

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190009** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.25

(22) Дата подачи заявки
2019.06.26

(51) Int. Cl. **C07D 235/30** (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ IDH1**

(31) **201810672394.3**

(32) **2018.06.26**

(33) **CN**

(86) **PCT/CN2019/092997**

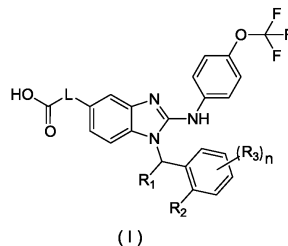
(87) **WO 2020/001474 2020.01.02**

(71) Заявитель:
**КПС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(CN)**

(72) Изобретатель:
**Ван Дахай, Цянь Вэньюань, Лю
Шилань, Чэнь Шухуэй (CN)**

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям бензимидазола и их применению в качестве ингибиторов мутантной IDH1, в частности к соединению, представленному формулой (I), его таутомерам или его фармацевтически приемлемым солям.



A1

202190009

202190009

A1

PCT/IB2019/02997

МПК:

C07D235/30 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ IDH1

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Эта заявка имеет приоритет заявки CN201810672394.3, поданной 26 июня 2018 года.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Настоящее изобретение относится к ряду соединений бензимидазола и их применению в качестве ингибиторов мутантной IDH1 (изоцитратдегидрогеназа 1), в частности к соединению, как оно представлено формулой (I), его таутомеру или его фармацевтически приемлемой соли.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Исоцитратдегидрогеназа является важным ферментом в цикле лимонной кислоты и катализирует окислительное декарбоксилирование изоцитрата до 2-оксоглутарата (т.е. 2- α -кетоглутарата, α -KG). Белок, кодируемый геном IDH 1, представляет собой NADP(+)-зависимую изоцитратдегидрогеназу, содержащую пероксисомную таргетинговую сигнальную последовательность PTS-1, присутствующую в цитоплазме и пероксисомах. Присутствие этого фермента в пероксисомах свидетельствует о роли во внутренней регенерации NADPH.

[0004] Немутантный фермент, такой как IDH дикого типа, катализирует окислительное декарбоксилирование изоцитрата с одновременным восстановлением NAD⁺ (NADP⁺) до NADP (NADPH):



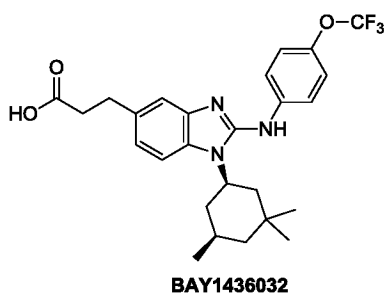
[0005] Мутантный белок IDH 1/2 (IDH 1/2 m) был обнаружен во многих различных опухолях, включая глиому, острый миелоидный лейкоз (AML), хондросаркому, внутрипочечную холангиому, меланому, рак предстательной железы, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому. В глиомах более 70% первичных глиобластом имеют мутации IDH1, и 92,7% опухолей с мутантной IDH1 имеют аргинин, замененный гистидином (т.е. IDH1 R132H) (Hartmann C, Acta Neuropathol. 2009 Oct;118(4):469-74).

[0006] Мутантный белок IDH имеет новую функцию, то есть он катализирует восстановление α -KG с продуцированием канцерогенного метаболита 2-

гидроксиглутарата (2-HG). Считается, что продуцирование 2-HG вносит вклад в возникновение и развитие рака (Dang L, Nature, 2009 Dec 10;462(7274):739-44). Нормальные клетки продуцируют очень низкие уровни 2-HG, а клетки с мутациями IDH способны продуцировать высокие уровни 2-HG. Высокие уровни 2-HG также могут быть обнаружены в опухолях с мутациями IDH.

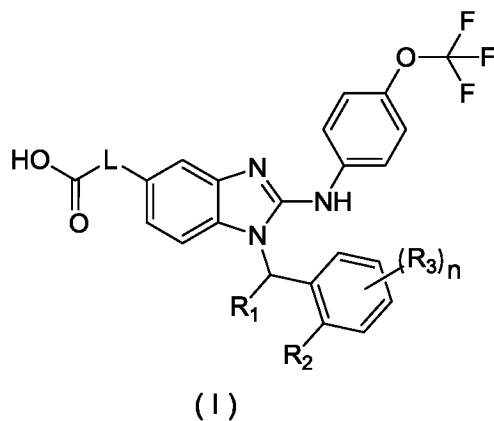
[0007] Следовательно, ингибирование мутантной IDH и ее новой активности является потенциальным способом лечения рака. Следовательно, существует потребность в получении ингибиторов мутантов IDH для ингибирования продуцирования 2-HG.

[0008] В Acta Neuropathol (2017, Vol(133), Issue 4, 629-644) раскрыта конкретная структура соединения BAY1436032.



КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] Согласно настоящему изобретению предложено соединение, как оно представлено в формуле (I),



где

R_1 выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила и фенила, причем C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил и фенил возможно замещены 1, 2 или 3 R_a ;

каждый из R_2 и R_3 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, COOH, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси, причем C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкокси возможно замещены 1, 2 или 3 R_b ;

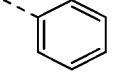
альтернативно, R_1 и R_2 связаны вместе с образованием C_{4-6} циклоалкенила, возможно замещенного 1, 2 или 3 R_c ;

L выбран из $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ и $-\text{C}_{3-6}\text{циклоалкил}-\text{CH}_2-$;

n выбран из 1, 2 и 3; и

каждый из R_a , R_b , и R_c независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, COOH и Me; или его изомер, или его фармацевтически приемлемая соль.

[0010] В некоторых воплощениях настоящего изобретения вышеупомянутый R_1 выбран из C_{1-3} алкила, циклопропанила и фенила, причем C_{1-3} алкил, циклопропанил и фенил возможно замещены 1, 2 или 3 R_a , а остальные переменные такие, как определено в настоящем описании изобретения.

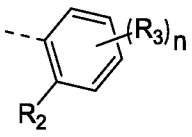
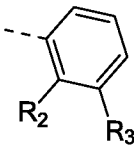
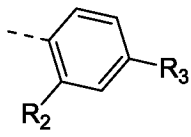
[0011] В некоторых воплощениях настоящего изобретения вышеупомянутый R_1 выбран из CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ и , а остальные переменные такие, как определено в настоящем описании изобретения.

[0012] В некоторых воплощениях настоящего изобретения каждый из вышеупомянутых R_2 и R_3 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, COOH, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, причем C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси возможно замещены 1, 2 или 3 R_b , а остальные переменные такие, как определено в настоящем описании изобретения.

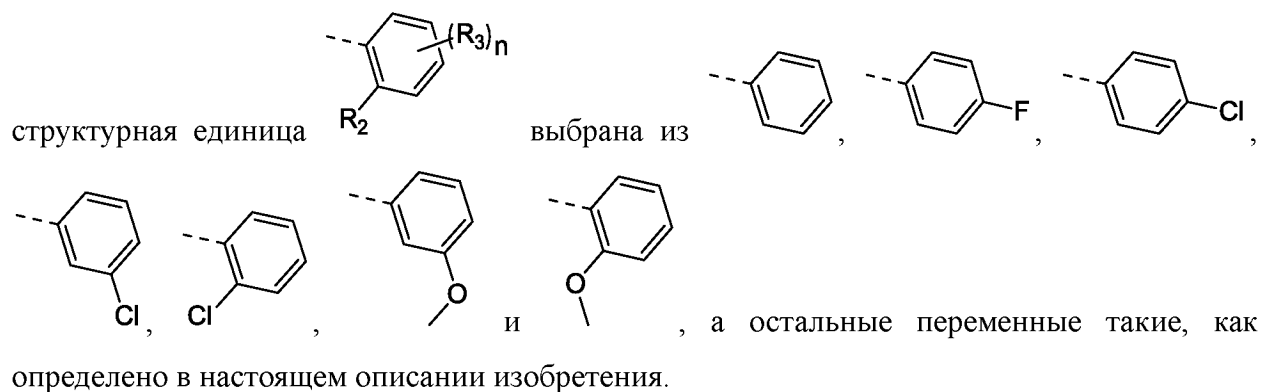
[0013] В некоторых воплощениях настоящего изобретения каждый из вышеупомянутых R_2 и R_3 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, COOH, CH_3 и CH_3O , причем CH_3 и CH_3O возможно замещены 1, 2 или 3 R_b , а остальные переменные такие, как определено в настоящем описании изобретения.

[0014] В некоторых воплощениях настоящего изобретения каждый из вышеупомянутых R_2 и R_3 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, COOH, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 и OCH_3 , а остальные переменные такие, как определено в настоящем описании изобретения.

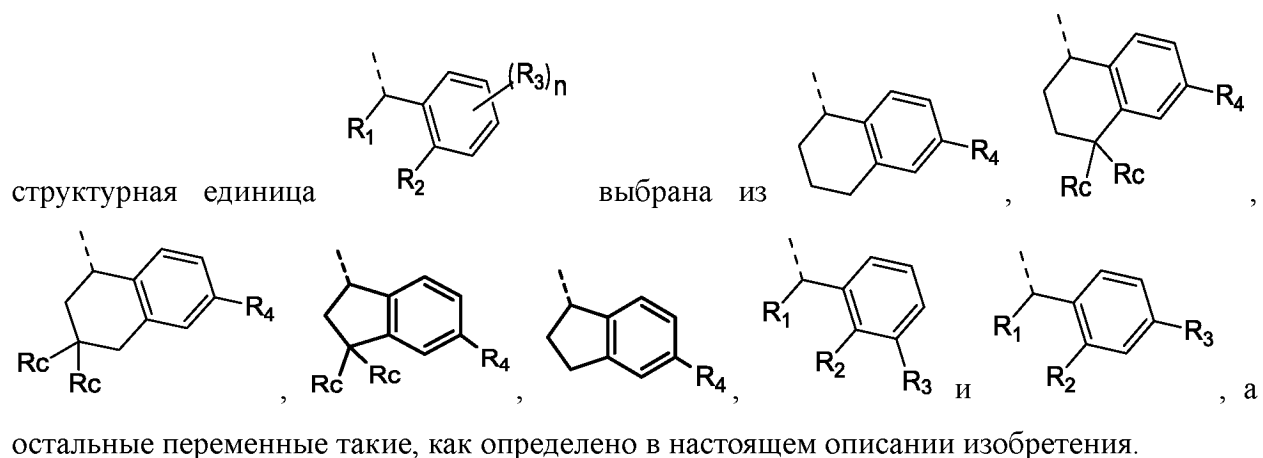
[0015] В некоторых воплощениях настоящего изобретения вышеупомянутый L выбран из $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ и , а остальные переменные такие, как определено в настоящем описании изобретения.

[0016] В некоторых воплощениях настоящего изобретения вышеуказанная структурная единица  выбрана из  и , а остальные переменные такие, как определено в настоящем описании изобретения.

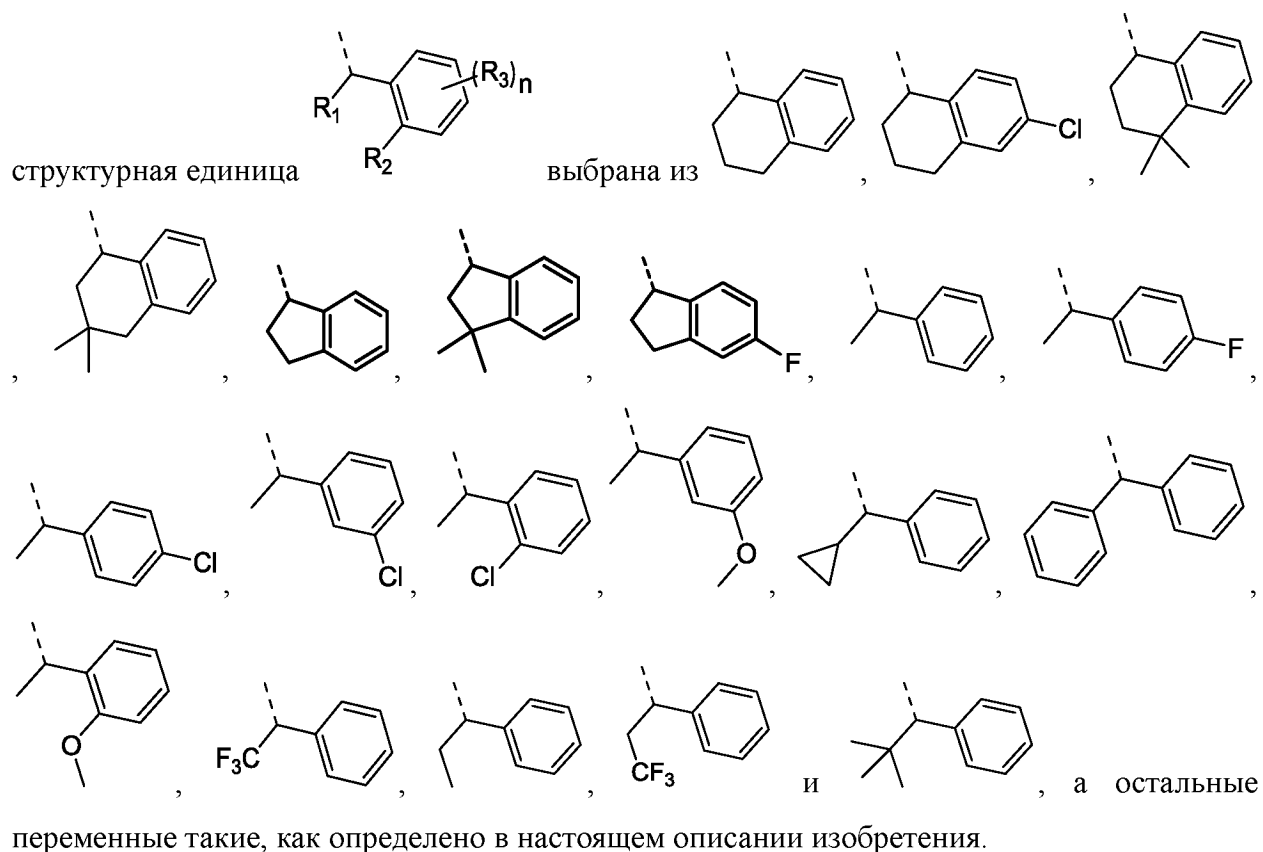
[0017] В некоторых воплощениях настоящего изобретения вышеуказанная

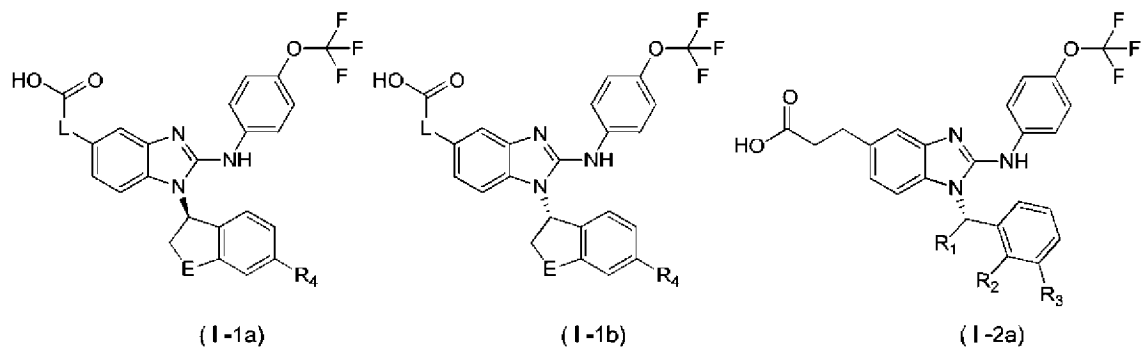


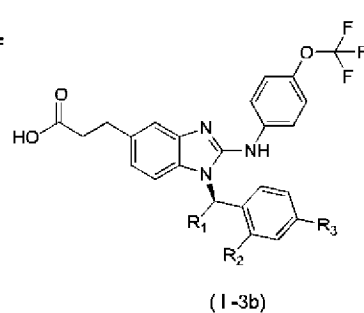
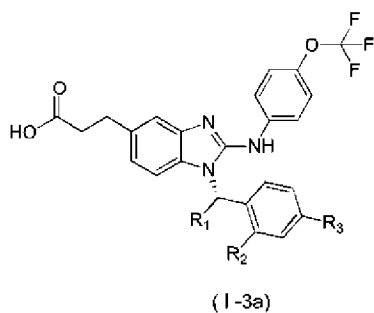
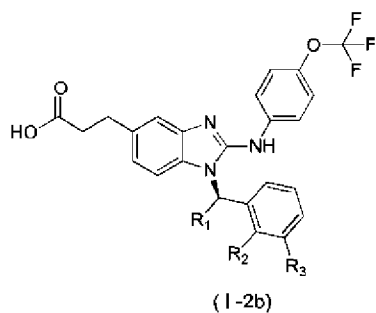
[0018] В некоторых воплощениях настоящего изобретения вышеуказанная



[0019] В некоторых воплощениях настоящего изобретения вышеуказанная



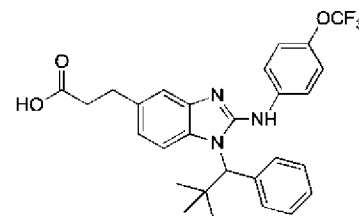
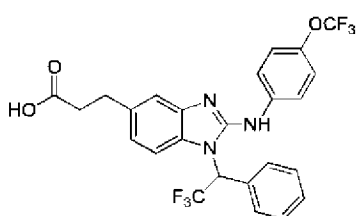
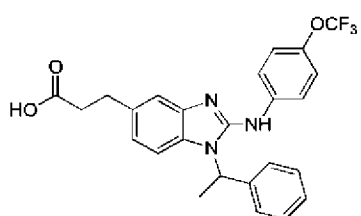
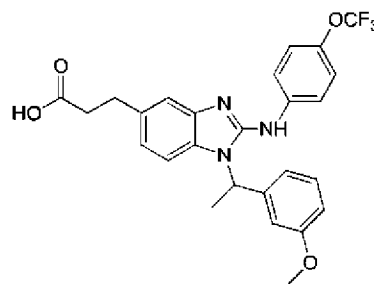
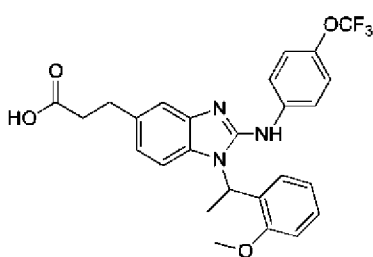
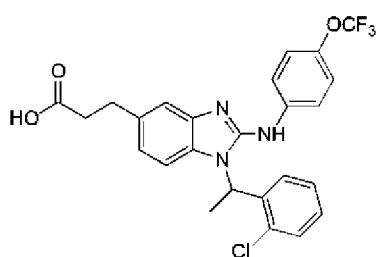
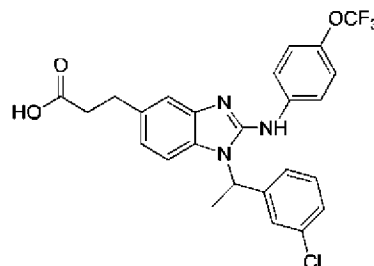
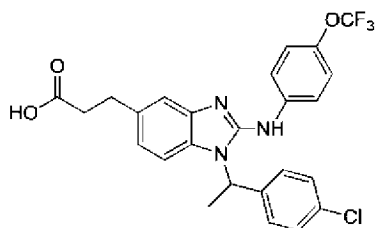
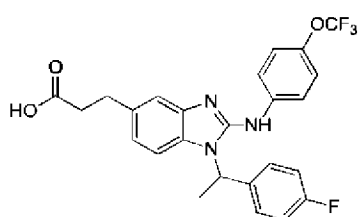
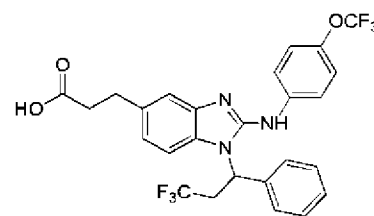
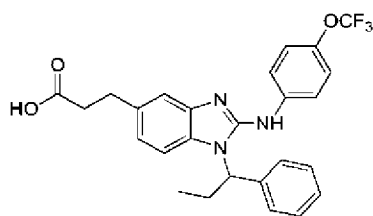
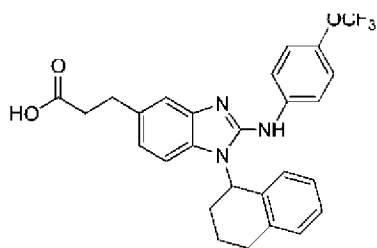


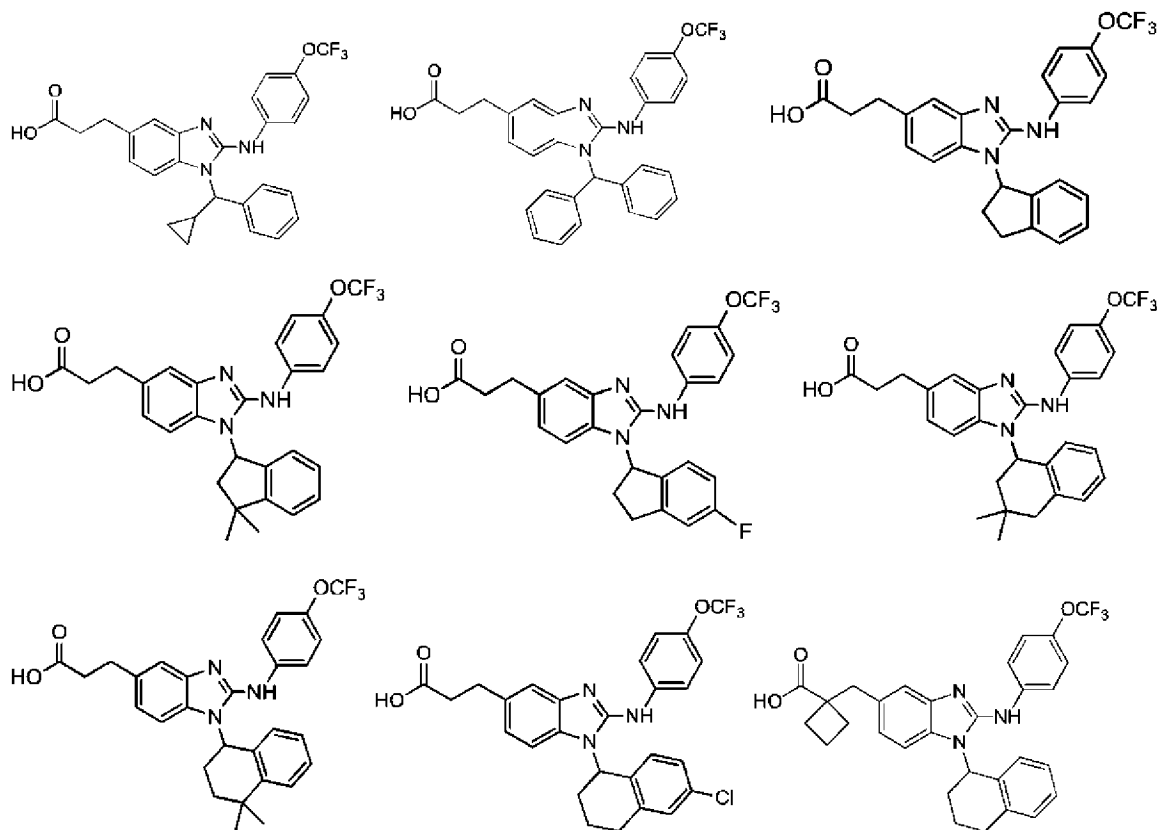


где

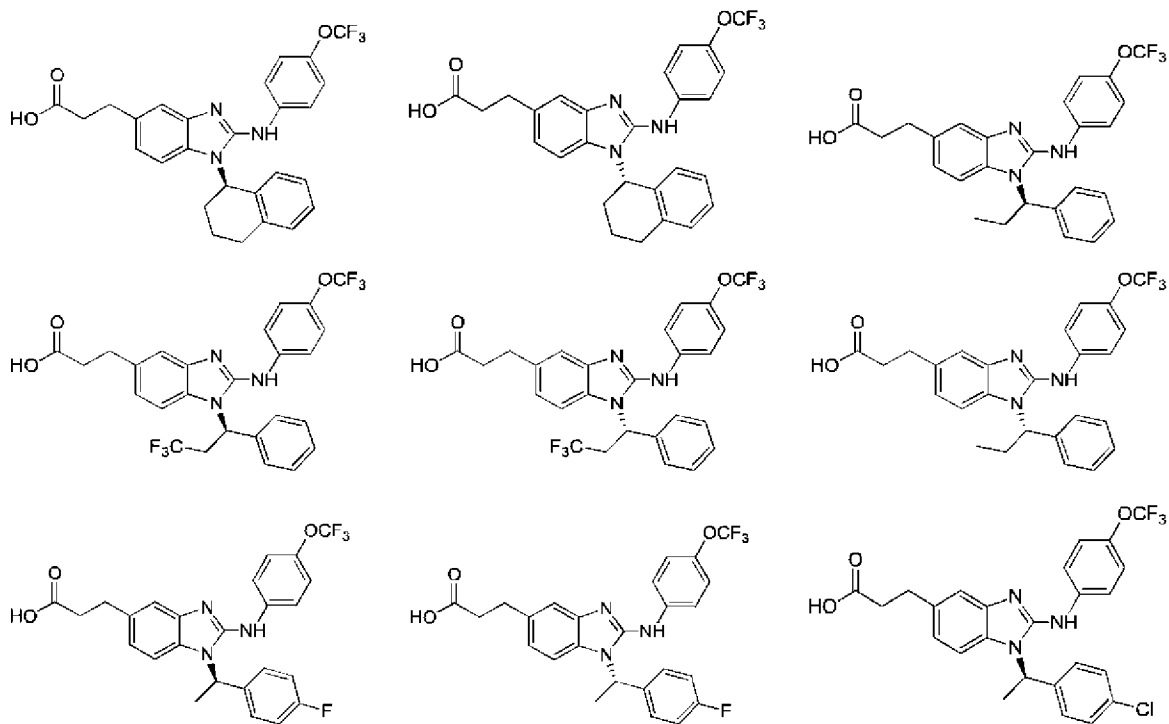
E, L, R₁, R₂ и R₃ такие, как определено в настоящем описании изобретения.

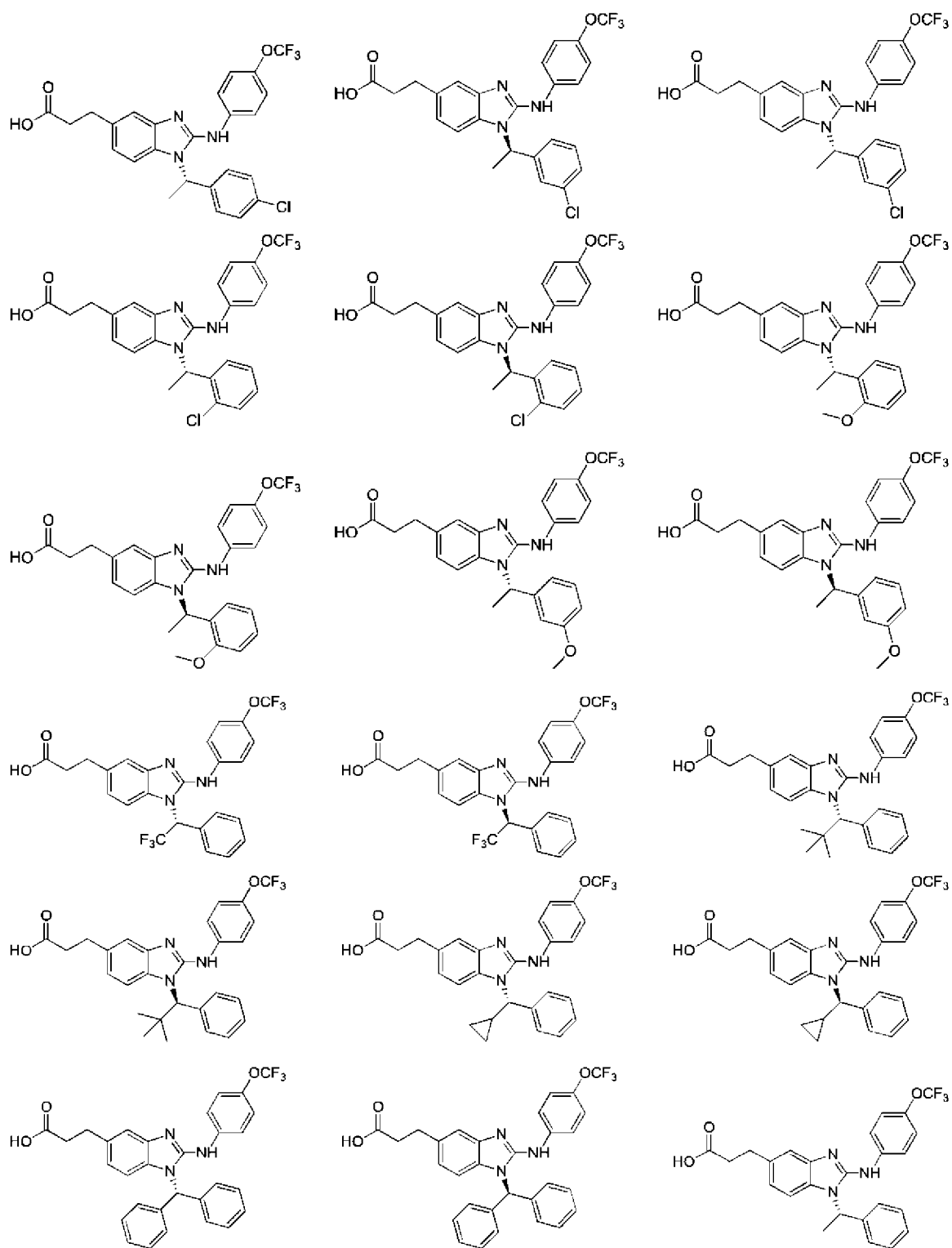
[0023] Согласно настоящему изобретению предложено также соединение, как оно представлено в нижеследующей формуле, или его изомер, или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбрано из

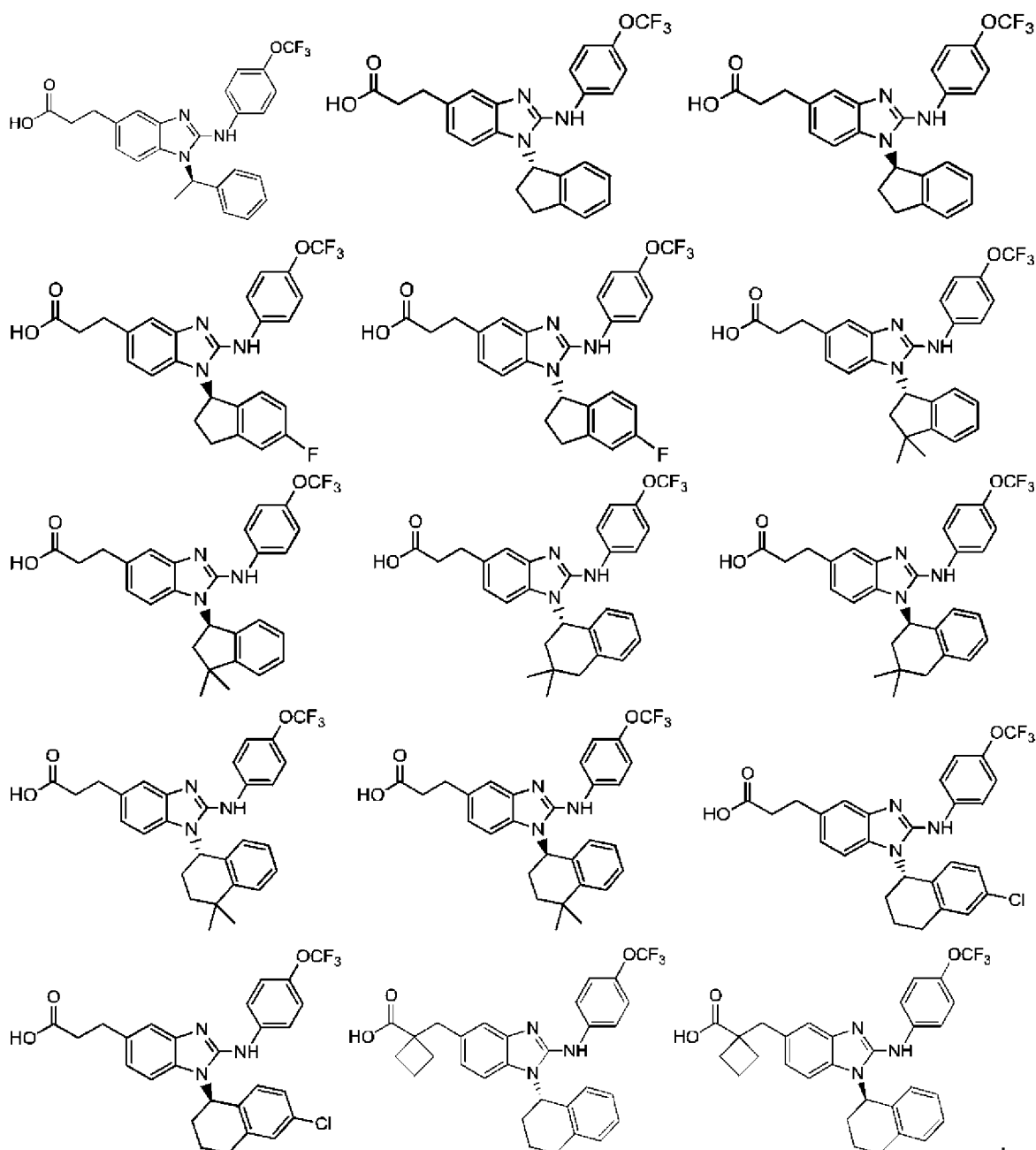




[0024] В некоторых воплощениях настоящего изобретения вышеупомянутое соединение выбрано из







[0025] Согласно настоящему изобретению предложено также применение вышеупомянутого соединения или его изомера, или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с IDH1 (изоцитратдегидрогеназа 1).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0026] Если не указано иное, нижеследующие термины и фразы, использованные в данном документе, имеют нижеследующие значения. Конкретный термин или конкретная фраза, для которого(ой) не дано конкретного определения, не следует рассматривать как неопределенный(ая) или неясный(ая), но следует понимать в их обычном значении. Когда в данном описании появляется торговое наименование, это означает, что оно относится к соответствующему продукту или его активному ингредиенту.

[0027] Термин "фармацевтически приемлемый" в данном документе относится к соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках обоснованного медицинского суждения являются подходящими для контактирования с тканями людей и животных без излишней токсичности, раздражения, аллергических реакций или других проблем или осложнений, и которые соизмеримы с разумным соотношением польза/риск.

[0028] Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения по настоящему изобретению, которое получено из соединения с конкретными заместителями, раскрытыми в настоящем изобретении, и относительно нетоксичной(ого) кислоты или основания. Когда соединение по настоящему изобретению содержит относительно кислотную функциональную группу, тогда соль присоединения основания может быть получена путем приведения в контакт нейтральной формы соединения с конкретным количеством основания в чистом растворе или в подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания включают натриевую, калиевую, кальциевую, органическую аммониевую или магниевую соль или подобные соли. Когда соединение по настоящему изобретению содержит относительно основную функциональную группу, тогда соль присоединения кислоты может быть получена путем приведения в контакт нейтральной формы соединения с достаточным количеством кислоты в чистом растворе или в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты включают соли присоединения неорганической кислоты, включающие, например, гидрохлорид, гидробромид, нитрат, карбонат, бикарбонат, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, сульфат, гидросульфат, гидройодид, фосфит и т.д., а также соли присоединения органической кислоты, где органическая кислота включает, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, изомасляную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, бензойную кислоту, янтарную кислоту, октандикислоту, фумаровую кислоту, молочную кислоту, миндальную кислоту, фталевую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, *пара*-толуолсульфоновую кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту и метансульфоновую кислоту и т.д.; а также включает соли аминокислот (таких как аргинин и т.д.), и соли органических кислот, таких как глюкуроновая кислота. Некоторые конкретные соединения по настоящему изобретению содержат как основные, так и кислотные функциональные группы и поэтому могут быть превращены либо в соль присоединения основания, либо в соль присоединения кислоты.

[0029] Фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению может быть синтезирована из родительского соединения, содержащего кислотную или основную

функциональную группу, общепринятыми химическими способами. Обычно такие соли получают путем проведения реакции этих соединений в форме свободной кислоты или свободного основания со стехиометрическими количествами подходящих оснований или кислот в воде или в органических растворителях или в смеси и того, и другого.

[0030] Соединения по настоящему изобретению могут существовать в конкретных геометрических или изомерных формах. Настоящее изобретение предусматривает все такие соединения, включая *цис*- и *транс*-изомеры, (-)- и (+)-энантиомеры, (R)- и (S)-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры и их рацемическую смесь и другие их смеси, такие как смеси, обогащенные энантиомером или диастереомером, которые все входят в объем настоящего изобретения. Дополнительные асимметрические атомы углерода могут присутствовать в заместителе, таком как алкил. Все эти изомеры и их смеси входят в объем настоящего изобретения.

[0031] Если не указано иное, термин "энантиомер" или "оптический изомер" относится к изомерам, которые являются зеркальными отражениями друг друга.

[0032] Если не указано иное, термин "*цис-транс* изомер" или "геометрический изомер" обусловлен неспособностью к свободному вращению из-за двойных связей или одинарных связей атомов углерода, образующих кольцо.

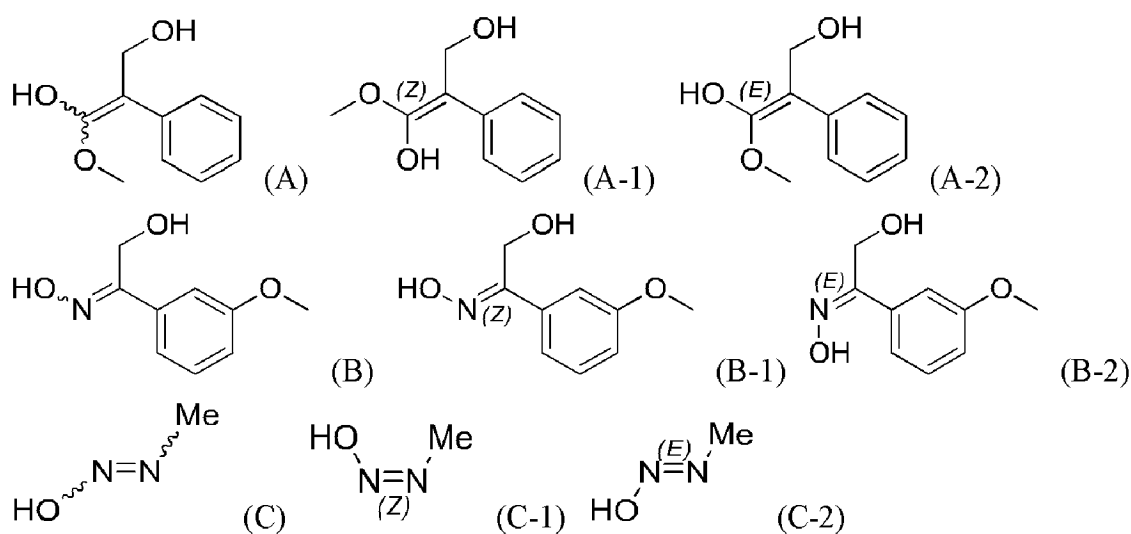
[0033] Если не указано иное, термин "диастереомер" относится к стереоизомерам, которые имеют два или более хиральных центров, и молекулы которых не являются зеркальными отражениями друг друга.

[0034] Если не указано иное, "(D)" или "(+)" означает правостороннее вращение, "(L)" или "(-)" означает левостороннее вращение, и "(DL)" или "(±)" означает рацемический.

[0035] Если не указано иное, клиновидная сплошная линия () и клиновидная пунктирная линия () используются для указания абсолютной конфигурации стереоцентра, прямая сплошная линия () и прямая пунктирная линия () используются для указания относительной конфигурации стереоцентра, волнистая линия () используется для указания клиновидной сплошной линии () или клиновидной пунктирной линии (), и волнистая линия () используется для указания прямой сплошной линии () и прямой пунктирной линии ()

[0036] Если не указано иное, для соединения, в котором имеется двойная связь, такая как углерод-углеродная двойная связь, углерод-азотная двойная связь и азот-азотная двойная связь, и каждый атом на двойной связи связан с двумя разными заместителями (в двойной связи, содержащей атом азота, одиночная пара электронов на атоме азота

считается заместителем, связанным с ней); если атом на двойной связи в соединении связан с заместителем соединения с волнистой линией () , это означает (Z) изомер, (E) изомер или смесь двух изомеров соединения. Например, нижеследующая формула (A) означает, что соединение существует в виде единственного изомера формулы (A-1) или формулы (A-2), или в виде смеси двух изомеров формулы (A-1) и формулы (A-2). Нижеследующая формула (B) означает, что соединение существует в виде единственного изомера формулы (B-1) или формулы (B-2), или в виде смеси двух изомеров формулы (B-1) и формулы (B-2). Нижеследующая формула (C) означает, что соединение существует в виде единственного изомера формулы (C-1) или формулы (C-2), или в виде смеси двух изомеров формулы (C-1) и формулы (C-2).



[0037] Соединения по настоящему изобретению могут существовать в конкретных формах. Если не указано иное, термин "таутомер" или "таутомерная форма" означает, что при комнатной температуре изомеры с разными функциональными группами находятся в динамическом равновесии и могут быстро превращаться друг в друга. Если возможны таутомеры (такие как в растворе), может достигаться химическое равновесие таутомеров. Например, протонный таутомер, также именуемый прототропным таутомером, включает в себя взаимное превращение посредством миграции протона, такое как кето-енольная изомеризация и имин-енаминная изомеризация. Валентный таутомер включает в себя некоторую перегруппировку электронов связи для взаимного превращения. Конкретным примером кето-енольной таутомерии является таутомерия между двумя таутомерами пентан-2,4-дионом и 4-гидроксипент-3-ен-2-оном.

[0038] Если не указано иное, термины "обогащенный одним изомером", "обогащение изомером", "обогащенный одним энантиомером" или "энантиомерное обогащение" означает, что содержание одного изомера или энантиомера составляет менее 100%, и содержание изомера или энантиомера составляет 60% или больше, или 70% или

больше, или 80% или больше, или 90% или больше, или 95% или больше, или 96% или больше, или 97% или больше, или 98% или больше, или 99% или больше, или 99,5% или больше, или 99,6% или больше, или 99,7% или больше, или 99,8% или больше, или 99,9% или больше.

[0039] Если не указано иное, термин "изомерный избыток" или "энантиомерный избыток" относится к разнице между относительными процентами двух изомеров или двух энантиомеров. Например, если содержание одного изомера или энантиомера составляет 90%, а содержание другого изомера или энантиомера составляет 10%, то изомерный или энантиомерный избыток (значение ее) составляет 80%.

[0040] Оптически активные (R)- и (S)-изомеры и D и L изомеры могут быть получены в результате хирального синтеза или с использованием хиральных реагентов или другими стандартными методами. Чтобы получить энантиомер соединения по настоящему изобретению, он может быть получен путем асимметрического синтеза или путем дериватизации хиральными вспомогательными агентами, при которой полученную смесь диастереомеров разделяют, и вспомогательную группу отщепляют с получением чистого желаемого энантиомера. Альтернативно, когда молекула содержит основную функциональную группу (такую как аминогруппа) или кислотную функциональную группу (такую как карбоксильная группа), она может образовывать диастереомерные соли с подходящими оптически активными кислотами или основаниями, и затем диастереомеры могут быть разделены стандартными методами, известными в данной области для выделения чистых энантиомеров. Кроме того, разделение энантиомеров и диастереомеров обычно осуществляют хроматографией, в которой используется хиральная стационарная фаза, и возможно в сочетании с химической дериватизацией (например, карбамат образуется из амина). Соединения по настоящему изобретению могут содержать не встречающиеся в природе соотношения атомных изотопов на одном или более атомах, составляющих соединение. Например, соединения могут быть мечены радиоизотопами, такими как тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или C-14 (^{14}C). В качестве другого примера, дейтерированные лекарственные средства могут быть образованы путем замены водорода дейтерием. Связь между дейтерием и углеродом сильнее, чем связь обычного водорода и углерода. По сравнению с недейтерированными лекарственными средствами дейтерированные лекарственные средства имеют сниженные токсические побочные эффекты и повышенную стабильность лекарственного средства, повышенную эффективность, более длительный биологический период полувыведения и другие преимущества. Все изменения изотопного состава соединений по настоящему изобретению, радиоактивного или нет, входят в объем настоящего изобретения.

[0041] "Возможный" или "возможно" означает, что событие или условие, описанное далее, необязательно может иметь место, и описание охватывает как ситуацию, где событие или условие имеет место, так и ситуацию, где событие или условие не имеет места.

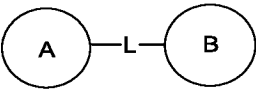
[0042] Термин "замещенный" означает, что любой один или более атомов водорода на конкретном атоме замещены заместителями, включающими дейтерий и варианты водорода, если только валентность конкретного атома является нормальной и замещенное соединение является стабильным. Когда заместитель представляет собой кислород (т.е. =O), тогда это означает, что замещены два атома водорода. Замещение кислородом не происходит на ароматических группах. Термин "возможно замещенный" означает, что группа может быть замещенной или незамещенной. Если не указано иное, тип и количество заместителей могут быть произвольными, исходя из того, что они могут быть химически реализованы.

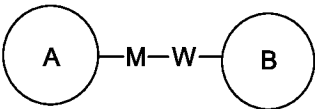
[0043] Когда любая переменная (такая как R) встречается более одного раза в составе или структуре соединения, тогда ее определение в каждом случае является независимым. Так, например, если группа замещена 0-2 R, то эта группа возможно может быть замещена вплоть до двух R, и в каждом случае R выбран независимо. Кроме того, комбинации заместителей и/или их варианты допустимы, если только такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

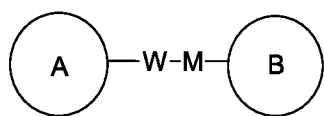
[0044] Когда количество линкерных групп равно 0, например $-(CRR)_0-$, тогда это означает, что линкерная группа представляет собой одинарную связь.

[0045] Когда одна из переменных выбрана из одинарной связи, тогда это означает, что две группы связаны напрямую. Например, когда L в A-L-Z представляет собой одинарную связь, тогда это означает, что структура в действительности представляет собой A-Z.

[0046] Когда заместитель не используется (является вакантным), тогда это означает, что этот заместитель отсутствует. Например, когда X в A-X не используется, тогда это означает, что структура в действительности представляет собой A. Когда конкретно не указано, через какой атом перечисленный заместитель связан с замещенной группой, тогда такие заместители могут быть связаны по любому атому. Например, пиридинная группа в качестве заместителя может быть связана с замещенной группой через любой атом углерода на пиридиновом кольце. Когда конкретно не указано направление связывания перечисленных линкерных групп, направление связывания является произвольным.

Например, если линкерная группа L в  представляет собой -M-W-, то -M-W- может связывать кольцо A и кольцо B в направлении в порядке чтения слева направо

с образованием , и может также связывать кольцо A и кольцо B в противоположном направлении в порядке чтения справа налево с образованием



. Комбинации линкерных групп, заместителей и/или их вариантов допустимы, если только такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

[0047] Если не указано иное, термин "C₁₋₆алкил" применяется для указания линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группы, состоящей из 1-6 атомов углерода. C₁₋₆Алкильная группа включает C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₄, C₆ и C₅ алкильные группы и т.д. и может быть одновалентной (такой как метил), двухвалентной (такой как метилен) или многовалентной (такой как метин). Примеры C₁₋₆алкильных групп включают, без ограничения, метил (Me), этил (Et), пропил (в том числе *n*-пропил и изопропил), бутил (в том числе *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил и *трет*-бутил), пентил (в том числе *n*-пентил, изопентил и неопентил), гексил и т.д.

[0048] Если не указано иное, термин "C₁₋₃алкил" применяется к линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группе, состоящей из 1-3 атомов углерода. C₁₋₃алкильная группа включает C₁₋₂ и C₂₋₃ алкильные группы и т.д. и может быть одновалентной (такой как метил), двухвалентной (такой как метилен) или многовалентной (такой как метин). Примеры C₁₋₃алкильных групп включают, без ограничения, метил (Me), этил (Et), пропил (в том числе *n*-пропил и изопропил) и т.п.

[0049] Если не указано иное, термин "C₁₋₆алкокси" относится к алкильной группе, содержащей 1-6 атомов углерода, которая присоединена к остальной части молекулы через атом кислорода. C₁₋₆алкокси группа включает C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₄, C₆, C₅, C₄, C₃ алкокси и т.д. Примеры C₁₋₆алкокси включают, без ограничения, метокси, этокси, пропокси (в том числе *n*-пропокси и изопропокси), бутокси (в том числе *n*-бутокси, изобутокси, *втор*-бутокси и *трет*-бутокси), пентокси (в том числе *n*-пентокси, изопентокси и неопентокси), гексокси и т.п.

[0050] Если не указано иное, термин "C₁₋₃алкокси" относится к алкильной группе, содержащей 1-3 атома углерода, которые присоединены к остальной части молекулы через атом кислорода. C₁₋₃алкокси группа включает C₁₋₂, C₂₋₃, C₃ и C₂ алкоксигруппы и т.д.

Примеры C_{1-3} алкоксигрупп включают, без ограничения, метокси, этокси, пропокси (в том числе *n*-пропокси и изопропокси) и т.п.

[0051] Если не указано иное, " C_{3-6} циклоалкил" означает насыщенную циклическую углеводородную группу, состоящую из 3-6 атомов углерода, которая представляет собой моноциклическую и бициклическую кольцевую систему. C_{3-6} циклоалкил включает C_{3-5} , C_{4-5} и C_{5-6} циклоалкил и т.д. и может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры C_{3-6} циклоалкильных групп включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т.п.

[0052] Если не указано иное, " C_{4-6} циклоалкенил" означает частично ненасыщенную циклическую углеводородную группу, состоящую из 4-6 атомов углерода, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, и которая представляет собой моноциклическую и бициклическую систему, где бициклическая система включает спирокольцо, конденсированное кольцо и мостиковое кольцо, в которой каждое кольцо является неароматическим. C_{4-6} циклоалкенильная группа включает C_{4-5} или C_{5-6} циклоалкенильную группу и т.д. и может быть одновалентной, двухвалентной или многовалентной. Примеры C_{4-6} циклоалкенила включают, без ограничения, циклобутенил, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексенил, циклогексадиенил, и т.п.

[0053] Если не указано иное, термины " C_{6-12} ароматическое кольцо" и " C_{6-12} арил" могут быть использованы в данном документе взаимозаменяемым образом. Термин " C_{6-12} ароматическое кольцо" или " C_{6-12} арил" означает циклическую углеводородную группу, состоящую из 6-12 атомов углерода, с сопряженной π -электронной системой, и которая может представлять собой единственное кольцо, конденсированное бициклическое кольцо или конденсированную трициклическую кольцевую систему, где каждое кольцо является ароматическим. Она может быть одновалентной, двухвалентной или многовалентной. C_{6-12} арильные группы включают C_{6-10} , C_{6-9} , C_{6-8} , C_{12} , C_{10} и C_6 арильные группы. Примеры C_{6-12} арильных групп включают, без ограничения, фенил, нафтил (в том числе 1-нафтил, 2-нафтил и т.д.).

[0054] Если не указано иное, C_{n-n+m} или C_n-C_{n+m} включает в себя любой конкретный случай от n до $n+m$ атомов углерода; например, C_{1-12} охватывает C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} и C_{12} , в том числе любой диапазон от n до $n+m$; например, C_{1-12} охватывает C_{1-3} , C_{1-6} , C_{1-9} , C_{3-6} , C_{3-9} , C_{3-12} , C_{6-9} , C_{6-12} и C_{9-12} и т.д. Аналогично, от n -членного до $n+m$ -членного означает, что количество атомов в кольце равно от n до $n+m$; например, 3-12-членное кольцо включает 3-членное кольцо, 4-членное кольцо, 5-членное кольцо, 6-членное кольцо, 7-членное кольцо, 8-членное кольцо, 9-членное кольцо, 10-членное кольцо, 11-членное кольцо и 12-членное кольцо, в том числе любой диапазон от n до $n+m$;

например, 3-12-членное кольцо включает 3-6-членное кольцо, 3-9-членное кольцо, 5-6-членное кольцо, 5-7-членное кольцо, 6-7-членное кольцо, 6-8-членное кольцо и 6-10-членное кольцо и т.п.

[0055] Термин "уходящая группа" относится к функциональной группе или атому, которая(ый) может быть замещен(а) другой функциональной группой или атомом в результате реакции замещения (например, аффинной реакции замещения). Например, репрезентативные уходящие группы включают трифлат; хлор, фтор, бром, йод; сульфонат, такой как мезилат, тозилат, *пара*-бромбензолсульфонат, *пара*-толуолсульфонат и т.д.; ацилокси, такой как ацетокси, трифторацетокси и т.д.

[0056] Термин "защитная группа" охватывает, без ограничения, "защитную группу для amino", "защитную группу для гидрокси" или "защитную группу для тиола". Термин "защитная группа для amino" относится к защитной группе, подходящей для предотвращения побочных реакций по положению азота аминокислоты. Репрезентативные защитные группы для amino включают, без ограничения: формил; ацил, такой как алканойл (такой как ацетил, трихлорацетил или трифторацетил); алкоксикарбонил, такой как *трет*-бутоксикарбонил (Boc); арилметилоксикарбонил, такой как бензилоксикарбонил (Cbz) и 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc); арилметил, такой как бензил (Bn), тритил (Tr), 1,1-ди-(4'-метоксифенил)метил; силил, такой как триметилсилил (TMS) и *трет*-бутилдиметилсилил (TBS) и т.д. Термин "защитная группа для гидроксила" относится к защитной группе, подходящей для предотвращения побочных реакций гидроксильной группы. Репрезентативные защитные группы для гидроксила включают, без ограничения: алкильные группы, такие как метил, этил и *трет*-бутил; ацильные группы, такие как алканойл (такой как ацетил); арилметил, такой как бензил (Bn), *пара*-метилоксибензил (PMB), 9-флуоренилметил (Fm) и дифенилметил (дифенилметил, DPM); силил, такой как триметилсилил (TMS) и *трет*-бутилдиметилсилил (TBS) и т.д.

[0057] Соединения по настоящему изобретению могут быть получены различными способами синтеза, общеизвестными специалистам в данной области, включая конкретные воплощения, перечисленные ниже, воплощения, образованные их комбинациями с другими способами химического синтеза, и их эквивалентами или альтернативами, известными специалистам в данной области. Предпочтительные воплощения включают, без ограничения, примеры, приведенные в настоящем описании изобретения.

[0058] Растворитель, используемый в настоящем изобретении, имеется в продаже. В настоящем описании изобретения использованы следующие сокращения: водн. означает водный; HATU означает O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония

гексафторфосфат; EDC означает N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид; m-CPBA означает 3-хлорпероксибензойная кислота; экв. означает эквивалент; CDI означает карбонилдиимидазол; DCM означает дихлорметан; PE означает петролейный эфир; DIAD означает диизопропилазодикарбоксилат; DMF означает N,N-диметилформамид; DMSO означает диметилсульфоксид; EtOAc означает этилацетат; EtOH означает этанол; MeOH означает метанол; CBz означает бензилоксикарбонил, который является защитной группы для аминогруппы; Boc означает *трет*-бутоксикарбонил, который является защитной группой для аминогруппы; HOAc означает уксусная кислота; NaCNBH₃ означает цианоборгидрид натрия; к.т. означает комнатная температура; O/N означает в течение ночи; THF означает тетрагидрофуран; Boc₂O означает ди-*трет*-бутилдикарбонат; TFA означает трифторуксусная кислота; DIPEA означает диизопропилэтиламин; SOCl₂ означает тионилхлорид; CS₂ означает дисульфид углерода; TsOH означает *пара*-толуолсульфоновая кислота; NFSI означает N-фтор-N-(бензолсульфонил)бензолсульфонамид; NCS означает 1-хлорпирролидин-2,5-дион; n-Bu₄NF означает фторид тетрабутиламмония; iPrOH означает 2-пропанол; Тпл означает точка плавления; EDCI означает 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид.

[0059] Соединения названы вручную или с помощью программного обеспечения ChemDraw®, и коммерчески доступные соединения указаны под каталожными названиями фирмы-поставщика.

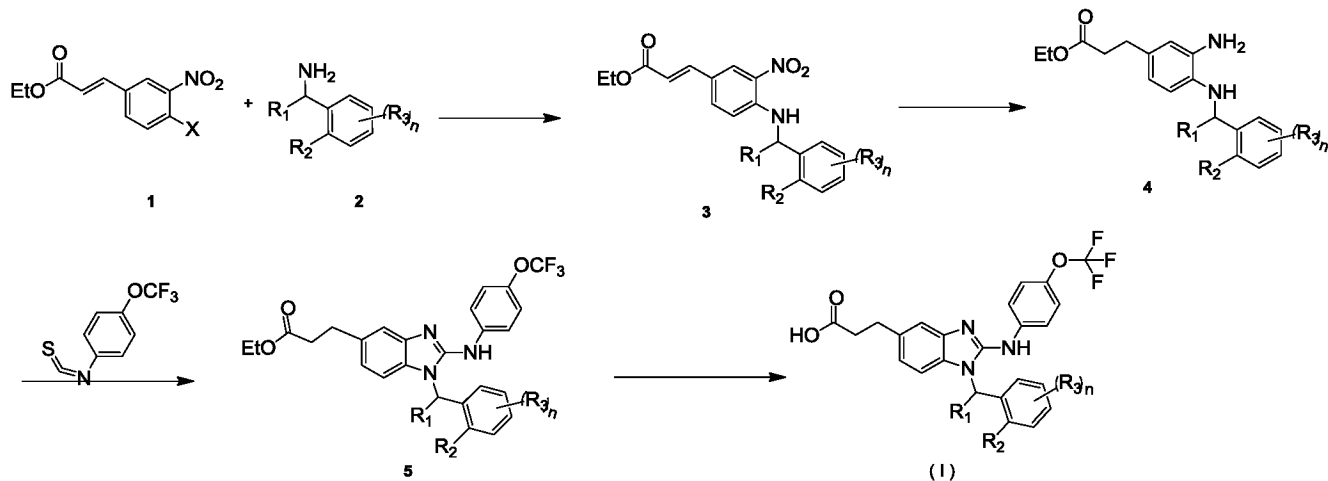
[0060] Технический результат: На ферментативном уровне соединение по настоящему изобретению оказывает хорошее ингибирующее воздействие на мутантные IDH1R132H и IDH1R132C и в то же время не оказывает ингибирующего воздействия на белок IDH дикого типа; на клеточной уровне соединение по настоящему изобретению оказывает хорошее 2-HG ингибирующее воздействие на клетки глиомы U87MG с мутацией IDH1R132H; соединение по настоящему изобретению имеет значительный ингибирующий эффект и хорошую селективность по отношению к мутантной IDH1 и в то же время имеет лучший коэффициент распределения в опухолях головного мозга и околосозговых тканях, что может снижать потенциальные побочные воздействия на нормальные ткани головного мозга.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0061] Нижеследующие примеры предназначены для подробного описания настоящего изобретения, но никоим образом не предназначены для ограничения настоящего изобретения. Настоящее изобретение подробно описано здесь, и его конкретные воплощения также раскрыты. Для специалистом в данной области будет

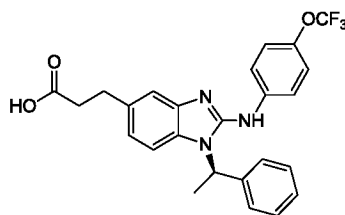
очевидно, что различные изменения и усовершенствования могут быть сделаны в отношении конкретных воплощений настоящего изобретения без отклонения от замысла и объема настоящего изобретения.

Способ А

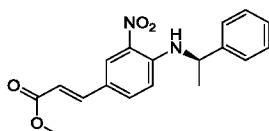


где группы такие, как определено в соединении формулы (I) по настоящему изобретению.

Пример 1



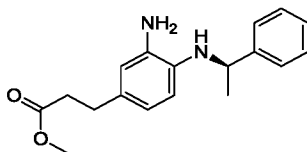
Пример 1А



[0062] Карбонат калия (2,46 г, 17,76 ммоль) добавляли в раствор метил-(Е)-3-(4-фтор-3-нитрофенил)акрилата (2 г, 8,88 ммоль) и (R)-1-фенилэтиламина (1,18 г, 9,77 ммоль, 1,26 мл) в тетрагидрофуране (20 мл), и смешанный раствор перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Реакционный раствор разбавляли 50 мл воды и затем экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. При 15°C неочищенный продукт перемешивали в смеси петролейный эфир:этилацетат = 10:1 (11 мл) в течение 30 минут, фильтровали, и твердое вещество концентрировали при пониженном давлении с получением соединения Примера 1А. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ= 8.65 (d, J=5,4 Гц, 1H), 8.35 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7.60-7.44 (m, 2H), 7.42-7.29 (m, 5H), 6.70 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6.27 (d, J=15,9 Гц, 1H), 4.76 (q,

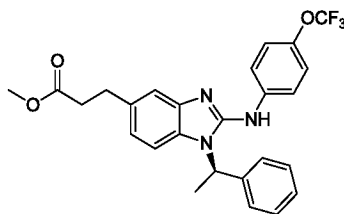
$J=6,5$ Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.70 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 1В



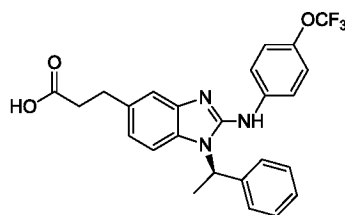
[0063] Под защитой газа азота хлорид никеля (1,99 г, 15,32 ммоль) добавляли в раствор соединения Примера 1А (1 г, 3,06 ммоль) в метаноле (20 мл), после охлаждения до 0°C медленно добавляли боргидрид натрия (695,57 мг, 18,39 ммоль), и смешанный раствор перемешивали при 15°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением 100 мл насыщенного раствора хлорида аммония и перемешивали в течение 15 минут. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (80 мл x 3), и объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения Примера 1В, которое напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

Пример 1С



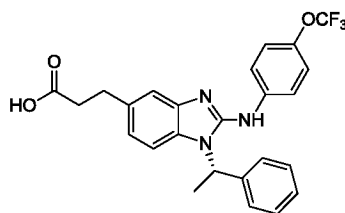
[0064] 4-(Трифторметокси)фенил-изотиоцианат (888,84 мг, 4,06 ммоль) добавляли в раствор соединения Примера 1В (1,1 г, 3,69 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл), перемешивали при 40°C в течение получаса, затем добавляли EDC·HCl (1,41 г, 7,37 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Реакционный раствор разбавляли 30 мл воды и затем экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением соединения Примера 1С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7.43-7.29 (m, 6H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.09-6.98 (m, 3H), 6.91 (br d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5.80 (br s, 1H), 5.67 (q, $J=7,1$ Гц, 1H), 3.70-3.48 (m, 3H), 2.98 (t, $J=7,9$ Гц, 2H), 2.61 (t, $J=7,9$ Гц, 2H), 1.82 (d, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 1

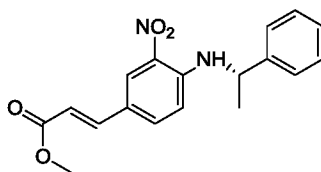


[0065] Гидроксид лития (334,35 мг, 13,96 ммоль) добавляли в раствор соединения Примера 1С (1,35 г, 2,79 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (10 мл), перемешивали при 15°C в течение 16 часов, и реакционный раствор доводили до pH 6 1М соляной кислотой. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3), и объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли 5 мл этилацетата, и затем 20 мл петролейного эфира добавляли для осаждения белого твердого вещества. Твердое вещество отфильтровывали, концентрировали при пониженном давлении и затем разбавляли 10 мл метил-*трет*-бутилового эфира, перемешивали в течение десяти минут, фильтровали, и твердое вещество концентрировали при пониженном давлении с получением соединения Примера 1. **¹H ЯМР** (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7.57 (br d, J=8,9 Гц, 2H), 7.43-7.21 (m, 8H), 6.90-6.63 (m, 2H), 5.97 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 3.02-2.83 (m, 2H), 2.59 (br t, J=7,0 Гц, 2H), 2.03-1.92(m,3H)

Пример 2



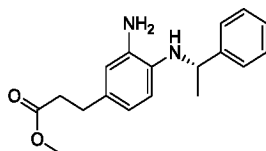
Пример 2А



[0066] Карбонат калия (2,46 г, 17,76 ммоль) добавляли в раствор метил-(Е)-3-(4-фтор-3-нитрофенил)акрилата (2 г, 8,88 ммоль) и (S)-1-фенилэтиламина (1,08 г, 8,88 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл), и смешанный раствор перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Реакционный раствор разбавляли 50 мл воды и затем экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. При 15°C неочищенный продукт перемешивали в смеси петролейный

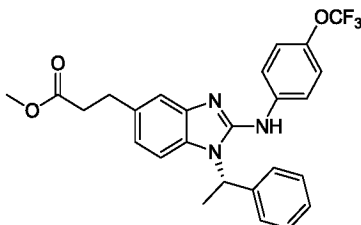
эфир:этилацетат = 10:1 (11 мл) в течение 30 минут, фильтровали, и твердое вещество концентрировали при пониженном давлении с получением соединения Примера 2А. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.65 (br d, J=5,5 Гц, 1H), 8.35 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7.56 (d, J=15,9 Гц, 1H), 7.47 (dd, J=2.0, 8,9 Гц, 1H), 7.41-7.29 (m, 5H), 6.70 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6.27 (d, J=15,9 Гц, 1H), 4.76 (q, J=6,5 Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.70 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 2В



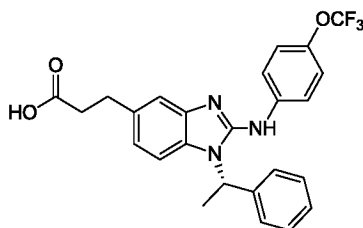
[0067] Под защитой газа азота хлорид никеля (1,99 г, 15,32 ммоль) добавляли в раствор соединения Примера 2А (1 г, 3,06 ммоль) в метаноле (20 мл), после охлаждения до 0°C медленно добавляли боргидрид натрия (695,57 мг, 18,39 ммоль), и смешанный раствор перемешивали при 15°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением 100 мл насыщенного раствора хлорида аммония и перемешивали в течение 15 минут. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (80 мл x 3), и объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения Примера 2В, которое напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

Пример 2С



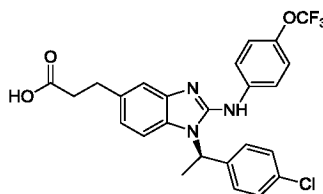
[0068] 4-(Трифторметокси)фенил-изотиоцианат (767,64 мг, 3,50 ммоль) добавляли в раствор соединения Примера 2В (950,00 мг, 3,18 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл), перемешивали при 40°C в течение получаса, затем добавляли EDCI (1,22 г, 6,37 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Реакционный раствор разбавляли 30 мл воды и затем экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением соединения Примера 2С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7.43-7.27 (m, 6H), 7.23-7.17 (m, 2H), 7.07-6.97 (m, 3H), 6.95-6.86 (m, 1H), 5.82 (br s, 1H), 5.67 (q, J=7,0 Гц, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.97 (t, J=7,9 Гц, 2H), 2.61 (t, J=7,9 Гц, 2H), 1.82 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 2

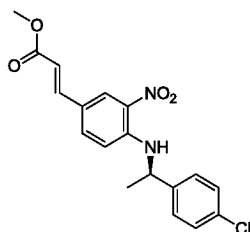


[0069] Гидроксид лития (329,42 мг, 13,75 ммоль) добавляли в смешанный раствор соединения Примера 2С (1,33 г, 2,75 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (10 мл), перемешивали при 15°C в течение 16 часов, и реакционный раствор доводили до pH 6 1М соляной кислотой. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3), и объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли 5 мл этилацетата и затем 20 мл петролейного эфира добавляли для осаждения белого твердого вещества. Твердое вещество отфильтровывали, концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли 10 мл метил-*трет*-бутилового эфира, перемешивали в течение десяти минут, фильтровали, и твердое вещество концентрировали при пониженном давлении с получением соединения Примера 2. ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ = 7.56 (br d, J =7,2 Гц, 2H), 7.42-7.22 (m, 8H), 6.86-6.71 (m, 2H), 6.03-5.88 (m, 1H), 2.98-2.87 (m, 2H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 3H).

Пример 3



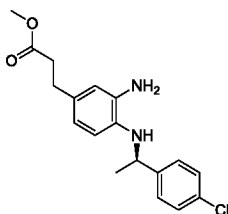
Пример 3А



[0070] Карбонат калия (982,04 мг, 7,11 ммоль) и (1R)-1-(4-хлорфенил)этиламин (552,91 мг, 3,55 ммоль) добавляли в раствор метилового эфира (Е)-3-(4-фтор-3-нитрофенил)проп-2-еновой кислоты (800 мг, 3,55 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл), и эту смесь перемешивали при 45°C в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли 100 мл воды и экстрагировали 300 мл (100 мл x 3) этилацетата. Объединенный органический слой

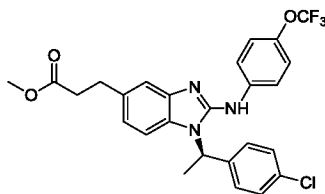
промывали 200 мл (100 мл x 2) насыщенного водного раствора хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением соединения Примера 3А. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8.58 (br d, $J=5,4$ Гц, 1H), 8.34 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7.55 (d, $J=16,0$ Гц, 1H), 7.47 (dd, $J=2,1, 9,0$ Гц, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 2H), 6.62 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6.27 (d, $J=16,0$ Гц, 1H), 4.71 (quin, $J=6,4$ Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.66 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 3В



[0071] В раствор соединения Примера 3А (1,01 г, 2,80 ммоль) в метаноле (10 мл) и тетрагидрофуране (6 мл) добавляли хлорид никеля (3,33 г, 14,00 ммоль) и затем добавляли по каплям раствор боргидрида натрия (1,38 г, 36,39 ммоль) в диметилформамиде (3 мл), контролируя, чтобы внутренняя температура не превышала 10°C, и затем реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 1 часа. Воду (80 мл) и этилацетат (30 мл) добавляли в смесь и фильтровали ее через фильтр из целита. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (40 мл x 3), и фильтрат экстрагировали 150 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным рассолом (100 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением соединения Примера 3В, которое напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

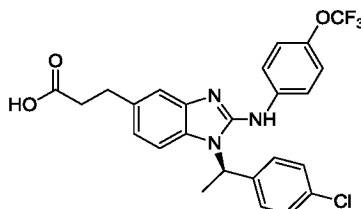
Пример 3С



[0072] 1-Изотиоцианато-4-(трифторметокс)бензол (515,06 мг, 2,35 ммоль, 381,52 мкл) добавляли в раствор соединения Примера 3В (711 мг, 2,14 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл), и эту смесь перемешивали при 45°C в течение 1 часа, затем добавляли EDCI (409,53 мг, 2,14 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 15 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли 50 мл воды и экстрагировали 100 мл (50 мл x 2) этилацетата. Объединенный органический слой промывали 100 мл (50 мл x 2)

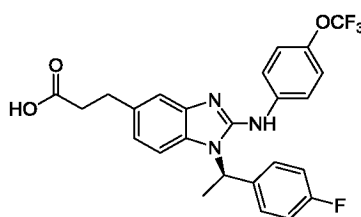
насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 10:1) с получением соединения Примера 3С, которое напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

Пример 3

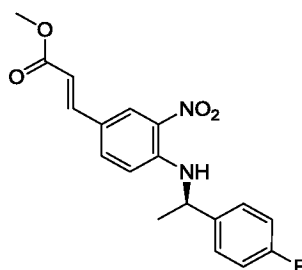


[0073] Гидроксид лития (288,84 мг, 6,88 ммоль) добавляли в раствор соединения Примера 3С (713 мг, 1,38 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) и воде (2 мл), и эту смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Смесь подкисляли до pH = 6 разбавленной соляной кислотой (1 н.) и экстрагировали 200 мл (100 мл x 2) этилацетата. Объединенный органический слой промывали 200 мл (100 мл x 2) насыщенного водного солевого раствора, сушили с использованием безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (TFA условия) с получением соединения Примера 3D. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 7.78 (br s, 2H), 7.47 (s, 6H), 7.26 (s, 1H), 6.98-6.76 (m, 2H), 6.14-6.03 (m, 1H), 3.42 (br s, 2H), 2.85 (br t, J=7,3 Гц, 2H), 1.96 (br d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 4



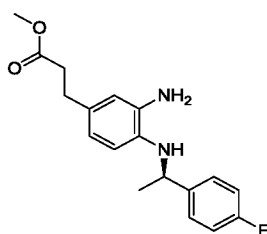
Пример 4А



[0074] Карбонат калия (982,04 мг, 7,11 ммоль) и (1R)-1-(4-фторфенил)этиламин (494,45 мг, 3,55 ммоль) добавляли в раствор метилового эфира (E)-3-(4-фтор-3-нитро-

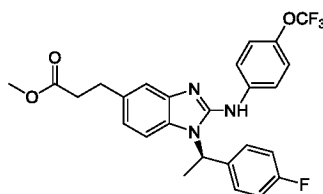
фенил)проп-2-еновой кислоты (800 мг, 3,55 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл), и эту смесь перемешивали при 45°C в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли 100 мл воды и экстрагировали 300 мл (100 мл x 3) этилацетата. Объединенный органический слой промывали 200 мл (100 мл x 2) рассола, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 5:1) с получением соединения Примера 4А. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8.59 (br d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8.34 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7.55 (d, $J=15,9$ Гц, 1H), 7.48 (dd, $J=2.1, 8,9$ Гц, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.65 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 6.27 (d, $J=16,0$ Гц, 1H), 4.73 (quin, $J=6,5$ Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.66 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 4В



[0075] В раствор соединения Примера 4А (1,01 г, 2,93 ммоль) в метаноле (6 мл) и тетрагидрофуране (6 мл) добавляли хлорид никеля (3,49 г, 14,67 ммоль) и затем добавляли по каплям раствор боргидрида натрия (1,4 г, 38,1 ммоль) в диметилформамиде (3 мл), контролируя, чтобы внутренняя температура не превышала 10°C, и затем реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 1 часа. Смесь вливали в воду (80 мл) и этилацетат (30 мл) и фильтровали через фильтр из целита. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (40 мл x 3), смесь экстрагировали 150 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным рассолом (100 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением соединения Примера 4В, которое напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

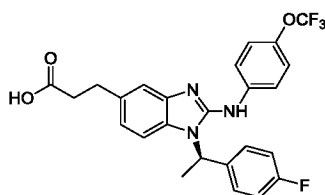
Пример 4С



[0076] 1-Изотиоцианоил-4-(трифторметокси)бензол (313,22 мг, 1,43 ммоль) добавляли в раствор соединения Примера 4В (411 мг, 1,30 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл), и эту смесь перемешивали при 45°C в течение 1 часа, затем добавляли EDCI (249,04

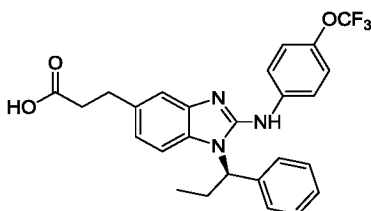
мг, 1,30 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 15 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли 50 мл воды и экстрагировали 100 мл (50 мл x 2) этилацетата. Объединенный органический слой промывали 100 мл (50 мл x 2) водного раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением соединения Примера 4С, которое напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

Пример 4

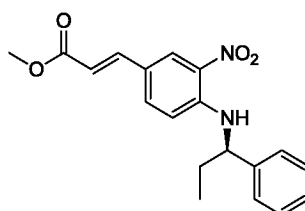


[0077] Гидроксид лития (139,33 мг, 3,32 ммоль) добавляли в раствор соединения Примера 4С (333 мг, 664,05 мкмоль) в тетрагидрофуране (4 мл) и воде (2 мл), и эту смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Смесь подкисляли разбавленной соляной кислотой (1 н., 6 мл) до pH = 6 и экстрагировали 200 мл (100 мл x 2) этилацетата. Объединенный органический слой промывали 200 мл (100 мл x 2) солевого раствора и сушили с использованием безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (TFA условия) с получением соединения Примера 4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 7.79 (br d, J=8,4 Гц, 2H), 7.49 (br s, 4H), 7.29-7.21 (m, 3H), 6.95-6.78 (m, 2H), 6.08 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 3.44-3.39 (m, 2H), 2.84 (br t, J=7,4 Гц, 2H), 1.96 (br d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 5

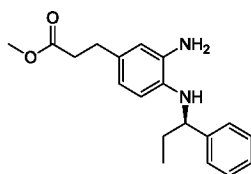


Пример 5А



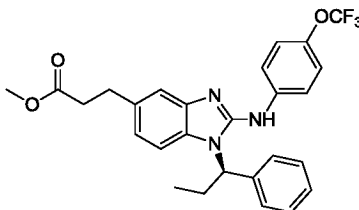
[0078] Карбонат калия (920,67 мг, 6,66 ммоль) и (1R)-1-фенилпроп-1-амин (330,25 мг, 2,44 ммоль, 350,58 мкл) добавляли в раствор метил-(E)-3-(4-фтор-3-нитро-фенил)акрилата (500 мг, 2,22 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл), и эту смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения Примера 5A, которое напрямую использовали на следующей стадии без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ= 8.67 (br d, J=5,8 Гц, 1H), 8.24 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7.46 (d, J=15,9 Гц, 1H), 7.36 (dd, J=2.1, 9,0 Гц, 1H), 7.32-7.19 (m, 6H), 6.60 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6.16 (d, J=15,9 Гц, 1H), 4.41 (q, J=6,5 Гц, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 2H), 0.96 (t, J=7,4 Гц, 3H)

Пример 5B



[0079] В раствор соединения Примера 5A (400 мг, 1,18 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли гексагидрат дихлорида никеля (1,12 г, 4,70 ммоль) и затем добавляли по каплям раствор боргидрида натрия (88,92 мг, 2,35 ммоль) в диметилформамиде (1 мл), контролируя, чтобы внутренняя температура не превышала 10°C, и затем реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 2 часов, затем порциями добавляли боргидрид натрия (177,84 мг, 4,70 ммоль) при 0°C и перемешивали при 15°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и затем фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (20 мл x 4). Объединенный органический слой промывали рассолом (40 мл x 1), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения Примера 5B, которое напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

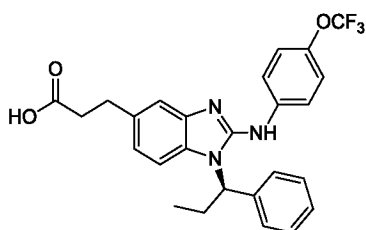
Пример 5C



[0080] 4-(Трифторметокси)фенилтиоизоцианат (270,12 мг, 1,23 ммоль) добавляли в раствор соединения Примера 5B (350 мг, 1,12 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл), и эту смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Затем EDCI (429,54 мг, 2,24 ммоль)

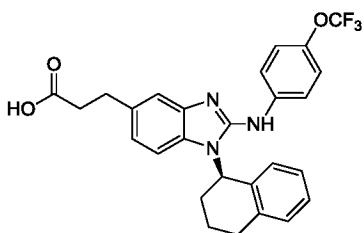
добавляли в смесь и подвергали взаимодействию при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенный органический слой промывали HCl (1M, 5 мл) и рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения Примера 5C, которое напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример 5

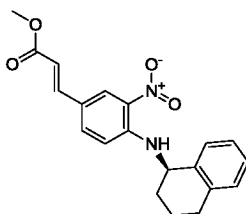


[0081] Моногидрат гидроксида лития (126,52 мг, 3,02 ммоль) добавляли в раствор соединения Примера 5C (500 мг, 1,01 ммоль) в воде (5 мл), и эту смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Смесь доводили до pH 6-7 HCl (1M водный раствор) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 4). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл x 1), сушили с использованием безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который отделяли и очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (TFA условия) с получением соединения Примера 5. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ= 7.67-7.60 (m, 2H), 7.56-7.43 (m, 6H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.08 (d, J=1,0 Гц, 2H), 5.84 (dd, J=5.5, 10,1 Гц, 1H), 2.98 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 3H), 1.06 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 6



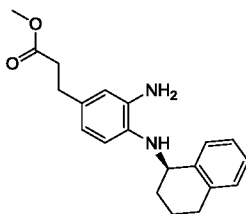
Пример 6A



[0082] В раствор метил-(E)-3-(4-фтор-3-нитро-фенил)проп-2-еноата (800 мг, 3,55

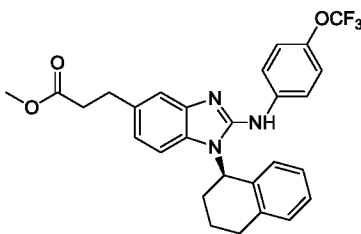
ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли (1R)-тетрагидронафталин-1-амин (523,04 мг, 3,55 ммоль) и карбонат калия (982,04 мг, 7,11 ммоль), и эту смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли 100 мл воды и экстрагировали 200 мл (100 мл x 2) этилацетата. Объединенный органический слой промывали 200 мл (100 мл x 2) солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения Примера 6А, которое напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

Пример 6В



[0083] В раствор соединения Примера 6А (1,31 г, 3,72 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли хлорид никеля (4,42 г, 18,59 ммоль) и затем добавляли по каплям раствор боргидрида натрия (1,97 г, 52,05 ммоль), растворенного в диметилформамиде (3 мл), контролируя, чтобы внутренняя температура не превышала 10°C, и затем реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 16 часов. Смесь вливали в воду (100 мл), этилацетат (40 мл) и фильтровали через фильтр из целита. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (60 мл x 3), и смесь экстрагировали 150 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным рассолом (100 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения Примера 6В, которое напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

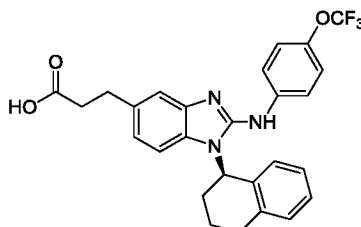
Пример 6С



[0084] В раствор соединения Примера 6В (1,09 г, 2,99 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли изотиоцианоил-4-(трифторметокси)бензол (720,97 мг, 3,29 ммоль), и эту смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Затем добавляли EDCI (573,25 мг, 2,99 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 15 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток

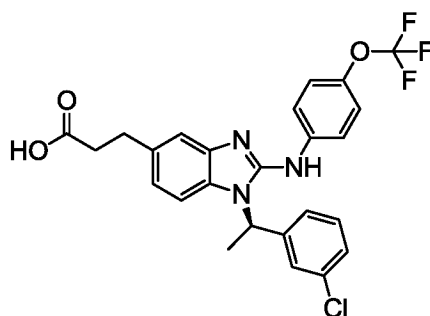
разбавляли 100 мл воды и экстрагировали 200 мл (100 мл x 2) этилацетата. Объединенный органический слой промывали 200 мл (100 мл x 2) солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 12:1) с получением соединения Примера 6С.

Пример 6

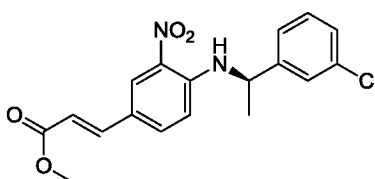


[0085] В раствор соединения Примера 6С (1,36 г, 2.64 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (4 мл) добавляли гидроксид лития (554,44 мг, 13,21 ммоль), и эту смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Смесь подкисляли до pH = 6 разбавленной соляной кислотой (1 н., 4 мл) и экстрагировали 200 мл (100 мл x 2) этилацетата. Объединенный органический слой промывали 200 мл (100 мл x 2) солевого раствора, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растворяли в ЕА (10 мл) и перемешивали при 25°C в течение 30 мин, затем смесь фильтровали и промывали этилацетатом (2 x 10 мл) с получением соединения Примера 6. ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ = 7.60 (br d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7.33-7.15 (m, 5H), 7.04 (br t, $J=7,0$ Гц, 1H), 6.83 (br d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6.74 (br d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6.41 (br d, $J=8,1$ Гц, 1H), 5.88 (br t, $J=8,1$ Гц, 1H), 3.15-3.01 (m, 1H), 3.00-2.85 (m, 3H), 2.57 (br t, $J=7,4$ Гц, 2H), 2.30 (br s, 2H), 2.13 (br s, 1H), 2.01 (br d, $J=16,1$ Гц, 1H).

Пример 7

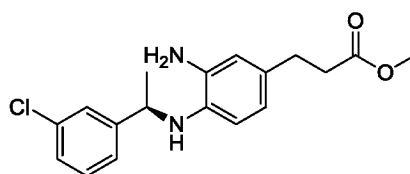


Пример 7А



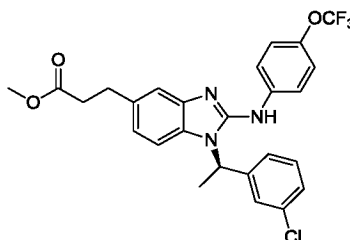
[0086] В раствор метил-(Е)-3-(4-фтор-3-нитрофенил)акрилата (0,5 г, 2,22 ммоль) и (R)-1-(3-хлорфенил)этиламина (380,12 мг, 2,44 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли карбонат калия (613,78 мг, 4,44 ммоль), и смешанный раствор перемешивали при 50°C в течение 12 часов. Реакционный раствор разбавляли 30 мл воды и затем экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением соединения Примера 7А в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ= 8.49 (br d, J=5,5 Гц, 1H), 8.26 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7.47 (d, J=15,9 Гц, 1H), 7.40 (dd, J=2.0, 9,0 Гц, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.55 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6.19 (d, J=15,9 Гц, 1H), 4.62 (quin, J=6,5 Гц, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.59 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 7В



[0087] Под защитой газа азота хлорид никеля (1,42 г, 10,95 ммоль) добавляли в раствор соединения Примера 7А (0,79 г, 2,19 ммоль) в метаноле (10 мл) и после охлаждения до 0°C медленно добавляли боргидрид натрия (828,40 мг, 21,90 ммоль), и смешанный раствор перемешивали при 15°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь гасили добавлением 50 мл насыщенного раствора хлорида аммония и перемешивали в течение 15 минут. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3), и объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения Примера 7В в виде желтого масла, которое напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

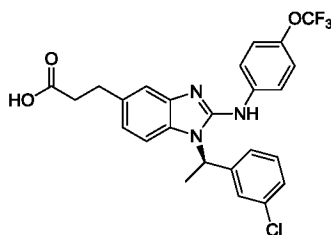
Пример 7С



[0088] В раствор соединения Примера 7В (0,615 г, 1,85 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли 4-(трифторметокси)фенил-изотиоцианат (486,02 мг, 2,22 ммоль, 360,01 мкм), и эту смесь перемешивали при 40°C в течение 0,5 часа, затем добавляли EDC·HCl

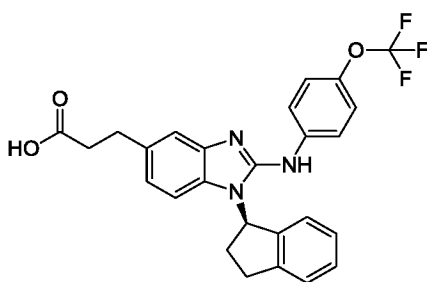
(708,46 мг, 3,70 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 5 часов. Реакционный раствор разбавляли 30 мл воды и затем экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением соединения Примера 7С в виде желтого твердого вещества.

Пример 7

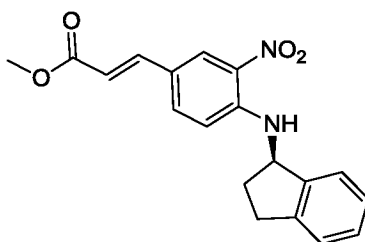


[0089] Гидроксид лития (234,96 мг, 5,60 ммоль) добавляли в смешанный раствор соединения Примера 7С (0,58 г, 1,12 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и воде (5 мл) и перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6 1М соляной кислотой, затем разбавляли 30 мл воды и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией с получением соединения Примера 7. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ= 9.27 (s, 1H), 7.93 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7.44-7.32 (m, 5H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.79-6.68 (m, 2H), 6.07 (q, J=6,9 Гц, 1H), 2.82 (br t, J=7,5 Гц, 2H), 2.53 (br s, 2H), 1.90 (d, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 8



Пример 8А

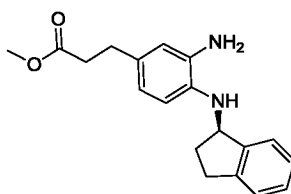


[0090] [0196]

[0091]

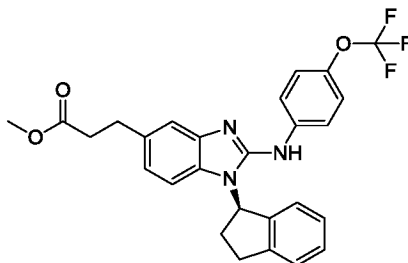
[0092] В раствор метил-(Е)-3-(4-фтор-3-нитро-фенил)проп-2-еноата (500 мг, 2,22 ммоль) в THF (10 мл) добавляли K_2CO_3 (920,67 мг, 6,66 ммоль) и (1R)-индан-1-амин (325,33 мг, 2,44 ммоль, 312,81 мкл). Эту смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл x 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения Примера 8A. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8.46 (br d, J =7,0 Гц, 1H), 8.29 (d, J =2,1 Гц, 1H), 7.60 (dd, J =2.1, 9,0 Гц, 1H), 7.54 (d, J =15,9 Гц, 1H), 7.31-7.19 (m, 4H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.05 (d, J =9,0 Гц, 1H), 6.26 (d, J =15,9 Гц, 1H), 5.15 (q, J =7,1 Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H).

Пример 8B



[0093] В раствор соединения Примера 8A (720 мг, 2,13 ммоль) в MeOH (20 мл) и DMF (5 мл) добавляли $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (2,02 г, 8,51 ммоль) и $NaBH_4$ (563,54 мг, 14,90 ммоль) порциями. Эту смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и затем разбавляли этилацетатом (50 мл). Смесь фильтровали и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (100 мл x 1), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения Примера 8B в виде коричневого масла. Остаток напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

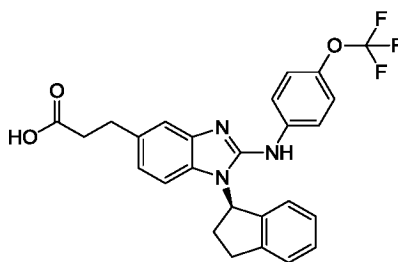
Пример 8C



[0094] В раствор соединения Примера 8B (800 мг, 2,58 ммоль) в THF (10 мл) добавляли 4-(трифторметокси)фенил-изотиоцианат (677,91 мг, 3,09 ммоль, 502,16 мкл). Эту смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Затем добавляли EDCI (988,19 мг, 5,15 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенный

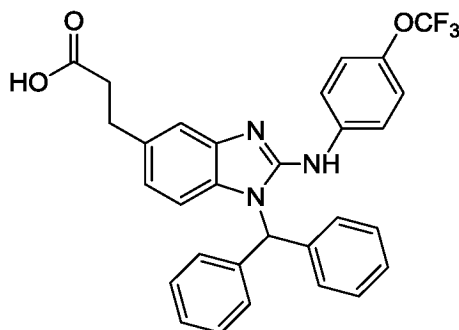
органический слой промывали рассолом (30 мл x 1), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением соединения Примера 8С в виде коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7.52-7.42 (m, 3H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.28-7.18 (m, 3H), 7.11 (br d, J =8,7 Гц, 2H), 7.03-6.93 (m, 1H), 6.06 (t, J =8,3 Гц, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 3.06 (t, J =7,8 Гц, 2H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.70 (t, J =7,9 Гц, 2H), 2.34 (qd, J =8.8, 13,4 Гц, 1H).

Пример 8

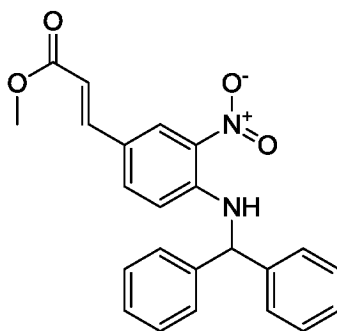


[0095] В раствор соединения Примера 8С (450 мг, 908,19 мкмоль) в THF (2 мл) и H_2O (2 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (114,33 мг, 2,72 ммоль). Эту смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Смесь доводили до pH 7 водным раствором HCl (1M) и затем экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией с получением соединения Примера 8. ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ = 7.73-7.59 (m, 2H), 7.56-7.47 (m, 3H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.32-7.20 (m, 3H), 6.96 (d, J =8,3 Гц, 1H), 6.41-6.22 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.20 (td, J =8.5, 16,6 Гц, 1H), 2.99-2.93 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.55-2.46 (m, 1H).

Пример 9

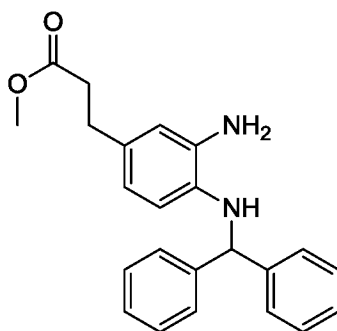


Пример 9А



[0096] В раствор метил-(E)-3-(4-фтор-3-нитрофенил)акрилата (0,5 г, 2,22 ммоль) и дифенилметиламина (447,60 мг, 2,44 ммоль, 422,26 мкл) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли карбонат калия (613,78 мг, 4,44 ммоль), и смешанный раствор перемешивали при 50°C в течение 12 часов. Затем добавляли дифенилметиламин (81,38 мг, 444,10 мкмоль, 76,77 мкл), и раствор перемешивали при 55°C в течение 12 часов. Реакционный раствор разбавляли 30 мл воды и затем экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением соединения Примера 9А в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ= 8.74 (br d, J=5,3 Гц, 1H), 8.27 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7.48 (d, J=15,9 Гц, 1H), 7.42 (dd, J=1.8, 8,9 Гц, 1H), 7.32-7.20 (m, 10H), 6.69 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6.19 (d, J=15,9 Гц, 1H), 5.70 (d, J=5,5 Гц, 1H), 3.71 (s, 3H).

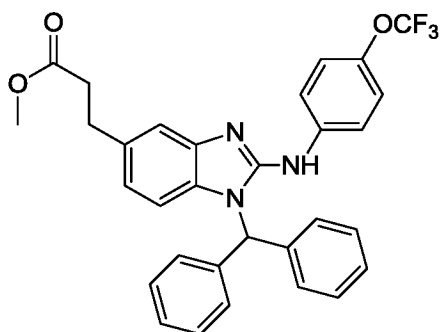
Пример 9В



[0097] Под защитой газа азота хлорид никеля (1,10 г, 8,50 ммоль) добавляли в раствор соединения Примера 9А (0,66 г, 1,70 ммоль) в метаноле (10 мл) и после охлаждения до 0°C добавляли медленно боргидрид натрия (642,86 мг, 16,99 ммоль). Смешанный раствор перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь гасили добавлением 50 мл насыщенного раствора хлорида аммония и перемешивали в течение 15 минут. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3), и объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения Примера 9В в

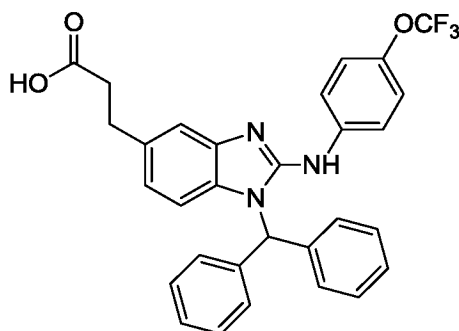
виде желтого масла, которое напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

Пример 9С



[0098] В раствор соединения Примера 9В (0,41 г, 1,14 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли 4-(трифторметокси)фенил-изотиоцианат (278 мг, 1,27 ммоль, 205,93 мкл) и перемешивали при 40°C в течение 1 часа. Затем добавляли EDC·HCl (436,11 мг, 2,27 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 12 часов. Реакционный раствор разбавляли 30 мл воды и затем экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением соединения Примера 9С в виде желтого твердого вещества.

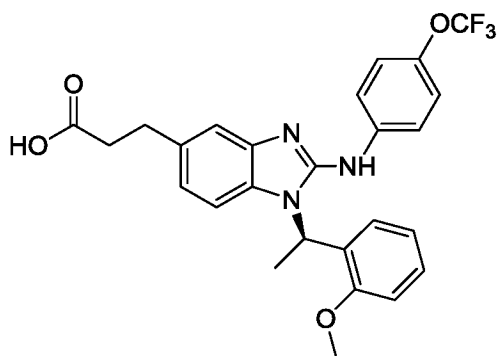
Пример 9



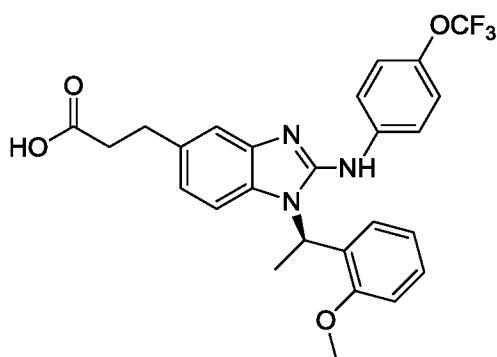
[0099] В раствор соединения Примера 9С (0,46 г, 843,18 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и воде (5 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (176,92 мг, 4,22 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6 1М соляной кислотой и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли 10 мл смеси петролейный эфир:этилацетат = 10:1, перемешивали в течение 30 минут, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения Примера 9. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ= 12.06 (br s, 1H), 9.33 (br s, 1H), 7.90 (br d, J=8,2 Гц, 2H), 7.46-7.35 (m, 7H), 7.32 (br d, J=8,7 Гц, 2H),

7.26 (br s, 1H), 7.20 (br d, $J=7,1$ Гц, 4H), 6.64 (br d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6.28 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 2.81 (br t, $J=7,5$ Гц, 2H), 2.53 (br s, 2H).

Пример 10

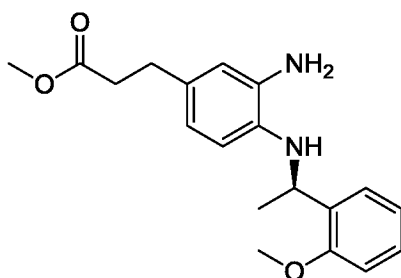


Пример 10А



[00100] В раствор метил-(Е)-3-(4-фтор-3-нитро-фенил)проп-2-еноата (750 мг, 3,33 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли карбонат калия (920,67 мг, 6,66 ммоль) и (1R)-1-(2-метоксифенил)этиламин (503,52 мг, 3,33 ммоль), и эту смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли 100 мл воды и экстрагировали 200 мл (100 мл x 2) этилацетата. Объединенный органический слой промывали 200 мл (100 мл x 2) солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, и этот остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 15:1) с получением соединения Примера 10А.

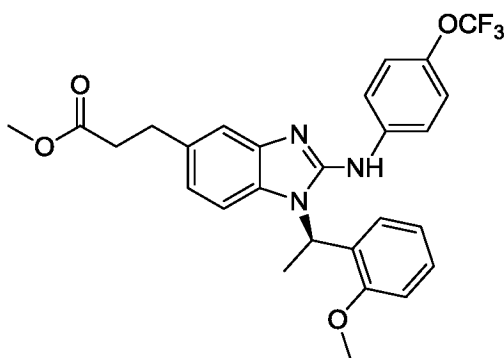
Пример 10В



[00101] В раствор соединения Примера 10А (1,19 г, 3,34 ммоль) в метаноле

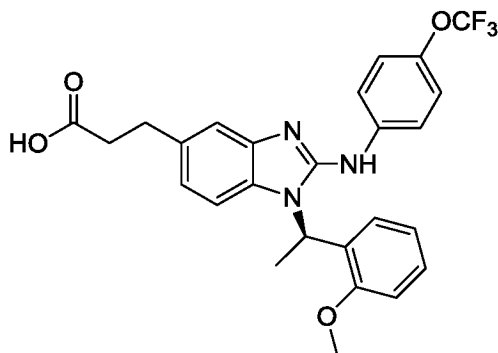
(10 мл) добавляли хлорид никеля (3,97 г, 16,70 ммоль) и затем добавляли по каплям раствор боргидрида натрия (1,39 г, 36,73 ммоль) в диметилформамиде (5 мл), контролируя, чтобы внутренняя температура не превышала 10°C, и затем реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 16 часов. Смесь вливали в воду (100 мл) и этилацетат (40 мл) и фильтровали через фильтр из целита. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (60 мл x 3), и фильтрат экстрагировали 150 мл этилацетата. Объединенные органические фазы промывали насыщенным рассолом (100 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением соединения Примера 10B.

Пример 10C



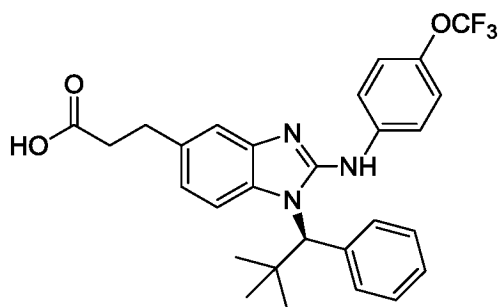
[00102] В раствор соединения Примера 10B (1,11 г, 3,35 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли 1-изотиоцианоил-4-(трифторметокси)бензол (734,27 мг, 3,35 ммоль, 543,90 мкл), и эту смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа, затем добавляли EDCI (642,11 мг, 3,35 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 15 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли 100 мл воды и экстрагировали 200 мл (100 мл x 2) этилацетата. Объединенный органический слой промывали 200 мл (100 мл x 2) насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 6/1) с получением соединения Примера 10C.

Пример 10

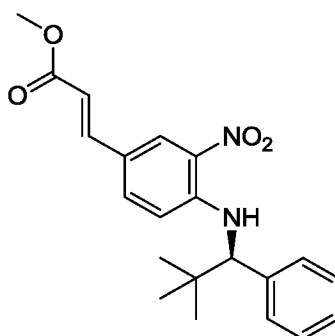


[00103] В раствор соединения Примера 10С (1,32 г, 2,49 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) и воде (3 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (523,12 мг, 12,47 ммоль), и эту смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Смесь подкисляли разбавленной соляной кислотой (1 н., 4 мл) до pH = 6 и экстрагировали 200 мл (100 мл x 2) этилацетата. Объединенный органический слой промывали 200 мл (100 мл x 2) насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в смешанном растворе этилацетата (4 мл) и петролейного эфира (8 мл) и перемешивали при 25°C в течение 60 минут. Смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали смешанным раствором этилацетата (1 мл) и петролейного эфира (2 мл) с получением соединения Примера 10. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7.60-7.55 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 3H), 7.09-7.03 (m, 3H), 6.98 (dd, J=1.5, 8,3 Гц, 1H), 6.86 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5.78 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.13-2.98 (m, 2H), 2.75-2.61 (m, 2H), 1.88 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 11



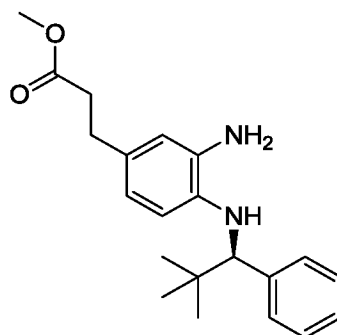
Пример 11А



[00104] В раствор метил-(Е)-3-(4-фтор-3-нитро-фенил)проп-2-еноата (220 мг,

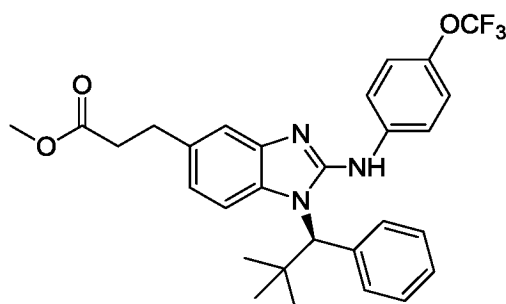
977,03 мкмоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли карбонат калия (675,15 мг, 2,931 ммоль) и (1R)-2,2-диметил-1-фенил-проп-1-амин гидрохлорид (195,13 мг, 977,03 мкмоль). Эту смесь перемешивали при 60°C в течение 48 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли 100 мл воды и экстрагировали 200 мл (100 мл x 2) этилацетата. Объединенный органический слой промывали 200 мл (100 мл x 2) насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 12/1) с получением соединения Примера 11A.

Пример 11B



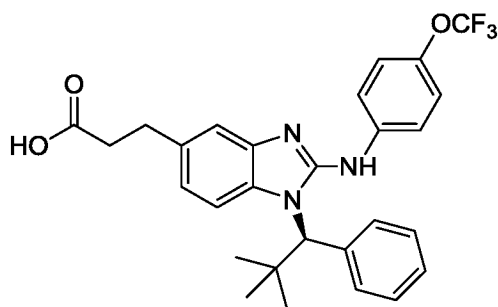
[00105] В раствор соединения Примера 11A (420 мг, 1,14 ммоль) в метаноле (6 мл) добавляли хлорид никеля (1,35 г, 5,70 ммоль) и затем добавляли по каплям раствор боргидрида натрия (474,42 мг, 12,54 ммоль) в диметилформамиде (3 мл), контролируя, чтобы внутренняя температура не превышала 10°C, и затем реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 2 часов. Смесь вливали в воду (80 мл), этилацетат (20 мл) и фильтровали через фильтр из целита. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (50 мл x 3), и смесь экстрагировали 100 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным рассолом (80 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением соединения Примера 11B, которое напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

Пример 11C



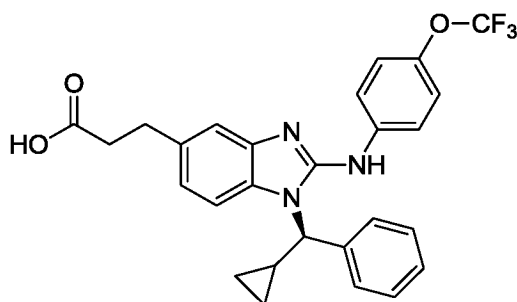
[00106] В раствор соединения Примера 11В (270 мг, 793,05 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли 1-изотиоцианато-4-(трифторметокси)бензол (173,82 мг, 793,05 мкмоль, 128,76 мкл), и эту смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа, затем добавляли EDCI (167,23 мг, 872,35 мкмоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 15 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли 100 мл воды и экстрагировали 200 мл этилацетата (100 мл x 2). Объединенный органический слой промывали 200 мл насыщенного солевого раствора (100 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 10/1) с получением соединения Примера 11С.

Пример 11

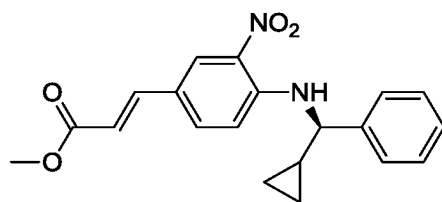


[00107] В раствор соединения Примера 11С (373 мг, 695,52 мкмоль) в тетрагидрофуране (3 мл) и воде (1 мл) добавляли гидроксид лития (145,93 мг, 3,48 ммоль), и эту смесь перемешивали при 25°C в течение 6 часов. Смесь подкисляли pH = 6 разбавленной соляной кислотой (1 н., 3 мл), фильтровали, и осадок на фильтре промывали 20 мл этилацетата с получением остатка. Осадок на фильтре растворяли в метаноле (10 мл) и дихлорметане (10 мл), смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа и затем фильтровали. Осадок на фильтре представлял собой продукт Примера 11. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 9.17 (s, 1H), 7.96 (br d, J=9,0 Гц, 2H), 7.62 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 7.41-7.33 (m, 4H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.76 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6.63 (dd, J=1.4, 8,4 Гц, 1H), 5.86 (s, 1H), 2.78 (br t, J=7,6 Гц, 2H), 2.47-2.52(m, 2H), 1.22 (s, 9H).

Пример 12

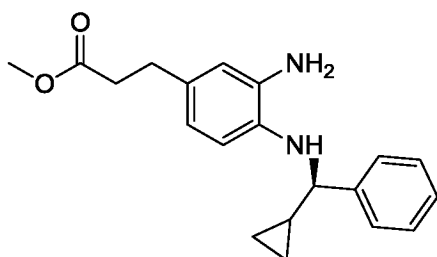


Пример 12А



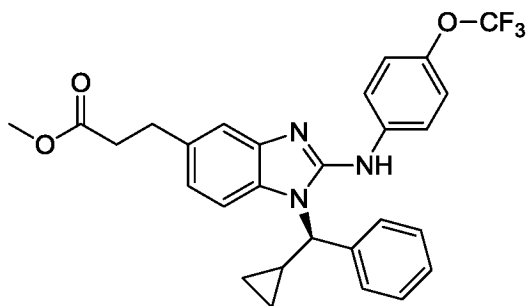
[00108] Метил-(Е)-3-(4-фтор-3-нитро-фенил)проп-2-еноат (0,26 г, 1,15 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл), затем добавляли карбонат калия (558,55 мг, 3,45 ммоль) и (R)-циклопропил(фенил)метиламина гидрохлорид (233,30 мг, 1,27 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли 100 мл воды и экстрагировали 100 мл (50 мл x 2) этилацетата. Объединенный органический слой промывали 50 мл (50 мл x 1) рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и очищали колоночной хроматографией с получением соединения Примера 12 в виде желтого масла. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ = 0.34-0.56 (m, 2 H), 0.60-0.80 (m, 2 H), 1.30-1.43 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 4.04 (dd, $J=7.95$, 5.38 Гц, 1 H), 6.23 (d, $J=15.89$ Гц, 1 H), 6.56 (d, $J=8.93$ Гц, 1 H), 6.52-6.62 (m, 1 H), 7.27-7.42 (m, 6 H), 7.53 (d, $J=15.89$ Гц, 1 H), 8.32 (d, $J=2.08$ Гц, 1 H), 8.88 (br d, $J=5.01$ Гц, 1 H).

Пример 12В



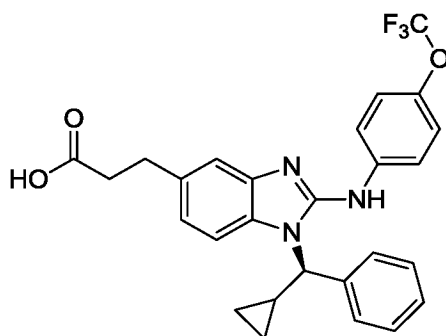
[00109] К соединению Примера 12А (388 мг, 1,10 ммоль) и гексагидрату хлорида никеля (1,31 г, 5,51 ммоль) добавляли MeOH (6 мл) и THF (6 мл), и добавляли порциями боргидрид натрия (416,54 мг, 11,01 ммоль) при 5°C и перемешивали при 5°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь гасили добавлением 100 мл воды, фильтровали, и фильтрат экстрагировали 100 мл (50 мл x 2) этилацетата. Объединенный органический слой промывали 50 мл (50 мл x 1) рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения Примера 12В.

Пример 12С



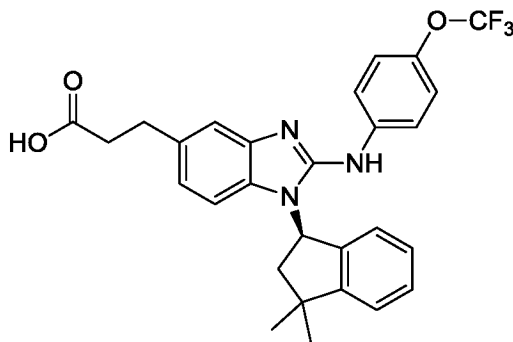
[00110] В раствор соединения Примера 12В (280 мг, 863,09 мкмоль) в THF (15 мл) добавляли изотиоцианоил-4-(трифторметокс)бензол (227,01 мг, 1,04 ммоль, 168,16 мкл). После добавления смесь перемешивали при 40°C в течение 1 часа и затем добавляли EDCI (330,91 мг, 1,73 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления THF, разбавляли 80 мл воды и экстрагировали 100 мл (50 мл x 2) этилацетата. Объединенный органический слой промывали 50 мл (50 мл x 1) рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и очищали колоночной хроматографией с получением соединения Примера 12С в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 0.47-0.70 (m, 3 H), 0.95-1.07 (m, 1 H), 1.74-1.83 (m, 1 H), 2.70 (t, J=7.89 Гц, 2 H), 3.06 (t, J=7.95 Гц, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 4.84 (d, J=9.54 Гц, 1 H), 6.97 (dd, J=8.19, 1.34 Гц, 1 H), 7.05-7.16 (m, 3 H), 7.28-7.33 (m, 2 H), 7.40-7.54 (m, 6 H).

Пример 12

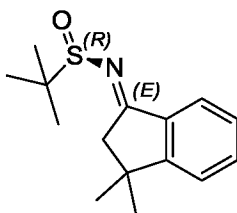


[00111] В раствор соединения Примера 12С (0,29 г, 569,16 мкмоль) в THF (3 мл), MeOH (3 мл) и H₂O (3 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (119,41 мг, 2,85 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Реакционную смесь медленно доводили до pH = 4 1 н. раствором HCl и экстрагировали этилацетатом (40 мл x 2). Объединенный органический слой промывали 50 мл рассола, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, перемешивали с MeOH (10 мл), фильтровали и сушили под вакуумом с получением соединения Примера 12. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 4.38 (br s, 1 H), 4.79-4.97 (m, 1 H), 6.51-6.62 (m, 2 H), 7.25-7.27 (m, 1 H), 7.27-7.29 (m, 1 H), 7.38-7.51 (m, 5 H).

Пример 13

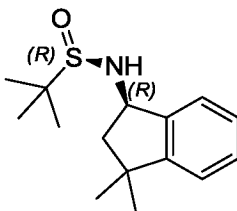


Пример 13А



[00112] 3,3-Диметилинден-1-он (3 г, 18,73 ммоль) растворяли в толуоле (40 мл), туда же добавляли тетраизопроксид титана (10,64 г, 37,46 ммоль, 11,05 мл) и 2-метилпропан-2-сульфинамид (2,72 г, 22,48 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 24 часов, затем снова добавляли 2-метилпропан-2-сульфинамид (2,72 г, 22,48 ммоль) и тетраизопроксид титана (5,32 г, 18,73 ммоль, 5,53 мл) и перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили добавлением 200 мл воды и затем фильтровали. Фильтрат экстрагировали 160 мл (80 мл x 2) этилацетата. Объединенный органический слой промывали 80 мл (80 мл x 1) рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и очищали колоночной хроматографией с получением соединения Примера 13А в виде коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 1.29-1.43 (m, 15 H) 2.98 (d, J=19.07 Гц, 1 H) 3.34 (d, J=19.20 Гц, 1 H) 7.29-7.42 (m, 2 H) 7.48-7.58 (m, 1 H) 7.76 (d, J=7.70 Гц, 1 H).

Пример 13В

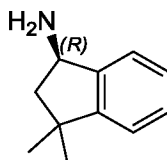


[00113] Соединение Примера 13А (1,4 г, 5,32 ммоль) растворяли в THF (20 мл) и воде (574,67 мг, 31,89 ммоль, 574,67 мкл), туда же добавляли боргидрид натрия (1,01 г, 26,58 ммоль), и эту смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили добавлением 100 мл воды и затем экстрагировали 100 мл (50 мл x 2) этилацетата. Объединенный органический слой промывали 50 мл насыщенного солевого раствора,

сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и очищали колоночной хроматографией с получением соединения Примера 13В в виде белого твердого вещества. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ = 1.21-1.28 (m, 12 H) 1.38 (s, 3 H) 1.88 (dd, J =12.84, 7.46 Гц, 1 H) 2.37 (dd, J =12.84, 7.21 Гц, 1 H) 3.49 (br d, J =6.60 Гц, 1 H) 4.88-4.99 (m, 1 H) 7.14-7.21 (m, 1 H) 7.23-7.29 (m, 2 H) 7.51-7.60 (m, 1 H).

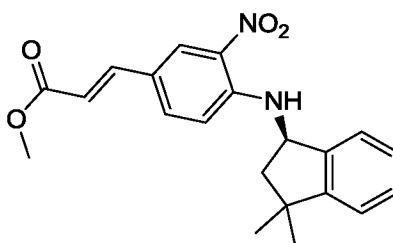
Пример 13С

(1R)-3,3-Диметилинден-1-амин



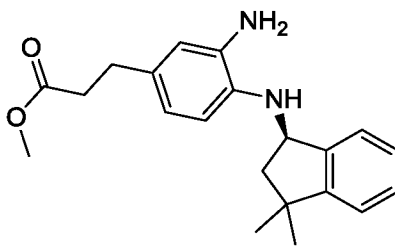
[00114] В раствор соединения Примера 13В (810 мг, 3,05 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляли HCl/диоксан (4М, 3 мл) и перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. Смесь разбавляли метил-*трет*-бутиловым эфиром (15 мл) и перемешивали при 25°C в течение 30 минут, фильтровали и сушили в вакууме с получением соединения Примера 13С в виде белого твердого вещества. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ = 1.15-1.30 (m, 3 H) 1.40-1.50 (m, 3 H) 1.93 (dd, J =13.02, 8.13 Гц, 1 H) 2.53 (dd, J =12.96, 7.70 Гц, 1 H) 3.31 (dt, J =3.30, 1.65 Гц, 1 H) 7.21-7.59 (m, 4 H).

Пример 13D



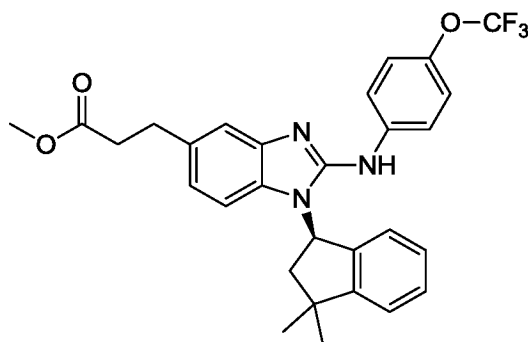
[00115] В раствор метил-(Е)-3-(4-фтор-3-нитро-фенил)проп-2-еноата (400 мг, 1,78 ммоль) в THF (12 мл) добавляли карбонат калия (982,04 мг, 7,11 ммоль) и соединение Примера 13С (491,69 мг, 2,49 ммоль) и перемешивали при 65°C в течение 16 часов. Смесь разбавляли 100 мл воды и экстрагировали 120 мл (60 мл x 2) этилацетата. Объединенный органический слой промывали 50 мл (50 мл x 1) рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и очищали колоночной хроматографией с получением соединения Примера 13D в виде желтого масла. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ = 1.33 (s, 3 H) 1.43 (s, 3 H) 1.95 (dd, J =12.72, 7.34 Гц, 1 H) 2.60 (dd, J =12.65, 7.15 Гц, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 5.25 (q, J =7.21 Гц, 1 H) 6.34 (d, J =15.89 Гц, 1 H) 7.14 (d, J =9.05 Гц, 1 H) 7.25-7.27 (m, 1 H) 7.27-7.29 (m, 1 H) 7.30-7.39 (m, 2 H) 7.57-7.73 (m, 2 H) 8.38 (d, J =2.20 Гц, 1 H) 8.57 (br d, J =7.09 Гц, 1 H)

Пример 13Е



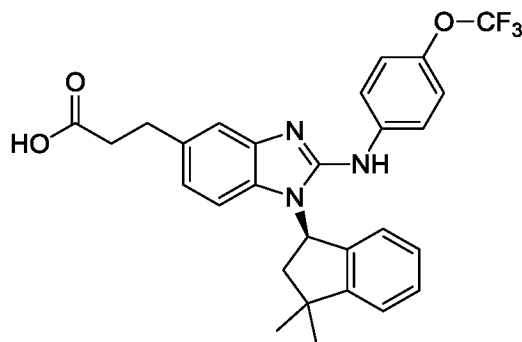
[00116] Соединение Примера 13D (300 мг, 818,75 мкмоль) растворяли в THF (5 мл) и MeOH (5 мл), туда же добавляли Pd/C (50 мг, 10%), атмосферу заменяли газом водородом 3 раза, и смесь перемешивали при 25°C в атмосфере H₂ (15 фунт/кв.дюйм) в течение 16 часов. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения Примера 13E в виде коричневого масла.

Пример 13F



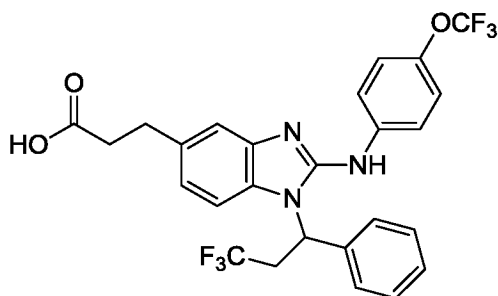
[00117] Соединение Примера 13E (255 мг, 753,45 мкмоль) растворяли в THF (8 мл), туда же добавляли 1-изотиоцианоил-4-(трифторметокси)бензол (198,17 мг, 904,14 мкмоль, 146,79 мкл) и перемешивали при 40°C в течение 1 часа, затем добавляли EDCI (288,87 мг, 1,51 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления THF, разбавляли 80 мл воды и экстрагировали 100 мл (50 мл x 2) этилацетата. Объединенный органический слой промывали 50 мл (50 мл x 1) рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и очищали колоночной хроматографией, и затем подвергали хиральному разделению с получением соединения Примера 13F в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 1.28-1.55 (m, 6 H) 2.14-2.72 (m, 4 H) 3.06 (br s, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 5.50 (br s, 1 H) 6.06 (br s, 1 H) 6.92-7.60 (m, 11 H).

Пример 13

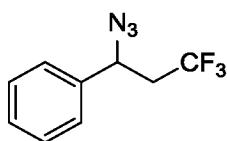


[00118] В раствор соединения Примера 13F (180 мг, 343,81 мкмоль) в MeOH (2Ml) добавляли моногидрат гидроксида лития (43,28 мг, 1,03 ммоль), THF (2 мл) и H₂O (2 мл) и перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь медленно доводили до pH = 4 1 н. HCl, и затем осадок собирали фильтрованием и сушили под вакуумом с получением соединения Примера 13. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ =1.34 (s, 3 H) 1.54 (s, 3 H) 2.37 (dd, J=12.65, 9.48 Гц, 1 H) 2.48-2.63 (m, 3 H) 2.90 (br t, J=7.58 Гц, 2 H) 6.05-6.37 (m, 2 H) 6.69 (br d, J=8.07 Гц, 1 H) 6.93 (br d, J=7.58 Гц, 1 H) 7.14-7.32 (m, 4 H) 7.35-7.42 (m, 2 H) 7.59 (br d, J=7.58 Гц, 2 H).

Пример 14 и Пример 15



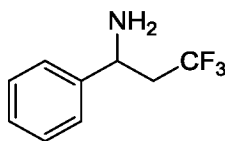
Пример 14А



[00119] В сухой сосуд загружали 1-(трифторметил)-1,2-бензойод-3-он (3,28 г, 10,37 ммоль) и CuBr (123,96 мг, 864,15 мкмоль, 26,32 мкл). Сосуд вакуумировали и заполняли газом азотом три раза. Затем в вышеуказанный сосуд добавляли азидо(триметил)силан (2,49 г, 21,60 ммоль, 2,84 мл) и стирол (900 мг, 8,64 ммоль), растворенный в ACN (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали DCM (20 мл x 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл x 1), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией с получением соединения Примера 14А в

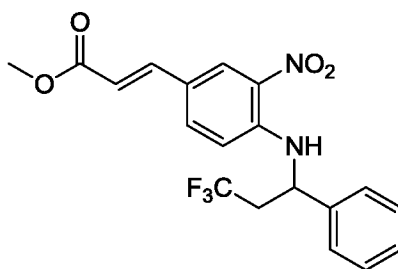
виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7.50-7.36 (m, 5H), 4.81 (dd, J =5.1, 8.4 Гц, 1H), 2.73-2.45 (m, 2H).

Пример 14В



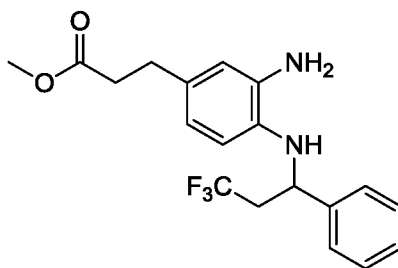
[00120] В раствор соединения Примера 14А (1,1 г, 5,11 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли CuSO_4 (81,59 мг, 511,21 мкмоль, 78,46 мкл) и NaBH_4 (290,11 мг, 7,67 ммоль). Эту смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения Примера 14В в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример 14С



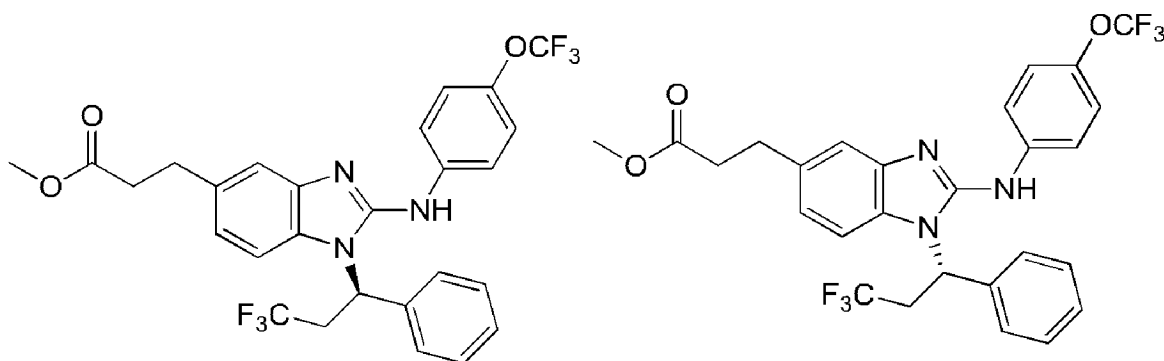
[00121] В раствор метил-(Е)-3-(4-фтор-3-нитро-фенил)проп-2-еноата (600 мг, 2,66 ммоль) в THF (10 мл) добавляли K_2CO_3 (1,10 г, 7,99 ммоль) и соединение Примера 14В (720 мг, 3,81 ммоль). Эту смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Смесь затем перемешивали при 70°C в течение 32 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта Примера 14С в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример 14D



[00122] В раствор соединения Примера 14C (1 г, 2,54 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2,41 г, 10,14 ммоль), затем добавляли порциями NaBH_4 (959,38 мг, 25,36 ммоль) при 0°C, и эту смесь выдерживали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (50 мл x 1), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения Примера 14D в виде коричневого масла, которое напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример 14E и Пример 14F



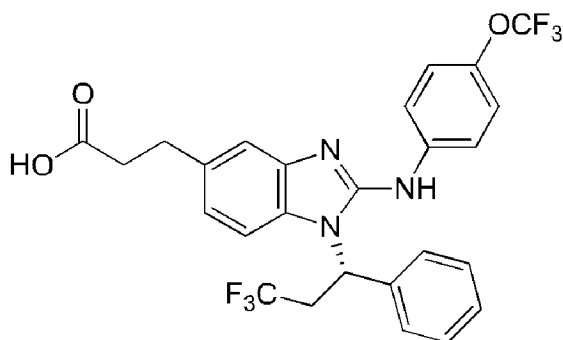
Пример 14E или Пример 14F

Пример 14E или Пример 14F

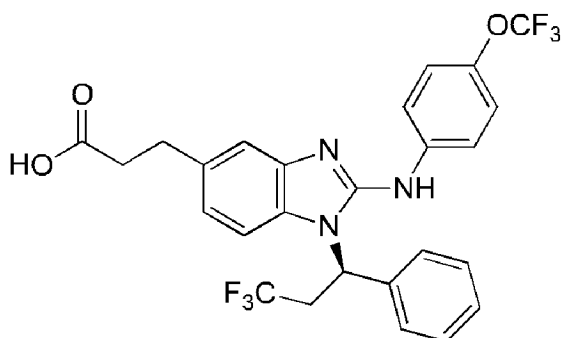
[00123] К соединению Примера 14D (770 мг, 2,10 ммоль) в THF (20 мл) добавляли 1-изотиоцианоил-4-(трифторметокси)бензол (552,78 мг, 2,52 ммоль, 409,47 мкл). Эту смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч. Затем добавляли EDCI (805,79 мг, 4,20 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией с получением остатка. Остаток разделяли методом SFC (сверхкритическая флюидная хроматография) (хиральная колонка: Chiralcel OD-3 50 x 4,6 мм в.д., 3 мкм; подвижная фаза: А: CO_2 , В: метанол (содержащий 0,05% DEA); градиент: метанол от 5% до 40%; скорость потока: 3 мл в минуту; длина волны: 220 нм) с получением соединения Примера 14E (время удерживания $\text{RT} = 1,546$ минут) и

соединения Примера 14F (время удерживания RT = 1,941 минут).

Пример 14 и Пример 15



Пример 14 или Пример 15



Пример 14 или Пример 15

[00124] В раствор соединения Примера 14E (220 мг, 39,93 мкмоль) в MeOH (3 мл) и H₂O (3 мл) добавляли LiOH·H₂O (50,22 мг, 1,20 ммоль). Эту смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Смесь перемешивали при 30°C в течение еще 3 часов. Смесь доводили до pH 5-6 раствором HCl (1M) для осаждения твердого вещества, которое отфильтровывали и сушили с получением соединения Примера 14. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7.57-7.47 (m, 2H), 7.43 (d, J=4,4 Гц, 4H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6.88 (d, J=0,6 Гц, 2H), 6.30 (dd, J=3.6, 10,5 Гц, 1H), 3.61-3.37 (m, 2H), 2.96 (t, J=7,7 Гц, 2H), 2.61 (t, J=7,7 Гц, 2H).

[00125] В раствор соединения Примера 14F (300 мг, 543,99 мкмоль) в MeOH (4 мл) и H₂O (4 мл) добавляли LiOH·H₂O (68,48 мг, 1,63 ммоль). Эту смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов. Смесь доводили до pH 5-6 раствором HCl (1M) для осаждения твердого вещества, которое отфильтровывали и сушили с получением соединения Примера 15. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7.55-7.49 (m, 2H), 7.43 (d, J=4,4 Гц, 4H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.87 (s, 2H), 6.30 (dd, J=3.5, 10,5 Гц, 1H), 3.56-3.41 (m, 2H), 2.96 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2.61 (t, J=7,7 Гц, 2H).

Экспериментальный Пример 1: Тестирование активности в отношении IDH1 *in vitro*

[00126] Мутантная IDH1 катализирует NADPH-зависимое восстановление α-KG (α-кетоглутарат) до 2-HG (2-гидроксиглутарат), и израсходованная NADPH может быть определена считыванием флуоресценции.

Реагенты:

[00127] Основной реакционный буфер: 50 mM KH₂PO₄, pH 7,5, 10 mM MgCl₂, 10% глицерина, 150 mM NaCl, 0,05% BSA (бычий сывороточный альбумин), 2 mM b-ME (2-меркаптоэтанол), 0,003% Brij35 (лауриловый эфир полиэтиленгликоля)

Субстраты и кофакторы:

[00128] IDH1wt (дикого типа): 65 мкМ изоцитрата + 50 мкМ NADP

[00129] IDH1(R132H): 1500 мкМ α -КГ + 15 мкМ NADPH

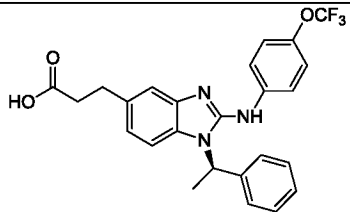
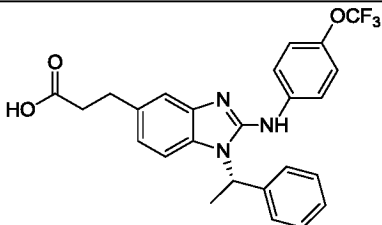
[00130] IDH1(R132C): 500 мкМ α -КГ + 15 мкМ NADPH

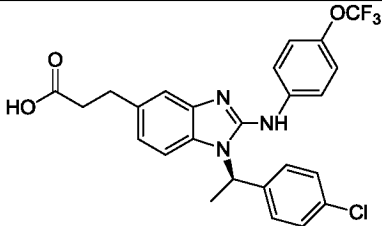
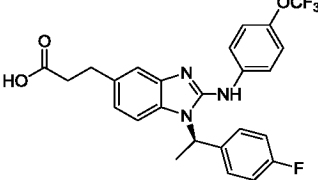
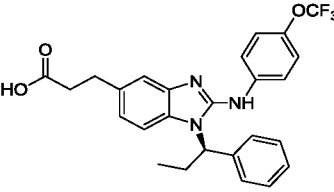
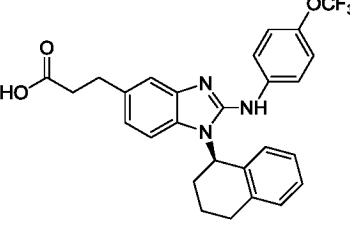
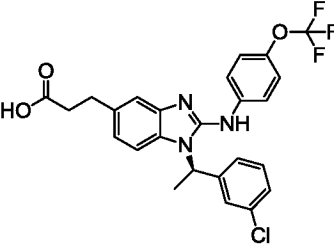
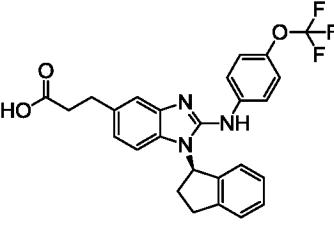
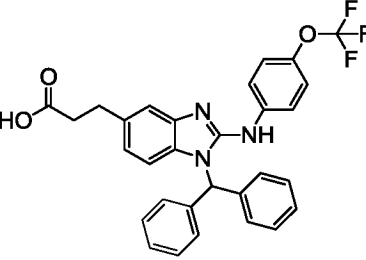
Реакционный процесс:

[00131] 1.33X фермент (нет фермента в контрольной лунке), буфер и NADP или NADPH (контрольная лунка) добавляли в лунки реакционного планшета. Тестируемое соединение растворяли в 100% DMSO и затем добавляли в смесь ферментов (Echo550, нанолитровый уровень) и инкубировали в течение 60 минут после простого центрифугирования. Смесь 4X субстрата и кофактора добавляли для запуска реакции. После простого центрифугирования планшет инкубировали при встряхивании при комнатной температуре в течение 45 минут. Подготовавливали смесь 3X липоамидгидрогеназы и резазурина, добавляли ее в реакционный раствор для тестирования количества NADPH, образовавшегося или оставшегося, и инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут после простого центрифугирования. Многофункциональный микропланшет-ридер Envision использовали для измерения ($E_{x/E_{m}} = 535/590$ нм).

[00132] Результаты экспериментов представлены в Таблице 1 и Таблице 2:

Таблица 1. Результаты тестирования IC_{50} в отношении активности фермента IDH1 (IDH1R132H) *in vitro*

Пример	Структура	IDH1 R132H (нМ)
Пример 1		7,9
Пример 2		464,5

Пример 3		320
Пример 4		125,5
Пример 5		89,53
Пример 6		3,94
Пример 7		121,1
Пример 8		2,88
Пример 9		21,9

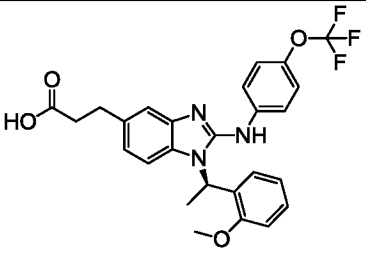
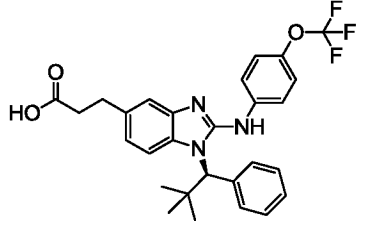
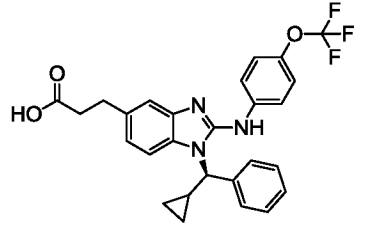
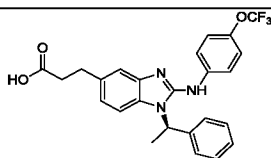
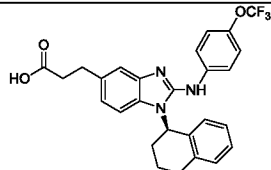
Пример 10		343,6
Пример 11		24,5
Пример 12		15,69

Таблица 2. Результаты тестирования IC_{50} в отношении активности ферментов IDH1 (IDH1 R132C, WT) *in vitro*

Пример	Структура	IDH1 R132C (нМ)	IDH1 WT (нМ)
Пример 1		101,8	>10000
Пример 6		12,79	>10000

[00133] Заключение: На ферментативном уровне соединения по настоящему изобретению оказывают хорошее ингибирующее воздействие на мутантную IDH1R132H и IDH1R132C и в то же время не оказывают ингибирующего воздействия на белок IDH дикого типа.

Экспериментальный Пример 2: Тестирование цитологической активности IDH1

[00134] В этом исследовании соединение инкубировали с клеточной линией с мутантной IDH1, и содержание 2HG в клеточной культуре определяли методом ЖХ-МС

(жидкостная хроматография/масс-спектрометрия) для определения ингибирующей активности соединения в отношении мутантной IDH1. IDH1 катализирует восстановление изоцитрата до α -кетоглутарата (α -KG) в организмах, и мутантная IDH1 дополнительно катализирует восстановление α -KG до 2-гидроксиглутарата (2-HG).

[00135] Клеточный штамм U87MG-IDH1-R132H представляет собой стабильный трансфицированный клеточный штамм, который может стабильно экспрессировать мутант IDH1-R132H, полученный через скрининг путем трансфицирования клеток U87MG мутантом IDH1-R132H, и клеточный штамм HT1080 содержит эндогенный мутант IDH1-R132C.

[00136] Экспериментальный процесс следующий:

[00137] 1) Соединение подвергали 3-кратным разведениям в DMSO и затем добавляли к планшет для клеточных культур в сумме в 10 концентрациях, в двух повторах для каждой концентрации. Лунка отрицательного контроля содержала только DMSO, а лунка положительного контроля содержала BAY1436032 в конечной концентрации 5 мкМ. Конечная концентрация DMSO во всех лунках составляла 0,5%.

[00138] 2) Клеточную линию с мутантной IDH1 высевали в планшет для клеточных культур, содержащий соединение, при плотности 40000 клеток на лунку. Клетки инкубировали с соединением в инкубаторе при 37°C, 5% CO₂, в течение 3 суток.

[00139] 3) Через 3 суток 10 мкл надосадочной жидкости клеточной культуры отбирали и разводили 21-кратно 200 мкл ddH₂O воды до 210 мкл и хорошо смешивали, из них отбирали 50 мкл разведенного раствора и добавляли 200 мкл осадителя (ацетонитрил, содержащий 0,4 мкг/мл D-2-гидроксиглутаровой кислоты ¹³C5). После центрифугирования при 4000 об/мин в течение 10 минут отбирали 100 мкл надосадочной жидкости для определения содержания 2-HG методом ЖХ-МС.

[00140] 4) В то же время набор ATPlite 1Step использовали для определения воздействия соединения на жизнеспособность клеток клеточного штамма с мутантной IDH1 согласно инструкциям.

[00141] 5) Данные по содержанию 2-HG использовали для вычисления процента ингибирования (степень ингибирования, %) для каждой концентрации соединения против мутантной IDH1 по следующей формуле вычисления:

$$\text{Степень ингибирования, \%} = (\text{CPD-ZPE})/(\text{HPE-ZPE}) \times 100\%$$

[00142] Данные по жизнеспособности клеток использовали для вычисления процента цитотоксичности (цитотоксичность, %) соединения против клеточного штамма с мутантной IDH1 по следующей формуле вычисления:

$$\text{Цитотоксичность, \%} = (1 - \text{CPD/ZPE}) \times 100\%$$

CPD: сигнал от лунок с соединением

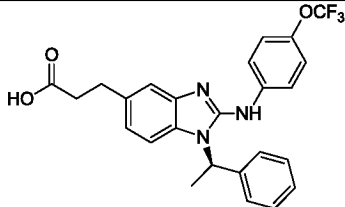
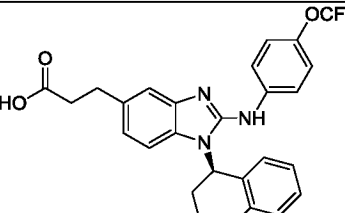
ZPE: средний сигнал от лунок отрицательного контроля с 0,5% DMSO вместо соединения

HPE: средний сигнал от лунок положительного контроля

[00143] 6) Степень ингибирования, %, и цитотоксичность, %, аппроксимировали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism к кривой доза-эффект с получением значения IC_{50} тестируемого соединения.

Результаты эксперимента представлены в Таблице 3.

Таблица 3. Результаты тестирования IC_{50} в отношении клеточной (U87MG) активности IDH1 *in vitro*

Пример	Структура	U87MG IDH1-R132H (нМ)
Пример 1		92,75
Пример 6		38,25

[00144] Заключение: На клеточном уровне соединения по настоящему изобретению оказывают хорошее 2-HG ингибирующее воздействие на клетки глиомы головного мозга U87MG с мутацией IDH1R132H.

Экспериментальный Пример 3. Оценка фармакокинетики у мышей

[00145] Цель:

[00146] Тестировать фармакокинетические параметры соединения по настоящему изобретению у мышей

[00147] Схема эксперимента:

[00148] 1) экспериментальное лекарственное средство: соединение Примера 6;

[00149] 2) экспериментальные животные: 8 самцов мышей CD-1 в возрасте 7-10 недель, разделенные на 2 группы, по 4 в каждой группе;

[00150] 3) подготовка лекарственного средства: для группы инъекции в хвостовую вену отвешивали соответствующее количество лекарственного средства и растворяли в смешанном растворителе DMSO:20% гидроксипропил-бетациклодекстрин (HP β CD) = 10:90 для приготовления раствора 0,5 мг/мл; для группы внутрижелудочного введения отвешивали соответствующее количество лекарственного средства и растворяли в смеси DMSO:полиоксиэтиленовое касторовое масло EL (Cremophor EL):5% сульфобутилциклодекстрин (Captisol) = 5:10:85 для приготовления суспензии.

Проведение эксперимента:

[00151] Животным в группе 1 делали однократную инъекцию лекарственного средства в дозе 1 мг/кг и в концентрации 0,5 мг/мл через хвостовую вену, а животным в группе 2 вводили соединение в дозе 20 мг/кг и в концентрации 2 мг/мл через желудочный зонд. Образцы плазмы крови перекрестно собирали из животных при 0,0833 (только группа инъекции в хвостовую вену), 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения. Метод ЖХ-МС/МС использовали для определения концентрации лекарственного средства в образце плазмы крови, и кинетические параметры тестируемого лекарственного средства представлены в Таблице 4:

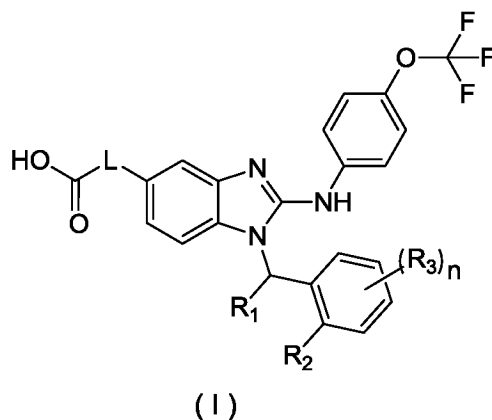
Таблица 4. Оценочные фармакокинетические параметры у мышей

Группа инъекции в хвостовую вену	Клиренс	Начальная концентрация	Объем распределения	Период полувыведения	Площадь под кривой
	Cl (мл/мин/кг)	C ₀ (нМ)	Vd (л/кг)	T _{1/2} (ч)	AUC _{0-last} (нМ•ч)
	2,17	3541	0,690	2,90	15463
Группа внутрижелудочного введения	Наивысшая концентрация	Время до наивысшей концентрации	Площадь под кривой	Биодоступность	
	C _{max} (нМ)	T _{1/2} (ч)	AUC _{0-last} (нМ•ч)	F (%)	
	33350	1,00	306609	99,1	

[00152] Заключение: Соединение Примера 6 по настоящему изобретению имеет хорошие фармакокинетические свойства у мышей.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, как оно представлено в формуле (I),



где

R_1 выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила и фенила, причем C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил и фенил возможно замещены 1, 2 или 3 R_a ;

каждый из R_2 и R_3 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, COOH, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси, причем C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкокси возможно замещены 1, 2 или 3 R_b ;

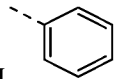
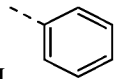
альтернативно, R_1 и R_2 связаны вместе с образованием C_{4-6} циклоалкенила, возможно замещенного 1, 2 или 3 R_c ;

L выбран из $-CH_2CH_2-$ и $-C_{3-6}$ циклоалкил- CH_2- ;

n выбран из 1, 2 и 3; и

каждый из R_a , R_b , и R_c независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, COOH и Me; или его изомер, или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R_1 выбран из C_{1-3} алкила, циклопропанила и фенила, причем C_{1-3} алкил, циклопропанол и фенил возможно замещены 1, 2 или 3 R_a .

3. Соединение или его изомер, или его фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где R_1 выбран из CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, , , $CH(CH_3)_2$ и .

4. Соединение или его изомер, или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-3, где каждый из R_2 и R_3 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, COOH, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, причем C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси возможно замещены 1, 2 или 3 R_b .

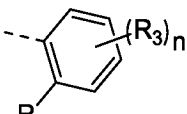
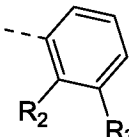
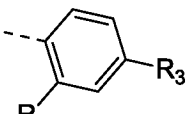
5. Соединение или его изомер, или его фармацевтически приемлемая соль по п. 4, где каждый из R_2 и R_3 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, COOH, CH_3 и CH_3O , причем CH_3 и CH_3O возможно замещены 1, 2 или 3 R_b .

6. Соединение или его изомер, или его фармацевтически приемлемая соль по п. 5, где каждый из R_2 и R_3 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, COOH, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 и OCH_3 .

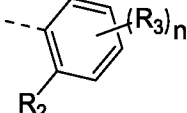
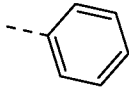
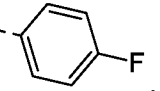
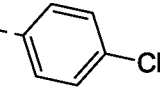
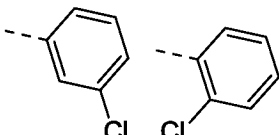
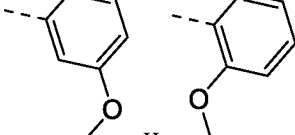
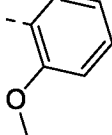
7. Соединение или его изомер, или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1,

где L выбран из $-CH_2CH_2-$ и .

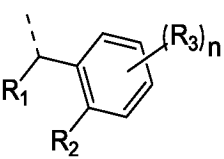
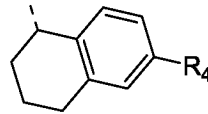
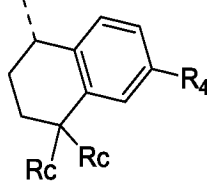
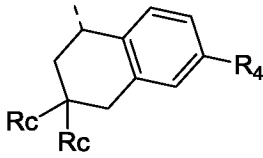
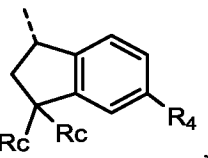
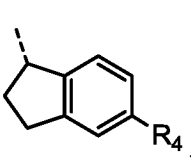
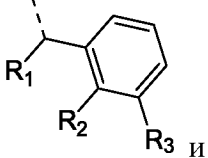
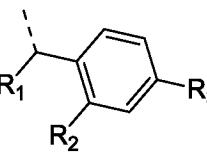
8. Соединение или его изомер, или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1,

где структурная единица  выбрана из  и .

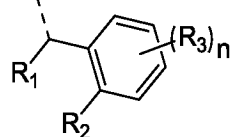
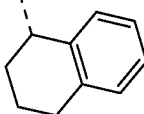
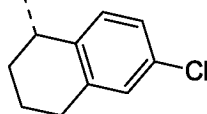
9. Соединение или его изомер, или его фармацевтически приемлемая соль по п. 8,

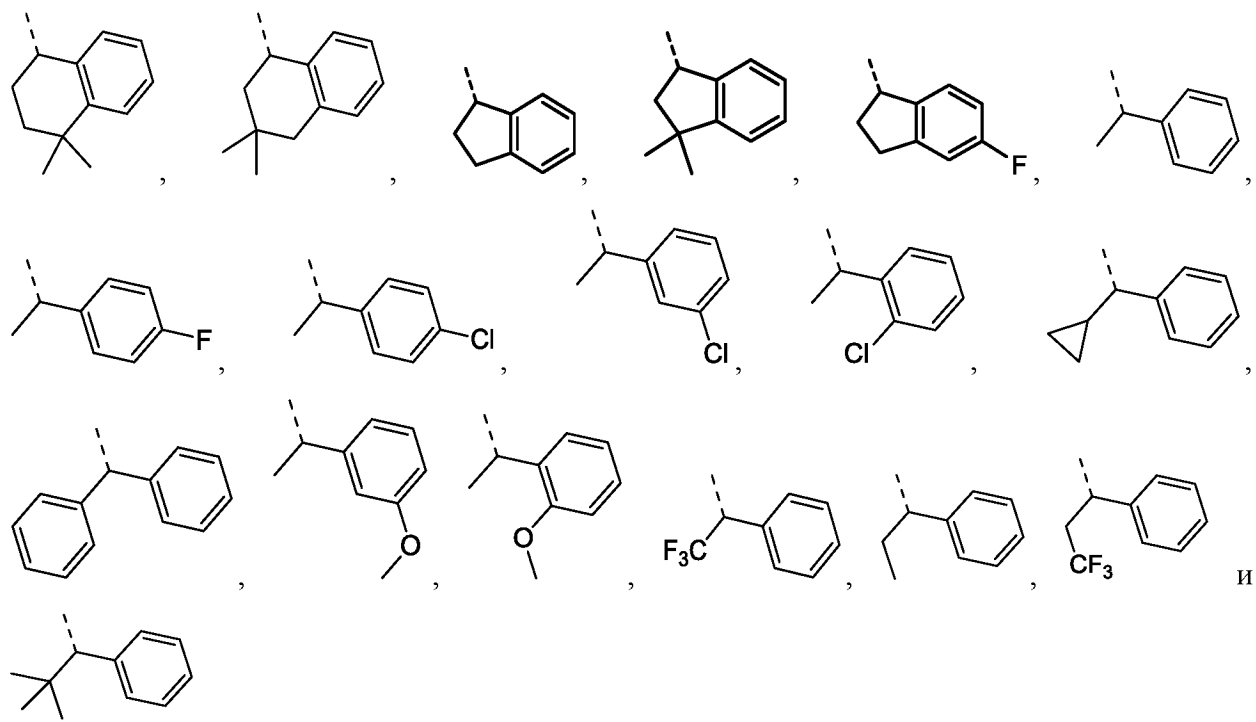
где структурная единица  выбрана из , , , ,  и .

10. Соединение или его изомер, или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1,

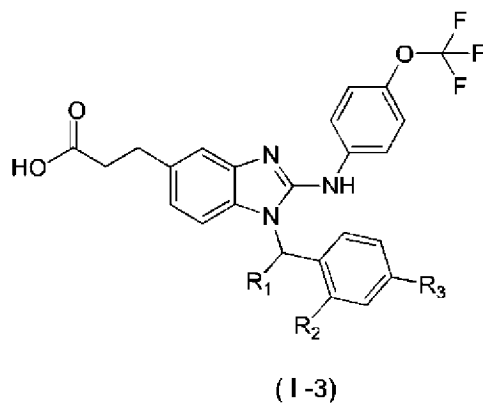
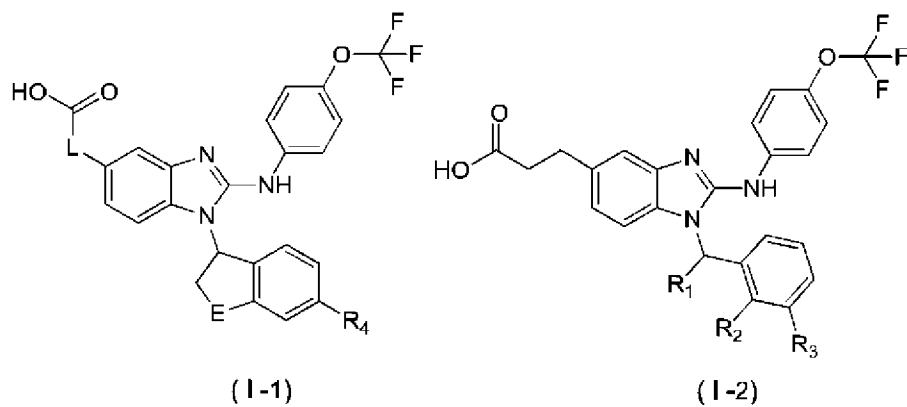
где структурная единица  выбрана из , , , , ,  и .

11. Соединение или его изомер, или его фармацевтически приемлемая соль по п. 10,

где структурная единица  выбрана из , .



12. Соединение или его изомер, или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-6, которое выбрано из



где

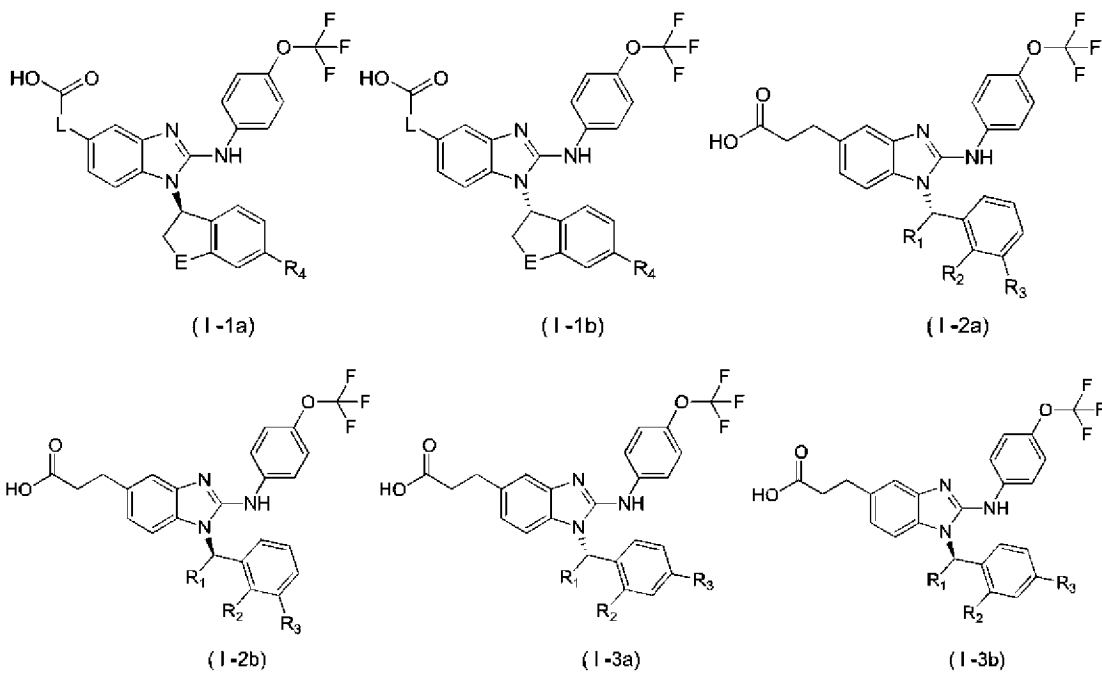
Е выбран из $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ и $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$;

L выбран из $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ и  ;

R_1 такой, как определено в любом из п.п. 2-3; и

R_2 и R_3 такие, как определено в любом из п.п. 4-6.

13. Соединение или его изомер, или его фармацевтически приемлемая соль по п. 12, которое выбрано из



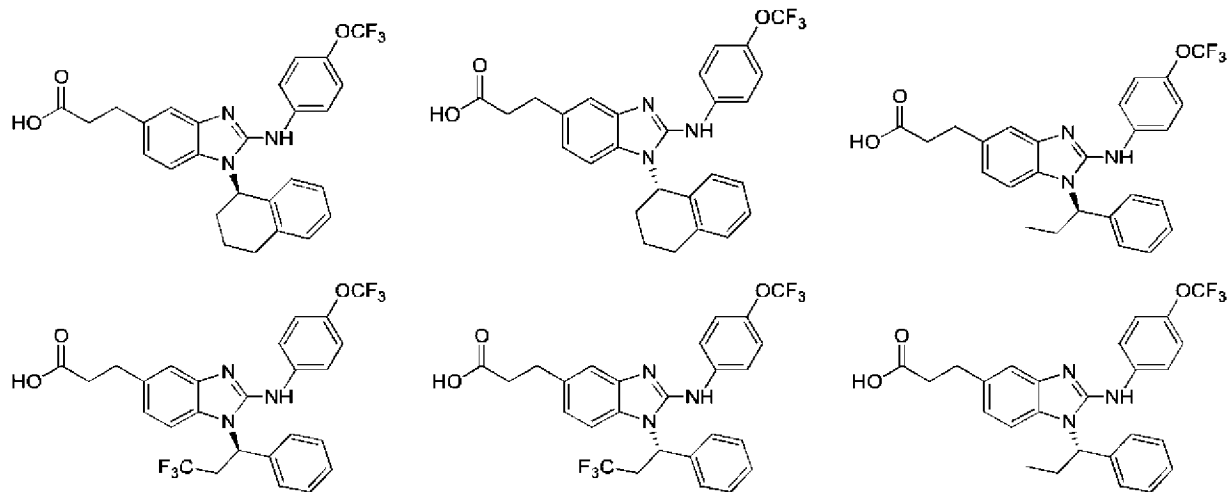
где

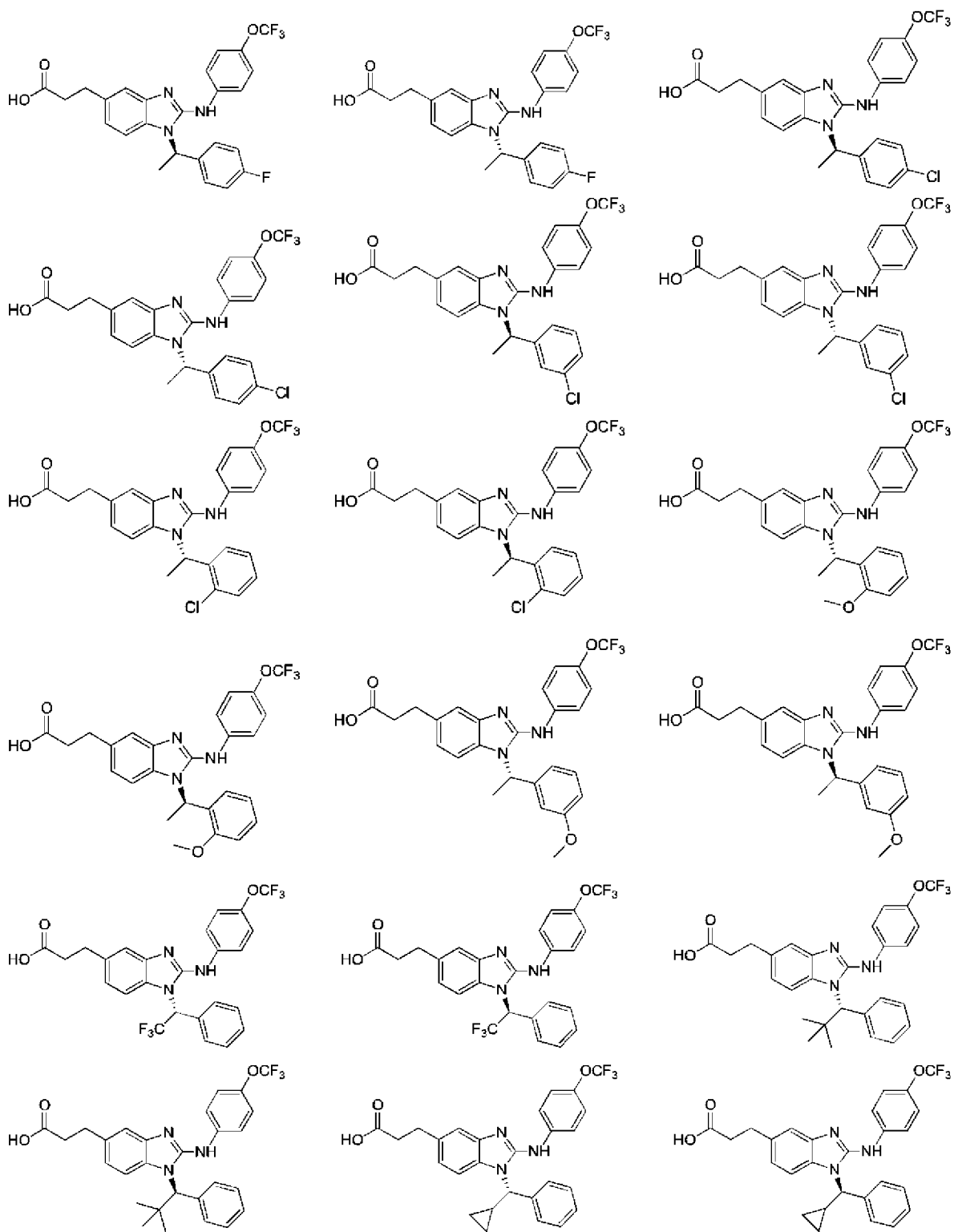
E, L, R_1 , R_2 и R_3 такие, как определено в п. 12.

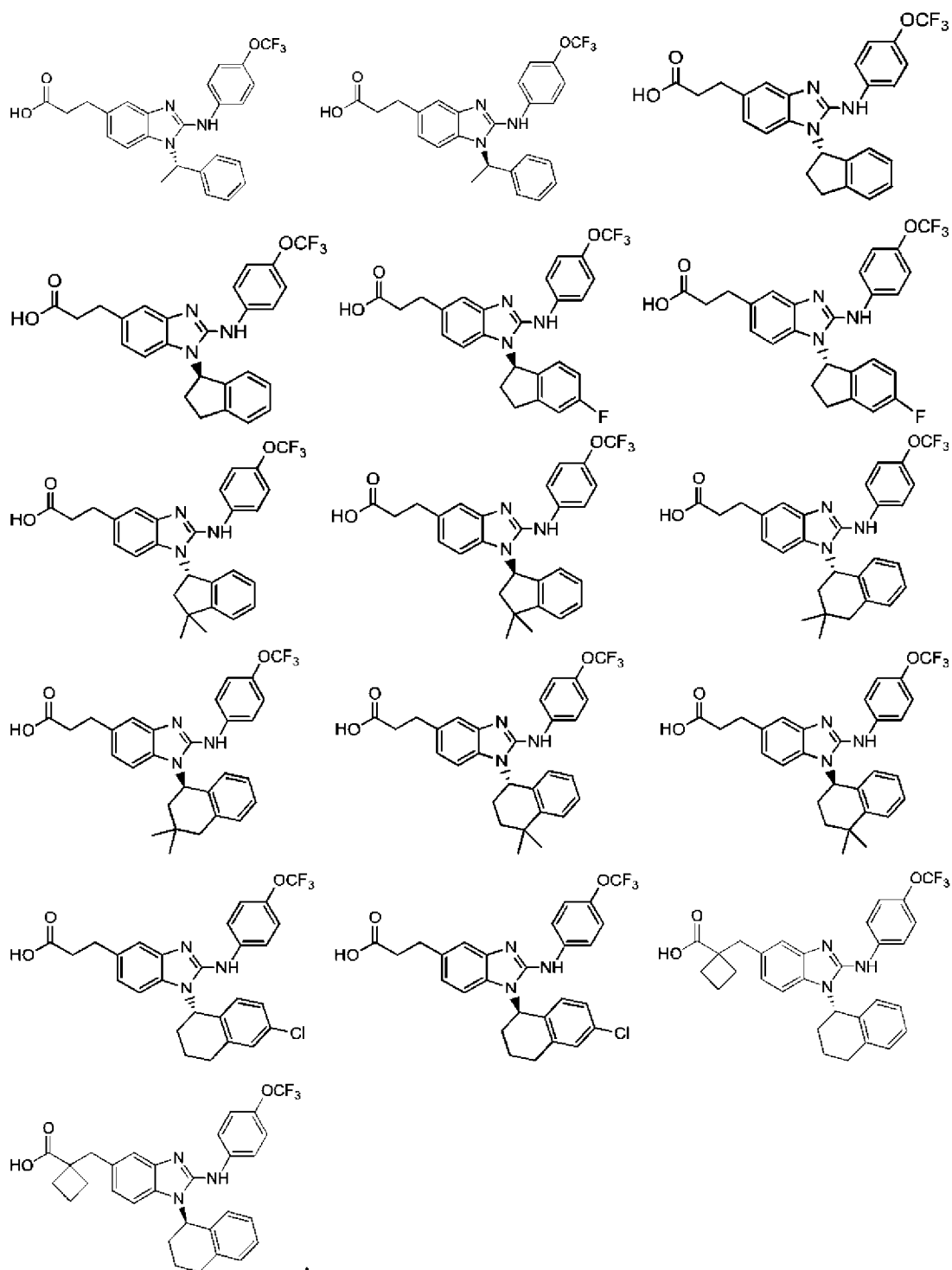
14. Соединение, как оно представлено в нижеследующих формулах, которое выбрано из

или его изомер, или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение или его изомер, или его фармацевтически приемлемая соль по п. 14, которое выбрано из







16. Применение соединения или его изомера, или его фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-15 в изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с IDH1 (изоцитратдегидрогеназа 1).