

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

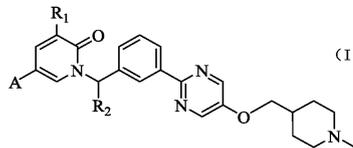
(11) **038108**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента 2021.07.07	(51) Int. Cl. <i>C07D 213/00</i> (2006.01) <i>C07D 401/00</i> (2006.01) <i>C07D 401/14</i> (2006.01) <i>C07D 403/14</i> (2006.01) <i>A61K 31/505</i> (2006.01) <i>A61K 31/435</i> (2006.01) <i>A61K 31/4412</i> (2006.01) <i>A61K 31/444</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)
(21) Номер заявки 201990952	
(22) Дата подачи заявки 2017.10.27	

(54) **ПИРИДОНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА С-МЕТ**

(31) 201610954377.X	(56) CN-A-1930126 WO-A2-0202519
(32) 2016.10.27	
(33) CN	
(43) 2019.11.29	
(86) PCT/CN2017/107964	
(87) WO 2018/077227 2018.05.03	
(71)(73) Заявитель и патентовладелец: ФУЦЗЯН КОСАНТЕР ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)	
(72) Изобретатель: Сюй Сюнбинь, Ли Ган, Дин Чарльз З., Ху Лихун, Ху Гуопин, Ли Цзянь, Чэнь Шухуэй, Чи Чжиган, Ван Кунь (CN)	
(74) Представитель: Поликарпов А.В., Соколова М.В., Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев А.В. (RU)	

(57) В изобретении раскрыт тип пиридоновых соединений в качестве ингибиторов с-met и конкретно раскрыто соединение, как показано в формуле (I), или его фармацевтически приемлемая соль.

**B1****038108****038108****B1**

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к классу пиридоновых соединений в качестве ингибиторов с-Met, конкретно, раскрыто соединение, представленное формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль.

Предшествующий уровень техники

с-Met, кодируемый прото-онкогеном Met, представляет собой рецептор тирозинкиназу с высоким связыванием, принадлежащим к подгруппе RON. Он представляет собой единственный известный рецептор для фактора рассеяния или фактора роста гепатоцитов (HGF). Белок с-Met представляет собой дисульфидно связанный гетеродимер, состоящий из α -субъединицы массой 50 кДа и β -субъединицы массой 145 кДа, которая может быть разделена на внеклеточный домен и внутриклеточный домен. Внеклеточный домен содержит три структурных домена с различной функциональностью: домен, связывающий N-терминальный лиганд (область SEMA), покрывающий всю α -цепь и частично β -цепь, цистин-обогащенный домен с четырьмя консервативными дисульфидными связями, и иммуноглобулин-подобный домен. Внутриклеточный домен также состоит из трех регуляторных доменов: околомембранный домен с сайтом фосфорилирования Tyr1003, каталитический домен тирозинкиназы с сайтами фосфорилирования Tyr1234 и Tyr1235 и C-терминальный многофункциональный связывающий домен со связывающим тирозиним Tyr1349 и Tyr1356.

HGF индуцирует фосфорилирование с-Met путем связывания с его внеклеточным доменом и вовлекает различные интерстициальные факторы, такие как GAB1 (белок-1, связывающийся с рецептором фактора роста) и GAB2 (белок-2, связывающийся с рецептором фактора роста) в C-терминальном многофункциональном домене, который далее привлекает для связывания с ним такие молекулы, как SHP2, PI3K и другие, что таким образом активирует сигнальные пути RAS/MAPK, PI3K/AKT, JAK/STAT и т.д., что таким образом регулирует рост, миграцию, пролиферацию и выживание клеток. Ненормальное действие сигнального пути с-Met может привести к онкогенезу и метастазу, так как ненормальная высокая экспрессия с-Met была обнаружена при различных злокачественных образованиях у людей, таких как рак мочевого пузыря, рак желудка, рак легкого и рак молочной железы. Кроме того, с-Met также ассоциированы с лекарственной резистентностью опухоли в отношении множества ингибиторов киназ.

Взаимодействие между с-Met и различными мембранными рецепторами (перекрестное взаимодействие) составляет сложную сетевую систему. Перекрестное взаимодействие между с-Met и рецептором адгезии CD44 усиливает ответ сигнального пептида; перекрестное взаимодействие между с-Met и белковым рецептором мозга активирует уровень с-Met независимого лиганда HGF, и затем усиливает инвазивный эффект; перекрестное взаимодействие между с-Met и проапоптозным рецептором FAS ускоряет апоптоз; перекрестные взаимодействия между с-Met и различными рецепторным тирозинкиназами, такими как EGFR, VEGFR, регулируют активацию друг друга, таким образом, происходит влияние на процесс ангиогенеза. Перекрестное взаимодействие между с-Met и этими мембранными рецепторами стимулирует онкогенез, метастаз и вызывает лекарственную резистентность.

Фактор транскрипции HIF-1 α представляет собой основной регулятор адаптации опухолевых клеток к гипоксическому стрессу. Ингибиторы VEGFR вызывают гипоксию опухоли на ранней стадии лечения. В условиях гипоксии HIF-1 α повышает количество с-Met, таким образом, увеличение концентрации с-Met ускоряет метастаз опухолевых клеток, приводит к регионарной экспансии или метастазу опухолей, приводит к тому, что опухоли избегают кислород-дефицитной среды и затем выстраивают систему клоноирования, которая является более инвазивной и обладает более сильной способностью к росту. Лекарственная резистентность опухолей в отношении ингибиторов EGFR может быть связана с повышением уровня лигандов HGF. Увеличение с-Met было обнаружено у 4-20% пациентов с немелкоклеточным раком легкого, резистентного к gefитинибу и эрлотинибу HGF вызывает развитие резистентности к ингибиторам киназы EGFR путем использования GAB1 для регуляции сигнального пути PI3K/AKT и ERK. В клеточных линиях меланомы с мутированным BRAF исследователи обнаружили, что усиление HGF будет противостоять эффекту ингибитора BRAF рамурафениба. Таким образом, перекрестное взаимодействие между с-Met и мембранными рецепторами вызывает резистентность к таргетной терапии, нацеленной на киназы.

В настоящее время в продаже находится большое количество противоопухолевых лекарственных средств, таких как алкилирующие лекарственные средства, антиметаболитные лекарственные средства, противоопухолевые антибиотики и иммуномодуляторы и т.д., но большинство из них плохо переносятся вследствие их высокой токсичности. В результате глубинного изучения молекулярной биологии опухолей молекулярный механизм онкогенеза и развития стал все более отчетливо ясен, и молекулярная таргетная терапия для различных злокачественных опухолей привлекла большое внимание. Молекулярные препараты направленного действия являются высокоселективными и эффективными в широком спектре, они более безопасны по сравнению с цитотоксическими химиотерапевтическими лекарственными средствами, что таким образом указывает на новое направление развития в области лечения рака.

В настоящее время существует два типа противоопухолевых лекарственных средств, нацеленных на сигнальный путь с-Met: один представляет собой моноклональное антитело против HGF или с-Met; дру-

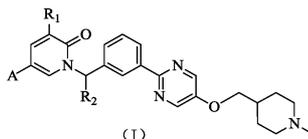
гой представляет собой низкомолекулярный ингибитор с-Met. Низкомолекулярные ингибиторы, которые уже находятся на стадии клинических исследований или в разработке, включают PF-2341066, EMD-1214063, XL-184 и ARQ-197 и т.д.

Среди них тепотиниб (EMD1214063) (WO 2009006959, дата публикации 2009.1.15) обладает наилучшей антинеопластической активностью, он оказывает отличное ингибирующее воздействие на различные опухолевые клетки с повышенной экспрессией с-Met (активность фермента с-Met $IC_{50}=3,67$ нМ, клетки МНСС97Н $IC_{50}=6,2$ нМ), и он продвинулся на II фазу клинических испытаний.

Однако, хотя тепотиниб (EMD1214063) обладает высокой селективностью, он имеет недостаток низкой метаболической стабильности и высокой скорости выведения *in vivo*. Таким образом, срочно требуются метаболически стабильные ингибиторы с-Met для того, чтобы компенсировать этот недостаток.

Содержание настоящего изобретения

В настоящем изобретении предложено соединение, представленное формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль



R_1 выбран из H или F;

R_2 выбран из H или CH_3 ;

когда R_2 не является H, конфигурация атома углерода, связанного с R_2 , представляет собой R или S;

A выбран из группы, состоящий из фенила, пиридила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила и тиазолила, каждый из которых возможно замещен 1, 2 или 3 R_3 ;

R_3 выбран из CN, галогена, $C(=O)NH_2$ и C_{1-6} алкила.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения R_1 представляет собой H.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения R_1 представляет собой F.

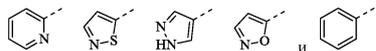
В некоторых воплощениях настоящего изобретения R_2 представляет собой H.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения R_2 представляет собой CH_3 .

В некоторых воплощениях настоящего изобретения конфигурация атома углерода, связанного с R_2 , представляет собой R.

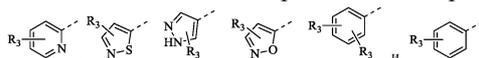
В некоторых воплощениях настоящего изобретения конфигурация атома углерода, связанного с R_2 , представляет собой S.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения A выбран из группы, состоящей из

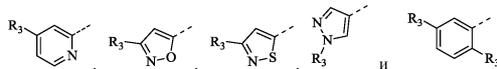


каждая из которых возможно замещена 1, 2 или 3 R_3 .

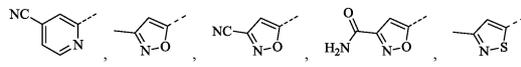
В некоторых воплощениях настоящего изобретения A выбран из группы, состоящей из



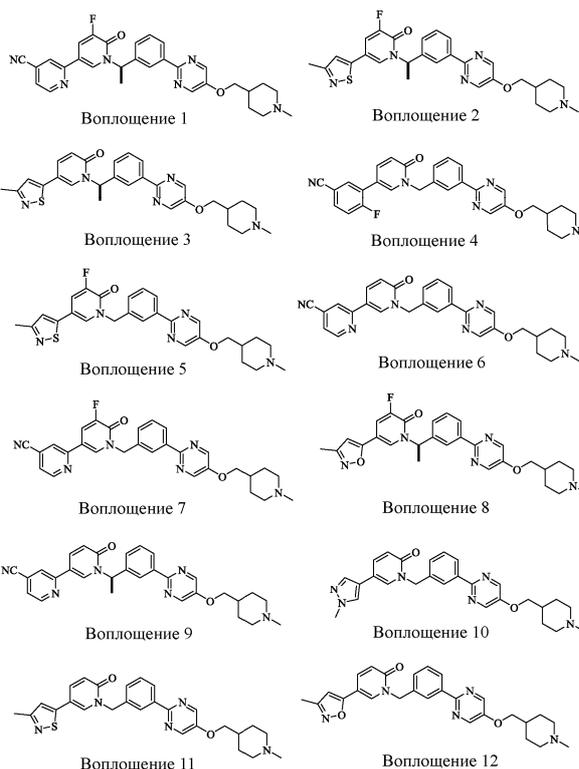
В некоторых воплощениях настоящего изобретения A выбран из группы, состоящей из



В некоторых воплощениях настоящего изобретения A выбран из группы, состоящей из



В некоторых воплощениях настоящего изобретения соединение выше выбрано из группы, состоящей из



В настоящем изобретении также предложена фармацевтическая композиция, обладающая активностью ингибитора c-Met, содержащая терапевтически эффективное количество соединения, описанного выше, или его фармацевтически приемлемой соли, а также фармацевтически приемлемый носитель.

В настоящем изобретении также предложено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства, обладающего активностью ингибитора c-Met, для лечения заболевания, ассоциированного с c-Met, где заболевание, ассоциированное с c-Met, представляет собой рак печени, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак легкого или рак молочной железы.

Технический эффект

Настоящее изобретение направлено на точную структурную модификацию метаболического сайта, так что метаболическая стабильность целевого соединения существенно улучшилась. Кроме того, была разработана и синтезирована новая структура пиридинового ядра для создания значительно большей силы связывания между целевыми соединениями и ферментом C-Met, таким образом, получив улучшенную активность для ингибирования роста опухоли. В это же время, результаты фармакодинамики *in vivo* показали, что скорость роста опухолей у мышей, которым вводили соединение по настоящему изобретению, была значительно ниже, чем скорость роста опухоли при введении тепотиниба (EMD1214063) при той же дозе, что дополнительно демонстрирует, что соединение по настоящему изобретению обладает лучшей активностью ингибирования опухоли. Соединение по настоящему изобретению имеет более высокое время полувыведения, продленное время действия на мишень, большую метаболическую стабильность и более сильную ингибирующую активность.

Определение и описание

Если не указано иное, следующие термины и фразы, использованные в данной заявке, должны иметь следующие значения. Конкретный термин или фраза не должны считаться неопределенными или неясными в отсутствии конкретного определения, но должны пониматься в традиционном смысле. Когда в данной заявке появляется товарный знак, имеется в виду соответствующее ему сырье или его активный ингредиент.

Термин "фармацевтически приемлемый" использован в данной заявке в отношении тех соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые являются подходящими для применения в контакте с человеческими или животными тканями в пределах надежного медицинского суждения, без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримыми с разумным соотношением выгода/риск.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения по настоящему изобретению, которую получают путем приведения во взаимодействие соединения, имеющего конкретный заместитель по настоящему изобретению, с относительно нетоксичной кислотой или основанием. Когда соединение по настоящему изобретению содержит относительно кислотную функциональную группу, соль добавления кислоты может быть получена путем приведения нейтральной формы соединения в контакт с достаточным количеством основания в чистом растворе или подходящем инертном раствори-

теле. Фармацевтически приемлемая соль добавления основания включает соль натрия, калия, кальция, аммония, органического амина или магния или сходные соли. Когда соединение по настоящему изобретению содержит относительно основную функциональную группу, соль добавления кислоты может быть получена путем приведения во взаимодействие нейтральной формы соединения в контакт с достаточным количеством кислоты в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемой соли добавления кислоты включают соль неорганической кислоты, где неорганическая кислота включает, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, азотную кислоту, угольную кислоту, бикарбонат, фосфорную кислоту, моногидрофосфат, дигидрофосфат, серную кислоту, гидросульфат, йодистоводородную кислоту, фосфористую кислоту и тому подобное; и соль органической кислоты, где органическая кислота включает, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, изомасляную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, бензойную кислоту, янтарную кислоту, субериновую кислоту, фумаровую кислоту, молочную кислоту, миндальную кислоту, фталевую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, *p*-толуолсульфоновую кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту и метансульфоновую кислоту и тому подобное; и соль аминокислоты (такой как аргинин и тому подобное), и соль органической кислоты, такой как глюконовая кислота и тому подобное (см. Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)). Определенные конкретные соединения по настоящему изобретению содержат и основные, и кислотные функциональные группы, и могут быть превращены в любую соль добавления основания или кислоты.

Предпочтительно в результате приведения соли в контакт с основанием или кислотой традиционным способом и затем отделения родительского соединения, можно выделить нейтральную форму соединения. Различие между родительской формой соединения и его различными солями заключается в специфических физических свойствах, таких как различная растворимость в полярном растворителе.

"Фармацевтически приемлемая соль", использованная в данной заявке, принадлежит к производному соединения по настоящему изобретению, где родительское соединение модифицируют путем образования соли с кислотой или основанием. Примеры фармацевтически приемлемой соли включают, но не ограничиваются этим, соль с неорганической кислотой или органической кислотой такой основной группировки, как амин, соль щелочного металла или органическая соль такой кислотной группировки, как карбоновая кислота, и тому подобное. Фармацевтически приемлемая соль включает традиционную нетоксичную соль или четвертичную аммонийную соль родительского соединения, такую как соль, образованную нетоксичной неорганической кислотой или органической кислотой. Традиционные нетоксичные соли включают, но не ограничиваются этим, соль, полученную из неорганической кислоты и органической кислоты, где неорганическая кислота или органическая кислота выбрана из группы, состоящей из 2-ацетоксибензойной кислоты, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, уксусной кислоты, аскорбиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, бикарбоната, угольной кислоты, лимонной кислоты, эдетовой кислоты, этандисульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, глюкогептозы, глюконовой кислоты, глутаминовой кислоты, гликолевой кислоты, бромистоводородной кислоты, соляной кислоты, йодистоводородной кислоты, гидроксила, гидроксинафталина, изетионовой кислоты, молочной кислоты, лактозы, додецилсульфоновой кислоты, малеиновой кислоты, яблочной кислоты, миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, азотной кислоты, щавелевой кислоты, памовой кислоты, пантотеновой кислоты, фенилуксусной кислоты, фосфорной кислоты, полигалактаналевой кислоты (polygalactanal acid), пропионовой кислоты, салициловой кислоты, стеариновой кислоты, субуксусной кислоты, янтарной кислоты, сульфаминовой кислоты, сульфаниловой кислоты, серной кислоты, танина, винной кислоты и *p*-толуолсульфоновой кислоты.

Фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению может быть получена традиционными химическими способами из родительского соединения, которое содержит кислотную или основную группировку. Обычно такая соль может быть получена путем приведения во взаимодействие свободной кислотной или основной формы соединения со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси. Обычно предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил.

В дополнение к солевой форме соединения, предложенное в настоящем изобретении, также существует в форме пролекарства. Пролекарство соединения, описанного в данной заявке, представляет собой соединение, которое легко претерпевает химическое изменение в физиологических условиях и превращается в соединение по настоящему изобретению. Кроме того, пролекарство может быть превращено в соединение по настоящему изобретению химическим или биохимическим способом в среде *in vivo*.

Определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в несольватированной форме или в сольватированной форме, включая гидратированную форму. Обычно сольватированная форма представляет собой эквивалент несольватированной формы, и обе включены в объем настоящего изобретения.

Определенные соединения по настоящему изобретению могут иметь асимметрический атом углерода (оптический центр) или двойную связь. Все из рацемата, диастереомера, геометрического изомера и индивидуального изомера включены в объем настоящего изобретения.

Если не указано иное, клиновидная связь и пунктирная связь (↗) использованы для обозначения

абсолютной конфигурации стереоцентра, \wedge и \dashv используются для обозначения относительной конфигурации стереоцентра. Когда соединение, описанное в данной заявке, содержит олефиновую двойную связь или другие геометрические асимметрические центры, включены E- и Z-геометрические изомеры, если не указано иное. Таким же образом, все таутомерные формы включены в объем настоящего изобретения.

Соединение по настоящему изобретению может присутствовать в конкретной геометрической или стереоизомерной форме. Настоящее изобретение предполагает все такие соединения, включая цис- и транс-изомер, (-)- и (+)-энантиомер, (R)- и (S)-энантиомер, диастереоизомер, (D)-изомер, (L)-изомер и рацемическую смесь и другие смеси, например, смесь, обогащенную энантиомером или диастереоизомером, все из которых включены в объем настоящего изобретения. Заместитель, такой как алкил, может иметь дополнительный асимметрический атом углерода. Все эти изомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения.

Оптически активный (R)- и (S)-изомер, или D- и L-изомер может быть получен с использованием хирального синтеза, или хиральных реагентов, или других традиционных методик. Если необходимо получить один тип энантиомера определенного соединения по настоящему изобретению, чистый целевой энантиомер может быть получен путем асимметрического синтеза или получения производного хиральной добавки с последующим разделением полученной диастереомерной смеси и отщеплением добавочной группы. Альтернативно, когда молекула содержит основную функциональную группу (такую как амино) или кислотную функциональную группу (такую как карбоксил), соединение реагирует с подходящей оптически активной кислотой или основанием с образованием соли диастереомерного изомера, которая затем подвергается диастереомерному разделению с помощью традиционного в данной области способа с получением чистого энантиомера. Кроме того, энантиомер и диастереоизомер обычно выделяют путем хроматографии, в которой используют хиральную неподвижную фазу, и возможно соединяют со способом химических производных (например, карбамат, генерированный из амина).

Соединение по настоящему изобретению может содержать неприродную пропорцию атомного изотопа в одном или более, чем одном атоме(ах), который составляет соединение. Например, соединение может быть радиоактивно мечено с помощью радиоактивного изотопа, такого как тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или C-14 (^{14}C). Все изотопные вариации соединения по настоящему изобретению, являются они радиоактивными или нет, включены в объем настоящего изобретения.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к любому агенту или среде носителя, который способен доставить эффективное количество активного вещества по настоящему изобретению, не мешает биологической активности активного вещества и не обладает токсическим побочным эффектом в отношении хозяина или пациента. Репрезентативный носитель включает воду, масло растительное и минеральное, кремовую основу, лосьонную основу, мазевую основу и тому подобное. Основа включает суспендирующий агент, загуститель, усилитель всасывания и тому подобное. Препараты с ними хорошо известны специалисту в области косметических средств или в области местных фармацевтических препаратов. Дополнительная информация о носителях может быть найдена в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed, Lippincott, Williams & Wilkins (2005), раскрытие которой включено в данную заявку посредством ссылки.

Для лекарственного средства или фармакологически активного агента термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к нетоксичному, но достаточному количеству для достижения целевого эффекта лекарственного средства или агента. Для пероральной лекарственной формы по настоящему изобретению, "эффективное количество" активного вещества в композиции относится к количеству, требуемому для достижения целевого эффекта при объединении с другим активным веществом в композиции. Эффективное количество варьируется от человека к человеку и определено в зависимости от возраста и общего состояния реципиента, а также специфического активного вещества. Подходящее эффективное количество в индивидуальном случае может быть определено специалистом в данной области на основе рутинного эксперимента.

Термин "активный ингредиент", "терапевтический агент", "активное вещество" или "активный агент" относится к химическому соединению, которое может эффективно лечить целевое расстройство, заболевание или состояние.

"Возможный" или "возможно" означает, что следующее за ним событие или условие может случиться, но не требуется, чтобы термин включал случай, в котором событие или условие случается, и случай, в котором событие или условие не случается.

Термин "замещенный" означает, что один или более, чем один атом водорода при конкретном атоме замещен заместителем, включая дейтерий и изотопы водорода, до тех пор, пока валентность конкретного атома является нормальной и замещенное соединение является стабильным. Когда заместитель представляет собой кето группу (т.е. =O), это означает, что замещены два атома водорода. Положения в ароматическом кольце не могут быть замещены кето группой. Термин "возможно замещенный" означает, что атом может быть или не быть замещенным заместителем, если не указано иное, и тип и число заместителей может быть произвольным до тех пор, пока это химически достижимо.

Когда любая переменная (такая как R) встречается в строении или структуре соединения более, чем один раз, определение переменной при каждом появлении является независимым. Так, например, если группа замещена 0-2 R, группа возможно может быть замещена вплоть до двух R, где определение при каждом появлении является независимым. Кроме того, комбинация заместителя и/или его варианта допустима только когда комбинация приводит к стабильному соединению.

Когда связь заместителя может осуществляться с двумя атомами в кольце, такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Когда перечисленный заместитель не указывает, каким атомом он присоединен к соединению, включенному в общую химическую формулу, но не указанному конкретно, такой заместитель может быть связан любым из его атомов. Комбинация заместителей и/или их вариантов допустима только тогда, когда результатом такой комбинации является стабильное соединение. На-

пример, структурная единица  или  означает, что она может быть замещена в любом положении в циклогексиле или циклогексадиене.

Если не указано иное, термин "гетеро" представляет собой гетероатом или гетероатомную группу (напр., атомную группу, содержащую гетероатом), включая атом кроме углерода (C) и водорода (H), и атомную группу, содержащую вышеуказанный гетероатом, например, включая кислород (O), азот (N), серу (S), кремний (Si), германий (Ge), алюминий (Al), бор (B), -O-, -S-, =O, =S, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O), -S(=O)₂-, и группу, состоящую из -C(=O)N(H)-, -N(H)-, -C(=NH)-, -S(=O)₂N(H)- и -S(=O)N(H)-, каждая из которых возможно замещена.

Если не указано иное, термин "гетерогидрокарбил" или его гипонимы (такие как гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил и гетероарил и т.д.), отдельно или как часть другого заместителя, относится к стабильной линейной, разветвленной или циклической углеводородной группе или к ее комбинации, которая имеет определенное число атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом. В некоторых воплощениях термин "гетероалкил" самостоятельно или в комбинации с другим термином относится к стабильному линейному, разветвленному углеводородному радикалу или к их комбинации, который имеет определенное количество атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом. В конкретном воплощении гетероатом выбран из B, O, N и S, где атомы азота и серы возможно окислены, а атом азота возможно кватернизован. Гетероатом или гетероатомная группа может быть расположена в любом внутреннем положении гетерогидрокарбила, включая положение, в котором гидрокарбил присоединяется к остальной части молекулы. Но термины "алкокси", "алкиламино" и "алкилтио" (или тиоалкил) использованы в традиционном значении и относятся к алкильной группе, присоединенной к остальной части молекулы через атом кислорода, amino или атом серы, соответственно. Примеры включают, но не ограничиваются этим, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -CH₂-CH=N-OCH₃ и -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Может присутствовать вплоть до двух последовательных гетероатомов, например -CH₂-NH-OCH₃.

Если не указано иное, термин "алкил" относится к линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группе, может быть монозамещенным (например, -CH₂F) или полизамещенным (например, -CF₃), может быть одновалентным (например, метил), двухвалентным (например, метилен) или многовалентным (например, метенил). Примеры алкила включают метил (Me), этил (Et), пропил (такой как n-пропил и изопропил), бутил (такой как n-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил), пентил (такой как n-пентил, изопентил, неопентил) и тому подобное.

Если не указано иное, циклоалкил включает любой стабильный циклический или полициклический гидрокарбил, и любой атом углерода, который является насыщенным, может быть монозамещенным или полизамещенным, и может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры циклоалкила включают, но не ограничиваются этим, циклопропил, норборнанил, [2,2,2] бициклооктан, [4,4,0] бициклодеканил и тому подобное.

Если не указано иное, термин "галогено" или "галоген" самостоятельно или как часть другого заместителя относится к атому фтора, хлора, брома или йода. Кроме того, термин "галогеналкил" должен включать моногалогеналкил и полигалогеналкил. Например, термин "галоген(C₁-C₄)алкил" должен включать, но не ограничивается этим, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и тому подобное. Примеры галогеналкила включают, но не ограничиваются этим, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил и пентахлорэтил.

Соединение по настоящему изобретению может быть получено различными синтетическими способами, хорошо известными специалистам в данной области, включая следующее перечисленное воплощение, воплощение, образованное следующим перечисленным воплощением в комбинации с другими способами химического синтеза и эквивалентной заменой, хорошо известной специалистам в данной области. Предпочтительное воплощение включает воплощение по настоящему изобретению, но не ограничивается этим.

Все растворители, использованные в настоящем изобретении, доступны в продаже. В настоящем изобретении использованы следующие сокращения: водн. представляет собой воду; NATU представляет собой O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат; EDC представляет со-

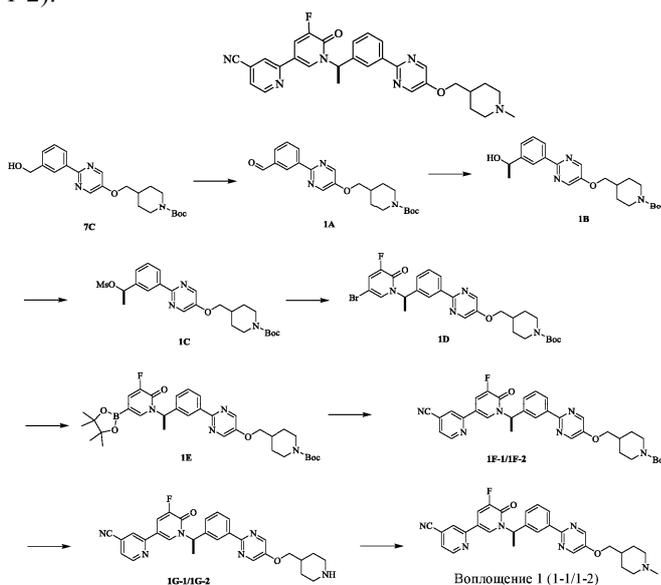
бой N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодимида гидрохлорид; m-CPBA представляет собой 3-хлорпероксибензойную кислоту; экв. представляет собой эквивалент или эквивалентность; CDI представляет собой карбонилдиимдазол; DCM представляет собой дихлорметан; PE представляет собой петролейный эфир; DIAD представляет собой диизопропилазодикарбоксилат; DMF представляет собой N,N-диметилформамид; DMSO представляет собой диметилсульфоксид; EtOAc представляет собой этилацетат; EtOH представляет собой этанол; MeOH представляет собой метанол; CBz представляет собой бензилоксикарбонил, который является защитной группой амина; Boc представляет собой трет-бутилкарбонил, который является защитной группой амина; HOAc представляет собой уксусную кислоту; NaCNBH₃ представляет собой натрия цианоборгидрид; к.т. представляет собой комнатную температуру; в теч. ночи представляет собой в течение ночи; THF представляет собой тетрагидрофуран; Boc₂O представляет собой ди-трет-бутилдикарбонат; TFA представляет собой трифтороуксусную кислоту; DIPEA представляет собой диизопропилэтиламин; SOCl₂ представляет собой тионилхлорид; CS₂ представляет собой дисульфид углерода; TsOH представляет собой п-толуолсульфоновую кислоту; NFSI представляет собой N-фтор-N-(бензолсульфонил) бензолсульфонамид; NCS представляет собой N-хлорсукцинимид; n-BU₄NF представляет собой тетрабутиламмония фторид; iPrOH представляет собой 2-пропанол; т.пл. представляет собой температуру плавления; LDA представляет собой лития диизопропиламид.

Соединения названы вручную или с помощью программного обеспечения ChemDraw®, для доступных в продаже соединений использованы названия, данные производителями.

Подробное описание предпочтительного воплощения

Следующие воплощения дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение, но все способы изобретения не ограничены ими. Хотя настоящее изобретение было описано детально и со ссылками на его конкретные воплощения, специалистам в данной области будет очевидно, что в нем могут быть сделаны различные изменения и модификации без отклонения от его духа и объема.

Воплощение 1 (1-1 и 1-2).



Стадия А:

Раствор промежуточного соединения 7C (способ синтеза см. в воплощении 7) (20,4 г, 50,88 ммоль) и диоксида марганца (44,23 г, 508,7 ммоль) в DCM (300 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После того, как реакция завершалась, смесь фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 1A (18,4 г), которое использовали непосредственно на следующей стадии. LCMS (ESI) m/z: 398(M+1).

Стадия В:

Метилмагния бромид (3 M, 38,58 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 1A (23,0 г, 57,87 ммоль) в THF (200 мл) при 0°C. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После того, как реакция завершалась, смесь гасили насыщенным раствором хлорида натрия (300 мл), экстрагировали этилацетатом (200 мл*2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 1B (22,76 г, выход 95,11%). LCMS (ESI) m/z: 414(M+1).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ =8.46 (s, 1H), 8.38-8.33 (m, 1H), 8.26 (td, J=1,9, 6,9 Гц, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 5.02 (q, J=6,4 Гц, 1H), 4.31-4.12 (m, 2H), 3.95 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2.78 (ушир. t, J=12,1 Гц, 2H), 2.13 (ушир. s, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.86 (ушир. d, J=12,9 Гц, 2H), 1.58 (d, J=6,5 Гц, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.39-1.29 (m, 2H).

Стадия С:

Диизопропилэтиламин (21,34 г, 165,12 ммоль) и метансульфонилхлорид (9,12 г, 79,62 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 1В (22,7 г, 55,04 ммоль) в DCM (300 мл) при 0°C. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После того, как реакция завершилась, что контролировали с помощью TLC, смесь дважды промывали насыщенным раствором хлорида аммония (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 1С (30 г, неочищенный продукт), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия D:

Карбонат калия (10,68 г, 77,30 ммоль), йодид калия (641,58 мг, 3,86 ммоль) и 5-бром-3-фтор-1Н-пиридин-2-он (11,13 г, 57,97 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 1С (19 г, 3,86 ммоль) в DMF (100 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После завершения реакции к раствору добавляли этилацетат (300 мл) и раствор трижды промывали рассолом (300 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 1D (5,8 г, выход 25,54%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8.47 (s, 2H), 8.41-8.32 (m, 2H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.39 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.15 (dd, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.52 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4.31-4.12 (m, 2H), 4.01-3.93 (m, 2H), 2.87-2.72 (m, 2H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 5H), 1.49 (s, 9H), 1.39-1.30 (m, 2H).

Стадия E:

В атмосфере азота промежуточное соединение 1D (2,0 г, 3,4 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-биоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1,04 г, 4,09 ммоль), ацетат калия (668,21 мг, 6,81 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (498,20 мг, 680,87 мкмоль) растворяли в диоксане (30 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при 90°C в течение 2 ч. После завершения реакции получали раствор (30 мл) промежуточного соединения 1E в диоксане и его использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия F (1F-1, 1F-2):

В атмосфере азота раствор (30 мл) промежуточного соединения 1E (1,92 г, 3,03 ммоль) в диоксане, карбонат натрия (642,30 мг, 6,06 ммоль), 2-бром-5-цианопиридин (665,42 мг, 3,64 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (443,43 мг, 606,0 мкмоль) растворяли в диоксане (40 мл) и воде (6 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и в фильтрат добавляли воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (60 мл*3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной пластинки, и промежуточное соединение 1F-1 (t=2.819, 490 мг, 26,04%-ный выход) и промежуточное соединение 1F-2 (t=3.933, 480 мг, 25,95%-ный выход) выделяли с помощью SFC (тип колонки: AS (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [B: 0,1% NH₃H₂O EtOH]; V%: 55%-55%, 10 мин; 200 мин).

LCMS (ESI) m/z: 611 (M+1).

¹H-ЯМР (промежуточное соединение 1F-1) (400 МГц, метанол-d₄) δ = 8.73 (dd, J=0,9, 5,0 Гц, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.34-8.26 (m, 2H), 8.17-8.08 (m, 2H), 7.58-7.49 (m, 3H), 6.50 (q, J=7,2 Гц, 1H), 4.15 (ушир. d, J=13,3 Гц, 2H), 4.06 (d, J=6,3 Гц, 2H), 2.84 (ушир. s, 2H), 2.14-2.01 (m, 1H), 1.97 (d, J=7,3 Гц, 3H), 1.87 (ушир. d, J=11,9 Гц, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.35-1.28 (m, 2H).

¹H-ЯМР (промежуточное соединение 1F-2) (400 МГц, метанол-d₄) δ = 8.73 (dd, J=0,8, 5,0 Гц, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.34-8.26 (m, 2H), 8.16 - 8.09 (m, 2H), 7.61-7.49 (m, 3H), 6.50 (q, J=7,2 Гц, 1H), 4.15 (ушир. d, J=13,2 Гц, 2H), 4.06 (d, J=6,3 Гц, 2H), 2.84 (ушир. s, 2H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.99-1.95 (m, 3H), 1.87 (ушир. d, J=10,9 Гц, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.35-1.29 (m, 2H).

Стадия G(1G-1, 1G-2)

Трифторуксусную кислоту (3 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 1F-1 (490 мг, 786,01 мкмоль) в DCM (10 мл) при 0°C. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После того, как реакция завершилась, смесь упаривали досуха с получением промежуточного соединения 1G-1 (502 мг, неочищенный продукт), которое использовали непосредственно на следующей стадии. Промежуточное соединение 1G-2 (491 мг, неочищенный продукт) получали тем же способом, что и промежуточное соединение 1G-1.

Стадия H:

Формалин (326,27 мг, 4,02 ммоль, 37%-ной чистоты) и натрия триацетоксидборгидрид (511,03 мг, 2,41 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 1G-1 (502,00 мг, 803,74 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции смесь гасили водой (50 мл) и DCM (30 мл*2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением воплощения 1-1 (150 мг, 35,41%-ный выход).

Воплощение 1-2 (100,6 мг, 23,91%-ный выход) получали тем же способом, что и воплощение 1-1, начиная с промежуточного соединения 1G-2.

Воплощение 1-1:

LCMS (ESI) m/z: 525 (M+1).

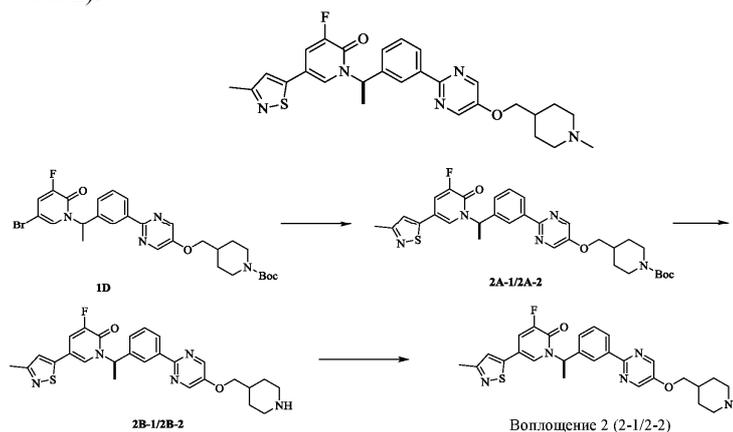
¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 8.73 (d, J=4,9 Гц, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34-8.26 (m, 2H), 8.18-8.09 (m, 2H), 7.61-7.49 (m, 3H), 6.50 (q, J=7,2 Гц, 1H), 4.13 (d, J=5,8 Гц, 2H), 3.53 (ушир. d, J=12,4 Гц, 2H), 3.03 (ушир. t, J=12,4 Гц, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.27-2.08 (m, 3H), 1.97 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1.81-1.63 (m, 2H).

Воплощение 1-2:

LCMS (ESI) m/z: 525 (M+1).

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 8.72 (dd, J=0,8, 5,0 Гц, 1H), 8.61-8.46 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.33-8.25 (m, 2H), 8.16-8.08 (m, 2H), 7.58-7.47 (m, 3H), 6.49 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4.12 (d, J=5,9 Гц, 2H), 3.50 (ушир. d, J=12,2 Гц, 2H), 3.05-2.93 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.22-2.06 (m, 3H), 1.96 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1.80-1.62 (m, 2H).

Воплощение 2 (2-1 и 2-2).



Стадия А:

В атмосфере азота промежуточное соединение ID (1,0 г*2, 1,70 ммоль), 3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изотиазол (1,15 г, 5,10 ммоль), фосфат калия (1 М, 3,4 мл) и 1,1-(трет-бутилфосфино)ферроцена палладия дихлорид (110,80 мг, 170,00 мкмоль) растворяли в THF (10 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Затем реакционный раствор фильтровали и к нему добавляли воду (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл*3). Затем органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Затем неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC. Промежуточное соединение 2A-1 (t=2.529, 560 мг, 24,28%-ный выход) и промежуточное соединение 2A-2 (t=3.494, 500 мг, 27,19%-ный выход) выделяли с помощью SFC (тип колонки: AS (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [B: 0,1% NH₃H₂O EtOH]; B%: 35%-35%, 7.2 мин; 200 мин).

LCMS (ESI) m/z: 605 (M+1)

¹H-ЯМР (промежуточное соединение 2A-1) (400 МГц, метанол-d₄) δ = 8.61-8.50 (m, 2H), 8.41-8.26 (m, 2H), 7.76 (d, J=2, 1 Гц, 1H), 7.70 (dd, J=2,1, 10,0 Гц, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.45 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4.16 (ушир. d, J=13,3 Гц, 2H), 4.07 (d, J=6,1 Гц, 2H), 2.85 (ушир. s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.08 (br s, 1H), 1.96-1.84 (m, 5H), 1.48 (s, 9H), 1.37-1.29 (m, 2H).

¹H-ЯМР (промежуточное соединение 2A-2) (400 МГц, метанол-d₄) δ = 8.59-8.53 (m, 2H), 8.41-8.27 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.28 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6.45 (q, J=6,9 Гц, 1H), 4.16 (ушир. d, J=13,6 Гц, 2H), 4.06 (dd, J=3,9, 6,1 Гц, 2H), 2.94-2.78 (m, 2H), 2.44 (d, J=2, 1 Гц, 3H), 2.07 (td, J=3,7, 9,6 Гц, 1H), 1.96-1.84 (m, 5H), 1.48 (s, 9H), 1.36-1.27 (m, 2H).

Стадия В: промежуточное соединение 2B-1 и промежуточное соединение 2B-2 получали согласно способу получения промежуточного соединения 1G-1.

Стадия С: воплощение 2-1 и 2-2 получали согласно способу получения воплощения 1.

Воплощение 2-1:

LCMS (ESI) m/z: 520 (M+1).

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 8.73 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.72 (dd, J=2,3, 10,0 Гц, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.45 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4.21 (d, J=5,9 Гц, 2H), 3.63 (ушир. d, J=12,4 Гц, 2H), 3.15 (ушир. t, J=11,9 Гц, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.33-2.06 (m, 3H), 1.99 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1.86-1.73 (m, 2H).

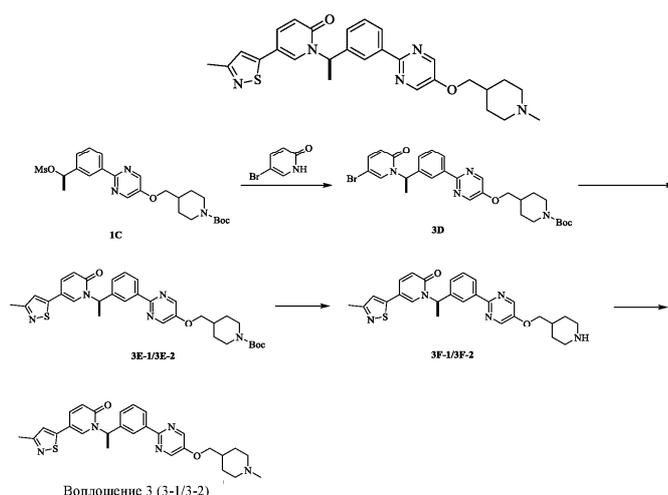
Воплощение 2-2:

LCMS (ESI) m/z: 520 (M+1).

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 8.75 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.28 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.70 (dd, J=2,3, 10,0 Гц, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.42 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4.20 (d, J=5,9 Гц, 2H), 3.62 (ушир. d, J=12,4 Гц, 2H), 3.12 (ушир. t, J=11,9 Гц, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.33-2.08 (m, 3H),

1.96 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1.87-1.70 (m, 2H).

Воплощение 3



Стадия А:

Промежуточное соединение 3D получали согласно способу получения промежуточного соединения 1D.

Стадия В:

Промежуточное соединение 3E получали согласно способу получения промежуточного соединения 1F. Промежуточное соединение 3E-1 (t=2.805, 33 мг, 33,0%-ный выход) и промежуточное соединение 3E-2 (t=3.255, 33 мг, 33%-ный выход) выделяли с помощью SFC (тип колонки: AS (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [В: 0,1% NH₃H₂O EtOH]; В%: 40%-40%, 5 мин; 80 мин). LCMS (ESI) m/z: 588 (M+1).

Стадия С:

Промежуточное соединение 3F-1 (580 мг, неочищенный продукт) и 3F-2 (520 мг, неочищенный продукт) получали согласно способу получения промежуточного соединения 1G.

Стадия D:

Воплощение 3-1 и 3-2 получали согласно способу получения воплощения 1.

Воплощение 3-1:

LCMS (ESI) m/z: 502 (M+1).

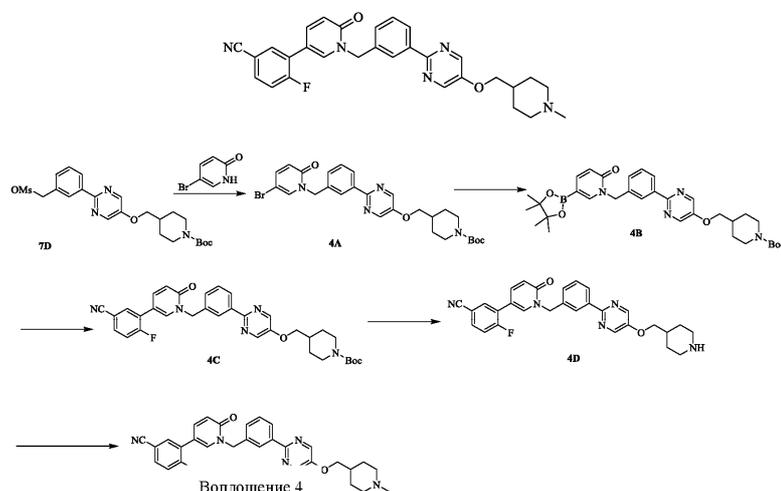
¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 8.62-8.49 (m, 3H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (ушир. d, J=6,8 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (ушир. d, J=9,4 Гц, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.71 (d, J=9,4 Гц, 1H), 6.42 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4.13 (ушир. d, J=5,1 Гц, 2H), 3.50 (ушир. d, J=11,9 Гц, 2H), 2.97 (ушир. t, J=12,2 Гц, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.24-2.06 (m, 3H), 1.91 (ушир. d, J=7,1 Гц, 3H), 1.80-1.61 (m, 2H).

Воплощение 3-2:

LCMS (ESI) m/z: 502 (M+1).

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 8.56 (s, 2H), 8.49 (ушир. s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (ушир. d, J=6,7 Гц, 1H), 7.91 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7.77 (dd, J=2,4, 9,4 Гц, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.70 (d, J=9,4 Гц, 1H), 6.41 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4.13 (d, J=5,7 Гц, 2H), 3.54 (ушир. d, J=12,3 Гц, 2H), 3.05 (ушир. t, J=11,9 Гц, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.21 - 2.08 (m, 3H), 1.91 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1.79-1.67 (m, 2H).

Воплощение 4:



Стадия А:

Промежуточное соединение 4А получали согласно способу получения промежуточного соединения 1D.

Стадия В:

Промежуточное соединение 4В получали согласно способу получения промежуточного соединения 1Е.

Стадия С:

Промежуточное соединение 4С получали согласно способу получения промежуточного соединения 1F.

Стадия D:

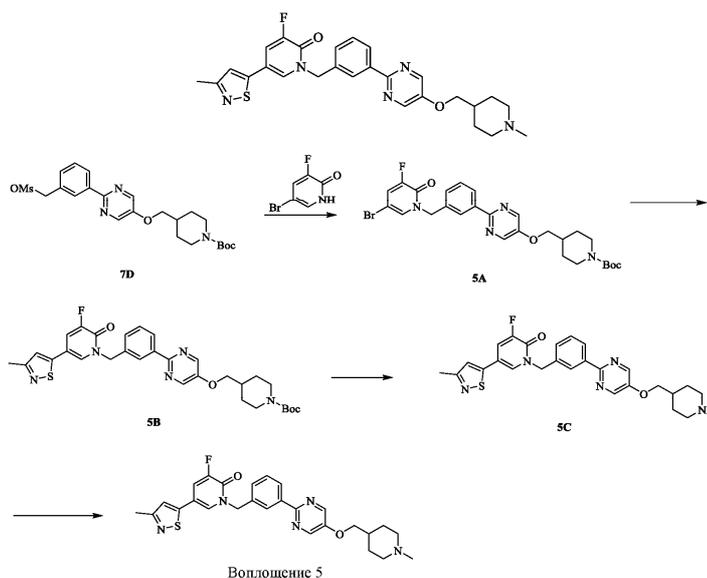
Промежуточное соединение 4D получали согласно способу получения промежуточного соединения 1G.

Стадия Е:

Воплощение 4 получали согласно способу получения воплощения 1. LCMS (ESI) m/z: 510 (M+1).

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 8.59-8.47 (m, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.32-8.24 (m, 1H), 8.17 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7.95 (dd, J=2,0, 7,3 Гц, 1H), 7.85-7.73 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.41 (dd, J=8,6, 10,5 Гц, 1H), 6.70 (d, J=9,5 Гц, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.12 (d, J=5,8 Гц, 2H), 3.52 (ушир. d, J=12,8 Гц, 2H), 3.08-2.96 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.26-2.09 (m, 3H), 1.79-1.63 (m, 2H).

Воплощение 5:



Стадия А:

Промежуточное соединение 5А получали согласно способу получения промежуточного соединения 1D.

Стадия В:

Промежуточное соединение 5В получали согласно способу получения промежуточного соединения 1F.

Стадия С:

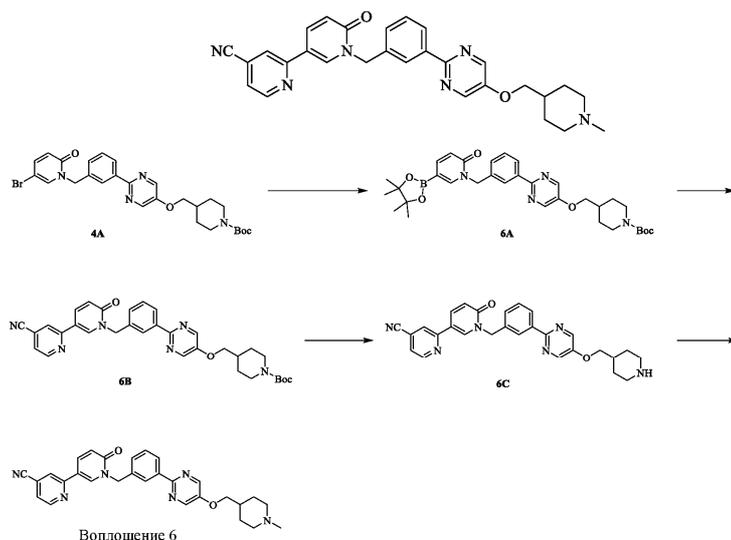
Промежуточное соединение 5С получали согласно способу получения промежуточного соединения 1G.

Стадия D:

Воплощение 5 получали согласно способу получения воплощения 1. LCMS (ESI) m/z: 506 (M+1).

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 8.58-8.49 (m, 3H), 8.37-8.26 (m, 2H), 8.16 (dd, J=1,3, 2,1 Гц, 1H), 7.74 (dd, J=2,2, 10,2 Гц, 1H), 7.50 (d, J=5,3 Гц, 2H), 7.34 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.12 (d, J=5,8 Гц, 2H), 3.51 (ушир. d, J=12,4 Гц, 2H), 3.06 2.94 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.23-2.07 (m, 3H), 1.80-1.62 (m, 2H).

Воплощение 6



Стадия А:

Промежуточное соединение 6А получали согласно способу получения промежуточного соединения 1Е.

Стадия В:

Промежуточное соединение 6В получали согласно способу получения промежуточного соединения 1F.

Стадия С:

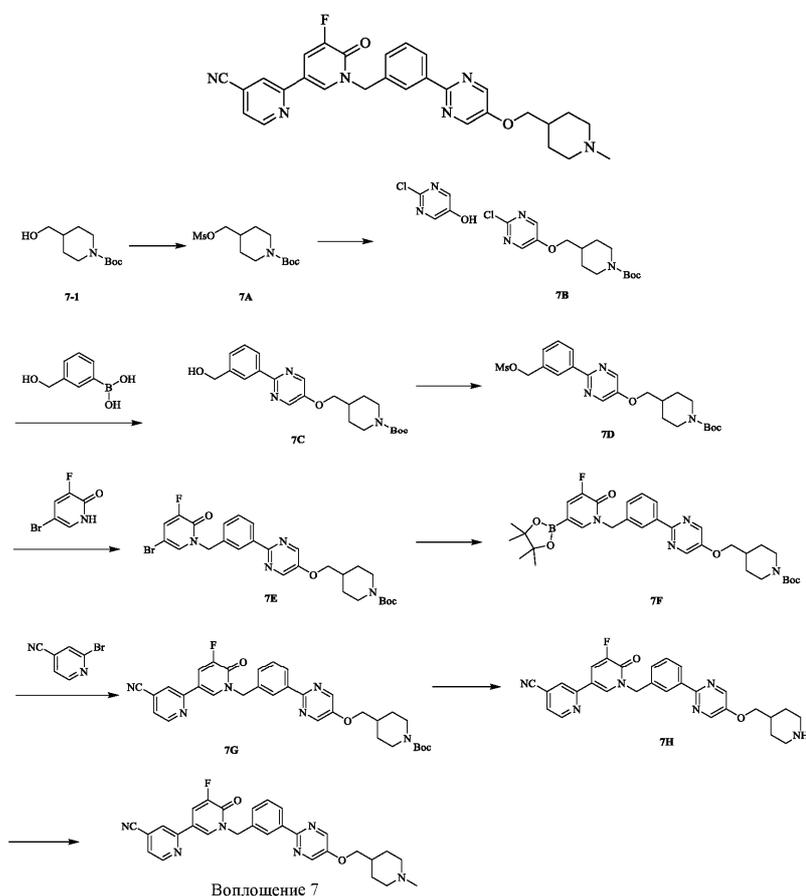
Промежуточное соединение 6С получали согласно способу получения промежуточного соединения 1G.

Стадия D:

Воплощение 6 получали согласно способу получения Воплощения 1. LCMS (ESI) m/z: 493 (M+1).

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 8.75 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8.69 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8.58-8.43 (m, 3H), 8.34 (s, 1H), 8.30-8.22 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.55 (dd, J=1,1, 5,0 Гц, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 6.71 (d, J=9,5 Гц, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.10 (d, J=5,9 Гц, 2H), 3.54 (ушир. d, J=12,0 Гц, 2H), 3.04 (ушир. t, J=12,0 Гц, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.23-2.07 (m, 3H), 1.79-1.65 (m, 2H).

Воплощение 7



Стадия А:

В атмосфере азота метандисульфонилхлорид (45,15 г, 394,15 ммоль) по каплям добавляли в раствор трет-бутил-4-(гидроксиэтил)пиперидин-1-карбамата (68,00 г, 315,85 ммоль) и диизопропилэтиламина (81,64 г, 631,71 ммоль) в дихлорметане (800 мл) при перемешивании. После того, как добавление по каплям завершали, реакционный раствор перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Для того, чтобы убедиться в том, что реакция завершилась, использовали тонкослойную хроматографию. Реакционный раствор промывали насыщенным раствором хлорида аммония (500 мл*2) и рассолом (300 мл*2) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 7А (красная маслянистая жидкость, 95,00 г, 100%-ный выход), которое использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия В:

В атмосфере азота карбонат калия (74,12 г, 536,28 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 7А (94,40 г, 321,77 ммоль) и 2-хлорпиримидин-5-ола (35,00 г, 268,14 ммоль) в DMF (1,00 л). Реакционный раствор оставляли при 80°C в течение 16 ч и использовали тонкослойную хроматографию для детектирования завершения реакции. Затем реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали, затем к остатку добавляли воду (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл*3). Органическую фазу промывали рассолом (400 мл*2) и сушили над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали. Затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением промежуточного соединения 7В (бледно-желтое твердое вещество, 84,00 г, 95,05%-ный выход). LCMS (ESI) m/z: 327.7 (M+1).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1.08-1.25 (m, 2H) 1.40 (s, 9H) 1.69-1.78 (m, 2H) 1.88-2.03 (m, 1H) 2.58-2.88 (m, 2H) 3.89-4.05 (m, 4H) 8.50-8.57 (m, 2H)

Стадия С:

В атмосфере азота смешанный раствор промежуточного соединения 7В (84,00 г, 254,85 ммоль), [3-(гидроксиэтил)фенил]бороновой кислоты (42,60 г, 280,34 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (17,89 г, 25,49 ммоль) и карбоната калия (70,45 г, 509,71 ммоль) в 1,4-диоксане (1,00 л) и воде (200,00 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Затем реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали, после чего следовала экстракция дихлорметаном (500 мл*3), затем органические слои объединяли, промывали рассолом (500 мл*2) и сушили над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали. Остаток перекристаллизовывали с метанолом с получением промежуточного соединения 7С (белое твердое вещество, 77,60 г, 76,22%-ный выход). LCMS (ESI) m/z: 400.1 (M+1).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1.14-1.31 (m, 2H) 1.45 (s, 9H) 1.75-1.87 (m, 2H) 1.95-2.10 (m, 1H) 2.66-2.93 (m, 2H) 3.94-4.22 (m, 4H) 4.63 (d, J=5,62 Гц, 2H) 5.34 (t, J=5,81 Гц, 1H) 7.41-7.54 (m, 2H) 8.21 (d, J=7,46 Гц, 1H) 8.35 (s, 1H) 8.68 (s, 2H)

Стадия D:

В атмосфере азота метандисульфонилхлорид (3,44 г, 30,04 ммоль) по каплям добавляли к раствору промежуточного соединения 7С (10,00 г, 25,03 ммоль) и диизопропилэтиламина (6,47 г, 50,06 ммоль) в дихлорметане (100,00 мл) при перемешивании. После того, как добавление завершали, реакционный раствор перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Для детектирования завершения реакции использовали тонкослойную хроматографию. Реакционный раствор промывали насыщенным раствором хлорида аммония (500 мл*2) и рассолом (300 мл*2), сушили над безводным хлоридом натрия, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 7D (серое твердое вещество, 14,00 г, 100%-ный выход), которое использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. LCMS (ESI) m/z: 478.1 (M+1).

Стадия E:

В атмосфере азота карбонат калия (6,95 г, 50,26 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 7D (12,00 г, 25,13 ммоль) и 5-бром-3-фтор-1-Н-пиридин-2-она (5,79 г, 30,16 ммоль) в DMF (100,00 мл) при 25°C. Реакционный раствор оставляли при 90°C в течение 3 часов, затем реакция завершилась, что контролировали с помощью тонкослойной хроматографии. Затем реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток промывали водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл*3) и затем органическую фазу промывали рассолом (200 мл*2) и сушили над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением промежуточного соединения 7Е (желтое твердое вещество, 9,60 г, 66,62%-ный выход). LCMS (ESI) m/z: 574.9 (M+1).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1.09-1.27 (m, 2H) 1.41 (s, 9H) 1.77 (ушир. d, J=11,13 Гц, 2H) 1.90-2.10 (m, 1H) 2.62-2.91 (m, 2H) 3.87-4.14 (m, 4H) 5.16-5.30 (m, 2H) 7.39-7.52 (m, 2H) 7.76 (dd, J=9,66, 2,45 Гц, 1H) 8.14-8.19 (m, 1H) 8.24 (d, J=7,58 Гц, 1H) 8.28 (s, 1H) 8.65 (s, 2H).

Стадия F:

В атмосфере азота смешанный раствор промежуточного соединения 7F (200,00 мг, 348,77 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборола на (92,99 мг, 366,21 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (25,52 мг, 34,88 мкмоль) и ацетата калия (102,68 мг, 1,05 ммоль) в 1,4-

диоксане (10,00 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч с получением раствора промежуточного соединения 7F в диоксане, который использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия G:

В атмосфере азота смешанный раствор промежуточного соединения 7F в диоксане (210,00 мг, 338,43 мкмоль), 2-бромпиридин-4-карбонитрила (185,81 мг, 1,02 ммоль), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (55,28 мг, 67,69 мкмоль) и карбоната калия (93,55 мг, 676,86 мкмоль) в 1,4-диоксане (10,00 мл) и воде (2,00 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Затем реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли путем добавления воды (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл*3). Затем органические фазы объединяли, промывали рассолом (30 мл *2), сушили над безводным сульфатом натрия, после чего фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии с получением промежуточного соединения 7G (желтое твердое вещество, 50,00 мг, 24,76%-ный выход). LCMS (ESI) m/z: 619.2 (M+23).

Стадия H:

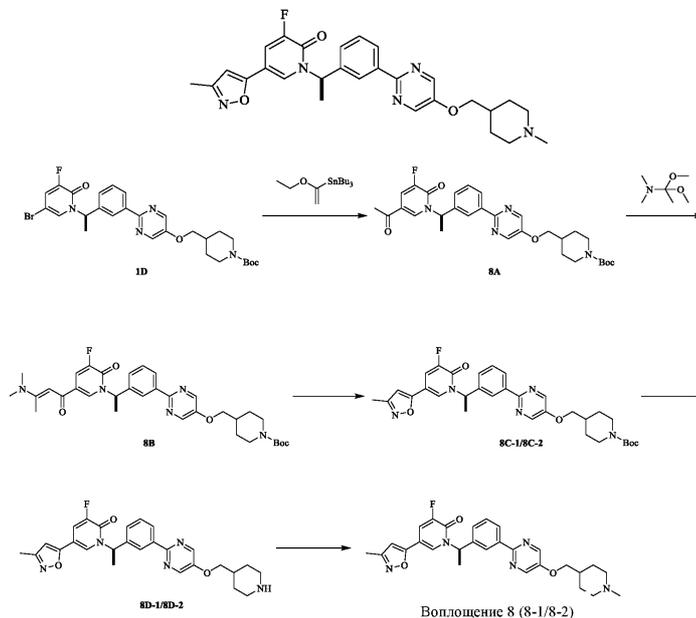
В атмосфере азота трифторуксусную кислоту (4,62 г, 40,52 ммоль, 3,00 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 7G (50,00 мг, 83,80 мкмоль) в дихлорметане (10,00 мл) при 0°C. Реакционный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем концентрировали с получением промежуточного соединения 7H (коричневато-черная маслянистая жидкость, 60,00 мг, 100%-ный выход, трифторацетат), которое использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. LCMS (ESI) m/z: 497.2 (M+1).

Стадия I:

В атмосфере азота формальдегид (40,87 мг, 503,50 мкмоль, 37,50 мкл, 37%-ный водный раствор) и натрия триацетоксиборгидрид (64,03 мг, 302,10 мкмоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 7H (50,00 мг, 100,70 мкмоль) в дихлорметане (5,00 мл) при 0°C. Реакционный раствор оставляли при 25°C в течение 16 часов, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением воплощения 7 (21,70 мг, 38,48%-ный выход, формиат). LCMS (ESI) m/z: 511.1 (M+1).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1.27-1.43 (m, 2H) 1.77 (ушир. d, J=9,78 Гц, 3H) 1.99 (ушир. t, J=11,43 Гц, 2H) 2.22 (s, 3H) 2.85 (ушир. d, J=11,37 Гц, 2H) 4.05 (d, J=5,99 Гц, 2H) 5.39 (s, 2H) 7.50 (d, J=5,01 Гц, 2H) 7.75 (dd, J=5,01, 1,22 Гц, 1H) 8.18-8.26 (m, 2H) 8.28 (s, 1H) 8.33 (s, 1H) 8.40 (s, 1H) 8.64 (s, 2H) 8.78 (d, J=1,34 Гц, 1H) 8.82 (d, J=5,01 Гц, 1H)

Воплощение 8 (8-1 и 8-20)



Стадия A:

В атмосфере азота раствор промежуточного соединения 1D (1,50 г, 2,55 мкмоль), трибутил(1-этоксиэтилен)олово (1,14 г, 3,16 ммоль, 1,07 мл) и Pd(dppf)Cl₂ (358,43 мг, 510,66 мкмоль) в толуоле (10,00 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 ч. После того, как раствор охлаждали до комнатной температуры, к реакционному раствору добавляли соляную кислоту (10,21 мл, 1 н. водный раствор) и затем раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением промежуточного соединения 8A (желтая маслянистая жидкость, 1,13 г, 80,48%-ный выход). LCMS (ESI) m/z: 573.1 (M+23).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1.50 (s, 9H) 1.89 (d, J=7,03 Гц, 6H) 1.98-2.10 (m, 2H) 2.31 (s,

3H) 2.72-2.86 (m, 2H) 3.98 (d, J=6,27 Гц, 2H) 4.12-4.31 (m, 2H) 6.54 (q, J=7,28 Гц, 1H) 7.42 (ушир. d, J=7,65 Гц, 1H) 7.61 (dd, J=9,66, 2,26 Гц, 1H) 7.65-7.74 (m, 1H) 7.84 (d, J=1,38 Гц, 1H) 8.38 (d, J=7,78 Гц, 1H) 8.42 (s, 1H) 8.47 (s, 2H).

Стадия В:

В атмосфере азота раствор промежуточного соединения 8А (1,13 г, 2,05 ммоль) в 1,1-диметокси-N,N-диметилэтане (5,00 мл) перемешивали при 120°C в течение 3 ч.

Затем реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха с получением промежуточного соединения 8В (коричневато-черная маслянистая жидкость, 1,27 г, 100%-ный выход), которое использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. LCMS (ESI) m/z: 620.1 (M+1).

Стадия С:

В атмосфере азота гидроксилламин (213,61 мг, 3,08 ммоль, гидрохлоридная соль) добавляли к раствору промежуточного соединения 8В (1,27 г, 2,05 ммоль) в этаноле (20,00 мл). Смесь оставляли при 80°C в течение 16 ч, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC, рацематы разделяли с помощью препаративной SFC (колонка: AS (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃-H₂O EtOH]; В%: 0%-55%, 5,2 мин; 150 мин) с получением промежуточного соединения 8С-1 (белое твердое вещество, 380,00 мг, 31,44%-ный выход, значение э.и. 100%, Rt=2,431 мин) и промежуточного соединения 8С-2 (белое твердое вещество, 350,00 мг, 38,95%-ный выход, значение э.и. 100%, Rt=3,299 мин). LCMS (ESI) m/z: 590.4 (M+1).

¹H-ЯМР (промежуточное соединение 8С-1) (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1.31-1.38 (m, 2H) 1.50 (s, 9H) 1.82-1.94 (m, 5H) 1.97-2.12 (m, 1H) 2.29 (s, 3H) 2.79 (ушир. t, J=12,23 Гц, 2H) 3.98 (d, J=6,36 Гц, 2H) 4.21 (ушир. s, 2H) 6.06 (s, 1H) 6.59 (d, J=6,97 Гц, 1H) 7.33 (dd, J=9,41, 2,20 Гц, 1H) 7.40-7.46 (m, 1H) 7.48-7.55 (m, 1H) 7.56-7.62 (m, 1H) 8.36 (d, J=7,70 Гц, 1H) 8.43 (s, 1H) 8.47 (s, 2H).

¹H-ЯМР (промежуточное соединение 8С-2) (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1.30-1.37 (m, 2H) 1.49 (s, 9H) 1.81-1.94 (m, 5H) 1.96-2.10 (m, 1H) 2.29 (s, 3H) 2.79 (ушир. t, J=12,10 Гц, 2H) 3.98 (d, J=6,24 Гц, 2H) 4.20 (ушир. s, 2H) 6.06 (s, 1H) 6.59 (q, J=7,05 Гц, 1H) 7.33 (dd, J=9,29, 2,20 Гц, 1H) 7.41-7.46 (m, 1H) 7.48-7.54 (m, 1H) 7.59 (d, J=1,59 Гц, 1H) 8.36 (d, J=7,82 Гц, 1H) 8.42 (s, 1H) 8.47 (s, 2H).

Стадия D:

Промежуточные соединения 8D-1, 8D-2 получали согласно способу получения промежуточного соединения 1G.

Стадия E:

Воплощения 8-1, 8-2 получали согласно способу получения воплощения 1.

Воплощение 8-1:

LCMS (ESI) m/z: 504.1 (M+1).

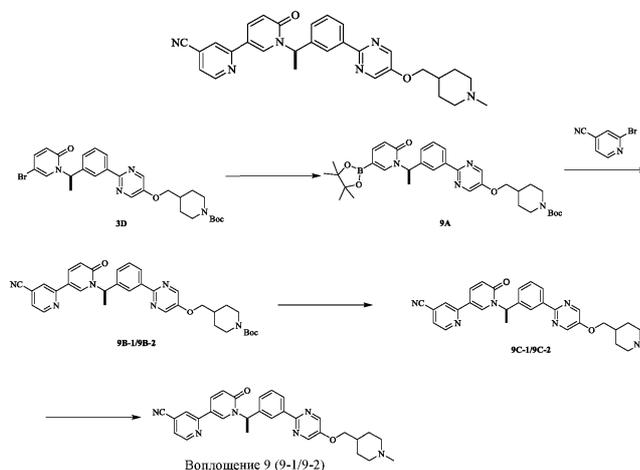
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1.54-1.72 (m, 2H) 1.85-2.13 (m, 6H) 2.24 (s, 3H) 2.69-2.80 (m, 3H) 2.86-3.16 (m, 2H) 3.19-3.52 (m, 2H) 4.09 (d, J=6,27 Гц, 2H) 6.29 (q, J=7,07 Гц, 1H) 6.78 (s, 1H) 7.47-7.60 (m, 2H) 7.92 (dd, J=10,42, 2,13 Гц, 1H) 8.08 (s, 1H) 8.21-8.35 (m, 2H) 8.62-8.75 (m, 2H) 10.37-10.80 (m, 1H)

Воплощение 8-2:

LCMS (ESI) m/z: 504.1 (M+1).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1.57-1.74 (m, 2H) 1.81-2.12 (m, 6H) 2.23 (s, 3H) 2.62-2.79 (m, 3H) 2.86-3.05 (m, 2H) 3.41 (ушир. d, J=11,92 Гц, 2H) 4.09 (d, J=6,27 Гц, 2H) 6.29 (q, J=6,99 Гц, 1H) 6.79 (s, 1H) 7.53 (d, J=5,02 Гц, 2H) 7.92 (dd, J=10,48, 2,07 Гц, 1H) 8.08 (s, 1H) 8.20-8.34 (m, 2H) 8.61-8.73 (m, 2H) 10.75 (ушир. s, 1H)

Воплощение 9



Стадия А:

В атмосфере азота смесь промежуточного соединения 3D (1,00 г, 1,76 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (469,28 мг, 1,85 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (128,78 мг, 176,00 мкмоль) и ацетата калия (518,17 мг, 5,28 ммоль) в 1,4-диоксане (15,00 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч, затем получали промежуточное соединение 9А в диоксане и использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия В:

В атмосфере азота смесь промежуточного соединения 9А (1,09 г, 1,77 ммоль) в диоксане, 2-бромпиридин-4-карбонитрила (485,89 мг, 2,66 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (289,09 мг, 354,00 мкмоль) и карбоната калия (489,26 мг, 3,54 ммоль) в 1,4-диоксане (20,00 мл) и воде (4,00 мл) в растворе перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Затем реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, рацематы разделяли с помощью препаративной SFC (колонка: AS (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃-H₂O EtOH]; В%: 55%-55%, 8,2 мин; 100 мин) с получением промежуточного соединения 9В-1 (желтая маслянистая жидкость, 200,00 мг, значение э.и. 100%, 19,06%-ный выход, Rt=2,973 мин) и промежуточного соединения 9В-2 (желтая маслянистая жидкость, 200,00 мг, значение э.и. 100%, 19,06%-ный выход, Rt=3,605 мин). LCMS (ESI) m/z: 593.1 (M+1).

Стадия С:

Промежуточное соединение 9С-1, 9С-2 получали согласно способу получения 1G.

Стадия D:

Воплощение 9-1, 9-2 получали согласно способу получения воплощения 1.

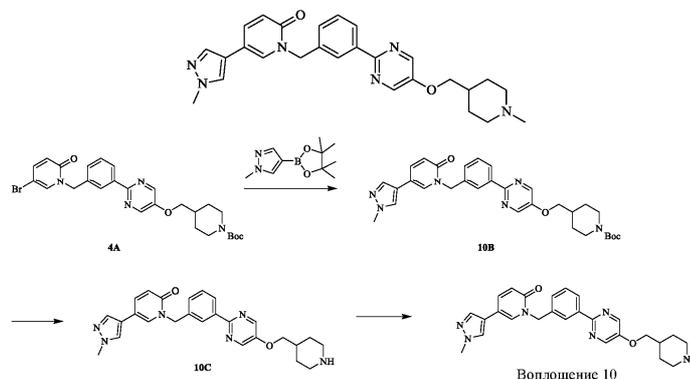
Воплощение 9-1:

LCMS (ESI) m/z: 507.1 (M+1). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1.29-1.45 (m, 2H) 1.80 (ушир. d, J=10,54 Гц, 3H) 1.88 (d, J=7,28 Гц, 3H) 2.14 (ушир. t, J=11,17 Гц, 2H) 2.30 (s, 3H) 2.94 (ушир. d, J=11,29 Гц, 2H) 4.05 (d, J=6,02 Гц, 2H) 6.32 (d, J=7,15 Гц, 1H) 6.62 (d, J=9,66 Гц, 1H) 7.46-7.55 (m, 2H) 7.69 (dd, J=5,02, 1,25 Гц, 1H) 8.19-8.26 (m, 3H) 8.27 (s, 1H) 8.43 (t, J=1,07 Гц, 1H) 8.49 (d, J=2,38 Гц, 1H) 8.64 (s, 2H) 8.77 (dd, J=5,02, 0,88 Гц, 1H)

Воплощение 9-2:

LCMS (ESI) m/z: 507.1 (M+1). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1.27-1.46 (m, 2H) 1.81 (ушир. d, J=10,54 Гц, 3H) 1.89 (d, J=7,28 Гц, 3H) 2.17 (ушир. t, J=11,17 Гц, 2H) 2.31 (s, 3H) 2.96 (ушир. d, J=11,29 Гц, 2H) 4.09 (d, J=6,02 Гц, 2H) 6.35 (d, J=7,15 Гц, 1H) 6.65 (d, J=9,66 Гц, 1H) 7.42-7.57 (m, 2H) 7.66 (dd, J=5,02, 1,25 Гц, 1H) 8.21-8.27 (m, 3H) 8.29 (s, 1H) 8.45 (t, J=1,07 Гц, 1H) 8.51 (d, J=2,38 Гц, 1H) 8.67 (s, 2H) 8.79 (dd, J=5,02, 0,88 Гц, 1H)

Воплощение 10



Стадия А:

В атмосфере азота смесь промежуточного соединения 4А (200,00 мг, 346,53 мкмоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (108,15 мг, 519,80 мкмоль), Pd(dppf)Cl₂ (25,36 мг, 34,65 мкмоль) и карбоната натрия (110,19 мг, 1,04 ммоль) в 1,4-диоксане (10,00 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч, затем реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли путем добавления воды (60 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (50 мл*3). Затем органические фазы объединяли, промывали рассолом (80 мл*2) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии с получением промежуточного соединения 10В (желтая маслянистая жидкость, 200,00 мг, 95,45%-ный выход). LCMS (ESI) m/z: 557.3 (M+1).

Стадия В:

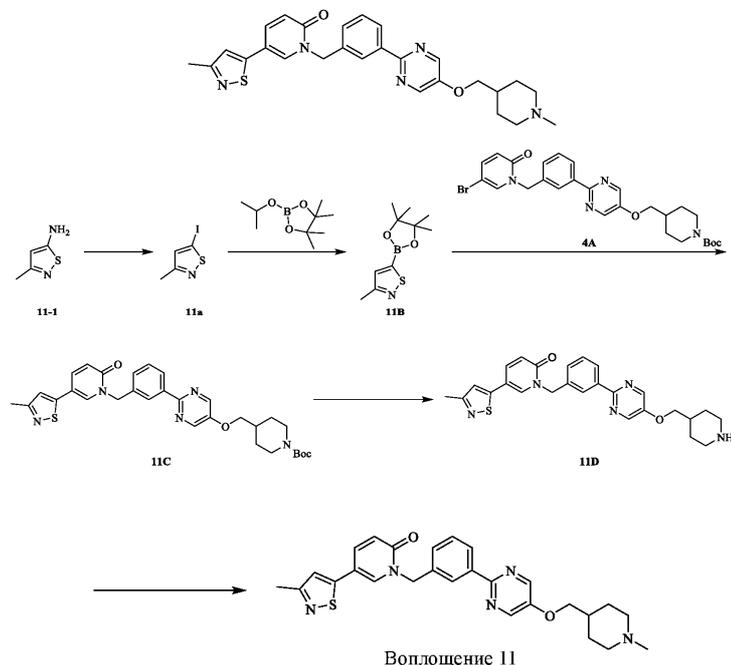
Промежуточное соединение 10С получали согласно способу получения промежуточного соединения 1G.

Стадия С:

Воплощение 10 получали согласно способу получения воплощения 1. LCMS (ESI) m/z: 471.2 (M+1).

^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): 1.63-1.80 (m, 2H) 2.09-2.25 (m, 3H) 2.88 (s, 3H) 3.05 (t, $J=12,17$ Гц, 2H) 3.55 (d, $J=12,67$ Гц, 2H) 3.91 (s, 3H) 4.12 (d, $J=5,90$ Гц, 2H) 5.34 (s, 2H) 6.67 (d, $J=9,41$ Гц, 1H) 7.42-7.51 (m, 2H) 7.75 (s, 1H) 7.81 (dd, $J=9,35, 2,57$ Гц, 1H) 7.88 (s, 1H) 8.05 (d, $J=2,38$ Гц, 1H) 8.25-8.29 (m, 1H) 8.33 (s, 1H) 8.47 (s, 1H) 8.55 (s, 2H).

Воплощение 11



Стадия А:

В атмосфере азота раствор нитрита натрия (2,52 г, 36,54 ммоль) в воде (50 мл) по каплям добавляли к смешанному раствору 3-метилизотиазол-5-амина (5,00 г, 33,19 ммоль, гидрхлоридная соль) в воде (14,00 мл) и серной кислоте (10,00 мл, 98%-ная чистота) при 0°C. Реакционный раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем добавляли раствор йодида калия (6,06 г, 36,51 ммоль) в воде (35 мл) и раствор оставляли при 80°C в течение 1 ч для реакции. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл*2). Затем органические фазы объединяли и промывали рассолом (25 мл*2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением промежуточного соединения 11А (желтое твердое вещество, 4,00 г, 53,55%-ный выход). LCMS (ESI) m/z : 225.9 (M+1).

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ м.д. 2.39-2.48 (m, 3H) 7.04-7.13 (m, 1H).

Стадия В:

В атмосфере азота комплекс изопропилмагния хлорида-лития хлорида (3,66 мл, 1,3 М раствор в тетрагидрофуране) по каплям добавляли к раствору промежуточного соединения 11А (1,00 г, 4,44 ммоль) и 2-изопропокси-4,4,5,5-1,3,2-диоксаборолана (850 мг, 4,57 ммоль) в тетрагидрофуране (5,00 мл) при -25°C. Реакционный раствор перемешивали при -25°C в течение 0,5 ч. После реакции раствор гасили путем выливания по каплям в раствор уксусной кислоты (0,24 мл) в тетрагидрофуране (0,67 мл), затем к реакционному раствору добавляли петролейный эфир (48 мл) и трет-бутилметилловый простой эфир (24 мл). После фильтрации к фильтрату добавляли трет-бутилметилловый простой эфир (32 мл), затем фильтрат снова фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 11В (желтая маслянистая жидкость, 512 мг, 51,22%-ный выход), которое использовали на следующей стадии напрямую без дальнейшей очистки.

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ м.д. 1.28 (s, 12H) 2.46-2.48 (m, 3H) 7.31 (s, 1H).

Стадия С:

В атмосфере азота смесь промежуточного соединения 11В (283,69 мг, 1,26 ммоль), промежуточного соединения 4А (500,00 мг, 900,15 мкмоль), 1,1-ди(трет-бутилфосфино)ферроценпалладия хлорида (58,67 мг, 90,02 мкмоль) и калия фосфата тригидрата (479,44 мг, 1,80 ммоль) в тетрагидрофуране (5,00 мл) и воде (1,00 мл) перемешивали при 65°C в течение 12 ч. Затем реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали. После того, как остаток растворяли в воде (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл*2), органические фазы объединяли и промывали рассолом (50 мл*2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии с получением промежуточного соединения 11С (желтое твердое вещество, 266,00 мг, 51,51%-ный выход). LCMS (ESI) m/z : 574.2 (M+1).

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1.27-1.34 (m, 6H) 1.60-1.64 (m, 10H) 1.60-1.65 (m, 10H) 1.83-1.91 (m, 2H) 1.95 (s, 1H) 2.46-2.52 (m, 3H) 3.95-4.01 (m, 2H) 5.28-5.31 (m, 2H) 6.71-6.77 (m, 1H) 6.94-6.97 (m, 1H) 7.39-7.56 (m, 3H) 7.63-7.68 (m, 1H) 8.37 (s, 2H) 8.47 (s, 2H).

Стадия D:

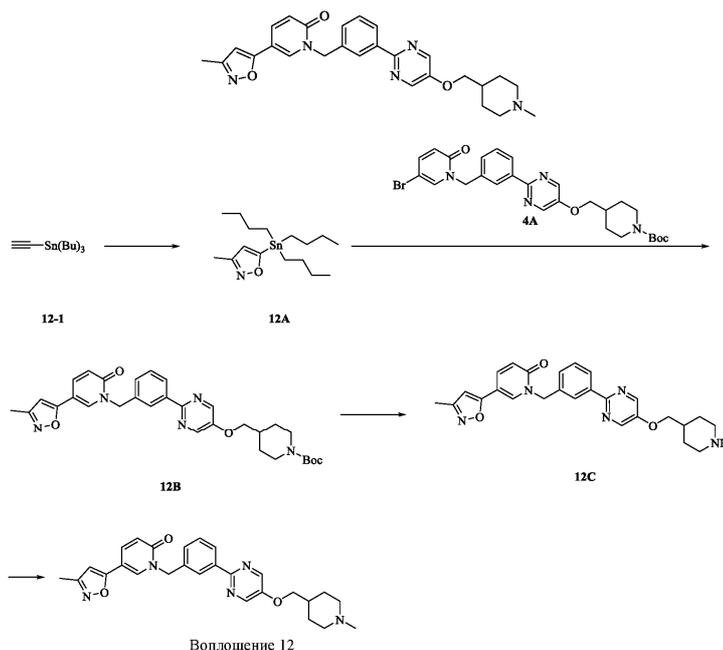
Промежуточное соединение 11D получали согласно способу получения промежуточного соединения 1F. LCMS (ESI) m/z: 474.2 (M+1).

Стадия E:

Воплощение 11 получали согласно способу получения воплощения 1. LCMS (ESI) m/z: 488.2 (M+1).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1.37 (ушир. d, J=10,54 Гц, 2H) 1.79 (ушир. d, J=10,04 Гц, 3H) 2.11 (ушир. s, 2H) 2.26-2.31 (m, 3H) 2.40-2.44 (m, 3H) 2.89-2.97 (m, 2H) 4.01-4.09 (m, 2H) 5.25 (s, 2H) 6.57 (d, J=9,41 Гц, 1H) 7.45 (d, J=11,80 Гц, 3H) 7.79 (dd, J=9,41, 2,64 Гц, 1H) 8.20-8.26 (m, 2H) 8.29 (s, 1H) 8.53-8.56 (m, 1H) 8.62-8.66 (m, 2H).

Воплощение 12



Стадия A:

Триэтиламин (32,08 мг, 317,00 мкмоль, 43,94 мкл) добавляли к раствору фенилизотиоцианата (830,74 мг, 6,97 ммоль) в нитроэтане (261,77 мг, 3,49 ммоль, 249,30 мкл) и реакционный раствор перемешивали при 50°C в течение 30 мин, затем к реакционному раствору добавляли раствор трибутил(этинил)станнана (1,00 г, 3,17 ммоль) в толуоле (8,00 мл), затем перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Тонкослойную хроматографию использовали для детектирования завершения реакции. Затем к раствору добавляли воду (100 мл), после чего раствор экстрагировали этилацетатом (100 мл). Затем органическую фазу промывали рассолом (50 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали на роторном испарителе. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением промежуточного соединения 12A (желтая маслянистая жидкость, 700,00 мг, 42,13%-ный выход). LCMS (ESI) m/z: 373.14 (M+1).

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 0.82-0.85 (m, 9H) 0.97-1.11 (m, 6H) 1.20-1.34 (m, 12H) 1.49-1.52 (m, 3H) 7.18-7.20 (m, 1H).

Стадия B:

Промежуточное соединение 12A (200 мг, 348,77 мкмоль) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (25,27 мг, 36,01 мкмоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 4A (200,00 мг, 360,06 мкмоль) в диоксане (4,00 мл) при 20°C, затем нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 ч в атмосфере азота. Тонкослойную хроматографию использовали для детектирования завершения реакции. Затем к реакционному раствору добавляли воду (50 мл) и раствор экстрагировали этилацетатом (50 мл*2). Органическую фазу промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали на роторном испарителе. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением промежуточного соединения 12B (желтое твердое вещество, 110,00 мг, 42,18%-ный выход). LCMS (ESI) m/z: 557.26 (M+1).

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1.21-1.31 (m, 4H) 1.40 (s, 9H) 1.72-1.81 (m, 2H) 1.89-1.98 (m, 1H) 2.22 (s, 3H) 2.70 (ушир. s, 2H) 3.88 (d, J=6,36 Гц, 2H) 5.21 (s, 2H) 6.02 (s, 1H) 6.63 (d, J=9,54 Гц, 1H) 7.33-7.37 (m, 1H) 7.50 (dd, J=9,54, 2,57 Гц, 1H) 7.57-7.64 (m, 1H) 7.83 (d, J=2,32 Гц, 1H) 8.23-8.31 (m, 2H)

8.38 (s, 2H).

Стадия С:

Промежуточное соединение 12С получали согласно способу получения промежуточного соединения 1G. LCMS (ESI) m/z: 457.21 (M+1).

Стадия D:

Воплощение 12 получали согласно способу получения воплощения 1. LCMS (ESI) m/z: 471.23 (M+1).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1.14-1.21 (m, 2H) 1.49 (ушир. s, 2H) 1.79-1.95 (m, 3H) 1.99 (s, 2H) 2.24 (s, 3H) 2.38-2.38 (m, 1H) 2.46 (s, 3H) 3.12 (ушир. d, J=10,92 Гц, 2H) 5.29 (s, 2H) 6.65 (s, 1H) 7.47 (ушир. s, 1H) 7.82-7.90 (m, 1H) 8.29 (ушир. s, 2H) 8.63 (s, 2H)

Исследование 1: активность связывания с ферментом с-MET

Реагенты и расходные материалы:

сMET (invitrogen PV3143)

Tracer 236 (Каталожный номер: 10815978)

Eu-Anti-His AB (MAb Anti 6HIS-K)

Детектор PerkinElmer Envision 665 нм и 615 нм

384-луночный планшет для серийных разведений (PerkinElmer #6007299)

Экспериментальный принцип:

В настоящем эксперименте использовано исследование киназного связывания с Eu LanthaScreen™, как показано на фиг. 1, детектирование с помощью Alexa Fluor конъюгатов или связанных с киназой добавок-индикаторов осуществляли путем добавления антитела, меченного Eu. Связывание добавки-индикатора и антитела приводило к высокому стандарту FRET (резонансный перенос энергии флуоресценции), в то время как использование ингибитора киназы вместо добавки-индикатора приводило к потере FRET.

Экспериментальный способ:

1) Разбавляли антитело Eu-Anti-His AB, фермент сMET, добавку-индикатор Tracer236.

2) Получение соединения: 10 mM тестового соединения и референсного соединения разбавляли 100% DMSO до 0,667 mM, затем использовали полностью автоматизированную систему предварительной обработки микропланшетов ECHO для 3-кратного разбавления с 8 градиентами концентраций. Получали двойные дублирующие лунки, и каждая из них составляла 75 нл.

3) Смесь 7,5 мкл антитела (1/375 нМ) и киназы (10 нМ) добавляли к планшету соединений, затем добавляли 7,5 мкл Tracer (60 нМ). Конечная концентрация: сMET: 5 нМ, Tracer 236: 30 нМ, Eu-Anti-His AB (MAb Anti 6HIS-K): 1/750 нМ.

4) По прошествии 60 мин инкубирования при 4°C, считывания Envision multi-labelled осуществляли с помощью микропланшетного ридера (анализ данных 665 нм/615 нм сигнальные значения с помощью Prism 5; Ex свет возбуждения: лазерное зеркало 446, Em свет возбуждения; 615 и 665 нМ.

Результат эксперимента: см. табл. 1.

Вывод: соединения по настоящему изобретению оказывают достаточно сильный ингибирующий эффект на фермент с-MET.

Таблица 1

Тестовое соединение	с-MET IC ₅₀ (нМ)	Тестовое соединение	с-MET IC ₅₀ (нМ)
Воплощение 1-2	1,09	Воплощение 7	15,50
Воплощение 2-2	9,33	Воплощение 8-2	3,79
Воплощение 4	6,16	Воплощение 10	69,50
Воплощение 5	2,90	Воплощение 11	5,00
Воплощение 6	4,37		

Исследование 2: Исследование эффекта ингибирования пролиферации

Реагенты и расходные материалы:

1) Клеточная культура: клеточная среда DMEM, фетальная бычья сыворотка, DPBS

2) Клеточная линия: МНСС97-Н

3) Детектирующий реагент: набор для детектирования живых клеток CellTiter-Glo

4) Другие значительные расходные материалы и реагенты: планшет для разбавления соединений, планшет промежуточных соединений, тестовый планшет, DMSO

Экспериментальный принцип:

Количество АТФ (аденозинтрифосфат) напрямую отражает число клеток и состояние клеток, таким образом, число живых клеток может быть напрямую измерено путем количественного измерения АТФ. Набор для измерения живых клеток содержит люциферазу и ее субстрат. В присутствии АТФ стабильный оптический сигнал будет испускаться субстратом, катализируемым люциферазой. Таким образом,

количество АТФ в клетке может быть определено путем детектирования интенсивности сигнала.

Световой сигнал был пропорционален количеству АТФ в клетке, в то время как АТФ положительно коррелировал с числом живых клеток, так что пролиферация в клетке могла быть определена. Использованный планшет для исследований анализировали с помощью Envision от PE Corporation.

Экспериментальный способ:

1. Получение клеточных планшетов

Клетки МНСС97Н высевали отдельно в 384-луночные планшеты, каждая из лунок содержала 500 клеток. Планшеты с клетками помещали и инкубировали в инкубаторе с диоксидом углерода в течение ночи.

2. Получение соединения.

Для 4-кратного разбавления использовали ЕСНО и получали 9 концентраций, готовых в двойных дубликатах лунок для исследования.

3. Обработка клеток соединениями

Соединения переносили в планшеты для клеток при начальной концентрации 10 мкМ. Планшеты для клеток инкубировали в инкубаторе с диоксидом углерода в течение 3 суток.

4. Детектирование

В планшеты с клетками добавляли реагент Promegaer-Glo и планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин для стабилизации сигнала люминесценции. Для считывания использовали анализатор PerkinElmer Envision multi-label.

Экспериментальные результаты: См. табл. 2:

Заключение: соединения по настоящему изобретению демонстрируют хорошую ингибирующую активность в отношении клеток МНСС97Н.

Таблица 2

Тестовое соединение	IC ₅₀ клеток МНСС97Н (нМ)	Тестовое соединение	IC ₅₀ клеток МНСС97Н (нМ)
Воплощение 1	8,80	Воплощение 7	22,30
Воплощение 2-2	13,80	Воплощение 9-2	22,10
Воплощение 3-2	19,0	Воплощение 10	166,00
Воплощение 4	72,90	Воплощение 11	93,80
Воплощение 5	58,80	Воплощение 12	51,40
Воплощение 6	32,90		

Исследование 3: фармакодинамические исследования подкожной ксенографтной опухолевой модели клеток рака печени МНСС97Н

Клеточная культура:

Клетки МНСС97Н выращивали одним слоем in-vitro. Условия выращивания представляли собой среду RPMI1640, снабженную 10% инактивированной теплом фетальной бычьей сыворотки, 1% пенициллин-стрептомицин двойное антитело при 37°C, 5% диоксид углерода. Дигерирование и обработку трипсином-EDTA осуществляли дважды в неделю. Когда клетки находились в фазе экспоненциального роста, их собирали, пересчитывали и инокулировали.

Животные:

Голые мыши BALB/c, самцы. Возраст 6-8 недель, масса тела 18-22 г.

Инокулирование опухоли:

0,2 мл клеточной суспензии, содержащей 5×10^6 МНСС97Н, подкожно инокулировали в правую часть спины каждой мыши. Препараты вводили погруппно после того, как средний объем опухоли достигал приблизительно 172 мм³. Экспериментальное распределение по группам и график введения показаны в таблице ниже.

Цель исследования: исследование ингибирования, замедления роста или излечения опухоли. Диаметры опухоли измеряли дважды в неделю с помощью штангенциркуля с нониусом. Формула расчета объема опухоли представляет собой $V = 0.5a \times b^2$, и a и b представляют собой длинный и короткий диаметры опухоли, соответственно. Противоопухолевый эффект (TGI) соединений оценивали как T-C (сутки) и T/C (%).

Результаты эксперимента: см. в табл.3.

Заключение: в фармакодинамических исследованиях подкожной ксенографтной опухолевой модели клеток гепатомы МНСС97Н соединения по настоящему изобретению демонстрируют лучшую активность в ингибировании опухоли, чем тепотиниб.

Таблица 3. Оценка противоопухолевой эффективности протестированных лекарственных средств на ксенографтной модели клеток человеческого рака печени МНСС97Н (вычисления объема опухоли на 24-е сутки после введения лекарственного средства)

Группа	Объем опухоли (мм ³) ^a (24-е сутки)	T/C (%)	TGI (%)	величина <i>p</i> ^b
контроль	2059±305	-	-	-
(тепотиниб)	255±5	12,4	95,6	<0,001
Воплощение 1-2	153±12	7,4	101,0	<0,001
Воплощение 8-2	161±6	7,8	100,6	<0,001

отметки: а. среднее ± стандартная ошибка среднего.

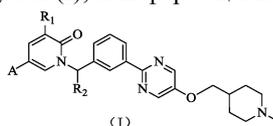
б. величину *p* вычисляли на основании объема опухоли.

Соединения по настоящему изобретению имеют лучшую метаболическую стабильность, чем тепотиниб. Например, $t_{1/2}$ печеночного метаболизма воплощения 1-2 у трех индивидуумов человека, крысы и мыши составляет 62,1 мин, 36,5 мин и 49,1 мин, соответственно. В то же время, в тех же условиях $t_{1/2}$ печеночного метаболизма тепотиниба у трех индивидуумов человека, крысы и мыши составляет 48,3, 10,5 и 12,4 мин соответственно. Соединения по настоящему изобретению имеют увеличенное время полувыведения и время действия на мишень, улучшенную метаболическую стабильность и более сильную ингибирующую активность. Продление времени полувыведения позволит сохранять концентрацию в крови в течение более длительного времени. Таким образом, по сравнению с другим лекарственным средством для лечения опухолей, соединения позволяют снизить дозировку и интервал между дозами, так что комплаентность пациента значительно улучшится.

Когда с-MET объединялся с HGF, он активировал MAPK, PI3K/AKT, CDc42/Rac1 и другие сигнальные пути, что приводило к выживанию и пролиферации клеток опухоли, что таким образом увеличивало скорость роста опухоли. Таким образом, пиридиноное соединение в качестве ингибитора с-Met имеет большие перспективы применения в таргетированных терапевтических лекарственных средствах для лечения рака печени, немелкоклеточного рака легкого и рака желудка. Особенно в лечении рака печени, это соединение обладает точным терапевтическим эффектом на рак печени с высокой экспрессией с-Met. Таким образом, пиридиноное соединение в качестве ингибитора с-Met в настоящем изобретении, как ожидается, будет более терапевтически эффективным новым лекарственным средством, чем другие сходные продукты ввиду его выдающейся ингибирующей активности *in vivo* и *in vitro*, а также хорошей метаболической стабильности.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (I), или фармацевтически приемлемая соль



R_1 выбран из H или F;

R_2 выбран из H или CH_3 ;

когда R_2 не является H, конфигурация атома углерода, связанного с R_2 , представляет собой R или S; A выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила и тиазолила, каждый из которых возможно замещен 1, 2 или 3 R_3 ;

R_3 выбран из CN, галогена, $C(=O)NH_2$ и C_{1-6} алкила.

2. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R_1 представляет собой H.

3. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R_1 представляет собой F.

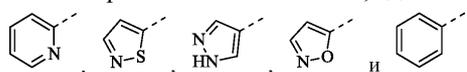
4. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R_2 представляет собой H.

5. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R_2 представляет собой CH_3 .

6. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.5, где конфигурация атома углерода, связанного с R_2 , представляет собой R.

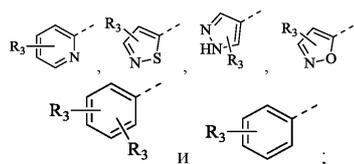
7. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.5, где конфигурация атома углерода, связанного с R_2 , представляет собой S.

8. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где A выбран из группы, состоящей из

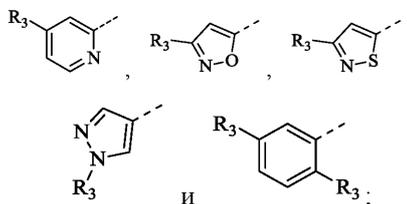


каждый из которых возможно замещен 1, 2 или 3 R_3 ;

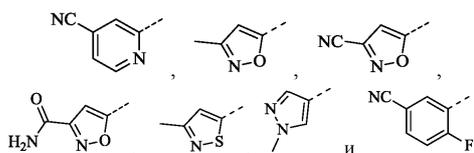
или A выбран из группы, состоящей из



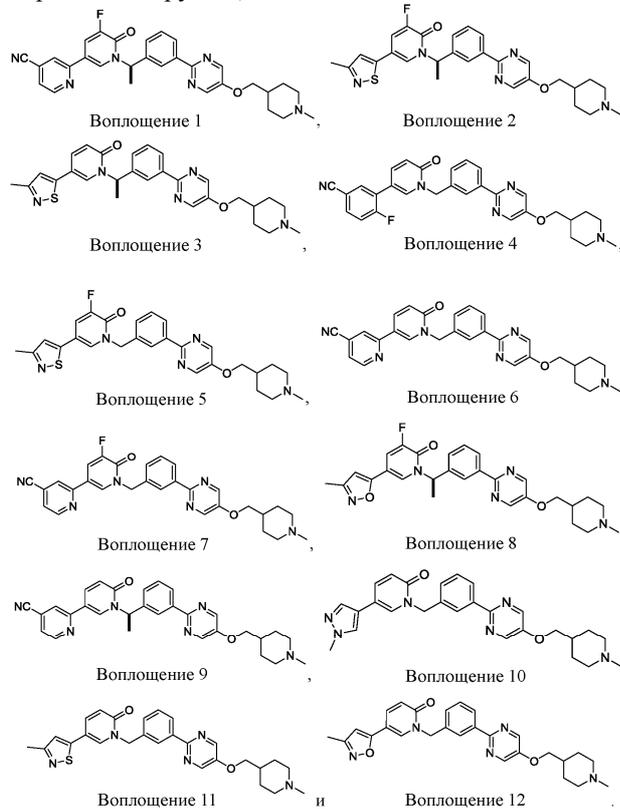
или А выбран из группы, состоящей из



или А выбран из группы, состоящей из



9. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из



10. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью ингибитора с-Met, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-9, а также фармацевтически приемлемый носитель.

11. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-9 в изготовлении лекарственного средства, обладающего активностью ингибитора с-Met для лечения заболевания, ассоциированного с с-Met.

12. Применение по п.11, где заболевание, ассоциированное с с-Met, представляет собой рак печени, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак легкого или рак молочной железы.

