

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **039223**(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2021.12.20**

**(21)** Номер заявки  
**202090014**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2018.06.08**

**(51)** Int. Cl. **C07D 498/04** (2006.01)  
**A61K 31/5383** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

**(54) ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ВАНИНА**

**(31)** 62/518,106

**(32)** 2017.06.12

**(33)** US

**(43)** 2020.05.31

**(86)** PCT/EP2018/065140

**(87)** WO 2018/228934 2018.12.20

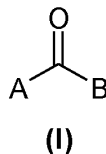
**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

**(72)** Изобретатель:  
**Босанак Тодд, Берк Майкл Дж., Кук  
Брайан Николас, Дисальво Даррен  
Тодд, Киррейн Томас Мартин, мл.,  
Шэнь Юэ (US)**

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

**(56)** WO-A1-2016193844  
WO-A1-2005035524  
WO-A1-2018011681

**(57)** Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



в которой группы А и В имеют указанные в настоящем изобретении определения, которые пригодны для лечения заболеваний, связанных с ванином, и к способам получения этих соединений, к фармацевтическим препаратам, содержащим эти соединения, и к способам их применения.

**B1****039223****039223****B1**

## 1. Область техники.

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, ингибирующим ванин, к содержащим их фармацевтическим композициям и к их применению в качестве лекарственных средств.

## 2. Общие сведения.

Изоформы 1 и 2 ферментов ванина представляют собой однодоменные внеклеточные пантетеиназы, которые катализируют расщепление пантетина и пантетеина до пантотеновой кислоты и цистамина и соответственно цистеамина (Martin, Immunogenetics, (2001 May-Jun) том 53, № 4, сс. 296-306). Генерация цистеамина была связана с повышенным окислительным стрессом в тканях в результате снижения уровня глутатиона, состояния, характерного для многих патологических состояний, включая ВЗК (Xavier, Nature. 2011 июнь 15;474 (7351):307-17), рак (Sosa, Ageing research reviews, (январь. 2013) том 12, № 1, сс. 376-90) и диабет (Lipinski, Journal of diabetes and its complications, (июль-авг. 2001) том 15, № 4, сс. 203-10).

Повышенная активность ванина-1 в кишечном эпителии способствовала повреждению тканей и воспалению за счет снижения устойчивости к окислительному стрессу на мышечных моделях (Naquet, Biochem Soc Trans. 2014 авг.; 42 (4): 1094-100); (Berruyer, Molecular and cellular biology, (2004 авг.) том 24, № 16, сс. 7214-24); (Berruyer, The Journal of experimental medicine, (25 дек. 2006) том 203, № 13, сс. 2817-27); (Pouyet, Inflammatory bowel diseases, (январь. 2010) том 16, № 1, сс. 96-104). Гомозиготные мыши, нокаутированные по VNN1 (KO), не имеют значительных уровней цистеамина в крови и тканях и демонстрируют глутатион-опосредованную устойчивость тканей к окислительному стрессу (Berruyer, The Journal of experimental medicine, (2006 дек. 25) том 203, № 13, сс. 2817-27). Кроме того, эти мыши защищены от повреждения кишечника в моделях TNBS, DSS и колита, вызванного шистосомами (Berruyer, The Journal of experimental medicine, (25 дек. 2006) том 203, № 13, сс. 2817-27; Pouyet, Inflammatory bowel diseases, (январь. 2010) том 16, № 1, сс. 96-104; Martin, The Journal of clinical investigation, (февраль. 2004) том 113, № 4, сс. 591-7). Учитывая, что у грызунов отсутствует ванин-2, их единственным источником цистеамина является ванин-1, поэтому защитный фенотип мыши VNN1 KO объясняется недостатком цистеамина.

У людей наблюдалась повышенная регуляция ванина-1 в эпителии кишечника при биопсии тканей у пациентов с ЯК и БК, а функциональный полиморфизм в регуляторной области гена VNN1, который приводил к повышенной экспрессии VNN1, был связан с повышенной восприимчивостью к IBD ( $P=0.0003$  гетерозиготный по сравнению с диким типом) (Gensollen, Inflammatory bowel diseases (октябрь. 2013) том 19, № 11, сс. 2315-25).

Помимо этого, повышенная регуляция активности ванина-1 в коже и крови было связано с развитием и тяжестью фиброза у пациентов с системным склерозом (Kavian, Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950), (20161015) том 197, № 8, сс. 3326-3335), и повышенные уровни ванина-1 наблюдали при хронической ювенильной идиопатической тромбоцитопении (Zhang, Blood, (2011 апр. 28) том 117, № 17, сс. 4569-79), Psoriasis and Atopic Dermatitis (Jansen, The Journal of investigative dermatology, (2009 сентябрь) том 129, № 9, сс. 2167-74).

Также присутствуют повышенная экспрессия и активность ванина-1 и служат в качестве биомаркеров для рака поджелудочной железы, связанного с впервые выявленным диабетом (Kang, Cancer Letters (New York, NY, United States) (2016), 373(2), 241-250) и также коррелируют с плохим прогнозом и ответом на лечение при колоректальном раке (Chai, American journal of translational research, (2016) том 8, № 10, сс. 4455-4463).

В заявке WO 2018011681 описаны ингибиторы ванина для лечения ряда заболеваний, например болезни Крона и язвенного колита.

Задача, которую решают с помощью настоящего изобретения, заключается в создании новых соединений, которые действуют в качестве ингибиторов ферментов ванина, предпочтительно в качестве ингибиторов фермента ванина-1.

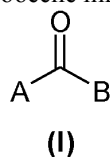
Неожиданным образом было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению обладают сильнодействующей активностью ингибиторов ванина-1, предпочтительно проявляя ингибирование VNN-1  $IC_{50}$  [нМ]<100, особенно предпочтительно  $IC_{50}$  [нМ]<10.

Кроме того, предлагаемые в настоящем изобретении соединения проявляют свойства, которые являются благоприятными для их фармакологического профиля, такие как высокая растворимость и общие желательные фармакокинетические свойства, например метаболическая стабильность.

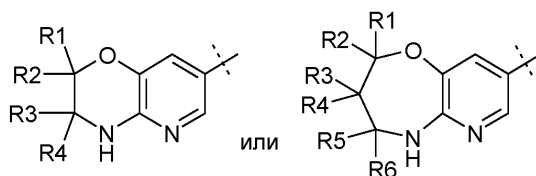
### Подробное описание изобретения

Неожиданно было обнаружено, что упомянутая выше проблема может быть решена с помощью соединений формулы I в соответствии с настоящим изобретением.

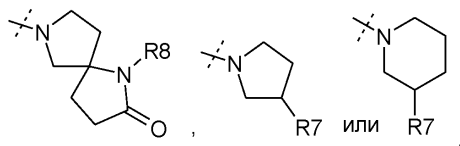
В первом общем варианте осуществления обеспечивают соединение формулы (I)



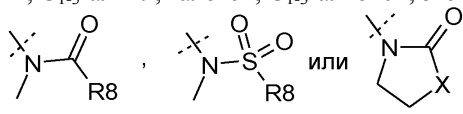
в которой А представляет собой



где каждый R1, R2, R3, R4, R5 и R6 независимо представляют собой H, C<sub>1-4</sub>-алкил или C<sub>1-4</sub>-алкил, замещенный гидроксильной или галогеновой группой, фенил, 5-6-членный гетероарил, или R1 и R2, R3 и R4 или R5 и R6 вместе образуют 3-4-членный карбоцикл, и где В представляет собой



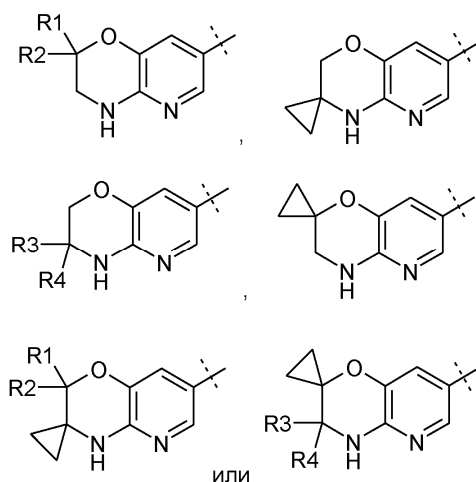
где R7 представляет собой H, C<sub>1-3</sub>-алкил, галоген, C<sub>1-3</sub>-алкокси, 5-6-членный гетероарил, или



где R8 представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил или гетероцикл и X представляет собой CH<sub>2</sub> или O; или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат.

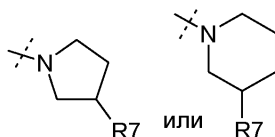
В аспекте, относящемся к первому общему варианту осуществления, обеспечивают соединение формулы (I),

в которой А представляет собой



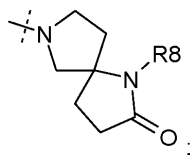
или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат.

В другом аспекте, относящемся к первому общему варианту осуществления, обеспечивают соединение формулы (I), в которой В представляет собой



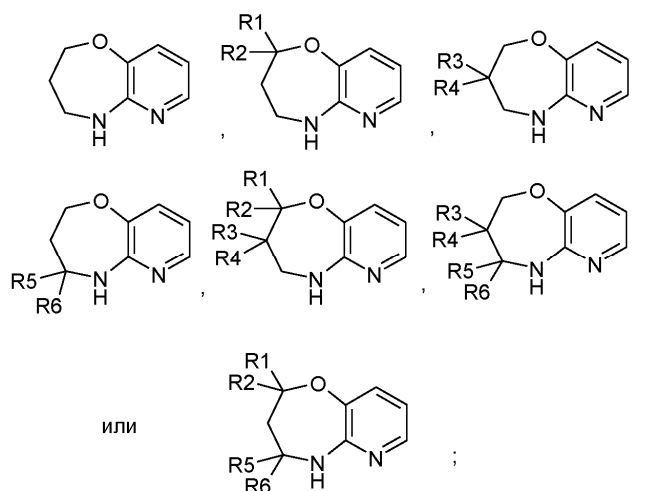
или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат.

В другом аспекте, относящемся к первому общему варианту осуществления, обеспечивают соединение формулы (I), в которой В представляет собой



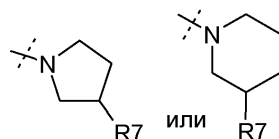
или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат.

В другом аспекте, относящемся к первому общему варианту осуществления, обеспечивают соединение формулы (I), в которой А представляет собой



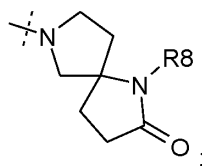
или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат.

В другом аспекте, относящемся к первому общему варианту осуществления, обеспечивают соединение формулы (I), в которой В представляет собой



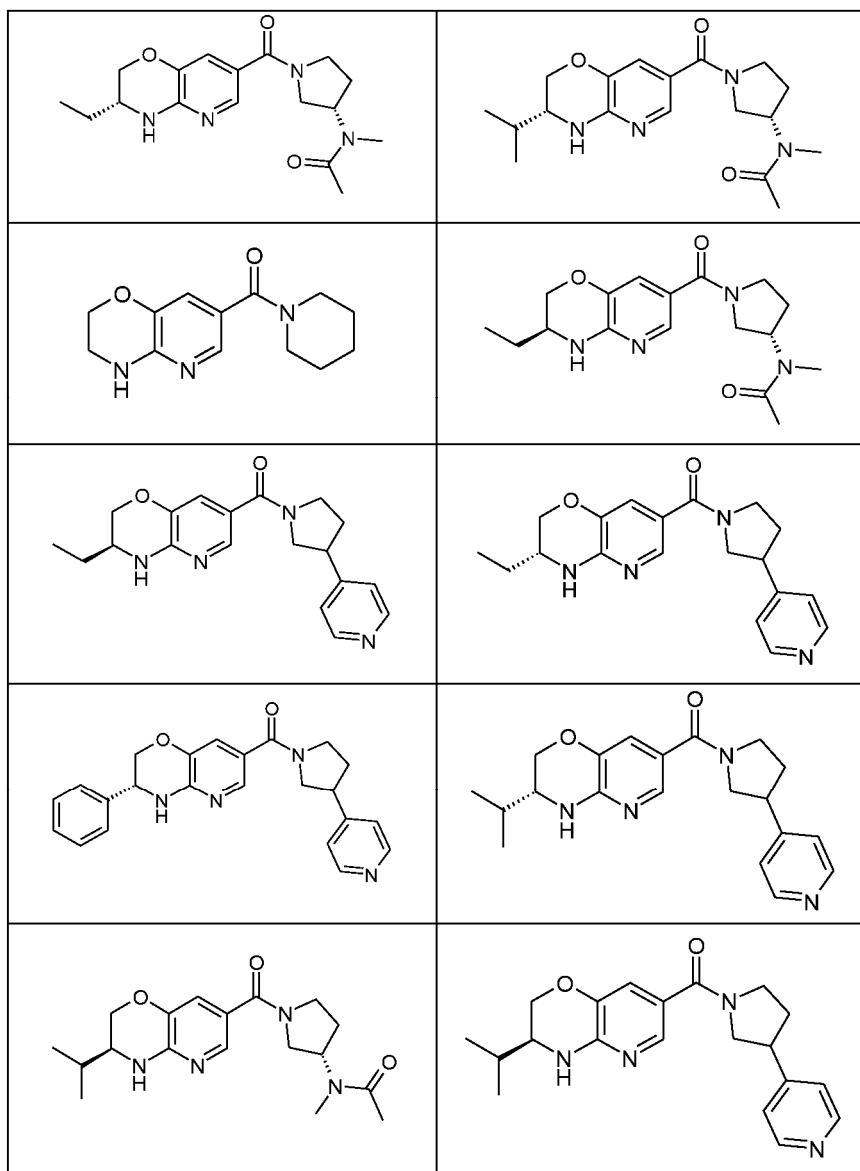
или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат.

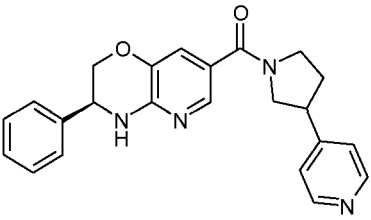
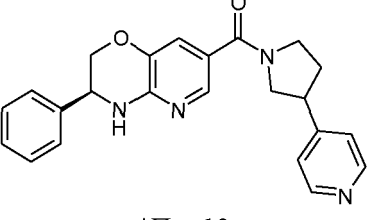
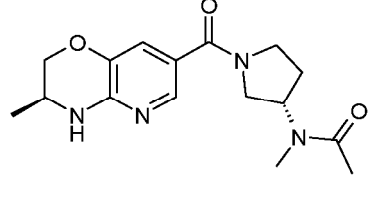
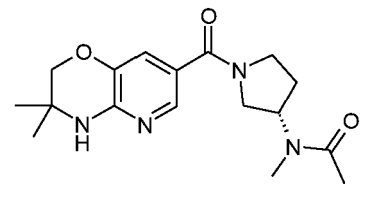
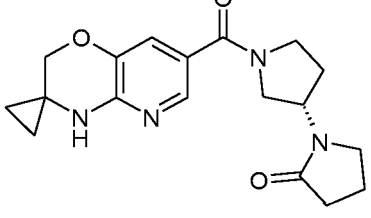
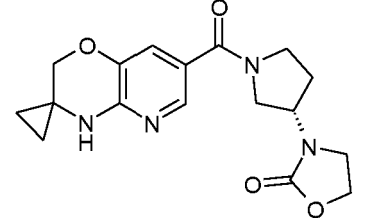
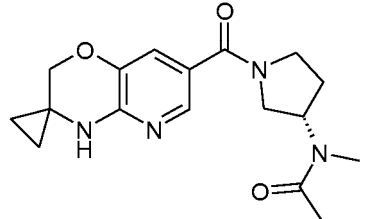
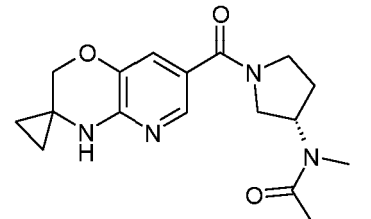
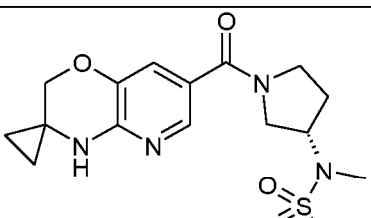
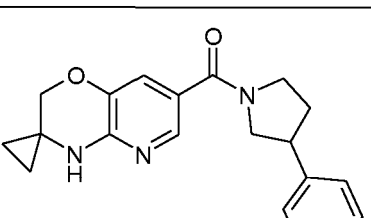
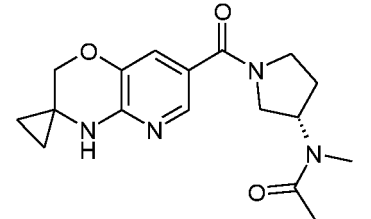
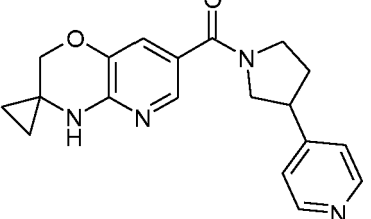
В другом аспекте, относящемся к первому общему варианту осуществления, обеспечивают соединение формулы (I), в которой В представляет собой

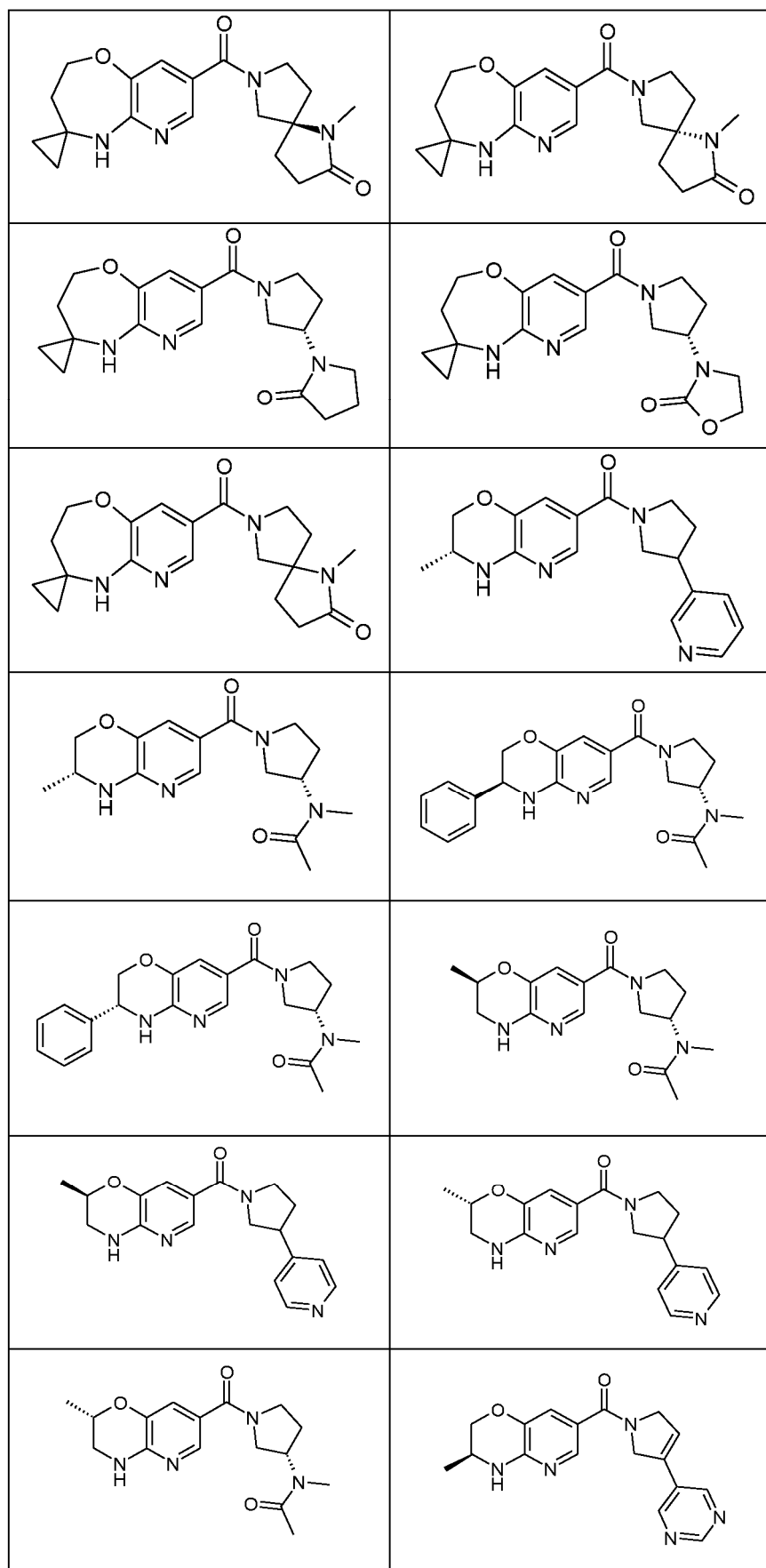


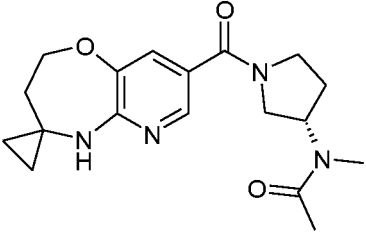
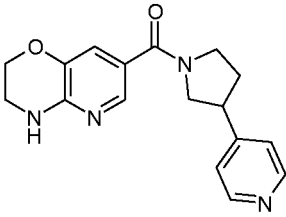
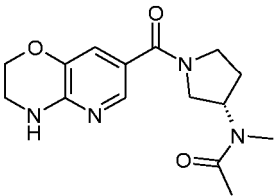
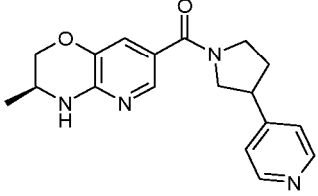
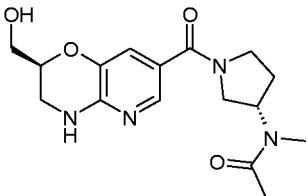
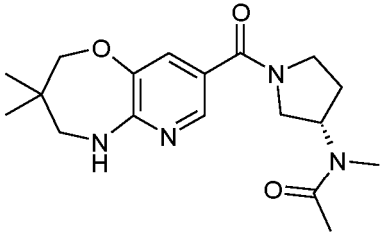
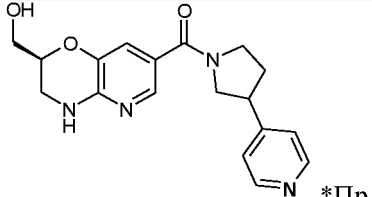
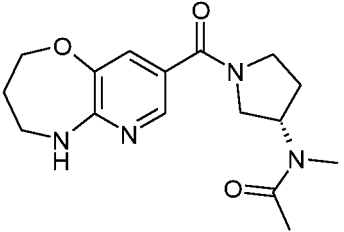
или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат.

Во втором общем варианте осуществления обеспечивают соединение, выбранное из



|                                                                                                  |                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>*Пр. 11</p> |  <p>*Пр. 12</p>   |
|  <p></p>        |  <p></p>          |
|  <p></p>        |  <p></p>          |
|  <p></p>       |  <p></p>         |
|  <p></p>      |  <p>*Пр. 20</p> |
|  <p></p>      |  <p>*Пр. 22</p> |

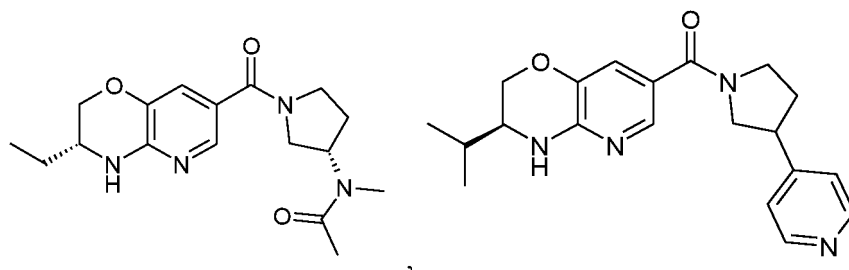


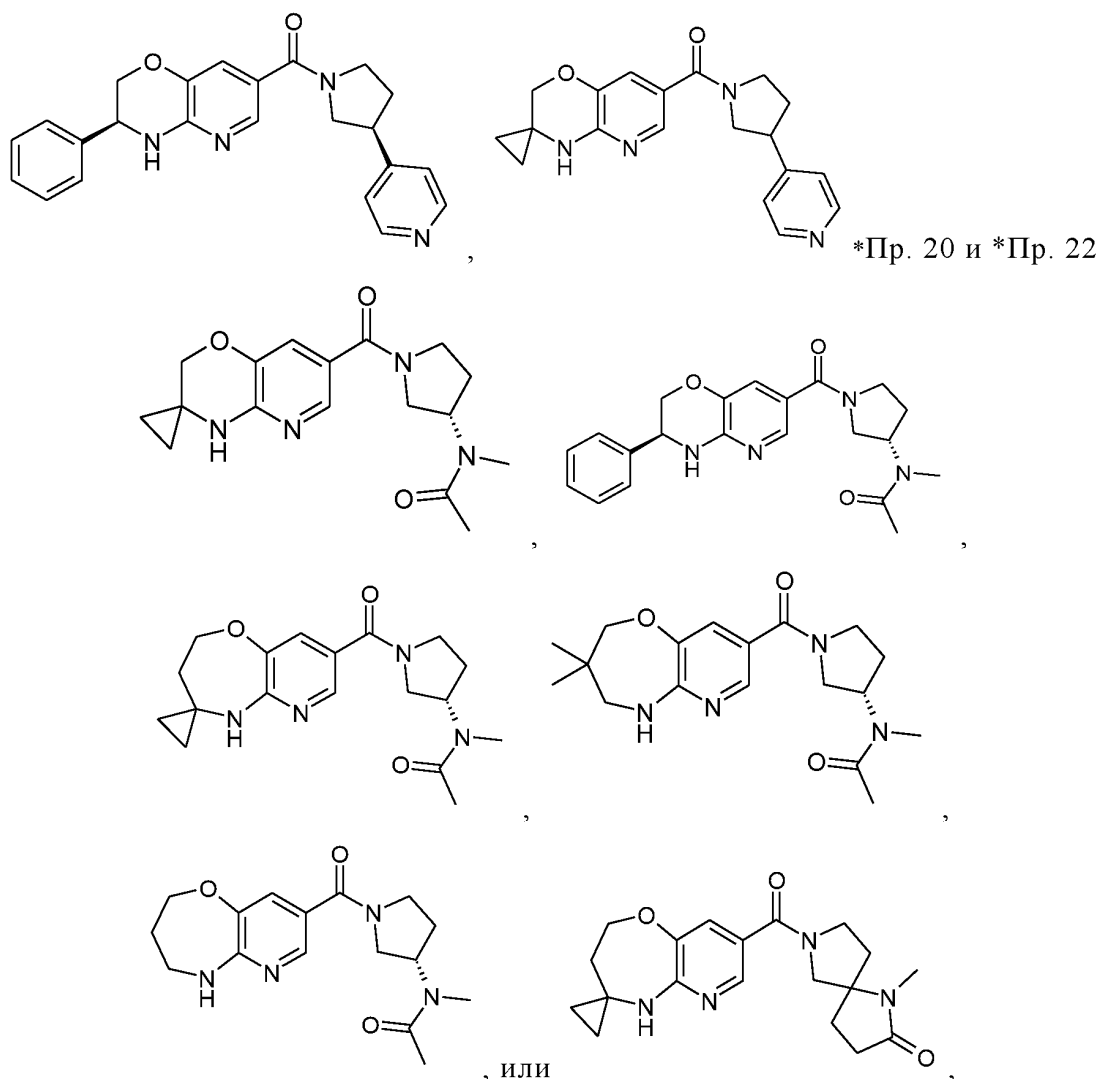
|                                                                                               |                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
|              |  *Пр. 38 |
|              |          |
|              |          |
|  *Пр.<br>43 |         |

\*Стереохимия в положении 3 пирролидинового кольца энантимерно чистого соединения не была определена

или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат.

В аспекте, относящемся ко второму общему варианту осуществления, соединение представляет собой





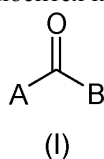
или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат.

В третьем общем варианте осуществления обеспечивают фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с первым вариантом осуществления или любым из связанных с ним вариантом осуществления или его фармацевтически приемлемой соли.

В четвертом общем варианте осуществления обеспечивают способ лечения заболевания, выбранного из болезни Крона, язвенного колита, атопического дерматита, псориаза, хронической болезни почек, хронического обструктивного заболевания легких, идиопатического фиброза легких, идиопатического фиброза легких, ревматоидного артрита, склеродермии, астмы, аллергического ринита, аллергической экземы, ювенильного ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, болезни "трансплантат против хозяина", псориазического артрита, рака толстой кишки и рака поджелудочной железы, связанного с впервые выявленным диабетом, который включает в себя введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с первым вариантом осуществления или любым из связанных с ним вариантом осуществления или его фармацевтически приемлемой соли.

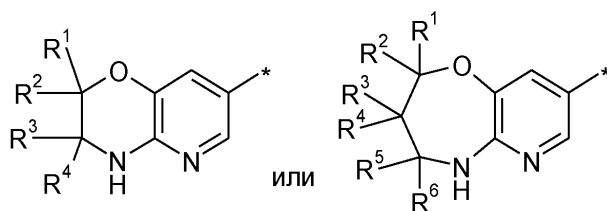
В пятом общем варианте осуществления обеспечивают способ получения соединения в соответствии с первым вариантом осуществления или любыми из связанных с этим вариантом осуществления способами, представленными в настоящем описании ниже.

Следовательно, настоящее изобретение относится к соединению формулы I



в которой

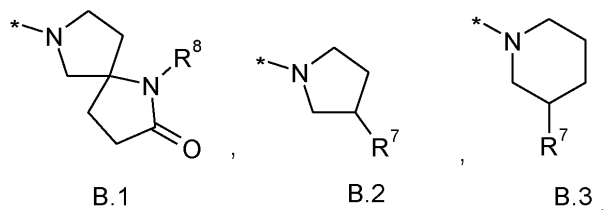
A представляет собой группу формулы A.1 или A.2



A.1

A.2

где каждый  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$  и  $R^6$  независимо выбран из группы, которая включает H,  $C_{1-4}$ -алкил,  $C_{1-4}$ -алкил, замещенный гидроксильной или галогеновой группой, фенил и 5-6-членный гетероарил, или  $R^1$  и  $R^2, R^3$  и  $R^4$ , или  $R^5$  и  $R^6$  вместе образуют 3-4-членный карбоцикл, и в которой В выбирают из группы, которая включает формулы В.1, В.2 и В.3



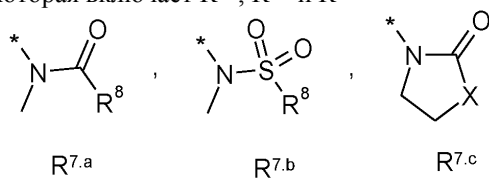
B.1

B.2

B.3

где

$R^7$  представляет собой H,  $C_{1-3}$ -алкил, галоген,  $C_{1-3}$ -алкокси, 5-6-членный гетероарил, или  $R^7$  выбирают из группы, которая включает  $R^{7.a}$ ,  $R^{7.b}$  и  $R^{7.c}$

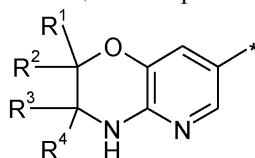
 $R^{7.a}$  $R^{7.b}$  $R^{7.c}$ 

где

$R^8$  выбирают из группы, которая включает  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил и 3-14-членный гетероцикл и X представляет собой  $CH_2$  или O; или к его фармацевтически приемлемой соли.

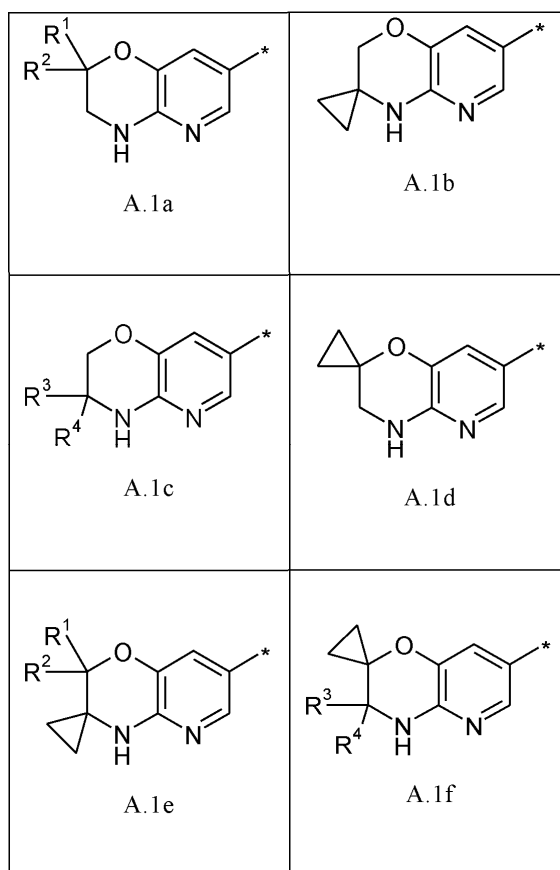
#### Предпочтительные варианты осуществления

В другом варианте осуществления настоящего изобретения А означает группу формулы А.1.



A.1

В другом варианте осуществления настоящего изобретения А выбирают из группы, которая включает формулы А.1а - А.1f



или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения А представляет собой формулу A.1a.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения А представляет собой формулу A.1b.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения А представляет собой формулу A.1c.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения А представляет собой формулу A.1d.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения А представляет собой формулу A.1e.

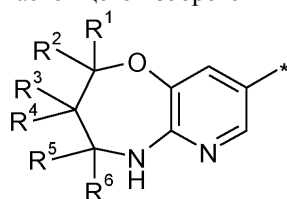
В другом варианте осуществления настоящего изобретения А представляет собой формулу A.1f.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения А выбирают из группы, которая включает формулы A.1b или A.1c.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения А выбирают из группы, которая включает формулы A.1a или A.1d.

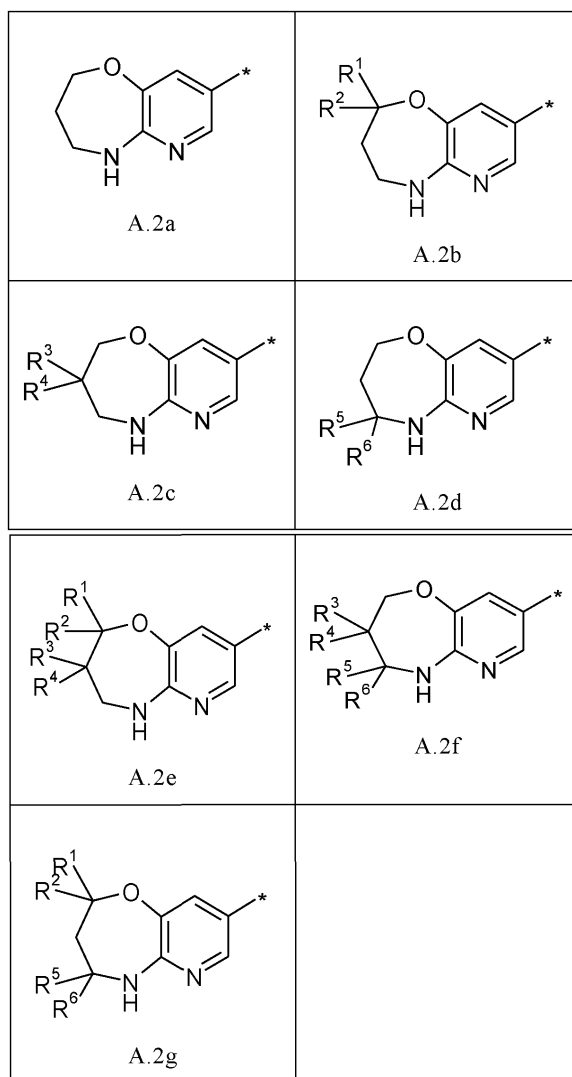
В другом варианте осуществления настоящего изобретения А выбирают из группы, которая включает формулы A.1e или A.1f.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения А означает группу формулы A.2



A.2

В другом варианте осуществления настоящего изобретения А выбирают из группы, которая включает формулы A.2a - A.2g



или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения А представляет собой формулу A.2a.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения А представляет собой формулу A.2b.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения А представляет собой формулу A.2c.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения А представляет собой формулу A.2d.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения А представляет собой формулу A.2e.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения А представляет собой формулу A.2f.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения А представляет собой формулу A.2g.

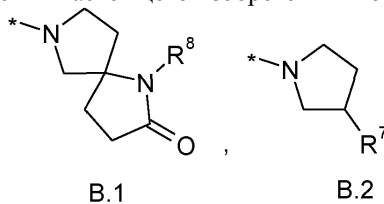
В другом варианте осуществления настоящего изобретения А выбирают из группы, которая включает формулы A.2a и A.2b.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения А выбирают из группы, которая включает формулы A.2c и A.2d.

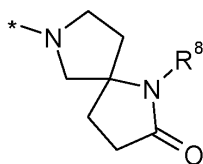
В другом варианте осуществления настоящего изобретения А выбирают из группы, которая включает формулы A.2d и A.2e.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения А выбирают из группы, которая включает формулы A.2f и A.2g.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения В означает В.1 или В.2

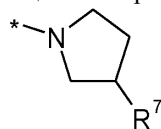


В другом варианте осуществления настоящего изобретения В означает В.1



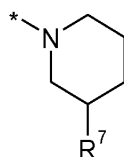
B.1

В другом варианте осуществления настоящего изобретения В означает B.2



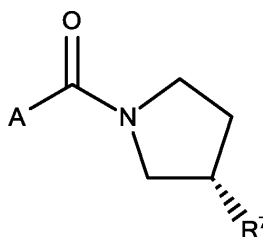
B.2

В другом варианте осуществления настоящего изобретения В означает B.3



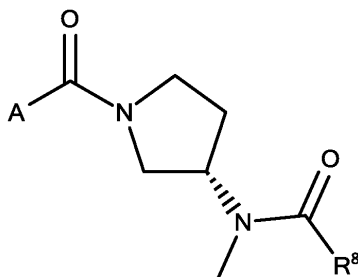
B.3

Другим вариантом настоящего изобретения являются соединения формулы IA или их фармацевтически приемлемые соли



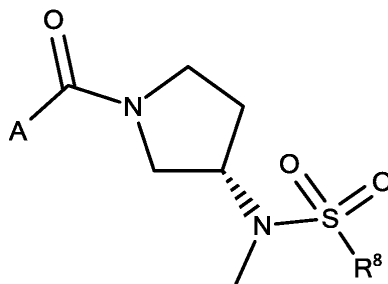
IA

Другим вариантом настоящего изобретения являются соединения формулы IB или их фармацевтически приемлемые соли



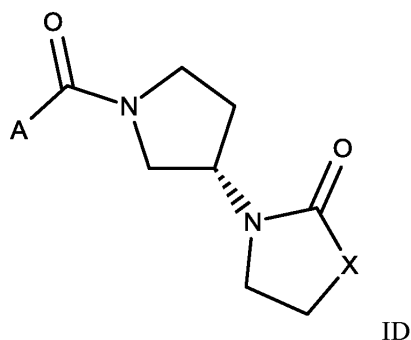
IB

Другим вариантом настоящего изобретения являются соединения формулы IC или их фармацевтически приемлемые соли



IC

Другим вариантом настоящего изобретения являются соединения формулы ID или их фармацевтически приемлемые соли



В другом варианте осуществления настоящего изобретения каждый  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбран из группы, которая включает H,  $CH_3$  и  $-CH_2OH$ .

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^1$  выбирают из группы  $R^{1a}$ , которая включает H,  $CH_3$  и  $-CH_2OH$ .

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^1$  представляет собой  $R^{1b}$  и  $R^{1b}$  означает H.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^1$  представляет собой  $R^{1c}$  и  $R^{1c}$  означает  $CH_3$ .

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^1$  представляет собой  $R^{1b}$  и  $R^{1b}$  означает  $-CH_2OH$ .

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^2$  выбирают из группы  $R^{2a}$ , которая включает H,  $CH_3$  и  $-CH_2OH$ .

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^2$  представляет собой  $R^{2b}$  и  $R^{2b}$  означает H.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^2$  представляет собой  $R^{2c}$  и  $R^{2c}$  означает  $CH_3$ .

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^2$  представляет собой  $R^{2d}$  и  $R^{2d}$  означает  $-CH_2OH$ .

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^1$  или  $R^2$  означает H.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^1$  и  $R^2$  вместе образуют 3-4-членный карбоцикл.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^1$  и  $R^2$  вместе образуют циклопропил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^1$  и  $R^2$  вместе образуют циклобутил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения каждый  $R^3$  и  $R^4$  независимо выбран из группы, которая включает H,  $C_{1-3}$ -алкил и фенил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^3$  представляет собой  $R^{3a}$  и  $R^{3a}$  выбирают из группы, которая включает H,  $C_{1-3}$ -алкил и фенил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^3$  представляет собой  $R^{3b}$  и  $R^{3b}$  означает H.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^3$  представляет собой  $R^{3c}$  и  $R^{3c}$  означает фенил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^3$  представляет собой  $R^{3d}$  и  $R^{3d}$  выбирают из группы, которая включает метил, этил и пропил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^4$  представляет собой  $R^{4a}$  и  $R^{4a}$  выбирают из группы, которая включает H,  $C_{1-3}$ -алкил и фенил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^4$  представляет собой  $R^{4b}$  и  $R^{4b}$  означает H.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^4$  представляет собой  $R^{4c}$  и  $R^{4c}$  означает фенил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^4$  представляет собой  $R^{4d}$  и  $R^{4d}$  выбирают из группы, которая включает метил, этил и пропил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^3$  или  $R^4$  означает H.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^3$  и  $R^4$  означает H.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^3$  и  $R^4$  вместе образуют 3-4-членный карбоцикл.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^3$  и  $R^4$  вместе образуют циклопропил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^3$  и  $R^4$  вместе образуют циклобутил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^5$  и  $R^6$  означают H или  $R^5$  и  $R^6$  вместе образуют 3-4-членный карбоцикл.

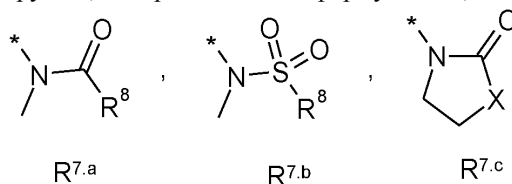
В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^5$  и  $R^6$  означают H.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^5$  и  $R^6$  вместе образуют 3-4-членный карбоцикл.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^5$  и  $R^6$  вместе образуют циклопропил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^5$  и  $R^6$  вместе образуют циклобутил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^7$  представляет собой 5- 6-членный гетероарил или  $R^7$  выбирают из группы, которая включает формулы  $R^{7.a}$ ,  $R^{7.b}$  и  $R^{7.c}$



В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^7$  представляет собой  $R^{7d}$  и  $R^{7d}$  выбирают из группы, которая включает  $C_{1-3}$ -алкил, галоген и  $C_{1-3}$ -алкокси.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^7$  представляет собой  $R^{7e}$  и  $R^{7e}$  выбирают из группы, которая включает  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$  и  $R^{7c}$ .

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^7$  представляет собой  $R^{7f}$  и  $R^{7f}$  означает 6-членный гетероарил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^7$  представляет собой  $R^{7g}$  и  $R^{7g}$  означает пиридинил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^7$  представляет собой  $R^{7h}$  и  $R^{7h}$  означает 5-членный гетероарил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^8$  выбирают из группы, которая включает  $C_{1-3}$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил и 3-6-членный гетероцикл.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^8$  представляет собой  $R^{8a}$  и  $R^{8a}$  выбирают из группы, которая включает метил, циклопропил и оксетанил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^8$  представляет собой  $R^{8b}$  и  $R^{8b}$  представляет собой метил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^8$  представляет собой  $R^{8c}$  и  $R^{8c}$  представляет собой оксетанил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^8$  представляет собой  $R^{8d}$  и  $R^{8d}$  представляет собой циклопропил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X представляет собой  $CH_2$  или O.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X представляет собой  $CH_2$ .

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X представляет собой O.

В приведенной ниже таблице представлены другие варианты осуществления I.1-I.9 соединений формулы I

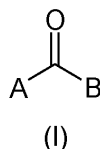
|             |          |          |
|-------------|----------|----------|
| <b>I.1</b>  | $R^{1b}$ | $R^{2a}$ |
| <b>I.2</b>  | $R^{1b}$ | $R^{2b}$ |
| <b>I.3</b>  | $R^{1b}$ | $R^{2c}$ |
| <b>I.4</b>  | $R^{1b}$ | $R^{2d}$ |
| <b>I.5</b>  | $R^{1a}$ | $R^{2b}$ |
| <b>I.6</b>  | $R^{1c}$ | $R^{2b}$ |
| <b>I.7</b>  | $R^{1d}$ | $R^{2b}$ |
| <b>I.9</b>  | $R^{3b}$ | $R^{4a}$ |
| <b>I.10</b> | $R^{3b}$ | $R^{4b}$ |
| <b>I.11</b> | $R^{3b}$ | $R^{4c}$ |
| <b>I.12</b> | $R^{3b}$ | $R^{4d}$ |
| <b>I.13</b> | $R^{4b}$ | $R^{3a}$ |
| <b>I.14</b> | $R^{4b}$ | $R^{3c}$ |
| <b>I.15</b> | $R^{3b}$ | $R^{3d}$ |

В приведенной ниже таблице представлены другие варианты I.16-I.21 соединений формулы I

|             |     |     |
|-------------|-----|-----|
| <b>I.16</b> | A.1 | B.1 |
| <b>I.17</b> | A.1 | B.2 |
| <b>I.18</b> | A.1 | B.3 |
| <b>I.19</b> | A.2 | B.1 |
| <b>I.20</b> | A.2 | B.2 |
| <b>I.21</b> | A.2 | B.3 |

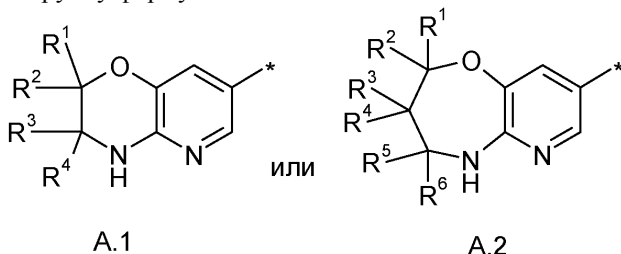
Любое и каждое из определений A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> и X можно сочетать друг с другом.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (I)

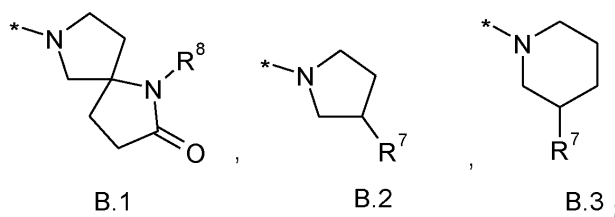


в которой

A представляет собой группу формулы A.1 или A.2



B выбирают из группы, которая включает формулы B.1, B.2 и B.3



каждый R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, которая включает H, CH<sub>3</sub> и -CH<sub>2</sub>OH;

каждый R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо выбран из группы, которая включает H, C<sub>1-3</sub>-алкил и фенил или

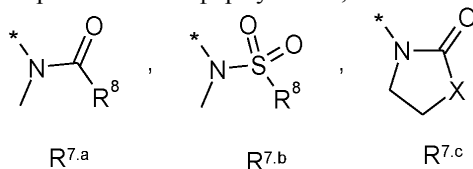
R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> вместе образуют циклопропил;

R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> означают H или

R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> вместе образуют циклопропил;

R<sup>7</sup> представляет собой 6-членный гетероарил, или

R<sup>7</sup> выбирают из группы, которая включает формулы R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup> и R<sup>7c</sup>

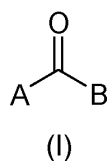


R<sup>8</sup> выбирают из группы, которая включает C<sub>1-3</sub>-алкил, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил и 3-6-членный гетероцикл;

X представляет собой CH<sub>2</sub> или O

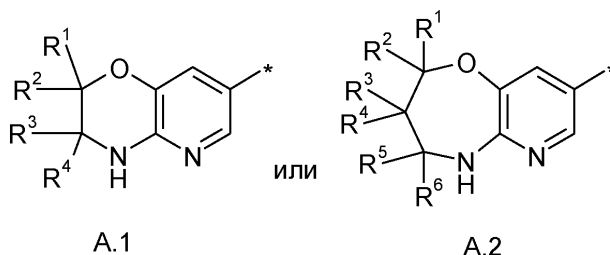
или его фармацевтически приемлемую соль.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (I)

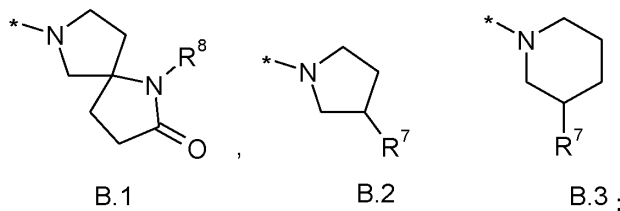


в которой

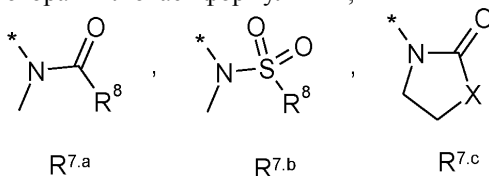
A представляет собой группу формулы A.1 или A.2



В выбирают из группы, которая включает формулы В.1, В.2 и В.3



каждый R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, которая включает H, CH<sub>3</sub> и -CH<sub>2</sub>OH;  
 каждый R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо выбран из группы, которая включает H, C<sub>1-3</sub>-алкил и фенил или R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> вместе образуют циклопропил;  
 R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> означают H или  
 R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> вместе образуют циклопропил.  
 R<sup>7</sup> представляет собой пиридинил, или  
 R<sup>7</sup> выбирают из группы, которая включает формулы R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup> и R<sup>7c</sup>



$R^8$  представляет собой  $R^{8a}$  и  $R^{8a}$  выбирают из группы, которая включает метил, циклопропил и оксетанил.

Х представляет собой  $\text{CH}_2$  или О  
или его фармацевтически приемлемую соль.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (I), в которой

А представляет собой А.2,

В представляет собой В.2,

$R^1$  и  $R^2$  означают водород,

$R^3$  и  $R^4$  означают водород и

$R^5$  и  $R^6$  вместе образуют циклопропил.

$R^7$  представляет собой  $R^{7a}$ .

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (I),

в которой

А представляет собой А.1,

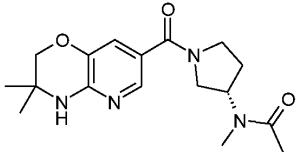
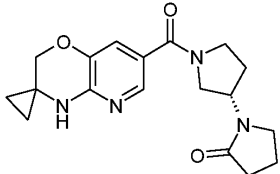
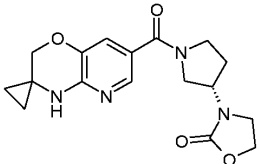
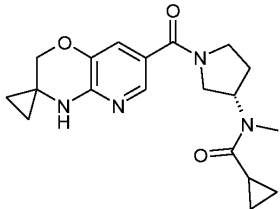
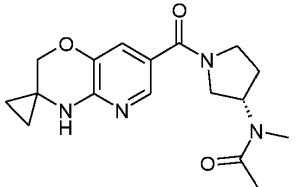
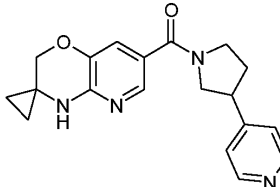
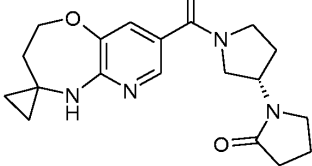
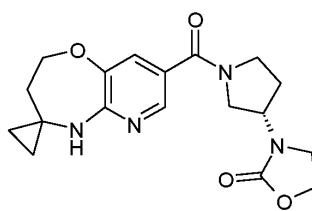
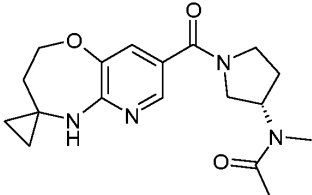
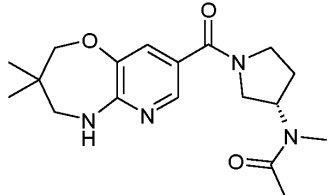
В представляет собой В.2,

$R^1$  и  $R^2$  означают водород,

$R^3$  и  $R^4$  вместе образуют циклопропил и

$R^7$  представляет собой  $R^{7a}$ .

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой указанные выше соединения формулы I, выбранные из группы, которая включает примеры 14, 15, 16, 17, 21, 22, 25, 26, 37 и 42.

|                                                                                                  |                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Пр. 14</p>  |  <p>Пр.15</p>   |
|  <p>Пр. 16</p>  |  <p>Пр.17</p>   |
|  <p>Пр.21</p>  |  <p>*Пр.22</p> |
|  <p>Пр.25</p> |  <p>Пр.26</p> |
|  <p>Пр.37</p> |  <p>Пр.42</p> |

\*Стереохимия в положении 3 пирролидинового кольца энантимерно чистого соединения не была определена

или их фармацевтически приемлемую соль.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой указанные выше соединения формулы I, выбранные из группы, которая включает примеры 14, 15, 16, 17, 21, 22, 25, 26, 37 и 42.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение примера 14.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение примера 15.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение примера 16.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение примера 17.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение примера 21.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение примера 22.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение примера 25.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение примера 26.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение примера 37.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение примера 42.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтически приемлемые соли указанных выше соединений формулы I, выбранные из группы, которая включает примеры 14, 15, 16, 17, 21, 22, 25, 26, 37 и 42.

Другим предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения являются фармацевтически приемлемые соли примера 14.

Другим предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения являются фармацевтически приемлемые соли примера 15.

Другим предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения являются фармацевтически приемлемые соли примера 16.

Другим предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения являются фармацевтически приемлемые соли примера 17.

Другим предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения являются фармацевтически приемлемые соли примера 21.

Другим предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения являются фармацевтически приемлемые соли примера 22.

Другим предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения являются фармацевтически приемлемые соли примера 25.

Другим предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения являются фармацевтически приемлемые соли примера 26.

Другим предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения являются фармацевтически приемлемые соли примера 37.

Другим предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения являются фармацевтически приемлемые соли примера 42.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является применение соединения формулы I для лечения пациента, страдающего от болезни Крона, язвенного колита, атопического дерматита, системного склероза, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), псориаза, хронической болезни почек, хронического обструктивного заболевания легких, идиопатического легочного фиброза, ревматоидного артрита, склеродермии, астмы, аллергического ринита, аллергической экземы, ювенильного ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, болезни "трансплантат против хозяина", псориазического артрита, рака толстой кишки и рака поджелудочной железы, связанного с впервые выявленным диабетом.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является применение соединения формулы I для лечения пациента, страдающего от болезни Крона, язвенного колита, системного склероза, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), хронического обструктивного заболевания легких или атопического дерматита, предпочтительно болезни Крона, язвенного колита, системного склероза, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) или атопического дерматита, особенно предпочтительно от болезни Крона или язвенного колита.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является применение соединения формулы I для лечения пациента, страдающего от болезни Крона от средней до тяжелой степени.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является применение соединения формулы I для лечения пациента, страдающего от язвенного колита.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является применение соединения формулы I для лечения пациента, страдающего от атопического дерматита.

В другом варианте осуществления обеспечивают способ лечения заболевания, выбранного из болезни Крона, язвенного колита, болезни Крона, язвенного колита, системного склероза, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), псориаза, хронической болезни почек, хронического обструктивного заболевания легких, идиопатического легочного фиброза, ревматоидного артрита, склеродермии, астмы, аллергического ринита, аллергической экземы, ювенильного ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, болезни "трансплантат против хозяина", псориазического артрита, рака толстой кишки и рака поджелудочной железы, связанного с впервые выявленным диабетом, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с первым вариантом осуществления или любым из связанных с ним вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления обеспечивают способ получения соединения в соответствии с первым вариантом осуществления или любым из связанных с ним вариантов осуществления способами, представленными в настоящем описании ниже.

Фактически фармацевтически эффективное количество или терапевтическая дозировка обычно будут зависеть от факторов, известных специалистам в данной области, таких как возраст и масса пациента, путь введения и тяжесть заболевания. В любом случае соединения будут вводиться в дозировках и таким способом, который позволяет доставлять фармацевтически эффективное количество в зависимости от индивидуального состояния пациента.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая дополнительно к соединению формулы I, фармацевтически активное соединение, выбранное из группы, которая включает иммуномодулирующее средство, противовоспалительное средство или химиотерапевтическое средство. Примеры таких средств включают, но не ограничиваются ими, циклофосфамид, микофенолат (ММФ), гидроксихлорохин, глюкокортикоиды, кортикостероиды, иммунодепрессанты, НПВС, неспецифические и специфические ингибиторы ферментов циклооксигеназы ЦОГ-2, антагонисты рецепторов фактора некроза опухоли (ФНО) и метотрексат, а также комбинации двух или трех активных веществ.

### Определения

Термины, которые конкретно не определены в настоящем описании, имеют значения, очевидные для специалиста в свете общего описания и контекста в целом.

Как используют в данном контексте, применяются следующие определения, если не указано иное.

Использование префикса  $C_{x-y}$ , где каждый из  $x$  и  $y$  представляет собой натуральное число, указывает на то, что структура цепи или кольца или комбинация структуры цепи и кольца в целом, заданная и упомянутая в прямой связи, может состоять максимум из  $y$  и минимум  $x$  атомов углерода.

Звездочка может быть использована в подформулах для обозначения связи, которая связана с основной молекулой, как определено.

Используемый в настоящем описании термин "замещенный" означает, что любой один или несколько атомов водорода в указанном атоме заменен выбором из указанной группы при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышена и что замещение приводит к стабильному соединению.

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

К примеру, термин " $C_{1-5}$ -алкил" включает в себя, например,

$H_3C-$ ,  $H_3C-CH_2-$

$H_3C-CH_2-CH_2-$ ,  $H_3C-CH(CH_3)-$ ,  $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$ ,  $H_3C-$

$CH(CH_3)-CH_2-$ ,  $H_3C-C(CH_3)_2-$ ,  $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ ,

$H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ ,  $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ ,  $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$ ,

$H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$ ,  $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$  и  $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$ .

Другими примерами алкила являются

метил ( $Me$ ;  $-CH_3$ ), этил ( $Et$ ;  $-CH_2CH_3$ ), 1-пропил ( $n$ -пропил;  $n-Pr$ ;  $-CH_2CH_2CH_3$ ), 2-пропил ( $i$ - $Pr$ ; изо-пропил;  $-CH(CH_3)_2$ ), 1-бутил ( $n$ -бутил;  $n-Bu$ ;  $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-метил-1-пропил (изо-бутил;  $i$ - $Bu$ ;  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ), 2-бутил (втор-бутил; втор- $Bu$ ;  $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ), 2-метил-2-пропил (трет-бутил;  $t$ - $Bu$ ;  $-C(CH_3)_3$ ), 1-пентил ( $n$ -пентил;  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-пентил ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ), 3-пентил ( $-CH(CH_2CH_3)_2$ ), 3-метил-1-бутил (изо-пентил;  $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ), 2-метил-2-бутил ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ ), 3-метил-2-бутил ( $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ), 2,2-диметил-1-пропил (нео-пентил;  $-CH_2C(CH_3)_3$ ), 2-метил-1-бутил ( $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 1-гексил ( $n$ -гексил;  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-гексил ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 3-гексил ( $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ ), 2-метил-2-пентил ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ ), 3-метил-2-пентил ( $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 4-метил-2-пентил ( $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ ), 3-метил-3-пентил ( $-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$ ), 2-метил-3-пентил

(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,3-диметил-2-бутил (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,3-диметил-2-бутил  
 (-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2,3-диметил-1-бутил (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>), 2,2-диметил-1-бутил  
 (-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,3-диметил-1-бутил (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2-метил-1-пентил  
 (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-метил-1-пентил (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-гептил (н-гептил), 2-метил-  
 1-гексил, 3-метил-1-гексил, 2,2-диметил-1-пентил, 2,3-диметил-1-пентил, 2,4-диметил-1-пентил, 3,3-  
 диметил-1-пентил, 2,2,3-триметил-1-бутил, 3-этил-1-пентил, 1-октил (н-октил), 1-нонил (н-нонил); 1-  
 децил (н-децил) и т.д.

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

Вышеприведенное определение для алкила также применимо, если алкил является частью другой (объединенной) группы, такой как, например, C<sub>x-y</sub> алкиламино или C<sub>x-y</sub> алкокси.

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

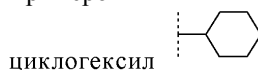
Циклоалкил состоит из подгрупп моноциклических углеводородных колец, бициклических углеводородных колец и спиро-углеводородных колец. Системы являются насыщенными. В бициклических углеводородных кольцах два кольца соединены вместе, так что они имеют по меньшей мере два атома углерода вместе.

Термин "C<sub>3-n</sub>-циклоалкил", где n представляет собой целое число от 4 до n, отдельно или в комбинации с другим радикалом означает циклический насыщенный неразветвленный углеводородный радикал с 3-n атомами углерода. Например, термин C<sub>3-7</sub>-циклоалкил включает в себя циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил и циклогептил.

Если циклоалкил должен быть замещен, то замещения могут происходить независимо друг от друга в форме моно- или полизамещений в каждом случае на всех атомах углерода, несущих водород. Сам циклоалкил может быть связан в качестве заместителя с молекулой через любое подходящее положение кольцевой системы.

Примерами циклоалкила являются циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил.

Соответствующие группы являются примером



Спироцикл представляет собой спиро-углеводородное кольцо, в котором один атом углерода (спироатом) принадлежит двум кольцам вместе.

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

Если арил должен быть замещен, то замещения могут происходить независимо друг от друга в виде моно- или полизамещений в каждом случае на всех атомах углерода, несущих водород. Сам арил может быть связан в качестве заместителя с молекулой через каждое подходящее положение кольцевой системы.

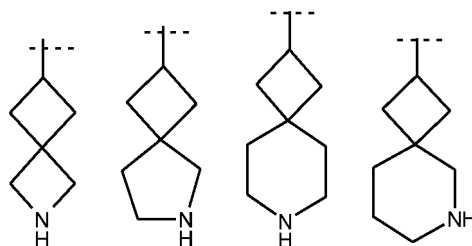
Примерами арила являются фенил и нафтил.

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

Термин гетероцикл или гетероциклил означает кольцевые системы, которые получены из ранее определенного циклоалкила или спироцикла путем замены одной или нескольких групп -CH<sub>2</sub>- независимо друг от друга в углеводородных кольцах группами -O-, -S- или -NH-, где может присутствовать в общей сложности не более пяти гетероатомов, по меньшей мере один атом углерода может присутствовать между двумя атомами кислорода и между двумя атомами серы или между одним атомом кислорода и одним атомом серы, и кольцо в целом должно обладать химической стабильностью. Гетероатомы могут необязательно присутствовать на всех возможных стадиях окисления (сера→сульфоксид -SO-, сульфон -SO<sub>2</sub>-; азот → N-оксид).

Если гетероциклил замещен, то замещения могут происходить независимо друг от друга в форме моно- или полизамещений в каждом случае на всех несущих водород атомах углерода и/или азота. Сам гетероциклил может быть связан в качестве заместителя с молекулой через каждое подходящее положение кольцевой системы.

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

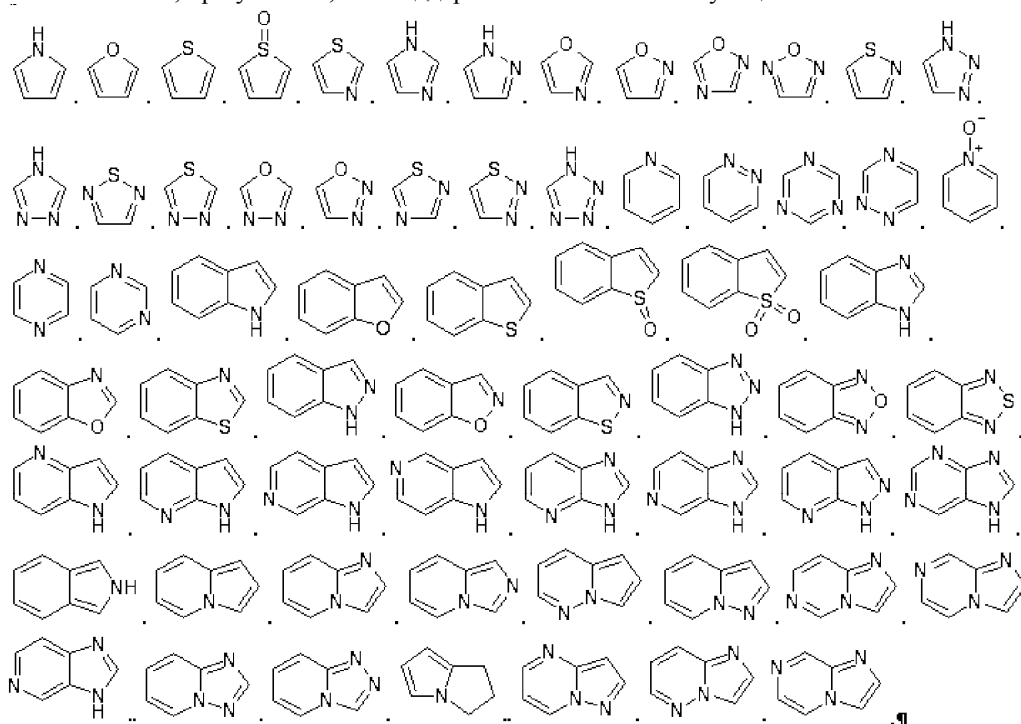


Гетероарил означает моноциклические гетероароматические кольца или полициклические кольца с по меньшей мере одним гетероароматическим кольцом, которое по сравнению с соответствующим арилом или циклоалкилом, вместо одного или нескольких атомов углерода, одного или нескольких одинаковых или разных гетероатомов,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

Если гетероарил должен быть замещен, то замещения могут происходить независимо друг от друга в форме моно- или полизамещений в каждом случае на всех несущих водород атомах углерода и/или азота. Сам гетероарил может быть связан в качестве заместителя с молекулой через каждое подходящее положение кольцевой системы, как углерода, так и азота.

Примерами гетероарила являются пиридинил, пиридазинил, пиридинил, пиримидинил, пиазанил, бензоксазол, индолил, изоиндолил, бензофуранил, бензимидазол, бензотиазол и тому подобное.

Таким образом, термин "гетероарил" включает в себя следующие примерные структуры, которые не изображены в виде радикалов, поскольку каждая форма необязательно связана через ковалентную связь с любым атомом, при условии, что поддерживаются соответствующие валентности



Гетероатомы могут необязательно присутствовать на всех возможных стадиях окисления (сера  $\rightarrow$  сульфоксид  $\text{-SO-}$ , сульфон  $\text{-SO}_2\text{-}$ ; азот  $\rightarrow$  N-оксид).

Карбоциклы включают в себя углеводородные кольца, содержащие от трех до двенадцати атомов углерода. Эти карбоциклы могут быть как ароматическими, так и неароматическими кольцевыми системами. Неароматические кольцевые системы могут быть моно- или полиненасыщенными. Предпочтительные карбоциклы включают в себя, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептанил, циклогептенил, фенил, инданил, инденил, бензоциклобутанил, дигидронафтил, тетрагидронафтил, нафтил, декагидронафтил, бензоциклогептанил и бензоциклогептенил.

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

Стереохимия/солваты/гидраты: если не указано иное, то во всем описании и прилагаемой формуле изобретения, данная химическая формула или название должны охватывать таутомеры и все стерео, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, E/Z-изомеры и т.д.) и их

рацематы, также смеси в различных пропорциях отдельных энантиомеров, смеси диастереомеров или смеси любых из вышеперечисленных форм, где существуют такие изомеры и энантиомеры, а также соли, включая их фармацевтически приемлемые соли. Соединения и соли в соответствии с изобретением могут существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобное. Как правило, сольватированные формы, такие как гидраты, для целей изобретения считаются эквивалентными несольватированным формам.

Соединения в соответствии с изобретением также охватывают их изотопно-меченные формы. Изотопно-меченная форма активного агента комбинации настоящего изобретения идентична указанному активному агенту, но тот факт, что один или несколько атомов указанного активного агента были заменены атомом или атомами, имеющими атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа указанного атома, который обычно встречается в природе. Примеры изотопов, которые легко доступны коммерчески и которые могут быть включены в активный агент комбинации настоящего изобретения в соответствии с хорошо известными процедурами, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, например  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  и  $^{36}\text{Cl}$  соответственно. Предполагается, что активный агент комбинации настоящего изобретения, его пролекарство или фармацевтически приемлемая соль, которые содержат один или несколько указанных выше изотопов и/или другие изотопы других атомов также входят в объем притязаний настоящего изобретения.

Как правило, по существу чистые стереоизомеры могут быть получены в соответствии с принципами синтеза, известными специалисту в данной области, например разделением соответствующих смесей, с применением стереохимически чистых исходных материалов и/или стереоселективным синтезом. В данной области техники известно, как получать оптически активные формы, например, путем расщепления рацемических форм или путем синтеза, например, исходя из оптически активных исходных материалов и/или с использованием хиральных реагентов.

Энантиомерно чистые соединения в соответствии с настоящим изобретением или промежуточные соединения могут быть получены с помощью асимметричного синтеза, например, путем получения и последующего разделения соответствующих диастереомерных соединений или промежуточных соединений, которые могут быть разделены известными способами (например, хроматографическим разделением или кристаллизацией) и/или с использованием хиральных реагентов, таких как хиральные исходные материалы, хиральные катализаторы или хиральные вспомогательные вещества.

Кроме того, специалисту в данной области техники известно, как приготовить энантиомерно чистые соединения из соответствующих рацемических смесей, например хроматографическим разделением соответствующих рацемических смесей на хиральных стационарных фазах; или путем разделения рацемической смеси с использованием подходящего разделительного агента, например, с помощью диастереомерного образования соли рацемического соединения с оптически активными кислотами или основаниями с последующим разделением солей и выделением желаемого соединения из соли; или путем дериватизации соответствующих рацемических соединений с помощью оптически активных хиральных вспомогательных реагентов с последующим разделением диастереомеров и удалением хиральной вспомогательной группы; или путем кинетического разделения рацемата (например, путем ферментативного разделения); энантиоселективной кристаллизацией из конгломерата энантиоморфных кристаллов в подходящих условиях; или (фракционной) кристаллизацией из подходящего растворителя в присутствии оптически активного хирального вспомогательного вещества.

Соли: используемое в настоящем описании выражение "фармацевтически приемлемый" относится к тем соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые с медицинской точки зрения, пригодны к применению при контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа или другого нарушения, или осложнения, и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск.

Используемое в настоящем описании понятие "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное.

Например, такие соли включают ацетаты, аскорбаты, бензолсульфонаты, бензоаты, безилаты, бикарбонаты, битартраты, бромиды/гидробромиды, Са-эдетаты/этандисульфаты, камзилаты, карбонаты, хлориды/гидрохлориды, цитраты, эдизилаты, этандисульфаты, эстолаты, эзилаты, фумараты, глюцептаты, глюконаты, глутаматы, гликоляты, гликолиларсилаты, гексилрезорцинаты, гидрабины, гидроксималеаты, гидроксинафтоаты, йодиды, изотионаты, лактаты, лактобионаты, малаты, малеаты, манделаты, метансульфонаты, мезилаты, метилбромиды, метилнитраты, метилсульфаты, мукаты, напзилаты, нитраты, оксалаты, памоаты, пантотенаты, фенилацетаты, фосфаты/дифосфаты, полигалактуронаты, пропионаты, салицилаты, стеараты, субацетаты, сукцинаты, сульфамиды, сульфаты, таннаты, тартраты, теоклаты, толуолсульфонаты, триэтидины, аммоний, бензатины, хлорпрокаины, холины, диэтанолами-

ны, этилендиамины, меглумины и прокаины.

Например, такие соли охватывают соли бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, лимонной кислоты, этансульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, гентизиновой кислоты, бромистоводородной кислоты, соляной кислоты, малеиновой кислоты, яблочной кислоты, малоновой кислоты, миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, 4-метил-бензолсульфоновой кислоты, фосфорной кислоты, салициловой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты и винной кислоты.

Другие фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы с катионами аммиака, L-аргинина, кальция, 2,2'-иминобисэтанола, L-лизина, магния, N-метил-D-глюкамина, калия, натрия и трис(гидроксиметил)-аминометана.

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

Фармацевтически приемлемые соли в соответствии с настоящим изобретением могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Обычно такие соли могут быть получены путем взаимодействия свободной кислоты или основной формы этих соединений с достаточным количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, или их смесь.

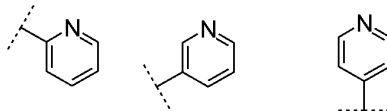
Соли других кислот, отличных от упомянутых выше, которые, например, пригодны для очистки или выделения соединений согласно настоящему изобретению (например, трифторацетаты), также являются частью изобретения.

Некоторые сокращенные обозначения и их структурные соответствия перечислены ниже:

На изображении, таком как, например,



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



Под терапевтически эффективным количеством для целей настоящего изобретения подразумевают количество вещества, которое способно устранить симптомы болезни или облегчить эти симптомы или продлить выживание пациента, подлежащего лечению.

Список сокращений.

|       |             |
|-------|-------------|
| Ас    | Ацетил      |
| АЦН   | Ацетонитрил |
| водн. | Водный      |

|                   |                                                                                 |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Ar                | Аргон                                                                           |
| АТФ               | аденозинтрифосфат                                                               |
| Bn                | Бензил                                                                          |
| Bu                | Бутил                                                                           |
| Boc               | <i>трет</i> -бутилоксикарбонил                                                  |
| кат.              | Катализатор                                                                     |
| БК                | Болезнь Крона                                                                   |
| конц.             | концентрированный                                                               |
| дн.               | день(дни)                                                                       |
| DBU               | 1,8-Диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен                                               |
| ДХМ               | Дихлорметан                                                                     |
| DIEA              | <i>N,N</i> -диизопропилэтиламин                                                 |
| DMAP              | 4- <i>N,N</i> -диметиламинопиридин                                              |
| DMA               | Диметилацетамид                                                                 |
| DME               | 1,2-диметоксиэтан                                                               |
| ДМФА              | <i>N,N</i> -диметилформамид                                                     |
| DMSO              | Диметилсульфоксид                                                               |
| dppf              | 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен                                                |
| EDC               | 1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид                                      |
| ЭРИ               | электрораспылительная ионизация                                                 |
| Et                | Этил                                                                            |
| Et <sub>2</sub> O | Диэтиловый эфир                                                                 |
| EtOAc             | Этилацетат                                                                      |
| EtOH              | Этанол                                                                          |
| ч.                | час(ы)                                                                          |
| НАТУ              | О-(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметил-уруния гексафторфосфат |
| Неп               | Гептан                                                                          |
| ВЭЖХ              | Высокоэффективная жидкостная хроматография                                      |
| анализ HWB        | Анализ цельной крови человека                                                   |
| <i>i</i>          | Изо                                                                             |
| IBD               | Воспалительное заболевание кишечника                                            |

|                                  |                                                                            |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| IPAc                             | Изопропилацетат                                                            |
| ЖХ                               | Жидкостная хроматография                                                   |
| LiHMDS                           | бис(триметилсилил)амид лития                                               |
| раств.                           | Раствор                                                                    |
| mCPBA                            | 3-Хлорпероксбензойная кислота                                              |
| Me                               | Метил                                                                      |
| MeOH                             | Метанол                                                                    |
| мин.                             | Минуты                                                                     |
| MPLC                             | Жидкостная хроматография среднего давления                                 |
| МС                               | Масс-спектрометрия                                                         |
| NBS                              | <i>N</i> -бром-сукцинимид                                                  |
| NIS                              | <i>N</i> -йод-сукцинимид                                                   |
| NMM                              | <i>N</i> -метилморфолин                                                    |
| NMP                              | <i>N</i> -метилпирролидон                                                  |
| NP                               | Нормальная фаза                                                            |
| д.о.                             | данные отсутствуют                                                         |
| PBS                              | забуференный фосфатом физиологический раствор                              |
| Ph                               | Фенил                                                                      |
| Pr                               | Пропил                                                                     |
| Pyr                              | Пиридин                                                                    |
| рац                              | Рацемический                                                               |
| R <sub>f</sub> (R <sub>f</sub> ) | фактор удерживания                                                         |
| ОФ                               | обращенная фаза                                                            |
| Ву                               | Время удерживания (ВЭЖХ)                                                   |
| кт                               | температура окружающей среды                                               |
| СКФХ                             | Сверхкритическая флюидная хроматография                                    |
| TBAF                             | Фторид тетрабутиламмония                                                   |
| TBDMS                            | <i>трет</i> -бутилдиметилсилил                                             |
| TBDPS                            | <i>трет</i> -бутилдифенилсилил                                             |
| TBME                             | <i>трет</i> -бутилметиловый эфир                                           |
| TBTU                             | О-(бензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметил-урония тетрафторфторат |

|             |                                     |
|-------------|-------------------------------------|
| tBu         | <i>трет</i> -бутил                  |
| TEA         | Триэтиламин                         |
| темп.       | Температура                         |
| <i>трет</i> | Третичный                           |
| Tf          | Трифлат                             |
| ТФУ         | Трифторуксусная кислота             |
| ТГФ         | Тетрагидрофуран                     |
| TMS         | Триметилсилил                       |
| TRIS        | трис(гидроксиметил)-аминометан      |
| Ts          | <i>n</i> -Тозил                     |
| TsOH        | <i>n</i> -толуолсульфоновая кислота |
| ЯК          | Язвенный колит                      |
| УФ          | Ультрафиолет                        |
| VNN-1       | Ванин-1                             |
| VNN-2       | Ванин-2                             |

Отличительные признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующих подробных примеров, которые иллюстрируют основы изобретения в качестве примера, не ограничивая его объем.

#### Получение соединений в соответствии с изобретением

##### Способы общего синтеза

Соединения согласно настоящему изобретению и их промежуточные соединения могут быть получены с использованием способов синтеза, которые известны специалисту в данной области и описаны в литературных источниках по органическому синтезу. Предпочтительно соединения получают аналогично способам получения, более подробно описанным ниже, в частности, как описано в экспериментальной части. В некоторых случаях порядок осуществления стадий реакции может варьироваться. Также могут быть использованы варианты способов реакции, которые известны специалисту в данной области, но подробно не описаны в настоящем описании.

Общие способы получения соединений в соответствии с изобретением станут очевидными для специалиста в данной области, изучающего нижеследующие схемы. Исходные материалы могут быть получены способами, которые описаны в литературных источниках или в настоящем описании, или могут быть получены аналогичным или похожим образом. Любые функциональные группы в исходных материалах или промежуточных соединениях могут быть защищены с использованием обычных защитных групп. Эти защитные группы могут быть снова отщеплены на подходящей стадии в последовательности реакции с использованием методов, известных специалисту в данной области.

Оптимальные условия реакции и время реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов. Если не указано иное, то специалист в данной области может легко выбрать растворители, температуры, давления и другие условия реакции. Конкретные процедуры приведены в разделе "Примеры синтеза". Промежуточные продукты и продукты могут быть очищены хроматографией на силикагеле, перекристаллизацией и/или посредством ВЭЖХ с обращенной фазой (ОФЭЖХ). Дисcrete энантиомеры могут быть получены путем разделения рацемических продуктов с использованием хиральной ВЭЖХ. Методы очистки ОФЭЖХ использовали везде от 0 до 100% ацетонитрила в воде, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, 0,1% ТФУ или 2,5 мМ водного бикарбоната аммония, и использовали одну из следующих колонок:

- а) колонка Waters Sunfire OBD C18 5 мкм 30×150 мм колонка;
- б) колонка Waters XBridge OBD C18 5 мкм 30×150 мм;
- в) колонка Waters ODB C85 мкм 19×150 мм;
- г) колонка Waters Atlantis ODB C18 5 мкм 19×50 мм;
- д) Waters Atlantis T3 OBD 5 мкм 30×100 мм;
- е) Phenomenex Gemini Axia C18 5 мкм 30×100 мм;
- ж) Kinetex 1,7 мкм EVO C18, 50×2.1 мм.

## Методы ВЭЖХ

Таблица 1. Аналитическая ВЭЖХ метод А

| Метод | Подвижная фаза А                           | Подвижная фаза В               | Градиент     |      |      | Поток (мл/мин.) | Колонка                                   |
|-------|--------------------------------------------|--------------------------------|--------------|------|------|-----------------|-------------------------------------------|
| А     | 0,05% муравьиная кислота в 95% вода/5% АЦН | 0,05% муравьиная кислота в АЦН | Время (мин.) | %А   | %В   | 0.8             | CSH C18 2.1x50 мм, 1.7 мкм диаметр частиц |
|       |                                            |                                | 0            | 90.0 | 10.0 |                 |                                           |
|       |                                            |                                | 1.19         | 0    | 100  |                 |                                           |
|       |                                            |                                | 1.70         | 0    | 100  |                 |                                           |

Таблица 2. Аналитическая ВЭЖХ метод В

| Метод | Подвижная фаза А                           | Подвижная фаза В               | Градиент     |      |     | Поток (мл/мин.) | Колонка                                   |
|-------|--------------------------------------------|--------------------------------|--------------|------|-----|-----------------|-------------------------------------------|
| В     | 0,05% муравьиная кислота в 95% вода/5% АЦН | 0,05% муравьиная кислота в АЦН | Время (мин.) | %А   | %В  | 0.6             | HSS T3 2.1x100 мм, 1.8 мкм диаметр частиц |
|       |                                            |                                | 0            | 100  | 0   |                 |                                           |
|       |                                            |                                | 1.0          | 100  | 0   |                 |                                           |
|       |                                            |                                | 4.5          | 95.0 | 5.0 |                 |                                           |
|       |                                            |                                | 4.9          | 0    | 100 |                 |                                           |

Таблица 3. Аналитическая ВЭЖХ метод В

| Метод | Подвижная фаза А                            | Подвижная фаза В | Градиент     |      |      | Поток (мл/мин.) | Колонка                                                                          |
|-------|---------------------------------------------|------------------|--------------|------|------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| С     | 2.5 мМ бикарбонат аммония в 95% вода/5% АЦН | АЦН              | Время (мин.) | %А   | %В   | 0.8             | (Гибридная фаза с этиленовым мостиком) VEN C18 2.1x50 мм, 1.7 мкм диаметр частиц |
|       |                                             |                  | 0            | 90.0 | 10.0 |                 |                                                                                  |
|       |                                             |                  | 1.19         | 0    | 100  |                 |                                                                                  |
|       |                                             |                  | 1.70         | 0    | 100  |                 |                                                                                  |

Таблица 4. Аналитическая ВЭЖХ метод D

| Метод | Подвижная фаза А                            | Подвижная фаза В | Градиент     |      |      | Поток (мл/мин.) | Колонка                                                                          |
|-------|---------------------------------------------|------------------|--------------|------|------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| D     | 2.5 мМ бикарбонат аммония в 95% вода/5% АЦН | АЦН              | Время (мин.) | %А   | %В   | 0.8             | (Гибридная фаза с этиленовым мостиком) VEN C18 2.1x50 мм, 1.7 мкм диаметр частиц |
|       |                                             |                  | 0            | 90.0 | 10.0 |                 |                                                                                  |
|       |                                             |                  | 4.45         | 0    | 100  |                 |                                                                                  |
|       |                                             |                  | 4.58         | 0    | 100  |                 |                                                                                  |

Таблица 5. Аналитическая ВЭЖХ метод E (Z017\_S04)

|                                           |                                             |                           |                                      |            |  |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|------------|--|
| Название метода:                          |                                             |                           | E (Z017_S04)                         |            |  |
| Колонка:                                  |                                             |                           | Стабильная связь, 3 x 30 мм, 1.8 мкм |            |  |
| Поставщик колонки:                        |                                             |                           | Agilent                              |            |  |
| Градиент/<br>Растворитель<br>Время [мин.] | % раств.<br>[H <sub>2</sub> O, 0,1%<br>ТФУ] | % раств.<br>[Ацетонитрил] | Поток [мл/мин.]                      | Темп. [°C] |  |
| 0.00                                      | 97                                          | 3                         | 2.2                                  | 60         |  |
| 0.20                                      | 97                                          | 3                         | 2.2                                  | 60         |  |
| 1.20                                      | 0                                           | 100                       | 2.2                                  | 60         |  |
| 1.25                                      | 0                                           | 100                       | 3                                    | 60         |  |
| 1.40                                      | 0                                           | 100                       | 3                                    | 60         |  |

Таблица 6. Аналитическая ВЭЖХ метод F (Z018\_S04)

|                                           |                                             |                             |                 |           |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------|-----------------|-----------|
| Название метода:                          |                                             | F (Z018_S04)                |                 |           |
| Колонка:                                  |                                             | Sunfire, 3 x 30 мм, 2.5 мкм |                 |           |
| Поставщик колонки:                        |                                             | Waters                      |                 |           |
| Градиент/<br>Растворитель<br>Время [мин.] | % раств.<br>[H <sub>2</sub> O, 0.1%<br>ГФУ] | % раств.<br>[Ацетонитрил]   | Поток [мл/мин.] | Темп [°C] |
| 0.00                                      | 97                                          | 3                           | 2.2             | 60        |
| 0.20                                      | 97                                          | 3                           | 2.2             | 60        |
| 1.20                                      | 0                                           | 100                         | 2.2             | 60        |
| 1.25                                      | 0                                           | 100                         | 3               | 60        |
| 1.40                                      | 0                                           | 100                         | 3               | 60        |

Таблица 7. Аналитическая ВЭЖХ метод G (Z0111\_S03)

|                                           |                                                       |                                 |                 |           |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------|-----------|
| Название метода:                          |                                                       | G (Z0111_S03)                   |                 |           |
| Колонка:                                  |                                                       | XBridge C18, 3 x 30 мм, 2.5 мкм |                 |           |
| Поставщик колонки:                        |                                                       | Waters                          |                 |           |
| Градиент/<br>Растворитель<br>Время [мин.] | % раств.<br>[H <sub>2</sub> O, 0,1% NH <sub>3</sub> ] | % раств.<br>[Ацетонитрил]       | Поток [мл/мин.] | Темп [°C] |
| 0.00                                      | 97                                                    | 3                               | 2.2             | 60        |
| 0.20                                      | 97                                                    | 3                               | 2.2             | 60        |
| 1.20                                      | 0                                                     | 100                             | 2.2             | 60        |
| 1.25                                      | 0                                                     | 100                             | 3               | 60        |
| 1.40                                      | 0                                                     | 100                             | 3               | 60        |

Таблица 8. Аналитическая ВЭЖХ метод H

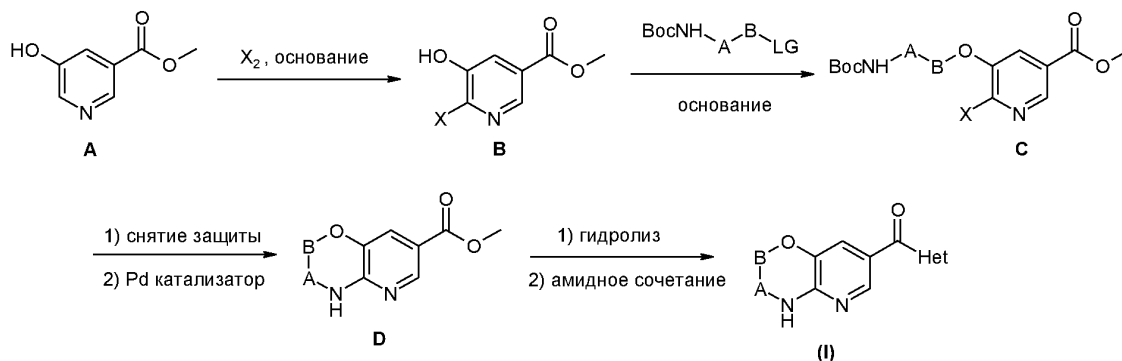
| Метод | Подвижная фаза А                           | Подвижная фаза В               | Градиент     |    |     | Поток (мл/мин.) | Колонка                                   |
|-------|--------------------------------------------|--------------------------------|--------------|----|-----|-----------------|-------------------------------------------|
| H     | 0.05% муравьиная кислота в 95% вода/5% АЦН | 0.05% муравьиная кислота в АЦН | Время (мин.) | %А | %В  | 0.6             | HSS T3 2.1x100 мм, 1.8 мкм диаметр частиц |
|       |                                            |                                | 0            | 95 | 5   |                 |                                           |
|       |                                            |                                | 3.65         | 0  | 100 |                 |                                           |
|       |                                            |                                | 4.95         | 0  | 100 |                 |                                           |

Соединения в соответствии с изобретением получают способами синтеза, описанными ниже, в которых заместители общих формул имеют приведенные выше значения. Эти способы предназначены в качестве иллюстрации изобретения без ограничения его объема и объема соединений, заявленных в этих примерах. Если получение исходных соединений не описано, то они являются коммерчески доступными или могут быть получены аналогично известным соединениям или способам, описанным в настоящем описании.

Вещества, описанные в литературных источниках, получают в соответствии с опубликованными методами синтеза.

Соединения формулы I могут быть получены, как показано на схеме I ниже.

Схема I.



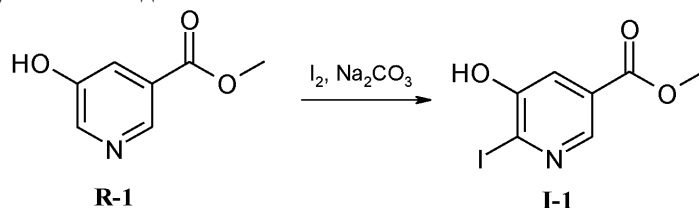
На схеме I пиридин А обрабатывают соответствующим основанием и галогенирующим агентом (X<sub>2</sub> представляет собой бром, хлор или йод) для получения пиридина В, который обрабатывают соответствующими основанием и Вос-защищенным амином, содержащим уходящую группу (LG) с получением С. Снятие защиты с С после внутримолекулярной циклизации, катализируемой палладием, дает гетероцикл D. Сложный эфир гетероцикла D гидролизуется с последующей стадией амидного сочетания, что дает

соединение общей формулы (I).

#### Примеры синтеза

##### Способ А.

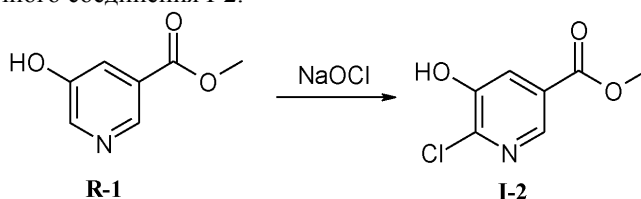
Синтез промежуточного соединения I-1.



К раствору R-1 (103 г, 671 ммоль) в воде (1,3 л) добавляют  $Na_2CO_3$  (149 г, 1410 ммоль) затем йод (170 г, 671 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при температуре окружающей среды, затем нейтрализуют концентрированной HCl. Твердое вещество отфильтровывают, собирают и сушат с получением I-1 (161 г, 86%)  $m/z=280.7[M+H]$ ,  $R_f=0.4$  ( $SiO_2$ , EtOAc/петролейный эфир 3/7).

##### Метод В.

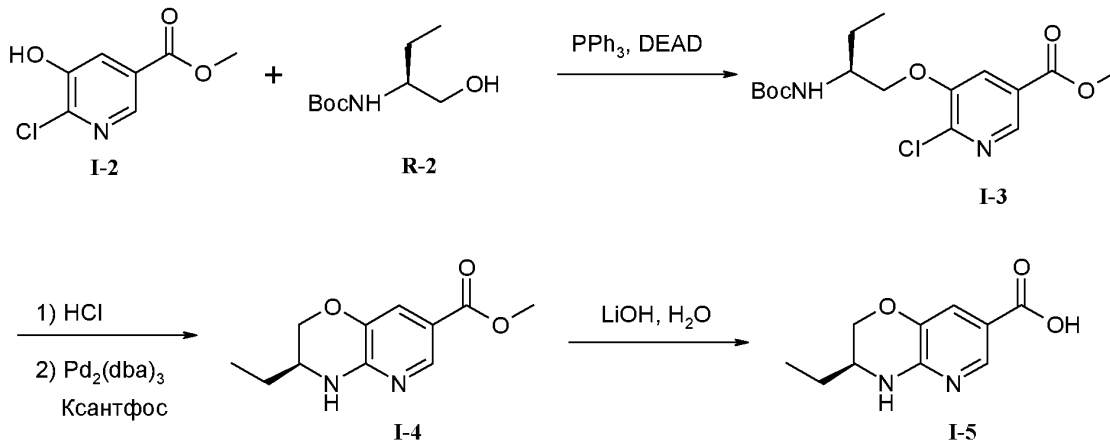
Синтез промежуточного соединения I-2.



В охлажденный ( $0^\circ C$ ) сосуд, содержащий R-1 (5.00 г, 33 ммоль) добавляют водный (6 мас.%) раствор гипохлорита натрия (30 мл). Смесь перемешивают в течение 30 мин, затем обрабатывают 1М водной HCl (50 мл) и перемешивают в течение ночи. Добавляют дополнительный водный гипохлорит натрия с последующим перемешиванием в течение 8 ч, затем твердое вещество отфильтровывают, собирают и сушат с получением I-2 (1.8 г, 27%),  $m/z = 188.0 [M+H]$ ,  $R_f=0.6$  ( $SiO_2$ , EtOAc/петролейный эфир 1/1).

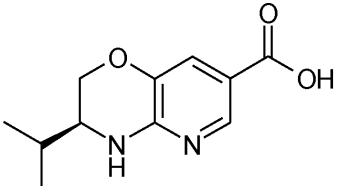
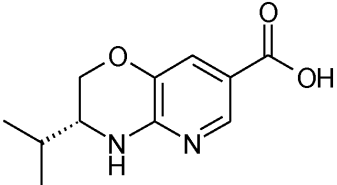
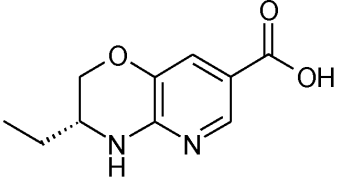
##### Метод С-1.

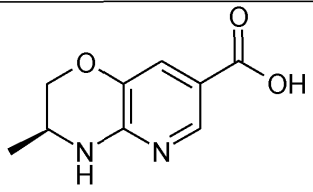
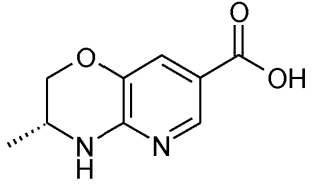
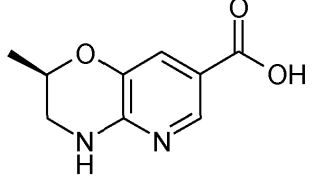
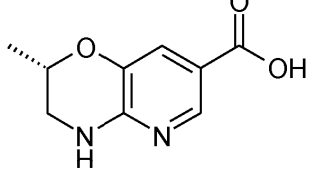
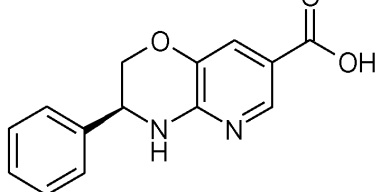
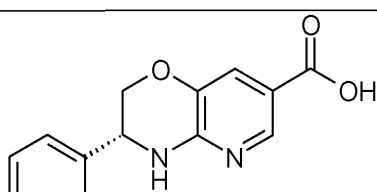
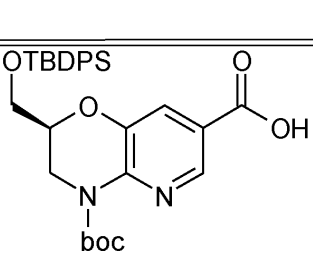
Синтез промежуточного соединения I-5.



Смесь из I-2 (100 мг, 0.53 ммоль), R-2 (111 мг, 0.59 ммоль), и трифенилфосфина (210 мг, 0.80 ммоль) обрабатывают посредством DEAD (0.13 мл, 0.80 ммоль) и перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Смесь концентрируют, затем очищают флэш-хроматографией ( $SiO_2$ , 0-20% EtOAc в Нер) с получением I-3 (181 мг, 95%). Раствор I-3 (181 мг, 0.5 ммоль) в диоксане (4 мл) обрабатывают посредством 4.0М раствора HCl в диоксане (1.0 мл). Смесь концентрируют в вакууме с получением свободного амина (114 мг, 0.44 ммоль), который растворяют в диоксане (10 мл), затем обрабатывают с помощью  $Pd_2(dba)_3$  (40 мг, 0.044 ммоль), 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен (51 мг, 0.088 ммоль) и  $CS_2CO_3$  (431 мг, 1.3 ммоль). Смесь нагревают при  $80^\circ C$  в течение ночи, после чего охлаждают и выливают в воду, экстрагируют посредством EtOAc и концентрируют в вакууме с получением смеси I-4 и I-5. Смесь обрабатывают с помощью MeOH (1 мл), воды (0.25 мл) и LiOH- $H_2O$  (10 мг) и нагревают при  $60^\circ C$  в течение 4 ч. Смесь охлаждают до температуры окружающей среды, после чего выливают в воду, подкисляют с 1 М водной HCl и экстрагируют посредством EtOAc с получением после концентрации в вакууме I-5 (105 мг, 84%),  $m/z=209.02[M+H]$ ,  $B_y=0.41$  мин (ВЭЖХ метод А).

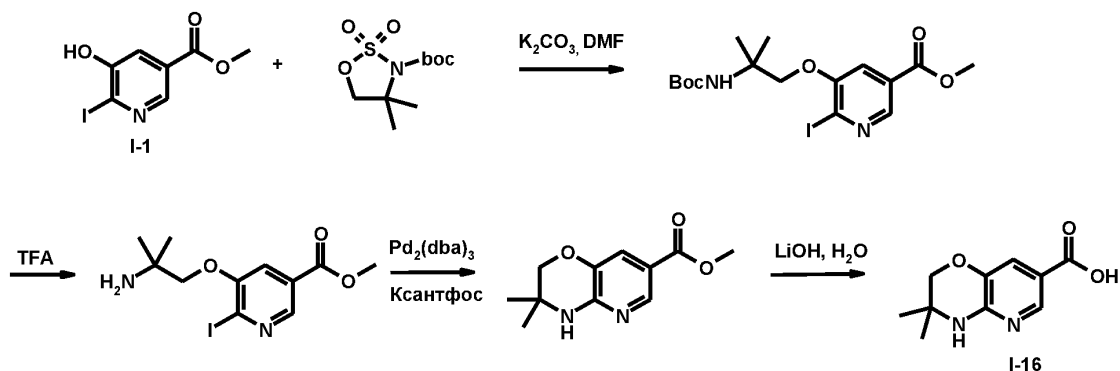
Следующие промежуточные соединения получают аналогичным образом из соответствующих Вос-защищенных аминспиртов.

| Структура                                                                         | Промежуточное соединение | $m/z$                     | Вы                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
|  | <b>I-6</b>               | 222.6 [M+H] <sup>20</sup> | 0.43<br>(ВЭЖХ<br>метод А) |
|  | <b>I-7</b>               | 222.7 [M+H]               | 0.44<br>(ВЭЖХ<br>метод А) |
|  | <b>I-8</b>               | 208.7 [M+H]               | 0.33<br>(ВЭЖХ<br>метод А) |

|                                                                                     |             |             |                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|---------------------------|
|    | <b>I-9</b>  | 195.0 [M+H] | 0.27<br>(ВЭЖХ<br>метод А) |
|    | <b>I-10</b> | 195.7 [M+H] | 1.61<br>(ВЭЖХ<br>метод В) |
|    | <b>I-11</b> | 195.0 [M+H] | 1.46<br>(ВЭЖХ<br>метод А) |
|   | <b>I-12</b> | 195.2 [M+H] | 0.29<br>(ВЭЖХ<br>метод А) |
|  | <b>I-13</b> | 257.0 [M+H] | 0.59<br>(ВЭЖХ<br>метод А) |
|  | <b>I-14</b> | 256.7 [M+H] | 0.62<br>(ВЭЖХ<br>метод А) |
|  | <b>I-15</b> | 549.3 [M+H] | 0.94<br>(ВЭЖХ<br>метод С) |

## Метод С-2.

Синтез промежуточного соединения I-16.



К смеси метил-5-гидрокси-6-йодпиридин-3-карбоксилата (6.66 г; 23.9 ммоль) и ДМФА (45 мл) при КТ добавляют  $K_2CO_3$  (3.63 г; 26.3 ммоль) и смесь перемешивают в течение 5 мин при КТ, прежде чем добавляют трет-бутил-4,4-диметил-2,2-диоксо-оксатиазолидин-3-карбоксилат (4.50 г; 17.9 ммоль) и реакционную смесь нагревают до 70°C. После перемешивания в течение 1.5 ч смесь охлаждают до КТ и добавляют еще 4.50 г (17.9 ммоль) трет-бутил-4,4-диметил-2,2-диоксо-оксатиазолидин-3-карбоксилат. Температуру реакции снова повышают до 70°C и перемешивание продолжают в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до КТ и выливают в 600 мл воды. Водный слой экстрагируют дважды посредством ЕТОАс. Органические слои объединяют, промывают водн. раствором  $K_2CO_3$  (15%), фильтруют через активированный уголь и растворитель удаляют в вакууме. Оставшийся сырой продукт используют без дальнейшей очистки.

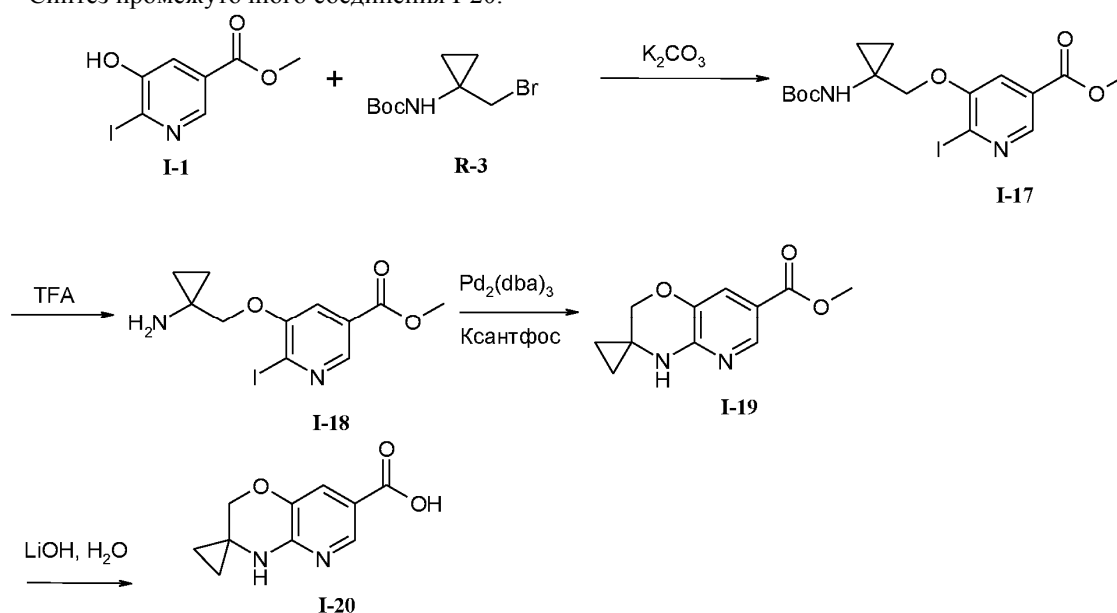
Вышеупомянутый сырой продукт добавляют в 140 мл ДХМ и перемешивают при КТ, прежде чем добавляют 28 мл ТФУ. Перемешивание продолжают в течение 2 ч при КТ. После чего растворитель удаляют в вакууме и к остатку добавляют 50 мл насыщенного водн. раствора  $NaHCO_3$ . Добавляют еще твердый  $NaHCO_3$  (5 г) и водн. смесь экстрагируют дважды с помощью 150 мл ЕТОАс. Органические слои объединяют и растворитель удаляют в вакууме. Оставшийся сырой продукт растирают с диизопропиловым эфиром,  $m/z=351[M+H]$ ,  $V_u = 0.73$  мин (ВЭЖХ метод Е).

Указанный выше продукт добавляют к диоксану (112 мл) и заполняют посредством 20.4 г (62,5 ммоль) карбоната цезия. После дегазации добавляют 1.94 г  $Pd_2(dba)_3$  (2.09 ммоль) и 1.21 г (2.09 ммоль) ксантфоса и смесь перемешивают при 70°C в течение 3 ч. После этого реакционную смесь выливают в 500 мл воды и экстрагируют дважды посредством ЕТОАс. Органические слои объединяют, фильтруют через активированный уголь и растворитель удаляют в вакууме. Оставшийся сырой продукт очищают колонной хроматографией ( $SiO_2$ , петролейный эфир/ЕТОАс 70/30→50/50),  $m/z=223[M+H]$ ,  $V_u=0.68$  мин (ВЭЖХ метод Е).

Указанный выше продукт (1.90 г, 8.55 ммоль) добавляют к раствору 307.8 мг  $LiOH$  (12.8 ммоль) в 25 мл воды. После чего добавляют 30 мл метанола. Смесь перемешивают при 50°C в течение 3 ч. Метанол удаляют в вакууме и смесь дополнительно разбавляют с 50 мл воды. После этого добавляют 12.8 мл раствора водн.  $HCl$  (конц.=1 моль/л), и смесь охлаждают с помощью ледяной бани и перемешивают в течение 30 мин. После этого осадок отфильтровывают, промывают холодной водой и сушат в вакууме в течение 48 ч при 40°C с получением I-16 (1.90 г, 7.73 ммоль),  $m/z=209[M+H]$ ,  $V_u=0.58$  мин (ВЭЖХ метод Е).

## Метод D.

Синтез промежуточного соединения I-20.



К раствору I-1 (40 г, 143 ммоль) в ацетоне (1 л) и ДМФА (60 мл) добавляют  $K_2CO_3$  (59 г, 430 ммоль) и R-3 (52 г, 208 ммоль). Смесь нагревают при 70°C в течение ночи, после чего охлаждают до температуры окружающей среды и медленно добавляют к воде (2.5 л). Полученные твердые вещества фильтруют, собирают и сушат, чтобы получить I-17 (53 г, 83%). К раствору I-17 (53 г, 119 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (500 мл) добавляют ТФУ (104 г, 913 ммоль). Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение ночи, после чего концентрируют в вакууме с получением свободного амина I-18 (33.6 г, 81%),  $m/z=349[M+H]$ ,  $Bu=0.70$  мин (ВЭЖХ метод E).

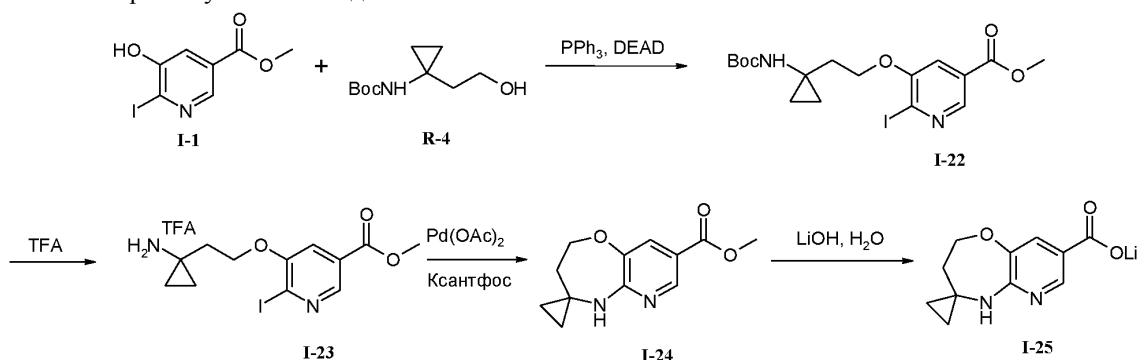
Амин I-18 (66 г, 190 ммоль) растворяют в диоксане (300 мл), после чего обрабатывают посредством  $Pd_2(dba)_3$  (8.7 г, 9.5 ммоль), 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантена (11 г, 19 ммоль) и  $CS_2CO_3$  (185 г, 569 ммоль) и нагревают при 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждают до температуры окружающей среды, после чего разбавляют с EtOAc (500 мл), фильтруют через целит и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в 10% MeOH в  $CH_2Cl_2$  (100 мл) и фильтруют через слой силикагеля, элюируя 2 л 10% MeOH в  $CH_2Cl_2$ , после чего концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в  $CH_2Cl_2$  (150 мл) и медленно выливают в 1.5 л гептана. Полученное твердое вещество отфильтровывают, собирают и сушат с получением I-19 (27.3 г, 65%). Сложный эфир I-19 (27.3 г, 124 ммоль) растворяют в ТГФ (200 мл) и воде (100 мл) и обрабатывают посредством LiOH (5.9 г, 248 ммоль). Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение ночи, после чего ТГФ удаляют в вакууме и твердое вещество отфильтровывают. Водный фильтрат подкисляют 4М водной HCl до нейтрального и твердое вещество отфильтровывают. Все твердые вещества собирают и сушат, чтобы получить I-20 (21.4 г, 84%),  $m/z=207.9[M+H]$ ,  $Bu=0.59$  мин (ВЭЖХ метод E).

Следующие промежуточные соединения получают аналогичным образом из соответствующих Вос-защищенных аминоспиртов.

| Структура | Промежуточное соединение | $m/z$       | Bu                          |
|-----------|--------------------------|-------------|-----------------------------|
|           | I-21                     | 195.0 [M+H] | 0.80 мин.<br>(ВЭЖХ-метод H) |

## Метод Е.

Синтез промежуточного соединения I-25.



К раствору I-1 (80 г, 287 ммоль) и R-4 (63.5 г, 315 ммоль) в ТГФ (900 мл) добавляют раствор трифенилфосфина (113 г, 430 ммоль) и DEAD (196 мл, 430 ммоль) в ТГФ (300 мл). Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч, после чего концентрируют в вакууме. Остаток растирают с Et<sub>2</sub>O (600 мл) и фильтруют через слой силикагеля. Фильтрат концентрируют, после чего растирают с EtOAc (200 мл). Твердое вещество отфильтровывают, собирают и сушат с получением I-22 (102 г, 77%). К раствору I-22 (102 г, 221 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляют ТФУ (1 L). Смесь нагревают при 60°C в течение 4 ч, после чего концентрируют в вакууме с получением остатка, который растирают с Et<sub>2</sub>O. Полученное твердое вещество отфильтровывают, собирают и сушат с получением соли ТФУ I-23 (101 г, 96%), *m/z*=363.2 [M+H], *Bu*=0.38 мин (ВЭЖХ метод А).

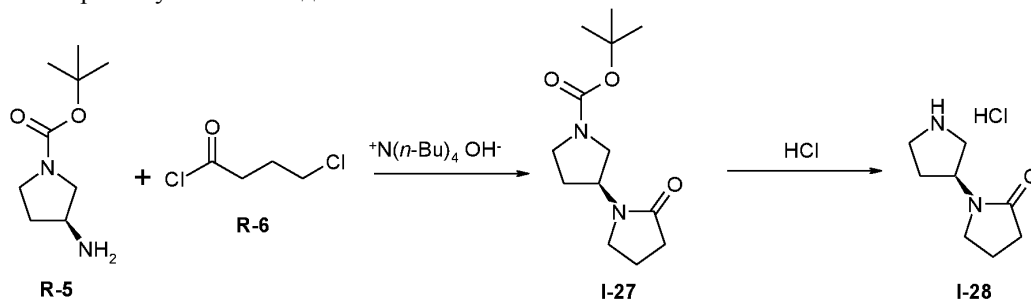
К раствору I-23 (50 г, 106 ммоль) в DMA (500 мл) добавляют CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (93 г, 285 ммоль) после чего Pd(OAc)<sub>2</sub> (1.9 г, 8.5 ммоль) и 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен (4.9 г, 8.5 ммоль). Смесь нагревают при 90°C в течение 2 ч, после чего охлаждают и фильтруют через целит. Фильтрат концентрируют в вакууме, после чего фильтруют через слой силикагеля с 25% EtOAc в гептане. Фильтрат концентрируют в вакууме, после чего растирают с Et<sub>2</sub>O/Нер. Твердое вещество отфильтровывают, собирают и сушат с получением I-24 (17 г, 69%). Раствор I-24 (45 г, 192 ммоль) в EtOH (600 мл) обрабатывают с LiOH (6 г, 251 ммоль), и смесь нагревают при 80°С в течение 1 ч, после чего охлаждают и фильтруют для удаления нерастворимых веществ. Фильтрат концентрируют, и полученное твердое вещество растирают с EtOAc, после чего твердое вещество фильтруют, собирают и сушат с получением I-25 (43 г, 99%), *m/z*=221.1[M+H], *Bu*=0.62 мин. (ВЭЖХ метод F).

Следующее промежуточное соединение получают аналогичным образом из соответствующих Вос-защищенных аминспиртов.

| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i>  | <i>Bu</i>              |
|-----------|--------------------------|-------------|------------------------|
|           | I-26                     | 223.0 [M+H] | 0.54<br>(ВЭЖХ метод А) |

## Метод F.

Синтез промежуточного соединения I-28.

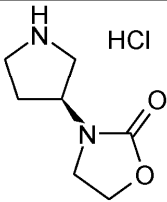


К раствору R-5 (10.0 г, 54 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 мл) и 50% водного NaOH (21 мл) добавляют R-6 (6.8 г, 48 ммоль). Смесь перемешивают в течение 3 ч, после чего обрабатывают с помощью 1.5 М водного раствора гидроксида тетрабутиламмония (36 мл) и перемешивают в течение еще 15 ч. Затем смесь разбавляют с водой, экстрагируют с CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают флэш-хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 1.5% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением I-27 (10 г,

73%),  $m/z=255.0$  [M+H],  $B_y = 0.83$  мин (ВЭЖХ метод G).

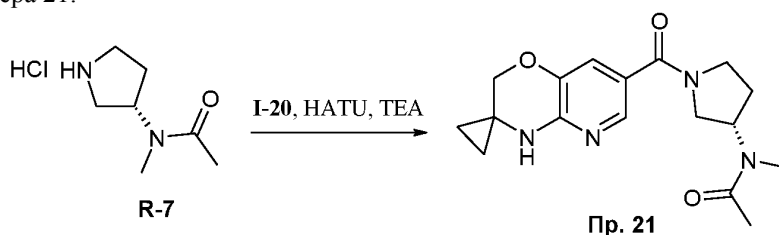
Вос-амин I-27 (82 г, 322 ммоль) растворяют в диоксане (150 мл) и обрабатывают с 4.0 М раствором HCl в диоксане (240 мл). Смесь перемешивают в течение 4 ч, после чего летучие вещества удаляют в вакууме с получением I-28 (58.4 г, 95%),  $m/z=155.0$  [M+H],  $B_y=0.27$  мин (ВЭЖХ метод G).

Следующее промежуточное соединение получают аналогичным образом из 2-хлорэтилхлорформиата.

| Структура                                                                         | Промежуточное соединение | $m/z$       | $B_y$                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------|-----------------------------|
|  | I-29                     | 157.8 [M+H] | 0.21 мин.<br>(ВЭЖХ метод G) |

Метод G.

Синтез примера 21.

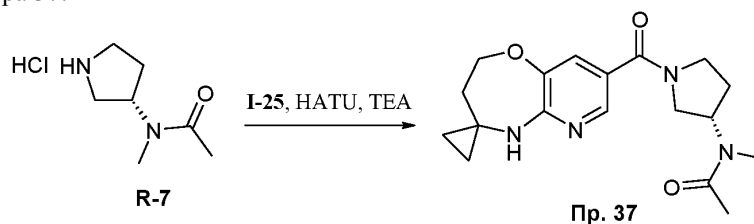


К раствору I-20 (50.0 г, 242 ммоль) в ДМФА (500 мл) добавляют R-7 (47.7 г, 267 ммоль), TEA (73.6 г, 727 ммоль), и HATU (101 г, 267 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи, после чего фильтруют через целит, и концентрируют в вакууме. Остаток очищают через слой силикагеля, элюируя с EtOAc, после чего 15% MeOH в EtOAc с получением остатка, который пропускают через слой КР-NH силикагеля, элюируя с 10% MeOH в EtOAc. Очищение с помощью СКФХ (колонка Luna HILIC, 20% IPA в CO<sub>2</sub> при 40°C и 140 бар) обеспечивает Пр 21 (21.6 г, 28%).

Следующие примеры получают аналогичным образом из соответствующих кислотных промежуточных соединений в методах C-E: Пр 1, 2, 4, 9, 13, 14, 29, 30, 31, 32, 35, 41.

Метод H.

Синтез примера 37.

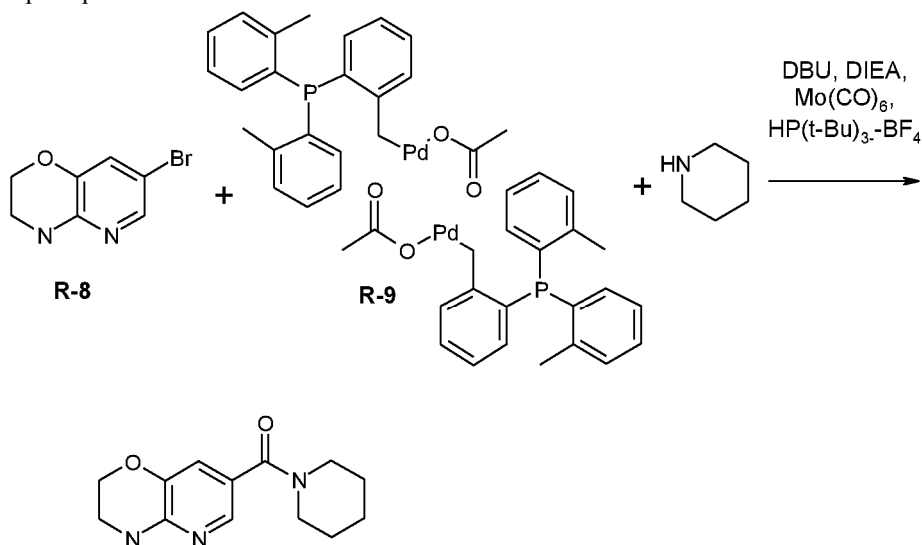


К раствору I-25 (79 г, 359 ммоль), HATU (150 г, 395 ммоль) и R-7 (83 г, 466 ммоль) в DMA (400 мл) добавляют TEA (99 мл, 717 ммоль). Смесь перемешивают в течение 30 мин, после чего концентрируют в вакууме с получением остатка, который пропускают через слой силикагеля, элюируя с EtOAc. Полученный остаток после удаления летучих веществ пропускают через слой КР-NH силикагеля, элюируя с 10% MeOH в EtOAc. Полученный остаток после удаления летучих веществ растирают с ацетоном, после чего твердое вещество отфильтровывают, собирают и сушат с получением Пр 37 (40 г, 32%).

Следующий пример получен аналогичным образом из соответствующих кислотных промежуточных соединений в методе C-E: Пр 42.

Метод I.

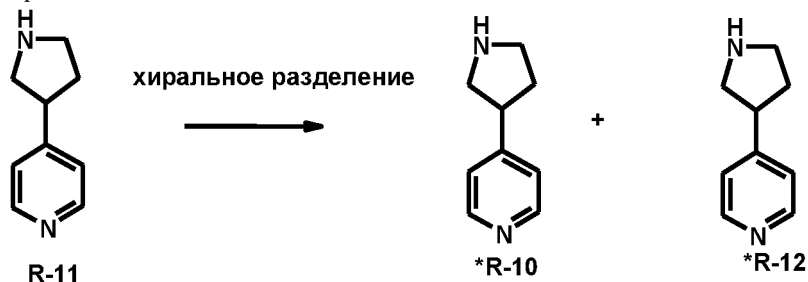
Синтез примера 3.



В микроволновый сосуд добавляют R-8 (100 мг, 0.47 ммоль), R-9 (44 мг, 0.047 ммоль), HP(t-Bu)<sub>3</sub>-BF<sub>4</sub> (27 мг, 0.093 ммоль), Mo(CO)<sub>6</sub> (123 мг, 0.47 ммоль) и пиперидин (0.14 мл, 1.4 ммоль). Содержимое растворяют в диоксане (3 мл), после чего обрабатывают с помощью DBU (0.14 мл, 0.93 ммоль) и DIEA (0.33 мл, 1.86 ммоль) и нагревают при 150° С под микроволнами в течение 30 мин. Смесь охлаждают до температуры окружающей среды, после чего фильтруют через слой целита, концентрируют и очищают с помощью ОФЭЖХ, чтобы получить Пр 3 (35 мг, 30%).

Метод J.

Синтез примера 22.



Рацемическое соединение R-11 может быть разделено на энантимерно чистые R-10 и R-12 путем препаративной СКФХ с использованием следующих условий.

Метод препаративной СКФХ

Колонка: 2.0×25.0 см ChromegaChiral CCS от ES Industries (WestBerlin, NJ).

CO<sub>2</sub> соразтворитель: изопропанол с 0.25% изопропиламином.

Изократический метод: 25 % соразтворитель при 80 г/мин.

Системное давление: 115 бар.

Темп, колонки: 25°С.

Разбавитель образца: изопропанол.

Метод аналитической СКФХ

Колонка: 4.6×100 мм ChromegaChiral CCS от ES Industries (WestBerlin, NJ).

CO<sub>2</sub> соразтворитель: изопропанол с 0.1% изопропиламином.

Изократический метод: 15 % соразтворитель при 4 мл/мин.

Системное давление: 180 бар.

Темп, колонки: 25°С.

Разбавитель образца: изопропанол.

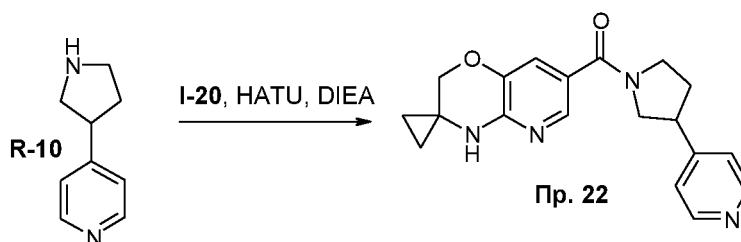
R-10:

Vy=3.2 мин (метод аналитической СКФХ).

R-12:

Vy=4.6 мин (метод аналитической СКФХ).

\*Абсолютная конфигурация энантимерно чистых R-10 и R-12 не была определена R-10 и R-12.



К раствору I-20 (30 мг, 0.15 ммоль), HATU (61 мг, 0.16 ммоль) и R-10 (24 мг, 0.16 ммоль) в DMA (2 мл) добавляют DIEA (0.1 мл, 0.6 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч, после чего очищают путем ОФЭЖХ с получением \*Пр 22 (12 мг, 24%).

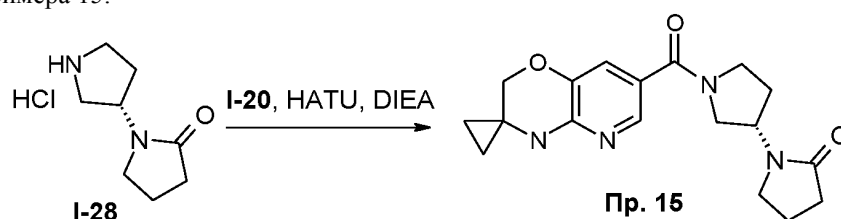
Следующие примеры получают аналогичным образом из соответствующих кислот и аминов.

| Пример | Кислота | Амин     |
|--------|---------|----------|
| 5      | I-5     | R-11     |
| 6      | I-8     | R-11     |
| 7      | I-14    | R-11     |
| 8      | I-7     | R-11     |
| 10     | I-6     | R-11     |
| *11    | I-13    | R-12     |
| *12    | I-13    | R-10     |
| *20    | I-20    | R-12     |
| 28     | I-10    | R-13<br> |
| 33     | I-11    | R-11     |
| 34     | I-12    | R-11     |
| 40     | I-9     | R-11     |

\*Стереохимия в положении 3 пирролидинового кольца энантимерно чистого соединения не была определена

Метод К.

Синтез примера 15.

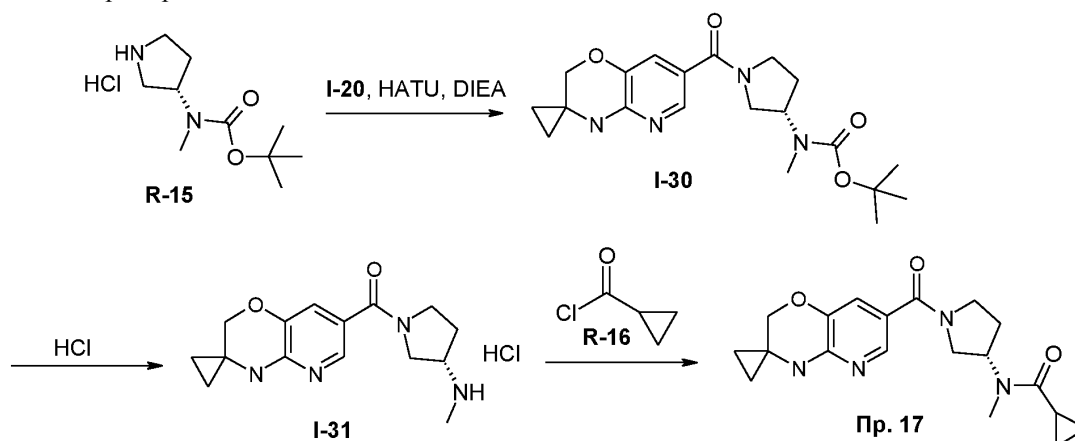


К раствору I-20 (100 мг, 0.47 ммоль), HATU (197 мг, 0.52 ммоль) и I-28 (180 мг, 0.94 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляют DIEA (0.4 мл). Смесь перемешивают в течение 1 ч, после чего концентрируют и пропускают через слой КР-НН силикагеля, элюируя с EtOAc до 10% (28% водный гидроксид аммония) MeOH в EtOAc с получением указанного в заголовке Пр 15 (84 мг, 52%).

Следующие примеры получают аналогичным образом из соответствующих кислот и аминов.

| Пример | Кислота | Амин |
|--------|---------|------|
| 16     | I-20    | I-29 |
| 25     | I-25    | I-28 |
| 26     | I-25    | I-29 |

Метод L.  
Синтез примера 17.

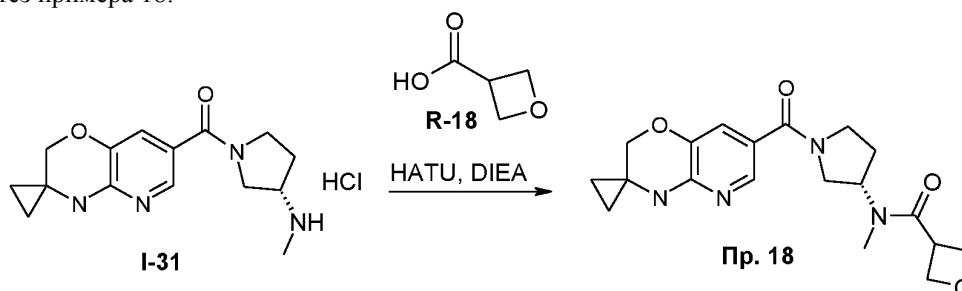


К раствору I-20 (100 мг, 0.47 ммоль) в ДМФА (1 мл) и DIEA (0.3 мл) добавляют R-15 (223 мг, 0.94 ммоль) после чего HATU (197 мг, 0.52 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч, затем концентрируют и пропускают через слой КР-NH силикагеля, элюируя с EtOAc до 5% (28% водный гидроксид аммония) MeOH в EtOAc с получением I-30, который растворяют в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) и обрабатывают посредством 4.0 М раствора HCl в диоксане (3 мл). Смесь перемешивают в течение ночи, после чего концентрируют в вакууме с получением I-31 (153 мг, 0.47 ммоль), который растворяют в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) и TEA (2 мл). Эту смесь обрабатывают посредством R-16 (49 мг, 0.47 ммоль), перемешивают в течение ночи, после чего концентрируют в вакууме и пропускают через слой КР-NH силикагеля, элюируя с EtOAc до 5% (28% водный гидроксид аммония) MeOH в EtOAc с получением Пр 17 (67 мг, 40%).

Следующие примеры получают аналогичным образом из I-31 и соответствующего ацилирующего агента.

| Пример | Хлорангидрид кислоты |
|--------|----------------------|
| 19     | <p>R-17</p>          |

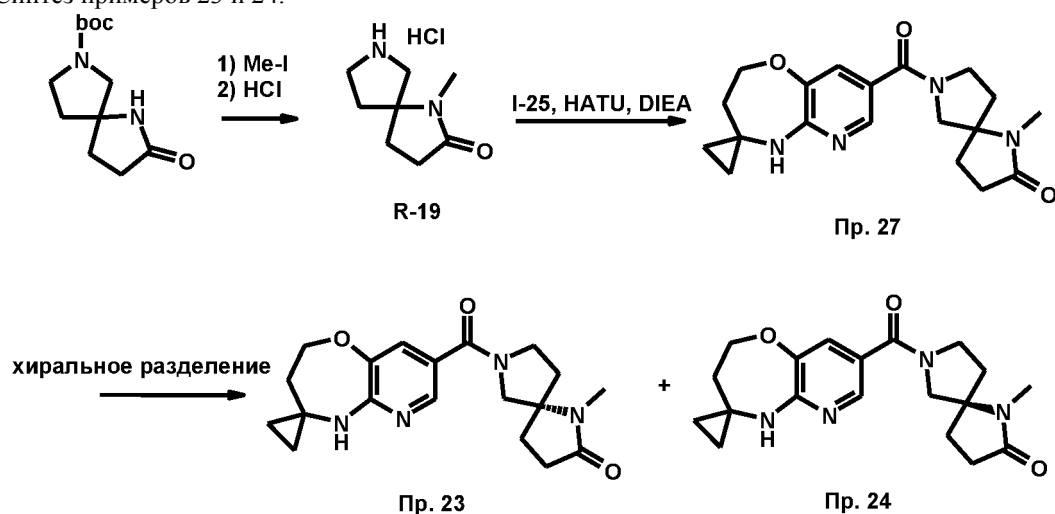
Метод M.  
Синтез примера 18.



К раствору I-31 (130 мг, 0.4 ммоль) и R-18 (53 мг, 0.52 ммоль) в ДМФА (3 мл) и DIEA (129 мг, 1 ммоль) добавляют HATU (183 мг, 0.48 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи, после чего концентрируют и пропускают через слой КР-NH силикагеля, элюируя с EtOAc до 10% (28% водный гидроксид аммония) MeOH в EtOAc с получением Пр 18 (45 мг, 30%).

Метод N.

Синтез примеров 23 и 24.



К перемешанному раствору трет-бутил-2-оксо-1,7-дiazаспиро[4,4]нонан-7-карбоксилата (500 мг, 2.1 ммоль) в 2 мл ДМФА добавляли 91.5 мг (24.0 ммоль) NaH при 0°C. Через 15 мин добавляли 383.9 мг (2.7 ммоль) йодметана и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме и остаток ресуспендировали в EtOAc и промывали водой. Растворитель удаляли в вакууме и сырой продукт использовали без дальнейшей очистки.

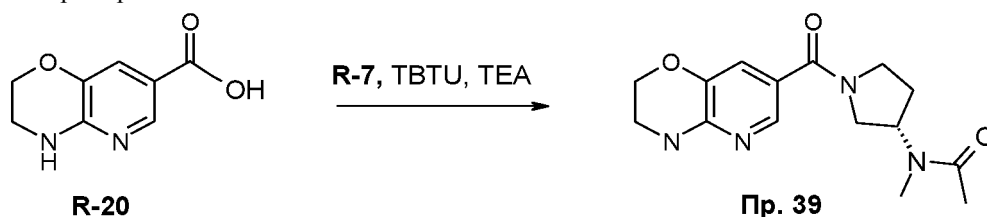
Указанный выше продукт заполняют с 2.5 мл 4 М раствора HCl в диоксане и перемешивают при КТ в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме, и остаток растирают с ДХМ с получением R-19 (402 мг, 2.1 ммоль),  $m/z=155.0[M+H]$ ,  $V_u=0.29$  мин (ВЭЖХ метод G).

К раствору I-25 (180 мг, 0.82 ммоль) в DMA (5 мл) добавляют HATU (342 мг, 0.90 ммоль) и смесь перемешивают в течение 30 мин. Этот раствор затем добавляют к раствору DIEA (317 мг, 2.5 ммоль) и R-19 (203 мг, 1.1 ммоль) в DMA (5 мл). Смесь перемешивают в течение 15 мин, после чего концентрируют в вакууме и очищают с помощью ОФЭЖХ с получением Пр 27 (206 мг, 71%).

Пр 23 и Пр 24 получают путем разделения хиральной СКФХ Пр 27 с применением 2.0×25.0 см колонки Chromegachiral CCS от ES Industries и CO<sub>2</sub> с 45% MeOH, содержащим 0.25% изопропиламин при 80 г/мин, и давлении и температуре 120 бар и 25°C соответственно.

Метод O.

Синтез примера 39.



К раствору R-20 (44 мг, 0.24 ммоль), R-7 (48 мг, 0.27 ммоль) и TBTU (94 мг, 0.29 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (2 мл) добавляют TEA (0.12 мл). Смесь перемешивают в течение ночи, после чего концентрируют в вакууме и очищают посредством ОФЭЖХ с получением Пр 39 (49 мг, 66%).

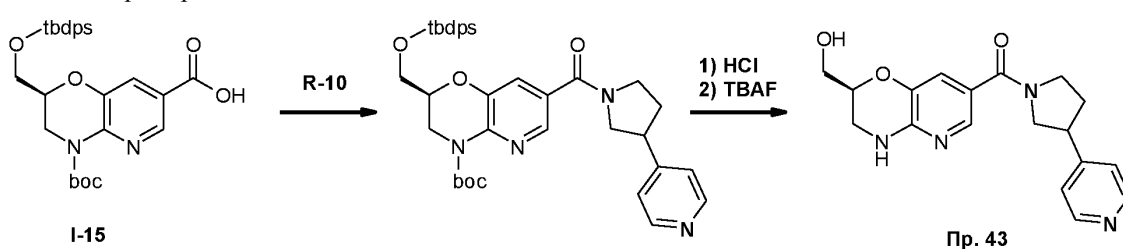
Следующий пример получен аналогичным образом из соответствующего амина.

| Пример | Кислота | Амин |
|--------|---------|------|
| *38    | R-20    | R-10 |

\*Стереохимия энантимерно чистого соединения не была определена

Метод P.

Синтез примера 43.



Смесь кислоты I-15 (132 мг, 0.24 ммоль), амина R-10 (39 мг, 0.26 ммоль) и TBUTU (92 мг, 0.29 ммоль) в 2 мл АЦН обрабатывали с помощью DIEA (117 мкл, 0.84 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в разбавленный водн. раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные экстракты пропускали через фазовый разделитель и концентрировали. Неочищенный продукт использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки,  $m/z=679.6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $\text{Y}_t=1.32$  мин (ВЭЖХ метод С).

К раствору указанный выше продукт (141 мг, 0.21 ммоль) в 2 мл диоксана добавляли 1 мл 4М раствора  $\text{HCl}$  в диоксане и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха под струей азота и остаток использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки.

К указанному выше продукту в 2 мл ТГФ добавляли TBAF (1М в ТГФ, 95 мкл, 0.095 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха, ресуспендировали в 2 мл ДМФА, фильтровали и очищали с помощью ОФЭЖХ с получением \*Пр 43 (14 мг, 0.04 ммоль, 16% за три стадии).

\*Стереохимия в положении 3 пирролидинового кольца энантиомерно чистого соединения не была определена.

### Терапевтическое применение

Исходя из их биологических свойств соединения формулы (I) в соответствии с изобретением или их таутомеры, рацематы, энантиомеры, диастереомеры, их смеси и соли всех указанных выше форм пригодны для лечения воспалительных заболеваний и нарушений эпителиальных барьерных тканей, в том смысле, что они проявляют хорошее ингибирующее действие на ванин-1.

К таким заболеваниям относят, например, болезнь Крона, язвенный колит, атопический дерматит, системный склероз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), псориаз, хроническую болезнь почек, хроническое обструктивное заболевание легких, идиопатический легочный фиброз, ревматоидный артрит, склеродермию, астму, аллергический ринит, аллергическую экзему, ювенильный ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, болезнь "трансплантат против хозяина", псориаз, артрит, рак толстой кишки и рак поджелудочной железы, связанный с впервые выявленным диабетом.

Соединения формулы (I) могут быть использованы как таковые или в сочетании по меньшей мере с одним другим активным веществом в соответствии с изобретением, и/или необязательно также в сочетании по меньшей мере с одним другим фармакологически активным веществом. Другое фармакологически активное вещество может представлять собой иммуномодулирующее средство, противовоспалительное средство или химиотерапевтическое средство. Примеры таких средств охватывают, но не ограничиваются ими, циклофосфамид, микофенолат (ММФ), гидроксихлорохин, глюкокортикоиды, кортикостероиды, иммунодепрессанты, НПВС, неспецифические и специфические ингибиторы ферментов циклооксигеназы ЦОГ-2, антагонисты рецепторов фактора некроза опухоли (ФНО) и метотрексат.

Пригодные препараты для введения соединений формулы I будут очевидны специалистам в данной области и включают в себя, например, таблетки, пилюли, капсулы, суппозитории, таблетки для рассасывания, пастилки, растворы, сиропы, эликсиры, саше, препараты для инъекций, ингаляций и порошки и т.д.

Пригодные таблетки могут быть получены, например, путем смешивания одного или нескольких соединений согласно формуле I с известными наполнителями, например, инертными разбавителями, носителями, дезинтегрантами, адъювантами, поверхностно-активными веществами, связующими веществами и/или смазывающими веществами.

Пригодные препараты включают, например, таблетки, капсулы, суппозитории, растворы - в частности растворы для инъекций (подкожно, внутривенно, внутримышечно) и инфузии - эликсиры, эмульсии или диспергируемые порошки. Содержание фармацевтически активного соединения (соединений) должно находиться в диапазоне от 0,1 до 90 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 50 мас.% композиции в целом, то есть в количествах, достаточных для достижения диапазона дозировки, указанного ниже. При необходимости указанные дозы могут быть назначены несколько раз в сутки.

Пригодные таблетки могут быть получены, например, путем смешивания активного вещества (веществ) с известными инертными наполнителями, например инертными разбавителями, такими как карбонат кальция, фосфат кальция или лактоза, дезинтегрантами, такими как кукурузный крахмал или альгиновая кислота, связующими веществами, такими как крахмал или желатин, смазывающие вещества, такие как стеарат магния или тальк, и/или средствами для замедленного высвобождения, такими как карбоксиметилцеллюлоза, ацетатфталат целлюлозы или поливинилацетат. Таблетки могут также состоять из нескольких слоев.

Таблетки с покрытием могут быть получены соответствующим образом путем покрытия ядер, полученных аналогично таблеткам, веществами, обычно используемыми для покрытий таблеток, например коллоидом или шеллаком, гуммиарабиком, тальком, диоксидом титана или сахаром. Для достижения замедленного высвобождения или предотвращения несовместимости ядро также может состоять из нескольких слоев. Аналогичным образом покрытие для таблеток может состоять из ряда слоев для достижения замедленного высвобождения, возможно, с использованием наполнителей, упомянутых выше для таблеток.

Сиропы или эликсиры, содержащие активные вещества или их комбинации в соответствии с изобретением,

бретением могут дополнительно содержать подсластитель, такой как сахарин, цикламат, глицерин или сахар, и усилитель вкуса, например, ароматизатор, такой как ванилин или экстракт апельсина. Они могут также содержать суспензионные адъюванты или загустители, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, смачивающие агенты, такие как, например, продукты конденсации жирных спиртов с этиленоксидом, или консерванты, такие как п-гидроксibenзоаты.

Растворы для инъекций и инфузий готовят обычным способом, например с добавлением изотонических средств, консервантов, таких как п-гидроксibenзоаты, или стабилизаторов, таких как соли щелочных металлов этилендиаминтетрауксусной кислоты, необязательно с использованием эмульгаторов и/или диспергаторов, при этом, если в качестве разбавителя используют воду, то, например, органические растворители необязательно могут быть применены в качестве сольватирующих агентов или растворяющих добавок и перенесены во флаконы для инъекций, ампулы или инфузионные флаконы.

Капсулы, содержащие одно или большее количество активных веществ или комбинации активных веществ, например, можно изготовить путем смешивания активных веществ с инертными носителями, такими как лактоза или сорбит, и упаковки их в капсулы из желатина.

Пригодные суппозитории могут быть изготовлены, например, путем смешивания с носителями, предусмотренными для этой цели, такими как нейтральные жиры или полиэтиленгликоль, или их производные.

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

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

Для парентерального применения могут быть использованы растворы активных веществ с пригодными жидкими носителями.

Дозировка для внутривенного применения составляет от 1 до 1000 мг/ч, предпочтительно от 5 до 500 мг/ч.

Однако иногда может потребоваться отклонение от указанных количеств в зависимости от массы тела, пути введения, индивидуальной реакции на лекарственное средство, природы его составления и времени или интервала, в течение которого вводят лекарственное средство. Таким образом, в некоторых случаях может быть достаточно использовать меньшую дозу, указанную выше, тогда как в других случаях верхний предел может быть превышен. При применении больших количеств может быть целесообразно разделить их на несколько меньших доз, распределенных в течение суток.

#### Описание биологических свойств

##### Ферментный анализ ванина-1.

Испытуемые соединения растворяют в 100% ДМСО в концентрации 10 мМ и на первом этапе разбавляют в ДМСО до концентрации 5 мМ с последующими этапами серийного разбавления в 100% ДМСО. Кратность разведения и количество этапов разбавления могут варьироваться в зависимости от потребностей. Обычно готовят 8 различных концентраций при разведении 1:5, дальнейшие промежуточные разбавления веществ проводят с помощью буфера для анализа, что приводит к 1% конечной концентрации ДМСО в анализе.

Метод 1): 0.15 нМ меченного FLAG Ванина-1 (AA 22-493, T261, произведенного внутри) и тестируемые соединения инкубируют при комнатной температуре в течение 15 мин в буфере для анализа (1 мМ DTT, 0.0025% Brij-35, 50 мМ HEPES, pH7.5). 3 мкМ D-пантетина (Sigma, кат. № P2125-5G) добавляют в буфер для анализа и инкубируют в течение дополнительных 30 мин при комнатной температуре. Реакцию останавливают добавлением равного объема стоп-раствора в качестве реакционной смеси до достижения 5 нМ невирапина (в качестве внутреннего стандарта) и 0,5% ТФУ. Планшеты для анализа центрифугируют в течение 2 мин, и образование пантотеновой кислоты определяют с помощью масс-спектрометрии RapidFire (подвижная фаза А: 0.1% муравьиная кислота в воде, подвижная фаза В: 100% метанол) с использованием графитового углеродного картриджа (Agilent Cat #G9206A).

Метод 2): 0,1 нМ меченного FLAG Ванина-1 (AA 22-493, T261, произведенного внутри) и тестируе-

мые соединения инкубируют при комнатной температуре в течение 20 мин в буфере для анализа (1 мМ DTT, 0,0025% Brij-35, 50 мМ HEPES, pH 7,5). Добавляют D-пантетин (Sigma, Cat# P2125-5G) в буфер для анализа (конечная концентрация 3 мкМ) и инкубируют в течение дополнительных 30 мин при комнатной температуре. Общий объем анализа обычно составляет 40 мкл, но может быть скорректирован в соответствии с потребностями. Реакцию останавливают добавлением равного объема стоп-раствора в качестве реакционной смеси до достижения 100 нМ HD-пантотеновой кислоты (в качестве внутреннего стандарта) и 1% ТФУ. Планшеты для анализа центрифугируют в течение 2 мин и образование пантотеновой кислоты определяют с помощью масс-спектрометрии RapidFire (подвижная фаза А: 0,1% муравьиная кислота и 0,01% трифторуксусная кислота в воде; подвижная фаза В: 47,5% ацетонитрил, 47,5% метанол, 0,1% муравьиная кислота и 0,01% трифторуксусная кислота в воде) с использованием картриджа C18, 12 мкл (Agilent Cat #G9205A).

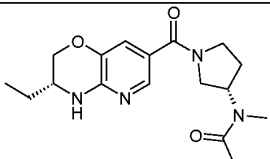
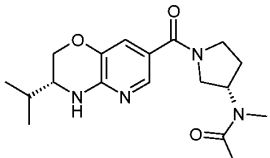
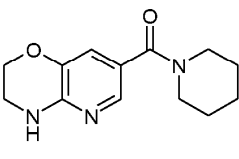
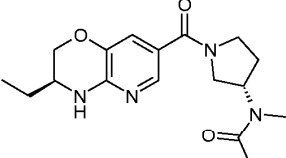
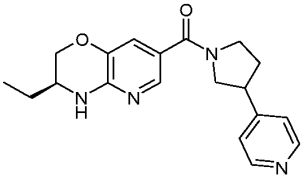
Касательно результатов см. табл. I.

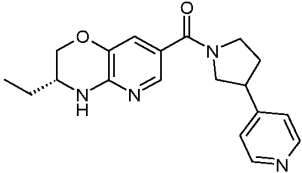
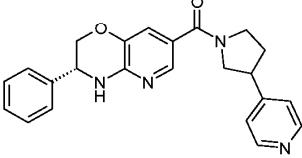
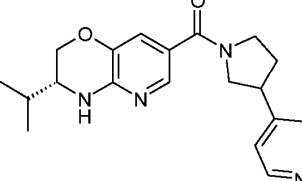
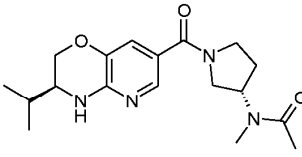
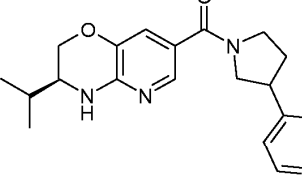
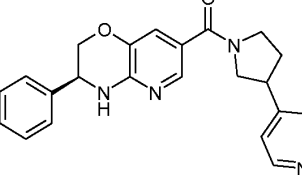
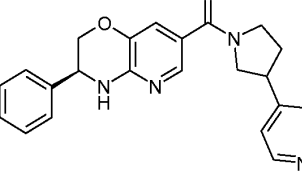
Значения, приведенные в табл. I, получены в результате измерений одного или нескольких образцов. В случае многократных измерений приведены средние геометрические значения, определенные методом 1 и/или методом 2.

Анализ цельной крови человека: 250 мкл цельной крови человека и 7 мкл предварительно разбавленного соединения в среде RPMI 1640 инкубируют при комнатной температуре в течение 15 мин на орбитальном шейкере. Добавляют 10 мкл D-пантетина (Sigma, Cat# P2125-5G), что дает конечную концентрацию 10 мкМ в течение дополнительных 30 мин инкубации при комнатной температуре. Реакцию останавливают, помещая на лед на 5 мин. Планшеты для анализа центрифугируют при 1800 об/мин при 4°C в течение 10 мин. 80 мкл плазмы смешивают с 80 мкл ледяного ацетонитрила и оставляют на льду на 5 мин. Реакционную смесь центрифугируют при 4000 об/мин в течение 10 мин при 4°C. 50 мкл супернатанта смешивают с 150 мкл ледяной H<sub>2</sub>O. Вышеуказанный раствор смешивают с равным объемом стоп-раствора до достижения 5 нМ невирапина (в качестве внутреннего стандарта) и 0,4% ТФУ. Смесь центрифугируют при 4000 об/мин в течение 10 мин. Образование пантотеновой кислоты определяют с помощью масс-спектрометрии RapidFire (подвижная фаза А: 0,1% муравьиная кислота в воде, подвижная фаза В: 100% метанол) с использованием графитового углеродного картриджа (Agilent Cat #G9206A). Касательно результатов см. табл. I. Значения, приведенные в табл. I, получены в результате измерений одного или нескольких образцов. В случае многократных измерений приведены средние геометрические значения.

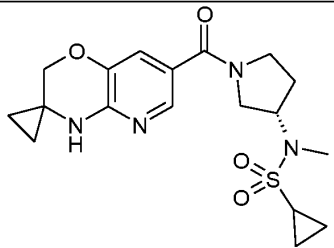
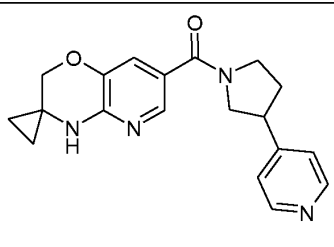
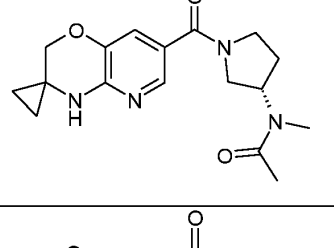
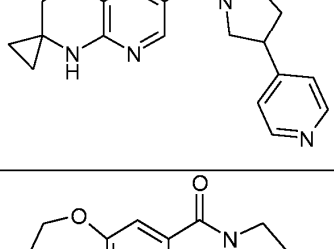
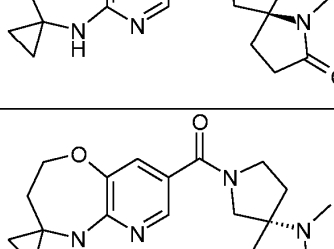
Другие признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующих более подробных примеров, которые иллюстрируют принципы изобретения в качестве примера.

Таблица I. Биологические и физические свойства представителей настоящего изобретения

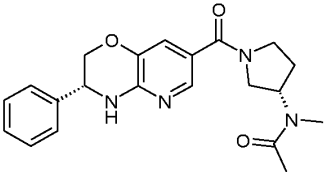
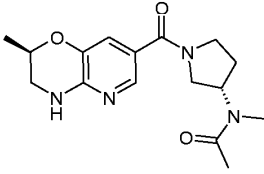
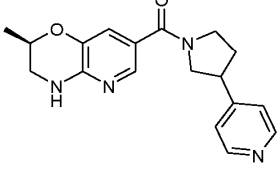
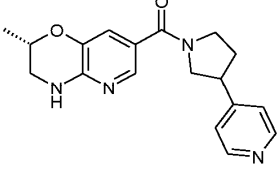
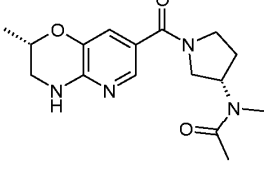
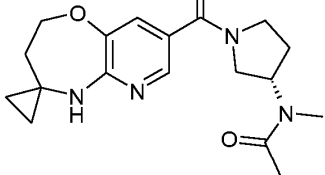
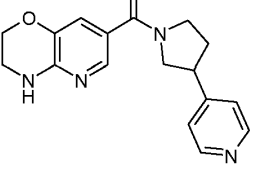
| Пр. | Структура                                                                           | VNN 1<br>IC <sub>50</sub><br>(нМ) | Метод(ы)<br>анализа<br>VNN 1 | HWB<br>IC <sub>50</sub><br>(нМ) | Метод<br>ВЭЖХ | Ву<br>(мин.) | <i>m/z</i><br>[M+H] <sup>+</sup><br>или [M] <sup>+</sup> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|---------------------------------|---------------|--------------|----------------------------------------------------------|
| 1   |    | 3,3                               | 1+2                          | 20                              | В             | 2.24         | 333.2                                                    |
| 2   |    | 3.6                               | 1                            | 26                              | В             | 2.4          | 347.3                                                    |
| 3   |    | 2800                              | 1+2                          |                                 | В             | 1.55         | 249.1                                                    |
| 4   |   | 1.3                               | 1                            | 22                              | В             | 2.24         | 333.2                                                    |
| 5   |  | 3,1                               | 1+2                          | 76                              | В             | 1.98         | 339                                                      |

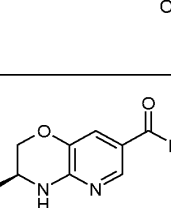
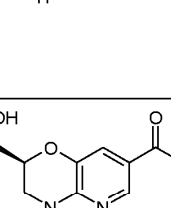
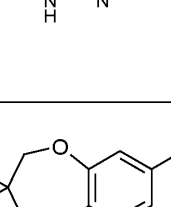
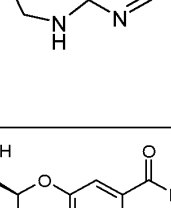
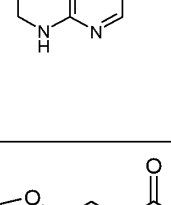
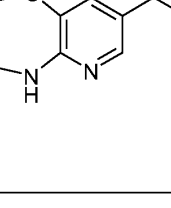
|     |                                                                                     |      |   |      |   |      |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---|------|---|------|-------|
| 6   |    | 8.9  | 1 | 99   | B | 1.98 | 339   |
| 7   |    | 6200 | 1 |      | B | 2.36 | 387   |
| 8   |    | 17,2 | 1 |      | B | 2.14 | 353.1 |
| 9   |    | 1.5  | 1 | 23   | B | 2.41 | 346.8 |
| 10  |  | 2.4  | 1 | 146  | B | 2.15 | 353.1 |
| *11 |  | 19,0 | 1 | 3700 | D | 1.38 | 387.1 |
| *12 |  | 1.8  | 1 | 330  | D | 1.38 | 387.1 |

|    |  |     |     |     |   |      |       |
|----|--|-----|-----|-----|---|------|-------|
| 13 |  | 1,8 | 1+2 | 23  | A | 0.52 | 319   |
| 14 |  | 0,5 | 1+2 | 12  | A | 0.88 | 334.2 |
| 15 |  | 0,7 | 2   | 7.8 | D | 0.86 | 343.5 |
| 16 |  | 0,6 | 2   | 8.9 | D | 0.77 | 345.4 |
| 17 |  | 0,7 | 2   | 8.8 | D | 1.11 | 357.4 |
| 18 |  | 0,9 | 2   | 12  | C | 0.36 | 373.4 |

|     |                                                                                     |     |     |     |   |      |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|---|------|-------|
| 19  |    | 2,3 | 2   | 39  | C | 0.61 | 393.4 |
| *20 |    | 1.9 | 1   | 130 | A | 0.66 | 336.9 |
| 21  |    | 0,4 | 1+2 | 10  | A | 0.67 | 331.4 |
| *22 |   | 0.4 | 1   | 37  | A | 0.66 | 336.9 |
| 23  |  | 8,1 | 2   | 50  | A | 0.60 | 357   |
| 24  |  | 0,6 | 2   | 6.5 | A | 0.60 | 357   |

|    |  |      |     |     |   |      |       |
|----|--|------|-----|-----|---|------|-------|
| 25 |  | 0,1  | 2   | 3.1 | A | 0.61 | 357   |
| 26 |  | 0,2  | 2   | 5.9 | A | 0.59 | 359   |
| 27 |  | 1,09 | 2   | 11  | A | 0.6  | 357   |
| 28 |  | 3,8  | 1   | 168 | A | 0.64 | 324.9 |
| 29 |  | 3,3  | 1+2 | 28  | A | 0.52 | 318.9 |
| 30 |  | 2,4  | 1+2 | 43  | B | 2.89 | 381   |

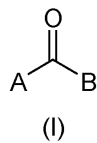
|     |                                                                                     |        |     |     |   |      |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----|-----|---|------|-------|
| 31  |    | 1747,3 | 1+2 |     | B | 2.71 | 380.8 |
| 32  |    | 1.3    | 1   | 14  | B | 2.06 | 319.9 |
| 33  |    | 2.5    | 1   | 34  | B | 1.5  | 325   |
| 34  |   | 3,5    | 1+2 | 44  | B | 2.03 | 325.3 |
| 35  |  | 26,1   | 1+2 | 190 | B | 2.06 | 319.2 |
| 37  |  | 0,2    | 1+2 | 6.3 | A | 0.62 | 345   |
| *38 |  | 14,2   | 1+2 | 210 | C | 0.57 | 310.4 |

|     |                                                                                     |     |     |     |   |      |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|---|------|-------|
| 39  |    | 8,1 | 1+2 | 120 | C | 0.46 | 304.3 |
| 40  |    | 1,7 | 1+2 | 87  | A | 0.64 | 325   |
| 41  |    | 2,5 | 1+2 | 18  | A | 0.41 | 334.4 |
| 42  |   | 1,1 | 1+2 | 16  | A | 0.68 | 347   |
| *43 |  | 3,7 | 1   | 66  | A | 0.52 | 340.4 |
| 44  |  | 1,7 | 1+2 | 23  | A | 0.53 | 318   |

\*Стереохимия в положении 3 пирролидинового кольца энантимерно чистого соединения не была определена

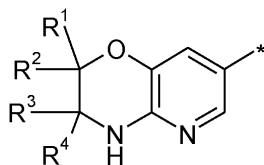
### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Соединение формулы (I)



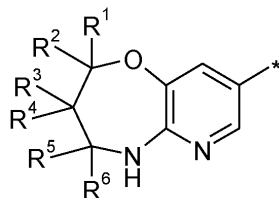
в которой

А представляет собой группу формулы А.1 или А.2



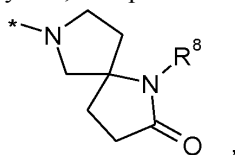
A.1

или

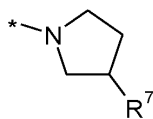


A.2

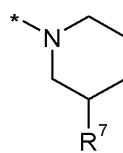
где каждый  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  независимо выбран из группы, которая включает H,  $C_{1-4}$ -алкил,  $C_{1-4}$ -алкил, замещенный гидроксильной или галогеновой группой, фенил и 5-6-членный гетероарил, или  $R^1$  и  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$ , или  $R^5$  и  $R^6$  вместе образуют 3-4-членный карбоцикл, и где В выбирают из группы, которая включает группы формулы В.1, В.2 и В.3



B.1

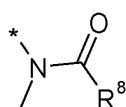
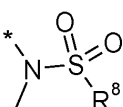
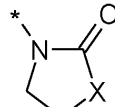


B.2



B.3

где  $R^7$  представляет собой H,  $C_{1-3}$ -алкил, галоген,  $C_{1-3}$ -алкокси, 5-6-членный гетероарил, или  $R^7$  выбирают из группы, которая включает группы формулы  $R^{7.a}$ ,  $R^{7.b}$  и  $R^{7.c}$

 $R^{7.a}$  $R^{7.b}$  $R^{7.c}$ 

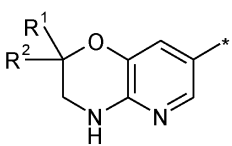
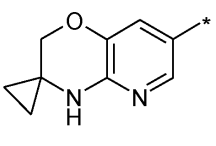
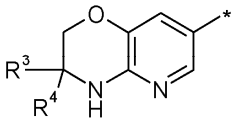
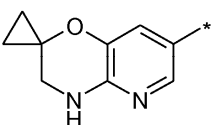
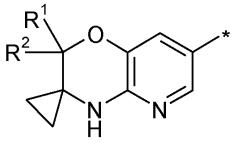
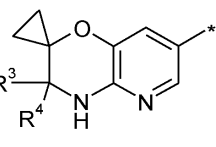
где  $R^8$  выбирают из группы, которая включает  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил и 3-14-членный гетероцикл, и

X представляет собой  $CH_2$  или O;

где гетероарил содержит один или несколько одинаковых или разных гетероатомов, независимо друг от друга выбранных из азота, серы и кислорода, где полученная группа должна быть химически стабильной,

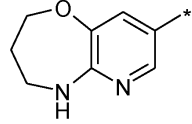
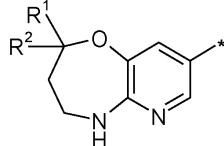
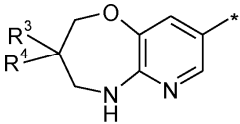
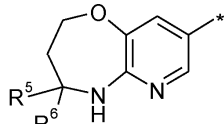
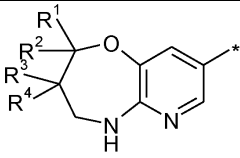
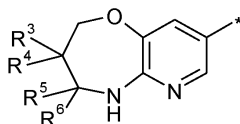
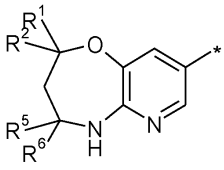
и в гетероцикле одна или несколько групп  $-CH_2-$  независимо друг от друга заменены группами  $-O-$ ,  $-S-$  или  $-NH-$ , причем полученное кольцо должно обладать химической стабильностью, или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где А выбирают из группы, которая включает группы формулы А.1а-А.1f, представленные ниже в таблице

|                                                                                               |                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>A.1a</p> |  <p>A.1b</p> |
|  <p>A.1c</p> |  <p>A.1d</p> |
|  <p>A.1e</p> |  <p>A.1f</p> |

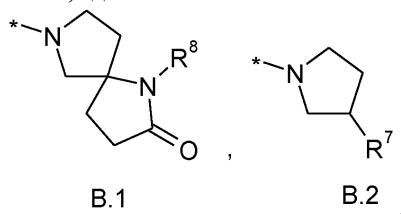
или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, где А выбирают из группы, которая включает группы формулы А.2а-А.2г, представленные ниже в таблице

|                                                                                                 |                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>A.2a</p> |  <p>A.2b</p> |
|  <p>A.2c</p> |  <p>A.2d</p> |
|  <p>A.2e</p> |  <p>A.2f</p> |
|  <p>A.2g</p> |                                                                                                  |

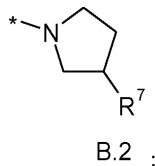
или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где В означает В.1 или В.2



или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где В означает В.2



или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где каждый R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, которая включает H, CH<sub>3</sub> и -CH<sub>2</sub>OH;

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по любому из пп.1-5, где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе образуют 3-4-членный карбоцикл;

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по любому из пп.1-7, где каждый R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо выбран из группы, которая включает H, C<sub>1-3</sub>-алкил и фенил;

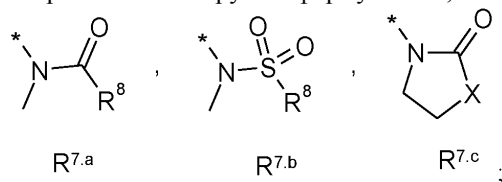
или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по любому из пп.1-7, где R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> вместе образуют 3-4-членный карбоцикл;

или его фармацевтически приемлемая соль

10. Соединение по любому из пп.1-9, где R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> означают H, или R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> вместе образуют 3-4-членный карбоцикл; или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по любому из пп.1-10, где R<sup>7</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, или R<sup>7</sup> выбирают из группы, которая включает группы формулы R<sup>7.a</sup>, R<sup>7.b</sup> и R<sup>7.c</sup>



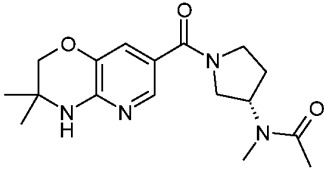
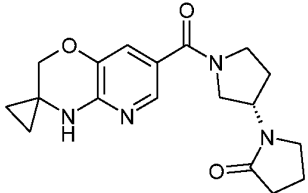
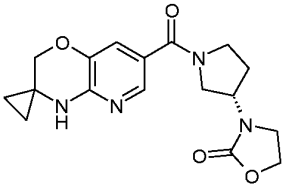
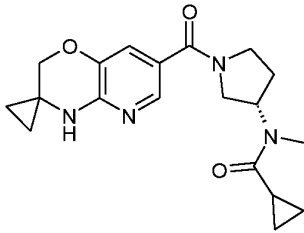
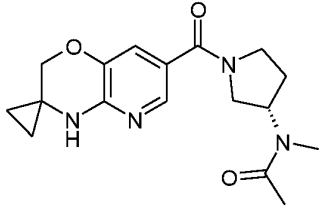
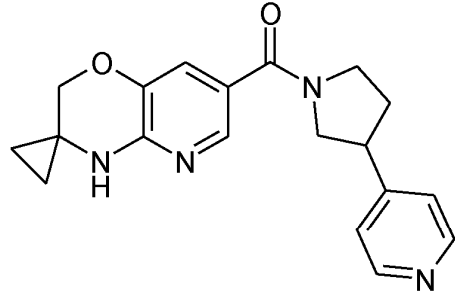
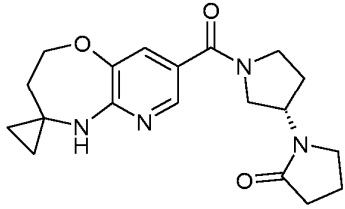
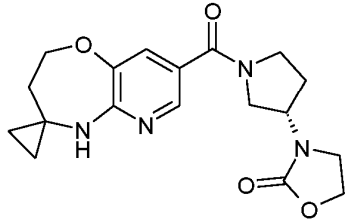
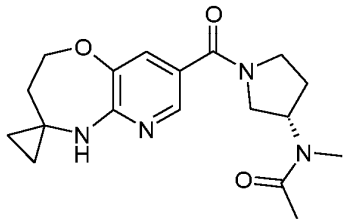
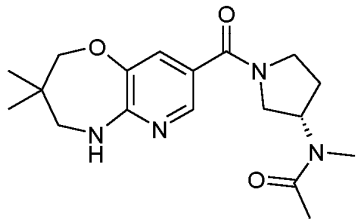
или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по любому из пп.1-11, где R<sup>8</sup> выбирают из группы, которая включает C<sub>1-3</sub>-алкил, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил и 3-6-членный гетероцикл;

или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по любому из пп.1-12, где X представляет собой CH<sub>2</sub> или O; или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение формулы I по п.1, выбранное из группы, которая включает примеры 14, 15, 16, 17, 21, 22, 25, 26, 37 и 42, представленные ниже в таблице:

|                                                                                                  |                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Пр. 14</p>  |  <p>Пр.15</p>   |
|  <p>Пр. 16</p>  |  <p>Пр.17</p>   |
|  <p>Пр.21</p>  |  <p>Пр.22</p>  |
|  <p>Пр.25</p> |  <p>Пр.26</p> |
|  <p>Пр.37</p> |  <p>Пр.42</p> |

или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы I по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемой соли и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей.

16. Применение соединения по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемой соли в качестве лекарственного средства.

17. Применение соединения по любому из пп.1-14 для лечения пациента, страдающего от болезни Крона, язвенного колита, атопического дерматита, системного склероза, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), псориаза, хронической болезни почек, хронического обструктивного заболевания легких, идиопатического легочного фиброза, ревматоидного артрита, склеродермии, астмы, аллергического ринита, аллергической экземы, ювенильного ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, болезни "трансплантат против хозяина", псориазического артрита, рака толстой кишки или рака поджелудочной железы, связанного с впервые выявленным диабетом.

