

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 037286

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.03.04

(21) Номер заявки
201790992

(22) Дата подачи заявки
2015.11.05

(51) Int. Cl. A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(54) ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ АГЕНТЫ

(31) 62/075,671; 62/098,022

(32) 2014.11.05; 2014.12.30

(33) US

(43) 2017.09.29

(86) PCT/US2015/059311

(87) WO 2016/073770 2016.05.12

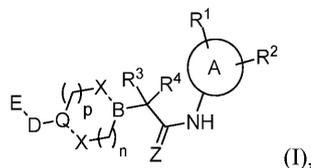
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ФЛЕКСУС БАЙОСАЙЕНСИЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Бек Хилари Плейк, Хаэн Хуан
Карлос, Осипов Максим, Пауэрс Джей
Патрик, Райли Морин Кей, Шунатона
Хантер Пол, Уокер Джеймс Росс,
Зибински Михаил, Балог Джеймс
Аарон, Уильямс Дэвид К, Маркволдер
Джей А, Черни Эмили Шарлотт,
Шань Вейфан, Хуан Одрис (US)

(74) Представитель:
Угрюмов В.М. (RU)

(56) Pubchem-CID-24231423 Create Date: 29
February 2008 (29.02.2008) pg. 3, Fig
US-A1-20040029887
US-A1-20090275523
WO-A2-2014036412
US-A-5723464
US-A1-20020016463

(57) Описаны соединения формулы (I)



которые модулируют фермент класса оксидоредуктаз индоламин 2,3-диоксигеназу, и композиции, содержащие эти соединения. Также предусматривается применение таких соединений и композиций для лечения и/или предупреждения различных заболеваний, нарушений и состояний, включая нарушения, обусловленные раковыми заболеваниями, которые опосредуются индоламин 2,3-диоксигеназой.

B1

037286

037286

B1

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Данная заявка претендует на приоритет предварительных заявок США на патент № 62/075671, поданной 05 ноября 2014 г., и № 62/098022, поданной 30 декабря 2014 г., соответственно, полное содержание которых полностью включено в данную заявку посредством отсылки.

Сведения о предшествующем уровне техники

Индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO; известная также как IDO1) является геном-мишенью для действия IFN- γ , который играет некоторую роль в иммуномодуляции. IDO представляет собой оксидоредуктазу и является одним из двух ферментов, которые катализируют первую и ограничивающую скорость стадию превращения триптофана в N-формилкинуренин. Она существует как мономер массой 41 кДа, который был обнаружен в нескольких популяциях клеток, включая клетки системы иммунитета, эндотелиальные клетки и фибробласты. IDO является довольно консервативной среди ферментов, последовательность её аминокислот у людей на 63% идентична последовательности аминокислот у мышей. Данные о её кристаллической структуре и сайт-направленном мутагенезе показывают, что и связывание с субстратом, и взаимоотношение между субстратом и связанной с железом диоксигеназы необходимы для её активности. Был идентифицирован гомолог IDO (IDO2), аминокислотная последовательность которого на 44% гомологична аминокислотной последовательности IDO, но его функция сильно отличается от функции IDO (см., например, Serafini P., et al., *Semin. Cancer Biol.*, 16(1):53-65 (Feb. 2006) and Ball, H.J. et al., *Gene*, 396(1):203-213 (Jul. 2007)).

IDO играет основную роль в иммунной регуляции, и её иммуносупрессорная функция проявляется несколькими путями. Важно то, что IDO регулирует иммунитет на Т-клеточном уровне и существует связь между IDO и продуцированием цитокинов. В дополнение опухоли часто действуют на функцию иммунной системы путём позитивной регуляции IDO. Таким образом, модуляция IDO может оказывать терапевтическое воздействие на ряд заболеваний, нарушений и состояний.

Между IDO и раковым заболеванием существует патофизиологическая связь. Нарушение иммунного гомеостаза тесно связано с ростом и развитием опухоли, и оказалось, что продуцирование IDO в микроокружении опухоли способствует росту опухоли и метастаз. Более того, повышенные уровни активности IDO связаны с разнообразием различных опухолей (Brandacher, G. et al., *Clin. Cancer Res.*, 12(4): 1144-1151 (Feb. 15, 2006)).

Лечение рака обычно влечёт за собой хирургическое удаление с последующей химиотерапией и радиотерапией. Стандартные схемы лечения обеспечивают в значительной степени разные результаты долгосрочного успеха из-за способности клеток опухоли, по существу, ускользать из-под иммунного надзора путём возобновления роста первичных опухолей и, что часто более важно, развития отдалённого метастаза. Последние достижения в лечении рака и заболеваний, нарушений и состояний, связанных с раком, включают использование комбинированной терапии, включающей иммунотерапию в сочетании с более традиционными химиотерапией и радиотерапией. В большинстве случаев иммунотерапия ассоциируется с меньшей токсичностью по сравнению с традиционной химиотерапией, так как она использует собственную иммунную систему пациента для идентификации и устранения опухолевых клеток.

Помимо ракового заболевания IDO участвует в развитии других патологических состояний, в подавлении иммунитета, в развитии хронических инфекций и расстройств (например, ревматоидного артрита). Таким образом, подавление разложения триптофана путём ингибирования активности IDO имеет огромное терапевтическое значение. Более того, ингибиторы IDO могут быть использованы для усиления активации Т-клеток, когда активность Т-клеток подавлена во время беременности, при наличии малигнизации или вирусов (например, HIV(ВМЧ)). Хотя их роль не совсем установлена, ингибиторы IDO также могут найти применение при лечении пациентов с неврологическими и нейропсихиатрическими заболеваниями или расстройствами (например, при наличии депрессии).

Были разработаны ингибиторы IDO с малыми молекулами для лечения или профилактики заболеваний, связанных с IDO. Например, ингибиторы IDO 1-метил-DL-триптофан, п-(3-бензофуранил)-DL-аланин, р-[3-бензо(b)тиенил]-DL-аланин и 6-нитро-L-триптофан были использованы для модуляции опосредованного Т-клетками иммунитета путём изменения локальных внеклеточных концентраций триптофана и метаболитов триптофана (заявка WO 99/29310). Соединения, обладающие активностью при ингибировании IDO, описаны также в заявке WO 2004/094409.

Ввиду роли, которую индоламин-2,3-диоксигеназа играет в развитии разнотипного массива заболеваний, расстройств и патологических состояний, и ограничений (например, эффективности) имеющихся в настоящее время ингибиторов IDO, необходимы новые модуляторы IDO и композиции и способы, связанные с ними.

Сущность изобретения

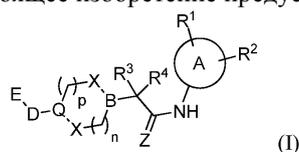
Настоящее изобретение относится к соединениям, которые модулируют фермент класса оксидоредуктаз индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO), и к композициям (например, к фармацевтическим композициям), содержащим эти соединения. Такие соединения, включая способы их получения и композиции, подробно описаны ниже.

Настоящее изобретение относится также к применению таких соединений и композиций для лечения и/или профилактики разнотипного массива заболеваний, расстройств и патологических состояний,

опосредованных, полностью или частично, IDO. Такие заболевания, расстройства и патологические состояния подробно описаны в данной заявке. Если не оговаривается иное, когда в данной заявке описываются применение соединений по изобретению, нужно иметь в виду, что такие соединения могут быть в составе композиции (например, фармацевтической композиции).

Как будет обсуждено ниже, хотя полагают, что соединения согласно настоящему изобретению проявляют свою активность путём ингибирования IDO, для осуществления данного изобретения не требуется точное понимание механизма действия этих соединений. Предполагают, что такие соединения могут альтернативно проявлять свою активность путём ингибирования активности триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO). Предполагается также, что эти соединения могут проявлять свою активность при ингибировании функции и IDO, и TDO. Хотя соединения по изобретению обычно называются в данной заявке ингибиторами IDO, нужно иметь в виду, что термин "ингибиторы IDO" охватывает соединения, которые действуют отдельно путём ингибирования TDO или IDO, и/или соединения, которые действуют путём ингибирования и IDO, и TDO.

Согласно одному из аспектов настоящее изобретение предусматривает соединения формулы (I)



или их фармацевтически приемлемую соль,

где нижний индекс n равен 1;

нижний индекс p равен 1;

кольцо A представляет собой циклогексил, бицикло[2.2.1]гептан, фенил, тиазолил или пиридинил;

Z обозначает O;

B обозначает C(OR^{5a}) или C(R^{3a});

каждый X независимо обозначает CHR⁵ или CH(OR^{5a});

Q обозначает C(CN) или CR⁶;

D обозначает связь или O;

E обозначает хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, 1,5-нафтиридинил, 1,8-нафтиридинил, 1Н-индазолил, 1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридинил, 3Н-пиразоло[4,5-*b*]пиридинил или пиразоло[1,5-*a*]пиримидинил, каждый из которых необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из фтора, йода и трифторметила;

R¹ и R² независимо обозначают H, хлор, фтор, CN, метил, дифторметил, трифторметил, трифторметокси, этокси, метоксикарбонил или фенокси; или когда R¹ и R² находятся в соседних положениях, они могут связываться друг с другом с образованием 5-членного кольца, содержащего 2 атома кислорода, замещенного 2 атомами фтора;

R³ и R⁴ независимо обозначают H, метил, этил, пропил, пропенил, 3-метилбут-2-енил, пропилил, 2-гидроксиэтил, 2-карбоксиэтил, 3-гидроксипропил, 4-(гидроксикарбонилметил)фенилметил, 4-(1-карбоксиэтил)фенилметил или циклопропилметил;

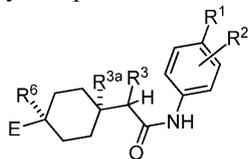
R^{3a} представляет собой H;

R⁵ обозначает H;

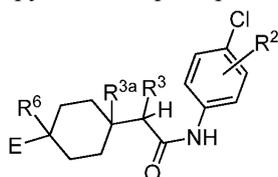
R^{5a} обозначает H или метил;

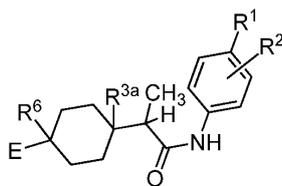
R⁶ обозначает H или OH.

Согласно некоторым вариантам предусмотрено соединение, имеющее формулу

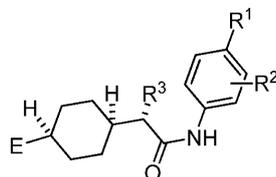


которое, по существу, не содержит других изомеров при стереоцентрах циклогексанового кольца;

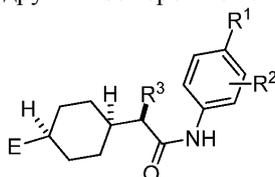




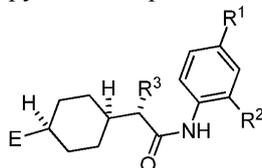
где R^1 представляет собой Cl или CN, или где R^1 представляет собой Cl; и R^3 представляет собой CH_3 ;



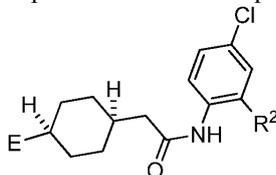
которое, по существу, не содержит других изомеров по каждому из трёх показанных стереоцентров;



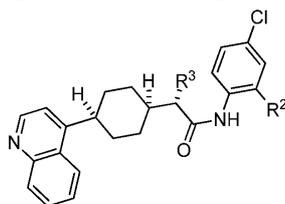
которое, по существу, не содержит других изомеров по каждому из трёх показанных стереоцентров;



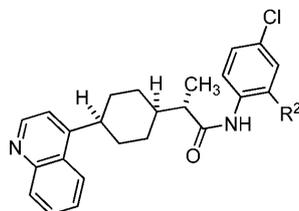
где R^1 представляет собой Cl или CN; R^2 представляет собой H или F; и которое, по существу, не содержит других изомеров по каждому из трёх показанных стереоцентров;



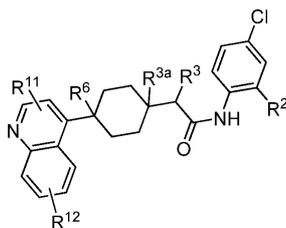
которое, по существу, не содержит других изомеров при стереоцентрах циклогексанового кольца;



которое, по существу, не содержит других изомеров по каждому из трех показанных стереоцентров;
или



которое, по существу, не содержит других изомеров по каждому из трёх показанных стереоцентров. Согласно некоторым вариантам предусмотрено соединение, имеющее формулу



где R^{11} и R^{12} независимо обозначают фтор, йод или трифторметил.

Согласно некоторым вариантам R^6 обозначает H, и R^{11} и R^{12} , каждый, независимо, выбран из группы, состоящей из фтора, йода и трифторметила.

Согласно некоторым вариантам предусмотрено соединение, представляющее собой

- N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;
 - N-(4-хлорфенил)-2-(4-(цис-хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;
 - N-(4-цианофенил)-2-(транс-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид гидрохлорид;
 - N-(4-цианофенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид гидрохлорид;
 - N-(4-фторфенил)-2-(транс-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;
 - N-(4-фторфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;
 - N-(4-фторфенил)-2-(цис-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)ацетамид;
 - N-(4-фторфенил)-2-(транс-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)ацетамид гидрохлорид;
 - N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)ацетамид;
 - N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)ацетамид;
 - N-(4-цианофенил)-2-(цис-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)ацетамид;
 - N-(4-цианофенил)-2-(транс-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)ацетамид;
 - 2-(4-(цис-1H-индазол-4-ил)циклогексил)-N-(4-цианофенил)ацетамид ;
 - 2-(4-(транс-1H-индазол-4-ил)циклогексил)-N-(4-цианофенил)ацетамид ;
 - 2-(4-(1H-индазол-4-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)ацетамид;
 - N-(4-фторфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;
 - N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;
 - N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;
 - (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;
 - (S)-N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)пропанамид;
 - (R)-N-(4-цианофенил)-2-(цис-4-(7-фторхинолин-4-ил)циклогексил)бутанамид;
 - (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(7-фторхинолин-4-ил)циклогексил)бутанамид;
 - (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;
 - (R)-N-(4-цианофенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;
 - (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)бутанамид;
 - (S)-N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)бутанамид;
 - N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-илокси)циклогексил)пропанамид;
 - N-(4-Хлорфенил)-2-(цис-1-гидрокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;
 - N-(4-Фторфенил)-2-(цис-4-(изохинолин-4-илокси)циклогексил)ацетамид
- трифторацетат;
- N-(4-Фторфенил)-2-(транс-4-(изохинолин-4-илокси)циклогексил)ацетамид
- трифторацетат;
- N-(4-Цианофенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-илокси)циклогексил)ацетамид;
 - N-(4-Хлорфенил)-2-(транс-1-гидрокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;
 - N-(4-Фторфенил)-2-(транс-1-гидрокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;
 - (R)-N-(4-Цианофенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-илокси)циклогексил)пропанамид;
 - (S)-N-(4-Цианофенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-илокси)циклогексил)пропанамид;
 - (R)-N-(4-Фторфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-илокси)циклогексил)пропанамид;

(S)-N-(4-Фторфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-илокси)циклогексил)пропанамид;
 (±)-N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пент-4-енамид;
 2-(4-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)ацетамид;
 N-(4-фторфенил)-2-(цис-4-(хиназолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;
 N-(4-Фторфенил)-2-(4-(хиназолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;
 N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(хиназолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;
 N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(хиназолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;
 N-(4-хлорфенил)-2-(4-(1,5-нафтиридин-4-ил)циклогексил)ацетамид;
 N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)пропанамид;
 N-(4-фторфенил)-2-(транс-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)пропанамид;
 N-(4-Хлорфенил)-2-((транс)-4-(изохинолин-1-ил)циклогексил)ацетамид;
 N-(4-Хлорфенил)-2-((цис)-4-(изохинолин-1-ил)циклогексил)ацетамид;
 N-(4-Хлорфенил)-2-((цис)-4-(изохинолин-8-ил)циклогексил)ацетамид;
 N-(4-Хлорфенил)-2-((транс)-4-(изохинолин-8-ил)циклогексил)ацетамид;
 N-(4-Хлорфенил)-2-((транс)-4-(изохинолин-5-ил)циклогексил)ацетамид;
 N-(4-фторфенил)-2-(цис-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)пропанамид;
 (±)-N-(4-Цианофенил)-2-((цис)-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пент-4-енамид;
 (R)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)-N-фенилпропанамид;
 (R)-N-(4-фтор-2-метилфенил)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-
 ил)циклогексил)пропанамид;
 (R)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)-N-(4-(трифторметил)фенил)
 пропанамид;
 (R)-N-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-
 ил)циклогексил)пропанамид;
 (R)-N-(2-этоксифенил)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;
 (R)-N-(3-(дифторметил)фенил)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-
 ил)циклогексил)пропанамид;
 (R)-N-(4-хлоро-2-метилфенил)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-
 ил)циклогексил)пропанамид;
 (R)-N-(3-хлорфенил)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;
 (R)-N-(3,4-дихлорфенил)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-
 ил)циклогексил)пропанамид;
 метил 3-((R)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидо)бензоат;
 метил 4-((R)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидо)бензоат;
 (R)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)-N-метил-N-фенилпропанамид;

(R)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)-N-(3-(трифторметил)фенил)пропанамид;

(R)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)-N-(4-феноксифенил)пропанамид;

(R)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)-N-(m-толил)пропанамид;

(R)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)-N-(3-феноксифенил)пропанамид;

(R)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)-N-(2-феноксифенил)пропанамид;

(R)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)-N-(пиридин-4-ил)пропанамид;

(R)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)-N-(тиазол-2-ил)пропанамид;

(R)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)-N-(пиридин-3-ил)пропанамид;

(R)-N-(2-фторфенил)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

(R)-N-(4-этоксифенил)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

(R)-N-(3-цианофенил)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

(R)-N-(3-хлоро-4-метилфенил)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

(R)-N-(3-фторфенил)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

(R)-N-(3-циано-4-(трифторметил)фенил)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

(±)-N-(4-Хлорфенил)-2-((транс)-4-((7-(трифторметил)хиолин-4-ил)окси)циклогексил)бутанамид;

N-(4-Хлорфенил)-2-((транс)-4-((7-(трифторметил)хиолин-4-ил)окси)циклогексил)-2-бутанамид;

(±)-N-(4-Хлорфенил)-2-((транс)-4-((2-(трифторметил)хиолин-4-ил)окси)циклогексил)бутанамид;

(±)-N-(4-Хлорфенил)-2-((транс)-4-(хиолин-4-илокси)циклогексил)бутанамид;

N-(4-Хлорфенил)-2-((транс)-4-((8-(трифторметил)хиолин-4-ил)окси)циклогексил)бутанамид;

2-(4-((R)-3-((4-Хлорфенил)амино)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)-3-оксопропил)фенил)пропановая кислота;

2-(4-((R)-3-((4-Хлорфенил)амино)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)-3-оксопропил)фенил)-2-пропановая кислота;

(±)-N-(4-Хлорфенил)-2-((цис)-4-((2-(трифторметил)хиолин-4-ил)окси)циклогексил)бутанамид;

N-(4-Хлорфенил)-2-((цис)-4-((2-(трифторметил)хиолин-4-ил)окси)циклогексил)бутанамид;

(±)-N-(4-Хлорфенил)-2-((цис)-4-((6-(трифторметил)хинолин-4-ил)окси)циклогексил)бутанамид;

N-(4-Хлорфенил)-2-((цис)-4-((6-(трифторметил)хинолин-4-ил)окси)циклогексил)бутанамид;

N-(4-Хлорфенил)-2-(4-((4-хлорохинолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)ацетамид;

(±)-N-(4-Хлорфенил)-2-(4-((4-хлорохинолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропанамид;

(±)-2-(4-((4-Хлорохинолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N-(p-толил)пропанамид;

N-(4-Хлорфенил)-2-(4-((4-хлорохинолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропанамид;

N-(4-Хлорфенил)-2-(4-((6-фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)ацетамид;

(±)-N-(4-Хлорфенил)-2-(4-((6-фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропанамид;

(±)-N-(4-Хлорфенил)-2-(4-((6-фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-3-метилбутанамид;

N-(4-Хлорфенил)-2-(1-(хинолин-4-илметил)пиперидин-4-ил)ацетамид;

N-(4-Фторфенил)-2-(1-(хинолин-4-илметил)пиперидин-4-ил)ацетамид;

N-(4-Фторфенил)-2-(1-(6-фторхинолин-4-ил)пиперидин-4-ил)ацетамид;

N-(4-Фторфенил)-2-(1-(6-фторхинолин-4-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)ацетамид;

(±)-N-(4-Хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропанамид;

(±)-N-(4-Бромфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропанамид;

(±)-2-(4-(6-Фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-N-фенилпропанамид;

N-(4-Хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропанамид;

(±)-N-(4-Хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)бутанамид;

(±)-2-(4-(6-Фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-N-фенилбутанамид;

(±)-N-(4-Хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-метоксипропанамид;

(±)-N-(4-Фторфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-метоксипропанамид;

N-(4-Хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-метоксипропанамид;

2-(4-((R)-3-((4-Хлорфенил)амино)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)-3-оксопропил)фенил)пропановая кислота;

2-(4-((R)-3-((4-Цианофенил)амино)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)-3-оксопропил)фенил)пропановая кислота;

(R)-N-циклогексил-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил) пропанамид;

N-циклогексил-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил) ацетамид;

(±)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис- и транс-4-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклогексил)пропанамид;

(S)-N-(4-хлорфенил)-2-((цис)-4-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклогексил)пропанамид;

(R)-N-(4-хлорфенил)-2-((цис)-4-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклогексил)пропанамид;

(S)-N-(4-хлорфенил)-2-((транс)-4-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклогексил)пропанамид;

(R)-N-(4-хлорфенил)-2-((транс)-4-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклогексил)пропанамид;

(±)-2-(цис- и транс-4-(1,8-нафтиридин-4-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;

(S)-2-((цис)-4-(1,8-Нафтиридин-4-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;

(R)-2-((цис)-4-(1,8-нафтиридин-4-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;

(S)-2-((транс)-4-(1,8-нафтиридин-4-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;

(R)-2-((транс)-4-(1,8-нафтиридин-4-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;

(±)-2-(цис- и транс-4-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;

(S)-2-((цис)-4-(1H-Пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;

(R)-2-((цис)-4-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;

(S)-2-((транс)-4-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;

(R)-2-((транс)-4-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;

(±)-N-(цис- и транс-4-хлорфенил)-2-(4-(6-иодхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

(S)-N-(4-Хлорфенил)-2-((цис)-4-(6-иодхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

(R)- N -(4-хлорфенил)-2-((цис)-4-(6-иодхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

(S)- N -(4-хлорфенил)-2-((транс)-4-(6-иодхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

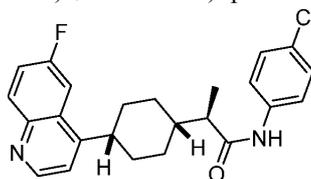
(R)- N -(4-хлорфенил)-2-((транс)-4-(6-иодхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

(±)-2-((транс)-4-((1,8-Нафтиридин-4-ил)окси)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;

N-(4-Хлорфенил)-2-(4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)бутанамид;

(R)-N-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-2-((цис)-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)бутанамид;
 N-(4-хлорфенил)-2-((цис)-4-циано-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;
 N-(4-хлорфенил)-2-((транс)-4-циано-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;
 (R)-N-(4-хлорфенил)-5-гидрокси-2-((цис)-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пентанамид;
 N-(4-хлорфенил)-2-(1-метокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;
 N-(4-фторфенил)-2-(4-гидрокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;
 N-(4-хлорфенил)-2-(4-гидрокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;
 N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(6-фторхинолин-4-ил)-1-гидроксициклогексил)пропанамид;
 N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)-1-гидроксициклогексил)пропанамид;
 (+/-)-N-(4-хлорфенил)-2-(транс-1-фтор-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;
 N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(6-фторхинолин-4-ил)-4-гидроксициклогексил)пропанамид;
 N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)-4-гидроксициклогексил)пропанамид;
 (R)-N-(4-хлоро-2-гидроксифенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;
 (R)-N-(4-хлоро-3-гидроксифенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;
 (2R)-N-((2S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;
 (R)-N-(2-амино-4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пент-4-енамид;
 2-(1-(6-Фторхинолин-4-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-N-(1-метилциклогексил)ацетамид;
 (±)-N-(4-Хлорфенил)-2-(1-(6-фторхинолин-4-ил)пиперидин-4-ил)бутанамид;
 (±)-N-(4-Хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пентанамид;
 N-(4-Хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пентанамид;
 (±)-2-(4-(6-Фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклогексил)пентанамид;
 2-(4-(6-Фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклогексил)пентанамид;
 (+/-)-Цис и транс-N-(4-хлорфенил)-2-(4-(3-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил)циклогексил)пропанамид;
 N-(4-хлорфенил)-2-(4-(3-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил)циклогексил)пропанамид;
 или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно некоторым вариантам предусмотрено соединение, которое представляет собой (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид

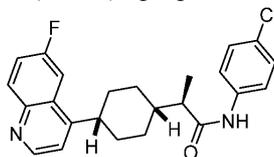


или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно некоторым вариантам предусмотрено соединение, которое представляет собой фармацевтически приемлемую соль (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид.

Согласно некоторым вариантам предусмотрена фармацевтическая композиция для ингибирования индоламин 2,3-диоксигеназы (IDO), содержащая любое из вышеуказанных соединений и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Согласно некоторым вариантам предусмотрена фармацевтическая композиция, где соединение представляет собой (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид

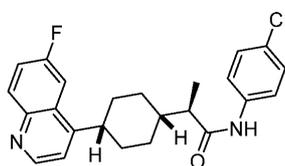


или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно некоторым вариантам предусмотрена фармацевтическая композиция, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид.

Согласно некоторым вариантам предусмотрен способ лечения заболевания, нарушения или состояния, опосредованного, по меньшей мере частично, индоламин 2,3-диоксигеназой (IDO), который включает введение эффективного количества любого из вышеуказанных соединений нуждающемуся в этом субъекту.

Согласно некоторым вариантам соединение представляет собой (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид



или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно некоторым вариантам соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид.

Согласно некоторым вариантам любое из вышеуказанных соединений вводят в количестве, эффективном для обращения или прекращения прогрессирования IDO-опосредованной иммуносупрессии.

Согласно некоторым вариантам указанное заболевание, нарушение или состояние представляет собой раковое заболевание.

Согласно некоторым вариантам указанное раковое заболевание представляет собой меланому, рак легкого, рак головы, рак шеи, почечно-клеточную карциному или рак мочевого пузыря.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1A-1P показана структура и биологическая активность соединений, описанных в данной заявке. Измеренные величины ингибирующей активности для соединений по изобретению при проведении анализа, описанного в примере 251, приведены ниже на фиг. 1A-1P, где уровни активности представлены следующим образом: (активность, IC₅₀: A < 0.1 мкМ; B < 1 мкМ; C < 10 мкМ).

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Перед подробным описанием данного изобретения следует отметить, что это изобретение не ограничено конкретными вариантами, описанными в данной заявке, и следует также указать, что используемую в данной заявке для описания конкретных вариантов терминологию не следует рассматривать как ограничивающую.

Когда указан интервал величин, следует указать, что каждая величина, до десятой доли единицы нижнего предела, если четко не оговорено иное, между верхним и нижним пределами этого интервала и любая другая указанная величина в приведённом интервале охвачены данным изобретением. Верхний и нижний пределы этих более узких интервалов могут быть независимо включены в более узкие интервалы и также охвачены данным изобретением, при условии, что любой конкретный предел исключён из указанного интервала. Когда указанный интервал включает один или оба из этих пределов, интервалы, исключающие или один, или оба из них, также охвачены данным изобретением. Если иное не указано, все технические и научные термины, использованные в данной заявке, имеют то же самое значение, которое понятно среднему специалисту в данной области, к которой относится данное изобретение.

Необходимо отметить, что используемое в описании и в формуле изобретения единственное число включает и множественное число, если в контексте не указано иное. Следует также указать, что формула изобретения может быть составлена так, чтобы исключить любой необязательный элемент. Как таковое это утверждение предназначено для того, чтобы служить как предпосылка для применения такой исключительной терминологии, например "исключительно", "только" и т.п. в связи с перечислением признаков формулы изобретения или использования "негативного" ограничения.

Публикации, рассматриваемые в данной заявке, приведены только для их описания до даты подачи

настоящей заявки. Кроме того, даты публикации, указанные в данной заявке, могут отличаться от действительных дат публикации, которые могут нуждаться в независимом подтверждении.

Общая часть.

Иммунная дисрегуляция тесно связана с уклонением опухоли от иммунологического ответа иммунной системы хозяина, что приводит к росту и развитию опухоли. Традиционные подходы к способу лечения, включающие химиотерапию и радиационную терапию, обычно тяжело переносятся пациентом и становятся менее эффективными по мере того, как опухоли развиваются и выдерживают такое лечение. При использовании собственной иммунной системы пациента для идентификации и ликвидации опухолевых клеток иммунотерапия имеет преимущество, состоящее в меньшей токсичности. Активация иммунорегуляторного фермента индоламин-2,3-диоксигеназы включает один механизм, управляемый опухолью для ускорения их роста, а агенты (например, соединения с малыми молекулами), которые ингибируют активность фермента, являются весьма перспективными для профилактики и/или лечения.

Кроме того, большой массив экспериментальных данных показывает роль ингибирования IDO в ослаблении и/или подавлении иммунитета, при хронических инфекциях, ВИЧ-инфекции и аутоиммунных заболеваниях или нарушениях. Ингибирование IDO может также представлять важную стратегию лечения для пациентов с неврологическими или нейропсихиатрическими заболеваниями, или расстройствами, такими как депрессия. Соединения, композиции и способы согласно данному изобретению отвечают необходимости создания новых классов модуляторов IDO.

Определения.

Если не указано иное, следующие термины имеют указанное ниже значение. Другие термины определяются в тексте данного описания.

Термин "алкил", сам по себе или как часть другого заместителя, если не указано иное, означает линейный или разветвлённый углеводородный радикал, содержащий указанное количество атомов углерода (т.е. C₁₋₈ означает наличие от одного до восьми атомов углерода). Примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил и т.п. Термин "алкенил" относится к ненасыщенной алкильной группе, содержащей одну или более двойных связей. Точно так же термин "алкинил" относится к ненасыщенной алкильной группе, содержащей одну или более тройных связей. Примеры таких ненасыщенных алкильных групп включают винил, 2-пропенил, кротил, 2-изопентенил, 2-(бутадиенил), 2,4-пентадиенил, 3-(1,4-пентадиенил), этинил, 1- и 3-пропинил, 3-бутинил и их высшие гомологи и изомеры.

Термин "циклоалкил" относится к углеводородным кольцам, содержащим указанное количество атомов углерода (например, C₃₋₆ циклоалкил) и являющимся полностью насыщенными или содержащими не более одной двойной связи между членами кольца. "Циклоалкил" относится также к бициклическим и полициклическим углеводородным кольцам, таким как, например, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан и т.д.

Термин "циклогетероалкил" относится к циклоалкильному кольцу, содержащему указанное количество атомов в кольце (или членов) и содержащему от одного до пяти гетероатомов, выбранных из N, O и S, которые заменяют от одного до пяти членов в кольце, причём атомы азота и серы являются необязательно замещёнными и атом(ы) азота являются необязательно кватернизованными. Циклогетероалкил может быть моноциклической, бициклической или полициклической кольцевой системой. Неограничивающие примеры циклогетероалкильных групп включают пирролидинил, имидазолидинил, пирозолидинил, бутиролактамный радикал, валеролактамный радикал, имидазолидинонил, гидантоинил, диоксаланил, фталимидинил, пиперидинил, 1,4-диоксанил, морфолинил, тиоморфолинил, радикал тиоморфолин-S-оксида, тиоморфолин-S,S-оксида, пиперазинил, пиранил, пиридонил, 3-пирролинил, тиопиранил, пиронил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, хинуклидинил и т.п. Циклогетероалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через атом углерода в кольце или через гетероатом.

Используемая в данной заявке волнистая линия "wavy", которая пересекает одинарную двойную или тройную связь в любой химической структуре, приведённой в данной заявке, обозначает точку присоединения одинарной, двойной или тройной связи к остальной части молекулы. Дополнительно связь, простирающаяся к центру кольца (например, фенильного кольца) указывает на присоединение к любому доступному атому кольца. Специалисту в данной области известно, что совокупность заместителей, показанных как присоединённые к кольцу, будет находиться в кольце, что обеспечивает получение стабильных соединений и иначе стерически совместимых соединений. В случае двухвалентного компонента такое представление включает любую ориентацию химической связи (переднюю или обратную). Например, группа "-C(O)NH-" включает связь в любой ориентации -C(O)NH- или -NHС(O)-, и подобным образом группа "-O-CH₂CH₂-" включает и -O-CH₂CH₂-, и -CH₂CH₂-O-.

Термины "алкокси", "алкиламино" и "алкилтио" (или тиоалкокси) используются в их обычном смысле и относятся к тем алкильным группам, которые присоединены к остальной части молекулы через атом кислорода, через аминогруппу или атом серы соответственно. Дополнительно в случае диалкиламиногрупп алкильные части могут быть одинаковыми или разными и могут также соединяться с образованием 3-7-членного кольца с атомом азота, к которому присоединена каждая указанная группа. Соответственно, группа, называемая диалкиламиногруппой или -NR^aR^b, включает пиперидинил, пирролиди-

нил, морфолинил, азетидинил и т.п.

Термин "галоген", сам по себе или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или иода. Дополнительно термины, такие как "галогеналкил" включают моногалогеналкил и полигалогеналкил. Например, термин "C₁₋₄ галогеналкил" включает трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и т.п.

Термин "арил" означает, если не оговорено иное, полиненасыщенную, обычно ароматическую, углеводородную группу, которая может содержать одно кольцо или много колец (до трёх колец), которые являются конденсированными или ковалентно связанными. Неограничивающие примеры арильных групп включают фенил, нафтил и дифенил.

Термин "гетероарил" относится к арильным группам (или кольцам), которые содержат от одного до пяти гетероатомов, выбранных из N, O и S, при этом атомы азота и серы являются необязательно окисленными и атом(ы) азота является(ются) необязательно кватернизованными. Гетероарильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через гетероатом. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают пиридил, пиридазинил, пиразинил, пиримидинил, триазинил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, фталазинил, бензотриазинил, пуринил, бензимидазолил, бензопиразолил, бензотриазолил, бензизоксазолил, изобензофурил, изоиндолил, индолизинил, бензотриазинил, тиенопиридинил, тиенопиримидинил, пиразолопиримидинил, имидазопиридины, бензотиаксолил, бензофуранил, бензотиенил, индолил, хинолил, изохинолил, изотиазолил, пиразолил, индазолил, птеридинил, имидазолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, тиadiaзолил, пирролил, тиазолил, фурил, тиенил и т.п. Заместители для гетероарильного кольца могут быть выбраны из группы приемлемых заместителей, указанных ниже.

Указанные выше термины (например, "алкил", "арил" и "гетероарил") согласно некоторым вариантам являются необязательно замещёнными. Выбираемые заместители для каждого вида радикала приведены ниже.

Необязательными заместителями для алкильных радикалов (включая группы, часто называемые алкиленовой, алкенильной, алкинильной и циклоалкильной) могут быть разнообразные группы, выбранные из галогена, -OR', -NR'R'', -SR', -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR''C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂R'', -CN и -NO₂, в количестве от нуля до (2 m'+1), где m' обозначает общее количество атомов углерода в таком радикале. Радикалы R', R'' и R''' , каждый независимо, относятся к водороду, незамещённому C₁₋₈ алкилу, незамещённому арилу, арилу, замещённому 1-3 атомами галогена, незамещённому C₁₋₈ алкилу, C₁₋₈ алкокси или C₁₋₈ тиоалкоксилилу или незамещённому C₁₋₈ алкилу или незамещённым арил-C₁₋₄ алкильным группам. Когда R' и R'' присоединены к одному и тому же атому азота, они могут соединяться с атомом азота с образованием 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членного кольца. Например, группа -NR'R'' включает 1-пирролидинил и 4-морфолинил.

Подобным образом, возможные заместители для арильных и гетероарильных групп меняются и обычно выбираются из -галогена, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)₂R', -NR'-C(O)NR''R''', -NH-C(NH₂)=NH, -NR''C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂R'', -N₃, перфтор(C₁₋₄)алкокси и перфтор(C₁₋₄)алкила в количестве от 0 до общего числа открытых валентностей в ароматическом кольце; при этом R', R'' и R''' независимо выбираются из водорода, C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₂₋₈ алкенила и C₂₋₈ алкинила. Другие подходящие заместители включают каждый из указанных выше арильных заместителей, присоединённых к атому в кольце через группу алкиленового простого эфира, содержащего 1-4 атома углерода.

Два из заместителей у соседних атомов арильного или гетероарильного кольца могут быть необязательно заменены заместителем формулы -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, где T и U независимо обозначают -NH-, -O-, -CH₂- или одинарную связь, и q обозначает целое число от 0 до 2. Альтернативно, два из заместителей у соседних атомов арильного или гетероарильного кольца могут быть необязательно заменены заместителем формулы -A-(CH₂)_t-B-, где A и B независимо обозначают -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- или одинарную связь, и t обозначает целое число от 1 до 3. Одна из одинарных связей в образовавшемся таким образом новом кольце может быть необязательно заменена двойной связью. Альтернативно, два из заместителей у соседних атомов арильного или гетероарильного кольца могут быть необязательно заменены заместителем формулы -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, где s и t независимо обозначают целые числа от 0 до 3, и X обозначает -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- или -S(O)₂NR'- . Заместитель R' в -NR'- и -S(O)₂NR'- выбирается из водорода или незамещённого C₁₋₆ алкила.

Используемый в данной заявке термин "гетероатом" включает кислород (O), азот (N), серу (S) и кремний (Si).

Термин "фармацевтически приемлемые соли" включает соли активных соединений, которые получают с относительно нетоксичными кислотами или основаниями в зависимости от конкретных заместителей в соединениях, описанных в данной заявке. Когда соединения по изобретению содержат относительно кислые функциональные группы, могут быть получены соли присоединения оснований при контактировании нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желательного основа-

ния, или в чистом виде, или в среде подходящего инертного растворителя. Примеры солей, полученных из фармацевтически приемлемых неорганических оснований, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди, двухвалентного железа, трёхвалентного железа, лития, магния, марганца, калия, натрия, цинка и т.п. Примеры солей, полученных из фармацевтически приемлемых органических оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, в том числе замещённых аминов, циклических аминов, аминов природного происхождения и т.п., таких как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминные смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и т.п. Когда соединения по изобретению содержат относительно основные функциональные группы, могут быть получены соли присоединения кислот при контактировании нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желательной кислоты, или в чистом виде, или в среде подходящего инертного растворителя. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, азотная, карбоновая, моногидрокарбоновая, фосфорная, моногидрофосфорная, дигидрофосфорная, серная, моногидросерная, иодистоводородная или фосфорная кислоты и т.п., а также соли, полученные из относительно нетоксичных органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомасляная, малоновая, бензойная, янтарная, пробковая, фумаровая, манделовая, фталевая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, лимонная, винная, метансульфоновая и т.п. Сюда относятся также соли аминокислот, таких как аргинат и т.п., и соли органических кислот, например глюкуроновой или галактуриновой и т.п. (см., например, Berge, S.M., et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 66:1-19 (1977)). Некоторые конкретные соединения по данному изобретению содержат и основные, и кислые функциональные группы, которые позволяют этим соединениям превращаться в соли присоединения оснований или кислот.

Нейтральные формы соединений могут быть регенерированы путём контактирования соли с основанием или кислотой и выделения родительского соединения традиционным образом. Родительская форма соединения отличается от различных солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но иначе для целей данного изобретения соли эквивалентны родительской форме соединения.

Помимо солевых форм данное изобретение предусматривает соединения, которые находятся в виде пролекарств. Пролекарства соединений, описанных в данной заявке, являются такими соединениями, которые легко подвергаются химическим изменениям в физиологических условиях с получением соединений по настоящему изобретению. Кроме того, пролекарства могут быть превращены в соединения по изобретению химическими или биохимическими методами *in vivo* окружении. Например, пролекарства могут быть медленно превращены в соединения по данному изобретению, когда их помещают в трансдермальный резервуарный пластырь с подходящим ферментом или химическим реагентом.

Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. В общем, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам и также охвачены данным изобретением. Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать во многих кристаллических и аморфных формах. В общем, все физические формы эквивалентны для целей настоящего изобретения и входят в его объём.

Некоторые соединения по настоящему изобретению обладают асимметрическими атомами углерода (оптическими центрами) или двойными связями; все рацематы, диастереомеры, геометрические изомеры, региоизомеры и отдельные изомеры (например, разделённые энантиомеры) входят в объём настоящего изобретения. Когда показано пространственное изображение, это относится к соединению, в котором содержится один из изомеров, и которое, по существу, не содержит другого изомера. Выражение "по существу, не содержит" другого изомера указывает, по меньшей мере, на отношение 80/20 двух изомеров, более предпочтительно на отношение 90/10, или 95/5, или на большее отношение. Согласно некоторым вариантам один из изомеров содержится в количестве равном по меньшей мере 99%.

Соединения по настоящему изобретению могут также содержать несвойственные им количества атомных изотопов одного или более атомов, которые составляют такие соединения. Несвойственное им количество атомных изотопов можно определить как количество в интервале от количества, обнаруживаемого в природе, до количества, составляющего 100% от данного атома. Например, соединения могут включать радиоактивные изотопы, такие как, например, тритий (^3H), иод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C), или нерадиоактивные изотопы, такие как дейтерий (^2H) или углерод-13 (^{13}C). Такое наличие изотопов может обеспечить дополнительное применение соединениям, описанным в данной заявке. Например, изотопные варианты соединений по изобретению могут найти дополнительное применение, включая, но без ограничения, применение в качестве диагностических реагентов и/или реагентов для визуализации, или в качестве цитотоксических/радиотоксичных терапевтических агентов. Кроме того, изотопные варианты соединений по изобретению могут иметь изменённые фармакокинетические и фармакодинамические характеристики, которые могут способствовать повышенной безопасности, лучшей переносимости

или эффективности во время лечения. Все изотопные варианты соединений по данному изобретению, независимо от того, являются они радиоактивными или нет, входят в объём данного изобретения.

Термины "пациент" или "субъект" используются как взаимозаменяемые и относятся к человеку или животному, не являющемуся человеком (например, к млекопитающему).

Термины "введение", "вводить" и т.п., когда они применяются, например, для субъекта, клетки, ткани, органа или биологической жидкости, относятся к контактированию, например, ингибитора IDO, фармацевтической композиции, содержащей этот ингибитор, или диагностического агента с субъектом, клеткой, тканью, органом или биологической жидкостью. Если речь идёт о клетке, введение включает контактирование (например, *in vitro* или *ex vivo*) реагента с клеткой, а также контактирование реагента с жидкостью, которая находится в контакте с клеткой.

Термины "лечить", "лечение", "излечение" и т.п. относятся к процессу действия (такому как введение ингибитора IDO или фармацевтической композиции, содержащей этот ингибитор), начатому после того, как были диагностированы или замечены и т.п. заболевание, расстройство или патологическое состояние, для устранения, уменьшения степени, подавления, смягчения или улучшения, временных или постоянных, по меньшей мере одной из причин, лежащих в основе заболевания, расстройства или патологического состояния у субъекта, или по меньшей мере одного из симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или патологическим состоянием, поражающими субъекта. Таким образом, лечение включает ингибирование (например, остановку развития или дальнейшего распространения заболевания, расстройства или патологического состояния или клинических симптомов, связанных с ними) активной болезни.

Термин "нуждающийся в лечении", используемый в данной заявке, относится к суждению практикующего врача или другого лица, ухаживающего за больным, о том, что субъекту требуется это лечение или он получит пользу от лечения. Это суждение выносится на основании различных факторов, которые находятся в пределах знаний, полученных практикующим врачом или другим лицом, ухаживающим за больным.

Термины "предотвратить", "предотвращение", "профилактика" и т.п. относятся к процессу действия (такому как введение ингибитора IDO или фармацевтической композиции, содержащей этот ингибитор), начатому (например, до начала заболевания, расстройства или патологического состояния) для того, чтобы предотвратить, подавить, ингибировать или уменьшить, временно или постоянно, риск у субъекта к развитию заболевания, расстройства или патологического состояния или т.п. (что определяется, например, по отсутствию клинических симптомов) или замедлить их начало, обычно в контексте субъекта, предрасположенного к наличию конкретного заболевания, расстройства или патологического состояния. В некоторых случаях эти термины также относятся к замедлению развития заболевания, расстройства или патологического состояния или к ингибированию их прогрессирования до причиняющей страдание или нежелательной иначе степени.

Термин "нуждающийся в профилактике", используемый в данной заявке, относится к суждению практикующего врача или другого лица, ухаживающего за больным, о том, что субъекту требуется профилактическое лечение или он получит пользу от этого лечения. Это суждение выносится на основании различных факторов, которые находятся в пределах знаний, полученных практикующим врачом или другим лицом, ухаживающим за больным.

Фраза "терапевтически эффективное количество" относится к введению агента субъекту, одного или в виде части фармацевтической композиции, и или в виде одной дозы, или как часть ряда доз, в количестве, способном обеспечить любой заметный, положительный результат в отношении любого симптома, аспекта или характеристики заболевания, расстройства или патологического состояния при введении субъекту. Терапевтически эффективное количество может определить путём оценки релевантных физиологических эффектов и его можно регулировать в зависимости от схемы лечения и данных диагностического анализа состояния субъекта и т.п. Например, измерение уровня ингибитора IDO (или, например, его метаболита) в сыворотке крови в конкретный момент времени после его введения может быть показателем того, использовалось ли терапевтически эффективное количество.

Фраза "в количестве, которое достаточно, чтобы вызвать изменение" означает, что существует заметная разница между уровнем ингибитора, измеренным до (например, базовым уровнем) и после введения конкретного терапевтического лекарства. Индикаторы включают любой объективный параметр (например, концентрацию в сыворотке) или субъективный параметр (например, ощущение хорошего самочувствия у субъекта).

Термин "малые молекулы" относится к химическим соединениям, имеющим молекулярную массу меньше примерно 10 кДа, меньше примерно 2 кДа, или меньше примерно 1 кДа. Малые молекулы включают, но без ограничения, неорганические молекулы, органические молекулы, органические молекулы, содержащие неорганический компонент, молекулы, содержащие радиоактивный атом, и синтетические молекулы. С терапевтической точки зрения, малая молекула может быть более проникаемой в клетки, менее восприимчивой к разложению и менее вероятно вызывает иммунный ответ по сравнению с большими молекулами.

Используемые в данной заявке термины "ингибитор IDO", "блокатор IDO" и похожие термины от-

носятся к агентам, способным ингибировать активность IDO, вызывая тем самым реверсию подавления иммунитета, опосредованного IDO. Ингибитор IDO может быть конкурентным, неконкурентным или необратимым ингибитором IDO. "Конкурентный ингибитор IDO" является соединением, которое обратимо ингибирует активность фермента IDO в каталитическом сайте; "неконкурентный ингибитор IDO" является соединением, которое обратимо ингибирует активность фермента IDO в некаталитическом сайте; и "необратимый ингибитор IDO" является соединением, которое необратимо устраняет активность фермента IDO путём образования ковалентной связи (или другого стабильного средства ингибирования функции фермента) с ферментом. Ряд ингибиторов IDO является коммерчески доступным (например, 5-Br-4-Cl-индоксил-1,3-диацетат и 1-метил-DL-триптофан (1 MT)); оба приобретаются в компании Sigma - Aldrich, St. Louis, MO) и могут использоваться как, например, "эталонное" или "референсное" соединение.

Термин "лиганд" относится, например, к пептиду, полипептиду, молекуле, ассоциированной с мембраной или связанной с мембраной, или к его комплексу, который может действовать как агонист или антагонист рецептора. Лиганд охватывает природные и синтетические лиганды, например цитокины, варианты цитокинов, аналоги, мутеины и связующие композиции на основе антител, а также малые молекулы. Термин также охватывает агент, который не является ни агонистом, ни антагонистом, но который может связываться с рецептором без значительного влияния на его биологические свойства, например на активацию или адгезию. Более того, этот термин включает лиганд, связанный с мембраной, который был изменён путём, например, осуществления химических или рекомбинантных методов, с получением растворимой версии лиганда, связанного с мембраной. Лиганд или рецептор могут быть полностью внутриклеточными, т.е. он может находиться в цитозоле, ядре или в некотором другом внутриклеточном компартменте. Комплекс лиганда и рецептора называется "комплексом лиганд-рецептор".

Термины "ингибиторы" и "антагонисты", или "активаторы" и "агонисты" относятся к ингибирующим или активирующим молекулам, соответственно, например, для активации, например, лиганда, рецептора, кофактора, гена, клетки, ткани или органа. Ингибиторы представляют собой молекулы, которые снижают, блокируют, предотвращают, замедляют активацию, инактивируют, десенсибилизируют или подавляют, например, ген, белок, лиганд, рецептор или клетку. Активаторы представляют собой молекулы, которые повышают, активируют, облегчают, ускоряют активацию, сенсibiliзируют или активируют, например, ген, белок, лиганд, рецептор или клетку. Ингибитор можно охарактеризовать как молекулу, которая снижает, блокирует или инактивирует конститутивную активность. "Агонист" является молекулой, которая взаимодействует с мишенью для того, чтобы вызвать или ускорить повышение активности мишени. "Антагонист" является молекулой, которая противостоит действию(ям) агониста. Антагонист предотвращает, снижает, ингибирует или нейтрализует активность агониста, антагонист может также предотвращать, ингибировать или снижать конститутивную активность мишени, например мишени-рецептора, даже когда нет идентифицированного агониста.

Термины "модулировать", "модуляция" и т.п. относятся к способности молекулы (например, активатора или ингибитора) увеличивать или уменьшать функцию или активность IDO или прямо, или косвенно. Модулятор может действовать сам по себе или может использовать кофактор, например белок, ион металла или малую молекулу. Примеры модуляторов включают соединения с малыми молекулами и другие биоорганические молекулы. Многочисленные библиотеки соединений с малыми молекулами (например, комбинаторные библиотеки) являются коммерчески доступными и могут служить как отправная точка для идентификации модулятора. Специалист в данной области способен разработать один или несколько методов анализа (например, биохимического анализа или метода анализа на клетках), в которых такие библиотеки соединений можно подвергнуть скринингу для того, чтобы идентифицировать одно или более соединений, обладающих желательными свойствами; затем специалист в области медицины способен оптимизировать такое одно соединение или более соединений, например, путём синтеза и оценки их аналогов и производных. Можно также использовать изучение синтетических и/или молекулярных исследований при идентификации активатора.

Термин "активность" молекулы можно описать как связывание молекулы с лигандом или с рецептором; он относится к каталитической активности; к способности стимулировать экспрессию генов или клеточный сигнальный путь, к дифференцировке или созреванию; к антигенной активности; к модуляции активностей других молекул и т.д. Термин "пролиферативная активность" относится к активности, которая ускоряет, т.е. необходима, или которая специфически ассоциируется, например, с нормальным делением клеток, а также с раковым заболеванием, опухолями, дисплазией, трансформацией клеток, метастазисом и ангиогенезом.

Используемые в данной заявке термины "сравнимый", "сравнимая активность", "активность, сравнимая с", "сравнимый эффект", "эффект, сравнимый с" и т.п. являются относительными терминами, которые можно рассматривать количественно и/или качественно. Значение этих терминов часто зависит от контекста, в котором они используются. Например, два агента, которые оба активируют рецептор, можно рассматривать как имеющие сравнительное действие с количественной точки зрения, но два агента можно рассматривать как не имеющие сравнительного действия с количественной точки зрения, если один агент способен только обладать 20% от активности другого агента, что определяется принятым в уровне

техники методом анализа (например, методом анализа дозозависимого эффекта) на животной модели, используемой в уровне техники.

При сравнении одного результата с другим результатом (например, одного результата со стандартом), термин "сравнимый" часто (хотя и не всегда) означает, что один результат отклоняется от референсного стандарта менее чем на 35%, менее чем на 30%, менее чем на 20%, менее чем на 15%, менее чем на 10%, менее чем на 7%, менее чем на 5%, менее чем на 4%, менее чем на 3%, менее чем на 2% или менее чем на 1%. Согласно конкретным вариантам один результат может быть сравнимым с референсным стандартом, если он отклоняется менее чем на 15%, менее чем на 10% или менее чем на 5% от референсного стандарта. Например, но без ограничения, активность или эффект может относиться к эффективности, стабильности, растворимости или иммуногенности.

Термин "по существу, чистая" показывает, что компонент составляет более примерно 50% от общей композиции и обычно более примерно 60% от общего содержания полипептида. Чаще термин "по существу, чистая" относится к композициям, в которых по меньшей мере 75%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или более от общей композиции составляет компонент, представляющий интерес. В некоторых случаях полипептид будет составлять более примерно 90% или более примерно 95% от общей композиции.

Термины "специфически связывается" или "селективно связывается", когда они относятся к парам лиганд/рецептор, антитело/антиген или к другим связывающимся парам, указывает на реакцию связывания, которая определяет наличие белка в гетерогенной популяции белков и других биологических веществ. Так, в указанных условиях конкретный лиганд связывается с конкретным рецептором и не связывается со значительным количеством с другими белками в образце. Антитело или связывающий комплекс, полученный с участием антигенсвязывающего сайта антитела, в заявленном способе связывается с его антигеном, или его вариантом или мутеином, с аффинностью, которая по меньшей мере в два раза выше, по меньшей мере в десять раз выше, по меньшей мере в 20 раз выше или по меньшей мере в 100 раз выше, чем аффинность с любым другим антителом или связывающим комплексом, полученным из него. Согласно конкретному варианту антитело имеет аффинность, которая выше чем примерно 10^9 л/моль, как было определено методом анализа Скэтчарда, см., например, Scatchard analysis (Munsen, et al., 1980 *Analyt. Biochem.* 107:220-239).

Термин "ответ", например, клетки, ткани, органа или организма охватывает изменение в биохимическом или физиологическом поведении, например, концентрации, плотности, адгезии или миграции внутри биологического компартмента, скорости экспрессии гена или состояния дифференцировки, когда такое изменение коррелируется с активацией, стимуляцией или обработкой, или с внутренними механизмами, такими как генетическое программирование. В некоторых аспектах термины "активация", "стимуляция" и т.п. относятся к клеточной активации, регулируемой внутренними механизмами, а также внешними или окружающими факторами; в то время как термины "ингибирование", "отрицательная модуляция" и т.п. относятся к противоположному действию.

Термины "полипептид", "пептид" и "белок", используемые в данной заявке как взаимозаменяемые, относятся к полимерной форме аминокислот любой длины, которая может включать генетически кодированные и негенетически кодированные аминокислоты, химически или биохимически модифицированные и дериватизированные аминокислоты, и полипептиды, содержащие модифицированные основные цепи полипептидов. Указанные термины включают белки слияния, в том числе, но без ограничения, белки слияния с гетерологичными последовательностями аминокислот, белки слияния с гетерологичными и гомологичными лидерными последовательностями, с N-концевыми остатками метионина или без них; иммунологически меченые белки и т.п.

Используемые в данной заявке термины "варианты" и "гомологи" используются как взаимозаменяемые для обозначения аминокислотных или ДНК последовательностей, которые сходны с референсными аминокислотными последовательностями или последовательностями нуклеиновых кислот соответственно. Этот термин охватывает варианты природного происхождения и варианты неприродного происхождения. Варианты природного происхождения включают гомологи (полипептиды и нуклеиновые кислоты, которые отличаются (один от другого) аминокислотной или нуклеотидной последовательностью соответственно), и аллельные варианты (полипептиды и нуклеиновые кислоты, которые отличаются (один от другого) аминокислотной или нуклеотидной последовательностью соответственно). Таким образом, варианты и гомологи охватывают последовательности ДНК природного происхождения и белки, кодированные при этом, и их изоформы, а также сплайс-варианты белка или гена. Эти термины охватывают также последовательности нуклеиновых кислот, которые отличаются одним или более основаниями от последовательности ДНК природного происхождения, но всё ещё транскрибируются в аминокислотную последовательность, которая соответствует белку природного происхождения вследствие дегенерации генетического кода. Варианты и гомологи неприродного происхождения включают полипептиды и нуклеиновые кислоты, которые содержат изменение в аминокислотной или нуклеотидной последовательности, соответственно, соответственно, когда изменение в последовательности вводится искусственно (например, мутеины); например изменение создаётся в лаборатории путём вмешательства человека ("рабочей силы"). Следовательно, варианты и гомологи неприродного происхождения могут также относиться к тем,

которые отличаются от последовательностей природного происхождения одним или более консервативными заменами и/или метками и/или конъюгатами.

Термин "мутеины", используемый в данной заявке, относится в широком смысле к мутантным рекомбинантным белкам. Эти белки обычно включают одну или множество аминокислотных замен и часто получаются из клонированных генов, которые были подвергнуты сайт-направленному или случайному мутагенезу, или из полностью синтетических генов.

Термины "ДНК", "нуклеиновая кислота", "молекула нуклеиновой кислоты", "полинуклеотид" и т.п. в данной заявке используются как взаимозаменяемые и относятся к полимерной форме нуклеотидов любой длины, или дезоксирибонуклеотидов или рибонуклеотидов, или их аналогов. Неограничивающие примеры полинуклеотидов включают линейные и кольцевые нуклеиновые кислоты, мессенджер РНК (мРНК), комплементарную ДНК (кДНК), рекомбинантные полинуклеотиды, векторы, зонды, праймеры и т.п.

Индоламин-2,3-диоксигеназа.

Как упоминалось ранее, IDO представляет собой иммунорегуляторный фермент, который обычно экспрессируется на опухолевых клетках и на активированных иммунных клетках. IDO является одной из иммунных контрольных точек, которые участвуют в уклонении опухоли от иммунологического надзора; таким образом, ингибиторы IDO разрушают механизмы, по которым опухоли ускользают от надзора нормальной иммунной системы организма.

IDO подавляет иммунный ответ, опосредованный через окисление триптофана. Это приводит к ингибированию Т-клеточной активации и индукции Т-клеточного апоптоза, создавая окружение, в котором опухолеспецифические цитотоксические Т-лимфоциты становятся функционально неактивными или больше неспособными атаковать раковые клетки субъекта. Следовательно, желательны терапевтические агенты, нацеленные на подавление разложения триптофана под действием ингибирующей IDO активности. Ингибиторы IDO можно использовать для активации Т-клеток и, следовательно, для ускорения Т-клеточной активации, когда Т-клетки угнетены при беременности, наличии злокачественного новообразования или вируса, такого как ВИЧ. Ингибирование IDO может также быть важным элементом стратегии лечения пациентов с неврологическими и нейропсихиатрическими заболеваниями или расстройствами, такими как депрессия. Соединения, композиции и способы по данному изобретению отвечают на стоящую необходимость создания модуляторов IDO.

Экспрессия IDO модулируется сложным набором сигналов, вовлекающим ряд различных механизмов действия. Например, IDO может индуцироваться путём ингибирования ДНК-метилтрансферазы или гистондеацетилаз. Метаболический путь NF-κB также вовлечён в функционирование IDO. Ингибирование активности NF-κB блокирует экспрессию IDO и продуцирует устойчивые противоопухолевые ответы, которые являются зависимыми и от Т-клеток, и от IDO; альтернативно, активация NF-κB (которая может быть осуществлена при действии различных факторов, таких как активация сигнального пути интерферон-γR1/γR2 и активация толл-подобных рецепторов) индуцирует экспрессию гена IDO.

В модуляции функции IDO участвуют и другие механизмы. Например, ингибиторы активных форм кислорода (ROS) могут осуществлять стабилизацию IDO; уровень IDO можно модулировать ингибированием или активацией метаболических путей, предшествующих или следующих за IDO; и активация интерферона-γ может активировать аутокринную индукцию IDO.

Проведённые исследования показывают, что сигнальный путь IDO активен при многих раковых заболеваниях, внутри опухолевых клеток как прямая защита от атаки Т-клеток, а также внутри антигенпрезентирующих клеток (APCs) в дренирующих опухоли лимфатических узлах, что приводит к периферической переносимости опухолеассоциированных антигенов (TAAs). Рак может использовать метаболический путь IDO для облегчения выживаемости, роста, инвазии и метастаза злокачественных клеток, экспрессирующих TAAs, которые могут быть распознаны и атакованы иммунной системой.

Как уже указывалось в данной заявке, катаболизм триптофана в ткани опухоли ферментом IDO, ограничивающим скорость, даёт возможность для применения ингибиторов IDO как терапевтической альтернативы традиционной химиотерапии или как дополняющей эту терапию. Однако некоторые виды рака способны к катаболизации триптофана, но являются IDO-негативными. Последние исследования показывают, что альтернативный ферментативный метаболический путь катаболизма триптофана, вовлекающий триптофан-2,3-диоксигеназу (TDO) также релевантен по отношению к раковому заболеванию. TDO, которая рассматривается как ответственная за регуляцию системных уровней триптофана в печени, конститутивно экспрессируется в некоторых раковых клетках и способна также к подавлению противоопухолевых иммунных ответов (см., например, Platten, M. et al., *Cancer Res.*, 72(21):5435-5440 (Nov. 1, 2012)).

IDO экспрессируется в широком ряду опухолевых клеток человека и клеточных линий опухолевого происхождения, а также в хозяйских APCs, которые коррелируют с худшим клиническим прогнозом. Следовательно, ингибирование IDO может повысить выживаемость раковых больных с подавленным иммунитетом, опосредованным IDO. По сравнению TDO экспрессируется в широком ряду опухолевых клеток человека и клеточных линий опухолевого происхождения, и экспрессия TDO является очевидной в глиобластомах человека в поздней стадии. Идентификация опухолей, экспрессирующих высокие уров-

ни IDO или TDO, может позволить более селективное ингибирование иммуносупрессорных метаболических путей, регулируемых триптофаном. Альтернативно, соединения, ингибирующие IDO, и TDO, могут обеспечить самое большое покрытие для того, чтобы предотвратить ускользание опухоли от иммунологического надзора путем компенсаторной экспрессии других ферментов, разлагающих триптофан. Следовательно, применение двойных ингибиторов IDO/TDO или комбинаций IDO- и TDO-специфических ингибиторов может оказаться превосходной альтернативой лечения в иммунотерапии ракового заболевания для блокировки подавления иммунитета, опосредованного метаболизмом триптофана.

Хотя для осуществления данного изобретения не требуется точного понимания механизма действия, по которому соединения согласно изобретению проявляют свою активность, эти соединения (или их ряд), как полагают, ингибируют функцию IDO. Альтернативно, эти соединения (или их ряд) могут ингибировать функцию TDO. Эти соединения (или их ряд) могут также обладать ингибирующей активностью в отношении функции IDO, и TDO. Хотя соединения по изобретению в данной заявке обычно называются ингибиторами IDO, следует иметь в виду, что термин "ингибиторы IDO" охватывает соединения, которые действуют отдельно путём ингибирования TDO или IDO, и/или соединения, которые действуют путём ингибирования как IDO, так и TDO.

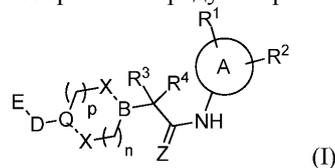
Идентификация ингибиторов IDO, обладающих желательными характеристиками.

Настоящее изобретение направлено частично на идентификацию ингибиторов IDO по меньшей мере с одним свойством или характеристикой, которые являются терапевтически релевантными. Ингибиторы-кандидаты могут быть идентифицированы путем применения, например, метода анализа, принятого в уровне техники, или модели, примеры которых описаны в данной заявке.

После идентификации потенциальные ингибиторы можно также оценить дальше путём использования методик, которые обеспечивают получение данных, касающихся характеристик ингибиторов (например, фармакокинетических параметров, средств определения растворимости или стабильности). Сравнение потенциальных ингибиторов с референсным стандартом (который может быть известным ингибитором, "лучшим в своём классе") является показателем потенциальной целесообразности применения таких кандидатов.

Соединения по изобретению.

Как отмечалось выше, настоящее изобретение предусматривает соединения формулы (I)



или их фармацевтически приемлемую соль, где

нижний индекс n равен 1;

нижний индекс p равен 1;

кольцо A представляет собой циклогексил, бицикло[2.2.1]гептанол, фенил, тиазолил или пиридинил;

Z обозначает O;

B обозначает C(OR^{5a}) или C(R^{3a});

каждый X независимо обозначает CHR⁵ или CH(OR^{5a});

Q обозначает C(CN) или CR⁶;

D обозначает связь или O;

E обозначает хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, 1,5-нафтиридирил, 1,8-нафтиридирил, 1H-индазолил, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридирил, 3H-пиразоло[4,5-b]пиридирил или пиразоло[1,5-a]пиримидинил, каждый из которых необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из фтора, йода и трифторметила;

R¹ и R² независимо обозначают H, хлор, фтор, CN, метил, диформетил, трифторметил, трифторметокси, этокси, метоксикарбонил или фенокси; или когда R¹ и R² находятся в соседних положениях, они могут связываться друг с другом с образованием 5-членного кольца, содержащего 2 атома кислорода, замещенного 2 атомами фтора;

R³ и R⁴ независимо обозначают H, метил, этил, пропил, пропенил, 3-метилбут-2-енил, пропирил, 2-гидроксиэтил, 2-карбоксиэтил, 3-гидроксипропил, 4-(гидроксикарбонилметил)фенилметил, 4-(1-карбоксиэтил)фенилметил или циклопропилметил;

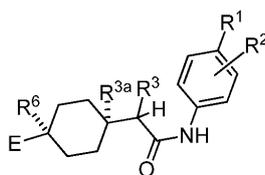
R^{3a} представляет собой H;

R⁵ обозначает H;

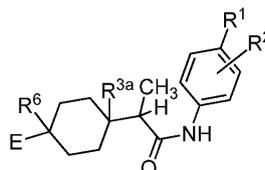
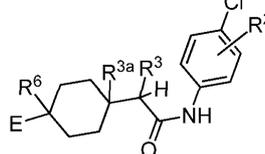
R^{5a} обозначает H или метил;

R⁶ обозначает H или OH.

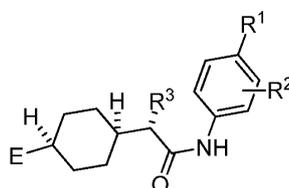
Согласно некоторым вариантам предусмотрено соединение, имеющее формулу



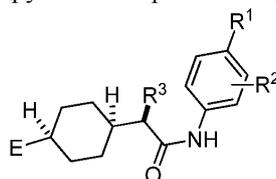
которое, по существу, не содержит других изомеров при стереоцентрах циклогексанового кольца;



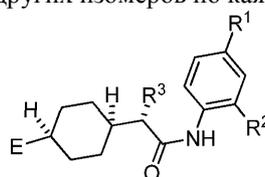
где R^1 представляет собой Cl или CN, или где R^1 представляет собой Cl; и R^3 представляет собой CH_3 ;



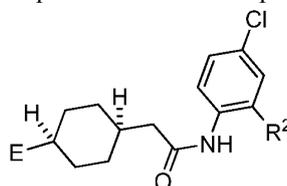
которое, по существу, не содержит других изомеров по каждому из трёх показанных стереоцентров;



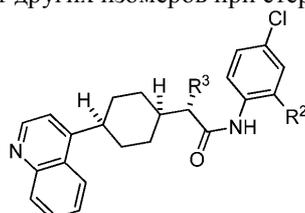
которое, по существу, не содержит других изомеров по каждому из трёх показанных стереоцентров;



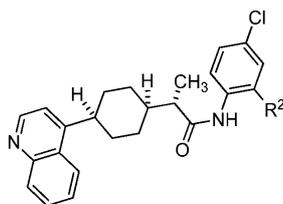
где R^1 представляет собой Cl или CN; и R^2 представляет собой H или F; и которое, по существу, не содержит других изомеров по каждому из трёх показанных стереоцентров;



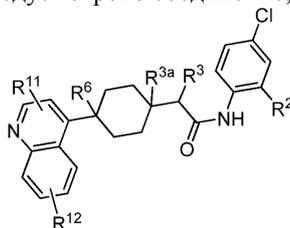
которое, по существу, не содержит других изомеров при стереоцентрах циклогексанового кольца;



которое, по существу, не содержит других изомеров по каждому из трех показанных стереоцентров;
или



которое, по существу, не содержит других изомеров по каждому из трёх показанных стереоцентров. Согласно некоторым вариантам предусмотрено соединение, имеющее формулу



где R^{11} и R^{12} независимо обозначают фтор, йод или трифторметил.

Согласно некоторым вариантам R^6 обозначает H, и R^{11} и R^{12} , каждый независимо, выбран из группы, состоящей из фтора, йода и трифторметила.

Согласно некоторым вариантам предусмотрено соединение, представляющее собой

- N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;
- N-(4-хлорфенил)-2-(4-(цис-хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;
- N-(4-цианофенил)-2-(транс-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид гидрохлорид;
- N-(4-цианофенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид гидрохлорид;
- N-(4-фторфенил)-2-(транс-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;
- N-(4-фторфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;
- N-(4-фторфенил)-2-(цис-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)ацетамид;
- N-(4-фторфенил)-2-(транс-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)ацетамид гидрохлорид;
- N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)ацетамид;
- N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)ацетамид;
- N-(4-цианофенил)-2-(цис-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)ацетамид;
- N-(4-цианофенил)-2-(транс-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)ацетамид;
- 2-(4-(цис-1H-индазол-4-ил)циклогексил)-N-(4-цианофенил)ацетамид ;
- 2-(4-(транс-1H-индазол-4-ил)циклогексил)-N-(4-цианофенил)ацетамид ;
- 2-(4-(1H-индазол-4-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)ацетамид;
- N-(4-фторфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;
- N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;
- N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;
- (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;
- (S)-N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)пропанамид;
- (R)-N-(4-цианофенил)-2-(цис-4-(7-фторхинолин-4-ил)циклогексил)бутанамид;
- (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(7-фторхинолин-4-ил)циклогексил)бутанамид;
- (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;
- (R)-N-(4-цианофенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;
- (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)бутанамид;
- (S)-N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)бутанамид;
- N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-илокси)циклогексил)пропанамид;
- N-(4-Хлорфенил)-2-(цис-1-гидрокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;

N-(4-Фторфенил)-2-(цис-4-(изохинолин-4-илокси)циклогексил)ацетамид
трифторацетат;

N-(4-Фторфенил)-2-(транс-4-(изохинолин-4-илокси)циклогексил)ацетамид
трифторацетат;

N-(4-Цианофенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-илокси)циклогексил)ацетамид;

N-(4-Хлорфенил)-2-(транс-1-гидрокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;

N-(4-Фторфенил)-2-(транс-1-гидрокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;

(R)-N-(4-Цианофенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-илокси)циклогексил)пропанамид;

(S)-N-(4-Цианофенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-илокси)циклогексил)пропанамид;

(R)-N-(4-Фторфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-илокси)циклогексил)пропанамид;

(S)-N-(4-Фторфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-илокси)циклогексил)пропанамид;

(±)-N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пент-4-енамид;

2-(4-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)ацетамид;

N-(4-фторфенил)-2-(цис-4-(хиназолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;

N-(4-Фторфенил)-2-(4-(хиназолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;

N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(хиназолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;

N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(хиназолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;

N-(4-хлорфенил)-2-(4-(1,5-нафтиридин-4-ил)циклогексил)ацетамид;

N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)пропанамид;

N-(4-фторфенил)-2-(транс-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)пропанамид;

N-(4-Хлорфенил)-2-((транс)-4-(изохинолин-1-ил)циклогексил)ацетамид;

N-(4-Хлорфенил)-2-((цис)-4-(изохинолин-1-ил)циклогексил)ацетамид;

N-(4-Хлорфенил)-2-((цис)-4-(изохинолин-8-ил)циклогексил)ацетамид;

N-(4-Хлорфенил)-2-((транс)-4-(изохинолин-8-ил)циклогексил)ацетамид;

N-(4-Хлорфенил)-2-((транс)-4-(изохинолин-5-ил)циклогексил)ацетамид;

N-(4-фторфенил)-2-(цис-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)пропанамид;

(±)-N-(4-Цианофенил)-2-((цис)-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пент-4-енамид;

(R)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)-N-фенилпропанамид;

(R)-N-(4-фтор-2-метилфенил)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-

ил)циклогексил)пропанамид;

(R)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)-N-(4-(трифторметил)фенил)

пропанамид;

(R)-N-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-

ил)циклогексил)пропанамид;

(R)-N-(2-этоксифенил)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

(R)-N-(3-(дифторметил)фенил)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

(R)-N-(4-хлоро-2-метилфенил)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

(R)-N-(3-хлорфенил)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

(R)-N-(3,4-дихлорфенил)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

метил 3-((R)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамидо)бензоат;

метил 4-((R)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамидо)бензоат;

(R)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)-N-метил-N-фенилпропанамид;

(R)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)-N-(3-(трифторметил)фенил)пропанамид;

(R)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)-N-(4-феноксифенил)пропанамид;

(R)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)-N-(m-толил)пропанамид;

(R)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)-N-(3-феноксифенил)пропанамид;

(R)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)-N-(2-феноксифенил)пропанамид;

(R)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)-N-(пиридин-4-ил)пропанамид;

(R)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)-N-(тиазол-2-ил)пропанамид;

(R)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)-N-(пиридин-3-ил)пропанамид;

(R)-N-(2-фторфенил)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

(R)-N-(4-этоксифенил)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

(R)-N-(3-цианофенил)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

(R)-N-(3-хлоро-4-метилфенил)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

(R)-N-(3-фторфенил)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

(R)-N-(3-циано-4-(трифторметил)фенил)-2-((цис)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

(±)-N-(4-Хлорфенил)-2-((транс)-4-((7-(трифторметил)хиолин-4-ил)окси)циклогексил)бутанамид;

N-(4-Хлорфенил)-2-((транс)-4-((7-(трифторметил)хиолин-4-ил)окси)циклогексил)-2-бутанамид;

(±)-N-(4-Хлорфенил)-2-((транс)-4-((2-(трифторметил)хиолин-4-ил)окси)циклогексил)бутанамид;

(±)-N-(4-Хлорфенил)-2-((транс)-4-(хиолин-4-илокси)циклогексил)бутанамид;

N-(4-Хлорфенил)-2-((транс)-4-((8-(трифторметил)хинолин-4-ил)окси)циклогексил)бутанамид;
 2-(4-((R)-3-((4-Хлорфенил)амино)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)-3-оксопропил)фенил)пропановая кислота;
 2-(4-((R)-3-((4-Хлорфенил)амино)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)-3-оксопропил)фенил)-2-пропановая кислота;
 (±)-N-(4-Хлорфенил)-2-((цис)-4-((2-(трифторметил)хинолин-4-ил)окси)циклогексил)бутанамид;
 N-(4-Хлорфенил)-2-((цис)-4-((2-(трифторметил)хинолин-4-ил)окси)циклогексил)бутанамид;
 (±)-N-(4-Хлорфенил)-2-((цис)-4-((6-(трифторметил)хинолин-4-ил)окси)циклогексил)бутанамид;
 N-(4-Хлорфенил)-2-((цис)-4-((6-(трифторметил)хинолин-4-ил)окси)циклогексил)бутанамид;
 N-(4-Хлорфенил)-2-(4-((4-хлорохинолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)ацетамид;
 (±)-N-(4-Хлорфенил)-2-(4-((4-хлорохинолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропанамид;
 (±)-2-(4-((4-Хлорохинолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N-(p-толил)пропанамид;
 N-(4-Хлорфенил)-2-(4-((4-хлорохинолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропанамид;
 N-(4-Хлорфенил)-2-(4-((6-фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)ацетамид;
 (±)-N-(4-Хлорфенил)-2-(4-((6-фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропанамид;
 (±)-N-(4-Хлорфенил)-2-(4-((6-фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-3-метилбутанамид;
 N-(4-Хлорфенил)-2-(1-(хинолин-4-илметил)пиперидин-4-ил)ацетамид;
 N-(4-Фторфенил)-2-(1-(хинолин-4-илметил)пиперидин-4-ил)ацетамид;
 N-(4-Фторфенил)-2-(1-(6-фторхинолин-4-ил)пиперидин-4-ил)ацетамид;
 N-(4-Фторфенил)-2-(1-(6-фторхинолин-4-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)ацетамид;
 (±)-N-(4-Хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропанамид;
 (±)-N-(4-Бромфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропанамид;
 (±)-2-(4-(6-Фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-N-фенилпропанамид;
 N-(4-Хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропанамид;
 (±)-N-(4-Хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)бутанамид;
 (±)-2-(4-(6-Фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-N-фенилбутанамид;
 (±)-N-(4-Хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-метоксипропанамид;

(±)-N-(4-Фторфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-метоксипропанамид;

N-(4-Хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-метоксипропанамид;

2-(4-((R)-3-((4-Хлорфенил)амино)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)-3-оксопропил)фенил)пропановая кислота;

2-(4-((R)-3-((4-Цианофенил)амино)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)-3-оксопропил)фенил)пропановая кислота;

(R)-N-циклогексил-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил) пропанамид;

N-циклогексил-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил) ацетамид;

(±)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис- и транс-4-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклогексил)пропанамид;

(S)-N-(4-хлорфенил)-2-((цис)-4-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклогексил)пропанамид;

(R)-N-(4-хлорфенил)-2-((цис)-4-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклогексил)пропанамид;

(S)-N-(4-хлорфенил)-2-((транс)-4-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклогексил)пропанамид;

(R)-N-(4-хлорфенил)-2-((транс)-4-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклогексил)пропанамид;

(±)-2-(цис- и транс-4-(1,8-нафтиридин-4-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;

(S)-2-((цис)-4-(1,8-Нафтиридин-4-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;

(R)-2-((цис)-4-(1,8-нафтиридин-4-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;

(S)-2-((транс)-4-(1,8-нафтиридин-4-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;

(R)-2-((транс)-4-(1,8-нафтиридин-4-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;

(±)-2-(цис- и транс-4-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;

(S)-2-((цис)-4-(1H-Пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;

(R)-2-((цис)-4-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;

(S)-2-((транс)-4-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;

(R)-2-((транс)-4-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;

(±)-N-(цис- и транс-4-хлорфенил)-2-(4-(6-иодхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

(S)-N-(4-Хлорфенил)-2-((цис)-4-(6-иодхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

(R)- N -(4-хлорфенил)-2-((цис)-4-(6-иодхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

(S)- N -(4-хлорфенил)-2-((транс)-4-(6-иодхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

(R)- N -(4-хлорфенил)-2-((транс)-4-(6-иодхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

(±)-2-((транс)-4-((1,8-Нафтиридин-4-ил)окси)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;

N-(4-Хлорфенил)-2-(4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)бутанамид;

(R)-N-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-2-((цис)-4-(хиолин-4-ил)циклогексил)бутанамид;

N-(4-хлорфенил)-2-((цис)-4-циано-4-(хиолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;

N-(4-хлорфенил)-2-((транс)-4-циано-4-(хиолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;

(R)-N-(4-хлорфенил)-5-гидрокси-2-((цис)-4-(хиолин-4-ил)циклогексил)пентанамид;

N-(4-хлорфенил)-2-(1-метокси-4-(хиолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;

N-(4-фторфенил)-2-(4-гидрокси-4-(хиолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;

N-(4-хлорфенил)-2-(4-гидрокси-4-(хиолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;

N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(6-фторхиолин-4-ил)-1-гидроксициклогексил)пропанамид;

N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхиолин-4-ил)-1-гидроксициклогексил)пропанамид;

(+/-)-N-(4-хлорфенил)-2-(транс-1-фтор-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(6-фторхиолин-4-ил)-4-гидроксициклогексил)пропанамид;

N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхиолин-4-ил)-4-гидроксициклогексил)пропанамид;

(R)-N-(4-хлоро-2-гидроксифенил)-2-(цис-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

(R)-N-(4-хлоро-3-гидроксифенил)-2-(цис-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

(2R)-N-((2S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-(цис-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;

(R)-N-(2-амино-4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пент-4-енамид;

2-(1-(6-Фторхиолин-4-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-N-(1-метилциклогексил)ацетамид;

(±)-N-(4-Хлорфенил)-2-(1-(6-фторхиолин-4-ил)пиперидин-4-ил)бутанамид;

(±)-N-(4-Хлорфенил)-2-(4-(6-фторхиолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пентанамид;

N-(4-Хлорфенил)-2-(4-(6-фторхиолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пентанамид;

(±)-2-(4-(6-Фторхиолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклогексил)пентанамид;

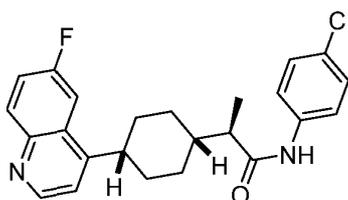
2-(4-(6-Фторхиолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклогексил)пентанамид;

(+/-)-Цис и транс-N-(4-хлорфенил)-2-(4-(3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил)циклогексил)пропанамид;

N-(4-хлорфенил)-2-(4-(3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил)циклогексил)пропанамид;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно некоторым вариантам предусмотрено соединение, которое представляет собой (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид

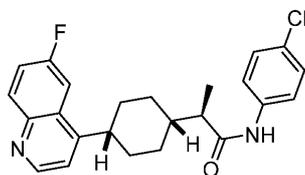


или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно некоторым вариантам предусмотрено соединение, которое представляет собой фармацевтически приемлемую соль (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид.

Согласно некоторым вариантам предусмотрена фармацевтическая композиция для ингибирования индоламин 2,3-диоксигеназы (IDO), содержащая любое из вышеуказанных соединений и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Согласно некоторым вариантам предусмотрена фармацевтическая композиция, где соединение представляет собой (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид

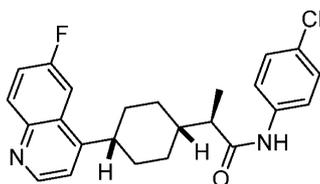


или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно некоторым вариантам предусмотрена фармацевтическая композиция, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил) циклогексил) пропанамид.

Согласно некоторым вариантам предусмотрен способ лечения заболевания, нарушения или состояния, опосредованного, по меньшей мере частично, индоламин 2,3-диоксигеназой (IDO), который включает введение эффективного количества любого из вышеуказанных соединений нуждающемуся в этом субъекту.

Согласно некоторым вариантам соединение представляет собой (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид



или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно некоторым вариантам соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид.

Согласно некоторым вариантам любое из вышеуказанных соединений вводят в количестве, эффективном для обращения или прекращения прогрессирования IDO-опосредованной иммуносупрессии.

Согласно некоторым вариантам указанное заболевание, нарушение или состояние представляет собой раковое заболевание.

Согласно некоторым вариантам указанное раковое заболевание представляет собой меланому, рак легкого, рак головы, рак шеи, почечно-клеточную карциному или рак мочевого пузыря.

В одной группе выбранных вариантов предусмотрено любое соединение, показанное на фиг. 1A-1L.

В другой группе выбранных вариантов предусмотрено любое соединение, показанное на фиг. 1A-1L, имеющее уровень активности, обозначенный как "A" или "B".

В другой группе выбранных вариантов предусмотрено любое соединение, показанное на фиг. 1A-1L, имеющее уровень активности, обозначенный как "A".

Способы синтеза.

Соединения, описанные в данной заявке, могут быть получены различными способами. Репрезентативные способы описаны в примерах, приведённых ниже.

Модификации ингибиторов для улучшения их характеристик.

Часто бывает выгодно, а иногда и необходимо улучшить одно или более физических свойств соединений для проведения способов лечения, описанных в данной заявке, или для способа их введения. Методы улучшения физических свойств включают, например, методы повышения растворимости в воде, биодоступности, увеличения времени полужизни в сыворотке крови и/или терапевтического времени

полужизни и/или модулирования биологической активности.

Способы модификации, известные из уровня техники, включают пэгилирование, слияние с Fc-белком и слияние с альбумином. Хотя эти способы обычно ассоциируются с агентами с большими молекулами (например, с полипептидами), такие способы модификации в последнее время оценивали с конкретными малыми молекулами. Например, Chiang, M. et al. (J. Am. Chem. Soc, 136(9):3370-3373 (2014)) описывают агонист с малыми молекулами для рецептора аденозина 2a, конъюгированного с Fc-доменом иммуноглобулина. Конъюгат малая молекула-Fc сохранял возможность взаимодействия активного Fc-рецептора и аденозинового рецептора 2a и обладал превосходными свойствами по сравнению с неконъюгированной малой молекулой. Ковалентное присоединение молекул PEG (ПЭГ) к терапевтикам с малыми молекулами также было описано (Li, W. et al., Progress in Polymer Science, 38:421-444 (2013)).

Терапевтическое и профилактическое применение.

Настоящее изобретение предусматривает применение ингибиторов IDO, описанных в данной заявке, при лечении или профилактике широкого спектра заболеваний, расстройств и/или патологических состояний и/или их симптомов. Хотя далее подробно описаны случаи конкретного применения, следует иметь в виду что данное изобретение этим не ограничивается. Кроме того, хотя далее описаны общие виды конкретных заболеваний, расстройств и/или патологических состояний, некоторые из этих заболеваний, расстройств и/или патологических состояний могут быть членами более чем одной категории, а другие могут не быть членом любой из описанных категорий.

Заболевания, связанные с онкологией.

В соответствии с данным изобретением ингибитор IDO может быть использован для лечения или профилактики пролиферативного состояния или расстройства, включая раковое заболевание, например меланому, рак легкого, рак головы, рак шеи, почечно-клеточную карциному или рак мочевого пузыря. Данное изобретение предусматривает снижение переносимости к антигену опухолевых клеток или раковых клеток, например, посредством модуляции активности регуляторной Т-клетки и/или CD8+ Т-клетки (см., например, Ramirez-Montagut et al., Oncogene, 22:3180-3187 (2003); и Sawaya et al., New Engl. J. Med, 349:1501-1509 (2003)). Согласно конкретным вариантам опухолевое или раковое заболевание представляет собой меланому, рак легкого, рак головы, рак шеи, почечно-клеточную карциному или рак мочевого пузыря. Применение термина(ов) "заболевания, расстройства и патологические состояния, связанные с раком", относится в широком смысле к состояниям, которые ассоциированы, непосредственно или косвенно, с раком и включает, например, применение для лечения ангиогенеза и предраковых состояний, таких как дисплазия.

Согласно некоторым вариантам настоящее изобретение предусматривает способы лечения пролиферативного заболевания, ракового заболевания, опухоли или предракового состояния при помощи ингибитора IDO и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического или диагностического агента, примеры которых описаны далее в данной заявке.

Фармацевтические композиции.

Ингибиторы IDO по данному изобретению могут быть в виде композиций, подходящих для введения субъекту. В общем, такие композиции являются "фармацевтическими композициями", содержащими ингибитор(ы) IDO и один или более фармацевтически подходящих или физиологически приемлемых разбавителей, носителей или эксципиентов. Согласно некоторым вариантам ингибиторы IDO содержатся в терапевтически приемлемом количестве. Фармацевтические композиции могут быть использованы в способах по данному изобретению; так, например, фармацевтические композиции могут вводиться *ex vivo* или *in vivo* субъекту для того, чтобы осуществить терапевтические и профилактические способы и применение, описанные в данной заявке.

Фармацевтические композиции согласно данному изобретению могут быть приготовлены так, чтобы они были подходящими для намеченного метода или пути введения; примерные пути введения описаны в данной заявке далее. Кроме того, фармацевтические композиции могут быть использованы в комбинации с другими терапевтически активными агентами или соединениями, описанными в данной заявке, для лечения или профилактики заболеваний, расстройств и патологических состояний, как заявлено в данной заявке.

Фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент (например, ингибитор функции IDO) может быть в форме, подходящей для орального введения, например, в виде таблеток, капсул, пастилок, леденцов, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул или сиропов, растворов, микрогранул или эликсиров. Фармацевтические композиции, предназначенные для орального применения, могут быть приготовлены любым методом, известным из уровня техники для изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более агентов, таких как, например, подсластители, вкусовые вещества, красители и консерванты, для того, чтобы получить фармацевтически удачные и съедобные препараты. Таблетки, капсулы и т.п. содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые подходят для изготовления таблеток. Такие эксципиенты могут быть, например, разбавителями, такими как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие агенты и дезинтеграторы, например кукурузный крахмал или альгиновая

кислота; связующие, например крахмал, желатин или смола акации, и смазывающие агенты, например стеарат магния, стеариновая кислота или тальк.

Таблетки, капсулы и т.п., подходящие для перорального введения, могут не содержать покрытия или могут содержать покрытия, полученные известными методами, для задержки дезинтеграции и абсорбции в желудочно-кишечном тракте и замедленного высвобождения. Например, может быть использован материал, замедляющий высвобождение, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Покрытие может быть также нанесено методами, известными из уровня техники для получения осмотических терапевтических таблеток для регулируемого высвобождения. Дополнительные агенты для регулирования доставки введённой композиции включают биоразлагаемые или биосовместимые частицы или полимеры, такие как сложные полиэфиры, полиаминокислоты, гидрогель, поливинилпирролидон, полиангидриды, полигликолевую кислоту, сополимер этилена с винилацетатом, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, протамина сульфат или сополимеры лактидов с гликолидом, сополимеры полилактида с гликолидом или сополимеры этилена с винилацетатом. Например, оральный агент может быть заключён в микрокапсулы, полученные путём коацервации или полимеризации на границе раздела фаз, при использовании гидроксиметилцеллюлозы или желатиновых микрокапсул или поли(метил-метакрилатных) микрокапсул, соответственно, или в коллоидную систему для доставки лекарств. Коллоидные дисперсионные системы включают макромолекулярные комплексы, микрокапсулы, микросферы, микрошарики и системы на основе липидов, включая эмульсии масло-в-воде, мицеллы, смешанные мицеллы и липосомы. Способы получения упомянутых выше составов очевидны специалистам в данной области.

Составы для орального применения могут также быть в виде твёрдых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твёрдым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция, каолином или микрокристаллической целлюлозой, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Водные суспензии содержат активные вещества в смеси с эксципиентами, пригодными для их получения. Такие эксципиенты могут быть суспендирующими агентами, например натриевой солью карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозой, гидроксипропилметилцеллюлозой, альгинатом натрия, поливинилпирролидоном, трагакантовой камедью и смолой акации; диспергирующими или смачивающими агентами, например фосфатидом природного происхождения (например, лецитином), или продуктами конденсации алкиленоксида с жирными кислотами (например, полиоксиэтиленстеараты), или продуктами конденсации алкиленоксида с длинноцепочечными жирными спиртами (например, гептадекаэтиленоксицетанол), или продуктами конденсации алкиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и гекситола (например, полиоксиэтилен сорбитола моноолеат), продуктами конденсации алкиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гекситола (например, полиэтиленсорбитана моноолеат). Эти водные суспензии могут также содержать один или более консервантов.

Масляные суспензии могут быть получены путём суспендирования активного ингредиента в растительном масле, например в арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например пчелиный воск, твёрдый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие как упомянутые выше, и вкусовые вещества могут добавляться для получения орального съедобного препарата.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии при добавлении воды, обеспечивают наличие активного ингредиента в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. Примеры подходящих диспергирующих или смачивающих агентов, суспендирующих агентов приведены в данной заявке.

Фармацевтические композиции по изобретению могут также быть в виде эмульсий масло-в-воде. Масляной фазой может быть растительное масло, например оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, например жидкий парафин или их смеси. Подходящими эмульгаторами могут быть смолы природного происхождения, например смола акации или трагакантовая камедь; природные фосфатиды, например из соевых бобов, лецитин и эфиры или неполные эфиры, полученные из жирных кислот; ангидриды гекситола, например сорбитана моноолеат, и продукты конденсации неполных эфиров с этиленоксидом, например полиоксиэтиленсорбитана моноолеат.

Составы могут также включать носители для защиты композиции от быстрого разложения или удаления из организма, например, это может быть состав с регулируемым высвобождением, включая импланты, липосомы, гидрогели, пролекарства и микроинкапсулированные системы доставки. Например, может быть использован материал, способствующий замедленному высвобождению, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, в отдельности или в комбинации с воском.

Фармацевтические композиции обычно содержат терапевтически эффективное количество ингибитора IDO, заявленного в данном изобретении, и один или более фармацевтически и физиологически приемлемых агентов. Подходящие фармацевтически приемлемые или физиологически приемлемые разбавители, носители или эксципиенты включают, но без ограничения, антиоксиданты (например, аскорбино-

вая кислота и бисульфат натрия), консерванты (например, бензиловый спирт, метилпарабены, этил- или н-пропил-п-гидроксибензоат), эмульгирующие агенты, суспендирующие агенты, диспергирующие агенты, растворители, наполнители, объёмобразующие агенты, детергенты, буферные вещества, носители, разбавители и/или адъюванты. Например, подходящим носителем может быть физиологический раствор или физиологический раствор с цитратным буфером, необязательно дополненный другими веществами, обычно применяемыми в фармацевтических композициях для парентерального введения. Другими примерами носителей могут быть нейтральный забуференный физиологический раствор или физиологический раствор, смешанный с сывороточным альбумином. Специалисты в данной области хорошо знают различные буферные вещества, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях и лекарственных формах по изобретению. Типичные буферные вещества включают, но без ограничения, фармацевтически приемлемые слабые кислоты, слабые основания или их смеси. Например, буферными компонентами могут быть водорастворимые вещества, такие как фосфорная кислота, винная кислота, молочная кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, уксусная кислота, аскорбиновая кислота, аспартовая кислота, глутаминовая кислота и их соли. Приемлемые буферные агенты включают, например, трис-буфер, N-(2-гидроксиэтил)пиперазин-N'-(2-этансульфонокислоту) (HEPES), 2-(N-морфолино)этансульфонокислоту (MES), 2-(N-морфолино)этансульфонокислоты натриевую соль (MES), 3-(N-морфолино)пропансульфонокислоту (MOPS) и N-трис[гидроксиметил]метил-3-аминопропансульфонокислоту (TAPS).

После получения фармацевтической композиции она может храниться в стерильных приёмниках в виде раствора, суспензии, геля, эмульсии, твёрдого продукта или дегидратированного или лиофилизированного порошка. Такие составы могут храниться в готовом для использования виде, в виде лиофилизированного порошка, требующего перед применением восстановления, жидкой формы, требующей разведения перед использованием или в виде другой приемлемой формы. Согласно некоторым вариантам предусмотрена фармацевтическая композиция в контейнере однократного применения (например, в одноразовом флаконе, ампуле, в шприце или в автоинъекторе (например, похожем на EPIPEN®)), в то время как контейнер многократного применения (например, флакон многократного применения) предусмотрен в других вариантах. Для доставки ингибитора IDO можно использовать любое приспособление для доставки лекарства, включая импланты (например, имплантируемые помпы и катетеры, инъекторные насосы и приспособления для медленного введения, все из которых известны специалисту в данной области. Инъекция вещества замедленного всасывания, которое обычно вводится подкожно или внутримышечно, также могут быть использованы для высвобождения полипептидов, описанных в данной заявке, в течение определённого периода времени. Такие инъекции обычно делаются с применением или твёрдых веществ, или веществ на масляной основе, и обычно такие вещества содержат по меньшей мере один из компонентов составов, описанных в данной заявке. Средний специалист в данной области знаком с возможными составами и применением инъекций замедленного всасывания.

Фармацевтические композиции могут быть в виде стерильной водной или масляной суспензии для инъекций. Эту суспензию готовят согласно методу, известному из уровня техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, описанных в данной заявке. Стерильный препарат для инъекции может также быть стерильным раствором или суспензией для инъекции в нетоксичном парентеральном приемлемом разбавителе или растворителе, например раствором в 1,3-бутандиоле. Приемлемые разбавители, растворители и дисперсионные среды, которые могут быть использованы, включают воду, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия, CREMOPHOR® EL (BASF, Parsippany, NJ) или физиологический раствор с фосфатным буфером (PBS), этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль) и их подходящие смеси. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно применяются стерильные нелетучие масла. Для этой цели может применяться лёгкое нелетучее масло, включая синтетические моно- и диглицериды. Более того, в препаратах для инъекции находят применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота. Может быть достигнута пролонгированная абсорбция конкретных составов для инъекции путём включения агента, который замедляет абсорбцию (например, моностеарата алюминия или желатина).

Настоящее изобретение предусматривает введение ингибиторов IDO в виде суппозитория для ректального применения. Суппозитории могут быть получены путём смешения лекарства с подходящим нераздражающим эксципиентом, который является твёрдым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре и поэтому расплавляется в заднем проходе с высвобождением лекарства. Такие материалы включают, но без ограничения, масло какао и полиэтиленгликоли.

Ингибиторы IDO, предусмотренные настоящим изобретением, могут быть в виде любой другой подходящей фармацевтической композиции (например, назальных спреев или состава для ингаляции), уже известной или той, которая будет создана в будущем.

Концентрация полипептида или его фрагмента в составе может меняться в широких пределах (например, от менее примерно 0,1%, обычно по меньшей мере примерно 2%, от 20 до 50% или более по весу) и обычно выбирается прежде всего на основе объёма жидкостей, величины вязкости и факторов, зависящих от субъекта, в соответствии, например, с конкретным выбранным видом введения.

Пути введения.

Настоящее изобретение предусматривает введение ингибиторов IDO и композиций на их основе любым подходящим способом. Подходящие пути введения включают оральный, парентеральный (например, внутримышечный, внутривенный, подкожный) пути введения (например, инъекцию или введение имплантов), внутрибрюшинный, интрацестернальный, внутрисуставный, внутричерепной (интрапаренхиматозный) и интрацеребровентрикулярный, назальный, вагинальный, подязычный, внутриглазной, ректальный, топический (например, трансдермальный), сублингвальный пути и ингаляцию. Инъекция веществ замедленного всасывания, которые обычно вводятся подкожно или внутримышечно, также может быть использована для высвобождения ингибиторов IDO, описанных в данной заявке, в течение определённого периода времени.

Конкретные варианты данного изобретения предусматривают пероральное введение.

Комбинированная терапия.

Настоящее изобретение предусматривает применение ингибиторов IDO в комбинации с одним или более активными терапевтическими агентами (например, химиотерапевтическими агентами) или другими профилактическими или терапевтическими методами (например, радиацией). При проведении такой комбинированной терапии различные активные агенты часто имеют разные комплементарные механизмы действия. Такая комбинированная терапия может быть особенно благоприятной за счёт снижения доз одного или более агентов, уменьшая или устраняя при этом побочные эффекты, связанные с применением одного или более агентов. Кроме того, такая комбинированная терапия может иметь синергическое терапевтическое или профилактическое действие на подвергающиеся лечению заболевания, расстройства и патологические состояния.

Используемый в данной заявке термин "комбинация" включает способы лечения агентами, которые могут вводиться в отдельности, например могут быть введены в состав препаратов, которые применяются отдельно для отдельного введения (например, как это предусмотрено в наборе), и агентами, которые могут быть введены вместе в одном составе (т.е. как "совместный состав").

Согласно некоторым вариантам ингибиторы IDO вводятся или наносятся последовательно, например, когда один агент вводится до другого или других агентов. Согласно другим вариантам ингибиторы IDO вводятся одновременно, например, когда два или более агентов вводятся в одно или примерно в одно время; два или более агентов могут находиться в двух или более отдельных составах или соединены в одном составе (т.е. в совместном составе). Независимо от того, вводятся ли два или более агентов последовательно или одновременно, считается, что они вводятся в комбинации для целей данного изобретения.

Ингибиторы IDO по настоящему изобретению могут быть в комбинации по меньшей мере с одним другим (активным) агентом, комбинацию получают способом, подходящим для данных обстоятельств. Согласно одному из вариантов лечение при помощи по меньшей мере одного активного агента и по меньшей мере одного ингибитора IDO по данному изобретению производится в течение определённого периода времени. Согласно другому варианту лечение при помощи по меньшей мере одного активного агента замедляется или прерывается (например, когда субъект находится в стабильном состоянии), в то время как лечение ингибитором IDO по данному изобретению продолжается по постоянной схеме дозирования. Согласно ещё одному варианту лечение при помощи по меньшей мере одного активного агента замедляется или прерывается (например, когда субъект находится в стабильном состоянии), в то время как лечение ингибитором IDO по данному изобретению сокращается (например, используются меньшая доза, менее частое дозирование или более короткая схема лечения). Согласно ещё одному варианту лечение при помощи по меньшей мере одного активного агента сокращается или прерывается (например, когда субъект находится в стабильном состоянии), в то время как лечение ингибитором IDO по данному изобретению наращивается (например, применяются большая доза, более частое дозирование и более длительная схема лечения). Согласно ещё одному варианту лечение при помощи по меньшей мере одного активного агента продолжается, а лечение ингибитором IDO по данному изобретению сокращается или прерывается (например, используются меньшая доза, менее частое дозирование или более короткая схема лечения). Согласно ещё одному варианту лечение при помощи по меньшей мере одного активного агента и лечение ингибитором IDO согласно данному изобретению сокращается или прерывается (например, используются меньшая доза, менее частое дозирование или более короткая схема лечения).

Болезни, родственные онкологии.

Настоящее изобретение предусматривает способы лечения и/или профилактики пролиферативного состояния, ракового заболевания, опухоли или предракового заболевания, расстройства или состояния при помощи ингибитора IDO и по меньшей мере одного терапевтического агента, такого как радиотерапевтический агент, иммуномодуляторный агент или химиотерапевтический агент, или диагностический агент. Подходящие иммуномодуляторные агенты, которые могут быть использованы в данном изобретении, включают CD40L, B7 и B7RP1; активирующие моноклональные антитела (mAbs) против стимуляторных рецепторов, таких как анти-CD40 антитела, анти-CD38 антитела, анти-ICOS антитела, и 4-1BB лиганд; нагрузку дендритных клеток антигенами (in vitro или in vivo)] противораковые вакцины, такие как противораковые вакцины на основе дендритных клеток; цитокины/хемокины, такие как IL1, IL2,

IL12, IL18, ELC/CCL19, SLC/CCL21, MCP-1, IL-4, IL-18, TNF, IL-15, MDC, IFN α /b, M-CSF, IL-3, GM-CSF, IL-13 и анти-IL-10 антитела; бактериальные липополисахариды (LPS) и иммуностимуляторные олигонуклеотиды.

Примеры химиотерапевтических агентов включают, но без ограничения, алкилирующие агенты, такие как тиотепа и циклофосфамид; алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и ипипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины, метилмеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилендиофосфорамид и триметилломеламин; хлорметины, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлоэтаминоксида гидрохлорид, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урамустин; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как аклациномисины, актиномицин, антрамицин, азасерин, блеомицины, актиномицин, калихеамицин, карабицин, каминомицин, карзинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин, эпирубицин, эсорубицин, идарубицин, марселломицин, митомицины, микофенольную кислоту, ногаламицин, оливомиицины, пепломицин, потфирамицин, пурамицин, квеламицин, родорубицин, стрептоницин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антимаболиты, такие как метотрексат и 5-флуороурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, тримексат; аналоги пуринов, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азатицидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин, 5-FU; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; антиадренергические агенты, такие как аминоглютетимид, митотан, трилостан; добавку для восполнения дефицита фолиевой кислоты, такие как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамида гликозид; аминолевулиновую кислоту; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элформитин; эллиптиниума ацетат; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевину; лентинан; лонидамин; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; подофиллиновую кислоту; 2-этилгидразид; прокарбазин; разоксан; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновую кислоту, триазиквон, 2,2',2"-трихлортриэтиламин; уретан; виндесин; дакарбазин; манномустин; митобранитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид (Ara-C); циклофосфамид; тиотепа; таксоиды, например, паклитаксел, паклитаксел и доцетаксел; хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; платину и координационные комплексы платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; этопозид (VP-16); ифосфамид; митомицин С; митоксантрон; винкристин; винорелбин; навелбин; новантрон; тенипозид; дауномицин; аминоптерин; кселоду; ибандронат; СРТ11; ингибиторы топоизомеразы; диформетилорнитин (DMFO); ретиноевую кислоту; эсперамицины; капецитабин и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из перечисленных выше агентов.

Химиотерапевтические агенты включают также антигормональные средства, которые действуют как агенты, регулирующие или ингибирующие гормональное действие на опухоли, такие как антиэстрогены, включая, например, тамоксифен, ралоксифен, 4(5)-имидазолы, ингибирующие ароматазу, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, онапристон и торемифен; и антиандрогенные агенты, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гoserelin; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из перечисленных выше агентов. Согласно некоторым вариантам комбинированная терапия включает введение гормона или родственного гормонального агента.

Химиотерапевтические агенты включают также ингибиторы сигнальной трансдукции (STI). Термин "ингибитор сигнальной трансдукции" относится к агенту, который селективно ингибирует одну или более стадий сигнального пути. Ингибиторы сигнальной трансдукции (STIs) согласно настоящему изобретению включают: (i) ингибиторы bcr/abl-киназы (например, GLEEVEC); (ii) ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGF), включая ингибиторы киназы и антитела; (iii) ингибиторы рецептора her-2/neu (например, HERCEPTIN); (iv) ингибиторы семейства Akt-киназ или Akt-пути (например, рапамицин); (v) ингибиторы киназ клеточного цикла (например, флавопиридол); и (vi) ингибиторы фосфатидилинозитолкиназы.

Дополнительные лечебные средства, которые могут быть использованы в комбинации с ингибитором IDO, включают цитокин или антагонист цитокина, такие как IL-12, IFN, или рецептор антиэпидермального фактора роста, радиотерапевтические агенты, моноклональное антитело против другого опухолевого антигена, комплекс моноклонального антитела и токсина, Т-клеточный адъювант, трансплантат костного мозга или антигенпрезентирующие клетки (например, лечение дендритными клетками). Вакцины (например, в виде растворимого белка или в виде нуклеиновой кислоты, кодирующей этот белок) также предусмотрены данным изобретением.

Сердечно-сосудистые заболевания.

Настоящее изобретение предусматривает способы лечения и/или предотвращения некоторых сердечно-сосудистых и/или заболеваний, расстройств или патологических состояний, связанных с нарушением метаболизма, а также расстройств, ассоциированных с ними, при помощи ингибитора IDO и по меньшей мере одного терапевтического или диагностического агента.

Примеры терапевтических агентов, используемых в комбинированной терапии для лечения гиперхолестеринемии (а также атеросклероза) включают статины (например, CRESTOR, LESCOL, LIPITOR, MEVACOR, PRAVACOL и ZOCOR), которые ингибируют ферментативный синтез холестерина; смолы жёлчных кислот (например, COLESTID, LO-CHOLEST, PREVALITE, QUESTRAN и WELCHOL), которые изолируют холестерин и предотвращают его абсорбцию; эзетимид (ZETIA), который блокирует абсорбцию холестерина; фиброевую кислоту (например, TRICOR), которая снижает содержание триглицеридов и может повышать в умеренной степени HDL; ниацин (например, NIACOR), который умеренно снижает холестерин LDL и триглицериды; и/или комбинацию упомянутых выше агентов (например, VYTORIN (эзетимид с симвастатином)). Альтернативные агенты для снижения холестерина, которые могут быть кандидатами для использования в комбинации с ингибиторами IDO, описанными в данной заявке, включают различные добавки и травы (например, чеснок, поликозанол и мирру). Настоящее изобретение охватывает фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из перечисленных агентов.

Заболевания иммунной системы и воспалительные заболевания. Настоящее изобретение предусматривает способы лечения и/или предотвращения заболеваний иммунной системы и/или воспалительных заболеваний, расстройств или патологических состояний, а также нарушений, ассоциированных с ними при помощи ингибитора IDO и по меньшей мере одного терапевтического или диагностического агента.

Примеры терапевтических агентов, применяемых в комбинированной терапии, включают, но без ограничения, следующие: нестероидные противовоспалительные средства (NSAID), такие как аспирин, ибупрофен и другие производные пропионовой кислоты (алминопрофен, беноксапрофен, буклоксовую кислоту, капрофен, фенбуфен, фенопрофен, флупрофенп, флурбипрофен, индопрофен, кетопрофен, миoproфен, напроксен, оксапрозин, пипрофен, пранопрофен, супрофен, тиапрофеновую кислоту и тиоксапрофен), производные уксусной кислоты (индометацин, ацетметацин, алклофенак, клиданак, диклофенак, фенклофенак, фенклозовую кислоту, фентиазак, фуирофенак, ибуфенак, изоксепак, окспинак, сулиндак, тиопинак, толметин, зидометацин и зомепирак), производные феномной кислоты (флуфенамовую кислоту, меклофенамовую кислоту, мефенамовую кислоту, нифлумовую кислоту и толфенамовую кислоту), производные бифенилкарбоновой кислоты (дифлунисал и флуфенисал), оксикамы (изоксикам, пироксикам, судоксикам и теноксикан), салицилаты (ацетилсалициловая кислота, сульфасалазин) и пиразолонны (апазон, безпиперилон, фепразон, мофебутазон, оксифенбутазон, фенилбутазон). Другие комбинации включают ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2).

Другие активные агенты для комбинаций включают стероиды, такие как преднизолон, преднизон, метилпреднизолон, бетаметазон, дексаметазон или гидрокортизон. Такая комбинация может быть особенно благоприятной, так как один или более видов неблагоприятного действия стероида может быть уменьшен или даже исключён при регулировании требуемой дозы стероида.

Дополнительные примеры активных агентов, которые могут быть использованы в комбинациях при лечении, например, ревматоидного артрита, включают противовоспалительные лекарства, подавляющие цитокины (CSAIDs); антитела к, антагонисты других цитокинов человека или факторы роста, например, TNF, LT, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-15, IL-16, IL-18, EMAP-II, GM-CSF, FGF или PDGF.

Конкретные комбинации активных агентов могут интерферировать в различных точках в аутоиммунном каскаде или последующем воспалительном каскаде и включают антагонисты TNF, такие как химерные, гуманизированные или человеческие антитела к TNF, REMICADE, фрагменты антител к TNF (например, CDP870), и растворимые p55 или p75 TNF рецепторы, их производные, p75TNFR1gG (ENBREL) или p55TNFR1gG (LENERCEPT), растворимый рецептор IL-13 (sIL-13) и также могут быть эффективными ингибиторы TNF α -превращающего фермента (TACE); ингибиторы IL-1 (например, ингибиторы интерлейкин-1-превращающего фермента). Другие комбинации включают интерлейкин 11, анти-P7s-антитело и гликопротеиновый лиганд p-селектина (PSGL). Другие примеры агентов, используемых в комбинации с ингибиторами IDO, описанными в данной заявке, включают интерферон- β 1a (AVONEX); интерферон- β 1b (BETASERON); копаксон; кислород под повышенным давлением; внутривенный иммуноглобулин; клабрибин и антитела, антагонисты других цитокинов человека или антитела против факторов роста или их антагонисты (например, антитела против CD40-лиганда и CD80).

Ингибиторы иммунных контрольных точек.

Настоящее изобретение предусматривает применение ингибиторов функции IDO, описанных в данной заявке, в комбинации с дополнительными ингибиторами иммунных контрольных точек.

Огромное количество генетических и эпигенетических изменений, которые характерны для всех видов рака, обеспечивают разнообразный набор антигенов, которые может использовать иммунная система для того, чтобы отличить опухолевые клетки от их нормальных противоположностей. В случае Т-клеток, максимальная амплитуда (например, уровни продуцирования цитокинов или пролиферации) и качество (например, тип полученного иммунного ответа, такой как паттерн продуцирования цитокинов) ответа, который инициируется через распознавание антигенов Т-клеточным рецептором (TCR), регулируется балансом между костимуляторными и ингибиторными сигналами (иммунными контрольными

точками). В нормальных физиологических условиях иммунные контрольные точки являются решающими для предотвращения аутоиммунной реакции (т.е. сохранения аутоотолерантности, толерантности к "своему") и также для защиты тканей от повреждения, когда иммунная система отвечает на патогенную инфекцию. Экспрессия белков иммунных контрольных точек может быть разрегулированной опухольями как важный механизм иммунного сопротивления.

T-клетки были основным фокусом усилий терапевтического манипулирования эндогенным противоопухолевым иммунитетом из-за i) их способности к селективному распознаванию пептидов, полученных из белков во всех клеточных компартментах; ii) их способности к прямому распознаванию и осуществлению гибели антиген-экспрессирующих клеток (CD8+ эффекторные T-клетки, известные также как цитотоксические T-лимфоциты (CTLs)); и iii) из способности управлять разнообразными иммунными ответами посредством CD4+ хелперных T-клеток, которые интегрируют адаптивные и врождённые эффекторные механизмы. В клинических условиях блокада иммунных контрольных точек, которая приводит к амплификации антигенспецифических T-клеточных ответов, показала, что она является обещающим подходом в терапии раковых заболеваний у людей.

Опосредованный T-клетками иммунитет включает множество последовательных стадий, каждая из которых регулируется уравнивающими стимуляторными и ингибиторными сигналами для оптимизации ответа. В то время как почти все ингибиторные сигналы в иммунном ответе в конечном счёте модулируют внутриклеточные сигнальные пути, многие иницируются мембранными рецепторами, лиганды которых или связаны с мембранами, или являются растворимыми (цитокины). В то время как костимуляторные и ингибиторные рецепторы и лиганды, которые регулируют T-клеточную активацию часто не сверхэкспрессируются в раковых клетках относительно нормальных, ингибиторные лиганды и рецепторы, которые регулируют T-клеточные эффекторные функции в тканях обычно сверхэкспрессируются на опухолевых клетках или на нетрансформированных клетках, ассоциированных с микроокружением опухоли. Функции растворимого и связанного с мембраной рецептора - иммунные контрольные точки лиганда могут модулироваться с использованием агонистов-антител (для стимуляторных метаболических путей) или антагонистов-антител (для ингибиторных метаболических путей). Таким образом, в противоположность большинству антител, одобренных к настоящему времени для применения в раковой терапии, антитела, которые блокируют иммунные контрольные точки, не нацелены непосредственно на опухолевые клетки, но скорее нацелены на рецепторы лимфоцитов или их лиганды для того, чтобы увеличить эндогенную противоопухолевую активность [см. Pardoll, (April 2012) *Nature Rev. Cancer* 12:252-64].

Примеры иммунных контрольных точек (лигандов и рецепторов), некоторые из которых селективно активированы в опухолевых клетках различных видов, которые являются потенциальными кандидатами для блокады, включают PD1 (белок запрограммированной смерти клеток 1); PDL1 (PD1 лиганд); BTLA (аттенюатор B- и T-лимфоцитов); CTLA4 (антиген 4, связанный с цитотоксическим T-лимфоцитом); TIM3 (T-клеточный мембранный белок 3); LAG3 (ген активации лимфоцитов 3); A2aR (рецептор A2aR аденозина A2a); и рецепторы подавления цитотоксичности, которые можно разделить на два класса на основе их структурных признаков: i) иммуноглобулиноподобные рецепторы клеток-киллеров (KIRs), и ii) C-лектиновые рецепторы (члены семейства трансмембранных рецепторов типа II). Другие менее охарактеризованные иммунные контрольные точки были описаны в литературе, включая оба рецептора (например, 2B4 (известный также как CD244) рецептор) и лиганды (например, некоторые ингибиторные лиганды семейства B7, такие как B7-H3 (известные также как CD276) и B7-H4 (известный также как B7-S1, B7x и VCTN1)) [см. Pardoll, (April 2012) *Nature Rev. Cancer* 12:252-64].

Настоящее изобретение предусматривает применение ингибиторов функции IDO, описанных в данной заявке, в комбинации с ингибиторами упомянутых выше рецепторов и лигандов иммунных контрольных точек, а также ещё не описанных рецепторов и лигандов. Некоторые модуляторы иммунных контрольных точек доступны в настоящее время, в то время как другие находятся на последней стадии разработки. Например, после одобрения применения для лечения меланомы в 2011 г. полностью гуманизированное моноклональное антитело CTLA4 ипилимумаб (YERVOY; Bristol-Myers Squibb) стало первым ингибитором иммунной контрольной точки, которое получило одобрение регуляторного органа в США. Белки слияния, включающие CTLA4 и антитело (CTLA4-Ig; абатцепт (ORENCIA; Bristol-Myers Squibb)), были использованы для лечения ревматоидного артрита, и другие белки слияния оказались эффективными для пациентов с трансплантированной почкой, которые чувствительны к вирусу Эпштейна-Барра. PD1-антитела также являются доступными для лечения рака, включая, например, ниволумаб (Bristol-Myers Squibb) ипембролизумаб (Merck), и анти-PDL1-антитела также были оценены (например, MPDL3280A (Roche)). Ниволумаб (Opdivo®) оказался обещающим средством для пациентов с меланомой, раком лёгкого и почки, а также многочисленными другими злокачественными болезнями.

Согласно одному из аспектов данного изобретения заявленные ингибиторы IDO сочетают с иммуноонкологическим агентом, который представляет собой (i) агонист стимуляторного (в том числе костимуляторного) рецептора или (ii) антагонист ингибиторного (включая коингибиторный) сигнала на T-клетках, оба из которых приводят к амплификации антигенспецифических T-клеточных ответов. Некоторые из стимуляторных и ингибиторных молекул являются членами суперсемейства иммуноглобулинов

(IgSF). Одно важное семейство мембраносвязанных лигандов, которое связывается с костимуляторными или коингибиторными рецепторами, является семейством B7, которое включает B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) и B7-H6. Другое семейство мембраносвязанных лигандов, которое связывается с костимуляторными или коингибиторными рецепторами, является семейством молекул TNF, которые связываются с распознанными членами семейства рецепторов TNF, которое включает CD40 и CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LTRpR, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, лимфотоксин α /TNF β , TNFR2, TNF α , LTR β , лимфотоксин α 1 β 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

Согласно другому аспекту иммуноонкологическим агентом является цитокин, который ингибирует Т-клеточную активацию (например, IL-6, IL-10, TGF- β , VEGF и другие цитокины, являющиеся иммунодепрессантами) или цитокин, который стимулирует Т-клеточную активацию для стимулирования иммунного ответа.

Согласно одному из аспектов Т-клеточные ответы могут стимулироваться комбинацией заявленных ингибиторов IDO и одного или более (i) антагонистов белка, который ингибирует Т-клеточную активацию (например, ингибиторы контрольных иммунных точек), такой как CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, галектин 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, галектин-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 и TIM-4, и/или (ii) агонистов белка, который стимулирует Т-клеточную активацию, такой как B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 и CD2. Другие агенты, которые могут сочетаться с ингибиторами IDO по данному изобретению для лечения ракового заболевания, включают антагонисты ингибиторных рецепторов на NK-клетках или агонисты активирующих рецепторов на NK-клетках. Например, соединения, описанные в данной заявке, могут комбинироваться с антагонистами KIR, такими как лирилумаб.

Другие агенты для комбинированной терапии, которые ингибируют или обедняют макрофаги или моноциты, включают, но без ограничения, антагонисты CSF-1R, такие как антитела к CSF-1R-антагонисту, в том числе RG7155 (заявки WO 11/70024, WO 11/107553, WO 11/131407, WO 13/87699, WO 13/119716, WO 13/132044) или FPA-008 (WO 11/140249; WO 13169264; WO 14/036357).

Согласно другому аспекту заявленные ингибиторы IDO можно использовать с одним или более агонистами, которые лигируют положительные костимуляторные рецепторы, блокирующими агентами, которые подавляют активацию сигнального пути при помощи ингибиторных рецепторов, антагонистами и одним или более агентами, которые системно увеличивают частоту возникновения противоопухолевых Т-клеток, агентами, которые преодолевают иммунодепрессивные метаболические пути внутри микроокружения опухоли (например, блокируют вовлечённость ингибиторного рецептора (например, взаимодействия PD-L1/PD-1), истощают или ингибируют регуляторные Т-клетки (Tregs) (например, с использованием анти-CD25 моноклонального антитела, например, даклизумаб) или путём *ex vivo* истощения гранул анти-CD25-антитела), или агентами, отменяющими/предотвращающими Т-клеточную толерантность или истощение) и агентами, которые запускают врождённую активацию и/или воспаление очагов опухоли.

Согласно одному из аспектов иммуноонкологический агент представляет собой CTLA-4 антагонист, такой как антагонистическое антитело к CTLA-4. Подходящие CTLA-4 антитела включают, например, YERVOY (ипилимумаб) или тремелимумаб.

Согласно другому аспекту иммуноонкологический агент представляет собой антагонист PD-1, такой как антагонистическое антитело к PD-1. Подходящие антитела к PD-1 включают, например, OPDIVO (ниволумаб), KEYTRUDA (пембролизумаб) или MEDI-0680 (AMP-514; WO 2012/145493). Иммуноонкологический агент может также включать пидилизумаб (CT-011), хотя его специфичность к связыванию с PD-1 находится под вопросом. Другой подход к нацеливанию на рецептор PD-1 состоит в применении рекомбинантного белка, состоящего из внеклеточного домена PD-L2 (B7-DC), слитого с Fc-фрагментом IgG1, называемого AMP-224.

В соответствии с ещё одним аспектом иммуноонкологический агент представляет собой антагонист PD-L1, такой как антагонистическое антитело к PD-L1. Подходящие антитела к PD-L1 включают, например, MPDL3280A (RG7446; WO 2010/077634), дурвалумаб (MEDI4736), BMS-936559 (WO 2007/005874) и MSB0010718C (WO 2013/79174).

Согласно другому аспекту иммуноонкологический агент представляет собой антагонист LAG-3, такой как антагонистическое антитело к LAG-3. Подходящие антитела к LAG3 включают, например, BMS-986016 (WO 10/19570, WO 14/08218), или IMP-731, или IMP-321 (WO 08/132601, WO 09/44273).

Согласно другому аспекту иммуноонкологический агент представляет собой агонист CD137 (4-1BB), такой как агонистическое антитело к CD137. Подходящие антитела к CD137 включают, например, урелумаб и PF-05082566 (WO 12/32433).

Согласно другому аспекту иммуноонкологический агент представляет собой агонист GITR, такой как агонистическое антитело к GITR. Подходящие антитела к GITR включают, например, BMS-986153,

BMS-986156, TRX-518 (WO 06/105021, WO 09/009116) и МК-4166 (WO 11/028683).

Согласно другому аспекту иммуноонкологический агент представляет собой агонист OX40, такой как агонистическое антитело к OX40. Подходящие антитела к OX40 включают, например, MEDI-6383 или MEDI-6469.

Согласно другому аспекту иммуноонкологический агент представляет собой антагонист OX40L, такой как антагонистическое антитело к OX40. Подходящие антагонисты OX40L включают, например, RG-7888 (WO 06/029879).

Согласно другому аспекту иммуноонкологический агент представляет собой агонист CD40, такой как агонистическое антитело к CD40. Согласно ещё одному аспекту иммуноонкологический агент представляет собой антагонист CD40, такой как антагонистическое антитело к CD40. Подходящие антитела к CD40 включают, например, лукатумумаб или дацетузумаб.

Согласно другому аспекту иммуноонкологический агент представляет собой агонист CD27, такой как агонистическое антитело к CD27. Подходящие антитела к CD27 включают, например, варлилумаб.

Согласно другому аспекту иммуноонкологический агент представляет собой MGA271 (к В7Н3) (WO 11/109400).

Настоящее изобретение охватывает фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из перечисленных выше агентов.

Вирусные заболевания.

Настоящее изобретение предусматривает способы лечения и/или профилактики вирусных заболеваний, расстройств или состояний, а также расстройств, ассоциированных с ними, при помощи ингибитора IDO и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического или диагностического агента (например, одного или более других противовирусных агентов и/или одного или более агентов, не связанных с терапией вирусных болезней).

Такая комбинированная терапия включает противовирусные агенты, нацеленные на различные стадии жизненного цикла вируса и имеющие различные механизмы действия, включая, но без ограничения, следующие: ингибиторы разведения вирусов (например, амантадин и римантадин); ингибиторы обратной транскриптазы (например, ацикловир, зидовудин и ламивудин); агенты, которые нацелены на интегразу; агенты, которые блокируют прикрепление факторов транскрипции к вирусной ДНК; агенты (например, антисмысловые молекулы), которые влияют на трансляцию (например, фомивирсен); агенты, которые модулируют функцию трансляции/рибозима; ингибиторы протеазы; модуляторы сборки вируса (например, рифампицин); антиретровирусные агенты, такие как, например, аналоги нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (например, азидотимидин (AZT), ddI, ddC, 3TC, d4T); нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, эфавиренц, невирапин); нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы; и агенты, которые предотвращают высвобождение вирусных частиц (например, занамивир и осельтамивир). Лечение и/или профилактика некоторых вирусных инфекций (например, ВИЧ) часто предусматривает группу ("коктейлы") противовирусных агентов.

Другие противовирусные агенты, предусмотренные для применения в комбинации с ингибитором IDO включают, но без ограничения, следующие агенты: абакавир, адефовир, ампренавир, амплиген, арбидол, атазанавир, атриплу, боцепревирретет, цидофовир, комбивир, дарунавир, делавирдин, диданозин, докозанол, эдоксудин, зитрицитабин, энфурвиртид, энтекавир, фамцикловир, фосампренавил, фомкарнет, фосфонет, ганцикловир, ибацитабин, имуновир, идоксуридин, имиквимод, индавир, инизин, различные интерфероны (например, пэгинтерферон α -2a), лопинавир, ловирид, маравирик, моноксидин, метисазон, нелфинавир, нексавир, пенцикловир, перамивир, плеконарил, подофиллотоксин, ралтегравир, рибавирин, ритонавир, пиримидин, саквинавир, ставудин, телапревир, тенофовир, типранавир, трифлуридин, тризивир, тромантадин, труваду, валацикловир, вальганцикловир, викривирок, видарабин, вирамин и залцитабин.

Настоящее изобретение охватывает фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из перечисленных выше агентов.

Паразитарные заболевания.

Настоящее изобретение предусматривает применение ингибиторов функции IDO, описанных в данной заявке, в комбинации с антипаразитарными агентами. Такие агенты включают, но без ограничения, тиабендазол, пирантел памоат, мебендазол, празиквантел, никлозамид, битионол, оксамниквин, метрифонат, ивермектин, албендазол, эфлорнитин, меларсопрол, пентамидин, бензнидазол, нифуртимокс и нитроимидазол. Специалисту в данной области известны и другие агенты, которые могут найти применение при лечении паразитарных болезней.

Настоящее изобретение охватывает фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из перечисленных выше агентов.

Бактериальные инфекции.

Варианты данного изобретения предусматривают применение ингибиторов IDO, описанных в данной заявке, в комбинации с агентами, применяемыми при лечении или профилактике бактериальных болезней. Антибактериальные агенты можно классифицировать различными способами, включая механизм их действия, на основании их химической структуры и на основании спектра активности. Примеры анти-

бактериальных агентов включают такие агенты, которые нацелены на стенку бактериальной клетки (например, цефалоспорины и пенициллины) или на клеточную мембрану (например, полимиксины), или взаимодействуют с основными бактериальными ферментами (например, сульфонамиды, рифамицины и хинолины). Большинство антибактериальных агентов, которые нацелены на синтез белков (например, тетрациклины и макролиды), являются бактериостатическими, в то время как амингликозиды являются бактерицидными. Другой метод классификации антибактериальных агентов основан на их специфичности к мишеням; агенты "узкого спектра" нацелены на специфические виды бактерий (например, грамположительные бактерии, такие как *Streptococcus*), в то время как агенты "широкого спектра" имеют активность против широкого круга бактерий. Специалисту в данной области известны виды антибактериальных агентов, которые подходят для применения при специфичных бактериальных инфекциях.

Настоящее изобретение охватывает фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из перечисленных выше агентов (и членов классов агентов).

Дозирование.

Ингибиторы IDO согласно данному изобретению могут вводиться субъекту в количестве, которое зависит, например, от цели введения (например, желательной степени рассасывания); возраста, веса, пола и здоровья и физического состояния субъекта, которому вводится состав; пути введения и природы заболевания, расстройства или патологического состояния или их симптомов. Режим дозирования может также принимать во внимание наличие, природу и степень развития любых неблагоприятных эффектов, ассоциированных с агентом(ами), которые вводятся. Эффективные дозы и режим дозирования легко определяются, исходя, например, из безопасности и исследований с повышением дозы, *in vivo* испытаний (например, на животных моделях) и других методов, известных специалисту.

В общем, параметры дозирования диктуют, что величина дозы должна быть меньше, чем количество, которое будет являться необратимо токсичным для субъекта (максимально переносимая доза (MTD)) и не меньше, чем количество, требующееся для достижения измеримого эффекта для субъекта. Такие количества определяются, например, фармакокинетическими и фармакодинамическими параметрами, связанными с ADME (всасывания, распределения, метаболизма и выведения), с учётом пути введения и других факторов.

Эффективная доза (ED) является дозой или количеством агента, который продуцирует терапевтический ответ или желательное действие у некоторой части субъектов, принимающих этот агент. "Медианная эффективная доза" или ED₅₀ агента является дозой или количеством агента, которые продуцируют терапевтический ответ или желательное действие у 50% популяции, которой он вводится. Хотя ED₅₀ обычно применяется как мера разумного ожидания действия агента, она необязательно является дозой, которую клиницист считает соответствующей, принимая во внимание все релевантные факторы. Так, в некоторых ситуациях эффективное количество больше, чем определённая ED₅₀, в других ситуациях эффективное количество меньше, чем определённая ED₅₀, и в других ситуациях эффективное количество является тем же, что и определённая величина ED₅₀.

В дополнение эффективная доза ингибиторов IDO согласно настоящему изобретению может быть количеством, которое, когда оно вводится в виде одной или более доз субъекту, обеспечивает желательный результат по сравнению со здоровым субъектом. Например, для субъекта, страдающего от конкретной болезни, эффективной дозой может быть доза, которая улучшает диагностический параметр, ценность маркера и т.п. этой болезни, по меньшей мере на примерно 5%, по меньшей мере на примерно 10%, по меньшей мере на примерно 20%, по меньшей мере на примерно 25%, по меньшей мере на примерно 30%, по меньшей мере на примерно 40%, по меньшей мере на примерно 50%, по меньшей мере на примерно 60%, по меньшей мере на примерно 70%, по меньшей мере на примерно 80%, по меньшей мере на примерно 90% или более чем на 90%, где 100% определяется как диагностический параметр, ценность маркера и т.п. у нормального субъекта.

Для введения орального агента могут быть предусмотрены композиции в виде таблеток, капсул и т.п., содержащих от 1.0 до 1000 мг активного ингредиента, в частности 1.0, 3.0, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100.0, 150.0, 200.0, 250.0, 300.0, 400.0, 500.0, 600.0, 750.0, 800.0, 900.0 и 1000.0 мг активного ингредиента.

Согласно некоторым вариантам доза желательного ингибитора IDO содержится в "стандартной лекарственной форме". Выражение "стандартная лекарственная форма" относится к физически дискретным единицам, при этом каждая единица содержит заданное количество ингибитора IDO, или одного, или в комбинации с одним или более дополнительными агентами, достаточное для достижения желательного эффекта. Следует иметь в виду, что параметры стандартной лекарственной формы будут зависеть от вида конкретного агента и эффекта, который должен быть достигнут.

Наборы.

Настоящее изобретение предусматривает также наборы, содержащие ингибитор IDO и фармацевтические композиции на его основе. Наборы находятся обычно в виде физического контейнера, содержащего различные компоненты, как описано ниже, и могут быть использованы при осуществлении способов, описанных выше.

Набор может включать один или более ингибиторов IDO, описанных в данной заявке (находящих-

ся, например, в стерильном контейнере), которые могут быть в виде фармацевтической композиции, подходящей для введения субъекту. Ингибиторы IDO могут быть в виде формы, которая готова для применения (например, таблетки или капсулы), или в виде формы, требующей, например, восстановления или разведения (например, порошка) до введения. Когда ингибиторы IDO находятся в виде формы, которая требует восстановления или разведения пользователем, набор может также включать разбавители (например, стерильную воду), буферные вещества, фармацевтически приемлемые эксципиенты и т.п., упакованные вместе с ингибиторами IDO или отдельно от них. Когда используется комбинированная терапия, набор может содержать несколько агентов в отдельности или они могут быть уже соединены в наборе. Каждый компонент набора может быть заключён в отдельном контейнере, и все из различных контейнеров могут находиться в одной упаковке. Набор по настоящему изобретению может быть изготовлен для условий, необходимых для надлежащего хранения компонентов, находящихся в нём (например, охлаждения или замораживания).

Набор может содержать этикетку или вкладыш в упаковку, включающий информацию о компонентах в нём и инструкции по их применению (например, параметры дозирования, клиническую фармакологию активного(ых) ингредиента(ов), включая механизм действия, фармакокинетику и фармакодинамику, вредное действие, противопоказания и т.д.). Этикетки или вкладыши могут включать информацию об изготовителе, такую как номер партии и дату истечения срока годности. Этикетка или вкладыш могут быть, например, интегрированы в физическую структуру, включающую компоненты, содержащиеся в физической структуре, в отдельности, или прикреплённые к элементу набора (например, к ампуле, пробирке или флакону).

Этикетки или вкладыши могут также включать или могут быть интегрированы в машиночитаемый носитель, например диск (например, твёрдый диск, плату, компактный диск), оптический диск, такой как CD- или DVD-ROM/RAM, DVD, MP3, магнитную ленту или электрическое запоминающее устройство, такое как RAM и ROM или их гибриды, такой как магнитно-оптический диск, флешка или платы для хранения памяти. В случае таких вариантов настоящие инструкции не содержатся в наборе, но предусмотрены средства для получения инструкций из удалённого источника, например, через интернет.

Экспериментальная часть

Следующие примеры приведены для того, чтобы обеспечить среднего специалиста в данной области полным раскрытием и описанием того, как можно применить данное изобретение, и они не предназначены для ограничения объёма того, что изобретатели рассматривают как их изобретение, они также не свидетельствуют о том, что эксперименты, описанные ниже, были осуществлены, или о том, что они являются всеми экспериментами, которые могут быть осуществлены. Следует иметь в виду, что примерное описание примеров в настоящем времени не обязательно было осуществлено, но скорее, что это описание может быть осуществлено для получения данных и т.п., описанных в данной заявке. Были сделаны усилия достичь аккуратности по отношению к использованным числам (например, количествам, температуре и т.д.), но следует принять во внимание, что некоторые экспериментальные ошибки и отклонения имеют место.

Если не указано иное, указанные части являются частями по весу, молекулярная масса является среднемолекулярной молекулярной массой, температура указана в градусах Цельсия (°C), давление является атмосферным или близким к нему. Используются стандартные сокращения, включая следующие: wt = дикий тип, bp = пары оснований; kb = тысяча(тысячи) пар нуклеотидов; nt = нуклеотид(ы); aa = аминокислота(ы); s или sec = секунда(ы); мин = минута(ы); ч = час(ы); нг = нанограммы, мкг = микрограммы; мг = миллиграммы; г = граммы; кг = килограммы; дл = децилитры; мкл или мкЛ = микролитры; мл = миллилитры; л или Л = литры; мкМ = микромолярный; mM = миллимолярный; M = молярный; кДа = килодальтон; в.м. = внутримышечный(но); и.п. = интраперитонеальный(но); п.к. = подкожный(но); QD = ежедневно; BID = дважды в день; QW = еженедельно; QM = ежемесячно; HPLC = высокоэффективная жидкостная хроматография; BW = вес тела; U = единица; не = статистически незначительный; PBS = физиологический раствор с фосфатным буфером; ИНС = иммуногистохимия; DMEM = среда Игла, модифицированная по способу Дульбекко; EDTA = этилендиаминтетрауксусная кислота.

Материалы и методы.

Основные материалы и методы были использованы, где это указано, или они могут быть использованы в примерах, приведённых ниже.

Стандартные методы, используемые в молекулярной биологии, описаны в научной литературе (см., например, публикации Sambrook et al., *Molecular Cloning, Third Edition*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY (2001); и Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, Vols. 1-4, John Wiley and Sons, Inc. New York, NY (2001), в последней публикации описываются клонирование в бактериальных клетках и мутагенез ДНК (Vol. 1), клонирование в клетках млекопитающего и в клетках дрожжей (Vol. 2), гликоконъюгаты и экспрессия белков (Vol. 3) и биоинформатика (Vol. 4)).

В научной литературе описаны методы очистки белков, включая иммуноосаждение, хроматографию, электрофорез, центрифугирование и кристаллизацию, а также методы химического анализа, химической модификации, посттрансляционной модификации, получения слитых белков и гликозилирования белков (см., например, Coligan, et al., *Current Protocols in Protein Science*, Vols. 1-2, John Wiley and Sons,

Inc., NY (2000)).

Доступными являются пакеты компьютерных программ и базы данных для определения, например, фрагментов антигенов, лидерных последовательностей, укладки белка, функциональных доменов, сайтов гликозилирования и выравнивания последовательностей (см., например, GCG Wisconsin Package (Accelrys, Inc., San Diego, CA); и DECYPER® (TimeLogic Corp., Crystal Bay, NV).

Литература насыщена методами анализов и другими экспериментальными методиками, которые могут служить основой для оценки соединений, описанных в данной заявке.

Анализ фермента IDO и клеточная продукция кинуренина (KYN) описана в публикации Sarkar, S.A. et al., *Diabetes*, 56:72-79 (2007). Говоря кратко, все химические вещества могут быть приобретены в компании Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), если не указано иное. Группы из 1,000 островковых клеток человека могут быть культивированы в течение 24 ч в 1 мл среды с цитокинами, выделены методом центрифугирования в течение 5 мин при 800 × г и обработаны ультразвуком в 150 мкл PBS, содержащего коктейль из ингибиторов протеазы (Set 2; Calbiochem, EMD Biosciences, San Diego, CA). Гомогенат, полученный при воздействии ультразвука, можно подвергать центрифугированию в течение 10 мин при 10,000 × г, и супернатант можно подвергнуть анализу в трёх повторностях путём инкубирования 40 мкл образца с равным объёмом калий-фосфатного буфера (100 ммол/л, pH 6.5), содержащего 40 ммол/л аскорбиновой кислоты (нейтрализованной до pH 7.0), 100 мкмол/л метиленового голубого, 200 мкг/л каталазы и 400 мкмол/л L-Тгр в течение 30 мин при 37°C. Анализ может быть закончен добавлением 16 мкл 30% (об./вес.) трихлоруксусной кислоты (ТСА) и последующей инкубации при 60°C в течение 15 мин для гидролиза N-формилкинуренина с получением KYN. Затем смесь можно подвергнуть центрифугированию при 12,000 об/мин в течение 15 мин, и KYN может быть количественно определён путём смешения равного объёма надосадочной жидкости с 2% (вес./об.) реагента Эрлиха в ледяной уксусной кислоте в 96-луночном микротитрационном планшете и считывания данных по абсорбции при длине волны 480 нм с использованием L-KYN в качестве стандарта. Белок в образцах островковых клеток может быть определён количественно методом анализа Bio-Rad Protein assay при длине волны 595 нм. Для детекции L-KYN в супернатантах культуры островковых клеток могут быть осаждены белки при помощи 5% (вес./об.) ТСА и подвергнуты центрифугированию при 12,000 об/мин в течение 15 мин, и KYN в супернатанте с реагентом Эрлиха может быть определён, как описано выше. IL-4 (10 мкг/л; 500-2,000 ед/мл) и 1- α -метил-Тгр (1-МТ; 40 мкмоль/л) могут быть добавлены в среду для инкубации, как указано. Этот анализ может также образовать основу клеточного анализа, и количественное определение проводят методом LCMS/MS как альтернативы методу детекции UV/Vis.

Вестерн-блоттинг. Группы из 1,000-1200 островковых клеток, инкубированные в течение 24 ч в среде Miami в присутствии цитокинов, могут быть собраны и обработаны ультразвуком в PBS, как описано выше, 50 мкг образцов белка могут быть подвергнуты электрофорезу на 10% SDS-PAGE гелях. Клетки COS7 (0.6 × 10⁶ кл/60 мм², чашки Петри) подвергают трансфекции при помощи плазмиды IDO человека (3 мкг) или в качестве положительного и отрицательного контроля могут быть использованы клетки пустого вектора соответственно. Белки могут быть перенесены методом электрофореза на поливинилденфторидные мембраны в полусухом блоттере и заблокированы в течение 1 ч 5% (вес./об.) нежирного сухого молока в физиологическом растворе с Tris-буфером и 0.1% Tween, затем они могут быть инкубированы в течение ночи с мышинным антителом к человеческой IDO (1:500; Chemicon, Temecula, CA), фосфо-STAT₁ α p91, и STAT₁ α p91 (1:500; Zymed, San Francisco, CA). Иммунореактивные белки могут быть визуализированы с помощью реагента ECL PLUS® Western blotting (Amersham BioSciences, Buckinghamshire, U.K.) после инкубации в течение 1 ч со вторичным антимышиным антителом, конъюгированным с пероксидазой хрена (Jackson Immunolabs, West Grove, PA).

Иммуногистохимическая детекция IDO. Островковые клетки можно фиксировать в 4% параформальдегиде в PBS (Invitrogen) в течение 1 ч, осуществлять их иммобилизацию на поверхности расплавленных кубиков 10% желатина из свиной кожи (37°C) и заключать в соединение с оптимальной температурой среза. Иммунофлуоресцентное окрашивание на ткани островковых клеток можно осуществить на срезах 7 мкм, которые были окрашены антителами, специфическими к дуоденальному гомеобоксу 1 поджелудочной железы (PDX1) и IDO. Демаскирование антигена можно осуществить на водяной бане в течение 30 мин в среде буфера, содержащего 10 ммоль/л Tris и 1 ммоль/л EDTA (pH 9.0) при 97°C. Срезы можно блокировать в течение 1 ч при помощи 5% нормальной сыворотки козы PBS. Затем ткани реагируют с мышинным моноклональным антителом к IDO человека (1:20; Chemicon) и поликлональным антителом козы к PDX1 человека (1:2,000; который можно запросить в Dr. Chris Wright, School of Medicine, Vanderbilt, TN) в течение ночи при комнатной температуре во влажной камере. Вторичные антитела козы (меченные Cy3) и мышинные антитела (меченные Cy2) можно приобрести в Jackson Immunolabs, и они могут быть использованы при концентрации 1:200. Ядра могут быть окрашены с помощью Hoechst 33258 (Molecular Probes, Eugene, OR). "Внутренние образы" могут быть получены при помощи компьютерной программы Intelligent Imaging System software и преобразованного моторизованного микроскопа Olympus 1X81, снабжённого Olympus DSU (вращающимся конфокальным диском) и монохроматической CCD камерой Hamamatsu ORCA HER.

Альтернативные средства для оценки ингибиторов IDO по данному изобретению описаны в заявке WO 2010/0233166 и рассмотрены ниже.

Биохимический анализ. Клоны кДНК для человеческой и мышинной IDO были выделены и верифицированы секвенированием и являются коммерчески доступными. Для того чтобы приготовить IDO для биохимических исследований, С-концевой His-меченный белок IDO можно продуцировать в *E. coli* с использованием IPTG-индуцируемой рЕТ5а векторной системы и выделить на никелевой колонке. Выход частично очищенного белка можно верифицировать путём гель-электрофореза и можно подсчитать концентрацию по сравнению с белковыми стандартами. Для анализа ферментативной активности IDO можно провести спектрофотометрический анализ в 96-луночном планшете для продуцирования кинуренина в соответствии с опубликованными методиками (см., например, Littlejohn, T.K., et al., *Prot. Exp. Purify* 19:22-29 (2000)). Для скрининга ингибирующей активности IDO соединения оценивают в одной концентрации, например, 200 мкМ против 50 нг фермента IDO в 100 мкл реакционных объёмов с триптофаном, добавленным с возрастающими концентрациями, например 0, 2, 20 и 200 мкМ. Продуцирование кинуренина может быть измерено в течение 1 ч.

Клеточный анализ. Клетки COS-1 могут быть временно трансфецированы плазмидой под контролем CMV промотора, экспрессирующей кДНК IDO с использованием липофектамина 2000 (Invitrogen), как рекомендуется производителем. Набор клеток-спутников может быть временно трансфецирован IDO-экспрессирующей плазмидой. Через 48 ч после трансфекции клетки могут быть распределены в 96-луночный планшет с плотностью 6×10^4 клеток на лунку. На следующий день лунки могут быть промыты, и добавляется новая среда (не содержащая фенола красного), содержащая 20 мкг/мл триптофана вместе с ингибитором. Реакция может быть остановлена через 5 ч, супернатант удаляется и анализируется спектрофотометрическим методом на наличие кинуренина, как описано ранее для анализа ферментов. Для получения начального подтверждения активности IDO можно оценить соединения в одной концентрации, составляющей, например, 100 мкМ. Более обширные профили при повышении дозы могут быть получены для выбранных соединений.

Фармакокинетические и фармакодинамические данные. Фармакокинетический анализ А может быть основан на измерении уровней в сыворотке и кинуренина, и триптофана, и определение отношения кинуренин/триптофан обеспечивает оценку активности IDO, которая не зависит от базовых уровней триптофана. Уровни кинуренина и триптофана в сыворотке могут быть определены методом HPLC, и уровни соединений в сыворотке могут быть также определены необязательно в том же опыте с HPLC.

Вначале соединения оценивают путём сенсбилизации мышей LPS и последующего введения дозы соединения в виде болюса в момент времени, когда достигается плато уровней кинуренина в сыворотке. По мере того, как пул кинуренина быстро достигает периода полужизни в сыворотке менее 10 мин, считается, что уже существующий кинуренин не маскирует излишне влияние, которое ингибитор IDO имеет на продуцирование кинуренина. В каждом опыте могут быть включены мыши, не обработанные LPS (для определения базовых уровней кинуренина, с которыми сравнивают других мышей) и ряд мышей, обработанных LPS, которым дозировали только носитель (для получения положительного контроля). Каждое соединение вначале оценивают на мышах с одной высокой и. п. дозой в болюсе в интервале по меньшей мере 100 мг/кг. Кровь можно отбирать в определённые моменты времени (например, образец 50 мкл через 5, 15, 30 мин, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 ч после введения соединения) для определения уровней кинуренина и триптофана методом HPLC (фармакодинамический анализ), а также уровня соединения (фармакокинетический анализ). Из фармакодинамических данных можно определить достигнутую пиковую концентрацию соединения в сыворотке, а также скорость клиренса. Путём сравнения уровня соединения в сыворотке по сравнению с отношением кинурин/триптофан в разные моменты времени может быть приблизительно определена величина эффективной IC_{50} при ингибировании IDO *in vivo*. Для соединений, обладающих эффективностью, можно определить максимальную дозу, при которой достигается 100% ингибирование IDO при пиковой концентрации.

Примеры

Далее изобретение будет описано со ссылкой на следующие примеры. Эти примеры приводятся только с целью иллюстрации, и не следует рассматривать данное изобретение как ограниченное этими примерами, скорее оно охватывает любой и все варианты, которые становятся очевидными в результате ознакомления с данным описанием.

В данном описании используются следующие сокращения: "1×" означает один раз, "2×" - два раза, "3×" - три раза, "°C" - градусы Цельсия, "экв." - эквивалент или эквиваленты, "г" -грамм или граммы, "мг" - миллиграмм или миллиграммы, "л" - литр или литры, "мл" - миллилитр или миллилитры, "мкл" - микролитр или микролитры, "Н" - нормальность, "М" - молярный, "ммол." - миллимоль или миллимоли, "мин" - минута или минуты, "ч" - час или часы, "rt" - комнатная температура, "T_r" - время удерживания, "атм" - атмосфера, "ф/кв.дюйм" - фунт на квадратный дюйм, "конц." - концентрат или концентрированный, "водн." - водный, "нас." - насыщенный, "ММ" - молекулярная масса, "т. пл." - точка плавления, "MS" или "масс-спектр." - масс-спектрометрия, "ESF" - масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением, "HR" - высокое разрешение, "HRMS" - масс-спектрометрия высокого разрешения, "LCMS" - хромато-

масс-спектрометрия с жидкостной хроматографией, "HPLC" - жидкостная хроматография высокого давления, "RP HPLC" - обращённо-фазовая HPLC, "TLC" или "tlc" - тонкослойная хроматография, "NMR" - ядерная магнитно-резонансная спектроскопия, "nOe" - спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера, "¹H" - протон, "δ" - дельта, "s" - синглет, "d" - дублет, "t" - триплет, "q" - квартет, "m" - мультиплет, "br" - широкий, "Гц" - герц и "α", "β", "R", "S", "E" и "Z" являются стереохимическими обозначениями, известными специалисту в данной области.

Me	метил
Et	этил
Pr	пропил
<i>i</i> -Pr	изопропил
Bu	бутил
<i>i</i> -Bu	изобутил
<i>t</i> -Bu	трет-бутил
Ph	фенил
Bn	бензил
Hex	гексан
MeOH	метанол
EtOH	этанол
<i>i</i> -PrOH или IPA	изопропанол
AcOH или HOAc	уксусная кислота

BOP	(бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат
CDCl ₃	дейтерохлороформ
CHCl ₃	хлороформ
DCM	дихлорметан
cDNA	комплементарная ДНК
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
DIAD	диизопропил-азодикарбоксилат
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
EDC or EDCI	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид
EDTA	этилендиаминтетрауксусная кислота
EtOAc	этилацетат
Et ₂ O	диэтиловый эфир
AlCl ₃	алюминийхлорид
Boc	трет-бутилоксикарбонил
CH ₂ Cl ₂	дихлорметан
CH ₃ CN или ACN	ацетонитрил
Cs ₂ CO ₃	карбонат цезия
HCl	соляная кислота
H ₂ SO ₄	серная кислота
HOBT	гидроксибензотриазол (и гидрат)
HATU	1-[бис(диметиламино)метилен]-1 <i>H</i> -1,2,3-

	триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат
Основание Хунига, DIPEA	диизопропилэтиламин
K ₂ CO ₃	карбонат калия
mCPBA or m-CPBA	<i>мета</i> -хлорпербензойная кислота
Pd/C	палладий на угле
PS	полистирол
PuBOP	(бензотриазол-1-илокси)триптролидинофосфония гексафторфосфат
SiO ₂	оксид кремния
SnCl ₂	хлорид олова(II)
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
TFAA	трифторуксусный ангидрид
THF	тетрагидрофуран
TMSCHN ₂	триметилсилидиазометан
KOAc	ацетат калия
LHMDS	гексаметилдисилазид лития
MgSO ₄	сульфат магния
NMP	N-метилпирролидон
MsOH или MSA	метилсульфоная кислота
NaCl	хлористый натрий
NaH	гидрид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
NaOH	гидроксид натрия
Na ₂ SO ₃	сульфит натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
NH ₃	аммиак
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NH ₄ OH	гидроксид аммония
LG	уходящая группа
RT, rt	комнатная температура
RP	обращённая фаза

Соединения по данному изобретению могут быть получены разными способами, известными специалисту в области органического синтеза. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть

получены способами, описанными ниже, и синтетическими способами, известными в области синтетической органической химии или изменёнными способами, очевидными для специалистов. Предпочтительные способы включают, но без ограничения, способы, описанные ниже. Реакции осуществляют в среде растворителя или смеси растворителей, подходящих для используемых реагентов и материалов или осуществляемых превращений. Специалистам в области органического синтеза следует иметь в виду, что функциональные группы, имеющиеся в молекуле, должны соответствовать предлагаемым превращениям. Иногда требуется модификация порядка стадий синтеза или выбор одной конкретной схемы реакции среди других для того, чтобы получить желательное соединение по изобретению.

Новые соединения по данному изобретению могут быть получены с использованием реакций и методик, описанных в данном разделе. Следует также иметь в виду, что при описании синтетических способов ниже все предложенные условия реакции, включая выбор растворителя, атмосферу реакции, реакционную температуру, продолжительность опыта и методы обработки, выбраны так, чтобы они были условиями, стандартными для этой реакции, которые легко узнает специалист в данной области. Выбор заместителей, которые совместимы с условиями реакции, очевиден для специалиста в данной области, при этом могут использоваться альтернативные способы.

Синтез

Способы получения

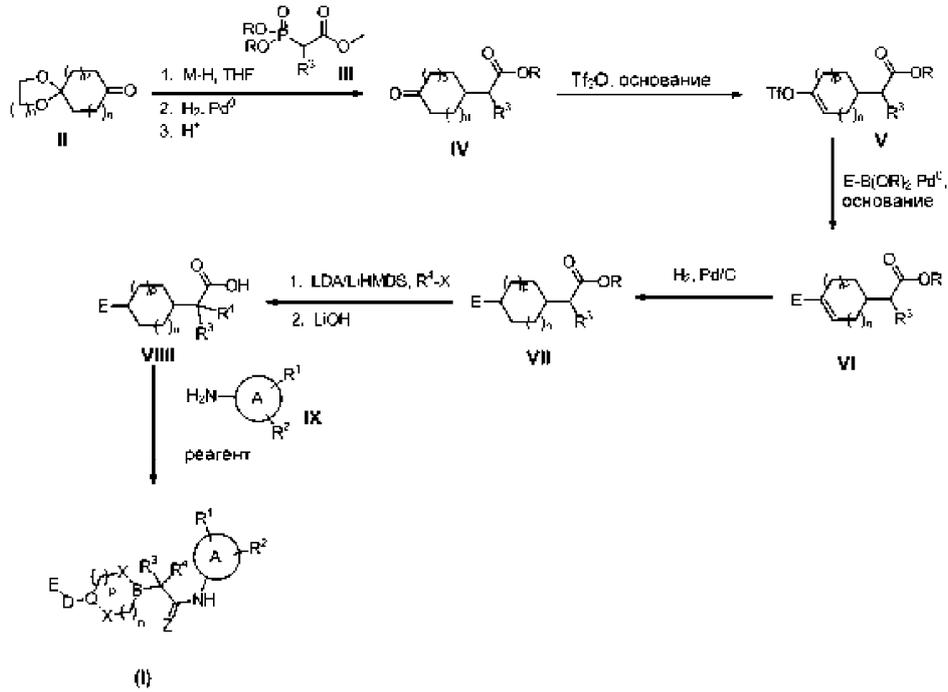
Соединения по данному изобретению могут быть получены такими способами, которые показаны на следующих схемах, использующих химические превращения, известные специалистам в данной области. Средний специалист в данной области легко может выбрать растворители, температуры, величины давления и другие условия реакции. Исходные материалы являются коммерчески доступными или легко получаются средним специалистом в данной области. Указанные схемы являются только иллюстративными и не ограничивают возможные способы, которые специалист может использовать для получения соединений, описанных в данной заявке. Специалистам в данной области являются очевидными различные способы. Кроме того, различные стадии способа синтеза могут быть осуществлены в альтернативной последовательности или в альтернативном порядке, чтобы получить нужное(ые) соединение(я). Кроме того, изображение реакций на схемах в виде отдельных стадий не исключает их совместное осуществление, или в виде совокупности стадий в одном и том же сосуде, или в виде многих стадий без очистки или характеристики промежуточного соединения(ий). В дополнение многие из соединений, полученных способами, описанными ниже, могут быть затем модифицированы с использованием стандартных химических способов, хорошо известных специалистам в данной области. Все документы, цитируемые в данном описании, включены в данную заявку полностью посредством отсылки.

Ссылки на многие из этих химических превращений, применяемых в данной заявке, можно найти в публикации Smith, M.B. et al., *March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure, Fifth Edition*, Wiley-Interscience, New York (2001) или в других стандартных публикациях по синтетической органической химии на эту тему. Некоторые превращения могут потребовать, чтобы реакционно-способные функциональные группы были защищены защитной(ми) группой(ми). Подходящую ссылку, которая описывает условия введения, удаления и относительной переносимости условий реакции этих групп, можно найти в монографии Greene, T.W. et al., *Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition*, Wiley-Interscience, New York (1999).

На схеме I обработка циклогексанона II фосфонатом III в стандартных условиях Хорнера-Вадсворта-Эммонса приводит к получению соответствующего ненасыщенного эфира. Каталитическое гидрирование, например, Pd/C и газообразным водородом и последующий гидролиз кетала в кислых условиях обеспечивают получение циклоалканона общей формулы IV. Обработка соединений IV трифторметансульфоновым ангидридом и органическим основанием, таким как 2,6-лутидин, обеспечит получение винилтрифлата общей формулы V. Сочетание соединения V с арилбороновыми кислотами или сложными эфирами E-B(OR)₂ предпочтительно в условиях реакции Сузуки (см. Kotha, S. et al., *Tetrahedron*, 58:9633-9695 (2002)) даёт циклоалкены общей формулы VI. Обычно эту реакцию проводят путём нагревания галогенсодержащего соединения и бороновой кислоты или её сложного эфира при температуре от примерно 90 до примерно 98°C в присутствии основания, такого как водный трёхосновный фосфат натрия или калия или карбонат натрия или калия в растворителе, таком как диоксан, DMF, THF или NMP, с использованием катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий или Cl₂Pd(dppf). Многие вариации этой реакции, включая применение разных температур, растворителей, оснований, безводных условий, катализаторов, производных бороноват и заместителей галогенсодержащих соединений, таких как трифлаты, известны специалистам в области органической/медицинской химии. Для реакции сочетания чувствительных производных бороновой кислоты были описаны мягкие условия. См. Kinzel, T. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 132(40): 14073-14075 (2010). Насыщение двойной связи в соединении VII можно осуществить обработкой Pd/C в атмосфере водорода с получением соединения общей формулы VII в виде смеси цис- и транс-изомеров по сторонам карбоцикла. Дальнейшее замещение сложного эфира можно провести путём обработки сильным основанием, таким как LDA или LiHMDS, с последующим добавлением электрофильного соединения R⁴-X, где X обозначает Br или I, с получением соединений общей формулы VIII после гидролиза в основных условиях в присутствии основания, такого

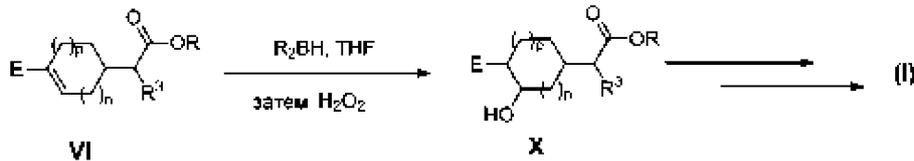
как LiOH. Сочетание кислоты VIII с аминами общей формулы IX в стандартных условиях, хорошо известное специалисту в данной области, обеспечит получение соединений общей формулы I.

Схема 1



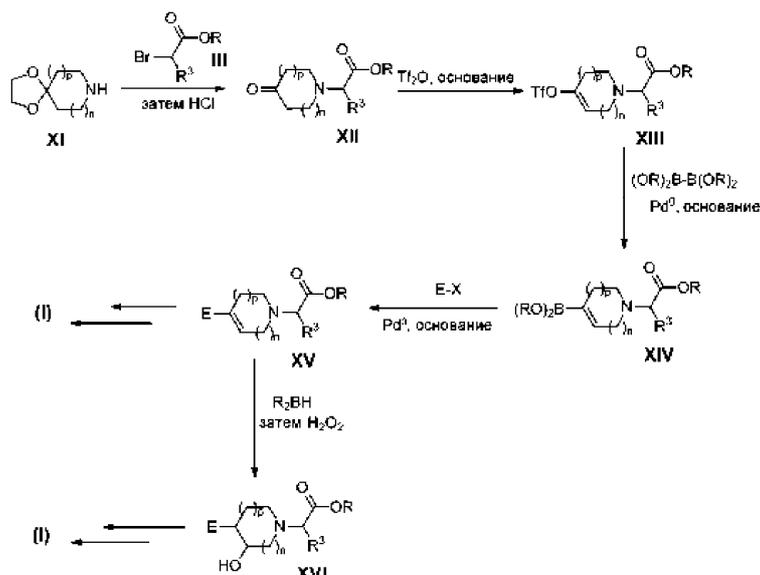
Как показано на схеме 2, олефин VI может быть гидроборирован путём обработки бораном, таким как катехолборан, с последующим стандартным окислением перекисью водорода с получением гидроксилированного соединения общей формулы X, наиболее вероятно, в виде смеси изомеров. Соединение X затем может быть превращено в соединение общей формулы I методами, описанными на схеме 1.

Схема 2



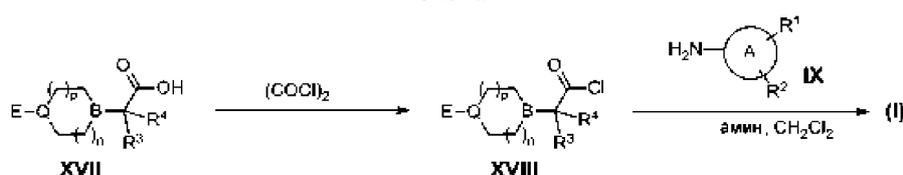
На схеме 3 N-алкилирование защищенного пиперидинона общей формулы XI можно осуществить путём обработки галогенацетата общей формулы III (X=Br, Cl), последующего гидролиза кетала в кислых условиях, получается кетоэфир общей формулы XII. Получение винилтрифлата, как описано выше, обеспечит получение соединения общей формулы XIII. Обработка винилтрифлата дибораном, таким как бис-пиннаколатборан, в присутствии источника Pd(O), такого как (PPh₃)₄Pd, приведёт к получению эфира винилборной кислоты общей формулы XIV. Сочетание по Сузуки арилгалогенидов E-X, где X=Br, I, Cl, OTf, в стандартных условиях, описанных ранее, даёт получение ненасыщенного соединения общей формулы XV. Соединения общей формулы XV могут быть превращены в соединения общей формулы I, как описано ранее. Согласно другому варианту соединения общей формулы XV могут быть вначале обработаны бораном, таким как катехолборан, с последующей окислительной обработкой перекисью водорода, получают соединения общей формулы XVI, которые могут быть превращены в соединения общей формулы I методами, описанными на схеме 1.

Схема 3



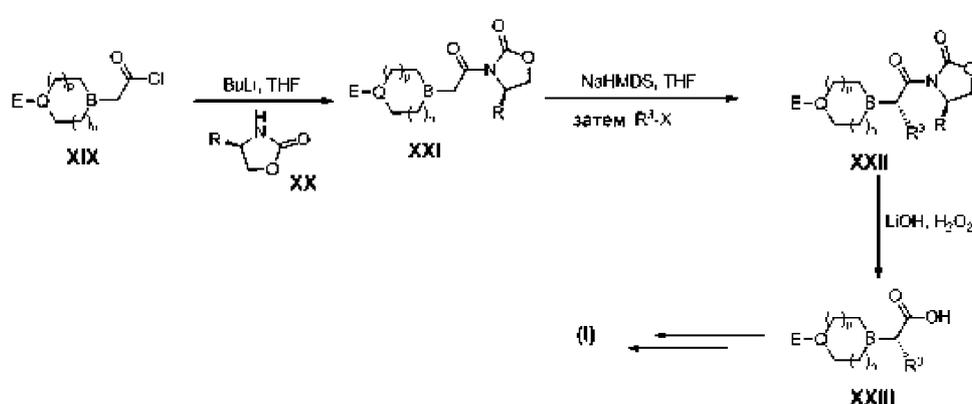
На схеме 4 показано образование амидов через ангидрид общей формулы XVIII. Обработка кислоты общей формулы XVII хлорирующим агентом, таким как оксалилхлорид или тионилхлорид, приводит к получению желательного ацилхлорида общей формулы XVIII. Соединения общей формулы XVIII могут быть превращены в амиды общей формулы I путём обработки амином общей формулы IX и органическим основанием, таким как диизопропилэтиламин.

Схема 4



На схеме 5 показано, как селективное алкилирование можно осуществить для введения R³ в α-положение амидов, которые имеют общую формулу I. В стандартных условиях смесь ангидридов общей формулы XIX может быть обработана металлизированными соединениями, хиральными производными оксазолидинона XX с получением имида общей формулы XXI. Хиральные вещества Эвана хорошо известны специалисту в данной области. Селективное алкилирование XXI проводится путём обработки сильным основанием, таким как NaHMDS, и электрофильным соединением R³-X с получением соединения общей формулы XXII с высокой диастереоселективностью для введения радикала R³. Гидролиз имида XXII можно осуществить стандартными методами, такими как применение сильного основания и перекиси водорода (см. Evans et al., Tetrahedron Lett, 28:6141-6144 (1987)) с получением соединения общей формулы XXIII. Кислоту XXIII можно превратить в соединение общей формулы I способами, уже описанными в данной заявке.

Схема 5



На схеме 6 кетон общей формулы XXIV, который может быть получен способами, показанными на схемах 1 и 3, может быть обработан в условиях сильного восстановления боргидридом, таким как боргидрид натрия, с получением спирта общей формулы XXV. Этот спирт может быть обработан сильным основанием в присутствии активированных галогензамещённых ароматических соединений с получением

ем простого эфира общей формулы XXVI. Альтернативно, спирт XXV может быть обработан в стандартных условиях Мицуноби с использованием DIAD и трифенилфосфина, получается простые эфиры общей формулы XXVI, которые можно превратить в соединение общей формулы I способами, уже описанными в данной заявке.

Схема 6

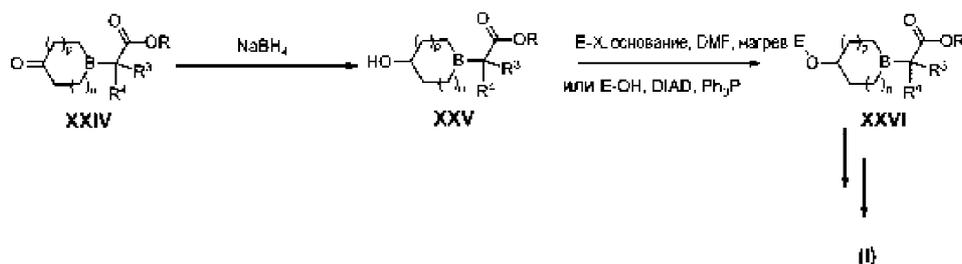
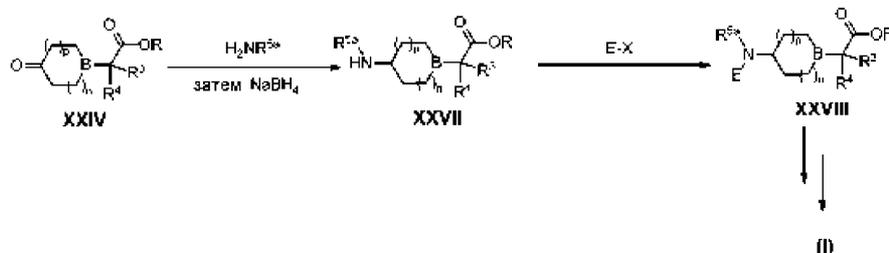


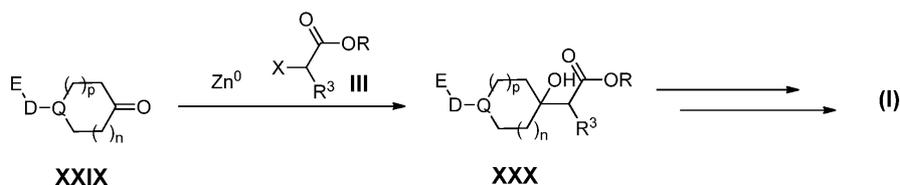
Схема 7 демонстрирует, как кетон общей формулы XXIV может быть превращен в амин общей формулы XXVII путём восстановительного аминирования. Это можно осуществить вначале путём последовательной обработки амином и затем восстановительным агентом, таким как боргидрид натрия. Амин XXVII может быть обработан E-X, где X=Cl, Br или I, в термических условиях, таких как нагрев в среде растворителя, такого как DMF, или путём катализируемого палладием сочетания, такого как сочетание Бухвальда, с получением амина общей формулы XXVIII. Сложный эфир общей формулы XXVIII затем может быть превращен в соединение общей формулы I методами, описанными выше.

Схема 7



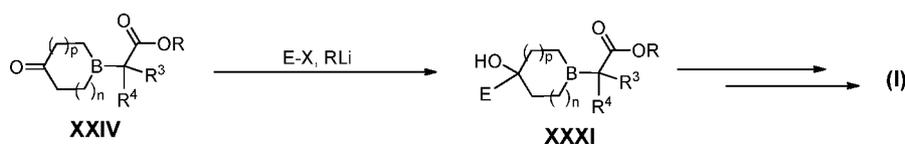
Как показано на схеме 8, кетон общей формулы XXIX может быть обработан галогенацетатом общей формулы III в присутствии активированного металлического цинка с получением третичного спирта общей формулы XXX. Сложный эфир общей формулы XXX может быть затем превращен в соединение общей формулы I способами, уже описанными в данной заявке.

Схема 8



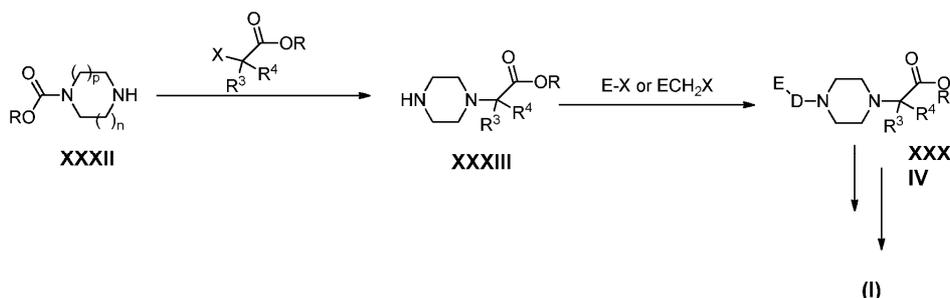
Как показано на схеме 9, кетон общей формулы XXIV может быть обработан металлизированными соединениями E-M, где M = Li, Na или K, полученными путём обработки арилгалогенидов, например алкиллитием, таким как трет-бутиллитий, с получением третичного спирта общей формулы XXXI. Сложный эфир общей формулы XXXI можно превратить в соединение общей формулы I способами, уже описанными в данной заявке.

Схема 9



Как показано на схеме 10, монозащищённый диамин общей формулы XXXII можно превратить в соединение общей формулы XXXIII способами, показанными на схеме 3. Обработка амина общей формулы XXXIII с помощью E-X, где X = Cl, Br, I, и палладиевым катализатором, таким как Pd(Ph₃P)₄, приведёт к получению соединения общей формулы XXXIV. Альтернативно, амин общей формулы XXXIII может быть обработан соединением ECH₂X в основных условиях, достаточных для N-алкилирования с получением соединения общей формулы XXXIV. Сложный эфир общей формулы XXXIV можно затем превратить в соединение общей формулы I способами, уже описанными в данной заявке.

Схема 10



HPLC/MS и методы препаративной/аналитической HPLC, применяемые для описания характеристик или очистки соединений по примерам

Аналитическая и препаративная хроматография была осуществлена с использованием следующих методов.

Метод А: для хроматографа Waters Acquity SDS, использующего следующий метод: линейный градиент от 2 до 98% растворителя В в течение 1.7 мин; УФ-визуализация при длине волны 220 нм; колонка: ВЕН С18 2.1 мм × 50 мм; частицы 1.7 мкм (нагретые до температуры 50°C); скорость истечения: 0.8 мл/мин; подвижная фаза А: 100% воды, 0.05% TFA; подвижная фаза В: 100% ацетонитрила, 0.05% TFA.

Метод В: колонка Column: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2.1 × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза Mobile В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдержка 0.75 мин при 100% В; скорость истечения: 1.00 мл/мин; детекция: УФ при длине волны 220 нм.

Метод С: Berger SFC MGII, колонка: IC 25×3 см ID, частицы 5 мкм, скорость истечения: 85.0 мл/мин, подвижная фаза: 70/30 CO₂/MeOH, длина волны при детекции: 220 нм.

Метод D: система Berger аналитическая SFC, колонка: хиральная IC 250×4.6 мм ID, частицы 5 мкм, скорость истечения: 2.0 мл/мин, подвижная фаза: 70/30 CO₂/MeOH.

Метод E: система Berger SFC MGII, колонка: хиральная OJ-H 25×3 см ID, частицы 5 мкм, скорость истечения: 85.0 мл/мин, подвижная фаза: 75/25 CO₂/MeOH, длина волны при детекции: 220 нм.

Метод F: система Auoga аналитическая SFC, колонка: хиральная IC 250×4.6 мм ID, частицы 5 мкм, скорость истечения: 2.0 мл/мин, подвижная фаза: 70/30 CO₂/MeOH.

Метод G: система Berger SFC MGII, колонка: хиральная Chiral AS 25×3 см ID, частицы 5 мкм, скорость истечения: 85.0 мл/мин, подвижная фаза: 87/13 CO₂/MeOH, длина волны при детекции: 220 нм.

Метод H: система Auoga аналитическая SFC, колонка: хиральная AS 250×4.6 мм ID, частицы 5 мкм, скорость истечения: 2.0 мл/мин, подвижная фаза: 85/15 CO₂/MeOH.

Метод I: система Berger SFC MGII, колонка: хиральная AS 25×3 см ID, частицы 5 мкм, скорость истечения: 85.0 мл/мин, подвижная фаза: 90/10 CO₂/MeOH вес с 0.1% DEA, длина волны при детекции: 220 нм.

Метод J: система Auoga аналитическая SFC, колонка: хиральная AS 250×4.6 мм ID, частицы 5 мкм, скорость истечения: 2.0 мл/мин, подвижная фаза: 90/10 CO₂/MeOH с 0.1% DEA.

Метод K: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдержка 0.75 мин при 100% В; скорость истечения: 1.0 мл/мин; длина волны при детекции УФ, 220 нм.

Метод L: хиральная HPLC: колонка IF-3, ID 4.6 мм × 150 мм, скорость истечения: 1 мл/мин, подвижная фаза: 85% гептаны/15% изопропанола.

Метод M: хиральная HPLC: ID колонка CHIRALPAK®, Chiral Technologies, West Chester, PA, частицы 5 мкм, ID 4.6 мм × 250 мм, скорость истечения: 20 мл/мин, подвижная фаза: 0.4% Et₂NH в ацетонитриле.

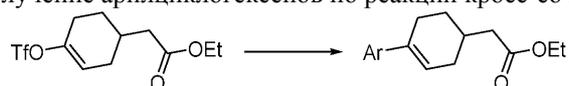
NMR-спектроскопия, используемая для получения характеристик соединений по примерам

¹H NMR спектры (если не оговаривается иное) были получены на спектрофотометре JEOL® или спектрофотометре с преобразованием Фурье Bruker FOURIER®, работающих при частоте 400 МГц или 500 МГц.

Приведены спектральные данные о химических сдвигах (мультиплетность, число водородов, константы сочетания в Гц), они приведены в м.д. (единицы δ) относительно внутреннего стандарта (тетраметилсилан = 0 м.д.) для ¹H NMR спектров, или указан пик остаточных протонов растворителя (2.49 м.д. для CD₃SOCD₂H, 3.30 м.д. для CD₂HOD, 1.94 м.д. для CHD₂CN, 7.26 м.д. для CHCl₃, 5.32 м.д. для CDHCl₂). При описании пиков NMR используются следующие сокращения: "а" = кажущийся, "br. s." = широкий синглет.

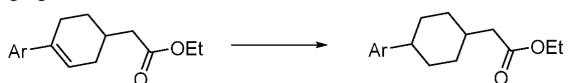
Общие методики

Общая методика А. Получение арилциклогексенов по реакции кросс-сочетания Сузуки.



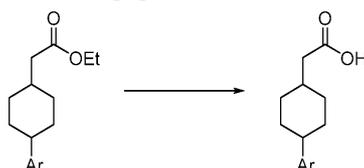
К этил-2-(4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-ил)ацетату [этил-2-(4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-ил)ацетат является известным соединением, которое может быть получено из коммерчески доступного 1,4-диокса Spiro[4.5]декан-8-она с применением способа, описанного в 1) Stocks, P.A. et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46:6278-6283 (2007); 2) Barlind, J.G. et al., *J. Med. Chem.*, 55:10610-10629 (2012)] (1.0 экв.), бороновой кислоте (1.2 экв.), Na_2CO_3 (2.5 экв.), KBr (1.1 экв.) в среде 1,4-диоксан/вода (10:1 по объёму, 0.25M) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 мол.%). Полученную реакционную смесь нагревали до 80-90°C в течение 16 ч, после чего концентрировали сырую реакционную смесь. Полученные твёрдые вещества разводили EtOAc и водой и разделяли слои. Водный слой экстрагировали трижды EtOAc . Соединённые органические вытяжки сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали, используя хроматографию на силикагеле с получением желательного продукта г.

Общая методика В. Гидрирование.



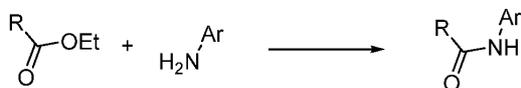
Ненасыщенное исходное соединение растворяли в выбранном растворителе (например, в метаноле, этилацетате или уксусной кислоте) с получением 0.1-0.3M раствора. Полученный раствор продували азотом и к этому раствору добавляли 20 вес.% катализатора (сухой активированный Pd/C 10 wt.%, или Degussa Pd/C 10 вес.%, или $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 10 вес.%), получали гетерогенную смесь. Через раствор пропускали газообразный водород до полного израсходования исходного вещества, что определялось методом TLC, и/или LC-MS, и/или NMR. После окончания реакции реакционную смесь промывали азотом, фильтровали через CELITE® и концентрировали при пониженном давлении. Конечный продукт очищали методом флэш-хроматографии.

Общая методика Е. Гидролиз сложного эфира.



К раствору сложного эфира (1.0 экв.) в EtOH (1.0M) добавляли равный объём водного раствора LiOH (7.25M). Реакционную смесь перемешивали энергично, нагревали до 50°C в течение 1 ч, затем добавляли 50 мл воды и затем нагревали до 50°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и подкисляли (до pH ~1) путём медленного добавления 3M раствора HCl . Добавляли EtOAc и разделяли слои, водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (3×). Соединённые органические вытяжки сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желательной карбоновой кислоты, которая была использована далее без очистки.

Общая методика G. Взаимодействие сложных эфиров с анилинами.



К раствору анилина (2.0 экв.) в THF (0.25M) при 0°C добавляли раствор $^i\text{PrMgCl}$ (2.0 экв., 2M в THF). Полученный раствор нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 5 мин и добавляли сложный эфир (1.0 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч и выливали в воду. Добавляли этилацетат и разделяли слои. Водный слой три раза экстрагировали при помощи этилацетата. Соединённые органические вытяжки сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырую реакционную смесь очищали, используя хроматографию на силикагеле с получением желательного продукта.

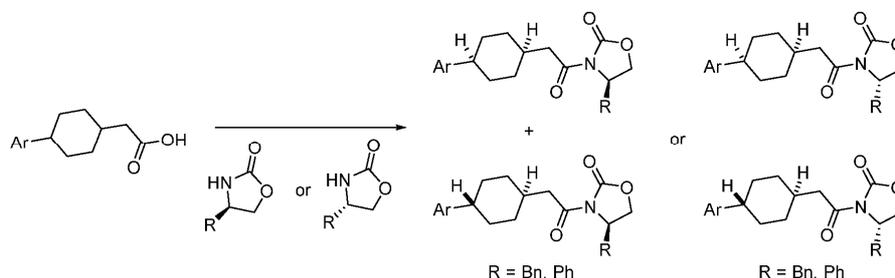
Общая методика К. Получение арилциклогексенов по реакции кросс-сочетания Сузуки.



К этил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)ацетату [этил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)ацетат является известным соединением, которое может быть получено из коммерчески доступного 1,4-диокса Spiro[4.5]декан-8-она в соот-

ветствии с методикой, описанной в Barlind, J.G. et al., J. Med. Chem., 55:10610-10629 (2012)] (1.1 экв.), арилгалогениду (1.0 экв.) и Cs_2CO_3 (2.2 экв.) в среде 1,4-диоксан/вода (10:1 по объёму, 0.25M) добавляли каталитическое количество PEPSI-IPr (2 мол.%). Полученную реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 2-12 ч, после чего сырую реакционную смесь концентрировали и загружали в колонку с силикагелем. Эту сырую реакционную смесь очищали, используя хроматографию на силикагеле.

Общая методика L. Сочетание карбоновой кислоты с хиральным вспомогательным реагентом.

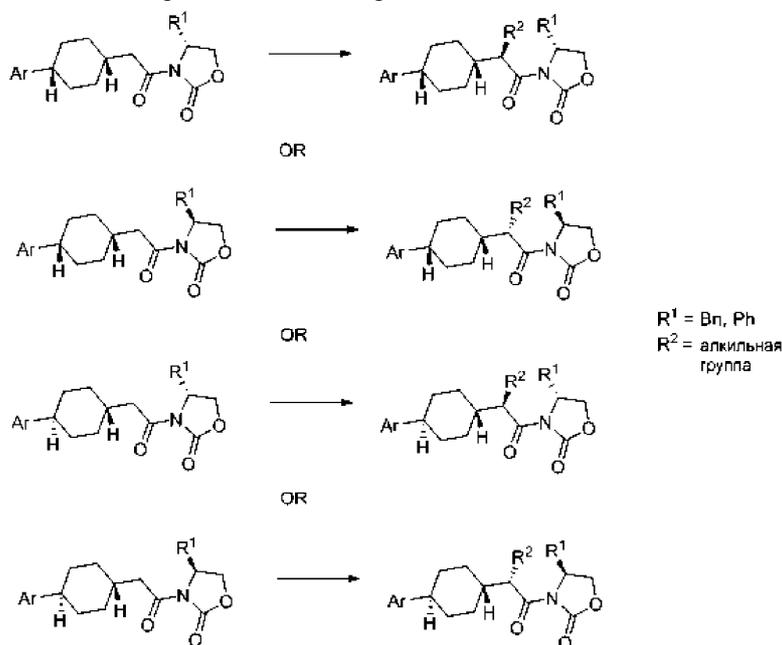


В высушенную в печи круглодонную колбу (колба #1) добавляли карбоновую кислоту (1.0 экв.) в виде смеси диастереомеров. Колбу вакуумировали и заполняли азотом, затем загружали THF (0.25M) и триэтиламин (2.0 экв.). Полученный раствор охлаждали до -78°C перед медленным добавлением пивалоилхлорида (1.25 экв.) в течение 15 мин. Затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч.

В отдельную высушенную в печи круглодонную колбу (колба #2) добавляли хиральный (R)- или (S)-4-бензил- или 4-фенил-2-оксазолидинон (1.3 экв.) и THF (0.25M). Этот раствор охлаждали до -78°C перед осторожным добавлением *n*-BuLi (2.5M в гексане, 1.3 экв.). Эту реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин до удаления из холодной бани.

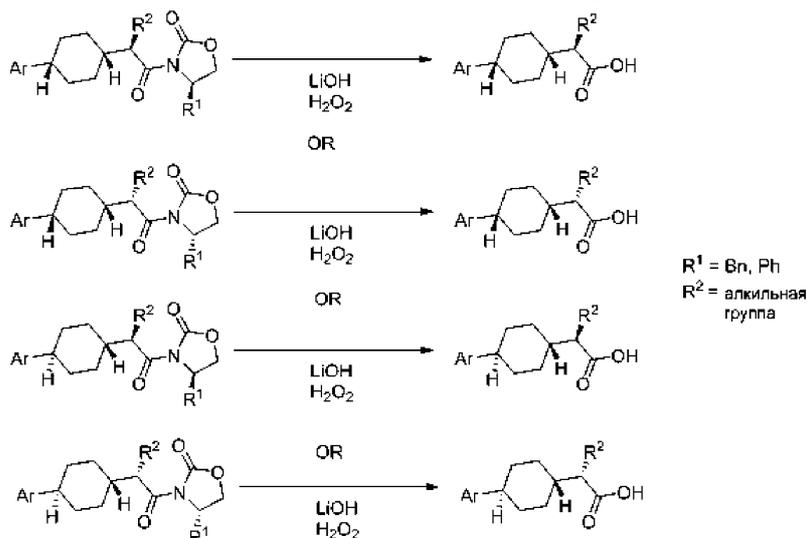
Колбу #1 затем снова охлаждали до -78°C и в эту колбу #1 в течение 15 мин через канюлю добавляли содержимое колбы #2. После окончания добавления удаляли холодную баню и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакцию заканчивали добавлением насыщенного раствора хлорида аммония (100 мл) и затем проводили экстракцию этилацетатом (100 мл \times 3). Соединённые органические вытяжки промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали методом хроматографии на силикагеле.

Общая методика M. Алкилирование имидов, производных оксазолидинона.



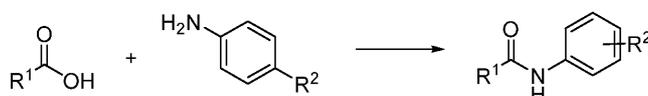
NaHMDS (2M в THF, 1.2 экв) по каплям добавляли к 0.2M раствору имида (1.0 экв.) в безводном тетрагидрофуране при -50°C . Этот раствор перемешивали в течение 10 мин при -50°C и затем по каплям добавляли беспримесный алкилгалогенид. Реакционную смесь перемешивали ещё в течение 2-48 ч при температуре от -50 до -20°C и затем обрывали реакцию добавлением насыщенного раствора хлорида аммония всё ещё на холоду. Давали реакционной смеси нагреться до комнатной температуры и экстрагировали 3 раза этилацетатом. Соединённые органические вытяжки сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле.

Общая методика N. Расщепление хирального вспомогательного реагента.



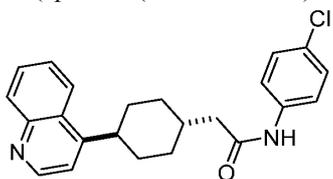
В круглодонную колбу добавляли имид, производное оксазолидинона (0.418 ммоль, 1.0 экв.), THF (0.25M) и дистиллированную воду (1M). Этот раствор охлаждали до 0°C перед медленным добавлением H₂O₂ (35 вес.% в воде, 4 экв), затем добавляли LiOH (2.7M в воде, 1.6 экв.). Полученный раствор нагревался до комнатной температуры. Прохождение реакции контролировали при помощи LC/MS, затем реакции заканчивали при 0°C путём осторожного добавления насыщенного раствора Na₂SO₃, как только исходное соединение израсходовалось. Величину pH доводили до ~5-6 при помощи 1N HCl и затем экстрагировали смесь EtOAc и метиленхлоридом. Соединённые органические вытяжки сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле.

Общая методика O. Взаимодействие карбоновых кислот и анилинов.

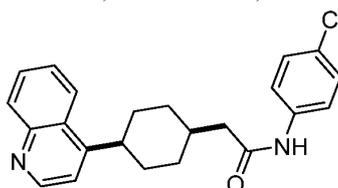


Пропилфосфоновый ангидрид (1.5 экв, 50 вес.% раствор в этилацетате) добавляли к раствору карбоновой кислоты (1 экв.) и пиридина (3 экв.) в этилацетате (0.1M) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин и затем добавляли анилин (1.5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного израсходования кислоты, что определялось методом TLC и/или LC-MS. Реакционную смесь выливали в воду, добавляли 1M NaOH (10 экв.), и водный слой экстрагировали три раза этилацетатом. Соединённые органические вытяжки сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле.

Примеры 1 и 2. N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид



N-(4-хлорфенил)-2-(4-(цис-хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид



Примеры 1 и 2. N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(хинолин-4-ил)циклогексил) ацетамид и N-(4-хлорфенил)-2-(4-(цис-хинолин-4-ил)циклогексил) ацетамид.

Соединения по примерам 1 и 2 были получены по общим методикам A, B и G. В случае общей методики A применяли 7.91 г (25 ммоль) этил-2-(4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-ил)ацетата и 4.56 г (26 ммоль) хинолин-4-бороновой кислоты. При применении общей методики B использовали 20 вес.% сухого Pd/C (10 вес.%) и метанол в качестве растворителя. В случае общей методики G применяли 100 мг этил-2-(4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетата (смесь диастереомеров) и 87 мг 4-

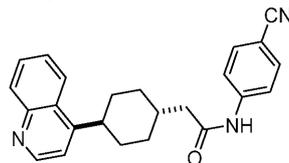
хлоранилина. Очистка методом хроматографии на силикагеле полученного продукта (от 0 до 60% этилацетата в толуоле) привела к получению соединения по примеру 1 (транс-диастереомер) в виде первого вымываемого изомера.

^1H ЯМР транс-изомера (400 МГц; CDCl_3): δ 8.85 (d, $J = 4.6$ Гц, 1H), 8.04-8.14 (m, 2H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 3H), 3.27-3.37 (m, 1H), 2.34 (d, $J = 6.6$ Гц, 2H), 2.03-2.11 (m, 5H), 1.61-1.73 (m, 2H), 1.31-1.44 (m, 2H) м.д. m/z 379.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Дальнейшее элюирование из колонки обеспечило получение соединения по примеру 2 (цис-диастереомер) в виде второго вымываемого изомера.

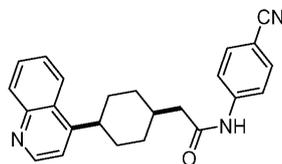
^1H ЯМР цис-изомера (400 МГц; CDCl_3): δ 8.84 (d, $J = 4.6$ Гц, 1H), 8.04-8.14 (m, 2H), 7.67-7.73 (m, 1H), 7.48-7.60 (m, 3H), 7.25-7.31 (m, 3H), 3.36-3.46 (m, 1H), 2.51-2.60 (m, 3H), 1.68-1.96 (m, 8H) м. д. m/z 379.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Примеры 3 и 4. N-(4-цианофенил)-2-(транс-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамида гидрохлорид



x HCl

N-(4-цианофенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамида гидрохлорид



x HCl

Примеры 3 и 4. N-(4-цианофенил)-2-(транс-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамида гидрохлорид и N-(4-цианофенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамида гидрохлорид.

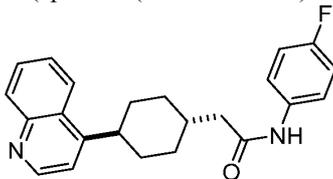
Соединения по примерам 3 и 4 получали, используя общие методики А, В, Г. При проведении общей методики А применяли 7.91 г (25 ммоль) этил-2-(4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-ил)ацетата и 4.56 г (26 ммоль) хинолин-4-бороновой кислоты. При применении общей методики В использовали 20 вес.% сухого Pd/C (10 вес.%) и метанол в качестве растворителя. В случае общей методики Г применяли 100 мг этил-2-(4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетата (смесь диастереомеров) и 80 мг 4-хлоранилина. Очистка методом хроматографии на силикагеле полученного продукта (от 0 до 60% этилацетата в толуоле) привела к получению соединения по примеру 3 (транс-диастереомер) в виде первого вымываемого изомера. Свободное основание превращали в гидрохлорид путём смешения с избытком 2M HCl, удаления летучих и сушки в высоком вакууме.

^1H ЯМР транс-изомера (400 МГц; CDCl_3): δ 10.53 (s, 1H), 9.2 (d, $J = 5.7$ Гц, 1H), 8.60 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 8.33 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 8.09-8.15 (m, 1H), 7.91-8.00 (m, 2H), 7.79-7.84 (m, 2H), 7.72-7.77 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 1H), 2.37 (d, $J = 6.7$ Гц, 2H), 1.87-1.99 (m, 5H), 1.65-1.77 (m, 2H), 1.34-1.47 (m, 2H) м.д. m/z 370.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

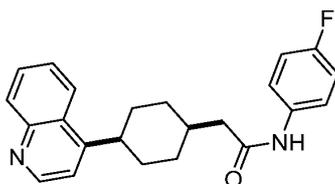
Дальнейшее элюирование из колонки обеспечило получение соединения по примеру 4 (цис-изомера) в виде второго вымываемого изомера. Свободное основание превращали в гидрохлорид путём смешения с избытком 2M HCl, удаления летучих и сушки в высоком вакууме.

^1H ЯМР цис-изомера (400 МГц; $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.79 (s, 1H), 9.26 (d, $J = 5.7$ Гц, 1H), 8.59 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 8.36 (d, $J = 8.2$ Гц, 1H), 8.09-8.17 (m, 2H), 7.91-7.97 (m, 1H), 7.83-7.87 (m, 2H), 7.72-7.77 (m, 2H), 3.65-3.75 (m, 1H), 2.66 (d, $J = 7.8$ Гц, 2H), 2.37-2.46 (m, 1H), 1.81-1.99 (m, 4H), 1.65-1.77 (m, 4H) м.д. m/z 370.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Примеры 5 и 6. N-(4-фторфенил)-2-(транс-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид



N-(4-фторфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид



Примеры 5 и 6. N-(4-фторфенил)-2-(транс-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид и N-(4-фторфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид.

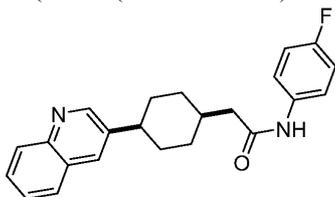
Соединения получали с использованием общих методик А, В и Г. В случае методики А применяли 7.91 г (25 ммоль) этил-2-(4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-ил)ацетата и 4.56 г (26 ммоль) хинолин-4-бороновой кислоты. При применении общей методики В использовали 20 вес.% сухого Pd/C (10 вес.%) и метанол в качестве растворителя. В случае общей методики Г применяли 100 мг этил-2-(4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетата (смесь диастереомеров) и 76 мг 4-хлоранилина. Очистка методом хроматографии на силикагеле полученного продукта (от 0 до 60% этилацетата в толуоле) привела к получению соединения по примеру 5 (транс-диастереомер) в виде первого вымываемого изомера.

^1H ЯМР транс-изомера (400 МГц; CDCl_3): δ 8.85 (d, $J = 4.5$ Гц, 1H), 8.05-8.15 (m, 2H), 7.67-7.73 (m, 1H), 7.48-7.58 (m, 4H), 7.27 (d, $J = 4.7$ Гц, 1H), 6.98-7.05 (m, 2H), 3.25-3.36 (m, 1H), 2.34 (d, $J = 6.6$ Гц, 2H), 2.01-2.10 (m, 5H), 1.58-1.72 (m, 2H), 1.29-1.42 (m, 2H) м.д. m/z 363.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

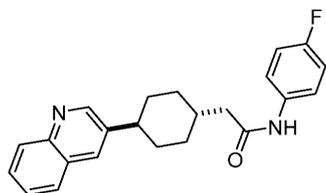
Дальнейшее элюирование из колонки обеспечило получение соединения по примеру 6 (цис-диастереомера) в виде второго вымываемого изомера.

^1H ЯМР цис-изомера (400 МГц; CDCl_3): δ 8.84 (d, $J = 4.6$ Гц, 1H), 8.05-8.15 (m, 2H), 7.67-7.73 (m, 1H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 4.6$ Гц, 1H), 6.97-7.05 (m, 2H), 3.36-3.46 (m, 1H), 2.51-2.60 (m, 3H), 1.68-1.98 (m, 8H) м.д. m/z 379.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Примеры 7 и 8. N-(4-фторфенил)-2-(цис-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)ацетамида гидрохлорид



N-(4-фторфенил)-2-(транс-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)ацетамида гидрохлорид



х HCl

Примеры 7 и 8. N-(4-фторфенил)-2-(цис-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)ацетамид гидрохлорид и N-(4-фторфенил)-2-(транс-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)ацетамида гидрохлорид.

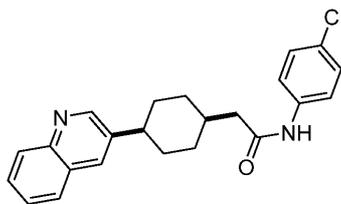
Соединения получали с использованием общих методик А, В и Г. При проведении методики А применяли 10.0 г (32 ммоль) этил-2-(4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-ил)ацетата и 6.02 г (35 ммоль) хинолин-3-бороновой кислоты. При применении общей методики В использовали 20 вес.% сухого Pd/C (10 вес.%) и метанол в качестве растворителя. В случае общей методики Г применяли 95 мг этил-2-(4-(хинолин-3-ил)циклогексил)ацетата (смесь диастереомеров) и 71 мг 4-хлоранилина. Очистка методом хроматографии на силикагеле полученного продукта (от 0 до 60% этилацетата в толуоле) привела к получению соединения по примеру 7 (цис-диастереомер) в виде первого вымываемого изомера.

^1H ЯМР цис-изомера (400 МГц; DMSO-d_6): δ 8.87-8.89 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 8.18 (d, $J = 1.8$ Гц, 1H), 7.91-8.00 (m, 2H), 7.65-7.72 (m, 1H), 7.55-7.64 (m, 3H), 7.09-7.15 (m, 3H), 2.77-2.87 (m, 1H), 2.47 (m, $J = 8.0$ Гц, 2H), 2.26-2.36 (m, 1H), 1.79-1.91 (m, 2H), 1.57-1.78 (m, 6H) м.д. m/z 379.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

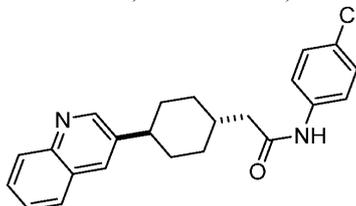
Дальнейшее элюирование из колонки обеспечило получение соединения по примеру 8 (транс-диастереомера) в виде второго вымываемого изомера. Свободное основание превращали в гидрохлорид путём смешения с избытком 2M HCl в диэтиловом эфире, удаления летучих и сушки в высоком вакууме.

^1H ЯМР транс-изомера (400 МГц; CDCl_3): δ 10.05 (s, 1H), 9.21 (d, $J = 1.8$ Гц, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.18-8.26 (m, 2H), 7.96-8.03 (m, 1H), 7.81-7.87 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.08-7.16 (m, 2H), 2.83-2.93 (m, 1H), 2.27 (d, $J = 6.6$ Гц, 2H), 1.84-2.02 (m, 5H), 1.59-1.71 (m, 2H), 1.15-1.28 (m, 2H) м.д. m/z 379.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Примеры 9 и 10. N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)ацетамид



N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)ацетамид



Примеры 9 и 10. N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)ацетамид и N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)ацетамид.

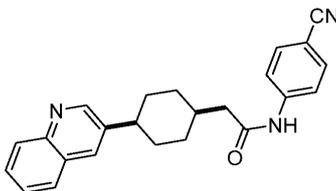
Соединения получали с использованием общих методик А, В и G. При проведении методики А применяли 10.0 г (32 ммоль) этил-2-(4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-ил)ацетата и 6.02 г (35 ммоль) хинолин-3-бороновой кислоты. При применении общей методики В использовали 20 вес.% сухого Pd/C (10 вес.%) и метанол в качестве растворителя. В случае общей методики G применяли 95 мг этил-2-(4-(хинолин-3-ил)циклогексил)ацетата (смесь диастереомеров) и 82 мг 4-хлоранилина. Очистка методом хроматографии на силикагеле полученного продукта (от 0 до 60% этилацетата в толуоле) привела к получению соединения по примеру 9 (цис-диастереомер) в виде первого вымываемого изомера.

^1H ЯМР цис-изомера (400 МГц; CDCl_3): δ 8.80 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 8.06-8.11 (m, 1H), 7.74-7.82 (m, 3H), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.51-7.59 (m, 3H), 7.26-7.30 (m, 2H), 2.79-2.89 (m, 1H), 2.43-2.47 (m, 3H), 1.60-1.90 (m, 8H) м.д. m/z 379.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

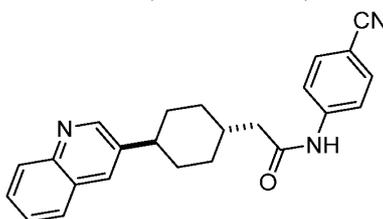
Дальнейшее элюирование из колонки обеспечило получение соединения по примеру 10 (транс-диастереомера) в виде второго вымываемого изомера.

^1H ЯМР транс-изомера (400 МГц; CDCl_3): δ 8.81 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 8.04-8.09 (m, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 7.76-7.80 (m, 1H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.24 (bs, 1H), 2.66-2.76 (m, 1H), 2.32 (d, $J = 6.7$ Гц, 2H), 1.99-2.09 (m, 5H), 1.57-1.72 (m, 2H), 1.21-1.34 (m, 2H) м.д. m/z 379.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Примеры 11 и 12. N-(4-цианофенил)-2-(цис-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)ацетамид



N-(4-цианофенил)-2-(транс-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)ацетамид



Примеры 11 и 12. N-(4-цианофенил)-2-(цис-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)ацетамид и N-(4-цианофенил)-2-(транс-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)ацетамид.

Соединения получали с использованием общих методик А, В и G. При проведении методики А применяли 10.0 г (32 ммоль) трифлата и 6.02 г (35 ммоль) хинолин-3-бороновой кислоты. При применении общей методики В использовали 20 вес.% сухого Pd/C (10 вес.%) и метанол в качестве растворителя. В случае общей методики G применяли 65 мг этил-2-(4-(хинолин-3-ил)циклогексил)ацетата (смесь диастереомеров) и 52 мг 4-цианоанилина. Очистка методом хроматографии на силикагеле полученного продукта (от 0 до 60% этилацетата в толуоле) привела к получению соединения по примеру 11 (цис-диастереомер) в виде первого вымываемого изомера.

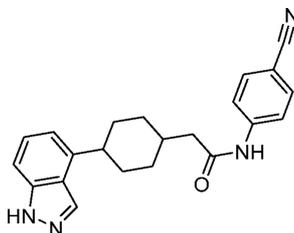
^1H ЯМР цис-изомера (400 МГц; CDCl_3): δ 8.76 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 8.58 (bs, 1H), 8.07-8.11 (m, 1H), 7.69-7.79 (m, 4H), 7.64-7.67 (m, 1H), 7.57-7.63 (m, 3H), 2.75-2.85 (m, 1H), 2.45-2.50 (m, 3H), 1.45-1.85 (m, 8H) м.д. m/z 370.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Дальнейшее элюирование из колонки обеспечило получение соединения по примеру 12 (транс-

диастереомера) в виде второго вымываемого изомера.

^1H ЯМР транс-изомера (400 МГц; CDCl_3): δ 8.80 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 8.05-8.09 (m, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 7.76-7.80 (m, 1H), 7.60-7.73 (m, 5H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.45 (bs, 1H), 7.67-7.77 (m, 1H), 2.36 (d, $J = 6.7$ Гц, 2H), 1.99-2.10 (m, 5H), 1.59-1.72 (m, 2H), 1.22-1.35 (m, 2H) м.д. m/z 370.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Примеры 13(a) и (b). 2-(4-(цис-1H-индазол-4-ил)циклогексил)-N-(4-цианофенил)ацетамид (первый элюируемый изомер, относительная стереохимия не определена и изображена произвольно)



2-(4-(транс-1H-индазол-4-ил)циклогексил)-N-(4-цианофенил)ацетамид (второй элюируемый изомер, относительная стереохимия не определена и изображена произвольно).

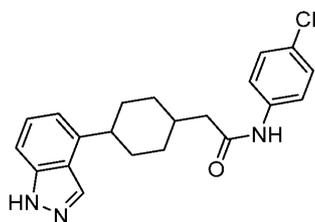
Пример 13. 2-(4-(1H-индазол-4-ил)циклогексил)-N-(4-цианофенил)ацетамид.

Соединение получали с использованием общих методик А, В и Г. При проведении методики А применяли индазол-4-бороновую кислоту и этил-2-(4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-ил)ацетат с диметоксиэтаном в качестве растворителя, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ в качестве катализатора, K_2CO_3 в качестве основания и не добавляли КВг. При применении общей методики В использовали 10 вес.% сухого Pd/C (10 вес.%) и метанол в качестве растворителя. В случае общей методики Г применяли 4-цианоанилин (2 экв.) и этил-2-(4-(1H-индазол-4-ил)циклогексил)ацетат (смесь диастереомеров) (1 экв.). Очистка реакционной смеси методом хроматографии на силикагеле привела к выходу обоих изомеров по примеру 13.

Пример 13(a) (первый элюируемый изомер, относительная стереохимия не определена и изображена произвольно): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.20 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 3.21 - 3.00 (m, 1H), 2.59 - 2.44 (m, 3H), 1.98 - 1.72 (m, 8H) м.д.

Пример 13(b) (второй элюируемый изомер, относительная стереохимия не определена и изображена произвольно): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.13 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.63 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.37 - 7.20 (m, 3H), 6.99 (t, $J = 4.0$ Гц, 1H), 3.06 - 2.88 (m, 14H), 2.37 (d, $J = 6.7$ Гц, 2H), 2.13 - 1.97 (m, 5H), 1.83 - 1.65 (m, 2H), 1.39 - 1.27 (m, 2H) м.д.

Пример 14. 2-(4-(1H-индазол-4-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)ацетамид (смесь диастереомеров)

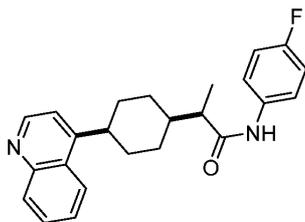


Пример 14. 2-(4-(1H-индазол-4-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)ацетамид.

Соединение получали с использованием общих методик А, В и Г. При проведении методики А применяли индазол-4-бороновую кислоту и этил-2-(4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-ил)ацетат с диметоксиэтаном в качестве растворителя, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ в качестве катализатора, K_2CO_3 в качестве основания и не добавляли КВг. При применении общей методики В использовали 10 вес.% сухого Pd/C (10 вес.%) и метанол в качестве растворителя. В случае общей методики Г применяли 4-хлоранилин (2 экв.) и этил-2-(4-(1H-индазол-4-ил)циклогексил)ацетат (смесь диастереомеров) (1 экв.). Очистка реакционной смеси методом хроматографии на силикагеле привела к получению соединения по примеру 14 в виде смеси цис- и транс-диастереомеров.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.13 (s, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.38 - 7.21 (m, 4H), 7.13 (s, 1H), 6.99 (t, $J=3.9$ Гц, 1H), 3.06 - 2.90 (m, 1H), 2.33 (d, $J = 6.7$ Гц, 2H), 2.13 - 1.96 (m, 5H), 1.82 - 1.64 (m, 2H), 1.38 - 1.28 (m, 2H) м.д. m/z 368.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 16 (пример 15 пропущен). N-(4-фторфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид (один диастереомер, относительная стереохимия не была определена и изображена произвольно)



Интермедиат 16А: этил-(4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетат.

Интермедиат 16А был получен с применением общих методик А и В. При проведении общей методики А применяли этил-2-(4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-ил)ацетат и хинолин-4-бороновую кислоту. При применении общей методики В использовали 20 вес.% сухого Pd/C (10 вес.%) и метанол в качестве растворителя, получали желательный интермедиат 16А.

Интермедиат 16В: этил-2-(4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пропаноат.

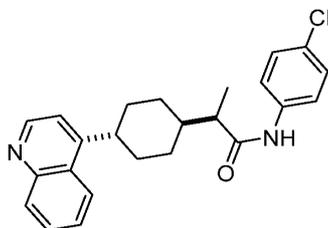
К раствору интермедиата 16А (630 мг, 2.15 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли раствор NaHMDS (4.3 мл, 4.3 ммоль, 1M в THF). Полученный раствор жёлтого цвета перемешивали при 0°C в течение 5 мин и добавляли MeI (608 мг, 4.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего добавляли уксусную кислоту (200 мкл) вместе с Et₂O (10 мл). Реакционную смесь фильтровали через фильтр из диоксида кремния, элюируя дополнительным количеством Et₂O (50 мл). Фильтрат концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (15-30% EtOAc в гексане) с получением интермедиата 16В в виде масла и смеси 2:1 цис.транс-диастереомеров.

Пример 16. N-(4-фторфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид.

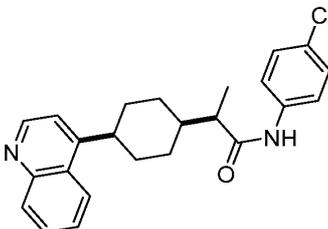
Это соединение получали по общей методике G, используя Иинтермедиат 16В (78 мг, 0.25 ммоль) и 4-фторанилин (56 мг, 0.5 ммоль). Очистку проводили методом хроматографии на силикагеле (30-45% этилацетата в гексане), получали соединение по примеру 16 в виде твёрдого продукта белого цвета и единственного диастереомера (первый элюируемый изомер, рацемат, относительная стереохимия не была определена).

¹H ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 8.83 (d, J=4.6 Гц, 1H), 8.11 (dd, J=8.4, 0.8 Гц, 1H), 8.05 (dd, J = 8.4, 0.5 Гц, 1H), 7.69 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4 Гц, 1H), 7.57-7.52 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 7.05-6.99 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.11-1.98 (m, 4H), 1.90 (s, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.60 (qd, J = 11.8, 2.6 Гц, 2H), 1.44-1.27 (m, 5H) м.д. m/z 377.3 (M+H⁺).

Примеры 17 и 18. N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид



N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид



Примеры 17 и 18. N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид и N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид.

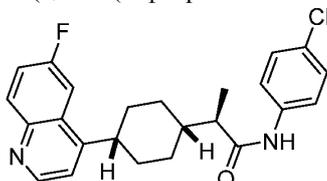
Это соединение получали по общей методике G, используя интермедиат 16В (44 мг, 0.14 ммоль) и 4-хлоранилин (36 мг, 0.28 ммоль). Очистку проводили методом хроматографии на силикагеле (30-45% этилацетата в гексане), получали соединение по примеру 17 (транс-диастереомер, рацемат) в виде твёрдого продукта белого цвета в качестве первого элюируемого изомера.

¹H ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 8.84 (d, J = 4.6 Гц, 1H), 8.11 (dd, J=8.4, 1.0 Гц, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.69 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4 Гц, 1H), 7.58-7.50 (m, 3H), 7.31-7.25 (m, 4H), 3.34-3.26 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.14-1.98 (m, 5H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.44-1.32 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.9 Гц, 3H) м.д. m/z 393.2 (M+H⁺).

Дальнейшее элюирование из колонки в предыдущем примере привело к получению соединения по примеру 18 (цис-диастереомер, рацемат) в виде твёрдого продукта белого цвета в качестве второго элюируемого изомера.

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 8.79 (d, $J = 4.6$ Гц, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Гц, 1H), 8.07 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.71 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.3$ Гц, 1H), 7.58 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Гц, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 3H), 3.50-3.42 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.95-1.67 (m, 8H), 1.29 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H) м.д. m/z 393.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 19. (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида

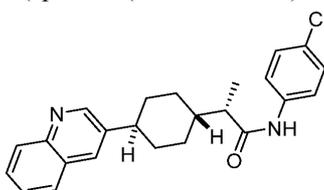


Пример 19. (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида.

Это соединение получали, используя общие методики К, В, Е, L, М, N и О. При применении общей методики L использовали 2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)уксусную кислоту (в виде смеси диастереомеров) и (R)-2-фенилоксазолидинон. При применении общей М использовали цис-продукт и иодметан. Вспомогательный реагент удаляли, применяя общую методику N, получали желательный продукт, используя общую методику О и 4-хлоранилин. Очистку проводили методом хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетата в гексане), получали соединение по примеру 19.

^1H ЯМР цис-изомера (400 МГц; CDCl_3): δ 9.14 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.6$ Гц, 1H), 8.06 (dd, $J = 9.2$ Гц, $J = 5.6$ Гц, 1H), 7.58-7.64 (m, 3H), 7.45 (ddd, $J = 9.3$ Гц, $J = 7.8$ Гц, $J = 2.7$ Гц, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 4.6$ Гц, 1H), 3.16-3.26 (m, 1H), 2.59-2.69 (m, 1H), 2.08-2.16 (m, 1H), 1.66-1.86 (m, 7H), 1.31-1.42 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H) м.д. m/z 411.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 20. (S)-N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)пропанамида

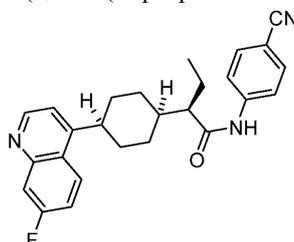


Пример 20. (S)-N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(хинолин-3-ил)циклогексил) пропанамида.

Это соединение получали, используя общие методики К, В, Е, L, М, N и О. При применении общей методики L использовали 2-(4-(хинолин-3-ил)циклогексил)уксусную кислоту (смесь диастереомеров) и (S)-2-фенилоксазолидинон. При применении общей методики М использовали смесь диастереомеров и иодметан. Вспомогательный реагент удаляли, применяя общую методику N, получали желательный продукт, используя общую методику О и 4-хлоранилин. Очистку проводили методом хроматографии на силикагеле (0-10% изопропанола в гексане), получали соединение по примеру 20 (транс-изомер) в качестве второго элюируемого изомера.

^1H ЯМР транс-изомера (400 МГц; MeOH): δ 9.21 (d, $J = 1.9$ Гц, 1H), 9.10 (d, $J = 1.9$ Гц, 1H), 8.30-8.34 (m, 1H), 8.19-8.23 (m, 1H), 8.10-8.16 (m, 1H), 7.94-8.00 (m, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 2H), 3.00 (tt, $J = 12.0$ Гц, $J = 3.1$ Гц, 1H), 2.28-2.38 (m, 1H), 2.07-2.22 (m, 3H), 1.93-2.01 (m, 1H), 1.65-1.82 (3H), 1.22-1.46 (m, 5H) м.д. m/z 393.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 21. (R)-N-(4-цианофенил)-2-(цис-4-(7-фторхинолин-4-ил)циклогексил)бутанамида



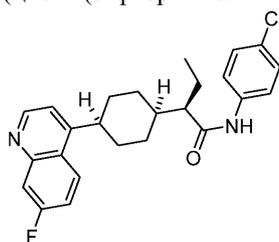
Пример 21. (R)-N-(4-цианофенил)-2-(цис-4-(7-фторхинолин-4-ил)циклогексил)бутанамида.

Это соединение получали, используя общие методики К, В, Е, L, М, N и О. При применении общей методики L использовали 2-(4-(7-фторхинолин-4-ил)циклогексил)уксусную кислоту (смесь диастереомеров) и (R)-2-фенилоксазолидинон. При применении общей методики М использовали цис-продукт и иодэтан. Вспомогательный реагент удаляли, применяя общую методику N, получали желательный продукт, применяя общую методику О и 4-циананилин. Очистку проводили методом хроматографии на силикагеле (10-25% EtOAc в CH_2Cl_2), получали соединение по примеру 21 (цис-изомер).

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3) δ 8.78 (d, $J = 4.6$ Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.07 (dd, $J = 9.4, 5.9$ Гц, 1H), 7.80 - 7.67 (m, 3H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.37 (ddd, $J = 9.4, 7.9, 2.7$ Гц, 1H), 7.26 (d, $J = 5.2$ Гц, 1H), 3.44 (s, 1H), 2.51 (td, $J = 10.4, 3.7$ Гц, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.35 (m, 10H), 1.01 (t, $J = 7.4$ Гц, 3H) м.д. m/z 416.2

(M+H)⁺.

Пример 22. (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(7-фторхинолин-4-ил)циклогексил)бутанамид

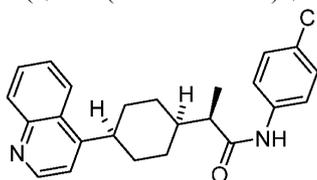


Пример 22. (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(7-фторхинолин-4-ил)циклогексил)бутанамид.

Это соединение получали, используя общие методики К, В, Е, L, М, N и О. При применении общей методики L использовали 2-(4-(7-фторхинолин-4-ил)циклогексил)уксусную кислоту (смесь диастереомеров) и (R)-2-фенилоксазолидинон. При применении общей методики М использовали цис-продукт и иодэтан. Вспомогательный реагент удаляли, применяя общую методику N, получали желательный продукт, применяя общую методику О и 4-хлоранилин. Очистку проводили методом хроматографии на силикагеле (20-50% EtOAc в гексане). Затем остаток очищали. Используя метод хроматографии на силикагеле (25% EtOAc в CH₂Cl₂), получали желательный продукт.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.83 (d, J = 4.6 Гц, 1H), 8.07 (dd, J = 9.4, 5.9 Гц, 1H), 7.74 (dd, J = 10.0, 2.7 Гц, 1H), 7.60 - 7.44 (m, 3H), 7.41 - 7.24 (m, 4H), 3.54 - 3.41 (m, 1H), 2.42 (td, J = 10.7, 3.7 Гц, 1H), 2.19 (d, J = 16.6 Гц, 1H), 2.17 - 1.37 (m, 10H), 1.02 (t, J = 7.4 Гц, 3H) м.д. m/z 425.2 (M+H)⁺.

Пример 23. (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид

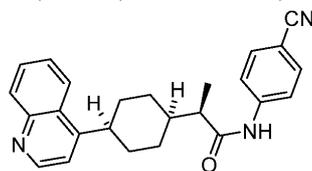


Пример 23. (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид.

Это соединение получали, используя общие методики К, В, Е, L, М, N и О. При применении общей методики L использовали 2-(4-(хинолин-4-ил)циклогексил)уксусную кислоту (смесь диастереомеров) и (R)-2-фенилоксазолидинон. При применении общей методики М использовали цис-продукт и иодметан. Вспомогательный реагент удаляли, применяя общую методику N, получали желательный продукт, применяя общую методику О и 4-хлоранилин, получали соединение по примеру 23. Второстепенный нежелательный энантиомер удаляли по общей методике L: время удерживания второстепенного нежелательного энантиомера = 7.1 мин, время удерживания основного желательного энантиомера = 8.0 мин.

¹H ЯМР желательного энантиомера (400 МГц, CDCl₃): δ 8.84 (d, J = 4.6 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 - 8.02 (m, 2H), 7.70 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.3 Гц, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.32 - 7.20 (m, 2H), 3.60 - 3.26 (m, 1H), 2.71 - 2.48 (m, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.96 - 1.66 (m, 9H), 1.63 - 1.45 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.8 Гц, 3H) м.д. m/z 393.2 (M+H)⁺.

Пример 24. (R)-N-(4-цианофенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид

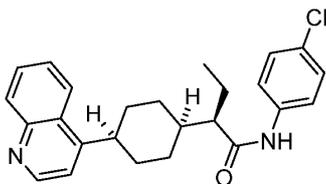


Пример 24. (R)-N-(4-цианофенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид.

Это соединение получали, используя общие методики К, В, Е, L, М, N и О. При применении общей методики L использовали 2-(4-(хинолин-4-ил)циклогексил)уксусную кислоту (смесь диастереомеров) и (R)-2-фенилоксазолидинон. При применении общей методики М использовали цис-продукт и иодметан. Вспомогательный реагент удаляли, применяя общую методику N, получали желательный продукт, применяя общую методику О и 4-циананилин, получали соединение по примеру 24.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.89 (d, J = 4.6 Гц, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 3H), 7.33 (d, J = 4.6 Гц, 1H), 3.54 - 3.37 (m, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 2.00 - 1.72 (m, 7H), 1.57 - 1.45 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.8 Гц, 3H) м.д. m/z 384.2 (M+H)⁺.

Пример 25. (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)бутанамид

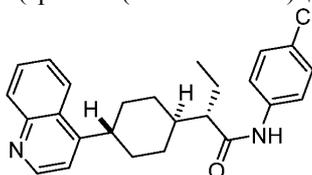


Пример 25. (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)бутанамид.

Это соединение получали, используя общие методики К, В, Е, L, М, N и О. При применении общей методики L использовали 2-(4-(хинолин-4-ил)циклогексил)уксусную кислоту (смесь диастереомеров) и (R)-4-фенил-2-оксазолидинон. При применении общей методики М использовали цис-продукт, полученный по общей методике L, и иодэтан. Вспомогательный реагент удаляли, применяя общую методику N, получали желательный продукт, применяя общую методику О и 4-хлоранилин. Это соединение очищали методом хроматографии на силикагеле (10-100% EtOAc в метиленхлориде, получали соединение по примеру 25 в виде твёрдого продукта белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 8.83 (d, $J = 4.6$ Гц, 1H), 8.15 - 7.95 (m, 3H), 7.69 (dd, $J = 8.3, 7.0$ Гц, 1H), 7.63 - 7.49 (m, 3H), 7.31 - 7.22 (m, 3H), 3.47 (s, 1H), 2.43 (td, $J = 10.4, 3.7$ Гц, 1H), 2.16 - 2.13 (m, 1H), 1.98 - 1.52 (m, 11H), 1.01 (t, $J = 13$ Гц, 3H) м.д. m/z 406.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 26. (S)-N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)бутанамид

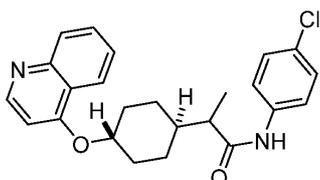


Пример 26. (S)-N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)бутанамид.

Это соединение получали, используя общие методики К, В, Е, L, М, N и О. При применении общей методики L использовали 2-(4-(хинолин-4-ил)циклогексил)уксусную кислоту (смесь диастереомеров) и (S)-2-фенилоксазолидинон, при применении общей методики использовали иодэтан и транс-продукт, полученный по общей методике L. Вспомогательный реагент удаляли, применяя общую методику N, получали желательный продукт, применяя общую методику О и 4-хлоранилин. Это соединение очищали методом хроматографии на силикагеле (10-100% EtOAc в метиленхлориде) с получением соединения по примеру 26 в виде твёрдого продукта белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 8.84 (d, $J = 4.6$ Гц, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.5, 1.1$ Гц, 1H), 8.05 (dd, $J = 8.4, 0.6$ Гц, 1H), 7.69 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.4$ Гц, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 3H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.25 (m, 2H), 3.30 (t, $J = 11.7$ Гц, 1H), 2.25 - 1.88 (m, 4H), 1.85 - 1.69 (m, 3H), 1.70 - 1.50 (m, 3H), 1.50 - 1.27 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.4$ Гц, 3H) м.д. m/z 406.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 27. N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-илокси)циклогексил)пропанамид (энантиомерно чистый, абсолютная стереохимия не определена)



Интермедиат 27A: этил-2-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илиден)пропаноат.

Суспензию 60% NaH (12.8 г, 385 ммоль) в THF (500 мл) охлаждали до 0°C и в течение 30 мин добавляли триэтил-2-фосфонопропионат (91.6 г, 385 ммоль).

Давали реакционной смеси нагреться до комнатной температуры, мутная суспензия постепенно становилась жёлтым раствором. После нагрева до комнатной температуры реакционную смесь снова охлаждали до 0°C . Через воронку по каплям добавляли раствор 1,4-циклогександионмоноэтиленацетата (50 г, 320 ммоль). После окончания добавления давали реакционной смеси нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток жёлтого цвета разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (500 мл) и EtOAc (1000 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл \times 2). Объединённые органические вытяжки сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением интермедиата 27A (93.8 г), который использовали на следующей стадии без очистки.

Интермедиат 27B: рацемический этил-2-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)пропаноат.

Интермедиат 27A (93.8 г, 390.3 ммоль) растворяли в EtOH (1000 мл) и добавляли 10% палладия на угле (9.4 г). H_2 (г) из баллона с иглой барботировали через суспензию чёрного цвета, после чего баллон снова заполняли и сосуд выдерживали в атмосфере H_2 (г) в течение ночи. Смесь фильтровали через

CELITE®545 и остаток промывали EtOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получали интермедиат 27B (92.5 г), который использовали на следующей стадии без очистки.

Интермедиат 27C: рацемический этил 2-(4-оксоциклогексил)пропаноат.

Рацемическую смесь интермедиата 27B (17.1 г, 70.6 ммоль) растворяли в ацетоне (250 мл). Затем добавляли 1N водный раствор HCl (62 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл × 3). Объединённые органические вытяжки промывали 1N водным раствором NaOH (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-20% EtOAc в петролейном эфире) с получением интермедиата 27C (12.8 г, выход 91.5%).

Интермедиат 27D: этил-2-(транс-4-гидроксициклогексил)пропаноат.

К раствору рацемического интермедиата 27C (5.94 г, 30 ммоль) в MeOH (100 мл) при 0°C порциями добавляли NaBH₄ (1.67 г, 45 ммоль). Смесь нагревалась до комнатной температуры, за ходом реакции следили методом TLC. Когда исходное соединение израсходовалось, к смеси добавляли 1M HCl и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×100 мл). Объединённые органические вытяжки сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное светло-жёлтое масло очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (25-40% EtOAc в гексане) с получением транс-изомера интермедиата 27D в качестве второго элюируемого изомера.

Интермедиат 27E: этил-2-(цис-4-(хинолин-4-илокси)циклогексил)пропаноат.

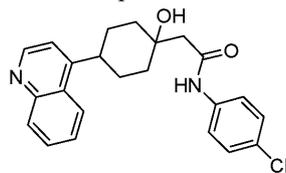
К раствору рацемического интермедиата 27D (690 мг, 3.45 ммоль), хинолин-4-ола (600 мг, 4.13 ммоль) и трифенилфосфина (2.69 г, 10.3 ммоль) в THF (11.5 мл) при 0°C по каплям добавляли DEAD (0.921 мл, 5.87 ммоль). Смесь нагревалась до комнатной температуры и перемешивалась при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем смесь разбавляли 1M NaOH и экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (10-100% EtOAc в гексане), получали интермедиат 27E.

Пример 27. N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-илокси)циклогексил)пропанамид.

Соединение по примеру 27 получали по общей методике G, применяя интермедиат 27E и 4-хлоранилин. Рацемическую смесь разделяли, используя общую методику M для получения соединения по примеру 27 в виде одного энантиомера (абсолютная стереохимия не определена, второй элюируемый энантиомер).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.61 (d, J = 5.3 Гц, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 7.42 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.31 - 7.13 (m, 2H), 6.62 (d, J = 5.3 Гц, 1H), 4.44 - 4.20 (m, 1H), 2.27 - 2.01 (m, 3H), 1.99 - 1.78 (m, 2H), 1.72 - 1.58 (m, 1H), 1.51 (dd, J = 24.1, 12.8 Гц, 2H), 1.24 - 0.96 (m, 5H). m/z 409.2 (M+H)⁺.

Пример 30. N-(4-хлорфенил)-2-(цис-1-гидрокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид (один диастереомер, относительная стереохимия не была определена и изображена произвольно)



Интермедиат 30A: 4-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)хинолон.

В реакционный сосуд объёмом 20 мл, содержащий 4,4,5,5-тетраметил-2-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-1,3,2-диоксаборолан (см. общую методику K для получения), коммерчески доступный, CAS# [680596-79-6] (1.0 г, 3.8 ммоль, 1.0 экв.), 4-бромхинолин (0.86 г, 4.1 ммоль, 1.1 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (0.154 г, 0.188 ммоль, 0.05 экв.), добавляли диоксан (12 мл), воду (1.2 мл) и NEt₃ (1.0 мл, 7.5 ммоль, 2.0 экв.). Колбу промывали аргоном и помещали в предварительно нагретый блок при 100°C в течение 15 ч. Сырой остаток разбавляли EtOAc (100 мл), фильтровали через слой CELITE® и концентрировали. Сырой остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в гексане) с получением интермедиата 30A (1.0 г, выход 99%).

Интермедиат 30B: 4-(хинолин-4-ил)циклогексан-1-он.

Интермедиат 30A (3.25 г, 12.3 ммоль, 1.0 экв.) растворяли в MeOH (100 мл) и барботировали аргон в течение 1 ч перед добавлением Pd/C (2.54 г, 2.4 ммоль, 0.2 экв.). Через реакционный раствор барботировали H₂ (г) и создавали положительное давление при помощи баллона с H₂. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение 14 ч, фильтровали через CELITE®, промывая 100 мл MeOH. Раствор концентрировали, получали твёрдый продукт светло-жёлтого цвета и маслянистую смесь. Сырую смесь непосредственно разбавляли 3M HCl (100 мл) и ацетоном (100 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и следили за реакцией с помощью TLC. Реакционную смесь подщелачивали 1N NaOH и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл), промывали рассолом, сушили

(MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в гексане) с получением интермедиата 30B (1.25 г, выход 45% после 2 стадий).

Интермедиат 30Ca: этил-2-(цис-1-гидрокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетат.

Интермедиат 30Cb: этил-2-(транс-1-гидрокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетат.

В реакционный сосуд объемом 20 мл, содержащий интермедиат 30B (0.99 г, 4.4 ммоль, 1.0 экв.) и Zn⁰ (350 мг, 5.3 моль, 1.2 экв.) в атмосфере аргона добавляли безводный THF (8 мл). При помощи шприца добавляли раствор этилбромацетата (0.54 мл, 4.8 моль, 1.1 экв.) в THF (4.0 мл) и затем добавляли кристалл иода. Реакционную смесь помещали в предварительно нагретый блок при 80°C на 5 ч, после чего добавляли ещё 0.5 экв. этилбромацетата (0.24 мл, 2.2 ммоль) и Zn⁰ (150 мг, 2.2 ммоль). Реакционную смесь продолжали перемешивать при 80°C ещё в течение 2 ч. Затем смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через CELITE®. Полученный раствор концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане) с получением интермедиата 30Ca в виде цис-изомера и интермедиата 30Cb в виде транс-изомера (твёрдые продукты жёлтого цвета).

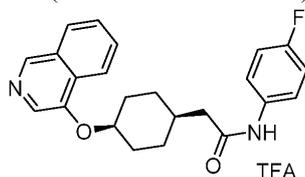
Пример 30. N-(4-хлорфенил)-2-(цис-1-гидрокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид.

В реакционный сосуд, содержащий 4-хлоранилин (56 мг, 0.44 ммоль, 2.0 экв.) добавляли ¹PrMgCl (2.0M в THF, 0.22 мл, 2.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 15 мин. В отдельном сосуде растворяли интермедиат 30C (70 мг, 0.22 ммоль, 1.0 экв.) в 0.5 мл THF, затем добавляли 0.11 мл ¹PrMgCl (2.0M в THF, 0.11 ммоль, 1.0 экв.). Этот раствор перемешивали в течение 5 мин перед введением с помощью шприца в сосуд для реакции с анилидом. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч и разбавляли EtOAc (30 мл), промывали 3M HCl (2×15 мл) и рассолом, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане) с получением соединения по примеру 30 (один диастереомер, относительная стереохимия не определена и изображена произвольно).

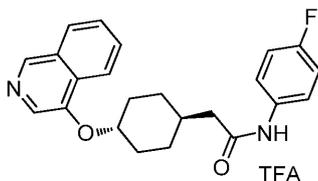
¹H ЯМР (400 МГц; CD₃OD): δ 8.89 (d, J=5.5 Гц, 1H), 8.31 (d, J=8.6 Гц, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.77-7.85 (m, 2H), 7.50 (d, J= 8.8 Гц, 2H), 7.19-7.28 (m, 2H), 3.50-3.64 (m, 1H), 2.75 (s, 2H), 1.93-2.10 (m, 4H), 1.73-1.89 (m, 4H). m/z 395.2 (M+H)⁺.

Примеры 31 и 32.

Пример 31. N-(4-фторфенил)-2-(цис-4-(изохинолин-4-илокси)циклогексил)ацетамида трифторацетат



Пример 32. N-(4-фторфенил)-2-(транс-4-(изохинолин-4-илокси)циклогексил)ацетамида трифторацетат



Интермедиат 31A: этил-2-(4-гидроксициклогексил)ацетат.

К раствору этил-2-(4-оксоциклогексил)ацетата (для получения см. ссылки в общей методике A) (1.0 г, 5.4 ммоль) (40 мл) при rt добавляли NaBH₄ (0.60 г, 16 ммоль).

Полученный раствор, открытый для воздуха, перемешивали в течение 13 ч, после этого разбавляли CH₂Cl₂ (60 мл), промывали 1M HCl (3×30 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением интермедиата 31A в виде смеси 1:3 цис- и транс-изомеров в виде чистого бесцветного масла (1.0 г, выход 99%).

Интермедиат 31B: N-(4-фторфенил)-2-(4-гидроксициклогексил)ацетамид.

Это соединение получали по общей методике G, используя интермедиат 31A (1.0 г, 5.4 ммоль) и 4-фторанилин (1.01 мл, 11 ммоль). Соединение очищали методом хроматографии на силикагеле (50-100% EtOAc в гексане), получали интермедиат 31B в виде смеси 1:2 диастереомеров (твёрдый продукт белого цвета, 772 мг, выход 57%).

Примеры 31 и 32. N-(4-фторфенил)-2-(цис-4-(изохинолин-4-илокси)циклогексил)ацетамида трифторацетат и N-(4-фторфенил)-2-(транс-4-(изохинолин-4-илокси)циклогексил)ацетамида трифторацетат.

В сосуд, содержащий интермедиат 31B (200 мг, 0.80 ммоль, 1.0 экв.) и 4-изохинолинол (170 мг, 1.2 ммоль, 1.5 экв.) добавляли толуол и затем по каплям вводили цианометилтрибутилфосфоран (0.31 мл, 1.2 ммоль, 1.5 экв.). Реакционную массу перемешивали при 60°C в течение 16 ч перед концентрированием. Сырой остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане) с получением

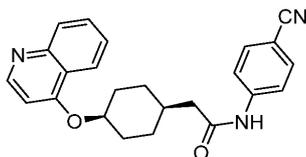
нием смеси, содержащей соединения по примерам 31 и 32, которую затем очищали методом препаративной обращенно-фазовой хроматографии HPLC (PHENOMENEX® Gemini-NX, 10 мкм C18, 110А, 250×30 мм, 20 мл/мин, элюируя 0-100% ацетонитрила в воде в присутствии 0.1% TFA в течение первых 30 мин из 40 мин) с получением соединения по примеру 31 (цис-диастереомер, первый элюируемый) в виде соли TFA.

¹H ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 8.87 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.56-7.73 (m, 2H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.39 (br. s., 1H), 6.95-7.06 (m, 2H), 4.85 (br. s., 1H), 2.33 (d, J = 7.0 Гц, 2H), 2.22 (d, J = 13.1 Гц, 2H), 2.11 (s, 1H), 1.66-1.79 (m, 4H), 1.51-1.66 (m, 2H). m/z 379.2 (M+H)⁺.

Дальнейшее элюирование при препаративной обращенно-фазовой хроматографии HPLC привело к получению соединения по примеру 32 (транс-диастереомер, второй элюируемый изомер) в виде TFA соли.

¹H ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 8.86 (s, 1H), 8.19-8.25 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.69 (ddd, J = 8.3, 7.0, 1.3 Гц, 1H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.45-7.54 (m, 2H), 6.94-7.07 (m, 2H), 4.37-4.51 (m, 1H), 2.24-2.40 (m, 3H), 1.96-2.09 (m, 4H), 1.57-1.72 (m, 2H), 1.17-1.31 (m, 2H). m/z 379.2 (M+H)⁺.

Пример 33. N-(4-цианофенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-илокси)циклогексил)ацетамид

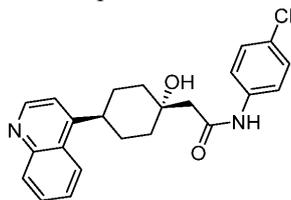


Пример 33. N-(4-цианофенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-илокси)циклогексил)ацетамид.

К смеси N-(4-цианофенил)-2-(4-гидроксициклогексил)ацетамида (полученного с применением общей методики G из интермедиата 31А и 4-цианоанилина) (200 мг, 0.775 ммоль, 1.0 экв.), 4-хинолинола (168 мг, 1.16 ммоль, 1.5 экв.) и PPh₃ (609 мг, 2.33 ммоль, 3.0 экв.), охлажденной до 0°C, по каплям добавляли DEAD (0.182 мл, 1.16 ммоль, 1.5 экв.). Ледяную баню удаляли, давали реакционной смеси нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Смесь затем разбавляли EtOAc, фильтровали через слой CELITE® и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане) с получением соединения по примеру 33 (цис-диастереомер), которое затем очищали методом препаративной обращенно-фазовой хроматографии HPLC (PHENOMENEX® Gemini-NX, 10 мкм, C18, 110А, 250×30 мм, 20 мл/мин, элюируя 0-100% ацетонитрила в воде в присутствии 0.1% TFA в течение первых 30 мин из 40 мин) с получением соединения по примеру 33 в виде TFA соли.

¹H ЯМР (400 МГц; CD₃OD): δ 8.96 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 8.48-8.56 (m, 1H), 8.06-8.17 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.76-7.83 (m, 2H), 7.62-7.69 (m, 2H), 7.52 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 2.65 (d, J = 0.6 Гц, 1H), 2.43 (d, J = 12 Гц, 2H), 2.25 (br. s., 2H), 2.05-2.19 (m, 1H), 1.93 (br. s., 2H), 1.79 (d, J = 3.3 Гц, 2H), 1.64 (br. s., 2H). m/z 386.2 (M+H)⁺.

Пример 34. N-(4-хлорфенил)-2-(транс-1-гидрокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид (один диастереомер, относительная стереохимия не определена и показана произвольно)

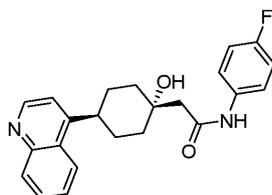


Пример 34. N-(4-хлорфенил)-2-(транс-1-гидрокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид (один диастереомер, относительная стереохимия не определена и показана произвольно).

В реакционный сосуд, содержащий 4-хлоранилин (33 мг, 0.25 ммоль, 2.0 экв.) добавляли ¹PrMgCl (2.0M в THF, 0.13 мл, 0.25 ммоль, 2.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 15 мин. В отдельном сосуде один диастереомер, полученный из интермедиата 30Ca (40 мг, 0.13 ммоль, 1.0 экв.) растворяли в 0.5 мл THF перед добавлением 0.064 мл ¹PrMgCl (2.0M в THF, 0.13 ммоль, 1.0 экв.). Этот раствор перемешивали 5 мин перед подачей с помощью шприца в сосуд для реакции с анилидом. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч и разбавляли EtOAc (30 мл), промывали 3M HCl (2×15 мл) и рассолом, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане) с получением соединения по примеру 34 (один диастереомер, относительная стереохимия не определена и показана произвольно).

¹H ЯМР (400 МГц; CD₃OD): δ 9.09 (d, J = 5.9 Гц, 1H), 8.62 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 8.20-8.29 (m, 1H), 8.15 (ddd, J = 8.4, 7.1, 1.1 Гц, 1H), 7.94-8.06 (m, 2H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.23-7.33 (m, 2H), 3.74 (t, J = 12.1 Гц, 1H), 3.30 (dt, J = 3.3, 1.6 Гц, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.09-2.26 (m, 2H), 1.98-2.09 (m, 2H), 1.81-1.96 (m, 4H). m/z 395.2 (M+H)⁺.

Пример 35. N-(4-фторфенил)-2-(транс-1-гидрокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид (один диастереомер, относительная стереохимия не определена и показана произвольно)

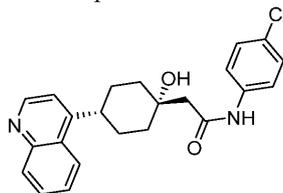


Пример 35. N-(4-фторфенил)-2-(транс-1-гидрокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид (один диастереомер, относительная стереохимия не определена и показана произвольно).

В реакционный сосуд, содержащий 4-хлоранилин (28 мг, 0.25 ммоль, 2.0 экв.), добавляли $^i\text{PrMgCl}$ (2.0M в THF, 0.13 мл, 0.26 ммоль, 2.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при *rt* в течение 15 мин. В отдельном сосуде один диастереомер, полученный из интермедиата 30Ca (40 мг, 0.13 ммоль, 1.0 экв.) растворяли в 0.5 мл THF перед добавлением 0.064 мл $^i\text{PrMgCl}$ (2.0M в THF, 0.13 ммоль, 1.0 экв.). Этот раствор перемешивали 5 мин перед подачей с помощью шприца в сосуд для реакции с анилидом. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч и разбавляли EtOAc (30 мл), промывали 3M HCl (2×15 мл) и рассолом, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане) с получением соединения по примеру 35 (один диастереомер, относительная стереохимия не определена и показана произвольно).

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 8.81 (d, $J = 4.7$ Гц, 1H), 8.63-8.70 (m, 1H), 8.12 (dd, $J = 8.4, 1.0$ Гц, 1H), 8.05 (d, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.63-7.73 (m, 1H), 7.42-7.60 (m, 3H), 7.34 (d, $J = 4.7$ Гц, 1H), 6.94-7.05 (m, 2H), 3.28 (t, $J = 12.0$ Гц, 1H), 2.58 (s, 2H), 1.97-2.16 (m, 4H), 1.84 (d, $J = 10.9$ Гц, 2H), 1.57-1.70 (m, 2H). m/z 379.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 36. N-(4-хлорфенил)-2-(транс-1-гидрокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид (один диастереомер, относительная стереохимия не определена и показана произвольно)

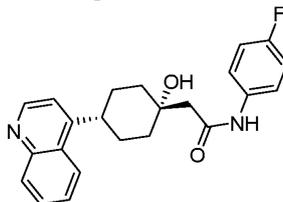


Пример 36. N-(4-хлорфенил)-2-(транс-1-гидрокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид (один диастереомер, относительная стереохимия не определена и показана произвольно).

В реакционный сосуд, содержащий 4-хлоранилин (51 мг, 0.40 ммоль, 2.0 экв.) добавляли $^i\text{PrMgCl}$ (2.0M в THF, 0.20 мл, 0.40 ммоль, 2.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при *rt* в течение 15 мин. В отдельном сосуде один диастереомер, полученный из интермедиата 30C (63 мг, 0.20 ммоль, 1.0 экв.) растворяли в 0.5 мл THF перед добавлением 0.10 мл $^i\text{PrMgCl}$ (2.0M в THF, 0.10 ммоль, 1.0 экв.). Этот раствор перемешивали 5 мин перед подачей с помощью шприца в сосуд для реакции с анилидом. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч и разбавляли EtOAc (30 мл), промывали 3M HCl (2×15 мл) и рассолом, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане) с получением соединения по примеру 36 (один диастереомер, относительная стереохимия не определена и показана произвольно).

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 9.73 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 4.5$ Гц, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.4, 1.0$ Гц, 1H), 8.03 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.70 (ddd, $J = 8.3, 7.0, 1.3$ Гц, 1H), 7.50-7.62 (m, 3H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 4.7$ Гц, 1H), 3.30-3.45 (m, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.03-2.12 (m, 2H), 1.93-2.02 (m, 2H), 1.82 (td, $J = 13.3, 3.3$ Гц, 2H), 1.47-1.63 (m, 2H). m/z 395.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 37. N-(4-фторфенил)-2-(транс-1-гидрокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид (один диастереомер, относительная стереохимия не определена и показана произвольно)



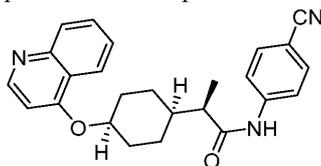
Пример 37. N-(4-фторфенил)-2-(транс-1-гидрокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид (один диастереомер, относительная стереохимия не определена и показана произвольно).

В реакционный сосуд, содержащий 4-фторанилин (44 мг, 0.40 ммоль, 2.0 экв.), добавляли $^i\text{PrMgCl}$

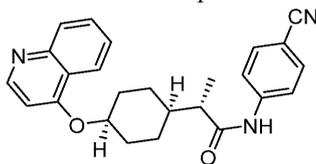
(2.0M в THF, 0.20 мл, 0.40 ммоль, 2.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 15 мин. В отдельном сосуде один диастереомер, полученный из интермедиата 30Сb (63 мг, 0.20 ммоль, 1.0 экв.) растворяли в 0.5 мл THF перед добавлением 0.064 мл i PrMgCl (2.0M в THF, 0.20 ммоль, 1.0 экв.). Этот раствор перемешивали 5 мин перед подачей с помощью шприца в сосуд для реакции с анилидом. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч и разбавляли EtOAc (30 мл), промывали 3M HCl (2×15 мл) и рассолом, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане) с получением соединения по примеру 37 (один диастереомер, относительная стереохимия не определена и показана произвольно).

¹H ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 9.60 (s, 1H), 8.76 (d, J = 4.7 Гц, 1H), 8.10 (dd, J = 8.4, 1.0 Гц, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.71 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.4 Гц, 1H), 7.52-7.65 (m, 2H), 7.15 (d, J = 4.7 Гц, 1H), 6.93-7.07 (m, 2H), 3.30-3.45 (m, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.07 (d, J = 13.5 Гц, 2H), 1.92-2.02 (m, 2H), 1.83 (td, J = 13.3, 3.4 Гц, 2H), 1.45-1.65 (m, 2H). m/z 379.2 (M+H)⁺.

Примеры 38 и 39. (R)-N-(4-цианофенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-илокси)циклогексил)пропанамид (один диастереомер, относительная стереохимия не определена и показана произвольно)



(S)-N-(4-цианофенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-илокси)циклогексил)пропанамид (один диастереомер, относительная стереохимия не определена и показана произвольно)



Интермедиат 38A: этил-2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)ацетат.

К раствору этил-2-(4-гидроксициклогексил)ацетата (17.4 г, 93.4 ммоль, 1.0 экв.) в DMF (100 мл) в атмосфере аргона добавляли имидазол (9.54 г, 140 ммоль, 1.5 экв.) и трет-бутилдиметилсилилхлорид (15.5 г, 103 ммоль, 1.1 экв.). Реакционная смесь становилась мутной, её перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (150 мл и 2×60 мл). Объединённые органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением интермедиата 38A в виде прозрачного бесцветного масла.

Интермедиат 38B: этил-2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)пропаноат.

Интермедиат 38A (5.0 г, 17 ммоль, 1.0 экв.) разбавляли Et₂O и охлаждали до температуры -78°C. При помощи шприца добавляли гексаметилдисилазид натрия (2.0M в THF, 9.2 мл, 18 ммоль, 1.1 экв.), реакционная смесь становилась бледно-жёлтой, её перемешивали в течение 5 мин. Добавляли метилиодид (5.1 мл, 83 ммоль, 5.0 экв.) и давали реакционной смеси нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали рассолом (100 мл) и насыщенным водным раствором NH₄Cl (100 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (2×60 мл). Объединённые органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали методом хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане) с получением интермедиата 38B в виде бледно-жёлтого масла (4.56 г, выход 86%).

Интермедиат 38C: этил-2-(4-гидроксициклогексил)пропаноат.

Интермедиат 38B (4.54 г, 14.5 ммоль, 1.0 экв.) разбавляли THF (48 мл) и обрабатывали раствором тетрабутиламмонийфторида (1.0M в THF, 22 мл, 21.7 ммоль, 1.5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Полученный раствор концентрировали и затем разбавляли EtOAc (200 мл), промывали водой и рассолом, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0-30% EtOAc в гексане) с получением интермедиата 38C в виде смеси с отношением 7:3 транс к цис-изомерам (2.78 г, выход 96%).

Интермедиат 38D: этил-2-(цис-4-(хинолин-4-илокси)циклогексил)пропаноат.

К раствору интермедиата 38C (1.07 г, 5.35 ммоль, 1.0 экв.), 4-хинолинола (0.931 г, 6.42 ммоль, 1.2 экв.) и PPh₃ (4.22 г, 16.1 ммоль, 3.0 экв.) в THF (18 мл, 0.3M) при 0°C добавляли DEAD (1.27 мл, 8.03 ммоль, 1.5 экв.). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и затем разбавляли EtOAc (100 мл). Раствор промывали 1M NaOH и рассолом, сушили (MgSO₄), фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали продукт методом хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане) с получением интермедиата 38D.

Примеры 38 и 39. (R)-N-(4-цианофенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-илокси)циклогексил)пропанамид и (S)-N-(4-цианофенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-илокси)циклогексил)пропанамид (оба в виде одиночных

энантиомеров, абсолютная стереохимия не определена и изображена произвольно).

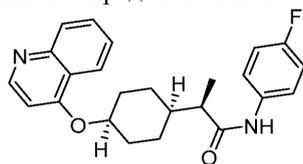
К раствору 4-хлоранилина (340 мг, 2.9 ммоль, 2.0 экв.) в THF (2.5 мл) добавляли $^1\text{PrMgCl}$ (2.0M в THF, 1.45 мл, 2.9 ммоль, 2.0 экв.). Раствор становился оранжево-коричневым, его перемешивали в течение 15 мин. Добавляли раствор интермедиата 38D (502 мг, 1.45 ммоль, 1.0 экв.) в THF (0.5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали 3M HCl (2×15 мл) и рассолом. Объединённые органические слои сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали продукт методом хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc) в гексане с получением соединений по примерам 38 и 39 в виде смеси энантиомеров. Методом хиральной полупрепаративной HPLC с нормальной фазой (Diacel CHIRALPAK® ID, 5 мкм, 250×20 мм, 15 мл/мин, элюировали 95% 1:1 гексан: CH_2Cl_2 и 5% ацетонитрила с 0.4% диэтиламина, изократический режим в течение 40 мин) получали соединение по примеру 38 в виде первого элюируемого изомера.

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 8.71 (d, $J = 5.3$ Гц, 1H), 8.19 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Гц, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64-7.73 (m, 2H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.44 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.2$ Гц, 1H), 6.70 (d, $J = 5.5$ Гц, 1H), 4.86 (br. s., 1H), 2.14-2.32 (m, 2H), 1.47-1.86 (m, 7H), 1.27 (d, $J = 7.0$ Гц, 2H). m/z 400.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

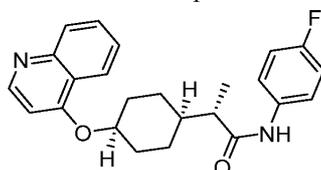
Дальнейшее элюирование на колонке вышеуказанным методом полупрепаративной хиральной HPLC привело к получению соединения по примеру 39 в качестве второго элюируемого изомера.

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 8.71 (d, $J = 5.3$ Гц, 1H), 8.19 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Гц, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64-7.73 (m, 2H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.44 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.2$ Гц, 1H), 6.70 (d, $J = 5.5$ Гц, 1H), 4.86 (br. s., 1H), 2.14-2.32 (m, 2H), 1.47-1.86 (m, 7H), 1.27 (d, $J = 7.0$ Гц, 2H). m/z 400.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Примеры 40 и 41. (R)-N-(4-фторфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-илокси)циклогексил)пропанамид (один диастереомер, относительная стереохимия не определена и показана произвольно)



(S)-N-(4-фторфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-илокси)циклогексил)пропанамид (один диастереомер, относительная стереохимия не определена и показана произвольно)



Примеры 40 и 41. (R)-N-(4-фторфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-илокси)циклогексил)пропанамид и (S)-N-(4-фторфенил)-2-(цис-4-(хинолин-4-илокси)циклогексил)пропанамид (оба получены как один энантиомер, абсолютная стереохимия не определена и показана произвольно).

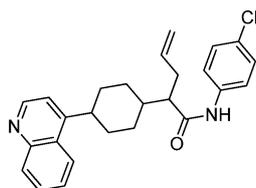
К раствору 4-фторанилина (0.275 мл, 2.9 ммоль, 2.0 экв.) в THF (2.5 мл) добавляли $^1\text{PrMgCl}$ (2.0M в THF, 1.45 мл, 2.9 ммоль, 2.0 экв.). Раствор становился оранжево-коричневым, его перемешивали в течение 15 мин. Добавляли раствор интермедиата 38D (502 мг, 1.45 ммоль, 1.0 экв.) в THF (0.5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали 3M HCl (2×15 мл) и рассолом. Полученный раствор сушили (MgSO_4), концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc) с получением соединений по примерам 40 и 41 в виде смеси энантиомеров. Методом хиральной полупрепаративной HPLC с нормальной фазой (Diacel CHIRALPAK® ID, 5 мкм, 250×20 мм, 15 мл/мин, элюировали 95% 1:1 гексан: CH_2Cl_2 и 5% ацетонитрила с 0.4% диэтиламина, изократический режим в течение 40 мин) получали соединение по примеру 40 в качестве первого элюируемого изомера.

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 8.72 (d, $J = 5.3$ Гц, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Гц, 1H), 8.03 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.69 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.5$ Гц, 1H), 7.42-7.53 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.94-7.05 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 5.5$ Гц, 1H), 4.87 (br. s., 1H), 2.06-2.31 (m, 4H), 1.47-1.88 (m, 5H), 1.22-1.29 (m, 4H). m/z 393.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Дальнейшее элюирование на колонке вышеуказанным методом полупрепаративной хиральной HPLC привело к получению соединения по примеру 41 в качестве второго элюируемого изомера.

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 8.72 (d, $J = 5.3$ Гц, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Гц, 1H), 8.03 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.69 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.5$ Гц, 1H), 7.42-7.53 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.94-7.05 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 5.5$ Гц, 1H), 4.87 (br. s., 1H), 2.06-2.31 (m, 4H), 1.47-1.88 (m, 5H), 1.22-1.29 (m, 4H). m/z 393.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 42. (\pm)-N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пент-4-енамид



Интермедиат 42А: этил-2-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пент-4-еноат.

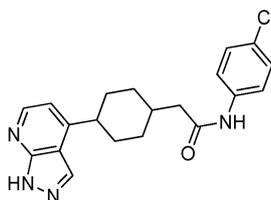
К раствору этил-2-(4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетата (который может быть получен с применением общих методик А и В) в THF (0.2M) при 0°C добавляли раствор NaHMDS (2 экв). Полученный жёлтый раствор перемешивали при 0°C в течение 5 мин и добавляли аллилбромид (2 экв.). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, после чего добавляли AcOH вместе с Et₂O. Реакционную смесь фильтровали через слой диоксида кремния с дополнительным количеством Et₂O. Фильтрат концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле с получением интермедиата 42А в виде смеси цис/транс-диастереомеров.

Пример 42. N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пент-4-енамид.

Интермедиат 42А использовали при осуществлении общей методики G, используя 4-хлоранилин и выделяли соединение по примеру 42 в виде твёрдого продукта белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9.53 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.6 Гц, 1H), 8.10 (dd, J = 11.5, 8.5 Гц, 2H), 7.70 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.60 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.25 (ddd, J = 8.9, 5.8, 2.3 Гц, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 2H), 6.00 - 5.87 (m, 1H), 5.21 - 5.09 (m, 2H), 3.46 (s, 1H), 2.71 (td, J = 10.1, 4.9 Гц, 1H), 2.45 (q, J = 9.7 Гц, 2H), 2.28 - 1.62 (m, 9H).

Пример 43. 2-(4-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)ацетамид (смесь цис/транс диастереомеров)

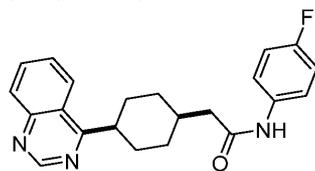


Пример 43. 2-(4-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)ацетамид (смесь цис/транс диастереомеров).

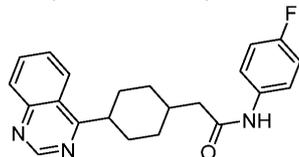
Это соединение получали, применяя общие методики К, В и G. При применении общей методики К в качестве реагента сочетания использовали 4-бром-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин и в качестве растворителя применяли диметоксиэтан. При применении общей методики G применяли 4-хлоранилин. Соединение по примеру 43 выделяли в виде в виде твёрдого продукта белого цвета - смеси - 1:1 диастереомеров.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.52 - 8.45 (m, 1H), 8.20 - 8.11 (m, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.08 - 6.96 (m, 1H), 3.20 - 2.90 (m, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.33 (d, J = 6.7 Гц, 1H), 2.14 - 1.64 (m, 8H), 1.39 - 1.25 (m, 2H). LC/MS, m/z 369 (M+H)⁺.

Примеры 44 и 45. N-(4-фторфенил)-2-(цис-4-(хиназолин-4-ил)циклогексил)ацетамид



N-(4-фторфенил)-2-(4-(хиназолин-4-ил)циклогексил)ацетамид (смесь диастереомеров)



Примеры 44 и 45. N-(4-фторфенил)-2-(цис-4-(хиназолин-4-ил)циклогексил)ацетамид и N-(4-фторфенил)-2-(4-(хиназолин-4-ил)циклогексил)ацетамид (смесь диастереомеров).

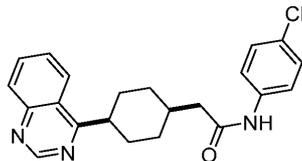
Это соединение получали, применяя общие методики К, В и G. При применении общей методики К применяли 4-хлорхиназолин и Pd(PPh₃)₄. При применении общей методики G применяли 4-фторанилин. Очистка методом хроматографии на силикагеле (50% EtOAc в гексане) привела к получению соединения по примеру 44 (цис-диастереомер) в качестве первого элюируемого изомера.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9.15 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 8.08 - 7.93 (m, 2H), 7.75 (ddd, J = 8.4, 6.0, 2.2 Гц, 1H), 7.56 (ddd, J = 7.0, 5.3, 2.8 Гц, 2H), 7.08 - 6.97 (m, 2H), 3.82 (t, J = 10.0 Гц, 1H), 2.56 (d, J = 7.9 Гц, 2H), 2.43 (s, 1H), 2.20 - 2.02 (m, 2H), 2.00 (s, 1H), 2.00 - 1.74 (m, 6H) ppm. m/z 364.2 (M+H)⁺.

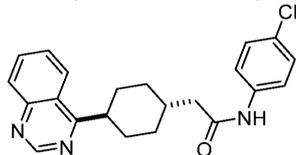
Дальнейшее элюирование из колонки привело к получению соединения по примеру 45 в виде смеси 1:1 цис/транс-изомеров, m/z 364.2 (M+H)⁺.

Примеры 46 и 47.

Пример 46. N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(хиназолин-4-ил)циклогексил)ацетамид



Пример 47. N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(хиназолин-4-ил)циклогексил)ацетамид



Примеры 46 и 47. N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(хиназолин-4-ил)циклогексил)ацетамид и N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(хиназолин-4-ил)циклогексил)ацетамид.

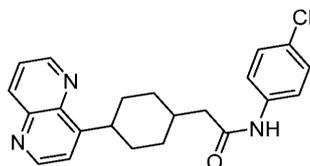
Соединения получали с применением общих методик К, В и Г. При применении общей методики К применяли 4-хлорхиназолин и Pd(PPh₃)₄. При применении общей методики Г применяли 4-хлоранилин. Очистка методом хроматографии на силикагеле (50% EtOAc в гексане) привела к получению соединения по примеру 46 (цис-диастереомер) в качестве первого элюируемого изомера.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.28 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.90 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.3 Гц, 1H), 7.67 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.2 Гц, 2H), 7.53 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 3.69 (dd, J = 12.0, 8.6 Гц, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.05 (dt, J = 19.0, 8.4 Гц, 2H), 1.86 - 1.72 (m, J = 30.7, 27.2 Гц, 6H) ppm. m/z 380 (M+H)⁺.

Дальнейшее элюирование из колонки привело к получению соединения по примеру 47 (транс-диастереомер) в качестве второго элюируемого изомера.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.25 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 8.05 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.89 (t, J = 7.7 Гц, 1H), 7.65 (t, J = 7.7 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 7.35 - 7.15 (m, 3H), 3.54 (t, J = 11.5 Гц, 1H), 2.36 (d, J = 6.5 Гц, 2H), 2.15 - 1.81 (m, 5H), 1.48 - 1.30 (m, 2H), 0.87 (d, J = 11.4 Гц, 2H) ppm. m/z 380 (M+H)⁺.

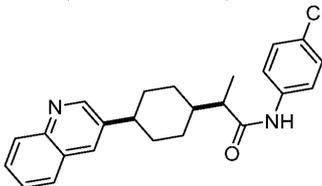
Пример 48. N-(4-хлорфенил)-2-(4-(1,5-нафтиридин-4-ил)циклогексил)ацетамид (смесь диастереомеров)



Пример 48. N-(4-хлорфенил)-2-(4-(1,5-нафтиридин-4-ил)циклогексил)ацетамид (смесь диастереомеров).

Получали с использованием общих методик К, В и Г. При применении общей методики К использовали 4-хлор-1,5-нафтиридин, а при применении общей методики Г применяли 4-хлоранилин. Полученный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (25-75% EtOAc в гексане), получали остаток. Этот остаток дальше очищали методом хроматографии на силикагеле (25-75% EtOAc в толуоле) с получением желательного продукта в виде смеси 2:1 диастереомеров. m/z 380.2 (M+H)⁺.

Пример 49. N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)пропанамида

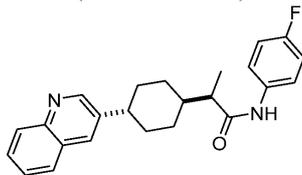


Пример 49. N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)пропанамида.

Применяли общую методику Г, используя этил-2-(4-(хинолин-3-ил)циклогексил)пропаноат и 4-хлоранилин. Полученный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (0-10% 2-пропанола в гексане), получали соединение по примеру 49 в виде твёрдого продукта белого цвета в качестве первого элюируемого изомера.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.05-8.11 (m, 1H), 7.68-7.75 (m, 2H), 7.55-7.64 (m, 3H), 7.23-7.28 (m, 3H), 2.74-2.84 (m, 1H), 2.44-2.54 (m, 1H), 1.99-2.09 (m, 1H), 1.36-1.80 (m, 8H), 1.26 (d, J = 6.9 Гц, 3H) м. д. m/z 393.3 (M+H)⁺.

Пример 50. N-(4-фторфенил)-2-(транс-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)пропанами́д

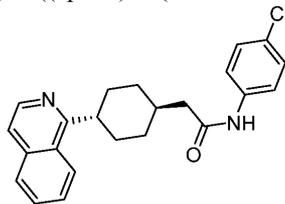


Пример 50. N-(4-фторфенил)-2-(транс-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)пропанами́д.

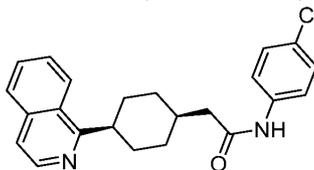
Применяли общую методику G, используя этил-2-(4-(хинолин-3-ил)циклогексил)пропаноат и 4-фторанилин. Полученный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (0-10% 2-пропанола в гексане), получали соединение по примеру 50 в виде твёрдого продукта белого цвета в качестве второго элюируемого изомера.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.80 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 8.04-8.09 (m, 1H), 7.89-7.91 (m, 1H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.52-7.69 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 6.98-7.06 (2H), 2.69 (tt, 1H, $J=3.1$ Гц, $J=12.6$ Гц), 1.95-2.20 (m, 5H), 1.54-1.90 (m, 5H), 1.28 (d, $J=6.9$ Гц, 3H) м. д. m/z 377.3 (M+H) $^+$.

Примеры 51 и 52. N-(4-хлорфенил)-2-((транс)-4-(изохинолин-1-ил)циклогексил)ацетами́д



N-(4-хлорфенил)-2-((цис)-4-(изохинолин-1-ил)циклогексил)ацетами́д



Примеры 51 и 52. N-(4-хлорфенил)-2-((транс)-4-(изохинолин-1-ил)циклогексил)ацетами́д и N-(4-хлорфенил)-2-((цис)-4-(изохинолин-1-ил)циклогексил)ацетами́д.

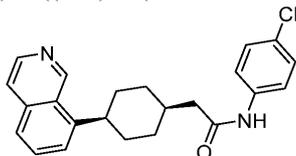
Эти соединения получали при применении общих методик K, B и G. При применении общей методики K использовали 1-хлоризохинолин. При применении общей методики B в качестве растворителя использовали этанол и проводили реакцию при 50°C. При применении общей методики G использовали 4-хлоранилин, а вместо $^i\text{PrMgCl}$ применяли триметилалюминий. Желательное соединение очищали методом препаративной HPLC (Varian ProStar, колонка Hamilton C18 PRP-1 (15×250) со скоростью истечения 20 мл/мин, подвижная фаза A: 0.5% муравьиной кислоты в воде; подвижная фаза B: 0.5% муравьиной кислоты в ацетонитриле; градиент 0-100% B в течение 30 мин), получали соединения по примеру 51 и 52 в виде смеси диастереомеров. Остаток затем очищали методом препаративной TLC (33% EtOAc в гексане), получали соединение по примеру 51 (транс-диастереомер, более высокий фактор удерживания).

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 8.49-8.43 (m, 1H), 8.24-8.20 (m, 1H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.65-7.50 (m, 4H), 7.28-7.25 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 3H), 1.28-1.24 (m, 2H) м.д. m/z 379.2 (M+H) $^+$.

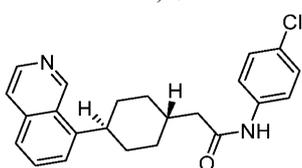
После очистки методом препаративной TLC получали также соединение по примеру 52 (цис-диастереомер, меньший фактор удерживания).

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 8.50-8.46 (m, 1H), 8.24-8.20 (m, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.72-7.50 (m, 4H), 7.30-7.26 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 1H), 2.38-2.33 (m, 2H), 2.20-1.95 (m, 6H), 1.40-1.22 (m, 3H) м.д. m/z 379.1 (M+H) $^+$.

Примеры 53 и 54. N-(4-хлорфенил)-2-((цис)-4-(изохинолин-8-ил)циклогексил)ацетами́д



N-(4-хлорфенил)-2-((транс)-4-(изохинолин-8-ил)циклогексил)ацетами́д



Примеры 53 и 54. N-(4-хлорфенил)-2-((цис)-4-(изохинолин-8-ил)циклогексил)ацетамид и N-(4-хлорфенил)-2-((транс)-4-(изохинолин-8-ил)циклогексил)ацетамид.

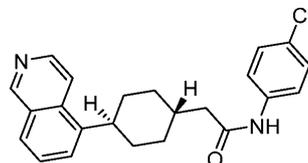
Эти соединения получали при применении общих методик К, В и G. При применении общей методики К использовали 8-бромизохинолин. При применении общей методики В в качестве растворителя использовали этанол и проводили реакцию при 50°C. При применении общей методики G использовали 4-хлоранилин, а вместо $^1\text{PrMgCl}$ применяли триметилалюминий. Остаток очищали методом препаративной HPLC (Varian ProStar, колонка Hamilton C18 PRP-1 (15×250 мм) со скоростью истечения 20 мл/мин, подвижная фаза А: 0.5% муравьиной кислоты в воде; подвижная фаза В: 0.5% муравьиной кислоты в ацетонитриле; градиент 0-100% В в течение 30 мин), получали соединение по примеру 53 (цис-диастереомер) в качестве первого элюируемого изомера.

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 9.25 (s, 1H), 8.56-8.53 (m, 1H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.62-7.47 (m, 4H), 7.31-7.26 (m, 2H), 3.38-3.27 (m, 1H), 2.57-2.53 (m, 3H), 2.04-1.25 (m, 8H) м.д. m/z 379 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Дальнейшее элюирование из колонки привело к получению соединения по примеру 54 (транс-диастереомер) в качестве второго элюируемого изомера.

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 9.24 (s, 1H), 8.56-8.52 (m, 1H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.69-7.49 (m, 4H), 7.32-7.26 (m, 2H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 3H), 1.67-1.59 (m, 4H), 1.40-1.27 (m, 4H) м.д. m/z 379 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 55. N-(4-хлорфенил)-2-((транс)-4-(изохинолин-5-ил)циклогексил)ацетамид (один диастереомер, относительная стереохимия не была определена, изображена произвольно)

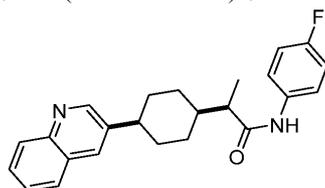


Пример 55. N-(4-хлорфенил)-2-((транс)-4-(изохинолин-5-ил)циклогексил)ацетамид.

Это соединение получали при применении общих методик К, В и G. При применении общей методики К использовали 5-бромизохинолин. При применении общей методики В в качестве растворителя использовали этанол и проводили реакцию при 50°C. При применении общей методики G использовали 4-хлоранилин, а вместо $^1\text{PrMgCl}$ применяли триметилалюминий. Остаток очищали методом препаративной HPLC (Varian ProStar, колонка Hamilton C18 PRP-1 (15×250 мм) со скоростью истечения 20 мл/мин, подвижная фаза А: 0.5% муравьиной кислоты в воде; подвижная фаза В: 0.5% муравьиной кислоты в ацетонитриле; градиент 0-100% В в течение 30 мин), получали соединение по примеру 55 (один диастереомер, относительная стереохимия не была определена, изображена произвольно).

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 9.24 (s, 1H), 8.55-8.52 (m, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.60-7.48 (m, 4H), 7.32-7.26 (m, 2H), 3.27-3.20 (m, 1H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 3H), 1.70-1.57 (m, 3H), 1.41-1.24 (m, 4H). m/z 379 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 56. N-(4-фторфенил)-2-(цис-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)пропанамид

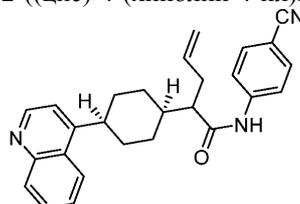


Пример 56. N-(4-фторфенил)-2-(цис-4-(хинолин-3-ил)циклогексил)пропанамид.

Это соединение получали по общей методике G, используя этил-2-(4-(хинолин-3-ил)циклогексил)пропаноат и 4-фторанилин. После очистки методом хроматографии на силикагеле (0-10% 2-пропанола в гексане) получали соединение по примеру 56 (цис-диастереомер) в виде твёрдого продукта белого цвета в качестве первого элюируемого изомера.

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 8.76-8.79 (m, 1H), 8.19 (bs, 1H), 8.06-8.11 (m, 1H), 7.65-7.77 (m, 3H), 7.53-7.62 (m, 3H), 6.96-7.04 (m, 2H), 2.79-2.89 (m, 1H), 2.43-2.53 (m, 1H), 1.99-2.08 (m, 1H), 1.50-1.85 (m, 8H), 1.27 (d, $J=6.8$ Гц, 3H) м.д. m/z 377.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 57. (\pm)-N-(4-цианофенил)-2-((цис)-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пент-4-енамид



Интермедиат 57А: этил-2-(цис-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетат.

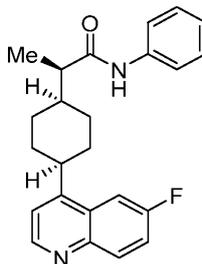
К раствору этил-2-(4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетата (который может быть получен по общим методикам А и В) (740 мг, 2.5 ммоль) в THF (5 мл) при -78°C добавляли NaHMDS (2M в THF, 3.0 мл, 6.0 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 5 мин и добавляли аллилбромид (333 мг, 2.75 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 10 мин. Полученную смесь разбавляли Et₂O и фильтровали через слой 2×2 см силикагеля, промывали дополнительно 50 мл Et₂O. Фильтрат концентрировали и применяли непосредственно на следующей стадии.

Пример 57. (±)-N-(4-цианофенил)-2-((цис)-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пент-4-енамид.

Интермедиат 57A гидролизуют с получением карбоновой кислоты, применяя общую методику Е. Кислый продукт сочетали с 4-циананилином по общей методике О. Получали соединение по примеру 57 в виде твёрдого продукта белого цвета после колоночной хроматографии (10-30% 2-пропанол в гексане).

¹H ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 9.16 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.6 Гц, 1H), 8.13-8.08 (m, 2H), 7.72 (dtd, J = 8.7, 3.4, 1.7 Гц, 3H), 7.61 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4 Гц, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.14 (d, J = 4.6 Гц, 1H), 5.95-5.84 (m, 1H), 5.18 (dt, J = 16.3, 1.1 Гц, 1H), 5.13-5.10 (m, 1H), 3.50-3.49 (m, 1H), 2.69-2.68 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.23 (dt, J = 10.4, 0.3 Гц, 1H), 2.01-1.65 (m, 8H).

Пример 58. (R)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)-N-фенилпропанамид



Интермедиат 58A: (R)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропановая кислота.

Интермедиат 58A может быть получен с применением общих методик К, В, Е, L, М и N. При применении общей методики L использовали 2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)уксусную кислоту (смесь диастереомеров) и (R)-2-фенилоксазолидинон. При применении общей методики М использовали цис-продукт и иодметан. Вспомогательный реагент удаляли по общей методике N. LC-MS аналитич.: m/z [M+H]⁺ 302.2.

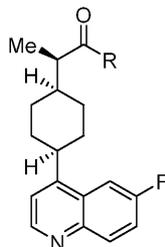
¹H-ЯМР (400 МГц; DMSO-d₆): δ 12.10 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Гц, 1H), 8.07 (dd, J = 9.2, 5.9 Гц, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.49 (d, J = 4.5 Гц, 1H), 3.41-3.36 (m, 1H), 2.73-2.65 (m, 1H), 1.83-1.61 (m, 9H), 1.08 (d, J = 6.8 Гц, 3H).

Пример 58. (R)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)-N-фенилпропанамид.

Интермедиат 58A (R)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропановую кислоту (10 мг, 0.033 ммоль) добавляли в сосуд в DMF (350 мкл). Добавляли анилин (4.64 мг, 0.050 ммоль) и NATU (18.93 мг, 0.050 ммоль) с последующим введением DIPEA (17.39 мкл, 0.100 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь разбавляли DMF до достижения общего объёма 2 мл и отфильтровывали. Образец сырого продукта очищали методом препаративной HPLC/MS с получением соединения по примеру 58 (9.7 мг, 0.026 ммоль, 78%). LC-MS аналитич. для C₂₄H₂₅FN₂O 376.20, найдено [M+H]⁺ 377.0 T_r = 1.969 мин (метод В).

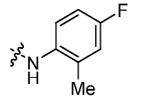
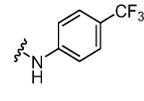
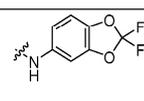
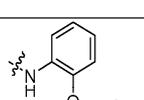
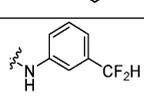
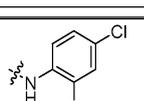
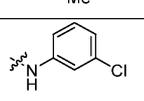
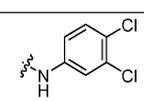
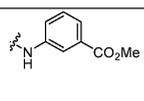
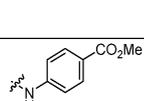
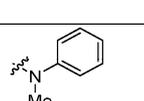
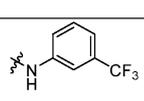
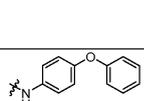
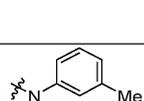
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ: 9.96 (s, 1H), 8.82 (d, J = 4.5 Гц, 1H), 8.05 (dd, J = 9.2, 5.8 Гц, 1H), 7.93 (dd, J = 10.9, 2.5 Гц, 1H), 7.62 (td, J = 8.7, 2.6 Гц, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Гц, 2H), 7.53 (d, J = 4.5 Гц, 1H), 7.25 (t, J = 7.8 Гц, 2H), 6.99 (t, J = 7.4 Гц, 1H), 2.83 (dd, J = 10.8, 6.7 Гц, 1H), 1.64-1.97 (m, 7H), 1.51-1.64 (m, 3H), 1.08 (d, J = 6.6 Гц, 3H).

Примеры с 59 до 81



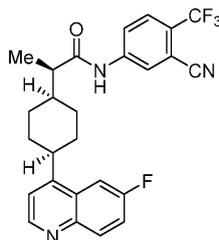
Соединения в соответствии с примерами 59-81 получали из интермедиата 58A по методике, описанной в примере 58, с использованием соответствующих анилинов или ариламинов.

Таблица 1

Ex. No.	Название	R	T _г (мин.) (Метод В)	[M+H] ⁺
59	(R)-N-(4-фтор-2-метилфенил)-2-((<i>цис</i>)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид		1.985	409.2
60	(R)-2-((<i>цис</i>)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)-N-(4-(трифторметил)фенил)пропанамид		2.294	445.0
61	(R)-N-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-2-((<i>цис</i>)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид		2.268	457.1
62	(R)-N-(2-этоксифенил)-2-((<i>цис</i>)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид		2.162	421.1
63	(R)-N-(3-(диформетил)фенил)-2-((<i>цис</i>)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид		2.082	427.3
64	(R)-N-(4-хлор-2-метилфенил)-2-((<i>цис</i>)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид		2.145	425.1
65	(R)-N-(3-хлорфенил)-2-((<i>цис</i>)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид		2.203	411.0
66	(R)-N-(3,4-дихлорфенил)-2-((<i>цис</i>)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид		2.385	445.2
67	метил 3-((R)-2-((<i>цис</i>)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамидо)бензоат		2.025	435.1
68	метил 4-((R)-2-((<i>цис</i>)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамидо)бензоат		2.042	435.1
69	(R)-2-((<i>цис</i>)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)-N-метил-N-фенилпропанамид		1.964	391.1
70	(R)-2-((<i>цис</i>)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)-N-(3-(трифторметил)фенил)пропанамид		2.278	445.0
71	(R)-2-((<i>цис</i>)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)-N-(4-феноксифенил)пропанамид		2.324	469.3
72	(R)-2-((<i>цис</i>)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)-N-(м-толил)пропанамид		2.082	391.1

73	(R)-2-((<i>цис</i>)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)-N-(3-феноксифенил)пропанамид		2.355	469.1
73(a)	(R)-2-((<i>цис</i>)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)-N-(2-феноксифенил)пропанамид		2.337	469.1
74	(R)-2-((<i>цис</i>)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)-N-(пиридин-4-ил)пропанамид		1.669	378.3
75	(R)-2-((<i>цис</i>)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)-N-(тиазол-2-ил)пропанамид		1.852	384.2
76	(R)-2-((<i>цис</i>)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)-N-(пиридин-3-ил)пропанамид		1.654	378.0
77	(R)-N-(2-фторфенил)-2-((<i>цис</i>)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид		1.998	395.0
78	(R)-N-(4-этоксифенил)-2-((<i>цис</i>)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид		2.030	421.1
79	(R)-N-(3-цианопенил)-2-((<i>цис</i>)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид		1.992	402.1
80	(R)-N-(3-хлор-4-метилфенил)-2-((<i>цис</i>)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид		2.302	425.1
81	(R)-N-(3-фторфенил)-2-((<i>цис</i>)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид		2.094	395.1

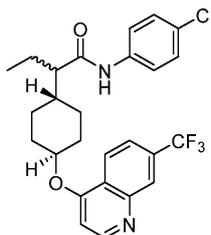
Пример 82. (R)-N-(3-циано-4-(трифторметил)фенил)-2-((*цис*)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид



Интермедиат 58А (15 мг, 0.050 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (249 мкл) и добавляли триэтиламин (13.88 мкл, 0.100 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C. Добавляли изобутил хлорформат (10.20 мг, 0.075 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, а затем прибавляли 5-амино-2-(трифторметил)бензонитрил (12.97 мг, 0.070 ммоль). После добавления анилина реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Через 16 ч добавляли 5-амино-2-(трифторметил)бензонитрил (12.97 мг, 0.070 ммоль) и реакционную смесь грели при 50°C в течение 24 ч. Затем реакционную смесь упаривали в вакууме, добавляли DMF (~2 мл), фильтровали и очищали препаративной HPLC (ВЭЖХ), получали соединение согласно примеру 82 (5.8 мг, 0.012 ммоль, 25%). LC-MS анализ: вычислено для C₂₆H₂₃F₄N₃O: 469.18, найдено [M+H] 470.1. T_r = 2.219 мин (метод В).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 10.69 (br. s., 1H), 8.79 (br. s., 1H), 8.38 (br. s., 1H), 8.05 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.95 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.60-7.71 (m, 1H), 7.44 (br. s., 1H), 2.39 (br. s., 1H), 1.83-2.00 (m, 3H), 1.60-1.83 (m, 3H), 1.27-1.60 (m, 4H), 1.15 (d, J=6.2 Гц, 3H).

Пример 83. (±)-N-(4-Хлорфенил)-2-((*транс*)-4-((7-(трифторметил)хиолин-4-ил)окси)циклогексил)бутанамид



Интермедиат 83А: этил 2-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илиден)ацетат.

Триэтилфосфоацетат (21.79 мл, 109 ммоль) прибавляли к суспензии гидрида натрия (3.84 г, 96 ммоль) в THF (64.0 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Через 30 мин реакционную смесь снова охлаждали до 0°C и прибавляли раствор 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-она (10 г, 64.0 ммоль) в 5 мл THF. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и прекращали реакцию, добавляя воду. Смесь трижды экстрагировали с помощью DCM. Объединённые органические вытяжки сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Сырой остаток очищали хроматографией на силикагеле, получали интермедиат 83А (13.88 г, 61.3 ммоль, выход 96%). TLC (ТСХ): при проявлении хроматограммы анисовым альдегидом продукт окрашивался в виде пурпурного пятна ($R_f = 0.75$ в 1:1 Hex/EtOAc).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 5.65 (s, 1H), 4.13 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 3.92-3.99 (m, 4H), 2.94-3.02 (m, 2H), 2.31-2.40 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 4H), 1.26 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

Интермедиат 83В: этил 2-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)ацетат.

Интермедиат 83А (13.88 г, 61.3 ммоль) растворяли в EtOAc (61.3 мл) и в атмосфере азота добавляли в сосуд Парра для гидрирования, содержащий влажный 10% палладий на угле (1.306 г, 12.27 ммоль) (54 вес.% воды). Реакционный сосуд трижды откачивали и снова заполняли азотом, а затем трижды откачивали и заполняли водородом. После заполнения сосуда водородом до 50 psi (344.7 кПа) сосуд помещали в лабораторную качалку (Парра) и встряхивали. Через 4 ч реакционную смесь фильтровали через плотный слой целита (CELITE®) и упаривали в вакууме, получали интермедиат 83В (13.78 г, 60.4 ммоль, выход 98%). LC-MS анализ: вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$ 228.14, найдено $[\text{M}+\text{H}]^+$ 299.1, $T_r = 0.83$ мин (метод А).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 4.11 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 3.88-3.95 (m, 4H), 2.21 (d, $J=7.0$ Гц, 2H), 1.83 (dq, $J=11.0, 7.5, 3.5$ Гц, 1H), 1.68-1.78 (m, 4H), 1.50-1.61 (m, 2H), 1.27-1.35 (m, 2H), 1.24 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

Интермедиат 83С: этил 2-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)бутаноат.

Диизопропиламин (2.347 мл, 16.63 ммоль) растворяли в сухом THF (15.99 мл) (в атмосфере N_2) и охлаждали до -78°C. $n\text{-BuLi}$ (6.14 мл, 15.35 ммоль) (2.5M в гексане) прибавили в течение ~5 мин при -78°C. После перемешивания в течение 45 мин реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и выдерживали при этой температуре в течение 10 мин и снова охлаждали до -78°C. Прибавляли 1,3-диметилтетрагидропиримидин-2(1H)-он (1.541 мл, 12.79 ммоль), а затем прибавляли раствор интермедиата 83В (2.92 г, 12.79 ммоль) в THF (15.99 мл) (по каплям в течение ~5 мин). Через 1 ч по каплям в течение ~5 мин добавляли иодэтан (1.125 мл, 14.07 ммоль) (чистый). Реакционную смесь перемешивали ещё в течение 2 ч при -78°C, а потом медленно нагревали до комнатной температуры. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию "гасили", выливая в смесь вода/рассол 1:1 и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединённые органические вытяжки промывали рассолом, сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Сырой остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получали интермедиат 83С (2.27 г, 8.86 ммоль, выход 69%). TLC: при проявлении хроматограммы анисовым альдегидом продукт окрашивался в виде пурпурного пятна ($R_f = 0.80$ в 1:1 Hex/EtOAc).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 4.14 (q, $J=7.5$ Гц, 2H), 3.88-3.95 (m, 4H), 2.09 (td, $J=8.4, 5.6$ Гц, 1H), 1.69-1.83 (m, 4H), 1.45-1.64 (m, 6H), 1.33-1.42 (m, 1H), 1.25 (t, $J=7.1$ Гц, 3H), 0.86 (t, $J=7.5$ Гц, 3H).

Интермедиат 83D: этил 2-(4-оксоциклогексил)бутаноат.

Интермедиат 83С (2.00 г, 7.80 ммоль) растворяли в THF (39.0 мл) и прибавляли соляную кислоту, 1M (39.0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, упаривали в вакууме, добавляли воду и экстрагировали EtOAc. Объединённые органические вытяжки сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получали интермедиат 83D (1.47 г, 6.92 ммоль, выход 89%). TLC: продукт становится бледно-розовым в анисовом альдегиде ($R_f = 0.65$ в смеси 1:1 Hex/EtOAc).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 4.15 (q, $J=7.1$ Гц, 2H), 2.25-2.42 (m, 4H), 2.18 (ddd, $J=9.3, 7.8, 5.2$ Гц, 1H), 2.10 (ddt, $J=13.1, 6.2, 3.3$ Гц, 1H), 1.90-2.03 (m, 2H), 1.56-1.70 (m, 2H), 1.38-1.56 (m, 2H), 1.25 (t, $J=7.2$ Гц, 3H), 0.89 (t, $J=7.4$ Гц, 3H).

Интермедиат 83Е: этил 2-((транс)-4-гидроксициклогексил)бутаноат.

Интермедиат 83D (1.47 г, 6.92 ммоль) растворяли в EtOH (13.85 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли NaBH_4 (0.314 г, 8.31 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при 0°C в течение 1 ч. Ре-

акцию прекращали, добавляя насыщенный водный раствор NH_4Cl , и экстрагировали EtOAc . Объединённые органические вытяжки сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле, получали интермедиат 83E (1.22 г, 5.69 ммоль, выход 82%) наряду с цис-изомером (138 мг, 0.644 ммоль, выход 9.30%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 4.14 (q, $J=7.1$ Гц, 2H), 3.53 (t, $J=10.5$ Гц, 1H), 1.92-2.08 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 1H), 1.63-1.70 (m, 1H), 1.52-1.62 (m, 4H), 1.37-1.52 (m, 2H), 1.26 (t, $J=7.2$ Гц, 3H), 0.95-1.17 (m, 2H), 0.87 (t, $J=7.4$ Гц, 3H).

Интермедиат 83F: этил 2-((транс)-4-((7-(трифторметил)хинолин-4-ил)окси)циклогексил)бутаноат.

Интермедиат 83E (100 мг, 0.467 ммоль) разводили в DMSO (933 мкл) и медленно, порциями, при комнатной температуре добавляли NaH (22.40 мг, 0.933 ммоль). Через 1 ч добавили 4-хлор-7-(трифторметил)хинолин (130 мг, 0.560 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 80°C . Через 16 ч реакцию прекращали, добавляя хлорид аммония, и экстрагировали с помощью EtOAc . Объединённые органические вытяжки сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получали интермедиат 83F (91 мг, 0.222 ммоль, выход 47.6%). LC-MS анализ: вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_3$ 409.19, найдено $[\text{M}+\text{H}]$ 410.2, $T_r = 0.91$ мин (метод А).

Интермедиат 83G: 2-((транс)-4-((7-(трифторметил)хинолин-4-ил)окси)циклогексил)бутановая кислота.

Интермедиат 83F (91 мг, 0.222 ммоль) разводили в THF (889 мкл), воде (889 мкл) и MeOH (445 мкл). Добавляли гидроксид лития (53.2 мг, 2.223 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 40 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, добавляли воду, уксусную кислоту (образовывался осадок), водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc . Органические вытяжки объединяли, сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме, получали интермедиат 83G (85 мг, 0.223 ммоль, выход 100%). LC-MS анализ: вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_3$ 381.16, найдено $[\text{M}+\text{H}]$ 382.2, $T_r = 0.78$ мин (метод А).

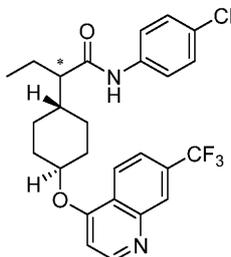
Пример 83. N-(4-Хлорфенил)-2-((транс)-4-((7-(трифторметил)хинолин-4-ил)окси)циклогексил)бутанамид.

Интермедиат 83G (41 мг, 0.108 мкл) помещали в атмосферу азота и разводили в SOCl_2 (78 мкл, 1.075 ммоль). Добавляли 1 каплю безводного DMF и смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Затем смесь упаривали в вакууме и для удаления остатков тионилхлорида применяли отгонку с толуолом в вакууме. Сырой хлорангидрид кислоты растворяли в DCM (1075 мкл) в атмосфере азота и добавляли TEA (74.9 мкл, 0.538 ммоль), а затем 4-хлоранилин (20.57 мг, 0.161 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь упаривали в вакууме, добавляли DMF, фильтровали и очищали препаративной HPLC, получали соединение согласно примеру 83 (14.4 мг, 0.029 ммоль, выход 27%). LC-MS анализ: вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 490.16, найдено $[\text{M}+\text{H}]$ 491.2, $T_r = 0.94$ мин (метод А).

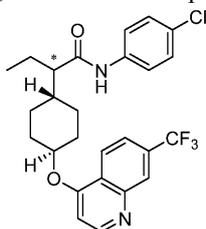
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 10.07 (s, 1H), 8.82 (d, $J=5.1$ Гц, 1H), 8.32 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.80 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.67 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.35 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.29 (d, $J=5.0$ Гц, 1H), 4.66 (t, $J=10.1$ Гц, 1H), 2.10-2.27 (m, 3H), 1.97 (d, $J=11.4$ Гц, 1H), 1.73 (d, $J=13.2$ Гц, 1H), 1.41-1.65 (m, 5H), 1.28-1.41 (m, 1H), 1.21 (d, $J=10.4$ Гц, 1H), 0.85 (t, $J=7.1$ Гц, 3H).

Энантиомер 1 и энантиомер 2.

Энантиомер 1. Пример 83(a) N-(4-хлорфенил)-2-((транс)-4-((7-(трифторметил)хинолин-4-ил)окси)циклогексил)-2-бутанамид (гомохиральный, абсолютная стереохимия не определена)



Энантиомер 2. Пример 83(b) N-(4-хлорфенил)-2-((транс)-4-((7-(трифторметил)хинолин-4-ил)окси)циклогексил)-2-бутанамид (гомохиральный, абсолютная стереохимия не определена)

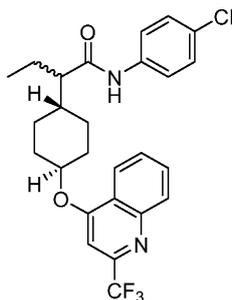


Пример 83(a), энантиомер 1 и пример 83(b), энантиомер 2. Хиральное разделение рацемического образца (метод С) дало энантиомер 1. $T_r = 3.611$ мин (метод D) и энантиомер 2. $T_r = 5.106$ мин (метод D). Абсолютная стереохимия не была определена.

Пример 83(a), энантиомер 1: MS(ES): $m/z = 491.1$ $[M+H]^+$. $T_r = 2.529$ мин (метод В). 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 10.14 (s, 1H), 8.78 (d, $J=5.0$ Гц, 1H), 8.32 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.79 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.61 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.33 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.21 (d, $J=5.3$ Гц, 1H), 4.61 (br. s., 1H), 2.06-2.23 (m, 3H), 1.94 (d, $J=13.0$ Гц, 1H), 1.69 (d, $J=12.0$ Гц, 1H), 1.36-1.62 (m, 5H), 1.30 (d, $J=13.2$ Гц, 1H), 1.11-1.26 (m, 1H), 0.81 (t, $J=7.1$ Гц, 3H).

Пример 83(b), энантиомер 2: MS(ES): $m/z = 491.1$ $[M+H]^+$. $T_r = 2.545$ мин (метод В). 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 10.13 (s, 1H), 8.78 (d, $J=5.1$ Гц, 1H), 8.32 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.79 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.62 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.33 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.22 (d, $J=5.2$ Гц, 1H), 4.62 (br. s., 1H), 2.08-2.25 (m, 3H), 1.95 (d, $J=13.4$ Гц, 1H), 1.70 (d, $J=11.6$ Гц, 1H), 1.39-1.62 (m, 5H), 1.30 (d, $J=12.3$ Гц, 1H), 1.18 (d, $J=11.4$ Гц, 1H), 0.81 (t, $J=7.1$ Гц, 3H).

Пример 84. (\pm) -N-(4-Хлорфенил)-2-((транс)-4-((2-(трифторметил)хинолин-4-ил)окси)циклогексил)бутанамид

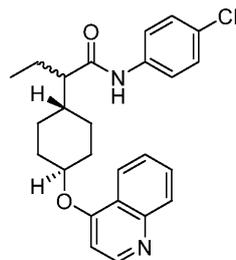


Пример 84. (\pm) -N-(4-Хлорфенил)-2-((транс)-4-((2-(трифторметил)хинолин-4-ил)окси)циклогексил)бутанамид.

Соединение согласно примеру 84 получали из интермедиата 83Е и по методикам, аналогичным методикам получения 83F, 83G и соединения согласно примеру 83 за исключением того, что в разделе F использовали 4-хлор-2-(трифторметил)хинолин. LC-MS анализ: вычислено для $C_{26}H_{26}ClF_3N_2O_2$ 490.16, найдено $[M+H]$ 491.2, $T_r = 1.20$ мин (метод А).

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 10.07 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.05 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 7.63-7.74 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 4.79-4.90 (m, 1H), 2.10-2.27 (m, 3H), 1.96 (d, $J=13.1$ Гц, 1H), 1.72 (d, $J=12.0$ Гц, 1H), 1.44-1.63 (m, $J=7.6$ Гц, 5H), 1.32-1.42 (m, 1H), 1.20-1.32 (m, 1H), 0.85 (t, $J=7.1$ Гц, 3H).

Пример 85. (\pm) -N-(4-Хлорфенил)-2-((транс)-4-(хинолин-4-илокси)циклогексил)бутанамид

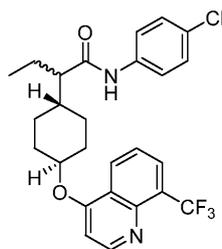


Пример 85. (\pm) -N-(4-Хлорфенил)-2-((транс)-4-(хинолин-4-илокси)циклогексил)бутанамид.

Соединение согласно примеру 85 получали из интермедиата 83Е и по методикам, аналогичным методикам получения 83F, 83G и соединения согласно примеру 83 за исключением того, что в разделе F использовали 4-бромхинолин. LC-MS анализ: вычислено для $C_{25}H_{27}ClN_2O_2$ 422.18, найдено $[M+H]$ 423.2, $T_r = 0.87$ мин (метод А).

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 10.14 (s, 1H), 8.65 (d, $J=5.2$ Гц, 1H), 8.11 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.91 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.72 (t, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.63 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.54 (t, $J=7.5$ Гц, 1H), 7.34 (d, $J=8.6$ Гц, 2H), 7.06 (d, $J=5.2$ Гц, 1H), 4.58 (t, $J=10.1$ Гц, 1H), 2.08-2.26 (m, 3H), 1.95 (d, $J=12.6$ Гц, 1H), 1.70 (d, $J=12.9$ Гц, 1H), 1.39-1.66 (m, 5H), 1.31 (q, $J=11.9$ Гц, 1H), 1.10-1.25 (m, $J=12.4$ Гц, 1H), 0.82 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

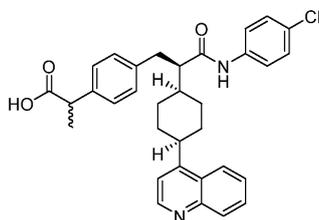
Пример 86. N-(4-Хлорфенил)-2-((транс)-4-((8-(трифторметил)хинолин-4-ил)окси)циклогексил)бутанамид



Соединение согласно примеру 86 получали из интермедиата 83Е и по методикам, аналогичным методикам получения 83F, 83G, и соединения согласно примеру 83 за исключением того, что в разделе F использовали 4-хлор-8-(трифторметил)хинолин. LC-MS анализ: вычислено для $C_{26}H_{26}ClF_3N_2O_2$ 490.16, найдено $[M+H]^+$ 491.2, $T_r = 1.03$ мин (метод А).

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 10.13 (s, 1H), 8.77 (d, $J=5.2$ Гц, 1H), 8.39 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 8.12 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.58-7.67 (m, 3H), 7.33 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.19 (d, $J=5.4$ Гц, 1H), 4.61 (t, $J=10.4$ Гц, 1H), 2.08-2.24 (m, 3H), 1.94 (d, $J=12.0$ Гц, 1H), 1.69 (d, $J=13.8$ Гц, 1H), 1.37-1.63 (m, 5H), 1.24-1.37 (m, $J=12.5$ Гц, 1H), 1.11-1.24 (m, $J=11.1$ Гц, 1H), 0.81 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

Пример 87. 2-(4-((R)-3-((4-Хлорфенил)амино)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)-3-оксопропил)фенил)пропановая кислота

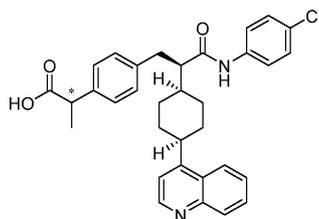


Пример 87. 2-(4-((R)-3-((4-Хлорфенил)амино)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)-3-оксопропил)фенил)пропановая кислота.

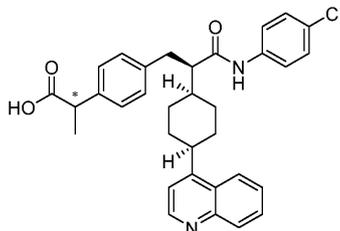
Рацемический продукт согласно примеру 87 можно получать в соответствии с общими методиками К с 4-хлорхинолином, В, Е и Л с последующим алкилированием с использованием интермедиата 137А по методике получения 137В с последующими реакциями по методикам, аналогичным методикам получения интермедиатов 137С, D и соединения согласно примеру 137.

Энантиомер 1 и энантиомер 2.

Энантиомер 1: пример 87(a) 2-(4-((R)-3-((4-хлорфенил)амино)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)-3-оксопропил)фенил)-2-пропановая кислота (гомохиральная, абсолютная стереохимия не определена)



Энантиомер 2: пример 87(b) 2-(4-((R)-3-((4-хлорфенил)амино)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)-3-оксопропил)фенил)-2-пропановая кислота (гомохиральная, абсолютная стереохимия не определена)

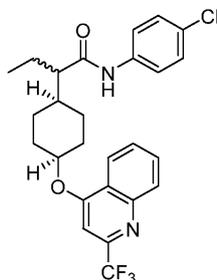


Пример 87(a) энантиомер 1 и пример 87(b) энантиомер 2. Хиральное разделение рацемического образца (метод Е) дало энантиомер 1 $T_r = 10.161$ мин (метод F) и энантиомер 2 $T_r = 13.160$ мин (метод F). Абсолютная стереохимия не была определена.

Пример 87(a) энантиомер 1: MS(ES): $m/z = 541.3$ $[M+H]^+$. $T_r = 0.84$ мин (метод А). 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ : 8.78 (d, $J=4.6$ Гц, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.69 (ddd, $J=8.4, 7.0, 1.2$ Гц, 1H), 7.58 (ddd, $J=8.4, 7.0, 1.1$ Гц, 1H), 7.30 (d, $J=4.5$ Гц, 1H), 7.11-7.20 (m, 8H), 6.91 (s, 1H), 3.72-3.78 (m, 1H), 3.02 (dd, $J=13.2, 3.4$ Гц, 1H), 2.79-2.89 (m, $J=13.0$ Гц, 1H), 2.62 (td, $J=10.8, 3.5$ Гц, 1H), 2.28-2.37 (m, 1H), 1.71-2.15 (m, 9H), 1.40 (d, $J=7.1$ Гц, 3H).

Пример 87(b) энантиомер 2: MS(ES): $m/z = 541.3 [M+H]^+$. $T_r = 0.84$ мин (метод А). 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 8.82 (d, $J=4.6$ Гц, 1H), 8.05-8.14 (m, 2H), 7.70 (ddd, $J=8.3, 7.0, 1.2$ Гц, 1H), 7.58 (ddd, $J=8.3, 6.9, 1.2$ Гц, 1H), 7.33 (d, $J=4.6$ Гц, 1H), 7.09-7.20 (m, 8H), 6.78 (s, 1H), 3.72-3.77 (m, 1H), 3.02 (dd, $J=13.1, 3.5$ Гц, 1H), 2.83 (t, $J=12.2$ Гц, 1H), 2.61 (td, $J=10.9, 3.5$ Гц, 1H), 2.29-2.37 (m, 1H), 1.72-2.16 (m, 9H), 1.40 (d, $J=7.2$ Гц, 3H).

Пример 88. (\pm)-N-(4-Хлорфенил)-2-((цис)-4-((2-(трифторметил)хинолин-4-ил)окси)циклогексил)бутанамид



Интермедиат 88А: этил 2-((цис)-4-((2-(трифторметил)хинолин-4-ил)окси)циклогексил)бутаноат.

Интермедиат 83Е (300 мг, 1.400 ммоль) растворяли в THF (5600 мкл) и прибавляли 2-(трифторметил)хинолин-4-ол (656 мг, 3.08 ммоль) и трифенилфосфин (808 мг, 3.08 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C в бане со льдом. Прибавляли дизопропил азодикарбоксилат (599 мкл, 3.08 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре по окончании прибавления. Перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь упаривали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получали интермедиат 88А (383 мг, 0.935 ммоль, выход 66.8%). LC-MS анализ: вычислено для $C_{22}H_{26}F_3NO_3$ 409.19, найдено $[M+H]$ 410.2 $T_r = 1.22$ мин (метод А).

Интермедиат 88В: 2-((цис)-4-((2-(трифторметил)хинолин-4-ил)окси)циклогексил)бутановая кислота.

Интермедиат 88А (383 мг, 0.935 ммоль) разводили в смеси THF (748 мкл), воды (748 мкл) и MeOH (374 мкл). Добавляли гидроксид лития (224 мг, 9.35 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Через 16 ч добавляли новую порцию гидроксида лития (224 мг, 9.35 ммоль) и реакционную смесь нагревали ещё в течение 24 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, добавляли воду, подкисляли с помощью AcOH и экстрагировали EtOAc. Водный слой дополнительно экстрагировали смесью хлороформ:пропанол 7:3. Объединённые органические вытяжки сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме, получали интермедиат 88В (348 мг, 0.912 ммоль, выход 98%). LC-MS анализ: вычислено для $C_{20}H_{22}F_3NO_3$ 381.16, найдено $[M+H]$ 382.3, $T_r = 1.04$ мин (метод А).

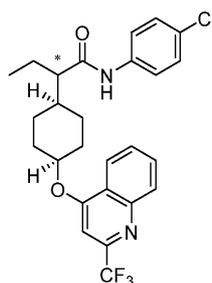
Пример 88. N-(4-Хлорфенил)-2-((цис)-4-((2-(трифторметил)хинолин-4-ил)окси)циклогексил)бутанамид.

Интермедиат 88В (50 мг, 0.131 ммоль) помещали в атмосферу азота и добавляли $SOCl_2$ (96 мкл, 1.311 ммоль). Добавляли 1 каплю безводного DMF и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем смесь упаривали в вакууме и остатки тионилхлорида удаляли вакуумной перегонкой с толуолом. Сырой хлорангидрид кислоты растворяли в DCM (1311 мкл) в атмосфере азота и добавляли TEA (91 мкл, 0.655 ммоль), а затем 4-хлоранилин (25.09 мг, 0.197 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь упаривали в вакууме, добавляли DMF, фильтровали и очищали препаративной HPLC, получали соединение согласно примеру 88 (38.0 мг, 0.077 ммоль, 59%). LC-MS анализ: вычислено для $C_{26}H_{26}ClF_3N_2O_2$ 490.16, найдено $[M+H]$ 491.2, $T_r = 1.18$ мин (метод А).

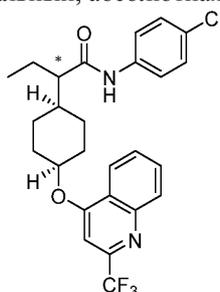
1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 10.09 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.05 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.87 (t, $J=7.5$ Гц, 1H), 7.66 (t, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.61 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 5.13 (br. s., 1H), 2.17 (br. s., 1H), 2.03 (br. s., 2H), 1.60-1.78 (m, 4H), 1.46-1.60 (m, 4H), 1.34-1.46 (m, 1H), 0.81 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

Энантиомер 1 и энантиомер 2.

Энантиомер 1: пример 88(a) N-(4-хлорфенил)-2-((цис)-4-((2-(трифторметил)хинолин-4-ил)окси)циклогексил)бутанамид (гомохиральный, абсолютная стереохимия не определена)



Энантиомер 2: пример 88(b) N-(4-хлорфенил)-2-((цис)-4-((2-(трифторметил)хинолин-4-ил)окси)циклогексил)бутанамид (гомохиральный, абсолютная стереохимия не определена)

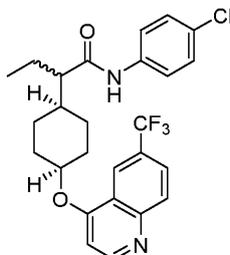


Пример 88(a) энантиомер 1 и пример 88(b) энантиомер 2. Хиральное разделение рацемического образца (метод G) дало энантиомер 1 $T_r = 3.911$ мин. (метод H) и энантиомер 2 $T_r = 4.551$ мин (метод H). Абсолютная стереохимия не была определена.

Пример 88(a), энантиомер 1: MS(ES): $m/z = 491.3$ $[M+H]^+$. $T_r = 2.549$ мин (метод B). 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 10.05 (s, 1H), 8.22 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.06 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.88 (t, $J=7.5$ Гц, 1H), 7.68 (t, $J=7.5$ Гц, 1H), 7.63 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 5.15 (br. s., 1H), 2.19 (br. s., 1H), 2.04 (d, $J=7.1$ Гц, 2H), 1.35-1.78 (m, 9H), 0.83 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

Пример 88(b), энантиомер 2: MS(ES): $m/z = 491.3$ $[M+H]^+$. $T_r = 2.541$ мин (метод B). 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 10.05 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.06 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.87 (t, $J=7.5$ Гц, 1H), 7.67 (t, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.63 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 5.15 (br. s., 1H), 2.18 (br. s., 1H), 1.98-2.10 (m, $J=5.0$ Гц, 2H), 1.36-1.80 (m, 9H), 0.83 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

Пример 89. (\pm)-N-(4-Хлорфенил)-2-((цис)-4-((6-(трифторметил)хинолин-4-ил)окси)циклогексил)бутанамид



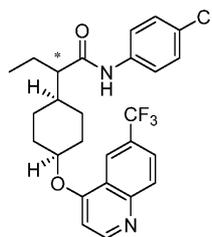
Пример 89. (\pm)-N-(4-Хлорфенил)-2-((цис)-4-((6-(трифторметил)хинолин-4-ил)окси)циклогексил)бутанамид.

Соединение согласно примеру 89 получали, используя интермедиат 83E и методики, аналогичные методикам получения 88F, 88G и соединения согласно примеру 88, за исключением того, что в разделе F использовали 4-гидрокси-6-(трифторметил)хинолин. LC-MS анализ: вычислено для $C_{26}H_{26}ClF_3N_2O_2$ 490.16, найдено $[M+H]$ 491.3, $T_r = 0.90$ мин (метод A).

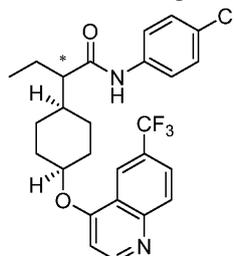
1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 10.06 (s, 1H), 8.83 (d, $J=5.2$ Гц, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.00 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.62 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.30 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.17 (d, $J=5.3$ Гц, 1H), 4.98 (br. s., 1H), 2.22 (br. s., 1H), 2.05 (br. s., 2H), 1.72 (d, $J=13.1$ Гц, 4H), 1.46-1.62 (m, 4H), 1.41 (d, $J=11.5$ Гц, 1H), 0.83 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

Энантиомер 1 и энантиомер 2.

Энантиомер 1: пример 89(a) N-(4-хлорфенил)-2-((цис)-4-((6-(трифторметил)хинолин-4-ил)окси)циклогексил)бутанамид (гомохиральный, абсолютная стереохимия не определена)



Энантиомер 2: пример 89(b) N-(4-хлорфенил)-2-((цис)-4-((6-(трифторметил)хинолин-4-ил)окси)циклогексил)бутанамид (гомохиральный, абсолютная стереохимия не определена)



Пример 89(a) энантиомер 1 и пример 89(b) энантиомер 2. Хиральное разделение рацемического образца (метод I) дало энантиомер 1, $T_r = 6.320$ мин (метод J) и энантиомер 2, $T_r = 7.500$ мин (метод J). Абсолютная стереохимия не определена.

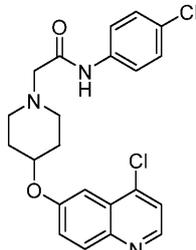
Пример 89(a), энантиомер 1: MS (ES): $m/z = 491.3$ $[M+H]^+$. $T_r = 2.418$ мин (метод B).

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 10.05 (s, 1H), 8.82 (d, $J=5.3$ Гц, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.13 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.99 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.61 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.29 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.16 (d, $J=5.4$ Гц, 1H), 4.97 (br. s., 1H), 2.22 (br. s., 1H), 2.04 (br. s., 2H), 1.34-1.79 (m, 9H), 0.83 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

Пример 89(b), энантиомер 2: MS (ES): $m/z = 491.3$ $[M+H]^+$. $T_r = 2.418$ мин (метод B).

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 10.06 (s, 1H), 8.84 (d, $J=5.2$ Гц, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.99 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.63 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.30 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.17 (d, $J=5.3$ Гц, 1H), 4.98 (br. s., 1H), 2.23 (br. s., 1H), 2.01-2.11 (m, $J=5.4$ Гц, 2H), 1.37-1.79 (m, 9H), 0.84 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

Пример 90. N-(4-Хлорфенил)-2-(4-((4-хлорхинолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)ацетамид



Интермедиат 90А трет-бутил 4-((4-хлорхинолин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат и интермедиат 90В трет-бутил 4-((6-фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат.

Раствор трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (0.242 г, 1.200 ммоль) в 1 мл диоксана обрабатывали гексаметилдисилазидом калия (1.200 мл, 1.200 ммоль) в THF. Полученный мутный раствор перемешивали 5 мин. При комнатной температуре затем добавляли 4-хлор-6-фторхинолин (0.182 г, 1 ммоль) в 1 мл диоксана. Температуру реакционной смеси доводили до 60°C и перемешивали в течение 30 мин, а затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию прекращали, добавляя 0.1 мл ледяной HOAc и хроматографировали на силикагеле (3:1 дихлорметан-EtOAc, затем EtOAc, затем 95:5 EtOAc-EtOH). Упаривание соответствующих фракций (с высоким коэффициентом удерживания R_f) дало интермедиат 90А трет-бутил 4-((4-хлорхинолин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (0.11 г, выход 30%) в виде бесцветного масла. MS(ES): $m/z = 363$ $[M+H]^+$. $t_r = 0.93$ мин (метод А). Упаривание фракций с низким R_f дало интермедиат 90В трет-бутил 4-((6-фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (0.09 г, выход 26%) в виде бледно-жёлтого масла. MS(ES): $m/z = 347$ $[M+H]^+$. $t_r = 0.77$ мин (метод А).

Интермедиат 90С. 4-Хлор-6-(пиперидин-4-илокси)хинолин.

Смесь интермедиата 90А (0.1 г, 0.276 ммоль) в HCl/диоксане (1.033 мл, 4.13 ммоль) перемешивали при RT. После добавления HCl исходное оседало на стекле в виде масла. Оно не растворялось даже после обработки ультразвуком, поэтому добавляли ~0.5 мл дихлорметана и эту смесь перемешивали в течение 3 ч. В течение этого времени, по-видимому, масло растворилось, и образовался белый осадок. Реакционную смесь высушили досуха насосом, получили 0.08 г (97%) интермедиата 90С, HCl в виде почти белого порошка. MS(ES): $m/z = 263$ $[M+H]^+$. $t_r = 0.50$ мин (метод А).

Интермедиат 90D. Этил 2-(4-((4-хлорхинолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)ацетат.

К суспензии 4-хлор-6-(пиперидин-4-илокси)хинолин, HCl (0.06 г, 0.201 ммоль) и карбоната калия

(0.097 г, 0.702 ммоль) в DMF (0.5 мл) прибавляли этилбромацетат (0.045 мл, 0.401 ммоль) и полученную смесь перемешивали 4 ч при комнатной температуре. Эту смесь нейтрализовали ледяной HOAc и остаток очищали флэш-хроматографией (от 1:1 EtOAc-CH₂Cl₂ до EtOAc). Упариванием соответствующих фракций получали интермедиат 90D в виде бесцветного масла. MS(ES): m/z = 349 [M+H]⁺. t_r = 0.56 мин (метод А).

Интермедиат 90E. 2-(4-((4-Хлорхинолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)уксусная кислота, 2 HCl.

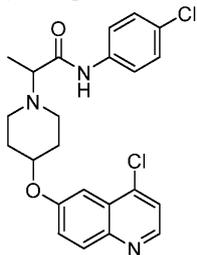
Раствор 0.04 г интермедиата 90D в THF (2 мл) обрабатывали гидроксидом лития (0.04 г, 1.670 ммоль) в воде (1 мл). Добавляли метанол, ~1 мл, получили одну фазу, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли током азота и для растворения полученной суспензии к ней добавляли ~3 мл воды. Медленно добавляли водн. HCl, доводя в конечном счёте pH раствора до ~4, но продукт не осаждался. Снова доводили pH до ~7.5, добавляя водн. бикарбонат натрия. Добавляли рассол, по осадок по-прежнему не выпадал. Этот раствор экстрагировали шесть раз смесью 3:1 хлороформ-IPA, объединённые органические вытяжки упаривали, получали масло. К этому маслу прибавляли 5 экв. HCl/диоксана и каплю воды для растворения. Затем этот раствор лиофилизировали, получали интермедиат 90E (0.04 г, 92%) в виде твёрдого вещества зеленовато-коричневого цвета. MS(ES): m/z = 321 [M+H]⁺. t_r = 0.48 мин (метод А).

Пример 90. N-(4-Хлорфенил)-2-(4-((4-хлорхинолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)ацетамид.

К раствору интермедиата 90E (0.04 г, 0.102 ммоль), 4-хлоранилина (0.014 г, 0.112 ммоль) и триэтиламина (0.057 мл, 0.406 ммоль) в DMF (1 мл) прибавляли BOP (0.067 г, 0.152 ммоль). Этот раствор перемешивали 2 ч при RT, затем очищали преп. HPLC. Упариванием соответствующей фракции получали продукт с чистотой ~90%. Этот продукт дополнительно очищали флэш-хроматографией. Упариванием соответствующих фракций с последующей лиофилизацией получали соединение согласно примеру 90 (0.016 г, выход 36%) в виде белого порошка. MS(ES): m/z = 430 [M+H]⁺. t_r = 0.73 мин (метод А).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.88 (s, 1H), 8.69 (d, 1H, J = 4.7 Гц), 8.04 (d, 1H, J = 9.2 Гц), 7.69-7.74 (m, 3H), 7.57 (dd, 1H, J = 9.2, 2.8 Гц), 7.50 (d, 1H, J = 2.7 Гц), 7.36-7.39 (m, 2H), 4.69-4.76 (m, 1H), 3.19 (s, 2H), 2.78-2.86 (m, 2H), 2.06-2.13 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H). Примечание: один сигнал при ~2.55 ppm (м.д.) в значительной степени скрыт сигналом растворителя.

Пример 91. (±)-N-(4-Хлорфенил)-2-(4-((4-хлорхинолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропанамид



Интермедиат 91А. (±)-Этил 2-(4-((4-хлорхинолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропионат.

(±)-Этил 2-(4-((4-хлорхинолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропионат получали в виде бледно-жёлтого масла с выходом 97% из 90С и этил 2-бромпропионата по методике превращения 90С в 90D за исключением того, что эту реакцию осуществляли при 60°C и хроматографию не проводили. MS(ES): m/z = 363 [M+H]⁺. t_r = 0.58 мин (метод А).

Интермедиат 91В. (±)-2-(4-((4-Хлорхинолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропановая (пропионовая) кислота.

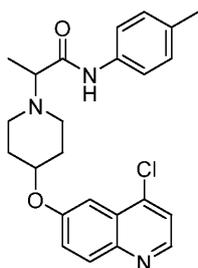
(±)-2-(4-((4-Хлорхинолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропановую кислоту получали в виде пены почти белого цвета с выходом 93% из 91А по методике превращения 90D в 90Е за исключением того, что выделенный продукт не превращали в HCl соль. MS(ES): m/z = 335 [M+H]⁺. t_r = 0.49 мин (метод А).

Пример 91. (±)-N-(4-Хлорфенил)-2-(4-((4-хлорхинолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропанамид.

(±)-N-(4-Хлорфенил)-2-(4-((4-хлорхинолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропанамид получали в виде трифторацетата (соли трифторуксусной кислоты) с выходом 57% после очистки методом HPLC из 91В по методике превращения 90Е в соединение согласно примеру 90. MS(ES): m/z = 444 [M+H]⁺. t_R = 0.73 мин (метод А).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.83 (s, 1H), 8.69 (d, 1H, J = 4.4 Гц), 8.07 (d, 1H, J = 9.1 Гц), 7.73 (d, 1H, J = 4.2 Гц), 7.59-7.65 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, 2H, J = 8.1 Гц), 4.63-4.67 (m, 1H), 3.10-3.70 (m, 5H), 2.01-2.39 (m, 4H), 1.66 (d, 3H, J = 6.7 Гц).

Пример 92. (±)-2-(4-((4-Хлорхинолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N-(п-толил)пропанамид.



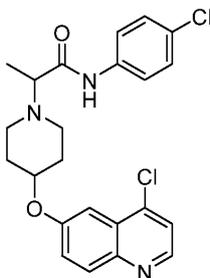
Пример 92. (±)-2-(4-((4-Хлорхинолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N-(п-толил)пропанами́д.

(±)-2-(4-((4-Хлорхинолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N-(п-толил)пропанами́д получали в виде HCl соли с выходом 77% после очистки с помощью препаративной HPLC и реакции солевого обмена из 91В и п-толуидина по методике превращения 90Е в соединение согласно примеру 90. MS(ES): $m/z = 424$ $[M+H]^+$. $t_R = 0.71$ мин (метод А).

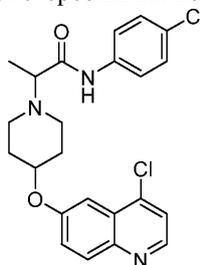
1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, не интегрирован), 10.91 (s, не интегрирован), 10.72 (br. s, не интегрирован), 10.57 (br. s, не интегрирован), 8.78 (s, 1H), 8.13 (t, 1H, $J = 9.8$ Гц), 7.83 (s, 1H), 7.52-7.70 (m, 4H), 7.19 (d, 2H, $J = 7.2$ Гц), 4.27-4.35 (m, 1H), 3.25-3.77 (m, 5H), 1.96-2.41 (m, 7H), 1.62 (d, 3H, $J = 5.1$ Гц).

Энантиомер 1 и энантиомер 2 рацемического соединения согласно примеру 91.

Энантиомер 1: пример 93 N-(4-хлорфенил)-2-(4-((4-хлорхинолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропанами́д (гомохиральный, абсолютная стереохимия не определена)



Энантиомер 2: пример 94 N-(4-хлорфенил)-2-(4-((4-хлорхинолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропанами́д (гомохиральный, абсолютная стереохимия не определена)



Примеры 93 и 94. N-(4-Хлорфенил)-2-(4-((4-хлорхинолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропанами́д (оба энантиомера, абсолютная стереохимия не определена).

Рацемический продукт согласно примеру 91 (0.038 г) очищали хиральной SFC (СФХ) (27% MeOH в CO₂, 0.1% (об.) каждого из диэтиламина и формиата аммония) колонка CHIRALPAK® AD, 85 мл/мин). Упаривание соответствующей (элюируемый ранее) фракции дало:

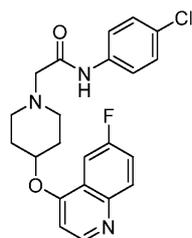
пример 93 (энантиомер 1, элюируемый первым, абсолютная стереохимия не была определена) (0.007 г, 23%). MS (ESI): $m/z = 444$ $[M+H]^+$. $t_R = 1.28$ мин (SCP TFA).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.65 (d, 1H, $J = 4.5$ Гц), 8.02 (d, 1H, $J = 9.2$ Гц), 7.69 (d, 1H, $J = 4.5$ Гц), 7.64 (d, 2H, $J = 8.6$ Гц), 7.54 (br. d, 1H, $J = 9.3$ Гц), 7.47 (br. s, 1H), 7.37 (d, 2H, $J = 8.5$ Гц), 4.68-4.75 (m, 1H), 3.56-3.0 (m, 5H), 2.06-2.15 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.24-1.32 (m, 3H).

Пример 94 (энантиомер 2, элюируемый вторым, абсолютная стереохимия не была определена) (0.027 г). MS(ESI): $m/z = 444$ $[M+H]^+$. $t_R = 1.27$ мин (метод К).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): спектр ЯМР практически такой же, как у рацемата (присутствует некоторое количество формиата диэтиламмония).

Пример 95. N-(4-Хлорфенил)-2-(4-((6-фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)ацетами́д.



Интермедиат 95А. 6-Фтор-4-(пиперидин-4-илокси)хинолин, 2 HCl. 6-Фтор-4-(пиперидин-4-илокси)хинолин, 2 HCl получали из 90В с количественным выходом в виде твёрдого вещества желтовато-коричневого цвета в условиях реакции превращения 90А в 90С. MS(ES): $m/z = 247 [M+H]^+$. $t_R = 0.42$ мин (метод А).

Интермедиат 95В. Этил 2-(4-((6-фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)ацетат.

Этил 2-(4-((6-фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)ацетат получали с выходом 63% в виде масла бледно-жёлтого цвета из соединения 95А в условиях реакции превращения 90С в 90D. MS(ES): $m/z = 333 [M+H]^+$. $t_R = 0.48$ мин (метод А).

Интермедиат 95С. 2-(4-((6-Фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)уксусная кислота.

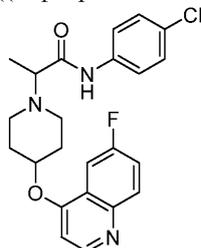
2-(4-((6-Фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)уксусную кислоту получали с выходом 75% в виде жёлтого стеклообразного вещества из 95В в условиях реакции превращения 90D в 90Е за исключением того, что выделенный продукт не превращали в HCl соль. MS(ES): $m/z = 305 [M+H]^+$. $t_R = 0.42$ мин (метод А).

Пример 95. N-(4-Хлорфенил)-2-(4-((6-фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)ацетамид.

N-(4-Хлорфенил)-2-(4-((6-фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)ацетамид получали с выходом 38% из 95С в условиях реакции превращения 90Е в соединение согласно примеру 90. MS(ES): $m/z = 414 [M+H]^+$. $t_R = 0.66$ мин (метод А).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.68 (d, 1H, J = 5.1 Гц), 8.04 (dd, 1H, J = 9.0, 5.2 Гц), 7.81 (d, 1H, J = 9.3 Гц), 7.63-7.68 (m, 3H), 7.36 (d, 2H, J = 8.4 Гц), 7.13 (d, 1H, J = 5.0 Гц), 4.81-4.87 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.80-2.88 (m, 2H), 2.58-2.67 (m, 2H), 2.07-2.14 (m, 2H), 1.89-1.98 (m, 2H).

Пример 96. (±)-N-(4-Хлорфенил)-2-(4-((6-фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропанамид



Интермедиат 96А. (±)-Этил 2-(4-((6-фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропаноат.

(±)-Этил 2-(4-((6-фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропаноат получали в виде бесцветного масла с выходом 83% из 95А и этил 2-бромпропионата по методике реакции превращения 90С в 90D. MS(ES): $m/z = 347 [M+H]^+$. $t_R = 0.51$ мин. (метод А).

Интермедиат 96В. (±)-2-(4-((6-Фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропановая кислота.

(±)-2-(4-((6-Фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропановую кислоту получали в виде стеклообразного вещества с выходом 68% из 96А по методике реакции превращения 90D в 90Е за исключением того, что выделенный продукт не превращали в HCl соль. MS(ES): $m/z = 319 [M+H]^+$. $t_R = 0.42$ мин. (метод А).

Пример 96. (±)-N-(4-Хлорфенил)-2-(4-((6-фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропанамид.

(±)-N-(4-Хлорфенил)-2-(4-((6-фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропанамид получали с выходом 58% после очистки методом препаративной HPLC из 96В по методике превращения 90Е в соединение согласно примеру 90. MS(ES): $m/z = 428 [M+H]^+$. $t_R = 0.72$ мин (метод А).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9.97 (s, 1H), 8.69 (d, 1H, J = 5.4 Гц), 8.02 (dd, 1H, J = 9.8, 5.4 Гц), 7.77 (dd, 1H, J = 9.7, 2.8 Гц), 7.71 (d, 2H, J = 8.1 Гц), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.37 (d, 2H, J = 8.8 Гц), 7.15 (d, 1H, J = 5.2 Гц), 4.78-4.85 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 2H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.06-2.14 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 2H), 1.22 (d, 3H, J = 6.8 Гц). Примечание: один сигнал в значительной степени скрыт сигналом растворителя.

Примеры с 97 до 101.

Интермедиат 97А: (±)-этил 2-(4-((6-фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)бутаноат.

(±)-Этил 2-(4-((6-фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)бутаноат получали в виде бесцветного масла с выходом 71% из 95А и этил 2-бромбутирата по методике превращения 90С в 90D за исключением того, что данную реакцию проводили при 50°C. MS(ES): $m/z = 361 [M+H]^+$. $t_R = 0.54$ мин. (метод А).

Интермедиат 97В: (±)-2-(4-((6-фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)бутановая кислота.

(±)-2-(4-((6-Фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)бутановую кислоту получали в виде пены бледно-жёлтого (соломенного) цвета с выходом 74% из 97А по методике превращения 90D в 90E за исключением того, что выделенный продукт не превращали в HCl соль. MS(ES): $m/z = 333 [M+H]^+$. $t_R = 0.44$ мин. (метод А).

Примеры 97-101.

Конденсацией карбоновых кислот x (интермедиатов 96В и 97В, полученных в предыдущих примерах) с соответствующими анилинами в присутствии Вор-реагента (схема 1, см. ниже) в условиях, описанных для превращения 90E в соединение согласно примеру 90, получали соединения по изобретению 1, показанные ниже в табл. 2 (все приведённые соединения являются рацематами).

Схема 1

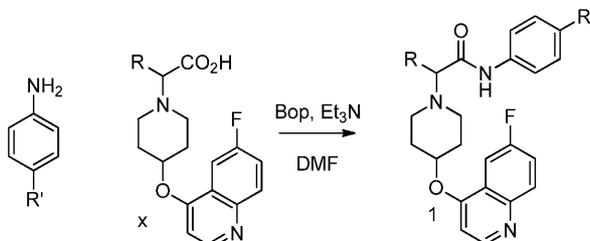
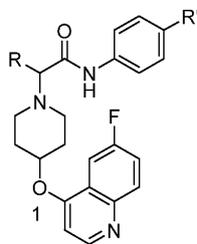
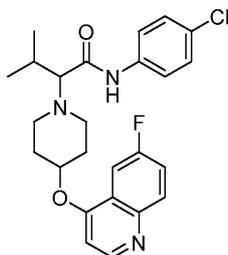


Таблица 2



Пр. No.	R	R'	(M+H) ⁺	t_R (мин.) ^{Метод}
97	Et	Me	422	1.13 ^K
98	Et	Cl	442	1.15 ^K
99	Me	F	412	0.94 ^K
100	Me	EtO	438	1.03 ^K
101	Me	Me	408	1.02 ^K

Пример 102. (±)-N-(4-Хлорфенил)-2-(4-((6-фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-3-метилбутанамид



102А. (±)-Этил 2-(4-((6-фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-3-метилбутаноат.

(±)-Этил 2-(4-((6-фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-3-метилбутаноат получали в виде бледно-жёлтого масла с выходом 59% из 95А и этил 2-бром-3-метилбутирата по методике превращения 90С в 90D за исключением того, что реакцию проводили при 90°C. MS(ES): $m/z = 375 [M+H]^+$. $t_R = 0.60$ мин. (метод А).

102В. (±)-2-(4-((6-Фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-3-метилбутановая кислота.

(±)-2-(4-((6-Фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-3-метилбутановую кислоту получали в виде твёрдого вещества почти белого цвета с выходом 77% из 102А по методике превращения 90D в 90Е за исключением того, что реакцию проводили в течение нескольких дней при 75°C и выделенный продукт не превращали в HCl соль. MS(ES): $m/z = 347 [M+H]^+$. $t_R = 0.47$ мин (метод А).

Пример 102. (±)-N-(4-Хлорфенил)-2-(4-((6-фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-3-метилбутанамид.

Раствор 2-(4-((6-фторхинолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-3-метилбутановой кислоты (0.02 г, 0.058 ммоль) и N-метилморфолина (0.013 мл, 0.115 ммоль) в THF (0.2 мл) охлаждали до 0°C и добавляли изобутил хлорформиат (9.10 мкл, 0.069 ммоль). Эту смесь перемешивали 15 мин., затем добавляли 4-хлоранилин (8.84 мг, 0.069 ммоль), нагревали до RT и перемешивали 1 ч. Реакцию прекращали, добавляя 1 каплю воды, прибавляли DMF и очищали с помощью преп. HPLC. Упариванием соответствующей фракции получали соединение согласно примеру 102, 2 TFA (0.005 г, выход 13%) в виде белого порошка. MS(ES): $m/z = 456 [M+H]^+$. $t_R = 0.82$ мин (метод A).

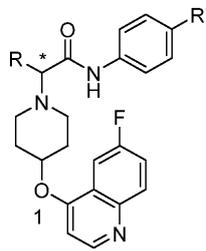
1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10.94 (br. s, 1H), 9.96 (br. s, 1H), 8.02-8.19 (m, 3H), 7.82-7.91 (m, 1H), 7.67 (d, 2H, $J = 8.7$ Гц), 7.44 (d, 2H, $J = 8.2$ Гц), 2.01-2.37 (m, 5H), 1.10 (d, 6H, $J = 5.3$ Гц). Примечание: некоторые сигналы скрыты широким сигналом воды.

Примеры со 103 до 112.

Хиральная SFC (схема 2, см. ниже) рацемических продуктов (полученных в предыдущих примерах) на указанных колонках в условиях (MeOH-CO₂), описанных для разделения соединения согласно примеру 91 на энантиомеры, соединения согласно примеру 93 и примеру 94, дала гомохиральные соединения по изобретению 1, показанные ниже в табл. 3 (все приведённые соединения являются гомохиральными, абсолютная стереохимия не определена).

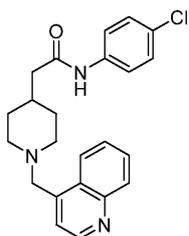


Таблица 3



П р. No.			Колонка, элюент	Поряд ок элюи рования	(M+H) ⁺	t _R (мин.) ^{Метод}
03	e	l	Chiraltech AD, 30% MeOH	Перв ый	4 28	1.08 ^K
04	e	l	Chiraltech AD, 30% MeOH	Второ й	4 28	1.07 ^K
05	e		Chiraltech AD, 40% MeOH + 0.1% EtNH ₂	Перв ый	4 12	1.00 ^K
06	e		Chiraltech AD, 40% MeOH + 0.1% EtNH ₂	Второ й	4 12	0.97 ^K
07	e	tO	Chiraltech AD, 40% MeOH + 0.1% EtNH ₂	Перв ый	4 38	1.01 ^K
08	e	tO	Chiraltech AD, 40% MeOH + 0.1% EtNH ₂	Второ й	4 38	1.01 ^K
09	e	e	Chiraltech AD, 40% MeOH + 0.1% EtNH ₂	Перв ый	4 08	1.07 ^K
10	e	e	Chiraltech AD, 40% MeOH + 0.1% EtNH ₂	Второ й	4 08	1.04 ^K
11	t	l	Chiraltech AD, 40% MeOH + 0.1% EtNH ₂	Перв ый	4 42	1.16 ^K
12	t	l	Chiraltech AD, 40% MeOH + 0.1% EtNH ₂	Второ й	4 42	1.20 ^K

Пример 113. N-(4-Хлорфенил)-2-(1-(хинолин-4-илметил)пиперидин-4-ил)ацетамид



Интермедиат 113А. Метил 2-(1-(хинолин-4-илметил)пиперидин-4-ил)ацетат.

К раствору метил 2-(пиперидин-4-ил)ацетата, HCl (0.465 г, 2.400 ммоль) и триэтиламина (0.892 мл, 6.40 ммоль) в 1 мл DMF добавляли 4-(хлорметил)хинолин, HCl (0.428 г, 2 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем добавляли EtOAc. Затем органические вытяжки промывали водой, сушили, фильтровали и упаривали, получали метил 2-(1-(хинолин-4-илметил)пиперидин-4-ил)ацетат (0.54 г, выход 86%) в виде масла янтарного цвета. MS(ES): m/z = 299 [M+H]⁺. t_R = 0.48 мин (метод А).

Интермедиат 113В. 2-(1-(Хинолин-4-илметил)пиперидин-4-ил)уксусная кислота.

К раствору интермедиата 113А (0.1 г, 0.335 ммоль) в THF (1 мл) прибавляли водн. гидроксид лития (0.268 мл, 0.670 ммоль), а затем 0.2 мл воды. Добавляли метанол, ~0.5 мл, получали одну фазу и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при RT. Основную часть органического растворителя удаляли, продувая током азота, а к остатку прибавляли 0.08 мл ледяной HOAc. pH доводили до ~7, добавляя нас. водн. раствор бикарбоната натрия, и полученный раствор экстрагировали трижды смесью 3:1 хлороформ-изопропанол. Объединённые органические вытяжки сушили, фильтровали и концентрировали, получали 2-(1-(хинолин-4-илметил)пиперидин-4-ил)уксусную кислоту (0.095 г, выход 95%) в виде твёр-

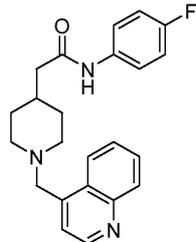
дого вещества желтовато-коричневого цвета. MS(ES): $m/z = 285 [M+H]^+$. $t_R = 0.43$ мин (метод А).

Пример 113. N-(4-Хлорфенил)-2-(1-(хинолин-4-илметил)пиперидин-4-ил)ацетамид.

N-(4-Хлорфенил)-2-(1-(хинолин-4-илметил)пиперидин-4-ил)ацетамид получали с выходом 51% из 113В в условиях реакции превращения 90Е в соединение согласно примеру 90. MS(ES): $m/z = 394 [M+H]^+$. $t_R = 1.07$ мин (метод К).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10.08 (s, 1H), 8.82 (d, 1H, $J = 3.9$ Гц), 8.27 (d, 1H, $J = 8.3$ Гц), 8.02 (d, 1H, $J = 8.3$ Гц), 7.75 (t, 1H, $J = 7.5$ Гц), 7.55-7.64 (m, 3H), 7.49 (d, 1H, $J = 3.4$ Гц), 7.33 (d, 2H, $J = 8.4$ Гц), 3.76 (s, 2H), 2.81-2.88 (m, 2H), 2.22 (d, 2H, $J = 6.7$ Гц), 2.03-2.13 (m, 2H), 1.73-1.82 (m, 1H), 1.59-1.65 (m, 2H), 1.19-1.28 (m, 2H).

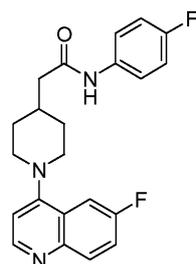
Пример 114. N-(4-Фторфенил)-2-(1-(хинолин-4-илметил)пиперидин-4-ил)ацетамид



N-(4-Фторфенил)-2-(1-(хинолин-4-илметил)пиперидин-4-ил)ацетамид получали с выходом 76% из 113В и 4-фторанилина в условиях превращения 90Е в соединение согласно примеру 90. MS(ES): $m/z = 378 [M+H]^+$. $t_R = 0.88$ мин (метод К).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10.03 (s, 1H), 8.79 (d, 1H, $J = 4.0$ Гц), 8.25 (d, 1H, $J = 8.3$ Гц), 8.01 (d, 1H, $J = 8.4$ Гц), 7.75 (t, 1H, $J = 7.5$ Гц), 7.61 (t, 1H, $J = 7.5$ Гц), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.09 (t, 2H, $J = 8.7$ Гц), 3.90 (s, 2H), 2.80-2.86 (m, 2H), 2.20 (d, 2H, $J = 6.9$ Гц), 2.03-2.11 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 1H), 1.58-1.64 (m, 2H), 1.18-1.27 (m, 2H).

Пример 115. N-(4-Фторфенил)-2-(1-(6-фторхинолин-4-ил)пиперидин-4-ил)ацетамид



Интермедиат 115А. Метил 2-(1-(6-фторхинолин-4-ил)пиперидин-4-ил)ацетат. К смеси 4-хлор-6-фторхинолина (200.0 мг, 1.1 ммоль) в безводном NMP (4 мл) в герметизируемом флаконе добавляли метил 2-(пиперидин-4-ил)ацетат (260.0 мг, 1.7 ммоль), а затем DIPEA (0.8 мл, 4.6 ммоль). Флакон плотно закрывали и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем в течение 66 ч при температуре 120°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем распределяли между водой и Et₂O. Слои разделяли и водный слой ещё два раза экстрагировали Et₂O. Эти органические вытяжки объединяли с первым органическим слоем и промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали в вакууме, получали сырой продукт. Очистка методом жидкостной хроматографии высокого давления (Isco) дала метил 2-(1-(6-фторхинолин-4-ил)пиперидин-4-ил)ацетат в виде масла золотистого цвета (304.3 мг; выход 91%). MS(ES): $m/z = 303 [M+H]^+$. $t_R = 0.64$ мин (метод А).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.67 (d, $J=5.0$ Гц, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 1H), 7.67 - 7.53 (m, 2H), 7.02 (d, $J=5.0$ Гц, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 2H), 2.39 (d, $J=7.0$ Гц, 2H), 1.94 - 1.89 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.62 - 1.49 (m, 2H).

Интермедиат 115В. 2-(1-(6-Фторхинолин-4-ил)пиперидин-4-ил)уксусная кислота.

К гомогенной смеси интермедиата 115А (304.3 мг, 1.0 ммоль) в EtOH (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота по каплям прибавляли 2М NaOH (водн.) (1 мл, 2.0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч, а затем добавляли (гасили) 4М HCl в диоксане (0.5 мл, 2.0 ммоль). Перемешивали 5 мин, упаривали в вакууме, получали твёрдое вещество бледно-золотистого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS(ES): $m/z = 289 [M+H]^+$. $t_R = 0.55$ мин (метод А).

Пример 115. N-(4-Фторфенил)-2-(1-(6-фторхинолин-4-ил)пиперидин-4-ил)ацетамид.

К смеси интермедиата 115В (20.0 мг, 0.07 ммоль) и 4-фторхинолина (9.3 мг, 0.08 ммоль) в безводном DMF (1 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли DIPEA (0.04 мл, 0.23 ммоль), а затем RuBOP (36.1 мг, 0.07 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, а затем упаривали в вакууме для удаления летучих, добавляли DMSO, фильтровали с помощью шприцевого фильтра, затем очищали препаративной HPLC/MS, получали титульное соединение

(14.4 мг; выход 54%). MS(ES): $m/z = 382 [M+H]^+$. $t_R = 1.25$ мин (метод К).

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.66 (d, $J=4.9$ Гц, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 4H), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 7.03 (d, $J=4.9$ Гц, 1H), 3.59 - 3.15 (m, 2H), 2.86 - 2.78 (m, 2H), 2.36 (d, $J=7.1$ Гц, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.89 - 1.84 (m, 2H), 1.62 - 1.53 (m, 2H).

Примеры 116-119.

Реакция интермедиата 115В с соответствующим амином в условиях, описанных в примере 115 (схема 3, см. ниже), даёт соединения по изобретению, показанные ниже в табл. 4.

Схема 3

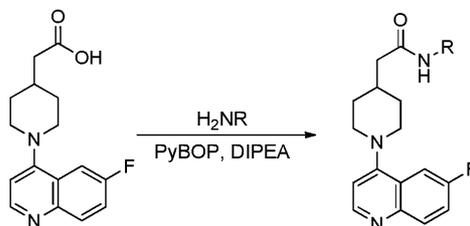
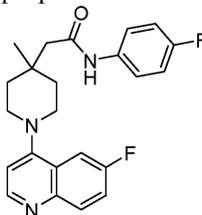


Таблица 4

Пр. No.	R	(M+H) ⁺	t_R (мин.) ^{Метод}
116		398	1.43 ^K
117		442	1.48 ^K
118		396	1.35 ^K
119		412	1.42 ^K

Пример 120. N-(4-фторфенил)-2-(1-(6-фторхинолин-4-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)ацетамид



Интермедиат 120А. Метил 2-(4-метилпиперидин-4-ил)ацетат, HCl.

В колбу с MeOH (7.5 мл) при 0°C в атмосфере азота медленно добавляли хлористый ацетил (1.1 мл, 15.2 ммоль). По окончании прибавления смесь перемешивали при 0°C 5 мин, а затем медленно, по каплям прибавляли гомогенную смесь 2-(4-метилпиперидин-4-ил)уксусной кислоты, HCl (675.0 мг, 3.5 ммоль) в MeOH (1.5 мл). Полученную гомогенную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем при 60 °C в течение 8 ч, упаривали в вакууме, получали HCl соль интермедиата 120А в виде твёрдого вещества белого цвета (718.0 мг; выход 99%), которое использовали без дополнительной очистки.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9.41 - 9.12 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.25 - 3.15 (m, 2H), 2.93 - 2.82 (m, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 4H), 1.02 (s, 3H).

Интермедиат 120В. Метил 2-(1-(6-фторхинолин-4-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)ацетат.

К гомогенной смеси 4-хлор-6-фторхинолина (350.0 мг, 1.9 ммоль) в безводном NMP (5 мл) в герметизируемом флаконе добавляли HCl соль метил 2-(4-метилпиперидин-4-ил)ацетата (120А, 480.0 мг, 2.3 ммоль), а затем DIPEA (1.6 мл, 9.2 ммоль). Флакон герметизировали и смесь перемешивали при 120°C. Через 26 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем распределяли между водой и EtOAc. Слои разделяли и водный слой ещё один раз экстрагировали EtOAc. Органические вытяжки объединяли, промывали рассолом, затем упаривали в вакууме, получали сырой продукт. Очисткой методом Isco хроматографии получали интермедиат 120В в виде масла (565.8 мг; выход 93%). MS(ES): $m/z = 317 [M+H]^+$. $t_R = 0.66$ мин (метод А).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.38 (d, $J=5.4$ Гц, 1H), 7.96 (dd, $J=11.7, 2.8$ Гц, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 6.54 (d, $J=5.5$ Гц, 1H), 3.82 - 3.63 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.54 - 3.34 (m, 2H), 2.45 -

2.38 (m, 2H), 1.87 - 1.72 (m, 4H), 1.05 (s, 3H).

Интермедиа́т 120С. 2-(1-(6-Фторхиолин-4-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)уксусная кислота.

К гомогенной смеси метил 2-(1-(6-фторхиолин-4-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)ацетата (321.0 мг, 1.0 ммоль) в MeOH (5 мл) в атмосфере азота по каплям добавляли 2М NaOH водный раствор (1 мл, 2.0 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч и добавляли 1N HCl (водн.) до pH 6 по показаниям pH индикаторных тест-полосок. Затем смесь распределяли между водой и EtOAc, слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Водный слой после экстракции лиофилизировали, получали сырой продукт согласно примеру 120С в виде твёрдого вещества почти белого цвета (302.1 мг, выход 98%), который использовали без дополнительной очистки. MS(ES): $m/z = 303 [M+H]^+$. $t_R = 0.59$ мин (метод А).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12.12 (br.s, 1H), 8.41 (d, $J=6.1$ Гц, 1H), 8.12 (dd, $J=11.5, 2.7$ Гц, 1H), 8.00 (dd, $J=9.3, 5.7$ Гц, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 1H), 6.64 (d, $J=6.2$ Гц, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.69 - 3.49 (m, 2H), 2.38 - 2.29 (m, 2H), 1.92 - 1.70 (m, 4H), 1.06 (s, 3H).

Пример 120. N-(4-Фторфенил)-2-(1-(6-фторхиолин-4-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)ацетамид.

К смеси 2-(1-(6-фторхиолин-4-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)уксусной кислоты (25.6 мг, 0.09 ммоль) и 4-фторанилина (11.3 мг, 0.1 ммоль) в безводном DMF (1 мл), в атмосфере азота добавляла DIPEA (0.05 мл, 0.3 ммоль), а затем PyBOP (44.1 мг, 0.09 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 156 ч, а затем добавляли DMF, фильтровали с помощью шприцевого фильтра, а затем очищали препаративной HPLC/MS, получали титульное соединение (17.2 мг; выход 51%). MS(ES): $m/z = 396 [M+H]^+$. $t_R = 1.32$ мин (метод К).

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.33 (d, $J=5.5$ Гц, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 3H), 7.13 - 7.08 (m, 2H), 6.54 (d, $J=5.5$ Гц, 1H), 3.85 - 3.61 (m, 2H), 3.59 - 3.36 (m, 2H), 2.41 - 2.31 (m, 2H), 1.86 - 1.75 (m, 4H), 1.07 (s, 3H).

Примеры 121-125.

Реакция 2-(1-(6-фторхиолин-4-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)уксусной кислоты с соответствующим амином в условиях, описанных для соединения согласно примеру 120 (схема 4, см. ниже), даёт соединения по изобретению, приведённые ниже в табл. 5.

Схема 4

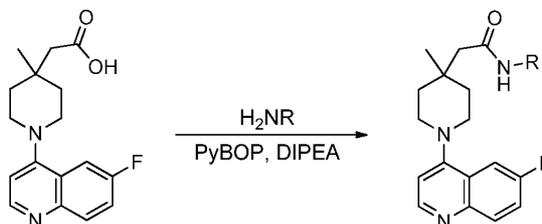
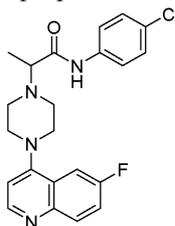


Таблица 5

Пр. No.	R	(M+H) ⁺	t _R (мин.) ^{Метод}
121		392	1.39 ^K
122		380	0.91 ^K
123		412	1.78 ^K
124		410	1.04 ^K
125		422	1.40 ^K

Пример 126. (±)-N-(4-Хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропанамид



Интермедиат 126А. трет-Бутил 4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К смеси 4-хлор-6-фторхинолина (200.0 мг, 1.1 ммоль) в безводном NMP (4 мл) в герметизируемом флаконе добавляли 1-Вос-пиперазин (308.0 мг, 1.7 ммоль), а затем DIPEA (0.8 мл, 4.6 ммоль). Флакон герметично закрывали и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем при 120°C в течение 66 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем распределяли между водой и Et₂O. Слои разделяли и водный слой экстрагировали Et₂O ещё два раза. Эти органические вытяжки объединяли с первым органическим слоем и промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали в вакууме, получали сырой продукт. Очистка с помощью Isco хроматографии дала трет-бутил 4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат в виде масла (362.8 мг; выход 98%). MS(ES): m/z = 332 [M+H]⁺. t_R = 0.70 мин (метод А).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.70 (d, J=4.9 Гц, 1H), 8.09 - 8.00 (m, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.07 (d, J=4.9 Гц, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 4H), 3.15 - 3.06 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

Интермедиат 126В. 6-Фтор-4-(пиперазин-1-ил)хинолин.

В колбу, содержащую трет-бутил 4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (362.8 мг, 1.1 ммоль), в атмосфере азота добавляли 4М HCl в диоксане (10 мл, 40.0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5.5 часов в течение этого времени выпадал осадок. Гетерогенную смесь упаривали примерно до 1/2 её первоначального объёма. Фильтрованием в вакууме получали HCl соль титульного соединения в виде твёрдого вещества почти белого цвета (259.0 мг; выход 88%), которое использовали без дополнительной очистки. MS(ES): m/z = 232 [M+H]⁺. t_R = 0.34 мин (метод А).

Интермедиат 126С. Этил 2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропаноат.

К гетерогенной смеси HCl соли 6-фтор-4-(пиперазин-1-ил)хинолина (126В, 80.0 мг, 0.3 ммоль) в безводном NMP (2 мл) в герметизируемом реакционном флаконе добавляли K₂CO₃ (60.0 мг, 0.4 ммоль), а затем этил 2-бромпропаноат (65.0 мг, 0.4 ммоль). Затем флакон герметизировали и смесь перемешивали при 60°C. Через 67.5 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между водой и DCM. Слои разделяли и водный слой ещё один раз экстрагировали с помощью DCM. Органические вытяжки объединяли и упаривали в вакууме, получали продукт в виде масла (92.7 мг, 94%), который использовали без дополнительной очистки. MS(ES): m/z = 332 [M+H]⁺. t_R = 0.51 мин (метод А).

Интермедиат 126D. 2-(4-(6-Фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропановая кислота.

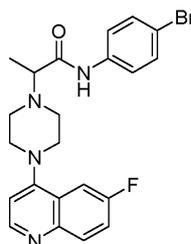
К гомогенной смеси этил 2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропаноата (92.7 мг, 0.3 ммоль) в EtOH (3 мл) в атмосфере азота по каплям прибавляли 2М NaOH (водн.) (0.3 мл, 0.6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч, а затем добавляли 4М HCl в диоксане (0.15 мл, 0.6 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин смесь упаривали в вакууме, получали продукт в виде твёрдого вещества светло-коричневого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки из расчёта выход 100%. MS(ES): m/z = 304 [M+H]⁺. t_R = 0.39 мин (метод А).

Пример 126. (±)-N-(4-Хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропанамид.

К смеси 2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропановой кислоты (30 мг, 0.1 ммоль) и 4-хлоранилина (15.1 мг, 0.1 ммоль) в безводном DMF (1.5 мл) в атмосфере азота добавляли DIPEA (0.06 мл, 0.3 ммоль), а затем RuBOP (51.5 мг, 0.1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17.5 ч, а затем добавляли DMF, фильтровали через шприцевой фильтр, затем очищали препаративной HPLC/MS, получали титульное соединение в виде рацемата (11.0 мг; выход 27%). MS(ES): m/z = 413 [M+H]⁺. t_R = 1.01 мин (метод К).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.05 (s, 1H), 8.71 - 8.62 (m, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 1H), 7.66 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.35 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.04 (d, J=4.9 Гц, 1H), 3.36 (q, J=6.8 Гц, 1H), 3.27 - 3.13 (m, 4H), 2.90 - 2.73 (m, 4H), 1.25 (d, J=6.8 Гц, 3H).

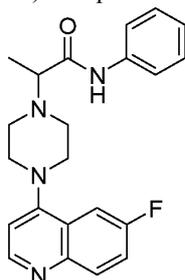
Пример 127. (±)-N-(4-Бромфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропанамид



Соединение согласно примеру 127 (17.1 мг; выход 37%) получали по методике, аналогичной методике синтеза соединения согласно примеру 126, за исключением того, что вместо 4-хлоранилина брали 4-броманилин (20.4 мг, 0.12 ммоль). MS(ES): $m/z = 457 [M+H]^+$. $T_r = 1.04$ мин (метод К).

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.58 (br. s., 1H), 8.65 (d, $J=6.0$ Гц, 1H), 8.09 - 7.98 (m, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.61 - 7.48 (m, 4H), 7.20 (d, $J=6.1$ Гц, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.39 - 3.27 (m, 2H), 3.27 - 3.16 (m, 2H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 2H), 1.46 (d, $J=6.6$ Гц, 3H).

Пример 128. (\pm)-2-(4-(6-Фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-N-фенилпропанамид

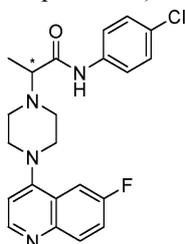


Соединение согласно 128 (10.9 мг; выход 29%) получали по методике, аналогичной методике синтеза соединения согласно примеру 126, за исключением того, что вместо 4-хлоранилина брали анилин (11.1 мг, 0.12 ммоль). MS(ES): $m/z = 379 [M+H]^+$. $T_r = 0.81$ мин (метод К).

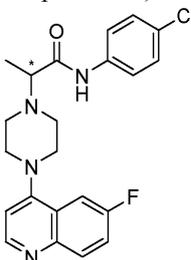
1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ трет 9.92 (s, 1H), 8.65 (d, $J=4.9$ Гц, 1H), 8.08 - 7.96 (m, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 4H), 7.30 (t, $J=7.7$ Гц, 2H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 3.36 (q, $J=6.7$ Гц, 1H), 3.28 - 3.11 (m, 4H), 2.93 - 2.74 (m, 4H), 1.25 (d, $J=6.8$ Гц, 3H).

Энантиомер 1 и энантиомер 2 рацемического соединения согласно примеру 126.

Энантиомер 1: пример 129 N-(4-хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропанамид (гомохиральный, абсолютная стереохимия не определена)



Энантиомер 2: пример 130 N-(4-хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропанамид (гомохиральный, абсолютная стереохимия не определена)



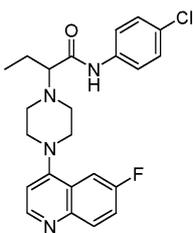
Рацемическое соединение согласно примеру 126 (11.0 мг) очищали хиральной SFC (подвижная фаза 70/30 CO₂/MeOH, колонка хиральная AD 25×3 см, 5 мкм, 85 мл/мин, детектор с длиной волны = 220 нм).

Упариванием соответствующих фракций получали

пример 129 (энантиомер 1, элюируемый первым) (4.2 мг) MS(ES): $m/z = 413 [M+H]^+$. $T_r = 1.04$ мин (метод К). 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): совпадает с ЯМР рацемата;

пример 130 (энантиомер 2, элюируемый вторым) (4.1 мг) MS(ES): $m/z = 413 [M+H]^+$. $T_r = 1.04$ мин (метод К). 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): совпадает с ЯМР рацемата.

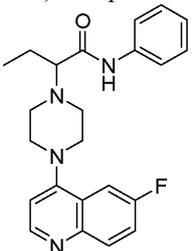
Пример 13. (\pm)-N-(4-Хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)бутанамид



Соединение согласно примеру 131 (5.6 мг; выход 14%) получали по методике, аналогичной методике синтеза соединения согласно примеру 126 за исключением того, что вместо этил 2-бромпропаноата использовали этил 2-бромбутаноат. MS(ES): $m/z = 427 [M+H]^+$. $T_r = 1.09$ мин (метод К).

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.17 (s, 1H), 8.65 (d, $J=5.0$ Гц, 1H), 8.01 (dd, $J=9.0, 5.6$ Гц, 1H), 7.68 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.37 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.03 (d, $J=5.0$ Гц, 1H), 3.58 - 3.54 (m, 1H), 3.25 - 3.11 (m, 4H), 2.95 - 2.76 (m, 4H), 1.85 - 1.60 (m, 2H), 0.89 (t, $J=7.3$ Гц, 3H).

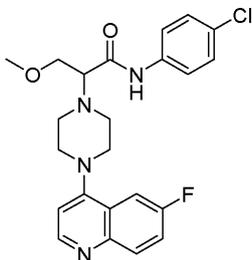
Пример 132. (\pm)-2-(4-(6-Фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-N-фенилбутанамид



Соединение согласно примеру 132 (6.6 мг; выход 17%) получали по методике, аналогичной методике синтеза соединения согласно примеру 131, за исключением того, что вместо 4-хлоранилина брали анилин. MS(ES): $m/z = 393 [M+H]^+$. $T_r = 0.91$ мин (метод К).

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.08 (s, 1H), 8.61 (d, $J=4.0$ Гц, 1H), 7.98 (dd, $J=8.8, 5.6$ Гц, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 4H), 7.31 (t, $J=7.8$ Гц, 2H), 7.13 - 6.98 (m, 2H), 3.24 - 3.09 (m, 5H), 2.96 - 2.76 (m, 4H), 1.83 - 1.60 (m, 2H), 0.87 (t, $J=7.3$ Гц, 3H).

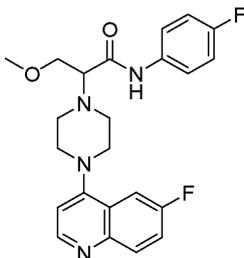
Пример 133. (\pm)-N-(4-Хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-метоксипропанамид



Соединение согласно примеру 133 (12.0 мг; выход 29%) получали по методике, аналогичной методике синтеза соединения согласно примеру 126, за исключением того, что вместо этил 2-бромпропаноата использовали метил 2-бром-3-метоксипропионат. MS(ES): $m/z = 443 [M+H]^+$. $T_r = 1.14$ мин (метод К).

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.15 (s, 1H), 8.68 (d, $J=4.4$ Гц, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 1H), 7.71 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.38 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.04 (d, $J=4.3$ Гц, 1H), 3.83 - 3.64 (m, 2H), 3.62 - 3.36 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.01 - 2.93 (m, 2H), 2.89 - 2.81 (m, 2H), 2.57 - 2.53 (m, 4H).

Пример 134. (\pm)-N-(4-Фторфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-метоксипропанамид



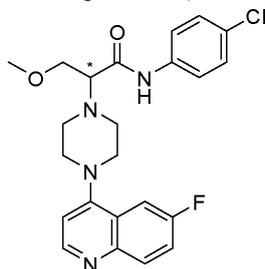
Соединение согласно примеру 134 (11.3 мг; выход 35%) получали по методике, аналогичной методике синтеза соединения согласно примеру 133, за исключением того, что вместо 4-хлоранилина использовали 4-фторанилин. MS(ES): $m/z = 427 [M+H]^+$. $T_r = 1.05$ мин (метод К).

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.07 (s, 1H), 8.67 (d, $J=4.5$ Гц, 1H), 8.09 - 7.98 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m,

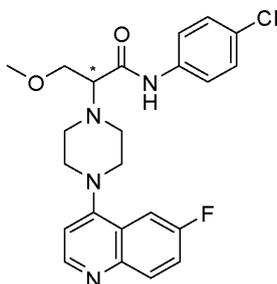
2H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 7.04 (d, J=4.5 Гц, 1H), 3.88 - 3.62 (m, 2H), 3.60 - 3.34 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.01 - 2.94 (m, 2H), 2.89 - 2.82 (m, 2H), 2.56 - 2.52 (m, 4H).

Примеры 135 и 136.

Энантиомер 1. N-(4-Хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-метоксипропанамид (гомохиральный, абсолютная стереохимия не определена)



Энантиомер 2. N-(4-Хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-метоксипропанамид (гомохиральный, абсолютная стереохимия не определена)



Рацемическое соединение согласно примеру 133 (9.8 мг) очищали с помощью хиральной SFC (подвижная фаза 70/30 CO₂/MeOH, колонка хиральная Lux-4 25×3 см, 5 мкм, 85 мл/мин, детектор с длиной волны = 220 нм). Упаривание соответствующих (элюируемых раньше) фракций дало

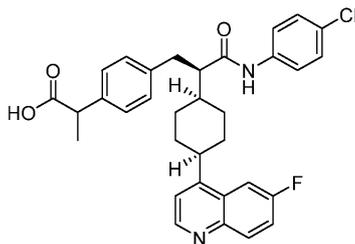
соединение согласно примеру 135 (элюируемое первым) (3.2 мг) определено как N-(4-хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-метоксипропанамид (энантиомер 1). MS(ES): m/z = 443 [M+H]⁺. T_r = 1.19 мин (метод К).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): совпадает с ЯМР рацемата;

соединение согласно примеру 136 (элюируемое вторым) (3.3 мг) определено как N-(4-хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-метоксипропанамид (энантиомер 2). MS(ES): m/z = 443 [M+H]⁺. T_r = 1.19 мин (метод К).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): совпадает с ЯМР рацемата.

Пример 137. 2-(4-((R)-3-((4-Хлорфенил)амино)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)-3-оксопропил)фенил)пропановая кислота (смесь двух диастереомеров)



Интермедиат 137А. трет-Бутил 2-(4-(бромметил)фенил)пропаноат.

К раствору 2-(4-(бромметил)фенил)пропановой кислоты (3 г, 12.34 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл) при RT добавляли оксалилхлорид (1.400 мл, 16.04 ммоль) и 1 каплю DMF. Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 1 ч. Затем смесь упаривали досуха. Добавляли CH₂Cl₂ (2 мл), а затем трет-BuOH (100 мл). Смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. Добавляли CH₂Cl₂ и промывали насыщенным раствором NaHCO₃, рассолом, сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали, получали интермедиат 137А (1.8 г, 6.02 ммоль, выход 48.7%) в виде светло-жёлтой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.36 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.64 (dd, J=7.2, 2.8 Гц, 1H), 1.47 (dd, J=7.2, 1.2 Гц, 3H), 1.42 (s, 9H).

Интермедиат 137В. трет-Бутил 2-(4-((R)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)-3-оксо-3-((R)-2-оксо-4-фенилоксазолидин-3-ил)пропил)фенил)пропаноат (смесь диастереомеров).

К раствору (R)-3-(2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)ацетил)-4-фенилоксазолидин-2-она (полученного по общим методикам К, В, Е и L) (200 мг, 0.462 ммоль) в THF (4 мл) при -40°C по каплям прибавляли NaHMDS (1M в THF) (0.555 мл, 0.555 ммоль). Смесь перемешивали при температуре от

-40 до -30°C в течение 20 мин. Затем прибавляли трет-бутил 2-(4-(бромметил)фенил)пропаноат (304 мг, 1.017 ммоль) в THF (0.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 16 ч. Реакцию гасили, добавляя насыщенный раствор NH₄Cl и EtOAc при -20°C. Органический слой отделяли и промывали рассолом, сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали досуха. Этот сырой продукт растворяли в DMF и очищали преп. HPLC (колонка PHENOMENEX® Luna 5мк 30×100 мм), скорость потока 40 мл/мин в градиенте от 20% В до 100% В в течение 10 мин. Выдерживали при 100% В в течение 5 мин (А: 0.1% TFA в воде/MeOH (90:10), В: 0.1% TFA в воде/MeOH (10:90), контроль при 254 нм).

Объединяли фракции (tr= 11.06 мин), содержащие продукт. После упаривания получали 134 мг интермедиата 137В (0.204 ммоль, 44.1%) в виде смеси диастереомеров.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.15 (d, J=5.1 Гц, 1H), 8.65 (dd, J=9.2, 4.9 Гц, 1H), 8.02 (d, J=3.5 Гц, 1H), 7.94 (dd, J=9.3, 2.2 Гц, 1H), 7.89 - 7.73 (m, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 4H), 7.13 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.17 (d, J=8.1 Гц, 1H), 6.99 (d, J=7.9 Гц, 2H), 6.84 - 6.64 (m, 2H), 5.44 - 5.35 (m, 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.63 - 4.46 (m, 1H), 4.10 (ddd, J=8.9, 6.5, 4.3 Гц, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.52 (d, J=11.7 Гц, 1H), 3.03 (dt, J=13.6, 4.2 Гц, 1H), 2.74 (ddd, J=13.6, 10.6, 6.8 Гц, 1H), 2.37 - 2.23 (m, 1H), 2.16 (d, J=12.8 Гц, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 2.00 - 1.74 (m, 7H), 1.50 (dd, J=8.6, 7.2 Гц, 3H), 1.45 - 1.29 (m, 9H) MS: анализ: вычислено для C₄₀H₄₃FN₂O₅ 650.316, найдено [M+H] 651.3 LC: T_r = 1.03 мин (метод В).

Интермедиат 137С. (2R)-3-(4-(1-трет-Бутоксипропан-2-ил)фенил)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропановая кислота (смесь диастереомеров).

К раствору интермедиата 137В (0.206 ммоль, 134 мг) в THF (1.3 мл) при 0°C по каплям прибавляли 30% H₂O₂ (0.093 мл, 0.824 ммоль), а затем 2.7 М LiOH в H₂O (0.122 мл, 0.329 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до RT и перемешивали при RT в течение 16 ч. Реакцию осторожно гасили при 0°C, добавляя насыщенный раствор Na₂SO₃. pH доводили до 5-6, добавляя 1N HCl, и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединённые органические вытяжки сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали на Иско колонке 12 г, 30 мл/мин. 0-100% EtOAc/гексан за 35 мин. Искомый продукт элюировался смесью 22% EtOAc/гексан. После упаривания получали 35 мг (0.069 ммоль, 33%) 137С в виде твёрдого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.82 (d, J=4.6 Гц, 1H), 8.15 (dd, J=9.2, 5.7 Гц, 1H), 7.68 (dd, J=10.5, 2.7 Гц, 1H), 7.49 (ddd, J=9.2, 7.9, 2.7 Гц, 1H), 7.41 (d, J=4.5 Гц, 1H), 7.27 - 7.06 (m, 4H), 3.60 (d, J=7.0 Гц, 1H), 3.37 (br. s., 1H), 3.04 - 2.96 (m, 2H), 2.95 - 2.81 (m, 1H), 2.12 (d, J=19.2 Гц, 1H), 2.00 - 1.76 (m, 8H), 1.45 (d, J=7.2 Гц, 3H), 1.42 - 1.34 (m, 9H) MS: анализ: вычислено для C₃₁H₃₆FN₂O₄ 505.263, найдено [M+H] 506.1 LC: T_r = 0.92 мин (метод В).

Интермедиат 137D. трет-Бутил 2-(4-((R)-3-((4-хлорфенил)амино)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)-3-оксипропил)фенил)пропаноат (смесь диастереомеров).

К раствору 137С (35 мг, 0.069 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) при RT по каплям добавляли оксалилхлорид (8.90 мкл, 0.104 ммоль), а затем 1 каплю DMF. Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 2 ч. Затем смесь упаривали досуха. К этой смеси в THF (1 мл) при RT добавляли 4-хлоранилин (8.76 мг, 0.069 ммоль), а затем основание Хюнига (0.018 мл, 0.103 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 3 ч.

К смеси прибавляли MeOH и очищали препаративной HPLC (колонка PHENOMENEX® Luna 5 мкм 30×100 мм), скорость потока 40 мл/мин, в градиенте 20% В-100% В за 10 мин. Выдерживание при 100% В в течение 5 мин (А: 0.1% TFA в воде/MeOH (90:10), В: 0.1% TFA в воде/MeOH (10:90) контроль при 254 нм). Интермедиат 137D (10 мг, 0.016 ммоль, выход 46.4%) получали в виде твёрдого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.06 (br. s., 1H), 8.57 (br. s., 1H), 7.95 - 7.84 (m, 2H), 7.84 - 7.63 (m, 1H), 7.26 - 7.10 (m, 8H), 3.66 - 3.49 (m, 4H), 3.06 (dd, J=13.6, 3.4 Гц, 2H), 2.87 (t, J=12.3 Гц, 1H), 2.70 (br. s., 1H), 2.40 (br. s., 1H), 2.15 (br. s., 1H), 2.10 - 1.80 (m, 7H), 1.41 (d, J=7.1 Гц, 3H), 1.37 - 1.30 (m, 9H). MS: анализ: вычислено для C₃₇H₄₀ClFN₂O₃ 614.271, найдено [M+H] 615.3 LC: T_r = 1.06 мин (метод В).

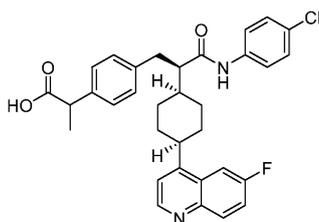
Пример 137. 2-(4-((R)-3-((4-Хлорфенил)амино)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)-3-оксипропил)фенил)пропановая кислота.

К интермедиату 137D (10 мг, 0.016 ммоль) во флаконе на 2 драхмы (~7.4 мл) добавляли 50% TFA/CH₂Cl₂ (0.3 мл, 0.016 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали досуха и лиофилизировали в течение 2 дней. Соединение согласно примеру 137 (9.5 мг, 0.014 ммоль, выход 83%) получали в виде твёрдого вещества белого цвета.

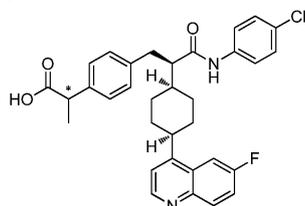
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.74 - 8.52 (m, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 7.90 - 7.78 (m, 2H), 7.72 (t, J=7.9 Гц, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 6H), 7.15 (d, J=8.7 Гц, 2H), 6.92 (d, J=8.6 Гц, 1H), 6.95 (d, J=8.3 Гц, 1H), 3.67 (d, J=6.7 Гц, 1H), 3.42 (br. s., 1H), 3.13 - 2.83 (m, 3H), 2.30 (br. s., 1H), 2.15 (br. s., 1H), 2.02 (br. s., 1H), 1.97 - 1.87 (m, 3H), 1.84 (br. s., 3H), 1.41 (t, J=6.1 Гц, 3H) MS: анализ: вычислено для C₃₃H₃₂ClFN₂O₃ 558.209, найдено [M+H] 559.3 LC: T_r = 0.87 мин (метод В).

Энантиомер 1 и 2 из рацемата согласно примеру 137.

Энантиомер 1: пример 138 2-(4-((R)-3-((4-хлорфенил)амино)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)-3-оксипропил)фенил)пропановая кислота (гомохиральная, стереохимия не определена)



Энантиомер 2: пример 139 2-(4-((R)-3-((4-хлорфенил)амино)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)-3-оксопропил)фенил)пропановая кислота (гомохиральная, стереохимия не определена)

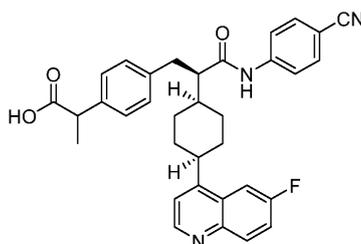


Диастереомеры согласно примеру 137 очищали препаративной SFC в следующих условиях: колонка: хиральная WHELK-O® KROMASIL® 25×3 см ID, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 70/30 CO₂/MeOH; детектор с длиной волны: 220 нм; скорость потока: 85 мл/мин. Фракции, подходящие для выделения (энантиомер 1 "пик-1" T_r = 15.2 мин (пример 138) и энантиомер 2 "пик-2" T_r = 17.2 мин (пример 139)).

Пример 138 (энантиомер 1, элюируемый первым): ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.67 (br. s., 1H), 8.18 - 7.97 (m, 1H), 7.67 (d, J=10.5 Гц, 1H), 7.47 (t, J=7.2 Гц, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 6H), 7.17 (d, J=7.8 Гц, 2H), 7.08 (s, 4H), 7.02 (br. s., 1H), 3.76 (d, J=6.7 Гц, 1H), 3.36 (br. s., 1H), 3.03 (d, J=10.1 Гц, 1H), 2.87 (t, J=12.2 Гц, 1H), 2.63 (t, J=10.0 Гц, 2H), 2.32 (br. s., 2H), 2.12 (br. s., 2H), 2.02 - 1.79 (m, 2H), 1.73 (d, J=10.0 Гц, 2H), 1.53 (d, J=7.1 Гц, 3H) MS: анализ: вычислено для C₃₃H₃₂ClFN₂O₃ 558.209, найдено [M+H] 559.3 LC: T_r = 0.86 мин (метод В).

Пример 139 (энантиомер 2, элюируемый первым): ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.64 (br. s., 1H), 8.16 - 8.03 (m, 1H), 7.66 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.45 (t, J=7.3 Гц, 1H), 7.30 (br. s., 7H), 7.20 - 7.01 (m, 7H), 3.74 (br. s., 1H), 3.35 (br. s., 1H), 3.00 (d, J=11.1 Гц, 1H), 2.96 - 2.80 (m, 1H), 2.71 - 2.55 (m, 1H), 2.31 (d, J=8.7 Гц, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 2.09 (br. s., 3H), 2.00 - 1.86 (m, 2H), 1.83 (br. s., 2H), 1.58 - 1.33 (m, 2H), 1.30 - 1.25 (m, 2H), 1.00 - 0.71 (m, 1H) MS: анализ: вычислено для C₃₃H₃₂ClFN₂O₃ 558.209, найдено [M+H] 559.3 LC: T_r = 0.86 мин (метод В).

Пример 140. 2-(4-((R)-3-((4-цианофенил)амино)-2-((цис)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)-3-оксопропил)фенил)пропановая кислота



Соединение согласно примеру 140 получали по методике, описанной в примере 137, с применением соответствующего 4-цианоанилина.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.99 (br. s., 1H), 8.42 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.95 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.83 (t, J=8.2 Гц, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 3H), 7.25 - 7.10 (m, 4H), 3.78 - 3.54 (m, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.18 - 2.92 (m, 2H), 2.92 - 2.65 (m, 1H), 2.38 (br. s., 1H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 2.03 (s, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 3H), 1.91 (br. s., 3H), 1.80 (br. s., 1H), 1.52 - 1.36 (m, 3H), 0.94 - 0.69 (m, 1H) MS: анализ: вычислено для C₃₄H₃₂FN₃O₃ 549.243, найдено [M+H] 550.3 LC: T_r = 0.83 мин (метод В).

Примеры 141 и 142.

Эти соединения получали по методике получения соединения согласно примеру 137 с использованием соответствующих карбоновых кислот (которые можно получать либо с применением общих методик К, В, Е, либо 58А) и циклогексиламина.

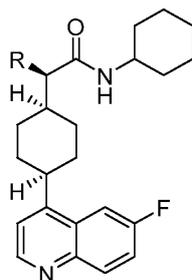
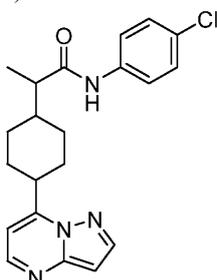


Таблица 6

Пр. No.	Название	R	T _г (мин)	[M+H] ⁺
141	(R)-N-циклогексил-2-((<i>trans</i>)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид		0.77	383.1
142	N-циклогексил-2-((<i>trans</i>)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид		0.74	369.1

Пример 143. (±)-N-(4-Хлорфенил)-2-(*cis*- и *trans*-4-(пирозоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклогексил)пропанамид (смесь четырёх изомеров)



Интермедиат 143А. Этил 2-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илиден)пропионат.

К суспензии NaH (0.307 г, 7.68 ммоль) в THF (8 мл), охлажденной до 0°C, медленно прибавляли этил 2-(диэтоксифосфорил)пропаноат (1.830 г, 7.68 ммоль). Через 30 мин добавили 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-он (1 г, 6.40 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. К смеси прибавляли воду, THF отгоняли при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc, промывали водой, рассолом, сушили Na₂SO₄ и упаривали. Сырой продукт очищали с помощью Isco (EtOAc/Hex 0-30%). Фракции, содержащие продукт, упаривали, получали интермедиат 143А (1.2 г, выход 78%) в виде масла светло-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4.19 (q, J=7.1 Гц, 2H), 4.03 - 3.89 (m, 4H), 2.68 - 2.53 (m, 2H), 2.46-2.28 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.78 - 1.66 (m, 4H), 1.30 (t, J=7.1 Гц, 3H).

Интермедиат 143В. Этил 2-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)пропаноат.

Суспензию интермедиата 143А (500 мг, 2.081 ммоль) (1А) в присутствии 10% палладия на угле (25 мг, 0.024 ммоль) в EtOAc (5 мл) гидрировали в лабораторной качалке Парра при 45 psi (~310.3 кПа) в течение 6 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат упаривали, получали интермедиат 143В (450 мг, выход 89%) в виде легкого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4.12 (dtt, J=10.7, 7.1, 3.6 Гц, 2H), 3.98 - 3.81 (m, 4H), 2.35 - 2.17 (m, 1H), 1.83 - 1.68 (m, 3H), 1.66 - 1.45 (m, 4H), 1.43 - 1.28 (m, 2H), 1.27 - 1.22 (m, 3H), 1.14-1.07 (m, 3H).

Интермедиат 143С. Этил 2-(4-оксоциклогексил)пропаноат.

К раствору этил 2-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)пропаноата (450 мг, 1.857 ммоль) (1В) в THF (5 мл) прибавляли 1М раствор хлористого водорода (водный) (0.929 мл, 3.71 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение 6 ч. Реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в EtOAc, промывали водой (2X), рассолом, сушили Na₂SO₄ и упаривали. Сырой продукт очищали с помощью Isco (EtOAc/Hex 0-30%). Фракции, содержащие продукт, упаривали, получали интермедиат 143С (290 мг, выход 79%) в виде про-

зрачного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4.22 - 4.06 (m, 2H), 2.46 - 2.30 (m, 5H), 2.13 - 1.91 (m, 3H), 1.56 - 1.42 (m, 2H), 1.31 - 1.24 (m, 3H), 1.18 (d, $J=7.1$ Гц, 3H).

Интермедиат 143D. Этил 2-(4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-ил)пропаноат.

Интермедиат 143C (200 мг, 1.01 ммоль) (1C) и 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпиридин (238 мг, 1.16 ммоль) растворяли в сухом DCM (10 мл). К реакционной смеси по каплям прибавляли ангидрид трифторметансульфокислоты (0.186 мл, 1.11 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Суспензию фильтровали и к фильтрату прибавляли DCM, промывали 1N HCl (2X), нас. раствором бикарбоната натрия, водой, рас-соллом, сушили Na_2SO_4 и упаривали, получали интермедиат 143D (320 мг, выход 96%) в виде коричнево-го масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5.73 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 4.28 - 4.05 (m, 2H), 2.52 - 2.17 (m, 4H), 2.08-1.79 (m, 3H), 1.49 (dt, $J=11.1, 6.6$ Гц, 1H), 1.31-1.20 (m, 3H), 1.19-1.04 (m, 3H).

Интермедиат 143E. Этил 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)пропаноат.

К раствору интермедиата 143D (300 мг, 0.908 ммоль) (1D) в DMSO (5 мл) добавляли 4,4,4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (230 мг, 0.908 ммоль) и ацетат калия (267 мг, 2.72 ммоль). После дегазации смеси путём продувания N_2 в течение 10 мин добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (19.9 мг, 0.027 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение ночи, затем распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу упаривали и очищали методом Isco. Фракции, содержащие продукт, упаривали, получали интермедиат 143E (168 мг, выход 60%) в виде коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6.66 - 6.40 (m, 1H), 4.31 - 4.00 (m, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.25 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.04 (m, 2H), 1.95 - 1.75 (m, 3H), 1.73 - 1.60 (m, 1H), 1.29 - 1.24 (m, 15H), 1.13 (dd, $J=11.6, 7.0$ Гц, 3H).

Интермедиат 143F. Этил 2-(4-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)пропаноат.

Смесь 7-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидина (0.193 г, 1.260 ммоль), интермедиата 143E (0.400 г, 1.298 ммоль), Na_2CO_3 (0.534 г, 5.04 ммоль) и $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.073 г, 0.063 ммоль) в диоксане (11.67 мл) и воде (3.89 мл) нагревали при 100°C в течение ночи. Реакцию гасили водой и добавляли EtOAc. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3X). Органические вытяжки объединяли, сушили Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали, получали остаток коричневого цвета. Очистка сырого продукта хроматографией на силикагеле на Isco хроматографе (колонка 40 г, 40 мл/мин, 0-70% EtOAc в гексане в течение 16 мин, $T_r = 10.5$ мин) дала 143F (0.224 г, 0.748 ммоль, выход 59.4%) в виде остатка жёлтого цвета. ESI MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 300.2$. HPLC. Пик $t_r = 0.95$ мин. Условия HPLC: метод A.

Интермедиат 143G. Этил 2-(4-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)циклогексил)пропаноат.

К раствору 143F (0.224 г, 0.748 ммоль) в MeOH (3.74 мл) добавляли формиат аммония (0.236 г, 3.74 ммоль), а затем Pd/C (0.021 г, 0.202 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита (CELITE®) и промывали на фильтре с помощью CH_2Cl_2 . Фильтрат упаривали. Сырой продукт извлекали с помощью EtOAc и промывали нас. водн. раствором NaHCO_3 (1X). Органический слой сушили Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали, получали 143G (220 мг, 98%) в виде остатка жёлтого цвета. ESI MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 302.2$. HPLC Пик $t_r = 0.94$ мин. Условия HPLC: метод A.

Пример 143. (\pm)-N-(4-Хлорфенил)-2-(цис- и транс-4-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)циклогексил)пропанамид (смесь изомеров).

К раствору 4-хлоранилина (92 мг, 0.720 ммоль) в THF (0.9 мл) при 0°C добавляли раствор изопропилмагнийхлорида (360 мкл, 0.720 ммоль). Полученный раствор нагревали до rt и перемешивали в течение 5 мин, затем по каплям прибавляли 143G (108.5 мг, 0.360 ммоль) в THF (0.9 мл). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 2.5 ч, затем оставляли охлаждаться до rt. Добавляли дополнительное количество 4-хлоранилина (42 мг) и изопропилмагнийхлорида (360 мкл, 0.720 ммоль). Реакцию гасили нас. води, раствором NH_4Cl и добавляли EtOAc. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3X). Объединённые органические вытяжки сушили Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали, получали остаток. Сырой продукт очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-80% B в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили упариванием на центрифужном испарителе, получали титульное соединение в виде смеси 4 изомеров (43.4 мг, 31%). ESI MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 383.1$. HPLC Пик $t_r = 0.96$ мин. Чистота = 99%. Условия HPLC: метод A.

Примеры 144(a), (b), (c) и (d).

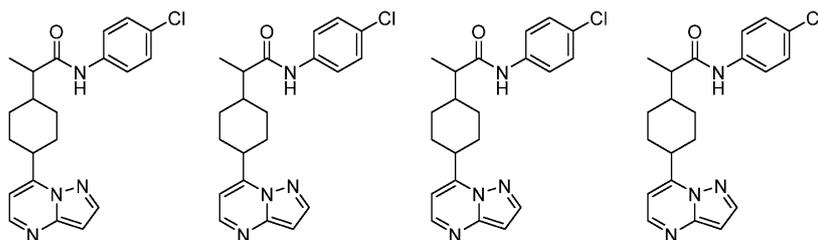
(S)-N-(4-хлорфенил)-2-((цис)-4-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)циклогексил)пропанамид,

(R)-N-(4-хлорфенил)-2-((цис)-4-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)циклогексил)пропанамид,

(S)-N-(4-хлорфенил)-2-((транс)-4-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)циклогексил)пропанамид,

(R)-N-(4-хлорфенил)-2-((транс)-4-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)циклогексил)пропанамид

(гомохиральные, абсолютная и относительная стереохимия не определена и задана произвольно)



Разделяли примерно 43.4 мг диастереомерной и рацемической смеси продуктов согласно примеру 143. Изомерную смесь очищали препаративной SFC в следующих условиях: колонка: хиральная IE, 25×3 см ID, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 80/20 ССН/МеОН; детектор с длиной волны: 220 нм; скорость потока: 85 мл/мин. Фракции (144(a) "Пик-1" $t_r = 13.272$, 144(b) "Пик-2" $t_r = 14.097$, 144(c) "Пик-3" $t_r = 19.986$, 144(d) "Пик-4" $t_r = 27.958$; условия аналитической хроматографии: колонка: хиральная IE, 250×4.6 мм ID, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 80/20 CO₂/МеОН; скорость потока: 2.0 мл/мин) отбирали в МеОН. Stereoisomeric purity of peak 2 and peak 3 was estimated to be above 99% based on prep-SFC chromatogram. Peak 1 (23.8 mg) was further purified by prep-SFC under the following conditions: chiral column OJ, 25×3 cm ID, particles 5 μm; mobile phase A: 80/20 CO₂/MeOH; detector with wavelength: 220 nm; flow rate: 85 mL/min. Fractions ("Peak-1" $t_r = 4.558$ and "Peak-2" $t_r = 5.622$; conditions of analytical chromatography: column: chiral OJ, 250×4.6 mm ID, particles 5 μm; mobile phase A: 80/20 CO₂/MeOH; flow rate: 2.0 mL/min) were collected in MeOH. Stereoisomeric purity of fractions was estimated to be above 99% based on prep-SFC chromatogram. Each diastereomer or enantiomer was further purified by prep-SFC/LC/MS.

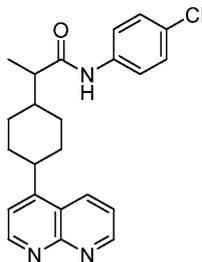
Пример 144(a). Изомер, элюируемый первым: сырой продукт очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: Waters XBridge c-18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода 10-мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода 10-мМ ацетат аммония; градиент: 40-100% В в течение 20 мин, затем выдерживали 10 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили упариванием на центрифужном испарителе, получали изомер 1 (11.3 мг, 8.2%). ESI MS (M+H)⁺ = 383.2. HPLC пик $t_r = 1.833$ мин. Чистота = 100%. Условия HPLC: В. Абсолютная стереохимия не определена.

Пример 144(b). Изомер, элюируемый первым: сырой материал очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: Waters XBridge c-18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-100% В в течение 20 мин, затем 10 мин выдерживали при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили на центрифужном испарителе, получали изомер 2 (11.1 мг, 8.1%). ESI MS (M+H)⁺ = 382.9. HPLC пик $t_r = 1.829$ мин. Чистота = 100%. Условия HPLC: В. Абсолютная стереохимия не определена.

Пример 144(c). Изомер, элюируемый третьим: сырой продукт очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: Waters XBridge c-18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-100% В в течение 20 мин, затем в течение 10 мин выдерживали при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили на центрифужном испарителе, получали изомер 3 (7.2 мг, 5.0%). ESI MS (M+H)⁺ = 383.2. HPLC пик $t_r = 1.874$ мин. Чистота = 96%. Условия HPLC: В. Абсолютная стереохимия не определена.

Пример 144(d). Изомер, элюируемый четвертым: сырой продукт очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: Waters XBridge c-18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-100% В в течение 20 мин, затем в течение 10 мин выдерживали при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили на центрифужном испарителе, получали изомер 4 (7.6 мг, 5.1%). ESI MS (M+H)⁺ = 383.3. HPLC пик $t_r = 1.874$ мин. Чистота = 93%. Условия HPLC: В. Абсолютная стереохимия не определена.

Пример 147. (±)-2-(цис- и транс-4-(1,8-Нафтиридин-4-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид (смесь четырех изомеров)



Интермедиат 147А. Этил 2-(4-(1,8-нафтиридин-4-ил)циклогексил-3-ен-1-ил)пропаноат.

Смесь 4-бром-1,8-нафтиридина (0.070 г, 0.335 ммоль), интермедиат 143Е (0.106 г, 0.345 ммоль), Na_2CO_3 (0.142 г, 1.339 ммоль) и $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.019 г, 0.017 ммоль) в диоксане (3.10 мл) и воды (1.034 мл) нагревали при 100°C в течение ночи. Реакцию гасили водой и добавляли EtOAc. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2X). Органические вытяжки объединяли, сушили Na_2SO_4 и упаривали, получали остаток коричневого цвета. Очистка сырого продукта хроматографией на силикагеле на Isco хроматографе (колонка 24 г, 35 мл/мин, 0-20% MeOH в CH_2Cl_2 в течение 25 мин, $t_r = 17$ мин) дала 147А (92.7 мг, 0.299 ммоль, выход 89%) в виде жёлтого остатка. ESI MS (M+H)⁺ = 311.2. HPLC пик $t_r = 0.72$ мин. Условия HPLC: метод А.

Интермедиат 147В. Этил 2-(4-(1,8-нафтиридин-4-ил)циклогексил)пропаноат.

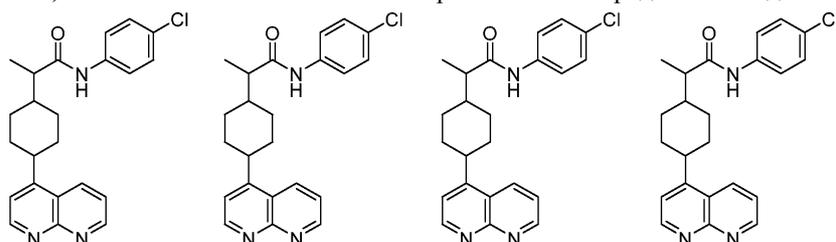
К раствору 147А (0.0927 г, 0.299 ммоль) в MeOH (1.493 мл) прибавляли формиат аммония (0.094 г, 1.493 ммоль), а затем 10% Pd/C (8.58 мг, 0.081 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита (CELITE®) и осадок на фильтре промывали с помощью CH_2Cl_2 . Фильтрат упаривали. К сырому продукту добавляли EtOAc и промывали нас. водн. раствором NaHCO_3 (1X). Органическую фазу сушили Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали, получали 147В (72.5 мг, 78%) в виде коричневого остатка. ESI MS (M+H)⁺ = 313.3. HPLC пик $t_r = 0.70$ мин. Условия HPLC: метод А.

Пример 147. (±)-2-(цис- и транс-4-(1,8-Нафтиридин-4-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид (смесь четырёх изомеров).

К раствору 4-хлоранилина (0.059 г, 0.464 ммоль) в THF (0.4 мл) при 0°C добавляли раствор изопропилмагнийхлорида (0.232 мл, 0.464 ммоль). Полученный раствор нагревали до rt и перемешивали 5 мин, затем по каплям добавляли 147В (0.0725 г, 0.232 ммоль) в THF (0.76 мл). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 3 ч, затем оставляли охлаждаться до rt. Реакцию гасили нас. водн. раствором NH_4Cl и добавляли EtOAc. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3X). Объединённые органические вытяжки сушили Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали, получали остаток. Сырой продукт очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 30-70% В за 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили на центрифужном испарителе, получали титульное соединение в виде смеси 4 изомеров (33.4 мг, 36%). ESI MS (M+H)⁺ = 394.2. HPLC пик $t_r = 1.743$ мин. Чистота = 98%. Условия HPLC: метод В.

Пример 148(a), (b), (c) и (d).

(S)-2-((цис)-4-(1,8-нафтиридин-4-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид,
 (R)-2-((цис)-4-(1,8-нафтиридин-4-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид,
 (S)-2-((транс)-4-(1,8-нафтиридин-4-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид,
 (R)-2-((транс)-4-(1,8-нафтиридин-4-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид
 (гомохиральные, абсолютная и относительная стереохимия не определена и задана произвольно)



Разделяли примерно 34.3 мг диастереомерного и рацемического соединения согласно примеру 147.

Смесь изомеров очищали препаративной SFC в следующих условиях: колонка: хиральная AD, 25×3 см ID, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 70/30 CO_2 /MeOH; детектор с длиной волны: 220 нм; скорость потока: 85 мл/мин. Фракции ("Пик-1" $t_r = 7.377$, "Пик-2" $t_r = 8.774$, "Пик-3" $t_r = 10.106$, "Пик-4" $t_r = 14.282$; условия аналитической хроматографии: колонка: хиральная AD, 250×4.6 мм ID, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 70/30 CO_2 /MeOH; скорость потока: 2.0 мл/мин) отбирали в MeOH. Стереизомерная чистота каждой фракции оценивалась выше 99% на основании преп-SFC хроматограмм. Каждый диастереомер или энантиомер очищали далее препаративной LC/MS.

Пример 148(a). Изомер, элюируемый первым: сырой продукт очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 30-70% В за 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили на центрифужном испарителе, получали изомер 1 (5.3 мг, 5.7%). ESI MS (M+H)⁺ = 394.1. HPLC пик $t_r = 1.757$ мин. Чистота = 99%. Условия HPLC: метод В. Абсолютная стереохимия не определена.

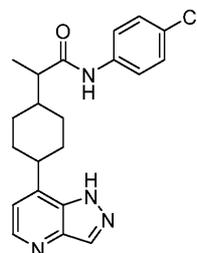
Пример 148(b). Изомер, элюируемый вторым: сырой продукт очищали препаративной LC/MS в

следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% В за 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили на центрифужном испарителе, получали изомер 2 (6.0 мг, 6.4%). ESI MS (M+H)⁺ = 394.1. HPLC пик t_r = 1.719 мин. Чистота = 98%. Условия HPLC: метод В. Абсолютная стереохимия не определена.

Пример 148(c). Изомер, элюируемый третьим: сырой продукт очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% В за 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили на центрифужном испарителе, получали изомер 3 (6.1 мг, 6.3%). ESI MS (M+H)⁺ = 394.2. HPLC пик t_r = 1.694 мин. Чистота = 95%. Условия HPLC: метод В. Абсолютная стереохимия не определена.

Пример 148(d). Изомер, элюируемый четвёртым: сырой продукт очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% В за 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили на центрифужном испарителе, получали изомер 4 (3.5 мг, 3.8%). ESI MS (M+H)⁺ = 394.3. HPLC пик t_r = 1.743 мин. Чистота = 99%. Условия HPLC: метод В. Абсолютная стереохимия не определена.

Пример 149. (±)-2-(цис- и транс-4-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид (смесь четырёх изомеров)



Интермедиат 149А. Этил 2-(4-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)пропаноат.

Смесь 7-хлор-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (0.048 г, 0.315 ммоль), интермедиата 143Е (0.100 г, 0.324 ммоль), Na₂CO₃ (0.134 г, 1.260 ммоль) и 10% Pd(Ph₃P)₄ (0.018 г, 0.016 ммоль) в диоксане (2.92 мл) и воды (0.972 мл) нагревали при 100°C в течение ночи. Реакцию гасили (прекращали) водой и добавляли EtOAc. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3X). Органические вытяжки объединяли, сушили Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, получали коричневый остаток. Очистка сырого продукта хроматографией на силикагеле с использованием Isco хроматографа (колонка 40 г, 40 мл/мин, 0-100% EtOAc в гексане за 23 мин, t_r = 18 мин) дала 149А (0.039 г, 0.124 ммоль, выход 39.3%) в виде жёлтого остатка. ESI MS (M+H)⁺ = 300.2. HPLC пик t_r = 0.69 мин. Условия HPLC: метод А.

Интермедиат 149В. Этил 2-(4-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ил)циклогексил)пропаноат.

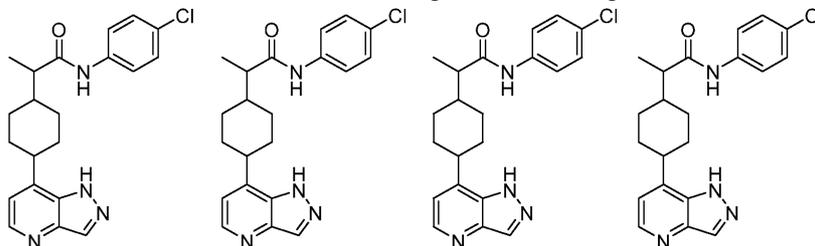
К раствору 149А (0.0395 г, 0.132 ммоль) в MeOH (0.660 мл) прибавляли формиат аммония (0.042 г, 0.660 ммоль), а затем Pd/C (3.79 мг, 0.036 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительную порцию формиата аммония (0.042 г, 0.660 ммоль) и реакционную смесь нагревали в течение 1 ч при 70°C, затем оставляли охлаждаться до rt. Реакционную смесь фильтровали через целит (CELITE®) и осадок на фильтре промывали с помощью CH₂Cl₂. Фильтрат упаривали. К сырому продукту добавляли EtOAc и промывали нас. водн. раствором NaHCO₃ (1X). Органическую фазу сушили Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, получали 149В (34.3 мг, 86%) в виде жёлтого остатка. Далее можно применять сырой продукт. ESI MS (M+H)⁺ = 302.4. HPLC пик t_r = 0.66 мин. Условия HPLC: метод А.

Пример 149. (±)-2-(цис- и транс-4-(1H-Пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид (смесь четырёх изомеров).

К раствору 4-хлоранилина (58.1 мг, 0.455 ммоль) в THF (0.3 мл) при 0°C добавляли раствор изопропилмагнийхлорида (228 мкл, 0.455 ммоль). Полученный раствор нагревали до rt и перемешивали 5 мин, затем по каплям прибавляли 149В (34.3 мг, 0.114 ммоль) в THF (0.3 мл). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч, затем оставляли охлаждаться до rt. Реакцию гасили нас. водн. раствором NH₄Cl и добавляли EtOAc. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3X). Объединённые органические вытяжки сушили Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, получали остаток. Сырой продукт очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объеди-

няли и сушили на центрифужном испарителе, получали титульное соединение в виде смеси 4 изомеров (25.4 мг, 58%). ESI MS (M+H)⁺ = 383.3. HPLC пик t_r = 1.662 мин. Чистота = 99%. Условия HPLC: метод В. Пример 150(a), (b), (c) и (d).

(S)-2-((цис)-4-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид,
 (R)-2-((цис)-4-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид,
 (S)-2-((транс)-4-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид,
 (R)-2-((транс)-4-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид
 (гомохиральные, абсолютная и относительная стереохимия не определена и задана произвольно)



Разделяли примерно 29.3 мг диастереомерного и рацемического соединения согласно примеру 149. Изомерную смесь очищали препаративной SFC в следующих условиях: колонка: хиральная WHELK-O®, 25×3 см ID, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 70/30 ССН/МеОН; детектор с длиной волны: 220 нм; скорость потока: 85 мл/мин. Фракции (150(a) "Пик-1" t_r = 9.587, 150(b) "Пик-2" t_r = 10.407, 150(c) "Пик-3" t_r = 11.794, 15-(d) "Пик-4" t_r = 12.855; условия аналитической хроматографии: колонка: хиральная WHELK-O®, 250×4.6 мм ID, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 80/20 СО₂/МеОН; скорость потока: 2.0 мл/мин) отбирали в МеОН. Стереохимическую чистоту пиков 1, 3, и 4 оценивали выше 95% на основании преп-SFC хроматограмм. Фракцию, соответствующую пику 2, повторно очищали препаративной SFC в следующих условиях: колонка: хиральная AS, 25×3 см ID, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 80/20 СО₂/МеОН; детектор с длиной волны: 220 нм; скорость потока: 85 мл/мин. Фракции ("Пик-1" t_r = 3.391 и "Пик-2" t_r = 4.071; условия аналитической хроматографии: колонка: хиральная AS, 250×4.6 мм ID, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 80/20 СО₂/МеОН; скорость потока: 2.0 мл/мин) отбирали в МеОН. Стереохимическая чистота, по оценкам на основании преп-SFC хроматограмм, была выше 99%. Каждый диастереомер или энантиомер дополнительно очищали препаративной LC/MS.

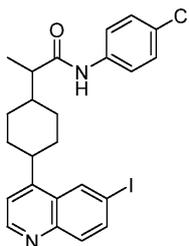
Пример 150(a). Изомер, элюируемый первым: сырой продукт очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; мобильная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили на центрифужном испарителе, получали изомер 1 (4.6 мг, 11%). ESI MS (M+H)⁺ = 383.1. HPLC пик t_r = 1.611 мин. Чистота = 100%. Условия HPLC: метод В. Абсолютная стереохимия не определена.

Пример 150(b). Изомер, элюируемый вторым: сырой продукт очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; Мобильная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили на центрифужном испарителе, получали изомер 2 (4.6 мг, 11%). ESI MS (M+H)⁺ = 383.2. HPLC пик t_r = 1.630 мин. Чистота = 100%. Условия HPLC: метод В. Абсолютная стереохимия не определена.

Пример 150(c). Изомер, элюируемый третьим: сырой продукт очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; мобильная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили на центрифужном испарителе, получали изомер 3 (9.1 мг, 21%). ESI MS (M+H)⁺ = 383.2. HPLC пик t_r = 1.659 мин. Чистота = 100%. Условия HPLC: метод В. Абсолютная стереохимия не определена.

Пример 150(d). Изомер, элюируемый четвёртым: сырой продукт очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; мобильная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили на центрифужном испарителе, получали изомер 4 (4.7 мг, 10%). ESI MS (M+H)⁺ = 383.3. HPLC пик t_r = 1.704 мин. Чистота = 93%. Условия HPLC: метод В. Абсолютная стереохимия не определена.

Пример 151. (±)-N-(цис- и транс-4-хлорфенил)-2-(4-(6-идохинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид



Интермедиат 151А. Этил 2-(4-(6-нитрохинолин-4-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)пропаноат.

В герметизируемую ампулу на 350 мл помещали смесь 4-хлор-6-нитрохинолина (2 г, 9.59 ммоль), интермедиат 143Е (3.04 г, 9.88 ммоль), Na_2CO_3 (4.06 г, 38.4 ммоль) и $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.554 г, 0.479 ммоль) в диоксане (89 мл) и воду (29.6 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Реакцию прекращали, добавляя воду, и разбавляли, вводя EtOAc . Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3X). Органические вытяжки объединяли, сушили Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали, получали коричневый остаток. Очистка сырого продукта хроматографией на силикагеле на жидкостном Isco хроматографе (колонка 80 г, 60 мл/мин, 0-45% EtOAc в гексане, в течение 19 мин, $t_r = 14$ мин) дала 151А (2.955 г, 8.34 ммоль, выход 87%) в виде остатка жёлтого цвета. ESI MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 355.2$. HPLC пик $t_r = 0.98$ мин. Условия HPLC: метод А.

Интермедиат 151В. Этил 2-(4-(6-аминохинолин-4-ил)циклогексил)пропаноат.

К раствору 151А (0.455 г, 1.284 ммоль) в MeOH (6.42 мл) добавляли формиат аммония (0.405 г, 6.42 ммоль), а затем 10% Pd/C (0.037 г, 0.347 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч. Фильтровали через целит (CELITE®) и осадок на фильтре промывали с помощью CH_2Cl_2 . К фильтрату добавляли EtOAc и промывали нас. водн. раствором NaHCO_3 (2X). Органический слой сушили Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали, получали 151В (379 мг, 90%) в виде коричневого остатка. Спектр ЯМР показал чистый заданный продукт в диастереомерном соотношении (dr) 1.8:1. ESI MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 327.3$. HPLC пик $t_r = 0.71$ мин. Условия HPLC: метод А.

Интермедиат 151С. Этил 2-(4-(6-иодхинолин-4-ил)циклогексил)пропаноат.

Раствор 151В (0.379 г, 1.161 ммоль) и водн. HCl (0.59 мл) в воде (2.1 мл) охлаждали до 0°C , затем добавляли раствор нитрита натрия (0.096 г, 1.393 ммоль) в воде (2.1 мл). После полного растворения твёрдых веществ к этому раствору по каплям прибавляли раствор иодида калия (0.289 г, 1.742 ммоль) в воде (2.1 мл). После добавления эту смесь перемешивали в течение 30 мин при rt , затем нагревали 1 ч при 70°C . После охлаждения раствор нейтрализовали, медленно прибавляя раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1.81 мл), затем экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2X). Органические вытяжки промывали водой, сушили Na_2SO_4 , фильтровали, упаривали, получали коричневый остаток. Сырой продукт растворяли в минимальном количестве CH_2Cl_2 и хроматографировали. Очистка сырого продукта хроматографией на силикагеле с применением жидкостного Isco хроматографа (колонка 40 г, 40 мл/мин, 0-55% EtOAc в гексане в течение 15 мин, $t_r = 10.5$ мин) дала 151С (92.7 мг, 0.212 ммоль, выход 18.26%) в виде жёлтого остатка. ESI MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 438.1$. HPLC пик $t_r = 0.89$ мин. Условия HPLC: метод А.

Пример 151. (\pm)-N-(цис- и транс-4-хлорфенил)-2-(4-(6-иодхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид.

К раствору 4-хлоранилина (0.464 г, 3.64 ммоль) в THF (2.8 мл) при 0°C прибавляли раствор изопротилмагнийхлорида (1.820 мл, 3.64 ммоль). Полученный раствор нагревали до rt и перемешивали в течение 5 мин, затем по каплям прибавляли 151С (0.796 г, 1.820 ммоль) в THF (4.8 мл). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч, затем оставляли охлаждаться до rt . Добавляли дополнительное количество изопротилмагнийхлорида (1.820 мл, 3.64 ммоль). Раствор нагревали ещё в течение 2 ч. Реакцию гасили нас. водн. раствором NH_4Cl и добавляли EtOAc . Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3X). Объединённые органические вытяжки сушили Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали, получали остаток. Очистка сырого продукта хроматографией на силикагеле на жидкостном Isco хроматографе (колонка 80 г, 60 мл/мин, 0-65% EtOAc в гексане в течение 35 мин, $t_r = 27$ мин) дала (\pm)-транс-диастереомер соединения согласно примеру 151 (455 мг, 0.702 ммоль, выход 39%) и (\pm)-цис-диастереомер соединения согласно примеру 151 (111 мг, 12%). транс-Диастереомер элюирует первым, за ним элюирует цис-диастереомер. ESI MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 519.1$.

Пример 152(a), (b), (c) и (d).

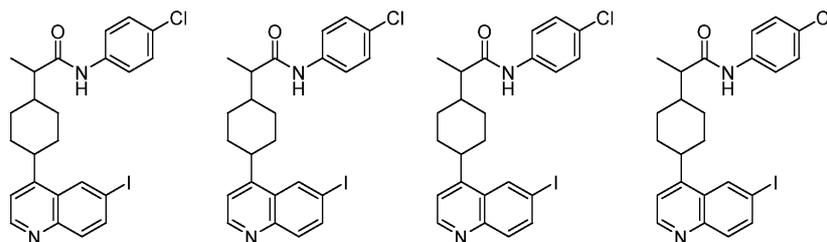
(S)-N-(4-Хлорфенил)-2-((цис)-4-(6-иодхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид,

(R)-N-(4-хлорфенил)-2-((цис)-4-(6-иодхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид,

(S)-N-(4-хлорфенил)-2-((транс)-4-(6-иодхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид,

(R)-N-(4-хлорфенил)-2-((транс)-4-(6-иодхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид

(гомохиральные, абсолютная и относительная стереохимия не определена и задана произвольно)



Проводили разделение примерно 65.1 мг диастереомерного и рацемического соединения согласно примеру 9. Изомерную смесь очищали препаративной SFC в следующих условиях: колонка: OJ-H, 25×3 см ID, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 80/20 CO₂/MeOH; детектор с длиной волны: 220 нм; скорость потока: 150 мл/мин. Фракции (152(a) "Пик-1" *t_r* = 4.64 мин, 152(b) "Пик-2" *t_r* = 5.35 мин, 152(c) и 152(d) "Пик-3" *t_r* = 6.43 мин) отбирали в MeOH. Stereoisomeric purity of peak 1 and peak 2 оценивали выше 95% на основании преп-SFC хроматограмм. Пик 3 повторно очищали препаративной SFC, получая изомеры 3 и 4, в следующих условиях: колонка: Lux-Cellulose, 25×3 см ID, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 75/25 CO₂/MeOH; детектор с длиной волны: 220 нм; скорость потока: 180 мл/мин. Фракции (152(a) "Пик-1" *t_r* = 7.63 мин и 152(b) "Пик-2" *t_r* = 8.6 мин) отбирали в MeOH. Stereoisomeric purity of fractions оценивали выше 95% на основании хроматограмм преп-SFC. Каждый диастереомер или энантиомер очищали дополнительно препаративной LC/MS.

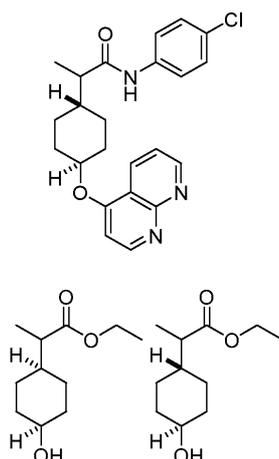
Соединение согласно примеру 152(a). Изомер, элюируемый первым: сырой продукт очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-100% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили на центрифужном испарителе, получали изомер 1 (14.5 мг, 12%). ESI MS (M+H)⁺ = 519.2. HPLC пик *t_r* = 2.530 мин. Чистота = 92%. Условия HPLC: метод В. Абсолютная стереохимия не определена.

Соединение согласно примеру 152(b). Изомер, элюируемый вторым: сырой продукт очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-100% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили на центрифужном испарителе, получали изомер 2 (8.1 мг, 7.3%). ESI MS (M+H)⁺ = 519.1. HPLC пик *t_r* = 2.470 мин. Чистота = 100%. Условия HPLC: метод В. Абсолютная стереохимия не определена.

Соединение согласно примеру 152(c). Изомер, элюируемый третьим: сырой продукт очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-100% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили на центрифужном испарителе, получали изомер 3 (13.7 мг, 12%). ESI MS (M+H)⁺ = 519.1. HPLC пик *t_r* = 2.481 мин. Чистота = 97%. Условия HPLC: метод В. Абсолютная стереохимия не определена.

Соединение согласно примеру 152(d). Изомер, элюируемый четвертым: сырой продукт очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-100% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили на центрифужном испарителе, получали изомер 4 (7.5 мг, 6.7%). ESI MS (M+H)⁺ = 518.9. HPLC пик *t_r* = 2.361 мин. Чистота = 99%. Условия HPLC: метод В. Абсолютная стереохимия не определена.

Пример 153. (±)-2-((транс)-4-((1,8-Нафтиридин-4-ил)окси)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид



Интермедиаты 153А и 153В. Этил 2-((цис)-4-гидроксигексил)пропаноат (минорный) и этил 2-((транс)-4-гидроксигексил)пропаноат (основной).

К раствору интермедиата 143С (0.241 г, 1.216 ммоль) в MeOH (6.08 мл) добавляли борогидрид натрия (0.047 г, 1.240 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при *rt* в течение ночи. Реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (2X). Объединённые органические вытяжки сушили Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, получали остаток. Очистка сырого продукта хроматографией на силикагеле на жидкостном Isco хроматографе (колонка 40 г, 40 мл/мин, 0-100% EtOAc в гексане в течение 19 мин, *t_r* = 10.5 мин = цис, 12 мин = транс) дала 153А (173 мг, 71%) и 153В (37 мг, 15%). Основным продуктом является транс-изомер. Минорным продуктом является цис-изомер. цис-Изомер элюирует первым. транс-Изомер элюирует вторым. ESI MS (M+H)⁺ = 201.1.

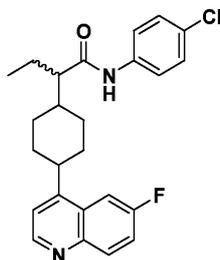
Интермедиат 153С. Этил 2-((транс)-4-((1,8-нафтиридин-4-ил)окси)циклогексил)пропаноат.

К раствору 153В (59.5 мг, 0.297 ммоль) в DMF (495 мкл) добавляли NaNH (19.80 мг, 0.495 ммоль). Через 30 мин добавляли 4-бром-1,8-нафтиридин (51.8 мг, 0.248 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Реакцию прекращали (гасили) нас. водн. раствором NH₄Cl и добавляли EtOAc. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2X). Объединённые органические вытяжки промывали водой, сушили Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, получая коричневый остаток. Очистка сырого продукта хроматографией на силикагеле на жидкостном Isco хроматографе (колонка 40 г, 40 мл/мин, 0-20% MeOH в CH₂Cl₂ за 9 мин, *t_r* = 7.5 мин) дала 153С (59.8 мг, 0.182 ммоль, выход 73.5%) в виде бесцветного остатка. ESI MS (M+H)⁺ = 329.2. HPLC пик *t_r* = 0.72 мин. Условия HPLC: метод А.

Пример 153. (±)-2-((транс)-4-((1,8-Нафтиридин-4-ил)окси)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид.

К раствору 4-хлоранилина (0.080 г, 0.628 ммоль) в THF (0.1 мл) при 0°C прибавляли раствор изо-пропилмагнийхлорида (0.314 мл, 0.628 ммоль). Полученный раствор нагревали до *rt* и перемешивали 5 мин, затем по каплям прибавляли интермедиат 153С (0.0516 г, 0.157 ммоль) в THF (0.38 мл). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч, затем оставляли охлаждаться до *rt*. Реакцию гасили нас. водн. раствором NH₄Cl и добавляли EtOAc. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3X). Объединённые органические вытяжки сушили Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, получали остаток. Сырой продукт очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили на центрифужном испарителе, получали соединение согласно примеру 153 в виде рацемата (6.7 мг, 10%). ESI MS (M+H)⁺ = 410.2. HPLC пик *t_r* = 1.803 мин. Чистота = 99%. Условия HPLC: метод В.

Пример 154. N-(4-Хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)бутанамид (смесь четырёх изомеров)



Интермедиат 154А. Этил 2-(1,4-диокса Spiro[4.5]декан-8-илиден)ацетат.

В колбу, содержащую гидрид натрия (46.1 г, 1153 ммоль), в атмосфере азота при 0°C добавляли THF (1200 мл). Затем по каплям добавляли триэтилфосфоацетат (258 г, 1153 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем добавляли 1,4-диокса Spiro[4.5]декан-8-он (150 г, 960 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию гасили, добавляя воду (500 мл) и смесь упаривали в вакууме. Остаток экстрагировали этилацетатом (3×1000 мл). Объединённые органические вытяжки последовательно промывали водой (500 мл) и рассолом (500 мл). Фильтрат сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-30% этилацетатом в петролейном эфире, получали интермедиат 154А (бледно-жёлтое масло, 135 г, 597 ммоль, выход 62.1%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ: 5.66 (s, 1H), 4.14 (q, J=7.2 Гц, 2H), 4.02 - 3.82 (m, 4H), 3.24 - 2.86 (m, 2H), 2.63 - 2.27 (m, 2H), 1.98 - 1.68 (m, 4H), 1.27 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Интермедиат 154В. Этил 2-(1,4-диокса Spiro[4.5]декан-8-ил)ацетат.

Интермедиат 154А (13.88 г, 61.3 ммоль) растворяли в EtOAc (61.3 мл) и в атмосфере азота помещали в сосуд Парра для гидрирования, содержащий 10% Pd/C (1.306 г, 12.27 ммоль) (54 вес.% воды). Реакционный сосуд продували (откачивали и заполняли) азотом, затем водородом. После заполнения сосуда водородом до 50 psi (~344.7 кПа) сосуд помещали в лабораторную качалку Парра и встряхивали. Через 4 ч реакционную смесь фильтровали через плотный слой целита (CELITE®) и упаривали в вакууме, получали интермедиат 154В, этил 2-(1,4-диокса Spiro[4.5]декан-8-ил)ацетат (бесцветное масло, 13.78 г, 60.4 ммоль, выход 98%). LC-MS анализ: вычислено для C₁₂H₂₀O₄ 228.14, найдено [M+H]⁺ 229.1. T_r= 0.83 мин (метод А).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ: 4.31 - 4.08 (m, 2H), 4.00 - 3.86 (m, 4H), 2.22 (d, J=7.0 Гц, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 4H), 1.63 - 1.50 (m, 2H), 1.37-1.14 (m, 5H).

Интермедиат 154С. Этил 2-(4-оксоциклогексил)ацетат.

В реактор на 10 л помещали интермедиат 154В (67.5 г, 296 ммоль) в ацетоне (5000 мл). К реакционной смеси прибавляли 1М раствор HCl (1183 мл, 1183 ммоль) и полученную смесь нагревали при кипячении в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали для удаления ацетона. Остаток экстрагировали этилацетатом (3×1000 мл). Объединённые органические вытяжки промывали водой и рассолом. Органический слой сушили сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией, элюируя в градиенте 0-20% этилацетата в петролейном эфире, получали интермедиат 154С (бледно-жёлтая жидкость, 40 г, 217 ммоль, выход 73.4%). GC-MS анализ: вычислено для C₁₀H₁₆O₃, 184.11, найдено [M+H]⁺ 184. T_r= 10.03 мин (метод С).

Интермедиат 154D. Этил 2-(4-(трифторметилсульфонилокси)циклогекс-3-енил)ацетат.

В 4-горлой колбе на 2 л под азотом к 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпиридину (84 г, 407 ммоль) прибавляли дихлорметан (500 мл). По каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (55.0 мл, 326 ммоль). Затем медленно прибавляли раствор интермедиата 154С (50 г, 271 ммоль) в дихлорметане (500 мл). После окончания прибавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли 1000 мл дихлорметана и промывали водой и карбонатом аммония, а затем водой. Органический слой сушили сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на колонке, элюируя в градиенте 0-10% этилацетатом в петролейном эфире, получали интермедиат 154D (бледно-жёлтое масло, 65 г, 206 ммоль, выход 76%). GC-MS анализ: вычислено для C₁₁H₁₅F₃O₃S, 316.06. Найдено [M+H]⁺ 317. T_r= 10.16 мин (метод С).

Интермедиат 154Е. Этил 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-енил)ацетат.

В 4-горлой колбе на 2 л в атмосфере азота интермедиат 154D (120 г, 379 ммоль), бис(пинаколато)дибор (106 г, 417 ммоль) и ацетат калия (112 г, 1138 ммоль) разводили в 1,4-диоксане (1200 мл). Азот пропускали через реакционную смесь в течение 10 мин. Затем добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладий(II) хлорида с дихлорметаном (15.49 г, 18.97 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч и упаривали. Остаток распределяли между этилацетатом и водой, фильтровали через слой целита (CELITE®). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (3X). Объединённые органические вытяжки промывали водой, рассолом, сушили сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя в градиенте 0-10% этилацетата в петролейном эфире, получали интермедиат 154Е (бледно-жёлтое масло, 56 г, 190 ммоль, выход 50.2%). GC-MS анализ: вычислено для C₁₆H₂₇BO₄, 294.20; найдено [M+H]⁺ 295.3. T_r = 1.10 мин (метод А).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ: 6.52 (dd, J=4.1, 1.9 Гц, 1H), 4.14 (q, J=7.1 Гц, 2H), 2.62 - 1.97 (m, 6H), 1.94 - 1.68 (m, 2H), 1.33 - 1.21 (m, 16H).

Интермедиат 154F. Этил 2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)ацетат.

Этил 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)ацетат (интермедиат 154Е) (5 г, 17.00 ммоль) смешивали с диоксаном (28.3 мл) и водой (7.08 мл). Добавляли 4-хлор-6-

фторхинолин (2.57 г, 14.15 ммоль), а затем K_2CO_3 (5.87 г, 42.5 ммоль). Через смесь пропускали азот в течение 5 мин, а затем добавляли $Pd(Ph_3P)_4$ (0.327 г, 0.283 ммоль). После добавления реакцию систему трижды откачивали и заполняли N_2 , а затем герметизировали (герметизировали флакон с помощью ленты-парафильма) и нагревали при $100^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и сразу же очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, получали интермедиат 154F (4.22 г, 13.47 ммоль, выход 95%). LC-MS анализ: вычислено для $C_{19}H_{20}FNO_2$ 313.15, найдено $[M+H]^+$ 314.1 $T_r = 0.75$ мин (метод А).

Интермедиат 154G. Этил 2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)ацетат.

Интермедиат 154F (4.22 г, 13.47 ммоль) растворяли MeOH (67.3 мл) и добавляли формиат аммония (4.25 г, 67.3 ммоль). К сосуду подсоединяли обратный холодильник reflux condenser и трижды откачивали и заполняли газообразным азотом. Затем добавляли палладий на угле (0.143 г, 1.347 ммоль) (влажном, типа Degussa) и реакцию смесь нагревали при кипячении в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали, упаривали в вакууме и добавляли DCM. Осадок отфильтровывали и фильтрат упаривали, получали сырой интермедиат 154G (4.20 г, 13.32 ммоль, выход 99%) в виде смеси цис- и транс-диастереомеров. LC-MS анализ: вычислено для $C_{19}H_{22}FNO_2$ 315.16, найдено $[M+H]$ 316.2. $T_r = 0.76$ мин (метод А).

Интермедиат 154H. Этил 2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)бутаноат.

В колбу, содержащую THF (6 мл), по каплям добавляли диизопропиламид лития (2.0M раствор в THF) (3.17 мл, 6.34 ммоль) при $-78^\circ C$, а затем по каплям при $-78^\circ C$ добавляли 1,3- диметилтетрагидропиримидин-2(1H)-он (0.573 мл, 4.76 ммоль) и раствор интермедиата 154G (1.0 г, 3.17 ммоль) в THF (10 мл). Образовался коричневый раствор, который перемешивали при $-78^\circ C$ в течение 1 ч, затем медленно прибавляли иодэтан (0.51 мл, 6.34 ммоль). Затем реакцию смесь перемешивали на бане со льдом в течение 1 ч, оставляли нагреваться до rt в течение ночи. Реакцию прекращали, выливая реакцию смесь в воду, и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединённые органические вытяжки промывали рассолом, сушили $MgSO_4$, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в DCM и очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя в градиенте 0-20% этилацетата в гексане, получали интермедиат 154H (масло, 0.81 г, 2.359 ммоль, выход 74.4%). LC-MS анализ: вычислено для $C_{21}H_{26}FNO_2$, 343.19, найдено $[M+H]$ 344.3. $T_r = 0.87-0.88$ мин (метод А).

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 8.88 - 8.77 (m, 1H), 8.18 - 8.06 (m, 1H), 7.66 (dd, $J=10.6, 2.6$ Гц, 1H), 7.47 (ddd, $J=9.2, 8.0, 2.9$ Гц, 1H), 7.36 (d, $J=4.6$ Гц, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 2H), 3.34 - 3.09 (m, 1H), 2.70 - 2.16 (m, 1H), 2.13 - 1.49 (m, 13H), 1.36 - 1.24 (m, 3H), 1.00 - 0.90 (m, 3H).

Интермедиат 154I. 2-(4-(6-Фторхинолин-4-ил)циклогексил)бутановая кислота.

К раствору этил 2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)бутаноата (0.81 г, 2.359 ммоль) в THF (4 мл) и MeOH (7 мл) медленно прибавляли 2.0M раствор LiOH (7.1 мл, 14.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение ночи. На следующий день к реакционной смеси снова добавляли раствор LiOH (7.1 мл, 14.2 ммоль) и полученную реакцию смесь нагревали при $70^\circ C$ в течение 28 ч. Реакционную смесь охлаждали и к ней добавляли этилацетат. Водный слой отделяли и к нему добавляли 1N раствор HCl, доводя pH раствора до 5-6. К полученной смеси добавляли воду и $CHCl_3$:2-пропанол (2:1). Органический слой отделяли и сушили $MgSO_4$. Фильтрат упаривали в вакууме, получали интермедиат 154I в виде смеси цис- и транс- (3:2) изомеров (0.64 г, 2.029 ммоль, выход 86%). LC-MS анализ: вычислено для $C_{19}H_{22}FNO_2$ 315.16, найдено $[M+H]$ 316.3. $T_r = 0.72$ мин (метод А).

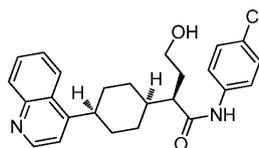
1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 8.83 (d, $J=4.4$ Гц, 1H), 8.30 - 8.03 (m, 1H), 7.67 (dd, $J=10.6, 2.4$ Гц, 1H), 7.48 (ddd, $J=9.2, 7.9, 2.6$ Гц, 1H), 7.38 (d, $J=4.6$ Гц, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 3.37 - 3.07 (m, 1H), 2.77 - 2.21 (m, 1H), 2.11 - 1.30 (m, 11H), 1.07- 1.00 (m, 3H).

Пример 154. N-(4-Хлофенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)бутанамид.

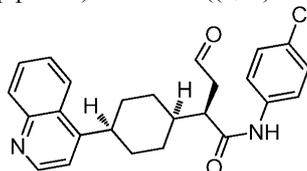
К раствору интермедиата 154I (60 мг, 0.190 ммоль) добавляли тионилхлорид (0.21 мл, 2.85 ммоль) и 1 каплю DMF. Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 2 ч, добавляли 5 мл и упаривали в вакууме. Остаток сушили в высоком вакууме в течение 1 ч. К остатку добавляли ацетонитрил (3 мл), 4-хлоранилин (36.4 мг, 0.285 ммоль) и 4-метилморфолин (0.13 мл, 1.14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 0.6 ч, затем нагревали при $70^\circ C$ в течение 1 ч. К реакционной смеси прибавляли ещё одну порцию 4-метилморфолина (0.13 мл, 1.14 ммоль) и полученную реакцию смесь нагревали при $70^\circ C$ в течение ночи. К реакционной смеси прибавляли этилацетат и рассол. Органический слой отделяли и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH, фильтровали и очищали препаративной HPLC, получали соединение согласно примеру 154 в виде смеси 4 изомеров (7.1 мг, 0.017 ммоль, выход 8.8%). LC-MS анализ: вычислено для $C_{25}H_{26}ClFN_2O$ 424.17, найдено $[M+H]$ 425.3. $T_r = 1.72$ мин (метод К).

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 10.31 - 9.93 (m, 1H), 9.00 - 8.68 (m, 1H), 8.09 (dd, $J=8.9, 5.9$ Гц, 1H), 7.97 (d, $J=9.3$ Гц, 1H), 7.66 (d, $J=8.7$ Гц, 3H), 7.61 - 7.42 (m, 1H), 7.34 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 2.84 - 2.64 (m, 1H), 2.05 - 1.15 (m, 11H), 0.96 - 0.70 (m, 3H).

Пример 155. (R)-N-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-2-((цис)-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)бутанамид



Интермедиат 155А. (R)-N-(4-Хлорфенил)-4-оксо-2-((цис)-4-(хинолин-4-ил) циклогексил)бутанамид

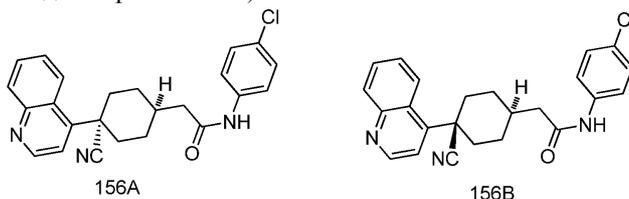


К раствору соединения согласно примеру 224 (0.63 г, 1.5 ммоль) в 15 мл смеси 3:1 диоксана и воды добавляли NaIO_4 (1.28 г, 6 ммоль) и 2,6-лутидин (0.32 г, 3 ммоль), получали белую суспензию. Затем добавляли OsO_4 (5 об.%, 0.15 мл). Через 2 ч, по показаниям TLC, реакция закончилась. Добавляли воду и трижды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединённые органические вытяжки промывали один раз рассолом и сушили MgSO_4 . После фильтрования и упаривания получали сырой продукт, интермедиат 155А, в виде коричневого масла, которое использовали без дополнительной очистки.

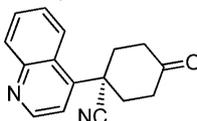
Пример 155. (R)-N-(4-Хлорфенил)-4-гидрокси-2-((цис)-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)бутанамид.

К раствору интермедиата 155А (0.16 г, 0.38 ммоль) в MeOH (3.8 мл) прибавляли борогидрид натрия (0.043 г, 1.14 ммоль). Через 1 ч реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали 10% раствором MeOH в EtOAc. Флэш-хроматографией на силикагеле получали 2.2 мг соединения согласно примеру 155 в виде твёрдого вещества белого цвета. MS(ES): $m/z = 443.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $T_r = 2.72$ мин (метод L).

Примеры 156(a) и 156(b). N-(4-Хлорфенил)-2-((цис)-4-циано-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид и N-(4-хлорфенил)-2-((транс)-4-циано-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид (относительная стереохимия не определена и задана произвольно)

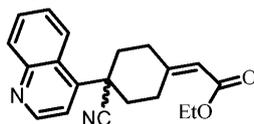


Интермедиат 156А. 4-Оксо-1-(хинолин-4-ил)циклогексан-1-карбонитрил



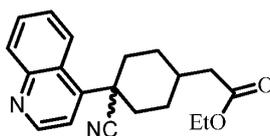
К раствору 2-(хинолин-4-ил)ацетонитрила (2.0 г, 11.4 ммоль) в THF (30 мл) прибавляли этилакрилат (2.38 г, 23.8 ммоль), а затем трет-бутоксид калия (1.6 г, 14.3 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч добавляли воду (200 мл) и нагревали при 85°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и трижды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединённые органические вытяжки промывали один раз рассолом и сушили MgSO_4 . После фильтрования и последующего упаривания получали сырой продукт в виде коричневого масла. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане) дала интермедиат 156А (800 мг) в виде твёрдого вещества белого цвета.

Интермедиат 156В. Этил 2-(4-циано-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетат



К раствору этил 2-(диэтоксифосфорил)ацетата (0.75 г, 3.36 ммоль) в THF (7 мл) при 0°C прибавляли трет-бутоксид натрия (0.32 г, 3.36 ммоль). Через 10 мин к реакционной смеси прибавили интермедиат 156А (0.80 г, 3.2 ммоль) в THF (3 мл). Ещё через 2 ч реакцию гасили водой, трижды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединённые органические вытяжки промывали один раз рассолом, сушили MgSO_4 и фильтровали, получали сырой продукт. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (85% EtOAc/гексан) дала интермедиат 156В (1.0 г) в виде твёрдого вещества белого цвета.

Интермедиат 156С. Этил 2-(4-циано-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетат



К раствору продукта интермедиата 156 В (1.00 г, 3.13 ммоль) в MeOH (31 мл) прибавляли Pd/C (типа Degussa, 0.10 г, 10% Pd). Водород подавали из баллона. Через 16 ч гидрирования при RT реакционную смесь продували аргоном и затем фильтровали через слой целита, промывая с помощью DCM. После упаривания получили продукт 156С в виде смеси цис- и транс-изомеров, которые использовали без дополнительной очистки.

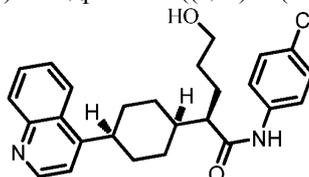
Примеры 156(a) и 156(b). N-(4-Хлорфенил)-2-((цис)-4-циано-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид и N-(4-хлорфенил)-2-((транс)-4-циано-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид (относительная стереохимия не определена и задана произвольно).

Соединения согласно примерам 156А и 156В получали, как описано в общей методике G для получения смеси цис- и транс-изомеров. Эти изомеры разделяли флэш-хроматографией на силикагеле, получали соединения согласно примеру 156А и примеру 156В.

Пример 156А. MS(ES): $m/z = 393.2 [M+H]^+$. $T_r = 0.84$ мин (метод М).

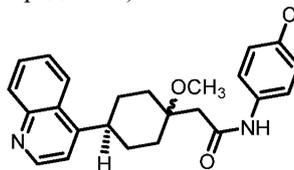
Пример 156В. MS(ES): $m/z = 393.2 [M+H]^+$. $T_r = 2.77$ мин (метод L).

Пример 157. (R)-N-(4-Хлорфенил)-5-гидрокси-2-((цис)-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пентанамид

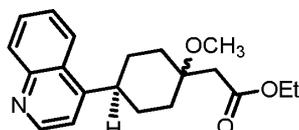


К раствору соединения согласно примеру 224 (0.140 г, 0.33 ммоль) в THF (3.3 мл) при -78°C , прибавляли $\text{NH}_3\text{-DMS}$ (0.189 мл, 0.37 ммоль, 2.0M раствор), а затем нагревали до RT. После 2 ч при RT раствор охлаждали до -78°C и добавляли 5 мл 1N NaOH и 5 мл 30% пероксида водорода, а затем нагревали до RT. Через 5 ч реакцию гасили нас. водн. раствором NH_4Cl и экстрагировали трижды с помощью EtOAc. Объединённые органические вытяжки промывали один раз рассолом и сушили MgSO_4 . После фильтрования и упаривания получали сырой продукт. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле дала соединение согласно примеру 157 в виде твёрдого вещества белого цвета. MS(ES): $m/z = 394.2 [M+H]^+$. $T_r = 0.81$ мин (метод М).

Пример 158. N-(4-Хлорфенил)-2-(1-метокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид (один диастереомер, относительная стереохимия не определена)



Интермедиат 158А. Этил 2-(1-метокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетат

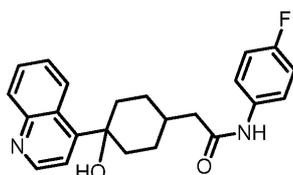


К раствору этил 2-(1-гидрокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетата (0.22 г, 0.69 ммоль), полученного по методикам, описанным в примере 30, в DME (3 мл) в -78°C прибавляли KHMDS (1.5 мл, 0.5M в толуоле, 0.756 ммоль), а затем 18-краун-6 (0.20 г, 0.756 ммоль). Через 30 мин прибавляли MeI (0.057 мл, 0.756 ммоль). Ещё через 30 мин реакцию прекращали, добавляя нас. водн. раствор NH_4Cl и воду. Трижды экстрагировали с помощью EtOAc, объединённые органические вытяжки один раз промывали рассолом, сушили MgSO_4 , фильтровали и упаривали, получали сырой интермедиат 158А в виде единственного изомера, стереохимия не подтверждена.

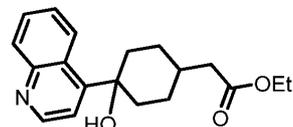
Пример 158. N-(4-Хлорфенил)-2-(1-метокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид.

Соединение согласно примеру 158 получали из интермедиата 158А по методикам, описанным в примере 30. Выделяли в виде одного изомера, относительная стереохимия не определена. MS(ES): $m/z = 379.2 [M+H]^+$. $T_r = 2.29$ мин (метод L).

Пример 159. N-(4-Фторфенил)-2-(4-гидрокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид (один диастереомер, относительная стереохимия не определена)



Интермедиат 159А. Этил 2-(4-(4-гидрокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетат

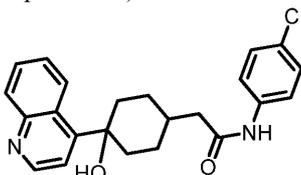


К раствору 4-бромхинолина (0.36 г, 1.75 ммоль) в THF (8 мл) при -78°C прибавляли трет-бутиллитий (1.7М раствор, 2.1 мл, 3.51 ммоль). Через 5 мин прибавляли раствор этил 2-(4-оксоциклогексил)ацетата (0.294 г, 1.60 ммоль) в THF (2 мл). Через 1 ч добавляли 1N NaOH, а затем нагревали до комнатной температуры. Смесь трижды экстрагировали EtOAc и объединённые органические вытяжки один раз промывали рассолом, сушили MgSO_4 , фильтровали и упаривали, получали сырой продукт. Очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя в градиенте 0-100% EtOAc в гексане, получали интермедиат 159А (214 мг) в виде жёлтого масла.

Пример 159. N-(4-Фторфенил)-2-(4-(4-гидрокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид (один диастереомер, относительная стереохимия не определена).

Соединение согласно примеру 159 получали из интермедиата 159А и 4-фторанилина методами, описанными в общей методике G. Соединение согласно примеру 159 выделяли в виде одного изомера кристаллизацией после упаривания, стереохимия не подтверждена. MS(ES): $m/z = 393.2[\text{M}+\text{H}]^+$. $T_r = 2.77$ мин (метод L).

Пример 160. N-(4-Хлорфенил)-2-(4-(4-гидрокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид (один диастереомер, относительная стереохимия не определена)

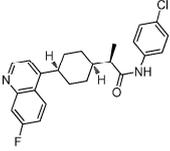
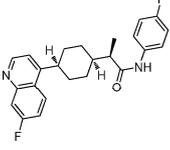


Пример 160. N-(4-Хлорфенил)-2-(4-(4-гидрокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид.

Соединение согласно примеру 160 получали из продукта интермедиата 159А и 4-хлоранилина методами, описанными в общей методике G. Соединение согласно примеру 160 выделяли в виде одного изомера в результате кристаллизации после упаривания, стереохимия не подтверждена. MS(ES): $m/z = 431.3 [\text{M}+\text{H}]^+$. $T_r = 0.85$ мин (метод M).

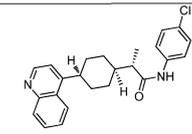
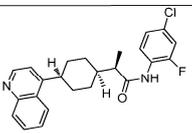
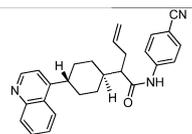
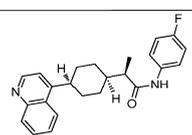
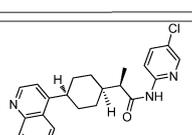
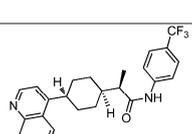
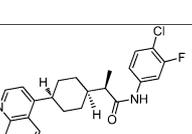
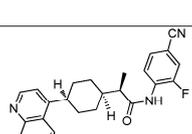
Таблица 7

Соединения согласно примерам 161-218, полученные ранее описанными методами

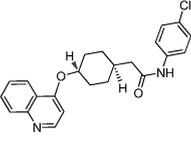
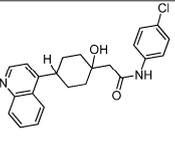
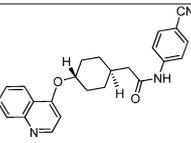
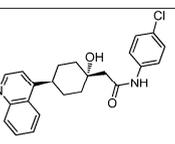
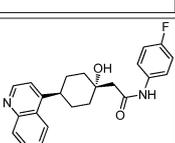
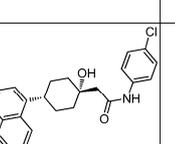
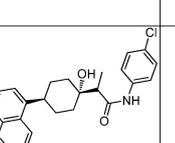
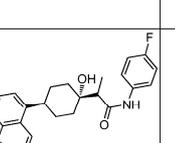
При мер №	Получ ен методом, аналогичным методу в Примере №	М етод HPLC	C-MS RT	L	M+H] ⁺
161		24	L	2.93	411.2
162		24	L	2.8	395.3

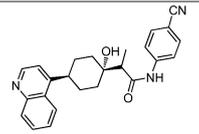
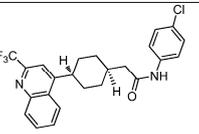
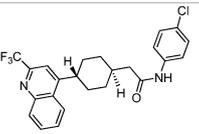
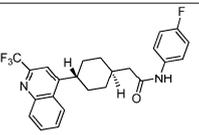
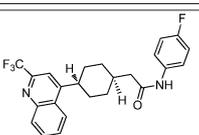
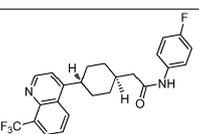
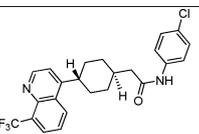
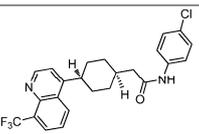
163		24	L	2	4	.75	02.3
164		25	L	3	4	.01	09.3
165		25	L	2	4	.68	07.3
166		25	L	2	3	.53	91.3
167		26	L	2	3	.54	98.3
168		25	L	2	4	.67	17.2
169		16	L	2	4	.8	21.3
170		157	L	2	4	.42	51.3

171		4	L	2	3	.99	97.2
173		5	L	2	3	.86	81.2
174		24	L	2	3	.42	77.3
175		24	L	2	4	.72	43.3
176		24	L	2	4	.81	45.2
177		24	L	2	4	.7	39.2
178		24	L	2	4	.65	11.2
179		2524	L	3	4	.01	47.3

180		26	M	0	.84	95.2	3
181		24	M	0	.8	11.2	4
182		57	M	0	.84	10.2	4
183		24	M	0	.86	77.2	3
184		24	M	0	.81	94.2	3
185		24	M	0	.78	27.2	4
186		24	M	0	.81	11.2	4
187		24	M	0	.79	02.2	4

188		25	L	2	.67	03.3
189		24	L	2	.71	95.3
190		57	L	2	.95	33.3
191		4	L	3	.13	15.2
192		4	L	2	.98	99.2
193		3	L	2	.94	99.2
194		32	L	2	.47	95.2

195		31	L	2	3	.49	95.2
196		36	L	2	3	.28	95.2
198		32	L	2	3	.24	86.2
199		36	L	2	3	.24	79.2
200		36	L	2	3	.15	79.2
201		36	L	2	3	.29	79.2
202		36	L	2	4	.37	09.2
203		36	L	2	3	.23	93.3

204		36	L	2	4	.3	00.2
205		4	M	0	4	.89	47.2
206		1	M	0	4	.86	47.1
207		1	M	0	4	.85	31.3
208		4	M	0	4	.87	31.2
209		4	M	0	4	.85	31.2
210		4	M	0	4	.86	47.2
211		4	M	0	4	.87	47.2

212		24	M	0	3	.88	95.3
213		24	M	0	4	.96	02.3
214		137	L	2	5	.516	27.3
215		24	M	0	4	.91	11.2
216		56	M	0	3	.83	93.2
217		20	M	0	3	.84	93.2
218		20	M	0	3	.817	93.3

Соединения согласно примерам 220-228, полученные ранее описанными методами

Пример №	Структура	По-лучен-методом, аналогич-ны ме-тоду в-Примере №	¹ H NMR
220		25	¹ H-NMR (400 MHz; CDCl ₃): δ 8.84 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.70 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.61 – 7.47 (m, 4H), 7.32 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.11 – 6.91 (m, 2H), 3.51 – 3.43 (m, 1H), 2.41 (td, J = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 2.17–2.14 (m, 1H), 1.97 – 1.58 (m, 10H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
221		26	¹ H NMR (400 MHz; CDCl ₃): δ 8.84 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 3H), 7.25 (s,
			1H), 7.22 (s, 1H), 7.08 – 6.98 (m, 2H), 3.30 (tt, J = 11.9, 2.7 Hz, 1H), 2.17 – 1.92 (m, 4H), 1.86 – 1.70 (m, 2H), 1.69 – 1.51 (m, 2H), 1.51 – 1.11 (m, 4H), 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
222		3	¹ H NMR (400 MHz; CD ₃ OD) δ 8.79 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 4H), 7.52 – 7.43 (m, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 3.53 – 3.38 (m, 1H), 2.58 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.52 – 2.44 (m, 1H), 2.03 – 1.70 (m, 8H).
223		4	¹ H NMR (400 MHz; CDCl ₃) δ 8.90 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 3H), 7.39 (ddd, J = 10.3, 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 – 6.98 (m, 2H), 3.36 – 3.20 (m, 1H), 2.35 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.16 – 2.01 (m, 5H), 1.75 – 1.59 (m, 2H), 1.45 – 1.28 (m, 2H).

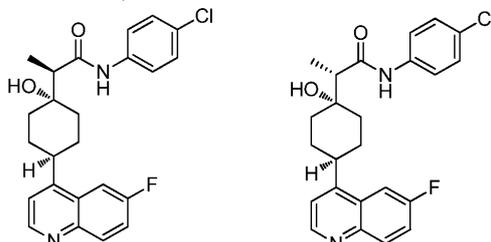
224		25	¹ H-NMR (400 MHz; CDCl ₃): δ 8.86 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 3.43-3.37 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.94-1.62 (m, 9H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4H).
225		23	¹ H-NMR (400 MHz; CDCl ₃): δ 8.15 (dd, <i>J</i> = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 2H), 3.48-3.41 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.22-2.17 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.89-1.57 (m, 8H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
226		23	¹ H-NMR (400 MHz; CDCl ₃): δ 8.86 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 3.43-3.37 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.94-1.62 (m, 8H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
227		27	¹ H NMR (400 MHz; CDCl ₃): 8.69 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 8.17 (dd, <i>J</i> = 1.5, 10.5 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.66 (dt, <i>J</i> = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 7.43 (dt, <i>J</i> = 1.0, 10.0 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 11 Hz, 2H), 6.68 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 4.83 (br s, 1H), 2.24-2.12 (m, 3H), 1.79-1.46 (m, 7H), 1.24 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 3H).
228		27	¹ H NMR (400 MHz; CDCl ₃): 8.69 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 8.18 (dd, 1.5, 10.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, <i>J</i> = 1.0, 10.5 Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 11 Hz, 2H), 7.44 (dt, <i>J</i> = 1.0, 10.0 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 6.68 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.83 (br s, 1H), 2.25-2.15 (m, 3H), 1.82-1.44 (m, 7H), 1.24 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 3H).

Примеры 229 и 230.

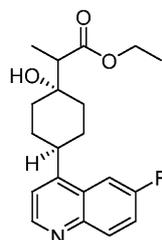
Пример 229. N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(6-фторхинолин-4-ил)-1-гидроксициклогексил)пропанамид.

Пример 230. N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(6-фторхинолин-4-ил)-1-гидроксициклогексил)пропанамид

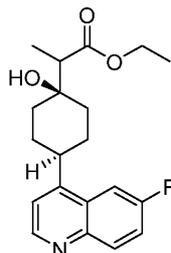
(абсолютная стереохимия неизвестна)



229A: метил 2-(транс-4-(6-фторхинолин-4-ил)-1-гидроксициклогексил)пропаноат



229B: метил 2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)-1-гидроксициклогексил)пропаноат



К раствору 4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексанона (200 мг, 0.822 ммоль) и метил 2-бромпропаноата (275 мг, 1.644 ммоль) в CH_3CN (6 мл) при 0°C прибавляли трис(трифенилфосфин)родий(I)хлорид (45.6 мг, 0.049 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем добавляли диэтилцинк (1.0M раствор в гептане) (1.726 мл, 1.726 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли EtOAc и насыщенный раствор NH_4Cl . Органический слой отделяли и промывали рассолом, сушили MgSO_4 , фильтровали и упаривали, получали сырой продукт. Этот сырой продукт очищали с помощью ISCO колоночной хроматографии 24 г, 40 мл/мин. 0-100% EtOAc/гексан за 50 мин. Продукт 229A (87 мг, 0.26 ммоль, 32%) элюировали с помощью 50% EtOAc/гексан. Продукт 229B (122 мг, 0.364 ммоль, 44%) элюировали с помощью 60% EtOAc/гексан.

229A: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.83 (d, $J=4.6$ Гц, 1H), 8.14 (dd, $J=9.2, 5.7$ Гц, 1H), 7.67 (dd, $J=10.5, 2.8$ Гц, 1H), 7.50 (ddd, $J=9.2, 8.0, 2.8$ Гц, 1H), 7.33 (d, $J=4.6$ Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (s, 1H), 3.36 - 3.23 (m, 1H), 3.08 (q, $J=7.1$ Гц, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 3H), 1.68 - 1.51 (m, 1H), 1.36 - 1.23 (m, 3H). LC-MS: $\text{M}+\text{H}=332.2$ ($t_r=0.59$ мин) (метод А).

229B: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.84 (d, $J=4.6$ Гц, 1H), 8.14 (dd, $J=9.2, 5.7$ Гц, 1H), 7.68 (dd, $J=10.6, 2.8$ Гц, 1H), 7.49 (ddd, $J=9.1, 8.0, 2.8$ Гц, 1H), 7.39 (d, $J=4.6$ Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.21 - 3.04 (m, 2H), 2.56 (q, $J=7.2$ Гц, 1H), 2.18 - 1.97 (m, 3H), 1.93 - 1.67 (m, 5H), 1.65 (s, 2H), 1.55 - 1.41 (m, 1H), 1.36 - 1.23 (m, 3H).

Примеры 229 и 230.

К раствору 4-хлоранилина (63.5 мг, 0.498 ммоль) в THF (1 мл) при RT по каплям прибавляли $i\text{PrMgCl}$ (2.0M в THF) (0.415 мл, 0.830 ммоль). Наблюдали выделение пузырьков. Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 5 мин. Затем прибавляли 229A (55 мг, 0.166 ммоль) в THF (0.3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. К реакционной смеси прибавляли насыщенный раствор NH_4Cl и EtOAc. Органический слой отделяли и промывали рассолом, сушили MgSO_4 , фильтровали и упаривали досуха. Сырой продукт очищали на колонке ISCO 24 г, 35 мл/мин. 0-100% EtOAc/гексан за 30 мин. Нужный продукт элюировали с помощью 80% EtOAc/гексан, получали N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(6-фторхинолин-4-ил)-1-гидроксициклогексил)пропанамид (58 мг, 0.135 ммоль, выход 81%) в виде твёрдого вещества белого цвета.

Рацемат очищали препаративной SFC в следующих условиях: колонка: хиральная OD-H 25×3 см

ID, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 70/30 CO₂/MeOH; детектор с длиной волны: 220 нм; скорость потока: 100 мл/мин. Фракции ("Пик-1" t_r = 3.98 мин (пример 229) и "Пик-2" T_r = 4.99 мин (пример 230);

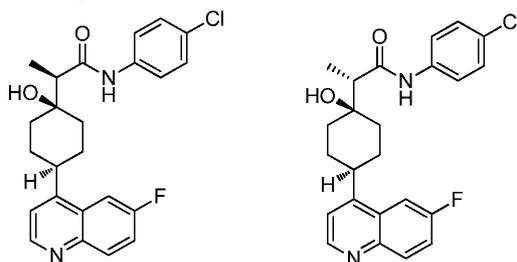
пример 229: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.83 (d, J=4.6 Гц, 1H), 8.14 (dd, J=9.2, 5.7 Гц, 1H), 7.67 (dd, J=10.5, 2.8 Гц, 1H), 7.50 (ddd, J=9.2, 8.0, 2.8 Гц, 1H), 7.33 (d, J=4.6 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (s, 1H), 3.36 - 3.23 (m, 1H), 3.08 (q, J=7.1 Гц, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 3H), 1.68-1.51 (m, 1H), 1.36 - 1.23 (m, 3H). LC-MS: M+H=332.2 (T_r =0.59 мин);

Пример 230: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.83 (d, J=4.6 Гц, 1H), 8.14 (dd, J=9.2, 5.7 Гц, 1H), 7.67 (dd, J=10.5, 2.8 Гц, 1H), 7.50 (ddd, J=9.2, 8.0, 2.8 Гц, 1H), 7.33 (d, J=4.6 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (s, 1H), 3.36 - 3.23 (m, 1H), 3.08 (q, J=7.1 Гц, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 3H), 1.68-1.51 (m, 1H), 1.36 - 1.23 (m, 3H). LC-MS: M+H=332.2 (T_r =0.59 мин) (метод А).

Примеры 231 и 232.

Пример 231: N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)-1-гидроксициклогексил)пропанамид.

Пример 232: N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)-1-гидроксициклогексил)пропанамид (абсолютная стереохимия неизвестна)

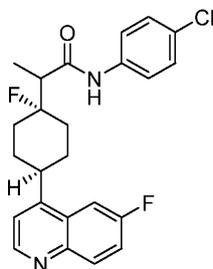


К раствору 4-хлоранилина (61.2 мг, 0.480 ммоль) в THF (2 мл) при RT по каплям добавляли iPrMgCl (2.0M в THF) (0.400 мл, 0.800 ммоль). Наблюдали выделение пузырьков газа. Смесь перемешивали при RT в течение 5 мин. Затем добавляли продукт 229В (53 мг, 0.160 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч. Охлаждали до RT. К смеси прибавляли насыщенный раствор NH₄Cl и EtOAc. Органический слой отделяли и промывали рассолом, сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали досуха. Сырой продукт очищали на хроматографической системе ISCO колонка 24 г, 35 мл/мин. 0-100% EtOAc/гексан за 45 мин. Нужный продукт элюировали с помощью 75% EtOAc/гексан, получали N-(4-хлорфенил)-2-((1s,4s)-4-(6-фторхинолин-4-ил)-1-гидроксициклогексил)пропанамид (55 мг, 0.128 ммоль, выход 80%) в виде твёрдого вещества белого цвета. Рацемат очищали препаративной SFC в следующих условиях: колонка: хиральная OD-H 25×3 см ID, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 70/30 CO₂/MeOH; детектор с длиной волны: 220 нм; скорость потока: 100 мл/мин. Фракции ("Пик-1" T_r = 4.58 мин (пример 231) и "Пик-2" T_r = 5.33 мин (пример 232);

пример 231: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.83 (d, J=4.5 Гц, 1H), 8.14 (dd, J=9.2, 5.7 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.66 (dd, J=10.6, 2.8 Гц, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 3H), 7.38 (d, J=4.6 Гц, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 3.60 (br. s., 1H), 3.24 - 3.02 (m, 1H), 2.38 (q, J=7.1 Гц, 1H), 2.21 - 1.95 (m, 3H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.80 - 1.64 (m, 2H), 1.49 (td, J=13.3, 4.1 Гц, 1H), 1.42 (d, J=7.1 Гц, 3H). LC-MS: M+H=332.2 (T_r =0.78 мин) (метод А);

пример 232: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.83 (d, J=4.5 Гц, 1H), 8.14 (dd, J=9.2, 5.7 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.66 (dd, J=10.6, 2.8 Гц, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 3H), 7.38 (d, J=4.6 Гц, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 3.60 (br. s., 1H), 3.24 - 3.02 (m, 1H), 2.38 (q, J=7.1 Гц, 1H), 2.21 - 1.95 (m, 3H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.80 - 1.64 (m, 2H), 1.49 (td, J=13.3, 4.1 Гц, 1H), 1.42 (d, J=7.1 Гц, 3H). LC-MS: M+H=332.2 (T_r =0.78 мин) (метод А).

Пример 233. (+/-)-N-(4-Хлорфенил)-2-(транс-1-фтор-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид



К раствору 229В (20 мг, 0.047 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) при RT добавляли диэтиламинотрифторид (0.019 мл, 0.141 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 3 ч. К реакционной смеси прибавляли воду и EtOAc. Органический слой отделяли и промывали рассолом, сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали досуха. Сырой продукт очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 25-50% В за 25 мин, затем выдерживали в течение 2 мин при 50% В; скорость потока: 20

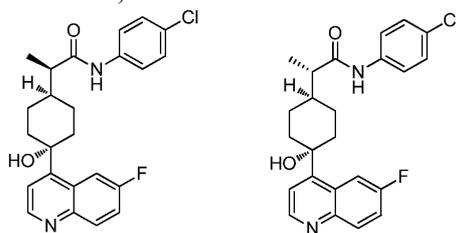
мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили на центрифужном испарителе. Продукт далее очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-75% В в течение 25 мин, затем в течение 2 мин выдерживали при 75% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили на центрифужном испарителе. Выход соединения согласно примеру 233 составлял 0.5 мг (1.17 ммоль, 2.5%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.13 (s, 1H), 8.84 (d, J=4.4 Гц, 1H), 8.15 - 8.00 (m, 2H), 7.72 - 7.55 (m, 4H), 7.36 (d, J=8.7 Гц, 2H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 2.15 (br. s., 1H), 2.06 (br. s., 1H), 1.94 (d, J=9.0 Гц, 3H), 1.88 (br. s., 2H), 1.66 (d, J=11.4 Гц, 1H), 1.24 (d, J=6.9 Гц, 3H). LC-MS: M+H=429.0 (T_r=0.82 мин) (метод А).

Примеры 234, 235, 236, 237.

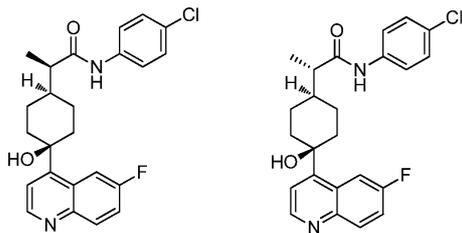
Пример 234: N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(6-фторхинолин-4-ил)-4-гидроксициклогексил)пропанамид (абсолютная стереохимия неизвестна).

Пример 235: N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(6-фторхинолин-4-ил)-4-гидроксициклогексил)пропанамид (абсолютная стереохимия неизвестна)

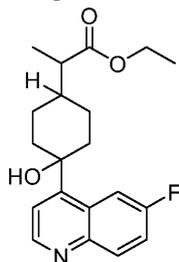


Пример 236: N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)-4-гидроксициклогексил)пропанамид (абсолютная стереохимия неизвестна).

Пример 237: N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)-4-гидроксициклогексил)пропанамид (абсолютная стереохимия неизвестна)

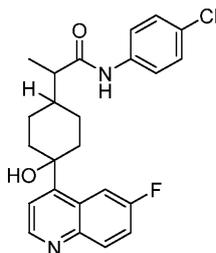


234А: этил 2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)-4-гидроксициклогексил)пропионат



К раствору 4-бром-6-фторхинолина (163 мг, 0.721 ммоль) в THF (5 мл) по каплям при -78°C прибавляли t-BuLi (1.7-3.2M в гептане) (0.849 мл, 1.443 ммоль). Прозрачная реакционная смесь приобрела тёмно-коричневый цвет. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 3 мин. Затем по каплям прибавили раствор этил 2-(4-оксоциклогексил)пропаноата (130 мг, 0.656 ммоль) в THF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Прибавляли насыщенный раствор NH₄Cl и EtOAc. Органический слой отделяли и промывали раствором, сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали, получали сырой продукт. Этот продукт очищали на системе ISCO 40 г, 40 мл/мин. 0-100% EtOAc/гексан в течение 35 мин. Нужный продукт элюировали смесью растворителей 55% EtOAc/гексан, получали 234А (100 мг, 0.290 ммоль, 44%) в виде смеси двух диастереомеров.

234В: N-(4-хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)-4-гидроксициклогексил)пропанамид



К раствору 4-хлоранилина (111 мг, 0.869 ммоль) в THF (2 мл) при RT по каплям прибавляли $i\text{PrMgBr}$ (2.0M в THF) (0.724 мл, 1.448 ммоль). Наблюдали выделение пузырьков (газа). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 5 мин. Затем добавляли 234A (100 мг, 0.29 ммоль) в THF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Затем охлаждали до RT и добавляли насыщенный раствор NH_4Cl и EtOAc. Органический слой отделяли и промывали рассолом, сушили MgSO_4 , фильтровали и упаривали досуха. Сырой продукт очищали на колонке ISCO 24 г, 35 мл/мин. 0-100% EtOAc/гексан в течение 30 мин. Нужный продукт элюировали смесью 80% EtOAc/гексан, получали 234B (110 мг, 0.258 ммоль, 89%) в виде смеси диастереомеров.

Смесь диастереомеров 234B очищали препаративной SFC в следующих условиях: колонка: Whelk-O R, R Kromasil 25×3 см ID, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 75/25 CO_2/MeOH ; детектор с длиной волны: 220 нм; скорость потока: 100 мл/мин. Фракции ("Пик-1" $t_r = 9.94$ мин (пример 234) и "Пик-2" $t_r = 11.49$ мин (пример 236); "Пик-3" $t_r = 13.23$ мин (пример 235) и "Пик-4" $t_r = 14.63$ мин (пример 237).

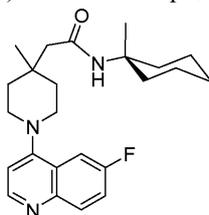
Соединения согласно примерам 234 и 235: 5 мг каждое (0.011 ммоль, 4.44%) ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.86 - 8.74 (m, 1H), 8.53 (dd, $J=11.7$, 2.8 Гц, 1H), 8.13 (dd, $J=9.2$, 5.9 Гц, 1H), 7.57 - 7.39 (m, 4H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 2.59 (d, $J=7.3$ Гц, 2H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 2.09 - 1.86 (m, 5H), 1.38 - 1.18 (m, 6H); LC-MS: $M+H=427.1$ ($t_r=0.78$ мин) (метод A).

Соединения согласно примерам 236 и 237: 40 мг каждое (0.093 ммоль, 36.2%) ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.83 (d, $J=4.6$ Гц, 1H), 8.52 (dd, $J=11.7$, 2.8 Гц, 1H), 8.14 (dd, $J=9.3$, 6.0 Гц, 1H), 7.58 - 7.53 (m, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.49 (ddd, $J=9.2$, 7.6, 2.8 Гц, 1H), 7.42 (d, $J=4.5$ Гц, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 2.38 - 2.16 (m, 3H), 2.09 - 1.91 (m, 3H), 1.88 - 1.71 (m, 5H), 1.40 - 1.30 (m, 3H); LC-MS: $M+H=427.1$ ($t_r=0.78$ мин) (метод A).

Соединения согласно примерам 238-241 получали по методикам, описанным в примере 58, с использованием соответствующих кислот и анилинов.

Номер Примера	Название	R	T _r (мин) ^{метод}	[M + H] ⁺
Пример 238	(R)-N-(4-хлор-2-гидроксифенил)-2-(<i>цис</i> -4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид		0.83 ^a	427.2
Пример 239	(R)-N-(4-хлор-3-гидроксифенил)-2-(<i>цис</i> -4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид		0.76 ^a	427.2
Пример 240	(2R)-N-((2S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-(<i>цис</i> -4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид		2.02 ^b	395.0
Пример 241	(R)-N-(2-амино-4-хлорфенил)-2-(<i>цис</i> -4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пент-4-енамид		0.80 ^a	452.3

Пример 242. 2-(1-(6-Фторхинолин-4-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-N-(1-метилциклогексил)ацетамид



242А. Метил 2-(4-метилпиперидин-4-ил)ацетат.

В колбу с MeOH (7.5 мл) при 0°C в атмосфере азота медленно добавляли хлористый ацетил (1.1 мл, 15.2 ммоль). По окончании прибавления смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, а затем медленно, по каплям прибавляли гомогенную смесь 2-(4-метилпиперидин-4-ил)уксусной кислоты, HCl (675.0 мг, 3.5 ммоль) в MeOH (1.5 мл). Полученную гомогенную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем при 60°C в течение 8 ч, а затем упаривали в вакууме, получали HCl соль титульного соединения в виде твёрдого вещества белого цвета (718.0 мг; выход 99%), которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.41 - 9.12 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.25 - 3.15 (m, 2H), 2.93 - 2.82 (m, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 4H), 1.02 (s, 3H).

242В. Метил 2-(1-(6-фторхинолин-4-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)ацетат.

К гомогенной смеси 4-хлор-6-фторхинолина (350.0 мг, 1.9 ммоль) в безводном NMP (5 мл) в герметизируемом флаконе добавляли HCl соль метил 2-(4-метилпиперидин-4-ил)ацетата (242А, 480.0 мг, 2.3 ммоль), а затем DIPEA (1.6 мл, 9.2 ммоль). Флакон герметизировали и смесь перемешивали при 120°C. Через 26 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем распределяли между водой и EtOAc. Слои разделяли и водный слой ещё раз экстрагировали с помощью EtOAc. Органические вытяжки объединяли, промывали рассолом, затем упаривали в вакууме, получали сырой продукт. Очистка с помощью Isco хроматографии дала метил 2-(1-(6-фторхинолин-4-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)ацетат в виде масла (565.8 мг; выход 93%). MS (ES): m/z = 317 [M+H]⁺. T_r = 0.66 мин (метод А).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, J=5.4 Гц, 1H), 7.96 (dd, J=11.7, 2.8 Гц, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 6.54 (d, J=5.5 Гц, 1H), 3.82 - 3.63 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.54 - 3.34 (m, 2H), 2.45 - 2.38 (m, 2H), 1.87 - 1.72 (m, 4H), 1.05 (s, 3H).

242С. 2-(1-(6-Фторхиолин-4-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)уксусная кислота.

К гомогенной смеси метил 2-(1-(6-фторхиолин-4-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)ацетата (321.0 мг, 1.0 ммоль) в MeOH (5 мл) в атмосфере азота по каплям прибавляли 2М водный раствор NaOH (1 мл, 2.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, а затем добавляли 1N HCl (водн.) до pH 6 (контроль-индикаторные (pH) тест-полоски). Затем смесь распределяли между водой и EtOAc, слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Водный слой после экстракции лиофилизировали, получали сырой продукт в виде твёрдого вещества почти белого цвета (302.1 мг, выход 98%), которое использовали без дополнительной очистки. MS (ES): m/z = 303 [M+H]⁺. T_r = 0.58 мин (метод А).

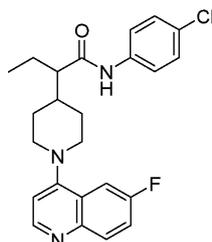
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.12 (br.s, 1H), 8.41 (d, J=6.1 Гц, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 1H), 8.00 (dd, J=9.3, 5.7 Гц, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 1H), 6.64 (d, J=6.2 Гц, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.69 - 3.49 (m, 2H), 2.38 - 2.29 (m, 2H), 1.92 - 1.70 (m, 4H), 1.06 (s, 3H).

Пример 242. 2-(1-(6-Фторхиолин-4-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-N-(1-метилциклогексил)ацетамид.

К смеси 2-(1-(6-фторхиолин-4-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)уксусной кислоты (26.5 мг, 0.09 ммоль) в безводном DMF (1 мл) в герметизируемом флаконе добавляли RuBOP (45.6 мг, 0.09 ммоль), а затем DIPEA (0.06 мл, 0.34 ммоль). Смесь перемешивали 15 мин, затем добавляли 1-метилциклогексанамин, HCl (15.7 мг, 0.11 ммоль) и флакон герметизировали. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч, а затем добавляли DMF, пропускали через шприцевой фильтр и очищали препаративной HPLC/MS, получали титульное соединение (17.2 мг; выход 38%). MS (ES): m/z = 398 [M+H]⁺. T_r = 1.61 мин (метод В).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, J=5.6 Гц, 1H), 8.02 (d, J=9.7 Гц, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.60 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.57 (d, J=5.8 Гц, 1H), 3.94 - 3.64 (m, 2H), 2.16 (t, J=7.8 Гц, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.67 (t, J=7.3 Гц, 2H), 1.47-1.31 (m, 5H), 1.30-1.10 (m, 8H), 1.04 (s, 3H).

Пример 243. (±)-N-(4-Хлорфенил)-2-(1-(6-фторхиолин-4-ил)пиперидин-4-ил)бутанамида



243А. трет-Бутил 4-(1-этокси-1-оксобутан-2-илиден)пиперидин-1-карбоксилат.

К суспензии NaN (0.29 г, 7.18 ммоль) в безводном THF (10 мл) в атмосфере азота в течение 5 мин добавляли триэтил 2-фосфонобутират (1.81 г, 7.18 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, за это время смесь стала гомогенной (раствором). К этому раствору по каплям прибавляли гомогенную смесь 1-Вос-4-пиперидона (1.10 г, 5.52 ммоль) в безводном THF (2.5 мл). Перемешивали в течение 1.5 ч и прекращали (гасили) реакцию, добавляя нас. водн. раствор NH₄Cl и многократно (тщательно) экстрагировали с помощью EtOAc. Органические вытяжки объединяли, промывали рассолом, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали в вакууме, получали трет-бутил 4-(1-этокси-1-оксобутан-2-илиден)пиперидин-1-карбоксилат в виде прозрачного масла (1.64 г; выход 100%), которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4.13 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 3.35 - 3.31 (m, 2H), 2.45 - 2.39 (m, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.21 (t, J=7.2 Гц, 3H), 0.93 (t, J=7.5 Гц, 3H).

243В. трет-Бутил 4-(1-этокси-1-оксобутан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

В колбу, содержащую трет-бутил 4-(1-этокси-1-оксобутан-2-илиден)пиперидин-1-карбоксилат (1.64 г, 5.52 ммоль), в атмосфере азота добавляли оксид платины(IV) (0.07 г, 0.31 ммоль), а затем осторожно прибавляли EtOH (5 мл). Затем вместо азотной линии подсоединяли баллон с водородом и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч, после чего смесь продували азотом и фильтровали через слой целита. Этот слой целита тщательно промывали EtOAc, а затем объединённые фильтраты упаривали в вакууме, получали трет-бутил 4-(1-этокси-1-оксобутан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат в виде прозрачного масла (1.65 г; выход 100%), которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4.08 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.98 - 3.83 (m, 2H), 2.78 - 2.52 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.69 - 1.62 (m, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.28 - 1.13 (m, 5H), 1.10 - 0.98 (m, 2H), 0.80 (t, J=7.3 Гц, 3H).

243С. Этил 2-(пиперидин-4-ил)бутаноат.

К гомогенной смеси трет-бутил 4-(1-этокси-1-оксобутан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1.65 г, 5.52 ммоль) в безводном диоксане (5 мл) в атмосфере азота прибавляли HCl (4N в диоксане, 10 мл, 40.0

ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем упаривали в вакууме, удаляя летучие вещества. К полученному маслу добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 до pH 5, а затем 1N NaOH (водн.) до pH 8, и смесь многократно экстрагировали с помощью EtOAc. Слои разделяли и водный слой лиофилизировали, получали титульное соединение в виде твёрдого вещества бледно-жёлтого цвета (1.20 г; выход 92%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ES): $m/z = 200 [\text{M}+\text{H}]^+$. $t_r = 0.57$ мин (метод А).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 4.07 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 3.01 - 2.78 (m, 2H), 2.48 - 2.29 (m, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.60 - 1.35 (m, 5H), 1.18 (t, $J=7.1$ Гц, 3H), 1.11 - 0.88 (m, 2H), 0.80 (t, $J=7.4$ Гц, 3H).

243D. Этил 2-(1-(6-фторхиолин-4-ил)пиперидин-4-ил)бутаноат.

К гомогенной смеси 4-хлор-6-фторхиолина (365.0 мг, 2.01 ммоль) в безводном NMP (5 мл), в герметизируемом флаконе добавляли этил 2-(пиперидин-4-ил)бутаноат (243C, 544.0 мг, 2.31 ммоль), а затем DIPEA (1.6 мл, 9.16 ммоль). Флакон герметизировали и смесь перемешивали при 120°C в течение трёх часов, а затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Перемешивали в течение 7 дней, смесь нагревали при 120°C три дня, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры и распределяли между водой и EtOAc. Слои разделяли и водный слой ещё раз экстрагировали с помощью EtOAc. Эту органическую вытяжку объединяли с первым органическим слоем и промывали водой, затем упаривали в вакууме, получали тёмно-коричневый остаток. Очистка с помощью Isco хроматографии дала этил 2-(1-(6-фторхиолин-4-ил)пиперидин-4-ил)бутанон в виде масла золотистого цвета (76.1 мг; выход 11%). MS (ES): $m/z = 345 [\text{M}+\text{H}]^+$. $t_r = 0.77$ мин (метод А).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.68 (d, $J=5.0$ Гц, 1H), 8.06 - 8.03 (m, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 6.84 (d, $J=4.9$ Гц, 1H), 4.21 (q, $J=7.1$ Гц, 2H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 2.84 - 2.71 (m, 2H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.82 - 1.60 (m, 6H), 1.31 (t, $J=7.2$ Гц, 3H), 0.94 (t, $J=7.4$ Гц, 3H).

243E. 2-(1-(6-Фторхиолин-4-ил)пиперидин-4-ил)бутановая кислота.

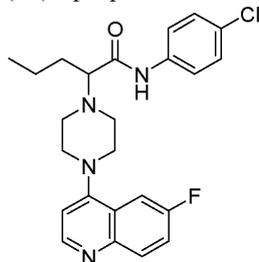
К гомогенной смеси этил 2-(1-(6-фторхиолин-4-ил)пиперидин-4-ил)бутаноата (76.1 мг, 0.22 ммоль) в EtOH (4 мл) в атмосфере азота прибавляли NaOH (2M водный раствор, 0.2 мл, 0.40 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч, а затем прибавили NaOH (2M водный раствор, 0.2 мл, 0.40 ммоль) и продолжали перемешивание. Через 22 ч снова прибавили NaOH (2M водный раствор, 0.2 мл, 0.40 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 40°C. Реакционную смесь перемешивали 4 дня, опять добавляли NaOH (2M водный раствор, 0.2 мл, 0.40 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 21 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили, добавляя 4N HCl в диоксане (до pH 5-6 в соответствии с pH индикаторными полосками), перемешивали 5 мин при комнатной температуре, затем упаривали в вакууме, получали сырой продукт в виде твёрдого вещества бледно-жёлтого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ES): $m/z = 317 [\text{M}+\text{H}]^+$. $t_r = 0.63$ мин (метод А).

Пример 243. (\pm)-N-(4-Хлорфенил)-2-(1-(6-фторхиолин-4-ил)пиперидин-4-ил)бутанамид.

К смеси 2-(1-(6-фторхиолин-4-ил)пиперидин-4-ил)бутановой кислоты (35.0 мг, 0.11 ммоль) и 4-хлоранилина (17.0 мг, 0.13 ммоль) в безводном DMF в атмосфере азота добавляли DIPEA (0.1 мл, 0.57 ммоль), а затем PyBOP (57.6 мг, 0.11 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 98 ч, а затем прибавляли DMF, пропускали через шприцевой фильтр и очищали препаративной HPLC/MS, получали титульное соединение (2.5 мг; выход 3%). MS (ES): $m/z = 426 [\text{M}+\text{H}]^+$. $t_r = 2.22$ мин (метод В).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.15 (s, 1H), 8.64 (d, $J=4.9$ Гц, 1H), 8.00 (dd, $J=9.0, 5.7$ Гц, 1H), 7.67 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.64 - 7.51 (m, 2H), 7.35 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.07 - 6.96 (m, $J=4.9$ Гц, 1H), 3.52 - 3.43 (m, 1H), 2.84 - 2.66 (m, 2H), 2.55 - 2.53 (m, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, $J=11.9$ Гц, 1H), 1.78 - 1.43 (m, 6H), 0.86 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

Пример 244. (\pm)-N-(4-Хлорфенил)-2-(4-(6-фторхиолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пентанамид



244A. трет-Бутил 4-(6-фторхиолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К смеси 4-хлор-6-фторхиолина (500.0 мг, 2.8 ммоль) в безводном NMP (5 мл) в герметизируемом флаконе прибавляли 1-Вос-пиперазин (750.0 мг, 4.0 ммоль), а затем DIPEA (2.0 мл, 11.5 ммоль). Флакон плотно закрывали и смесь перемешивали при 120°C в течение 15.5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем распределяли между водой и Et_2O . Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали с помощью Et_2O . Эти органические вытяжки объединяли с первоначальным органи-

ческим слоем и промывали водой, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме, получали сырой продукт. Очистка методом ISCO хроматографии дала трет-бутил 4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат в виде масла (719.3 мг; выход 77%). MS (ES): $m/z = 332$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R = 0.70$ мин (метод А).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, $J=4.9$ Гц, 1H), 8.09 - 8.00 (m, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.07 (d, $J=4.9$ Гц, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 4H), 3.15 - 3.06 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

244В. 6-Фтор-4-(пиперазин-1-ил)хинолин.

К гомогенной смеси трет-бутил 4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (600.0 мг, 1.8 ммоль) в диоксане (4 мл) в атмосфере азота прибавляли 4М HCl в диоксане (10 мл, 40.0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2.5 ч, за это время образовался осадок. Гетерогенную смесь упаривали примерно до 1/2 её первоначального объёма. Фильтрованием в вакууме получали HCl соль титульного соединения в виде твёрдого вещества почти белого цвета (490.0 мг; выход 100%), которое использовали без дополнительной очистки. MS (ES): $m/z = 232$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R = 0.38$ мин (метод А).

244С. (±)-Этил 2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пентаноат.

К гетерогенной смеси HCl соли 6-фтор-4-(пиперазин-1-ил)хинолина (244В, 200.0 мг, 0.75 ммоль) в безводном DMF (5 мл) в герметизируемом реакционном флаконе добавили K_2CO_3 (288.0 мг, 2.08 ммоль), а затем этил 2-бромвалерат (234.0 мг, 1.12 ммоль). Затем флакон (колбу) герметизировали и смесь перемешивали при 60°C. Через 16 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем распределяли между водой и EtOAc . Слои разделяли и водный слой ещё раз экстрагировали с помощью EtOAc . Органические вытяжки объединяли, промывали рассолом, сушили (безводным Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме, получали продукт в виде жёлтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ES): $m/z = 360$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R = 0.62$ мин (метод А).

244D. (±)-2-(4-(6-Фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пентановая кислота.

К гомогенной смеси этил 2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропаноата (244С, 0.75 ммоль) в MeOH (4 мл) в атмосфере азота по каплям прибавляли 2М NaOH (водн.) (0.8 мл, 1.6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 64 ч. А затем прибавляли 2М NaOH (водн.) (0.8 мл, 1.6 ммоль). Перемешивали 6 ч, затем прибавили 2М NaOH (водн.) (0.8 мл, 1.6 ммоль) и перемешивание продолжили. Через 115 ч к реакционной смеси прибавляли HCl (4N в диоксане) до pH 5 (pH индикаторные полоски). Затем смесь распределяли между водой и EtOAc . Слои разделяли и водный слой лиофилизировали, получали твёрдое вещество бледно-жёлтого цвета. Очистка с помощью RP (обращённо-фазовой) препаративной HPLC (колонка YMC-ODS 5 мк 250×30. Условия: скорость потока 30 мл/мин; 40 градиент 30-100% В (Растворитель А = 95:5 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ с 0.05% TFA. Растворитель В = 5:95 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ с 0.05% TFA) дала TFA соль 2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пентановой кислоты в виде твёрдого вещества бледно-жёлтого цвета (160.0 мг; выход 58%). MS (ES): $m/z = 332$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R = 0.46$ мин (Мметод А).

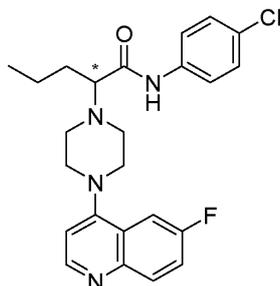
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, $J=6.4$ Гц, 1H), 8.10 (dd, $J=10.1, 5.2$ Гц, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.28 (d, $J=6.5$ Гц, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 4H), 3.72 - 3.51 (m, 1H), 3.38 - 2.99 (m, 4H), 1.86 - 1.68 (m, 2H), 1.46 - 1.33 (m, 2H), 0.94 (t, $J=7.3$ Гц, 3H).

Пример 244. (±)-N-(4-Хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пентанамид.

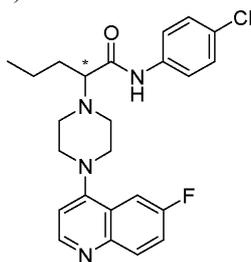
К смеси соли (±)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пентановой кислоты (244D, 32.0 мг, 0.10 ммоль) в безводном DMF (1.5 мл) в герметизируемом флаконе прибавляли PyBOP (50.3 мг, 0.10 ммоль), а затем DIPEA (0.06 мл, 0.34 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, а затем прибавили 4-хлоранилин (14.8 мг, 0.12 ммоль). Флакон герметизировали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 63 ч, добавляли DMF, пропускали через шприцевой фильтр, затем очищали препаративной HPLC/MS, получали титульное соединение в виде рацемата (15.9 мг; выход 37%). MS (ES): $m/z = 441$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R = 2.24$ мин (метод В).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.15 (s, 1H), 8.66 (d, $J=4.8$ Гц, 1H), 8.08 - 7.95 (m, 1H), 7.68 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.64 - 7.53 (m, 2H), 7.37 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.02 (d, $J=4.8$ Гц, 1H), 3.57 - 3.43 (m, 1H), 3.35 - 3.08 (m, 4H), 2.94 - 2.78 (m, 4H), 1.81 - 1.58 (m, 2H), 1.40 - 1.24 (m, 2H), 0.92 (t, $J=7.3$ Гц, 3H).

Пример 245 N-(4-хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пентанамид (энантиомер 1, абсолютная стереохимия не определена)



и пример 246 N-(4-хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пентанамид (энантиомер 2, абсолютная стереохимия не определена)

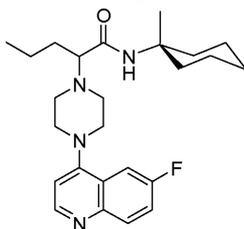


Рацемат, соединение согласно примеру 244 (15.9 мг), очищали хиральной SFC (подвижная фаза: 82/18 CO₂/MeOH с 0.1% DEA, колонка: хиральная OJ 25×3 см, 5 мкм, 85 мл/мин, детектор с длиной волны = 220 нм). Упаривание соответствующих (элюируемых раньше) фракций дало соединение согласно примеру 245 (6.7 мг), определённое как N-(4-хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пентанамид (энантиомер 1). MS (ES): m/z = 441 [M+H]⁺. T_r = 2.21 мин (метод В).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): совпадает с ЯМР рацемата. Упаривание фракций, элюируемых позже, дало соединение согласно примеру 246 (6.8 мг), определённое как N-(4-хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пентанамид (энантиомер 2). MS (ES): m/z = 441 [M+H]⁺. T_r = 2.21 мин (метод В).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): совпадает с ЯМР рацемата.

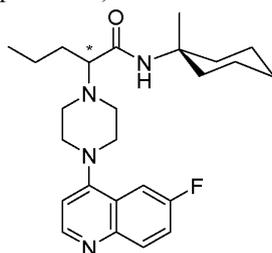
Пример 247. (±)-2-(4-(6-Фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклогексил)пентанамид



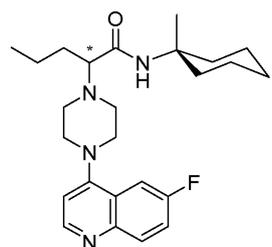
Соединение согласно примеру 247 (17.5 мг; выход 42%) получали по методике, аналогичной методике синтеза соединения согласно примеру 244, за исключением того, что вместо 4-хлоранилина использовали 1-метилциклогексанамин, HCl (17.3 мг, 0.12 ммоль). MS (ES): m/z = 427 [M+H]⁺. T_r = 2.23 мин (метод В).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.64 (d, J=4.8 Гц, 1H), 8.01 (dd, J=9.0, 5.7 Гц, 1H), 7.68 - 7.52 (m, 2H), 7.35 - 7.23 (m, 1H), 7.03 (d, J=4.9 Гц, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 4H), 2.90 - 2.77 (m, 3H), 2.56 - 2.51 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.70 - 1.58 (m, 1H), 1.53 - 1.35 (m, 6H), 1.30-1.19 (m, 8H), 0.88 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Пример 248 2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклогексил)пентанамид (энантиомер 1, абсолютная стереохимия не определена)



и пример 249 2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклогексил)пентанамид (Энантиомер 2, абсолютная стереохимия не определена)



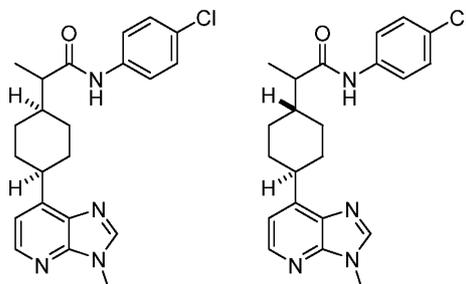
Рацемическое соединение согласно Примеру 247 (16.7 мг) очищали хиральной SFC (подвижная фаза 80/20 CO₂/MeOH с 0.1% DEA, колонка хиральная AD 25×3 см, 5 мкм, 85 мл/мин, детектор с длиной волны = 220 нм). Упаривание соответствующих (элюируемых раньше) фракций дало соединение согласно примеру 248 (7.4 мг), определённое как 2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-N-(1-

метоксициклогексил)пентанамид (энантиомер 1). MS (ES): $m/z = 427 [M+H]^+$. $T_r = 2.28$ мин (метод В).

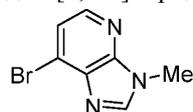
1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): совпадает с ЯМР рацемата. Упариванием фракций, элюируемых позже, получали соединение согласно Примеру 249 (6.5 мг), определённое как 2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-N-(1-метоксициклогексил)пентанамид (энантиомер 2). MS (ES): $m/z = 427 [M+H]^+$. $T_r = 2.28$ мин (метод В).

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): совпадает с ЯМР рацемата.

Пример 250. (\pm)-цис- и транс-N-(4-Хлорфенил)-2-(4-(3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил)циклогексил)пропанамид

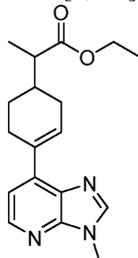


Продукт 250А. 7-Хлор-3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



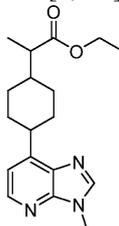
К раствору 7-хлор-3H-имидазо[4,5-b]пиридина в виде соли муравьиной кислоты (0.2 г, 0.820 ммоль), в DMSO (4.10 мл) прибавили карбонат цезия (0.534 г, 1.639 ммоль) и иодметан (0.054 мл, 0.860 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 28 ч, затем гасили, добавляя IDO, и экстрагировали с помощью EtOAc (5X). Органические вытяжки объединяли, сушили Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали, получали жидкость оранжевого цвета, которую далее сушили в высоком вакууме в течение ночи. TLC и LC-MS показали смесь ~1:1 продукт/SM (исходное). Сырой продукт растворяли в минимальном количестве CH_2Cl_2 и хроматографировали. После очистки сырого продукта хроматографией на силикагеле на хроматографе ISCO (колонка 40 г, 40 мл/мин, 0-20% MeOH в CH_2Cl_2 в течение 24 мин, $T_r = 17$ мин) получали соединение (0.0729 г, 0.344 ммоль, выход 42.0%) в виде твёрдого вещества белого цвета, представляющего собой смесь изомеров 2.8:1. ESI MS $(M+H)^+ = 212.0$. HPLC пик $t_r = 0.55$ мин. Условия HPLC: метод А.

Продукт 250В. Этил 2-(4-(3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)пропаноат



Смесь продукта 250А (0.0729 г, 0.435 ммоль), этил 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)пропаноата (0.138 г, 0.448 ммоль), Na_2CO_3 (0.184 г, 1.740 ммоль) и $Pd(Ph_3P)_4$ (0.025 г, 0.022 ммоль) в диоксане (3.5 мл) и воде (0.5 мл) нагревали при $100^\circ C$ в течение ночи. Реакцию гасили водой и добавляли EtOAc. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3X). Органические вытяжки объединяли, сушили Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали, получали остаток коричневого цвета. Очисткой сырого продукта хроматографией на силикагеле на хроматографе ISCO (колонка 40 г, 40 мл/мин, 0-20% MeOH в CH_2Cl_2 в течение 25 мин, $T_r = 12, 16$ мин) получали титульное соединение (79 мг, 0.253 ммоль, выход 58%) в виде бесцветного остатка и его региоизомер (21 мг, 0.067 ммоль, выход 15.41%) в виде бесцветного остатка. ESI MS $(M+H)^+ = 314.3$. HPLC пик $t_r = 0.75$ мин. Условия HPLC: метод А.

Продукт 250С. Этил 2-(4-(3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил)циклогексил)пропаноат

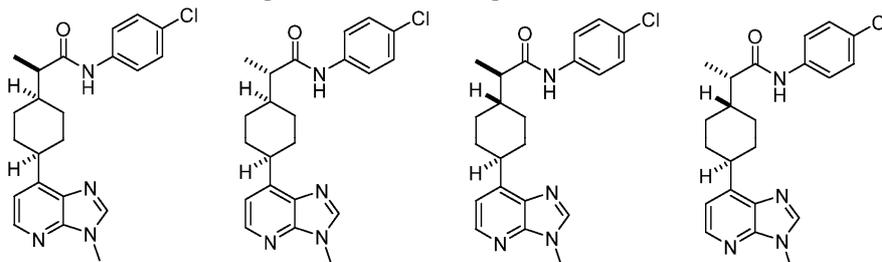


К раствору продукта 250В (0.0792 г, 0.253 ммоль) в MeOH (1.264 мл) добавляли формиат аммония (0.080 г, 1.264 ммоль), а затем Pd/C (7.26 мг, 0.068 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита (CELITE®) и промывали CH₂Cl₂. Фильтрат упаривали. К сырому продукту добавляли EtOAc и промывали нас. водн. раствором NaHCO₃ (2X). Органический слой сушили Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, получали титульное соединение (59.7 мг, 0.180 ммоль, выход 71%) в виде остатка зелёного цвета. ESI MS (M+H)⁺ = 316.2. HPLC пик t_r = 0.72 мин. Условия HPLC: метод А.

Пример 250. (±)-цис- и транс-N-(4-Хлорфенил)-2-(4-(3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил)циклогексил)пропанамид.

К раствору 4-хлоранилина (0.097 г, 0.757 ммоль) в THF (0.4 мл) при 0°C прибавляли раствор изопропилмагнийхлорида (0.379 мл, 0.757 ммоль). Полученный раствор нагревали до rt и перемешивали 5 мин, затем по каплям добавляли продукт 250С (0.0597 г, 0.189 ммоль) в THF (0.6 мл). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 2.5 ч, затем оставляли охлаждаться до rt. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и добавляли EtOAc. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3X). Объединённые органические вытяжки сушили Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, получали остаток. Сырой продукт очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; Гградиент: 30-70% В в течение 20 мин, затем выдерживали в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили на центрифужном испарителе, получали титульное соединение в виде смеси 4 изомеров (26.6 мг, 35%). ESI MS (M+H)⁺ = 397.3. HPLC пик t_r = 1.775 мин и 1.793 мин. Чистота = 99%. Условия HPLC: метод В.

Пример 251. N-(4-Хлорфенил)-2-(4-(3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил)циклогексил)пропанамид, абсолютная и относительная стереохимия не подтверждена



Разделяли примерно 25.4 мг диастереомерного и рацемического соединения согласно примеру 250. Смесь изомеров очищали препаративной SFC в следующих условиях: колонка: хиральная OZ-H, 25×3 см ID, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 82/18 CO₂/MeOH с 0.1% DEA; детектор с длиной волны: 220 нм; скорость потока: 100 мл/мин. Фракции ("Пик-1" t_r = 11.910 мин, "Пик-2" t_r = 15.648 мин, "Пик-3" t_r = 16.927 мин, "Пик-4" t_r = 19.403; условия анализа: колонка: хиральная OZ-H, 250×4.6 мм ID, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 80/20 CO₂/MeOH с 0.1% DEA; скорость потока: 2.0 мл/мин) отбирали в MeOH с 0.1% DEA. Стереизомерную чистоту каждой фракции оценивали выше 99% на основании хроматограмм преп-SFC. Каждый диастереомер или энантиомер очищали далее препаративной LC/MS.

Пример 250а, изомер, элюируемый первым: сырой продукт очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 20 мин, затем выдерживали 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили на центрифужном испарителе. Продукт далее очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 35-60% В в течение 25 мин, затем выдерживали 2 мин при 60% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили на центрифужном испарителе, получали изомер 1 (3.1 мг, 4%). ESI MS (M+H)⁺ = 397.3. HPLC пик t_r = 1.840 мин. Чистота = 95%. Условия HPLC: метод В. Абсолютная стереохимия не определена.

Пример 250b, изомер, элюируемый вторым: сырой продукт очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: Кколонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 20 мин, затем выдерживали 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили на центрифужном испарителе, получали изомер 2 (3.0 мг, 4%). ESI MS (M+H)⁺ = 397.3. HPLC пик t_r = 1.804 мин. Чистота = 93%. Условия HPLC: метод В. Абсолютная стереохимия не определена.

Пример 250с, изомер, элюируемый третьим: сырой продукт очищали препаративной LC/MS в сле-

дующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 20 мин, затем выдерживали 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили на центрифужном испарителе, получали изомер 3 (3.2 мг, 4%). ESI MS (M+H)⁺ = 397.3. HPLC пик t_r = 1.806 мин. Чистота = 96%. Условия HPLC: метод В. Абсолютная стереохимия не определена.

Пример 250d, изомер, элюируемый четвертым: сырой продукт очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 20 мин, затем выдерживали 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили на центрифужном испарителе, получали изомер 4 (3.0 мг, 4%). ESI MS (M+H)⁺ = 397.2. HPLC пик t_r = 1.841 мин. Чистота = 94%. Условия HPLC: метод В. Абсолютная стереохимия не определена.

Биологические примеры

Пример 251. Оценка ингибирующей активности по отношению к индоламин 2,3-диоксигеназе (IDO) в анализе на HeLa клетках.

HeLa (ATCC® CCL-2) клетки получали из ATCC и культивировали в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла, дополненной 4.5 г/л глюкозы, 4.5 г/л L-глутамина и 4.5 г/л пирувата натрия (#10-013-CV, Coining), 2 мМ дипептида L-аланил-L-глутамина (#35050-061, Gibco), 100 Ед./мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина (#SV30010, Nucleon) и 10% эмбриональной бычьей сыворотки (#SH30071.03 Nucleon). Клетки сохраняли во влажной камере при 37°C в 5% CO₂.

IDO активность оценивали как функцию выработки кинуренина следующим образом: HeLa клетки засеивали в 96-луночный культуральный планшет при плотности 5,000 клеток/лунка и оставляли уравниваться в течение ночи. Через 24 ч среду отсасывали и заменяли на среду, содержащую IFN γ (#285-IF/CF, R&D Systems) с конечной концентрацией 25 нг/мл. К клеткам добавляли серийное разведение каждого тестируемого соединения в общем объёме 200 мкл культуральной среды. После инкубации в течение 48 ч 170 мкл супернатанта переносили из каждой лунки в новый 96-луночный планшет. В каждую лунку добавляли 12.1 мкл 6.1N трихлоруксусной кислоты (#T0699, Sigma-Aldrich) и перемешивали, а затем инкубировали при 65°C в течение 20 мин, чтобы гидролизовать N-формилкинуренин, образующийся в присутствии катализатора индоламин 2,3- диоксигеназы, в кинуренин. Затем реакционную смесь центрифугировали в течение 10 мин при 500 ×g для преципитации осадка. 100 мкл супернатанта переносили из каждой лунки в новый 96-луночный планшет. В каждую лунку добавляли 100 мкл 2% (вес./об.) п-диметиламинобензальдегида (#15647-7, Sigma-Aldrich) в уксусной кислоте (#A6283, Sigma-Aldrich), перемешивали и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 мин. Концентрацию кинуренина определяли путём измерения оптической плотности при 480 нм и калибровали по стандартной кривой для L-кинуренина (#K8625, Sigma-Aldrich), с применением ридера для микропланшетов SPECTRAMAX® M2e (Molecular Devices). Определяли выраженную в процентах относительную активность при каждой концентрации ингибитора и значения IC₅₀ определяли методом нелинейной регрессии.

Активность соединений по данному описанию дана на фиг. 1A-1P, где уровни активности представлены, как указано ниже (активность: IDO IC₅₀: A <0.1 мкМ; B <1 мкМ; C <10 мкМ).

Пример 252.

Клетки 1 HEK293 трансфицировали электропорацией с использованием экспрессионного вектора млекопитающих на основе pcDNA (кДНК), содержащего человеческую IDO1 cDNA (кДНК) (NM 002164.2). Их культивировали в среде (DMEM с 10% FBS), содержащей 1 мг/мл G418, в течение двух недель. Клоны клеток HEK293, которые стабильно экспрессировали человеческий IDO1 белок, отбирали и размножали для анализа ингибирования IDO.

Клетки человеческого IDO1/HEK293 при плотности 10,000 клеток в 50 мкл на лунку, причём среда RPMI/без фенола красного содержала 10% FBS, засеивали в 384-луночный культуральный планшет с чёрными стенками и прозрачным дном (Matrix Technologies LLC). Затем с помощью автоматизированной рабочей станции дозирования жидкостей ECHO в каждую лунку добавляли 100 нл соединения с определённой концентрацией. Клетки инкубировали в течение 20 ч в камере при 37°C с 5% CO₂.

Обработку соединением прекращали, добавляя трихлоруксусную кислоту (Sigma-Aldrich) до конечной концентрации 0.2%. Далее планшет для клеточных культур инкубировали при 50°C в течение 30 мин. Равный объём супернатанта (20 мкл) и 0.2% (вес./об.) реагента Эрлиха (4-диметиламинобензальдегида, Sigma-Aldrich) в ледяной уксусной кислоте смешивали в новом 384-луночном планшете с прозрачным дном. Затем этот планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин. Оптическую плотность при 490 нм измеряли на планшет-ридере Envision.

Значения IC₅₀ для соединений рассчитывали, принимая за 100% ингибирование в результате обработки эталонным образцом с концентрацией 500 нМ, а за 0% ингибирование под действием DMSO в отсутствие соединения.

В приведённой ниже табл. X активность соединений с IC₅₀ более 250 нМ показана как (C), актив-

ность соединений с IC_{50} менее 250 нМ показана как (В) и активность соединений с IC_{50} менее 50 нМ показана как (А).

Таблица X

Биологическая активность соединений, полученных в примерах, тестированных в биологическом анализе, описанном в примере 252

При мер No.	НЕК Человеческий IDO-1 Активность
58	A
59	C
60	A
61	A
62	B
63	A
64	B
65	A
66	A
67	A
68	A
69	C
70	A
71	A
72	A
73	B
73a	C
74	A
75	B
76	A

77	A
78	A
79	B
80	A
82	B
83	B
83a	C
83b	B
84	C
85	A
86	A
87a	A
87b	A
88	A
88a	A
88b	B
89	C
89a	B
89b	C
90	C
92	C
93	A
94	B
95	B
96	A
97	B
98	B
99	A
100	A
101	A
102	C
103	B
104	A
105	A
106	C
107	A
108	B
109	A
110	C
111	B
112	C
113	A

114	B
115	C
116	C
117	C
118	C
119	C
120	C
121	C
122	C
123	A
124	C
125	B
126	C
127	C
128	C
129	B
130	C
131	A
132	C
133	C
134	B
135	C
136	C
137	A
138	A
139	A
140	A
141	A
142	B
143	B
144a	A
144b	C
144c	B
144d	C
147	A
148a	C
148b	A
148c	A
148d	B
149	A
150a	A
150b	C

150c	C
150d	A
152a	A
152b	A
152c	B
152d	A
153	A
154	A
229	A
230	B
231	B
232	A
233	A
234	
235	
236	
237	
238	A
239	A
240	B
241	A
242	A
243	C
244	B
245	B
246	C
247	C
248	C
249	A
250	B
251a	A
251b	C
251c	A
251d	C

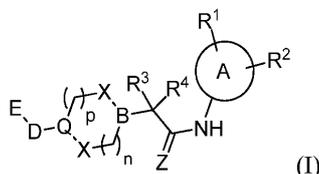
Конкретные варианты настоящего изобретения описаны в данной заявке, включая наилучший способ осуществления изобретения, известный авторам изобретения. В результате чтения приведённого выше описания специалистам, работающим в данной области, вероятно, станут очевидными вариации, изменения в раскрываемых вариантах, и предполагается, что эти специалисты в данной области техники при необходимости могут использовать такие вариации, изменения. Соответственно, предполагается, что изобретение будет осуществляться иначе, нежели оно конкретно описано в данной заявке, и что изобретение включает все модификации и эквиваленты объекта изобретения по пунктам прилагаемой формулы изобретения, допускаемые применяемым законодательством. Кроме того, любая комбинация вышеописанных элементов во всех возможных вариациях охватывается изобретением, если в данном описании не указывается иное или если иное находится в явном противоречии с контекстом.

Все публикации, заявки на патент, коды доступа и другие ссылочные материалы, приведённые в данном описании, включены в настоящее изобретение посредством отсылки так, как если бы было кон-

кретно и индивидуально указано, что каждая отдельная публикация или заявка на патент включена посредством отсылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где
нижний индекс n равен 1;
нижний индекс p равен 1;
кольцо A представляет собой циклогексил, бицикло[2.2.1]гептан, фенил, тиазолил или пиридинил;

Z обозначает O;

B обозначает C(OR^{5a}) или C(R^{3a});

каждый X независимо обозначает CHR⁵ или CH(OR^{5a});

Q обозначает C(CN) или CR⁶;

D обозначает связь или O;

E обозначает хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, 1,5-нафтиридинил, 1,8-нафтиридинил, 1H-индазолил, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридинил, 3H-пиразоло[4,5-b]пиридинил или пиразоло[1,5-a]пиридинил, каждый из которых необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из фтора, йода и трифторметила;

R¹ и R² независимо обозначают H, хлор, фтор, CN, метил, дифторметил, трифторметил, трифторметокси, этокси, метоксикарбонил или фенокси; или когда R¹ и R² находятся в соседних положениях, они могут связываться друг с другом с образованием 5-членного кольца, содержащего 2 атома кислорода, замещенного 2 атомами фтора;

R³ и R⁴ независимо обозначают H, метил, этил, пропил, пропенил, 3-метилбут-2-енил, пропинил, 2-гидроксиэтил, 2-карбоксиэтил, 3-гидроксипропил, 4-(гидроксикарбонилметил)фенилметил, 4-(1-карбоксиэтил)фенилметил или циклопропилметил;

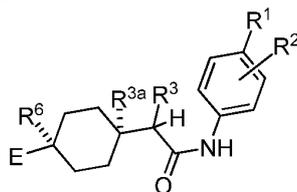
R^{3a} представляет собой H;

R⁵ обозначает H;

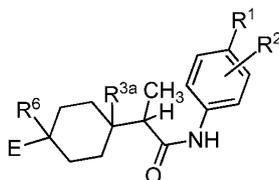
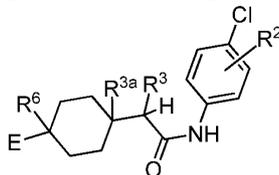
R^{5a} обозначает H или метил;

R⁶ обозначает H или OH.

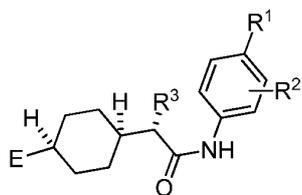
2. Соединение по п.1, имеющее формулу



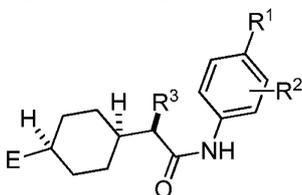
которое, по существу, не содержит других изомеров при стереоцентрах циклогексанового кольца;



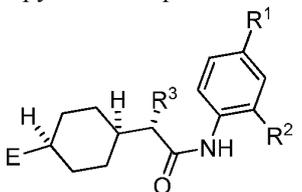
где R¹ представляет собой Cl или CN, или где R¹ представляет собой Cl; и R³ представляет собой CH₃;



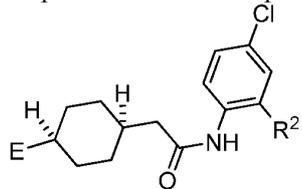
которое, по существу, не содержит других изомеров по каждому из трёх показанных стереоцентров;



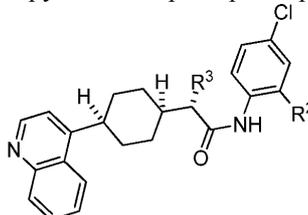
которое, по существу, не содержит других изомеров по каждому из трёх показанных стереоцентров;



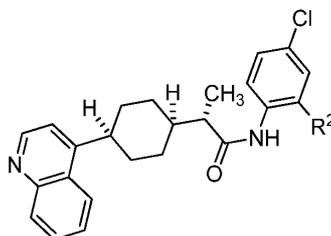
где R^1 представляет собой Cl или CN; и R^2 представляет собой H или F; и которое, по существу, не содержит других изомеров по каждому из трёх показанных стереоцентров;



которое, по существу, не содержит других изомеров при стереоцентрах циклогексанового кольца;

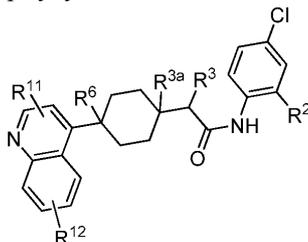


которое, по существу, не содержит других изомеров по каждому из трех показанных стереоцентров;
или



которое, по существу, не содержит других изомеров по каждому из трёх показанных стереоцентров.

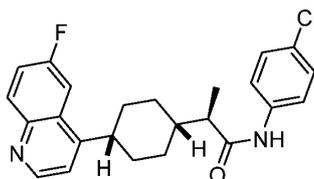
3. Соединение по п.2, имеющее формулу



где R^{11} и R^{12} независимо обозначают фтор, йод или трифторметил.

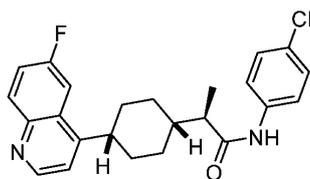
4. Соединение по п.3, в котором R^6 обозначает H, и R^{11} и R^{12} , каждый независимо, выбран из группы, состоящей из фтора, йода и трифторметила.

- (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((цис)-4-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклогексил)пропанамид;
 (S)-N-(4-хлорфенил)-2-((транс)-4-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклогексил)пропанамид;
 (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((транс)-4-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклогексил)пропанамид;
 (±)-2-(цис- и транс-4-(1,8-нафтиридин-4-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;
 (S)-2-((цис)-4-(1,8-нафтиридин-4-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;
 (R)-2-((цис)-4-(1,8-нафтиридин-4-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;
 (S)-2-((транс)-4-(1,8-нафтиридин-4-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;
 (R)-2-((транс)-4-(1,8-нафтиридин-4-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;
 (±)-2-(цис- и транс-4-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;
 (S)-2-((цис)-4-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;
 (R)-2-((цис)-4-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;
 (S)-2-((транс)-4-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;
 (R)-2-((транс)-4-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ил)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;
 (±)-N-(цис- и транс-4-хлорфенил)-2-(4-(6-иодхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;
 (S)-N-(4-хлорфенил)-2-((цис)-4-(6-иодхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;
 (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((цис)-4-(6-иодхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;
 (S)-N-(4-хлорфенил)-2-((транс)-4-(6-иодхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;
 (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((транс)-4-(6-иодхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;
 (±)-2-(транс)-4-(1,8-нафтиридин-4-ил)окси)циклогексил)-N-(4-хлорфенил)пропанамид;
 N-(4-хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)бутанамид;
 (R)-N-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-2-((цис)-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)бутанамид;
 N-(4-хлорфенил)-2-((цис)-4-циано-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;
 N-(4-хлорфенил)-2-((транс)-4-циано-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;
 (R)-N-(4-хлорфенил)-5-гидрокси-2-((цис)-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)пентанамид;
 N-(4-хлорфенил)-2-(1-метокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;
 N-(4-фторфенил)-2-(4-гидрокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;
 N-(4-хлорфенил)-2-(4-гидрокси-4-(хинолин-4-ил)циклогексил)ацетамид;
 N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(6-фторхинолин-4-ил)-1-гидроксициклогексил)пропанамид;
 N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)-1-гидроксициклогексил)пропанамид;
 (±)-N-(4-хлорфенил)-2-(транс-1-фтор-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;
 N-(4-хлорфенил)-2-(транс-4-(6-фторхинолин-4-ил)-4-гидроксициклогексил)пропанамид;
 N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)-4-гидроксициклогексил)пропанамид;
 (R)-N-(4-хлоро-2-гидроксифенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;
 (R)-N-(4-хлоро-3-гидроксифенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;
 (2R)-N-(2S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид;
 (R)-N-(2-амино-4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пент-4-енамид;
 2-(1-(6-фторхинолин-4-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-N-(1-метилциклогексил)ацетамид;
 (±)-N-(4-хлорфенил)-2-(1-(6-фторхинолин-4-ил)пиперидин-4-ил)бутанамид;
 (±)-N-(4-хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пентанамид;
 N-(4-хлорфенил)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)пентанамид;
 (±)-2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклогексил)пентанамид;
 2-(4-(6-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклогексил)пентанамид;
 (±)-цис- и транс-N-(4-хлорфенил)-2-(4-(3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил)циклогексил)пропанамид;
 N-(4-хлорфенил)-2-(4-(3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил)циклогексил)пропанамид;
 или его фармацевтически приемлемая соль.
6. Соединение по любому из пп.1-5, которое представляет собой (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид



или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Соединение по п.6, которое представляет собой фармацевтически приемлемую соль (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид.
8. Фармацевтическая композиция для ингибирования индоламин 2,3-диоксигеназы (IDO), содержащая соединение по любому из пп.1-7 и фармацевтически приемлемый эксципиент.
9. Фармацевтическая композиция по п.8, где соединение представляет собой (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид

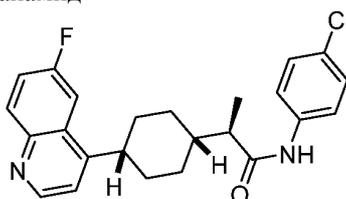


или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида.

11. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, опосредованного, по меньшей мере частично, индоламин 2,3-диоксигеназой (IDO), который включает введение эффективного количества соединения по п.1 нуждающемуся в этом субъекту.

12. Способ по п.11, где соединение представляет собой (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид



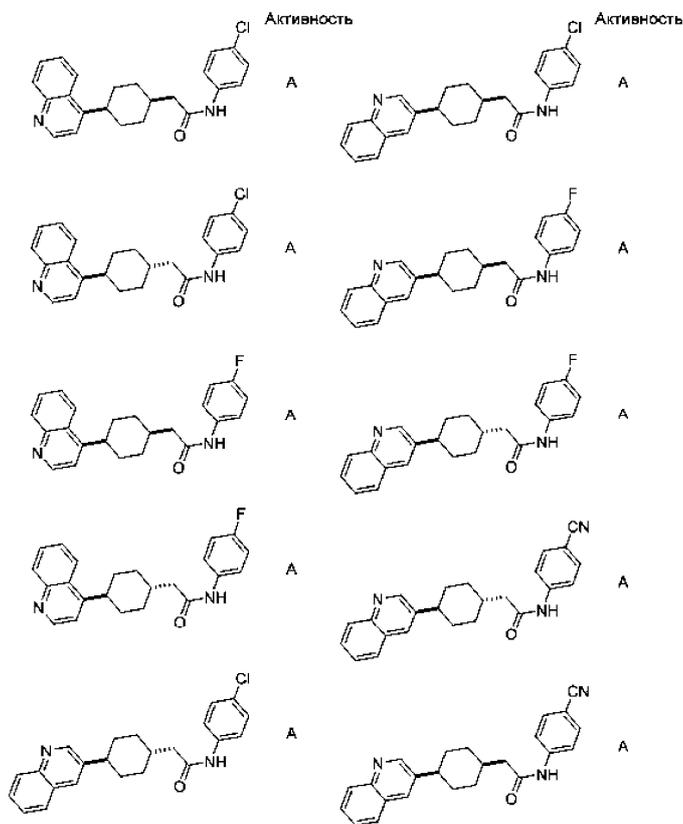
или его фармацевтически приемлемую соль.

13. Способ по п.11, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль (R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида.

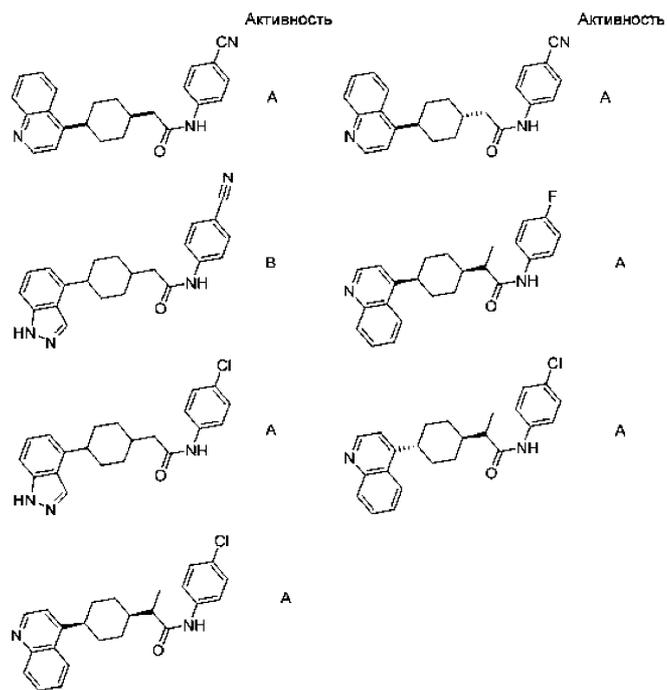
14. Способ по любому из пп.11-13, в котором указанное соединение вводят в количестве, эффективном для обращения или прекращения прогрессирования IDO-опосредованной иммуносупрессии.

15. Способ по любому из пп.11-14, в котором указанное заболевание, нарушение или состояние представляет собой раковое заболевание.

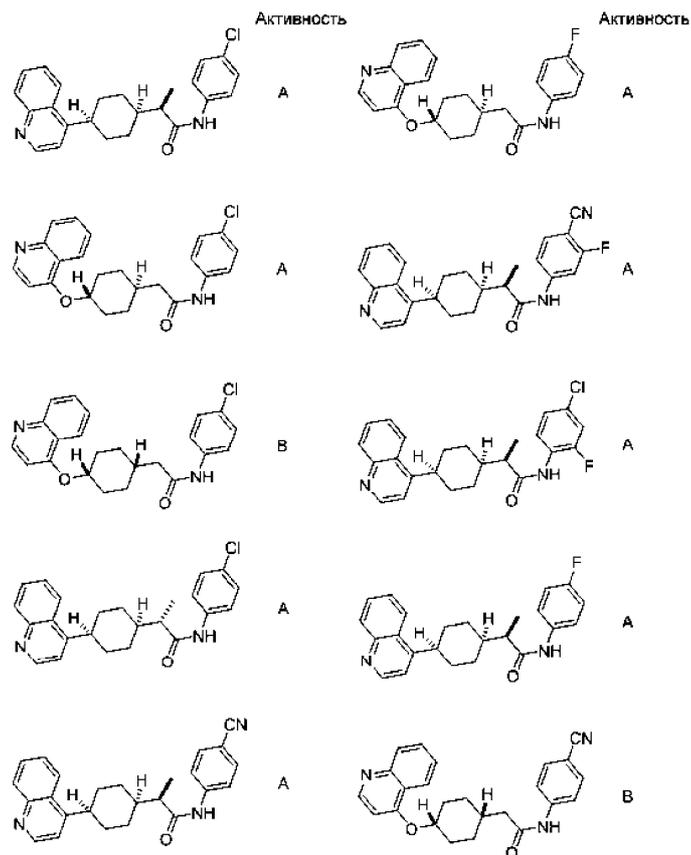
16. Способ по п.15, где указанное раковое заболевание представляет собой меланому, рак легкого, рак головы, рак шеи, почечно-клеточную карциному или рак мочевого пузыря.



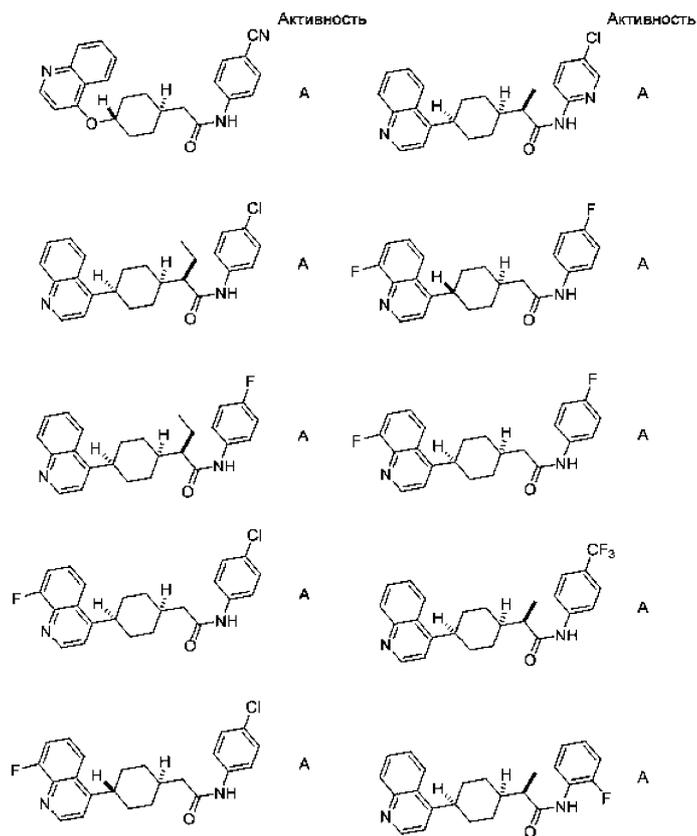
Фиг. 1А



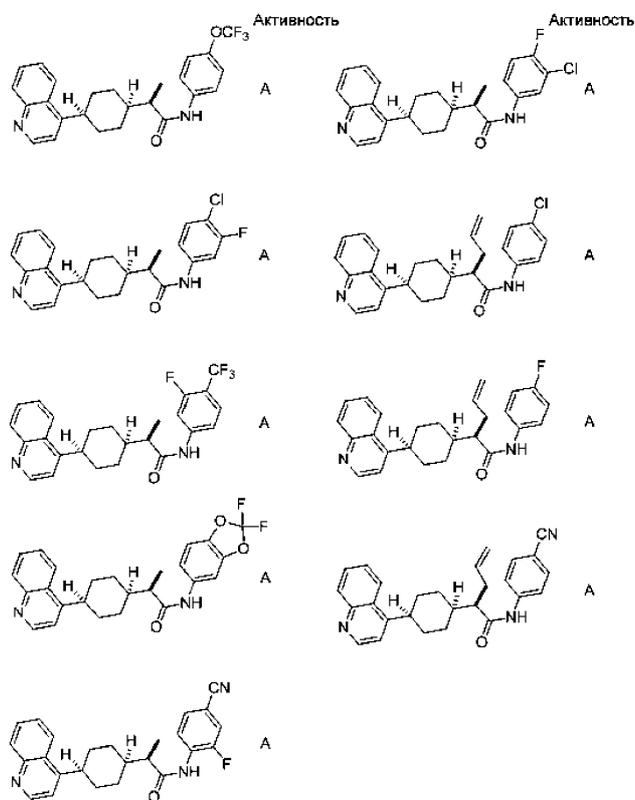
Фиг. 1B



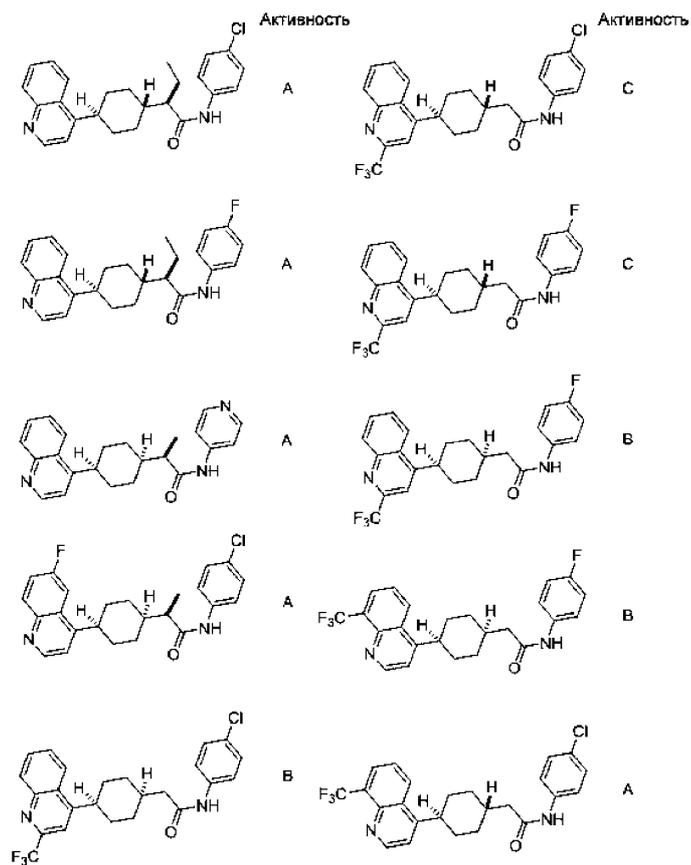
Фиг. 1C



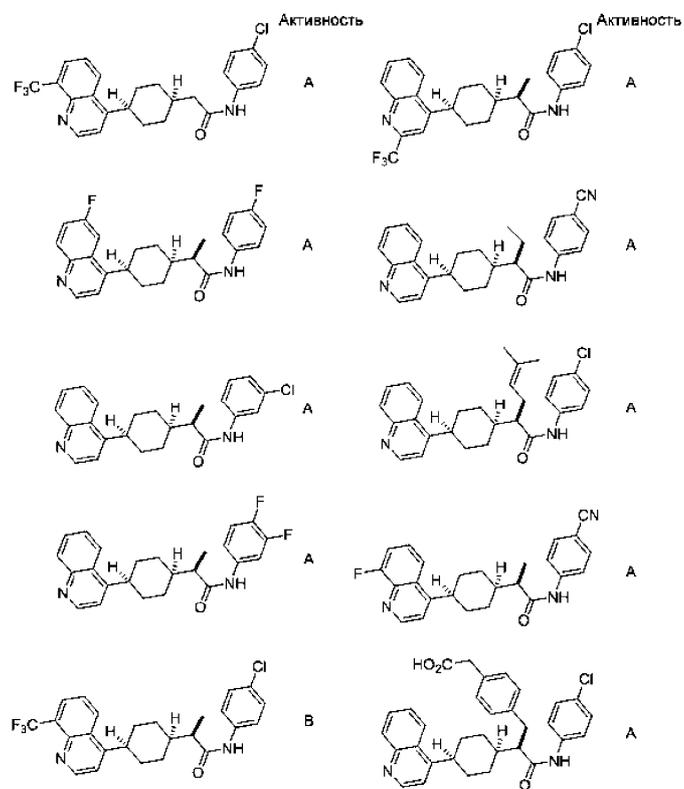
Фиг. 1D



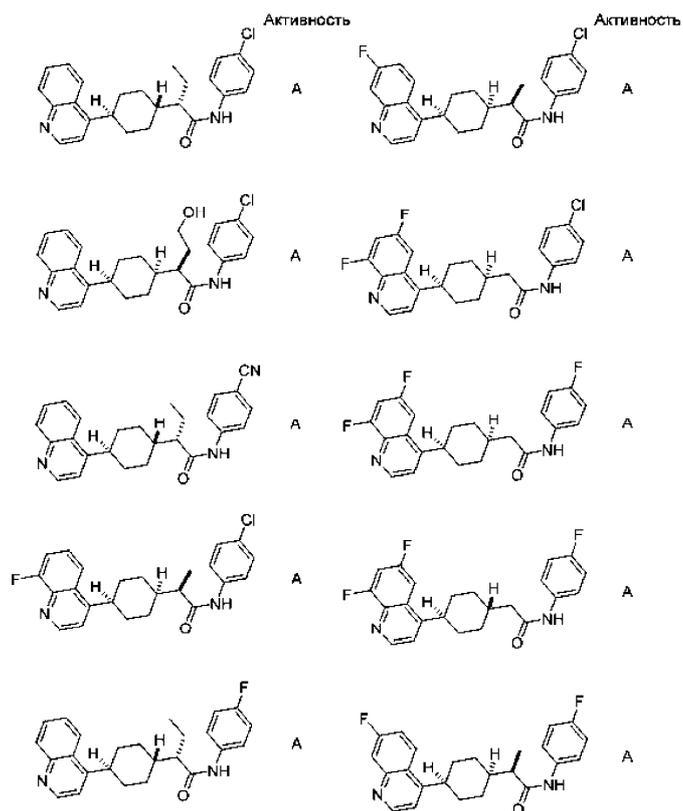
Фиг. 1E



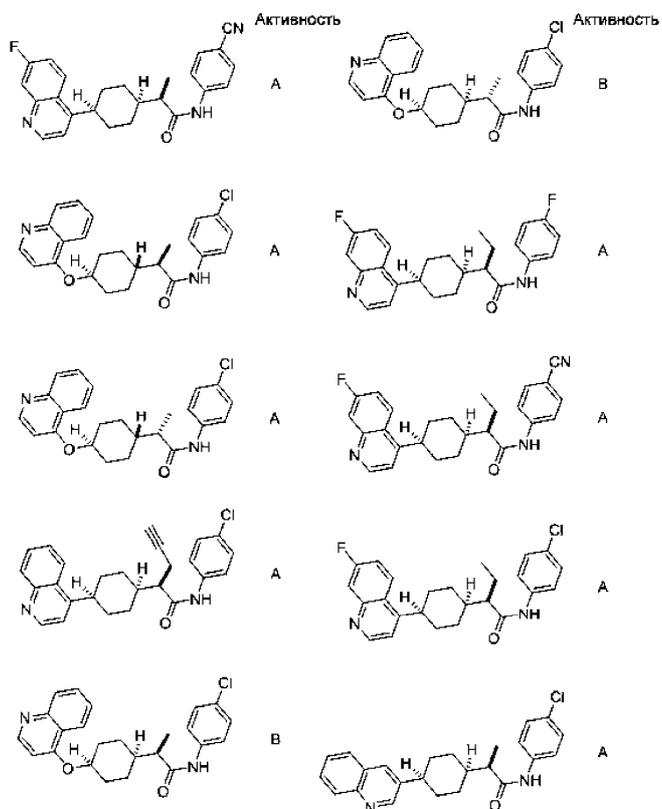
Фиг. 1F



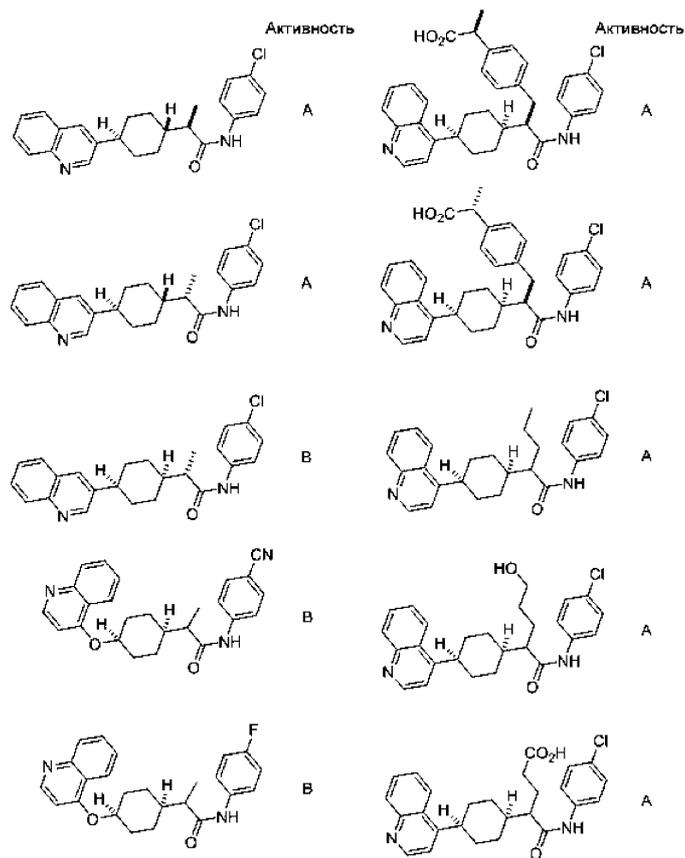
Фиг. 1G



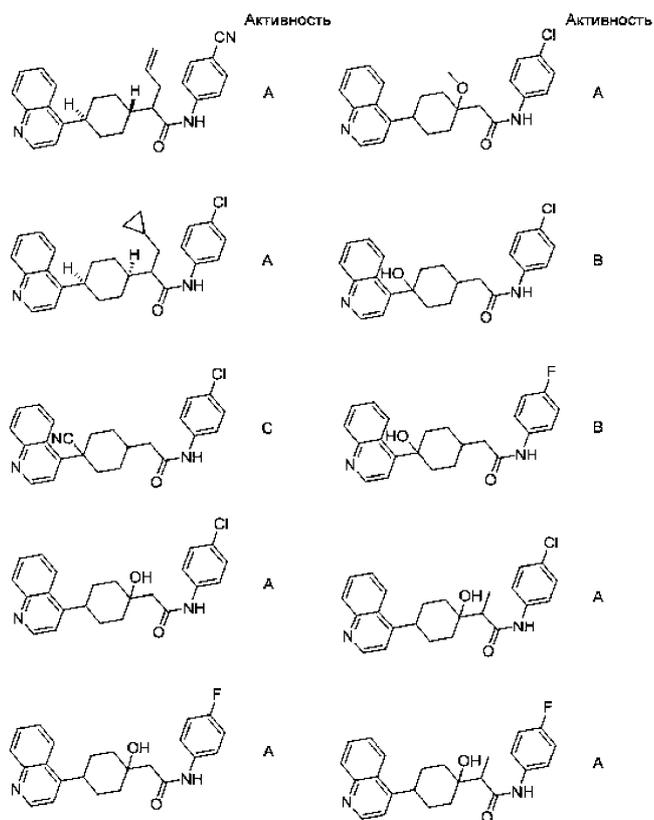
Фиг. 1H



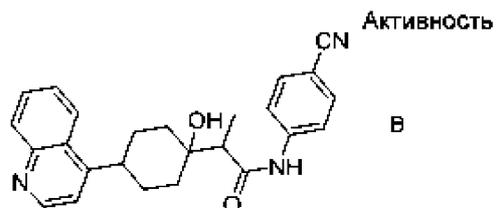
Фиг. 1I



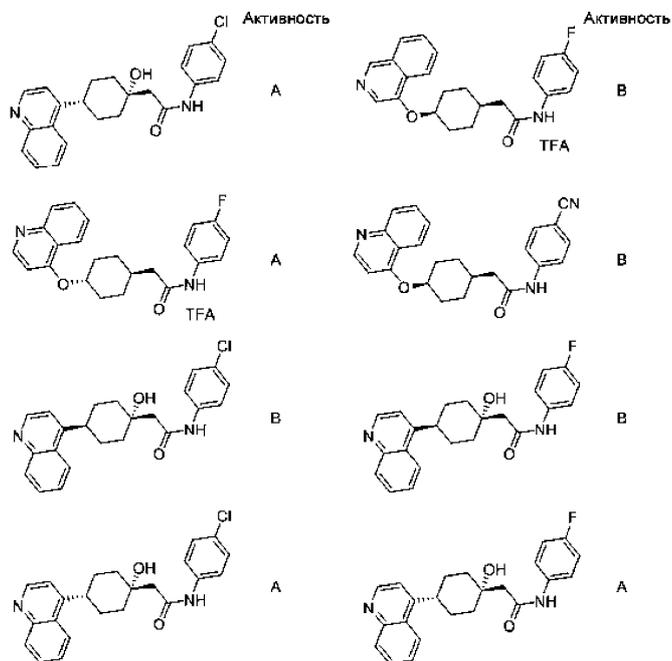
Фиг. 1J



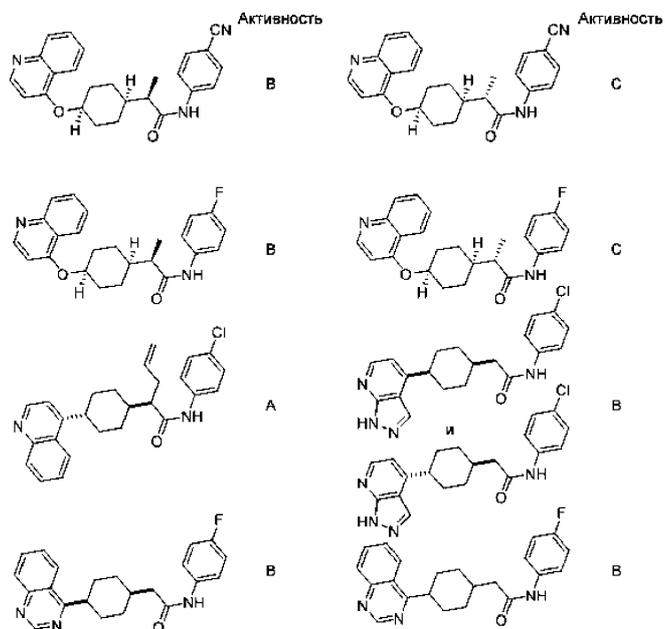
Фиг. 1K



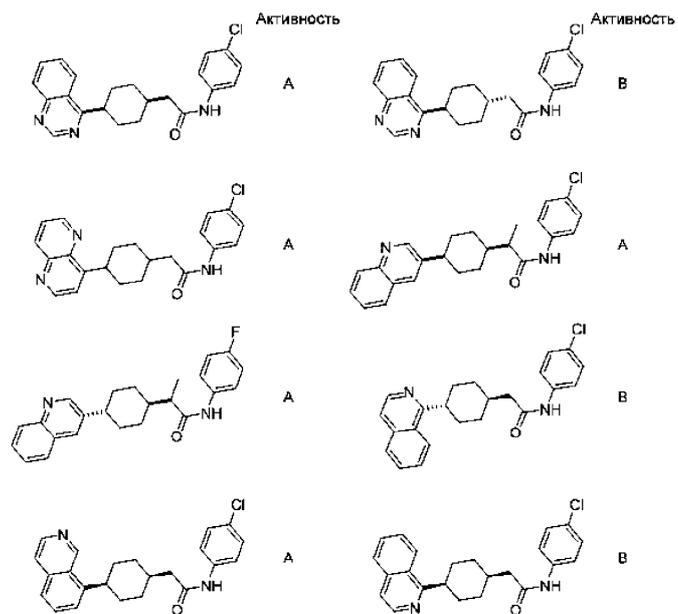
Фиг. 1L



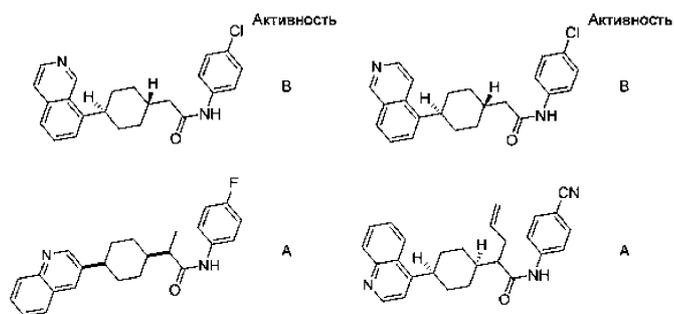
Фиг. 1M



Фиг. 1N



Фиг. 10



Фиг. 1P

