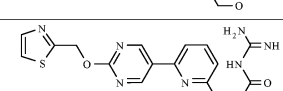
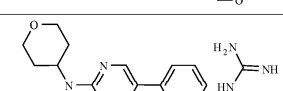
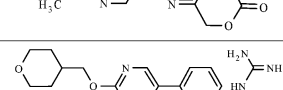
Общая методика В.3.

1.0 экв. промежуточного соединения III 1.5 экв. промежуточного соединения IV и 3.0 экв. K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 0.05 экв. XPhos Pd G2 в диоксане/воде (са. 5:1) нагревали до заданной температуры в течение заданного времени. Реакционную смесь очищали с помощью ВЭЖХ.

Следующие примеры в табл. 3 (номер примера приведен в столбце #) получали в соответствии с общими методиками А или В и как описано ниже. Детали для общих методик приведены в колонки комментарий синтеза, время удерживания и масса (ESI-МС m/z M+H<sup>+</sup>), определенные с помощью ВЭЖХ-МС, приведены в колонках R<sub>t</sub> и МС.

Таблица 3

#	Структура	GP	Исходное вещество	R <sub>1</sub> (мнн) (ВЭЖХ способ)	МС	Комментарий синтеза
01		B.3	III.1 IV.52	0.31 (B)	287	2 ч, 100°C
02		B.1	III.50 IV.50	0.34 (B)	303	C: 1 ч, 100°C A: 2 экв. карбоната гуанидина, 1.1 экв. CDI, 48 ч
03		B.3	III.1 IV.53	0.38 (B)	313	2 ч, 100°C
04		B.3	III.1 IV.3	0.68 (A)	316	2 ч, 100°C
05		A.1	I.1 этанол	0.75 (A)	317	S: в течение ночи, КТ D: 2 ч, КТ A: 3 ч, КТ
06		B.3	III.1 IV.51	0.77 (A)	319	1ч, 100°C
07		A.1	I.1 1-пропанол	0.51 (F)	331	S: в течение ночи, КТ D: 3 ч, КТ A: 3 ч, КТ
08		A.1	I.1 бут-3-ин-1-ол	0.47 (F)	341	S: в течение ночи, КТ D: 3 ч, КТ A: 3 ч, КТ
09		B.3	III.1 IV.31	0.69 (A)	346	1.5 ч, 100°C
10		A.1	I.1 2-метоксиэтанол	0.41 (H)	347	S: 4 д, КТ D: 1 ч, КТ A: 3 ч, КТ
11		A.1	I.1 (2R)-2-фторпропан-1-ол	0.47 (F)	349	S: 84 ч, КТ D: 3 ч, КТ A: 2 ч, КТ
12		B.3	III.1 IV.4	0.36 (B)	357	3 ч, 100°C
13		B.1	III.50 IV.1	0.69 (A)	358	C: 1.5 ч, 100°C A: в течение ночи
14		B.1	III.50 IV.30	0.38 (B)	358	C: 3 экв. Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 100°C 3 ч A: в течение ночи
15		A.1	I.1 (3S)-тетрагидрофуран-3-ол	0.42 (H)	359	S: 4 д, КТ D: 1 ч, КТ A: 3 ч, КТ

16		В.3	III.1 IV.26	0.4 (А)	360	1.5 ч, 100°C
17		А.1	I.1 (1-фтор-циклопропил)-метанол	0.5 (F)	361	S: в течение ночи, КТ D: 3ч, КТ A: 3ч, КТ
18		А.3	I.3 2,2-дифторпропан-1-ол	0.49 (B)	366	в течение ночи, КТ
19		В.2	III.1 IV.2	0.4 (B)	366	3 ч, 90°C
20		А.1	I.1 2,2-дифторпропан-1-ол	0.52 (H)	367	S: 4д, КТ D: 1ч, КТ A: 3ч, КТ
21		А.2	I.2 II.51	0.39 (B)	368	S: 3ч, КТ D: в течение ночи, КТ A: в течение ночи
22		В.2	III.1 IV.25	0.35 (B)	369	3 ч, 90°C
23		А.3	I.3 изоксазол-3-илметанол	0.51 (E)	369	в течение ночи, КТ
24		А.1	I.1 изоксазол-3-илметанол	0.45 (H)	370	S: 4 д, КТ D: 1 ч, КТ A: 3 ч, КТ
25		В.3	III.1 IV.28	0.75 (A)	372	1.5 ч, 100°C
26		А.1	I.1 [(1R)-2,2-дифторциклопропил]метанол	0.53 (F)	379	S: в течение ночи, КТ D: 3ч, КТ A: 3ч, КТ
27		А.1	I.1 1-(гидроксиметил)-циклобутанкарбонитрил	0.56 (G)	382	S: в течение ночи, КТ D: 3ч, КТ A: 3ч, КТ
28		А.2	I.2 II.50	0.41 (B)	384	S: 3 ч, КТ D: в течение ночи, КТ A: в течение ночи
29		А.1	I.1 тиазол-5-илметанол	0.43 (F)	386	S: 84ч, КТ D: 3ч, КТ A: 2ч, КТ
30		А.1	I.1 тиазол-4-илметанол	0.43 (F)	386	S: 84ч, КТ D: 3ч, КТ A: 2ч, КТ
31		А.1	I.1 тиазол-2-илметанол	0.45 (F)	386	S: 84ч, КТ D: 3ч, КТ A: 2ч, КТ
32		В.3	III.1 IV.27	0.76 (A)	386	1ч, 100°C
33		А.1	I.1 тетрагидропиран-4-илметанол	0.48 (H)	387	S: 4д, КТ D: 1ч, КТ A: 3ч, КТ

34		A.1	I.1 тиадиазол-5-илметанол	0.44 (F)	387	S: 84ч, КТ D: 3ч, КТ A: 2ч, КТ
35		A.1	I.1 тиадиазол-4-илметанол	0.43 (F)	387	S: 84ч, КТ D: 3ч, КТ A: 2ч, КТ
36		A.1	I.1 4,4,4-трифторбутан-1-ол	0.58 (F)	399	S: в течение ночи, КТ D: 3ч, КТ A: 3ч, КТ
37		B.1	III.50 IV.29	0.38 (B)	428	C: 3 экв. Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 100°C 3 ч A: в течение ночи
38		B.2	III.1 IV.32	0.42 (D)	454	1ч 80°C

Пример 03. [6-(2-Циклопропилпиримидин-5-ил)-2-пиридил]метил N-карбамимидоилкарбамат.

Смесь 1.0 экв. промежуточного соединения III.1, 1.1 экв. промежуточного соединения IV.53, 3.0 экв. K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> и 0.07 экв. XPhos Pd G2 в диоксане/воде (прибл. 5:1) нагревали до 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до КТ растворитель упаривали, вносили в смесь MeOH и ДХМ, фильтровали через картридж PL-thiol и упаривали. Сырой продукт очищали ВЭЖХ.

ESI-МС: m/z = 313 (M+H)<sup>+</sup>, R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0.39 мин (ВЭЖХ-В).

Пример 07. [6-(2-Пропоксипиримидин-5-ил)-2-пиридил]метил N-карбамимидоилкарбамат.

Слабый поток аргона пропускали через смесь 1.0 экв. промежуточного соединения III.1, 1.1 экв. промежуточного соединения IV.5 и 2.5 экв. K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> в диоксане/воде (прибл. 5:1). Затем добавляли 0.1 экв. XPhos Pd G2 и смесь нагревали до 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до КТ растворитель упаривали и сырой продукт очищали ФХ.

ESI-МС: m/z = 331 (M+H)<sup>+</sup>, R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0.81 мин (ВЭЖХ-А).

Пример 08. [6-(2-Бут-3-иноксипиримидин-5-ил)-2-пиридил]метил N-карбамимидоилкарбамат.

Добавляли 3.0 экв. DBU к смеси 3.0 экв. 3-бутин-1-ола и ДХМ. Через 1 ч выдерживания при КТ добавляли 1.0 экв. промежуточного соединения 1.1 в ДХМ и смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч, затем разбавляли ДХМ и промывали раствором NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором, сушили и упаривали. Получали сырой трет-бутил-[[6-(2-бут-3-иноксипиримидин-5-ил)-2-пиридил]метокси]диметилсилан (ESI-МС: m/z = 370 (M+H)<sup>+</sup>, R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 1.26 мин (ВЭЖХ-С)). Добавляли ТГФ и 1.5 экв. TBAF и смесь перемешивали при КТ в течение 20 мин. Растворитель упаривали и остаток очищали с помощью ФХ с получением [6-(2-бут-3-иноксипиримидин-5-ил)-2-пиридил]метанола (ESI-МС: m/z = 256 (M+H)<sup>+</sup>, R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0.80 мин (ВЭЖХ-С)).

К смеси 1.0 экв. [6-(2-бут-3-иноксипиримидин-5-ил)-2-пиридил]метанола и ДМФ добавляли 1.5 экв. CDI и смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ, затем добавляли 2.0 экв. карбоната гуанидина и перемешивание продолжали в течение ночи и затем разбавляли водой. Осадок отфильтровывали и сушили, растирали с эфиром и фильтровали, затем с MeOH и фильтровали и сушили.

ESI-МС: m/z = 341 (M+H)<sup>+</sup>, R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0.79 мин (ВЭЖХ-С).

Пример 17. [6-[2-[(1-Фторциклопропил)метокси]пиримидин-5-ил]-2-пиридил]метил N-карбамимидоилкарбамат.

Слабый поток аргона пропускали через смесь 1.0 экв. промежуточного соединения III.1, 1.11 экв. промежуточного соединения IV.8 и 2.0 экв. K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> в диоксане/воде (прибл. 5:1). Затем добавляли 0.1 экв. XPhos Pd G2 и смесь нагревали до 100°C в течение 30 мин. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические фазы объединяли, сушили и упаривали и сырой продукт очищали ФХ.

ESI-МС: m/z = 361 (M+H)<sup>+</sup>, R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0.75 мин (ВЭЖХ-А).

Пример 20. [6-[2-(2,2-Дифторпропокси)пиримидин-5-ил]-2-пиридил]метил N-карбамимидоилкарбамат.

Смесь 1.0 экв. (6-бром-2-пиридил)метанола, 1.1 экв. промежуточного соединения IV.6 и 2.5 экв.

$K_3PO_4$  в диоксане/воде (прибл. 5:1) и 0.05 экв. XPhos Pd G2 нагревали до 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до КТ органические фазы разделяли и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью ФХ и получали [6-[2-(2,2-дифторпропокси)пиримидин-5-ил]-2-пиридил]метанол (ESI-МС:  $m/z = 282$  (M+H)<sup>+</sup>,  $R_f$ (ВЭЖХ): 0.85 мин (ВЭЖХ-А)).

К смеси 1.0 экв. [6-[2-(2,2-дифторпропокси)пиримидин-5-ил]-2-пиридил]метанола и ДМФ, добавляли 1.5 экв. CDI и смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ, затем добавляли 2.0 экв. карбоната гуанидина и перемешивание продолжали в течение ночи и затем разбавляли ледяной водой. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 95% EtOH, отфильтровывали и сушили.

ESI-МС:  $m/z = 367$  (M+H)<sup>+</sup>,  $R_f$ (ВЭЖХ): 0.80 мин (ВЭЖХ-А), т.пл.: 195°C,  $R_f$ (ТСХ): 0.20 (ДХМ/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 9:1:0.01).

Пример 24. [6-[2-(Изоксазол-3-илметокси)пиримидин-5-ил]-2-пиридил]метил N-карбамимидоилкарбамат.

Смесь 1.0 экв. промежуточного соединения III.1, 1.10 экв. промежуточного соединения IV.7, 2.0 экв.  $K_3PO_4$  и 0.1 экв. XPhos Pd G2 в диоксане/воде (прибл. 5:1) нагревали до 100°C в течение 30 мин. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические фазы объединяли, сушили и упаривали и сырой продукт очищали ФХ, затем растирали с эфиром, фильтровали и сушили.

ESI-МС:  $m/z = 370$  (M+H)<sup>+</sup>,  $R_f$ (ВЭЖХ): 0.75 мин (ВЭЖХ-С), т.пл.: 183°C,  $R_f$ (ТСХ): 0.18 (ДХМ/MeOH 9:1).

Пример 26. [6-[2-[[1R]-2,2-дифторциклопропил]метокси]пиримидин-5-ил]-2-пиридил]метил N-карбамимидоилкарбамат.

Добавляли 3.0 экв. DBU к смеси 3.0 экв. [(1R)-2,2-дифторциклопропил]метанола и ДХМ. Через 1.5 ч выдерживания при КТ, добавляли 1.0 экв. промежуточного соединения I.1 и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Промежуточное соединение трет-бутил-[[6-[2-[[1R]-2,2-дифторциклопропил]метокси]пиримидин-5-ил]-2-пиридил]метокси]диметилсилан (ESI-МС:  $m/z = 408$  (M+H)<sup>+</sup>,  $R_f$ (ВЭЖХ): 1.33 мин (ВЭЖХ-А)) не выделяли. К реакционной смеси добавляли 45 экв. ТФУ и продолжали перемешивание в течение 2 ч при КТ. Растворитель упаривали и остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением [6-[2-[[1R]-2,2-дифторциклопропил]метокси]пиримидин-5-ил]-2-пиридил]метанола (ESI-МС:  $m/z = 294$  (M+H)<sup>+</sup>,  $R_f$ (ВЭЖХ): 0.86 мин (ВЭЖХ-А)).

К смеси 1.0 экв. [6-[2-[[1R]-2,2-дифторциклопропил]метокси]пиримидин-5-ил]-2-пиридил]метанола и ДМФ добавляли 1.44 экв. CDI и смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем добавляли 1.44 экв. карбоната гуанидина и перемешивание продолжали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и перемешивали в течение 2 ч. Осадок отфильтровывали и сушили.

ESI-МС:  $m/z = 379$  (M+H)<sup>+</sup>,  $R_f$ (ВЭЖХ): 0.82 мин (ВЭЖХ-А) т.пл.: 193-196°C,  $R_f$ (ТСХ): 0.30 (ДХМ/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 9:1:0.01).

Пример 36. [6-[2-(4,4,4-Трифторбутоксипиримидин-5-ил)-2-пиридил]метил N-карбамимидоилкарбамат.

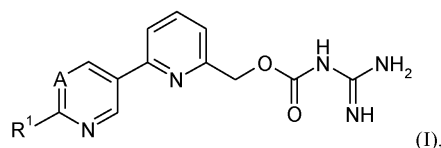
Смесь 1.0 экв. (6-бром-2-пиридил)метанола, 1.1 экв. промежуточного соединения IV.9 и 2.0 экв.  $K_3PO_4$  в диоксане/воде (прибл. 5:1) и 0.04 экв. XPhos Pd G2 нагревали до 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до КТ смесь разбавляли ледяной водой и экстрагировали EtOAc. Органические фазы объединяли промывали солевым раствором, сушили и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью ФХ с получением [6-[2-(4,4,4-трифторбутоксипиримидин-5-ил)-2-пиридил]метанола (ESI-МС:  $m/z = 314$  (M+H)<sup>+</sup>,  $R_f$ (ВЭЖХ): 0.91 мин (ВЭЖХ-А)).

К смеси 1.0 экв. [6-[2-(4,4,4-трифторбутоксипиримидин-5-ил)-2-пиридил]метанола и ДМФ добавляли 1.5 экв. CDI и смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ, затем добавляли 2.0 экв. карбоната гуанидина и перемешивание продолжали в течение 4 ч и затем разбавляли ледяной водой. Осадок отфильтровывали и сушили.

ESI-МС:  $m/z = 399$  (M+H)<sup>+</sup>,  $R_f$ (ВЭЖХ): 0.85 мин (ВЭЖХ-А), т.пл.: 194-197°C,  $R_f$ (ТСХ): 0.35 (ДХМ/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 9:1:0.01).

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение формулы (I)



в которой

A представляет собой N или CH;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, гетероциклила, -O-R<sup>2</sup>, -S-R<sup>2</sup>, -NH-R<sup>2</sup> и -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>,

где каждый  $R^2$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_{1-6}$ -алкила,  $C_{3-6}$ -циклоалкила, гетероциклила,  $-(C_{1-2}$ -алкил)-( $C_{3-6}$ -циклоалкила),  $-(C_{1-2}$ -алкил)гетероциклила,  $-(C_{1-2}$ -алкил)гетероарила и  $-(C_{1-2}$ -алкил)- $C\equiv CH$ ;

каждый гетероциклил  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой 4-7-членную насыщенную карбоциклическую группу, в которой 1 или 2  $CH_2$ -фрагмента независимо друг от друга заменены на атом или группу, выбранную из NH, O, S,  $-S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$  или  $-C(=O)-$ ;

каждый гетероарил представляет собой 5-6-членное гетероароматическое кольцо, которое содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из  $=N-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$  и  $-S-$ , где в гетероароматических группах, содержащих  $-CH=N$ -единицу, эта группа необязательно заменена на  $-NH-C(=O)-$ ;

каждая алкильная, циклоалкильная, гетероциклильная или гетероарильная группа  $R^1$  и  $R^2$  необязательно независимо замещена одним или несколькими заместителями F, Cl, CN, OH,  $C_{1-3}$ -алкилом,  $-O-(C_{1-3}$ -алкилом),  $-C(=O)-(C_{1-3}$ -алкилом) и  $-C(=O)-(C_{3-7}$ -циклоалкилом);

каждая из вышеуказанных алкильных групп может быть линейной или разветвленной и необязательно замещена одним или несколькими F;

или его соль.

2. Соединение формулы (I) по п.1,

где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил,  $C_{3-5}$ -циклоалкил, гетероциклил,  $-O-R^2$ ,  $-S-R^2$ ,  $-NH-R^2$  или  $-N(R^2)_2$ ;

каждый гетероциклил представляет собой 4-6-членную насыщенную карбоциклическую группу, в которой 1 или 2  $CH_2$ -фрагмента заменены на гетероатом, выбранный из NH, O или S;

каждая алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно независимо замещена 1-5 F и/или 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из Cl, CN, OH,  $C_{1-2}$ -алкила,  $-O-(C_{1-2}$ -алкила),  $-C(=O)-(C_{1-2}$ -алкила) и  $-C(=O)-(C_{3-4}$ -циклоалкила);

$R^2$  является таким, как определено в п.1;

или его соль.

3. Соединение формулы (I) по п.2,

где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-2}$ -алкил,  $C_{3-4}$ -циклоалкил, гетероциклил,  $-O-R^2$ ,  $-NH-R^2$  или  $-N(R^2)_2$ ;

каждый гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, пиперидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и морфолинила;

каждая алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно независимо замещена 1-3 F или одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из CN, OH,  $CH_3$ ,  $-O-CH_3$ ,  $-C(=O)-CH_3$  и  $-C(=O)$ -циклопропила;

$R^2$  является таким, как определено в п.1;

или его соль.

4. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-3,

где  $R^2$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ -алкила,  $C_{3-5}$ -циклоалкила, гетероциклила,  $-(C_{1-2}$ -алкил)-( $C_{3-5}$ -циклоалкила),  $-(C_{1-2}$ -алкил)гетероциклила,  $-(C_{1-2}$ -алкил)гетероарила и  $-(C_{1-2}$ -алкил)- $C\equiv CH$ ;

каждый гетероциклил представляет собой 4-6-членную насыщенную карбоциклическую группу, в которой 1 или 2  $CH_2$ -фрагмента заменены на гетероатом, выбранный из NH, O или S;

каждый гетероарил представляет собой 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, которое содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из  $=N-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$  и  $-S-$ ;

каждая алкильная, циклоалкильная, гетероциклильная или гетероарильная группа необязательно независимо замещена одним или несколькими заместителями F, Cl, CN, OH,  $C_{1-2}$ -алкилом,  $-O-(C_{1-2}$ -алкилом),  $-C(=O)-(C_{1-2}$ -алкилом) и  $-C(=O)-(C_{3-7}$ -циклоалкилом);

или его соль.

5. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-3,

где  $R^2$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ -алкила,  $-CH_2-(C_{3-4}$ -циклоалкила),  $-CH_2$ -гетероциклила,  $-CH_2$ -гетероарила и  $-CH_2-CH_2-C\equiv CH$ ;

каждый гетероциклил выбран из группы, состоящей из тетрагидрофуранила и пиперидинила;

каждый гетероарил выбран из группы, состоящей из изоксазолила, тиазолила и тиадиазолила;

каждая алкильная, циклоалкильная, гетероциклильная или гетероарильная группа необязательно независимо замещена одним или несколькими заместителями: F, CN,  $CH_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-C(=O)-CH_3$  и  $-C(=O)$ -циклопропилом;

или его соль.

6. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-5, где A представляет собой N;

или его соль.

7. Соединение формулы (I) по п.1,

где A представляет собой N;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из циклопропила, гетероциклила и  $-O-R^2$ ;

где  $R^2$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-6}$ -алкила,  $-(C_{1-2}$ -алкил)-( $C_{3-6}$ -циклоалкила),  $-(C_{1-2}$ -алкил)гетероарила и  $-(C_{1-2}$ -алкил)- $C\equiv CH$ ;

каждый гетероцикл выбран из группы, состоящей из азетидинила, пиперидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и морфолинила;

каждая гетероциклическая группа необязательно независимо замещена одним заместителем, выбранным из F, CN, OH, CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>3</sub>;

каждый гетероарил выбран из группы, состоящей из изоксазолила, тиазолила и триадиазолила;

каждая алкильная, циклоалкильная, гетероциклическая или гетероарильная группа необязательно независимо замещена одним или несколькими заместителями F, CN, CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -C(=O)-CH<sub>3</sub> и -C(=O)-циклопропилом;

каждая из вышеуказанных алкильных групп может быть линейной или разветвленной и необязательно замещена одним или несколькими F;

или его соль.

8. Соединение формулы (I) по п.1,

где A представляет собой N;

R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из циклопропила, гетероцикла и -O-R<sup>2</sup>;

где R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-4</sub>-алкила, -CH<sub>2</sub>-(C<sub>3-4</sub>-циклоалкила), -CH<sub>2</sub>-гетероарила и -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C≡CH;

каждый гетероарил выбран из группы, состоящей из изоксазолила, тиазолила и триадиазолила;

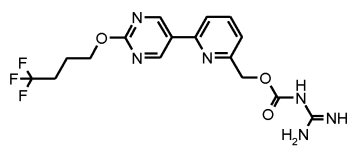
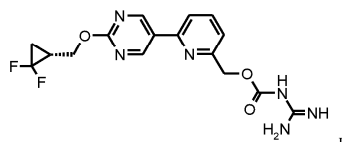
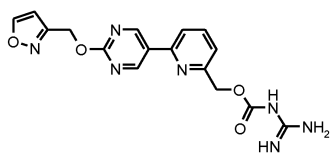
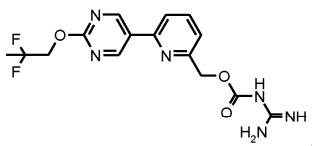
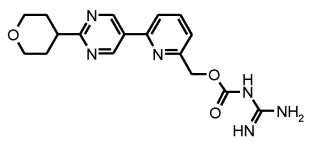
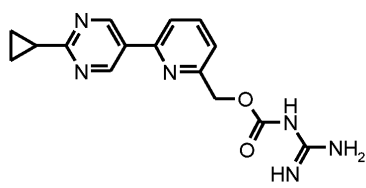
каждая алкильная, циклоалкильная или гетероарильная группа необязательно независимо замещена одним или несколькими заместителями F, CN и -OCH<sub>3</sub>;

каждый гетероцикл выбран из группы, состоящей из азетидинила, пиперидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и морфолинила;

каждая гетероциклическая группа необязательно независимо замещена одним заместителем, выбранным из F, CN, OH, CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>3</sub>;

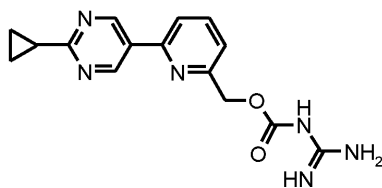
или его соль.

9. Соединение формулы (I) по п.1, выбранное из группы, состоящей из



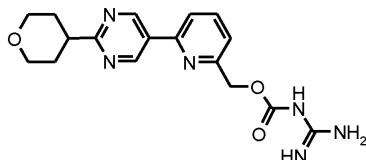
или его соль.

10. Соединение формулы (I) по п.9, имеющее структуру



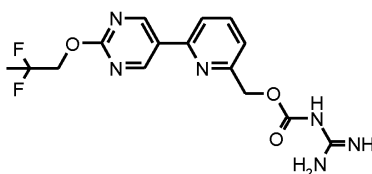
или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение формулы (I) по п.9, имеющее структуру



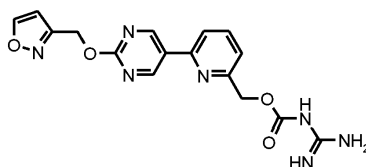
или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение формулы (I) по п.9, имеющее структуру



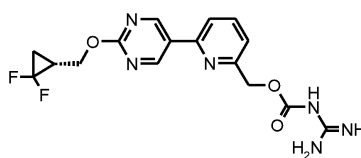
или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение формулы (I) по п.9, имеющее структуру



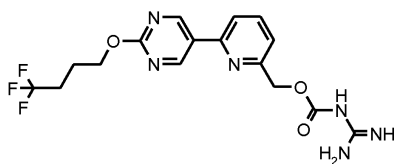
или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение формулы (I) по п.9, имеющее структуру



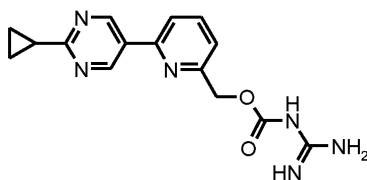
или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение формулы (I) по п.9, имеющее структуру

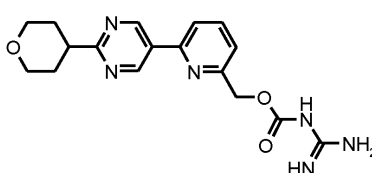


или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение формулы (I) по п.9, имеющее структуру

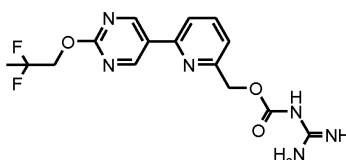


17. Соединение формулы (I) по п.9, имеющее структуру

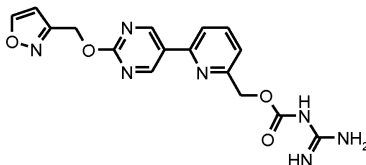


18. Соединение формулы (I) по п.9, имеющее структуру

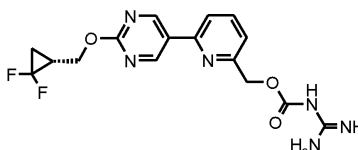




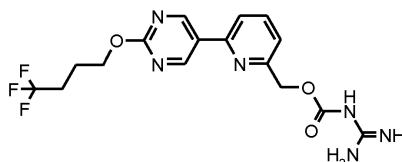
19. Соединение формулы (I) по п.9, имеющее структуру



20. Соединение формулы (I) по п.9, имеющее структуру



21. Соединение формулы (I) по п.9, имеющее структуру



22. Соединение по любому из пп.1-9 в форме соли, где соль является фармацевтически приемлемой.

23. Применение соединения по любому из пп.1-22 или его фармацевтически приемлемой соли в качестве лекарственного средства для лечения заболеваний и состояний, опосредованных ингибированием активности АОСЗ (медьсодержащая аминоксидаза 3).

24. Применение соединения по любому из пп.1-22 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения NASH (неалкогольного стеатогепатита), фиброза легких, хронической обструктивной болезни легких (COPD), диабетической ретинопатии или фиброза почек.

25. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-22 или его фармацевтически приемлемую соль вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

26. Способ лечения заболевания или состояния, которое опосредуется ингибированием активности АОСЗ, включающий введение соединения по любому из пп.1-22 или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом.

