

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191476** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2021.10.26(22) Дата подачи заявки
2019.12.02

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

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

(31) 18209721.2

(32) 2018.12.03

(33) EP

(86) PCT/EP2019/083252

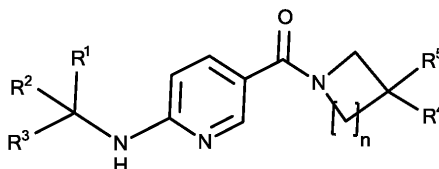
(87) WO 2020/114943 2020.06.11

(71) Заявитель:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Флек Мартин Томас, Годбу Седриккс,
Кольман Ханнес Фипко (DE)**

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

(57) Изобретение охватывает соединения формулы I



I,

которые являются подходящими для лечения заболеваний, связанных с ванином, а также способы получения указанных соединений, фармацевтические препараты, содержащие указанные соединения, и способы их применения.

A1**202191476****202191476****A1**

ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ВАНИНА

5

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые ингибируют ванин, к фармацевтическим композициям, которые их содержат, и к их применению в качестве лекарственных средств.

2. СВЕДЕНИЯ ИЗ УРОВНЯ ТЕХНИКИ

Изоформы 1 и 2 таких ферментов как ванин представляют собой однодоменные внеклеточные пантетеиназы, которые катализируют расщепление пантетина и пантетеина на пантотеновую кислоту и цистамин и цистеамин, соответственно (Martin, Immunogenetics, (май – июнь 2001 г.) т. 53, № 4, стр. 296-306). Образование цистеамина было связано с повышенным окислительным стрессом в тканях в результате пониженных уровней глутатиона, состояния, характерного для многих патологических состояний, включая ВЗК (*воспалительное заболевание кишечника*) (Xavier, Nature. 15 января 2011 г.; 474 (7351):307-17), злокачественное новообразование (Sosa, Ageing research reviews, (январь 2013 г.) т. 12, № 1, стр. 376-90) и диабет (Lipinski, Journal of diabetes and its complications, (июль-август 2001 г.) т. 15, № 4, стр. 203-10).

Повышенная активность ванина-1 в эпителии кишечника способствует повреждению и воспалению тканей за счет снижения устойчивости к окислительному стрессу на мышинных моделях (Naquet, Biochem Soc Trans., август 2014 г.; 42(4):1094-100); (Berruyer, Molecular and cellular biology, (август 2004 г) т. 24, № 16, стр. 7214-24); (Berruyer, The Journal of experimental medicine, (25 декабря 2006 г.) т. 203, № 13, стр. 2817-27); (Pouyet, Inflammatory bowel diseases, (январь 2010 г.) т. 16, № 1, стр. 96-104). Гомозиготные мыши, нокаутированные (КО) по VNN1, не имеют заметных уровней цистеамина в крови и тканях и демонстрируют опосредованную глутатионом резистентность ткани к окислительному стрессу (Berruyer, The Journal of experimental medicine, (25 декабря 2006 г.) т. 203, № 13, стр. 2817-27). Кроме того, эти мыши защищены от повреждения кишечника в моделях колита, вызванного TNBS, DSS и

Schistosoma (Berruyer, The Journal of experimental medicine, (25 декабря 2006 г.) т. 203, № 13, стр. 2817-27; Pouyet, Inflammatory bowel diseases, (январь 2010 г.) т. 16, № 1, стр. 96-104; Martin, The Journal of clinical investigation, (февраль 2004 г.) т. 113, № 4, стр. 591-7). У данных грызунов отсутствует ванин-2, их
5 единственным источником цистеамина является ванин-1, поэтому защитный фенотип мыши, КО по VNN1, связан с недостатком цистеамина.

У людей, наблюдалась повышающая регуляция ванина-1 в кишечном эпителии в биопсиях тканей от пациентов, страдающих язвенным колитом и болезнью Крона, а функциональный полиморфизм в регуляторной области гена
10 VNN1, который приводил к повышенной экспрессии VNN1, был связан с повышенной предрасположенностью к ВЗК ($P=0,0003$ гетерозиготный по сравнению с диким типом) (Gensollen, Inflammatory bowel diseases, (октябрь 2013 г.) т. 19, № 11, стр. 2315-25).

Кроме того, активность повышающей регуляции ванина-1 в коже и крови
15 была связана с развитием и тяжестью фиброза у пациентов с системным склерозом (Kavian, Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950), (20161015) т. 197, № 8, стр. 3326-3335), а повышенные уровни ванина-1 наблюдались при хронической ювенильной идиопатической тромбоцитопении (Zhang, Blood, (28 апреля 2011 г.) т. 117, № 17, стр. 4569-79), псориазе и атопическом дерматите
20 (Jansen, The Journal of investigative dermatology, (сентябрь 2009 г.) т. 129, № 9, стр. 2167-74).

Повышенная экспрессия ванина-1 и его активность также имеют место, и служат в качестве биологических маркеров впервые выявленного диабета, связанного с раком поджелудочной железы (Kang, Cancer Letters (Нью-Йорк, NY, Соединенные Штаты Америки) (2016), 373(2), 241-250), и также коррелируют с неблагоприятным прогнозом и ответом на лечение при колоректальном раке
25 (Chai, American journal of translational research, (2016) т. 8, № 10, стр. 4455-4463).

WO 2018011681 и WO 2016193844 раскрывают ингибиторы ванина для лечения ряда заболеваний, например, болезни Крона и язвенного колита.

30 Задача, решаемая настоящим изобретением, состоит в предоставлении новых соединений, которые действуют в качестве ингибиторов таких ферментов как ванин, предпочтительно в качестве ингибиторов фермента ванин-1.

Неожиданно было обнаружено, что соединения в соответствии с настоящим изобретением обладают сильным действием ингибиторов ванина-1,

предпочтительно проявляя ингибирование VNN-1, со значением ИК₅₀ [нМ] < 100, более предпочтительно ИК₅₀ [нМ] < 10, особенно предпочтительно ИК₅₀ [нМ] < 1.

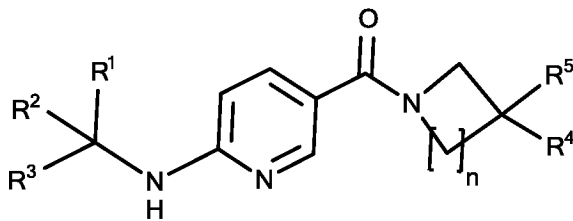
Лекарственные средства с длительным временем удерживания в организме являются предпочтительными, поскольку они остаются эффективными на протяжении более длительного периода времени и, по этой причине, могут применяться в более низких дозах. Неожиданно, соединения в соответствии с настоящим изобретением показывают подходящее среднее время удерживания в организме (MRT).

Более того, соединения в соответствии с настоящим изобретением демонстрируют дополнительные свойства, которые являются подходящими для их фармакокинетического и фармакологического профиля, например, хорошая растворимость и хорошая метаболическая стабильность. Дополнительными преимуществами соединений в соответствии с настоящим изобретением являются хорошая химическая стабильность и хорошая всасываемость.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Неожиданно было обнаружено, что указанная выше задача решается с помощью соединений формулы I в соответствии с настоящим изобретением.

Настоящее изобретение, следовательно, относится к соединению формулы I



I,

в которой

n означает 1 или 2;

R¹, R² и R³ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из C₁₋₄-алкила, необязательно замещенного посредством гидрокси, CH₃-O-, CH₃-SO₂-, фенил-CH₂-, необязательно замещенного посредством 1 - 3 атомов галогена, и 5-6-членного гетероарил-C₁₋₂-алкила-;

или

R^2 и R^3 вместе образуют 3-6-членный карбоцикл или 4-6-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N и O;

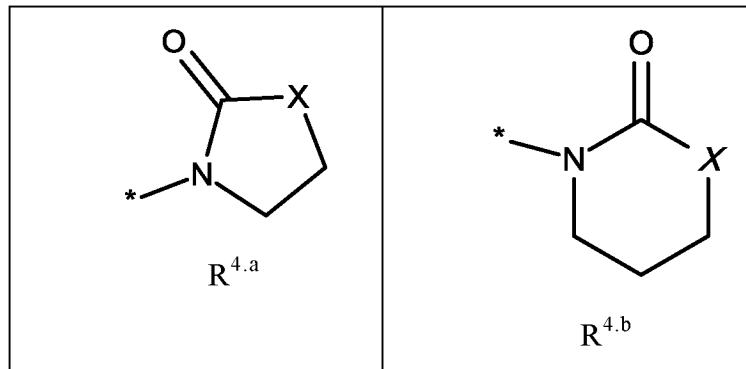
или

5 R^1 , R^2 и R^3 вместе могут образовывать или бициклический 5-8-членный карбоцикл или бициклический 6-8-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N и O;

при этом в определении R^1 , R^2 и R^3 упомянутый алкил, циклоалкил, гетероарил и гетероцикл необязательно замещены посредством 1 - 3 атомов галогена;

10 R^4 означает $R^{4.1}R^{4.2}N-$; 5-6-членный гетероарил, NC-, 5-6-членный гетероцикл;

или R^4 означает группу формулы $R^{4.a}$ или $R^{4.b}$



15 где

X означает CH_2 , $-NR^X$ или O;

при этом R^X означает H или C_{1-3} -алкил;

$R^{4.a}$ и $R^{4.b}$ независимо друг от друга необязательно замещены метилом;

20 $R^{4.1}$ выбирают из группы, состоящей из C_{1-4} -алкил-CO-, необязательно замещенного посредством 1-3 атомов фтора, C_{3-4} -циклоалкила или C_{1-2} -алкокси, C_{3-5} -циклоалкил-CO-, замещенного посредством $R^{4.1.1}$ и $R^{4.1.2}$, 4-6-членный гетероцикл-CO-, замещенного посредством $R^{4.1.3}$ и $R^{4.1.4}$, 4-6-членный гетероцикл- CH_2 -CO-, 5-6-членный гетероарил-CO-, необязательно замещенного посредством 1 атома галогена, H_3C-O- или 1 - 2 метильных групп,

25 фенил-CO-, замещенного посредством $R^{4.1.5}$ и $R^{4.1.6}$, $(C_{1-3}$ -алкил) $(C_{1-3}$ -алкил)N-CO- и 5-6-членного гетероарила;

где

$R^{4.1.1}$, $R^{4.1.2}$ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, -CH₃, F, CF₃ и -CN;

$R^{4.1.3}$, $R^{4.1.4}$ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, -CH₃, F, CF₃ и -CN;

5 $R^{4.1.5}$, $R^{4.1.6}$ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, -CH₃, F, CF₃ и -CN;

$R^{4.2}$ выбирают из группы, состоящей из H, C₁₋₄-алкила, C₃₋₄-циклоалкила, C₃₋₄-циклоалкил-C₁₋₂-алкила- и фенил-C₁₋₂-алкила-;

10 при этом в определении $R^{4.2}$ упомянутый алкил, циклоалкил и фенил необязательно замещены посредством 1-3 атомов фтора или одного C₁₋₂-алкил-О-;

R^5 означает H или C₁₋₂-алкил;

или

15 R^4 и R^5 вместе образуют 4-6-членный гетероцикл, содержащий 1 гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N и O;

или к его фармацевтически приемлемой соли.

Предпочтительные варианты осуществления

В другом варианте осуществления настоящего изобретения n означает 1.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения n означает 2.

20 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^1 выбирают из группы, состоящей из C₁₋₃-алкила, необязательно замещенного посредством гидрокси, CH₃-О-, CH₃-SO₂-, фенил-CH₂-, необязательно замещенного посредством 1 атома фтора, и 5-членного гетероарил-C₁₋₂-алкила-, содержащего 1 или 2 атома азота.

25 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^1 означает C₁₋₃-алкил, необязательно замещенный гидроксилом.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^1 означает C₁₋₃-алкил.

30 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^1 означает CH₃-О-.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^1 означает CH₃-SO₂-.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^1 означает фенил-CH₂-, необязательно замещенный посредством 1 атома фтора.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^1 означает 5-членный гетероарил- C_{1-2} -алкил-, содержащий 1 или 2 атома азота.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^1 означает метил.

5 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^1 означает этил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^1 означает пропил.

10 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 выбирают из группы, состоящей из C_{1-3} -алкила, необязательно замещенного посредством гидрокси, CH_3-O- , CH_3-SO_2- , фенил- CH_2- , необязательно замещенного посредством 1 атома фтора, и 5-членного гетероарил- C_{1-2} -алкила-, содержащего 1 или 2 атома азота.

15 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^1 означает C_{1-3} -алкил, необязательно замещенный гидроксильной группой.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 означает C_{1-3} -алкил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 означает CH_3-O- .

20 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 означает CH_3-SO_2- .

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 означает фенил- CH_2- , необязательно замещенный посредством 1 атома фтора.

25 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 означает 5-членный гетероарил- C_{1-2} -алкил-, содержащий 1 или 2 атома азота.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 означает метил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 означает этил.

30 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 означает пропил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^3 выбирают из группы, состоящей из C_{1-3} -алкила, необязательно замещенного посредством гидрокси, CH_3-O- , CH_3-SO_2- , фенил- CH_2- , необязательно замещенного

посредством 1 атома фтора, и 5-членного гетероарил- C_{1-2} -алкила-, содержащего 1 или 2 атома азота.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^3 означает C_{1-3} -алкил, необязательно замещенный гидроксилем.

5 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^3 означает метил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^3 означает этил.

10 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^3 означает пропил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^3 означает CH_3 -O-.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^3 означает CH_3 - SO_2 -.

15 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^3 означает фенил- CH_2 -, необязательно замещенный посредством 1 атома фтора.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^3 означает 5-членный гетероарил- C_{1-2} -алкил-, содержащий 1 или 2 атома азота.

20 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^3 означает C_{1-3} -алкил, необязательно замещенный гидроксилем.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^1 , R^2 и R^3 означают метил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^1 и R^2 означают метил.

25 В другом варианте осуществления настоящего изобретения

R^1 , R^2 и R^3 вместе могут образовывать или бициклический 5-6-членный карбоцикл или бициклический 6-8-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N и O;

30 при этом в определении R^1 , R^2 и R^3 упомянутый алкил, циклоалкил, гетероарил и гетероцикл необязательно замещены посредством 1 - 3 атомов фтора или хлора, предпочтительно атомов фтора;

В другом варианте осуществления настоящего изобретения

R^1 , R^2 и R^3 вместе могут образовывать или бициклический 5-членный карбоцикл.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 и R^3 вместе образуют 4-6-членный карбоцикл или 6-членный гетероцикл, содержащий один атом кислорода.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 и R^3 вместе образуют 4-6-членный карбоцикл.

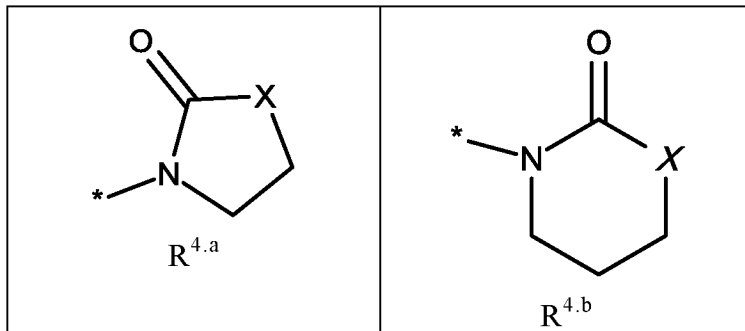
В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 и R^3 вместе образуют циклобутил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 и R^3 вместе образуют циклопентил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 и R^3 вместе образуют циклогексил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 и R^3 вместе образуют 6-членный гетероцикл, содержащий один атом кислорода.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^4 выбирают из группы, состоящей из $R^{4.1}R^{4.2}N-$, пиридинила и $NC-$; или R^4 означает группу формулы $R^{4.a}$ или $R^{4.b}$



где

X означает CH_2 или O;

$R^{4.a}$ и $R^{4.b}$ независимо друг от друга необязательно замещены метилом,

$R^{4.1}$ выбирают из группы, состоящей из C_{1-2} -алкил-CO-, C_{3-4} -циклоалкил-CO-, замещенного посредством $R^{4.1.1}$ и $R^{4.1.2}$, 5-6-членный гетероцикл-CO-, замещенного посредством $R^{4.1.3}$ и $R^{4.1.4}$, 6-членный гетероцикл- CH_2 -CO-, 5-членный гетероарил-CO-, необязательно замещенного посредством 1-3 атомов галогена, фенил-CO-, замещенного посредством $R^{4.1.5}$ и $R^{4.1.6}$, 6-членного гетероарила;

где

$R^{4.1.1}$, $R^{4.1.2}$ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, $-CH_3$, F, CF_3 и $-CN$;

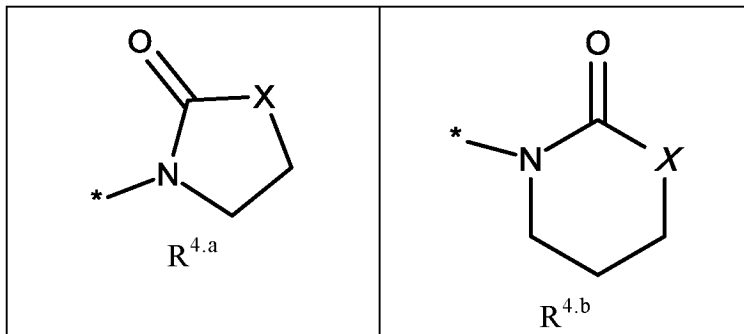
$R^{4.1.3}$, $R^{4.1.4}$ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, $-CH_3$, F, CF_3 и $-CN$;

5 $R^{4.1.5}$, $R^{4.1.6}$ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, $-CH_3$, F, CF_3 и $-CN$;

$R^{4.2}$ означает метил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения

R^4 означает группу формулы $R^{4.a}$ или $R^{4.b}$



10

где

X означает CH_2 или O;

$R^{4.a}$ и $R^{4.b}$ независимо друг от друга необязательно замещены метилом,

15 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^4 означает группу формулы $R^{4.a}$, где

X означает CH_2 или O;

$R^{4.a}$ необязательно замещен метилом.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^4 означает группу формулы $R^{4.b}$, где

20 X означает CH_2 или O;

$R^{4.b}$ необязательно замещен метилом.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X означает CH_2 .

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X означает O.

25 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^4 выбирают из группы, состоящей из $R^{4.1}R^{4.2}N-$, пиридинила, пиримидинила и $NC-$.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^4 означает $R^{4.1}R^{4.2}N-$.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^4 означает пиридинил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^4 означает пиримидинил.

5 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^4 означает NC-.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1}$ выбирают из группы, состоящей из C_{1-2} -алкил-CO-, C_{3-4} -циклоалкил-CO-, необязательно замещенного посредством F или CN, 5-6-членный гетероциклил-CO-, необязательно замещенного посредством метила или CF_3 , морфолинил- CH_2 -CO-, тиофена, необязательно замещенного посредством Cl, и фенил-CO-, необязательно замещенного одним атомом фтора, пиримидина.

10

В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1}$ означает C_{1-2} -алкил-CO-.

15 В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1}$ означает метил-CO-.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1}$ означает C_{3-4} -циклоалкил-CO-, замещенный посредством $R^{4.1.1}$ и $R^{4.1.2}$.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1}$ означает 5-6-членный гетероциклил-CO-, замещенный посредством $R^{4.1.3}$ и $R^{4.1.4}$.

20 В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1}$ означает 6-членный гетероциклил- CH_2 -CO-.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1}$ означает 5-членный гетероарил-CO-, необязательно замещенный посредством 1-3 атомов галогена.

25 В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1}$ означает фенил-CO-, замещенный посредством $R^{4.1.5}$ и $R^{4.1.6}$.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1}$ означает 6-членный гетероарил, предпочтительно пиримидин.

30 В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1.1}$ и $R^{4.1.2}$ означают H.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1.1}$ и $R^{4.1.2}$ означают F.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1.1}$ означает H и $R^{4.1.2}$ означает F.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1.1}$ означает H и $R^{4.1.2}$ означает -CN.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1.3}$ и $R^{4.1.4}$ означают H.

5 В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1.3}$ означает H и $R^{4.1.4}$ означает CH_3 .

В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1.3}$ означает H и $R^{4.1.4}$ означает CF_3 .

10 В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1.3}$ означает CH_3 и $R^{4.1.4}$ означает CF_3 .

В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1.5}$ и $R^{4.1.6}$ означают H.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1.5}$ означает H и $R^{4.1.6}$ означает F.

15 В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1.5}$ и $R^{4.1.6}$ означают F.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.2}$ означает метил, необязательно замещенный посредством 1-3 атомов фтора или одним C_{1-2} -алкилом-O-.

20 В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.2}$ означает метил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^5 означает H или метил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^5 означает H.

25 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^5 означает метил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения

n означает 1 или 2,

R^1 означает метил,

30 R^2 означает метил,

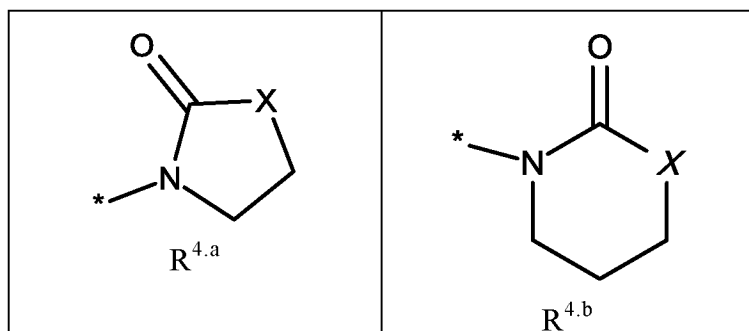
R^3 означает C_{1-3} -алкил, необязательно замещенный гидроксиллом,

или

R^2 и R^3 вместе образуют 4-6-членный карбоцикл или 6-членный гетероцикл, содержащий один атом кислорода,

R^4 выбирают из группы, состоящей из $R^{4.1}R^{4.2}N$ -, пиридинила и NC- или

R^4 означает группу формулы $R^{4.a}$ или $R^{4.b}$



5

где

X означает CH_2 или O;

$R^{4.a}$ и $R^{4.b}$ независимо друг от друга необязательно замещены метилом,

$R^{4.1}$ выбирают из группы, состоящей из C_{1-4} -алкил-CO-, C_{3-5} -циклоалкил-
 10 CO-, замещенного посредством $R^{4.1.1}$ и $R^{4.1.2}$, 4-6-членный гетероцикл-ил-CO-,
 замещенного посредством $R^{4.1.3}$ и $R^{4.1.4}$, 6-членный гетероцикл-ил- CH_2 -CO-, 5-6-
 членный гетероарил-CO-, необязательно замещенного посредством 1-3 атомов
 галогена, фенил-CO-, замещенного посредством $R^{4.1.5}$ и $R^{4.1.6}$, и 6-членного
 гетероарила, содержащего 1 или 2 атома азота.

15 где

$R^{4.1.1}$, $R^{4.1.2}$ независимо друг от друга выбирают из группы,
 состоящей из H, F и -CN;

$R^{4.1.3}$, $R^{4.1.4}$ независимо друг от друга выбирают из группы,
 состоящей из H, - CH_3 и CF_3 ;

20 $R^{4.1.5}$, $R^{4.1.6}$ независимо друг от друга выбирают из группы,
 состоящей из H и F;

$R^{4.2}$ означает метил;

R^5 означает H или метил.

Соединение в соответствии с пунктом 1, при этом

25 n означает 2,

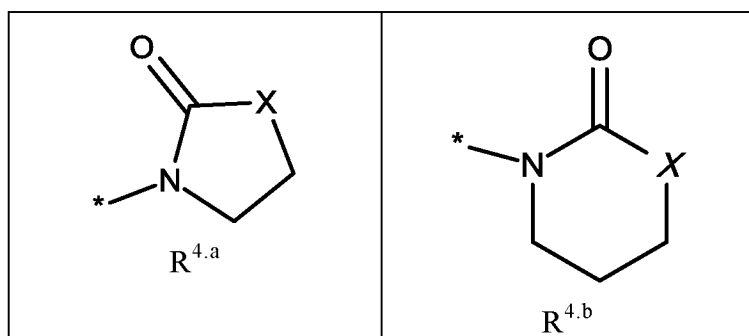
R^1 означает метил,

R^2 означает метил,

R^3 означает C_{1-3} -алкил, необязательно замещенный гидроксилом,

R^4 выбирают из группы, состоящей из $R^{4.1}R^{4.2}N-$, пиридинила и NC- или

R^4 означает группу формулы $R^{4.a}$ или $R^{4.b}$



5 где

X означает CH_2 или O;

$R^{4.a}$ и $R^{4.b}$ независимо друг от друга необязательно замещены метилом,

$R^{4.1}$ выбирают из группы, состоящей из C_{1-4} -алкил-CO-, C_{3-5} -циклоалкил-CO-, замещенного посредством $R^{4.1.1}$ и $R^{4.1.2}$, 4-6-членный гетероцикл- $CO-$, замещенного посредством $R^{4.1.3}$ и $R^{4.1.4}$, 6-членный гетероцикл- CH_2-CO- , 5-6-членный гетероарил-CO-, необязательно замещенного посредством 1-3 атомов галогена, фенил-CO-, замещенного посредством $R^{4.1.5}$ и $R^{4.1.6}$, и 6-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 атома азота,

где

15 $R^{4.1.1}$, $R^{4.1.2}$ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, F и $-CN$;

$R^{4.1.3}$, $R^{4.1.4}$ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, $-CH_3$ и CF_3 ;

20 $R^{4.1.5}$, $R^{4.1.6}$ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H и F;

$R^{4.2}$ означает метил;

R^5 означает H или метил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Соединение в соответствии с пунктом 1, при этом

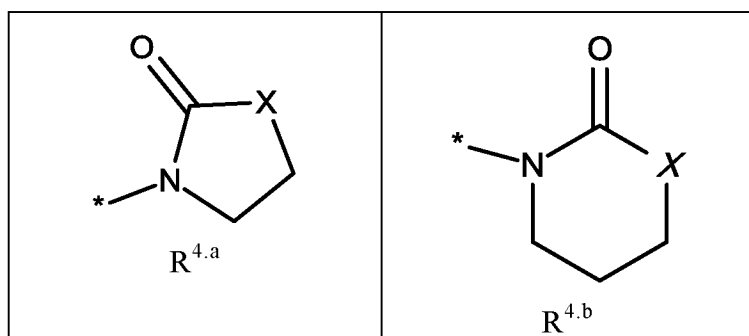
25 n означает 2,

R^1 означает метил,

R^2 и R^3 вместе образуют 4-6-членный карбоцикл или 6-членный гетероцикл, содержащий один атом кислорода,

R^4 выбирают из группы, состоящей из $R^{4.1}R^{4.2}N-$, пиридинила и NC- или

R^4 означает группу формулы $R^{4.a}$ или $R^{4.b}$



5 где

X означает CH_2 или O;

$R^{4.a}$ и $R^{4.b}$ независимо друг от друга необязательно замещены метилом,

$R^{4.1}$ выбирают из группы, состоящей из C_{1-4} -алкил-CO-, C_{3-5} -циклоалкил-CO-, замещенного посредством $R^{4.1.1}$ и $R^{4.1.2}$, 4-6-членный гетероциклил-CO-, замещенного посредством $R^{4.1.3}$ и $R^{4.1.4}$, 6-членный гетероциклил- CH_2 -CO-, 5-6-членный гетероарил-CO-, необязательно замещенного посредством 1-3 атомов галогена, фенил-CO-, замещенного посредством $R^{4.1.5}$ и $R^{4.1.6}$, и 6-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 атома азота.

где

15 $R^{4.1.1}$, $R^{4.1.2}$ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, F и -CN;

$R^{4.1.3}$, $R^{4.1.4}$ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, - CH_3 и CF_3 ;

20 $R^{4.1.5}$, $R^{4.1.6}$ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H и F;

$R^{4.2}$ означает метил;

R^5 означает H или метил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Соединение в соответствии с пунктом 1, при этом

25 n означает 2,

R^1 означает метил,

R^2 означает метил,

R^3 означает C_{1-3} -алкил, необязательно замещенный гидроксилем,

R^4 означает $R^{4.1}R^{4.2}N$,

$R^{4.1}$ выбирают из группы, состоящей из C_{1-4} -алкил-CO-, C_{3-5} -циклоалкил-CO-, замещенного посредством $R^{4.1.1}$ и $R^{4.1.2}$, 4-6-членный гетероциклил-CO-, замещенного посредством $R^{4.1.3}$ и $R^{4.1.4}$, 6-членный гетероциклил-CH₂-CO-, 5-6-членный гетероарил-CO-, необязательно замещенного посредством 1-3 атомов галогена, фенил-CO-, замещенного посредством $R^{4.1.5}$ и $R^{4.1.6}$, и 6-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 атома азота.

где

$R^{4.1.1}$, $R^{4.1.2}$ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, F и -CN;

$R^{4.1.3}$, $R^{4.1.4}$ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, -CH₃ и CF₃;

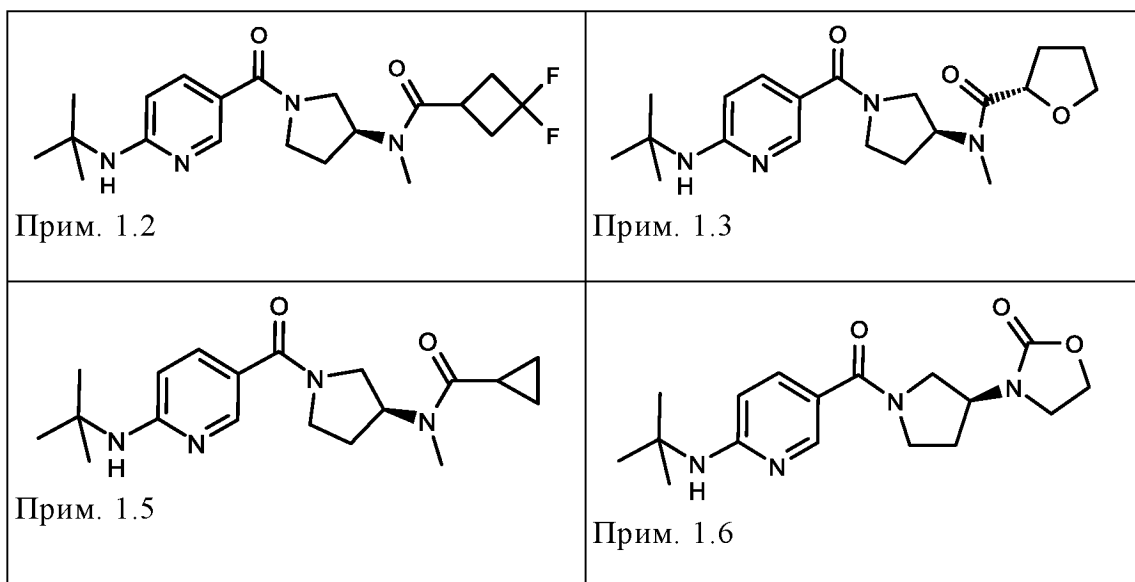
$R^{4.1.5}$, $R^{4.1.6}$ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H и F;

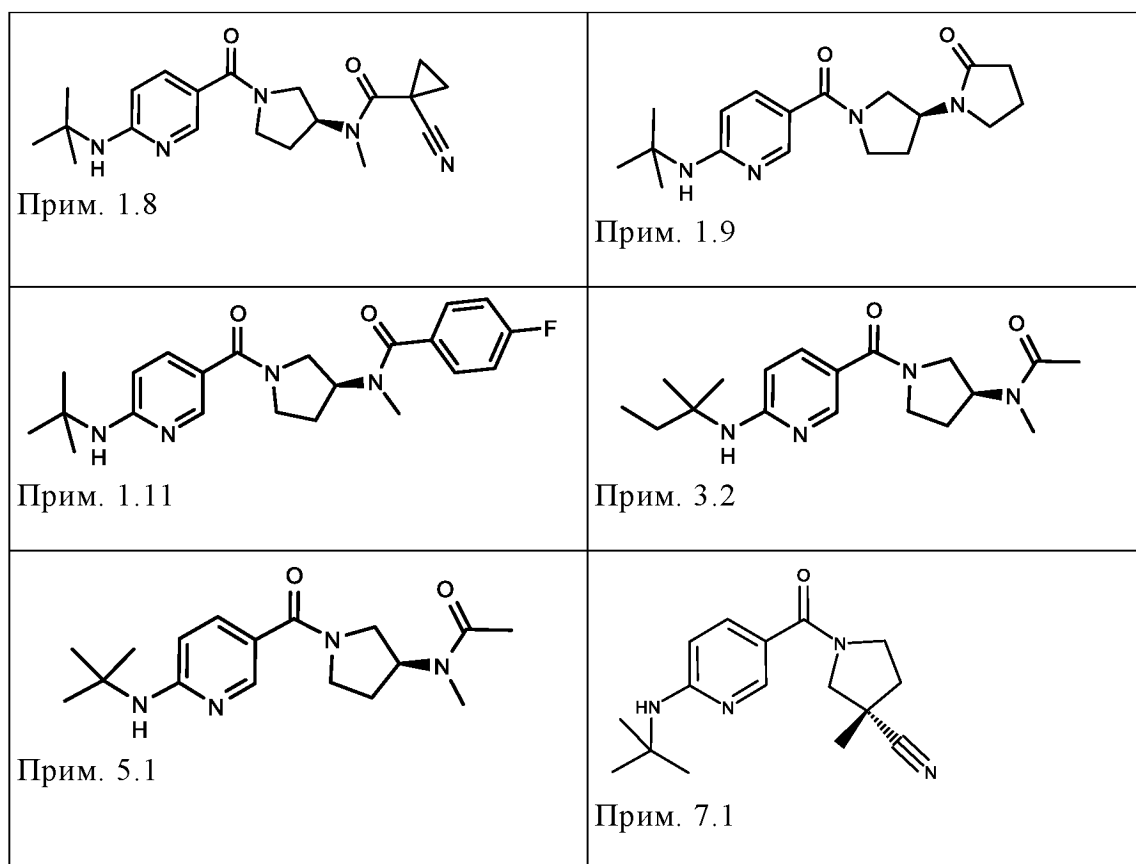
$R^{4.2}$ означает метил;

R^5 означает H или метил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Дополнительным предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения являются указанные выше соединения формулы I, выбранные из группы, состоящей из примеров 1.2, 1.3, 1.5, 1.6, 1.8, 1.9, 1.11, 3.2, 5.1 и 7.1.





или их фармацевтически приемлемая соль.

Дополнительным предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения являются указанные выше соединения формулы I, выбранные из группы, состоящей из примеров 1.2, 1.3, 1.5, 1.6, 1.8, 1.9, 1.11, 5.1 и 7.1.

Дополнительным предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения являются указанные выше соединения формулы I, выбранные из группы, состоящей из примеров 1.2, 1.3, 1.5, 1.8, 1.11, 3.2 и 5.1.

Дополнительным предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения являются указанные выше соединения формулы I, выбранные из группы, состоящей из примеров 1.6 и 1.9.

Дополнительным предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение примера 1.2.

Дополнительным предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение примера 1.3

Дополнительным предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение примера 1.5.

Дополнительным предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение примера 1.6.

Дополнительным предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение примера 1.8.

5 Дополнительным предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение примера 1.9.

Дополнительным предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение примера 1.11.

10 Дополнительным предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение примера 3.2.

Дополнительным предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение примера 5.1.

Дополнительным предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение примера 7.1.

15 Дополнительным предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения являются фармацевтически приемлемые соли указанных выше соединений формулы I, выбранные из группы, состоящей из примеров 1.2, 1.3, 1.5, 1.6, 1.8, 1.9, 1.11, 5.1 и 7.1.

20 Дополнительным предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения являются фармацевтически приемлемые соли указанных выше соединений формулы I, выбранные из группы, состоящей из примеров 1.2, 1.3, 1.5, 1.8, 1.11, 3.2 и 5.1.

25 Дополнительным предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения являются фармацевтически приемлемые соли указанных выше соединений формулы I, выбранные из группы, состоящей из примеров 1.6 и 1.9.

Дополнительным предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения являются фармацевтически приемлемые соли соединения примера 1.2.

30 Дополнительным предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения являются фармацевтически приемлемые соли соединения примера 1.3

Дополнительным предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения являются фармацевтически приемлемые соли соединения примера 1.5.

Дополнительным предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения являются фармацевтически приемлемые соли соединения примера 1.6.

5 Дополнительным предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения являются фармацевтически приемлемые соли соединения примера 1.8.

Дополнительным предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения являются фармацевтически приемлемые соли соединения примера 1.9.

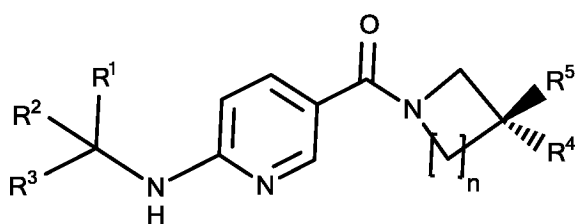
10 Дополнительным предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения являются фармацевтически приемлемые соли соединения примера 1.11.

15 Дополнительным предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения являются фармацевтически приемлемые соли соединения примера 3.2.

Дополнительным предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения являются фармацевтически приемлемые соли соединения примера 5.1.

20 Дополнительным предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения являются фармацевтически приемлемые соли соединения примера 7.1.

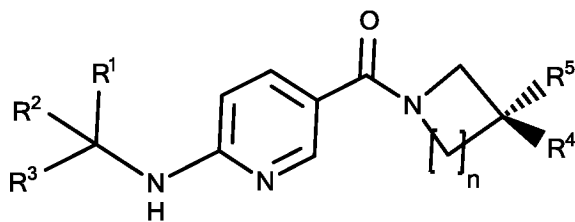
Другим вариантом осуществления настоящего изобретения являются соединения формулы IA или их фармацевтически приемлемые соли.



25

IA

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



IV

Любое и каждое из определений R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.1.1}$, $R^{4.1.2}$,
 5 $R^{4.1.3}$, $R^{4.1.4}$, $R^{4.1.5}$, $R^{4.1.6}$, R^x , n и X могут сочетаться друг с другом.

Дополнительным вариантом осуществления настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.
 10

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

Более того, настоящее изобретение относится к применению соединения общей формулы I для лечения и/или профилактики заболевания и/или состояния, связанного с ванином-1 или ванином-2 или модулируемого ими, в частности, ванином-1, включая но не ограничиваясь им, лечение и/или профилактику воспалительных заболеваний, предпочтительно воспалительных заболеваний кишечника.
 15

Дополнительным вариантом осуществления настоящего изобретения является применение соединения формулы I для лечения пациента, страдающего от болезни Крона, язвенного колита, атопического дерматита, системного склероза, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), псориаза, хронической болезни почек, хронической обструктивной болезни легких, идиопатического фиброза легких, ревматоидного артрита, склеродермии, астмы, аллергического ринита, аллергической экземы, ювенильного ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, болезни «трансплантат против хозяина», псориатического артрита, гиперлипидемии, впервые выявленного диабета, связанного с колоректальным раком или раком поджелудочной железы.
 20
 25

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

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

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

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

Дополнительным вариантом осуществления настоящего изобретения является применение соединения формулы I для лечения пациента, страдающего
20 от НАСГ.

В дополнительном варианте осуществления, обеспечен способ лечения болезни, выбранной из болезни Крона, язвенного колита, атопического дерматита, системного склероза, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), псориаза, хронической болезни почек, хронической обструктивной болезни
25 легких, идиопатического фиброза легких, ревматоидного артрита, склеродермии, астмы, аллергического ринита, аллергической экземы, ювенильного ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, болезни «трансплантат против хозяина», псориатического артрита, гиперлипидемии, впервые выявленного диабета, связанного с колоректальным раком или раком
30 поджелудочной железы, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с первым вариантом осуществления или любым из связанных с ним вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном варианте осуществления, обеспечен способ получения соединения в соответствии с первым вариантом осуществления или любым из связанных с ним вариантов осуществления посредством способов, показанных в этой заявке ниже.

5 В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к соединению общей формулы 1, предназначенному для применения при лечении и/или профилактике упомянутых выше заболеваний и состояний.

10 В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения общей формулы 1 для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики упомянутых выше заболеваний и состояний.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения или профилактики упомянутых выше заболеваний и состояний, где указанный способ включает введение эффективного количества соединения общей формулы 1 человеку.

15 Фактическое фармацевтически эффективное количество или терапевтическая доза обычно будут зависеть от факторов, известных специалистам в данной области техники, таких как возраст и вес пациента, способ введения и тяжесть заболевания. В любом случае соединения будут вводиться в дозах и способом, что позволяет доставлять фармацевтически
20 эффективное количество в зависимости от специфического состояния пациента.

Дополнительным вариантом осуществления настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая, дополнительно к соединению формулы I, фармацевтически активное соединение, выбранное из группы, состоящей из иммуномодулирующего вещества,
25 противовоспалительного вещества или химиотерапевтического вещества.

Дополнительным вариантом осуществления настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая, дополнительно к соединению формулы I, фармацевтически активное соединение, выбранное из группы, состоящей из иммуномодулирующего вещества,
30 противовоспалительного вещества, или химиотерапевтического вещества.

Примеры таких веществ включают, но не ограничиваются ими, циклофосфамид, микофенолат (ММФ), гидроксихлорохин, глюкокортикоиды, кортикостероиды, иммунодепрессанты, НПВС, неспецифические и специфические в отношении ЦОГ-2 ингибиторы фермента циклооксигеназы, антагонисты рецепторов фактора

некроза опухоли (ФНО), антагонисты IL12/23 и IL23, антитела, блокирующие $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, неселективные и селективные ингибиторы Янус-киназы и метотрексат, а также комбинации двух или трех активных веществ.

Определения

5 Терминам, которые непосредственно не определены в этой заявке, следует придавать те значения, которые были бы даны им специалистом в данной области техники в свете данного раскрытия и контекста. При этом, если не указано иное, следующие термины, как их используют в описании, имеют указанное значение, и при этом соблюдаются следующие условности.

10 В группах, радикалах, или фрагментах, которые определены ниже, количество атомов углерода часто указывается перед группой, например, C₁₋₆-алкил означает алкильную группу или радикал, который имеет 1 - 6 атомов углерода. Как правило, в таких группах, как HO, H₂N, (O)S, (O)₂S, CN (циано), HOOC, F₃C или подобные, исходя из свободной валентности группы как таковой, специалист в данной области техники может видеть точку(-и) присоединения радикала к молекуле. В случае комбинированных групп, содержащих две или более подгрупп, последняя названная подгруппа является точкой присоединения радикала, например, заместитель "арил-C₁₋₃-алкил" означает арильную группу, которая связана с C₁₋₃-алкильной группой, последняя из которых связана с остовом или с группой, к которой присоединяется заместитель.

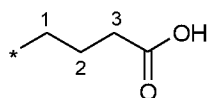
20

В случае, когда соединение настоящего изобретения изображено в виде химического наименования и в виде формулы, то в случае любого расхождения формула имеет преимущественную силу.

Нумерация атомов заместителя начинается с атома, который является наиболее близким к остову или к группе, к которой присоединяется заместитель.

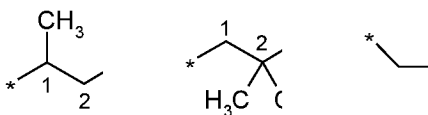
25

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



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

30



Звездочка может применяться в подформулах для обозначения связи, которая соединяет с молекулой остова, как это определено.

5 Термин "замещенный" как его используют в этой заявке, означает, что любой один или несколько атомов водорода на указанном атоме заменен выбором из указанной группы, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышена, и при этом такое замещение приводит к получению стабильного соединения.

10 Если не указано специально, в описании и прилагаемой формуле изобретения, данная химическая формула или наименование будут охватывать таутомеры и все стерео, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, E/Z-изомеры и т.д.), а также их рацематы, и также смеси отдельных энантиомеров в различных пропорциях, смеси диастереомеров, или смеси любых из указанных выше форм, где такие изомеры и энантиомеры
15 существуют, а также соли, включая их фармацевтически приемлемые соли и их сольваты, такие как например, гидраты, включая сольваты свободных соединений или сольваты соли соединения.

Как правило, по сути чистые стереоизомеры могут быть получены в соответствии с принципами синтеза, известными специалисту в данной области,
20 например, посредством разделения соответствующих смесей, посредством применения стереохимически чистых исходных материалов и/или посредством стереоселективного синтеза. В данной области техники известно, как получить оптически активные формы, например, с помощью разделения рацемических форм или с помощью синтеза, например, исходя из оптически активных
25 исходных материалов и/или с помощью применения хиральных реагентов.

Энантиомерно чистые соединения этого изобретения или промежуточные соединения могут быть получены посредством асимметрического синтеза, например, посредством получения и последующего разделения соответствующих диастереомерных соединений или промежуточных соединений, которые могут
30 разделяться с помощью использования известных методов (например, с помощью хроматографического разделения или кристаллизации) и/или в результате

применения хиральных реагентов, таких как хиральные исходные материалы, хиральные катализаторы или хиральные вспомогательные вещества.

5 Более того, специалисту в данной области техники известно, как получить энантиомерно чистые соединения из соответствующих рацемических смесей, например, с помощью хроматографического разделения соответствующих рацемических смесей на хиральных неподвижных фазах; или же посредством разделения рацемической смеси с помощью применения соответствующего агента для оптического расщепления, например, с помощью образования диастереомерной соли рацемического соединения с применением оптически 10 активных кислот или оснований, последующего разделения солей и отделения желаемого соединения от соли; или посредством дериватизации соответствующих рацемических соединений с применением оптически активных хиральных вспомогательных реагентов, последующего диастереомерного разделения и удаления хиральной вспомогательной группы; или посредством 15 кинетического разделения рацемата (например, посредством ферментативного разделения); посредством энантиоселективной кристаллизации из конгломерата энантиоморфных кристаллов в подходящих условиях; или посредством (фракционной) кристаллизации из подходящего растворителя в присутствии оптически активного хирального вспомогательного вещества.

20 Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в этой заявке для обозначения тех соединений, материалов, композиций, и/или лекарственных форм, которые, с медицинской точки зрения, являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, или других проблем или 25 осложнений, и соразмерны с разумным соотношением пользы/риска.

Используемый в этой заявке термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к производным раскрытых соединений, при этом исходное соединение модифицировано посредством получения его соли кислоты или основания. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как 30 амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и подобные.

Например, такие соли включают соли бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, лимонной кислоты, этансульфоновой кислоты, фумаровой

кислоты, гентизиновой кислоты, бромистоводородной кислоты, соляной кислоты, малеиновой кислоты, яблочной кислоты, малоновой кислоты, миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, 4-метил-бензолсульфоновой кислоты, фосфорной кислоты, салициловой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты и
5 винной кислоты.

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

10 Фармацевтически приемлемые соли в соответствии с настоящим изобретением могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, с помощью традиционных химических методов. Как правило, такие соли могут быть получены посредством проведения реакции форм свободной кислоты или основания указанных
15 соединений с достаточным количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол, или ацетонитрил, или в их смеси.

Соли других кислот, иных, чем те, которые упомянуты выше, которые например, являются полезными для очистки или выделения соединений в
20 соответствии с настоящим изобретением (например, трифторацетатные соли,) также составляют часть изобретения.

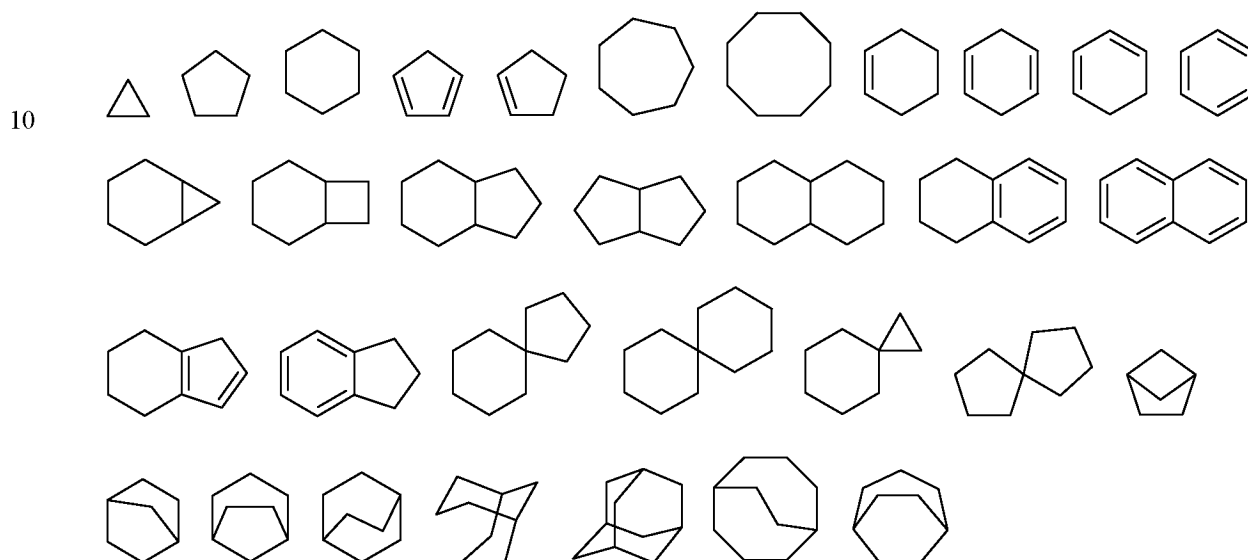
Термин галоген обычно означает фтор, хлор, бром и йод.

Термин "C_{1-n}-алкил", где n представляет собой целое число, выбранное из 2, 3, 4, 5 или 6, предпочтительно 4 или 6, либо один либо в комбинации с другим
25 радикалом, означает ациклический, насыщенный, разветвленный или линейный углеводородный радикал с от 1 до n атомов углерода. Например, термин C₁₋₅-алкил охватывает радикалы H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-,
30 H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- и H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-

Термин "C_{3-n}-циклоалкил", где n представляет собой целое число от 4 до n, либо один либо в комбинации с другим радикалом, означает циклический, насыщенный, неразветвленный углеводородный радикал с от 3 до n атомов

углерода. Например, термин C_{3-7} -циклоалкил включает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

Термин "карбоциклил" или "карбоцикл", как его используют в этой заявке, либо один либо в комбинации с другим радикалом, означает моно- би- или трициклическую кольцевую структуру, состоящую из 3 - 14 атомов углерода. Термин "карбоциклил" или "карбоцикл" относится к полностью насыщенным и ароматическим кольцевым системам и к частично насыщенным кольцевым системам. Термин "карбоциклил" или "карбоцикл" охватывает конденсированные, мостиковые и спироциклические системы.

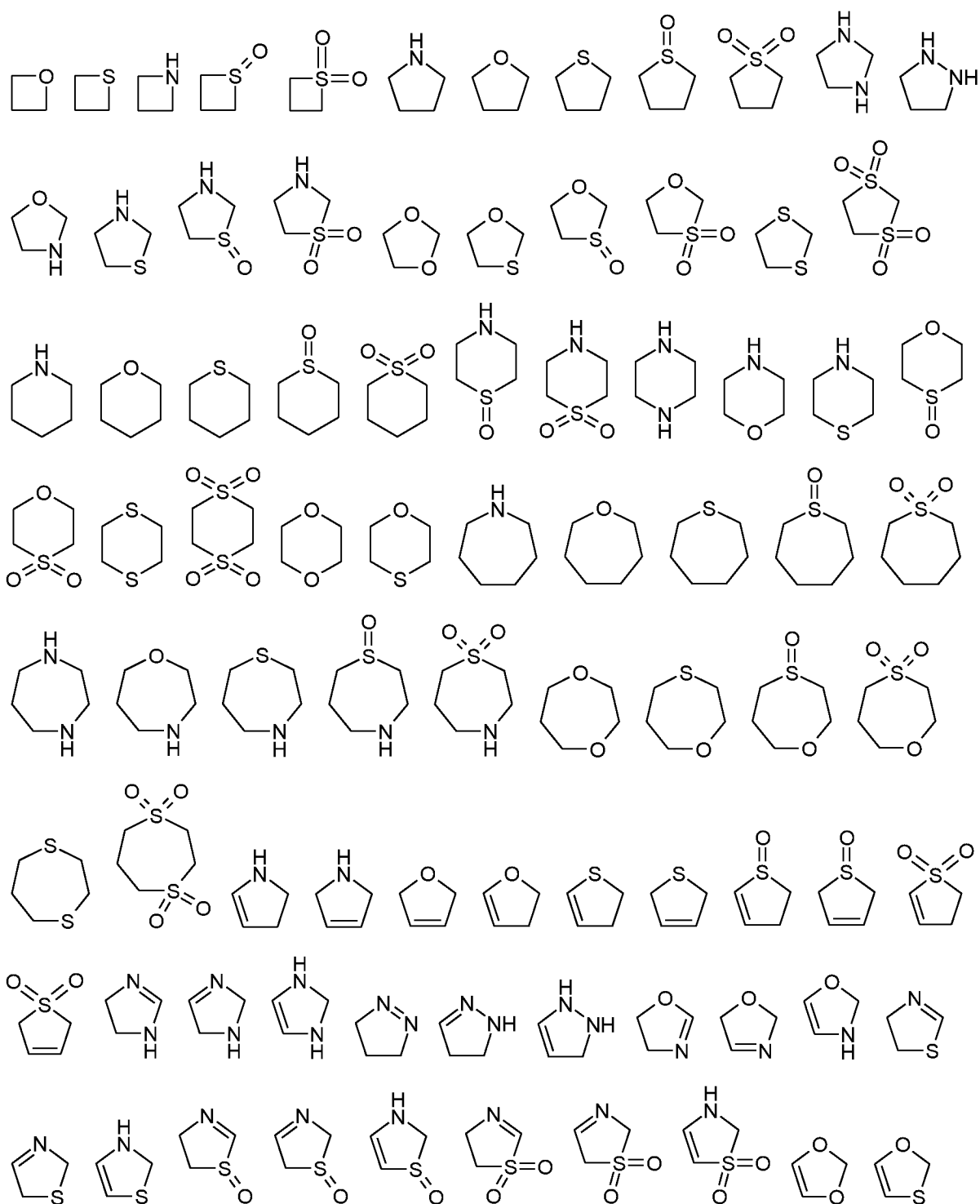


15 Термин "арил", как его используют в этой заявке, либо один либо в комбинации с другим радикалом, означает карбоциклическую ароматическую моноциклическую группу, содержащую 6 атомов углерода, которая необязательно дополнительно конденсирована со второй пяти- или шести-членной, карбоциклической группой, которая необязательно является ароматической, насыщенной или ненасыщенной. Арил включает, но не ограничивается им, фенил, инданил, инденил, нафтил, антраценил, фенантренил, тетрагидронафтил и дигидронафтил.

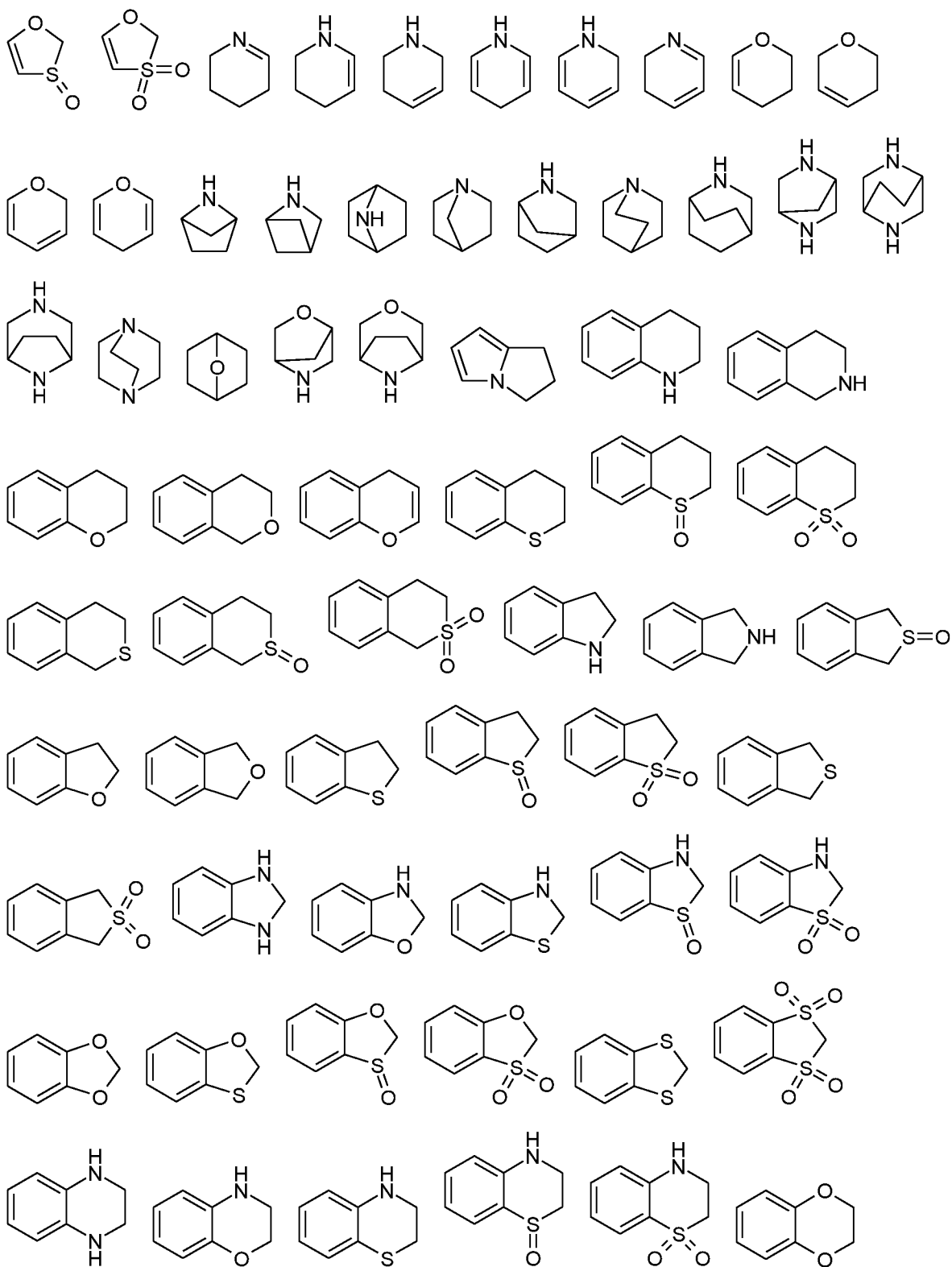
25 Термин "гетероциклил" или "гетероцикл" означает насыщенные или ненасыщенные моно- или полициклические кольцевые системы, включая ароматическую кольцевую систему, содержащую один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S(O)_r, где r = 0, 1 или 2, состоящую из 3 - 14 кольцевых атомов, где ни один из гетероатомов не является частью

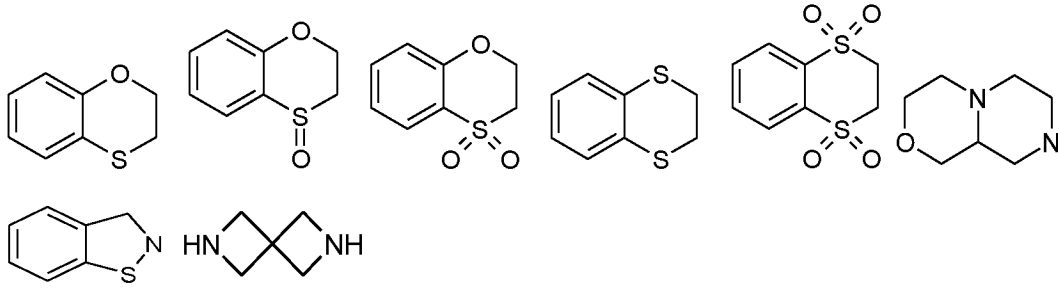
ароматического кольца. Термин "гетероцикл" или "гетероцикл" подразумевает включение всех возможных изомерных форм.

Таким образом, термин "гетероцикл" или "гетероцикл" включает следующие примерные структуры, которые не изображены как радикалы, поскольку каждая форма необязательно присоединена посредством ковалентной связи к любому атому, пока сохраняются соответствующие валентности:



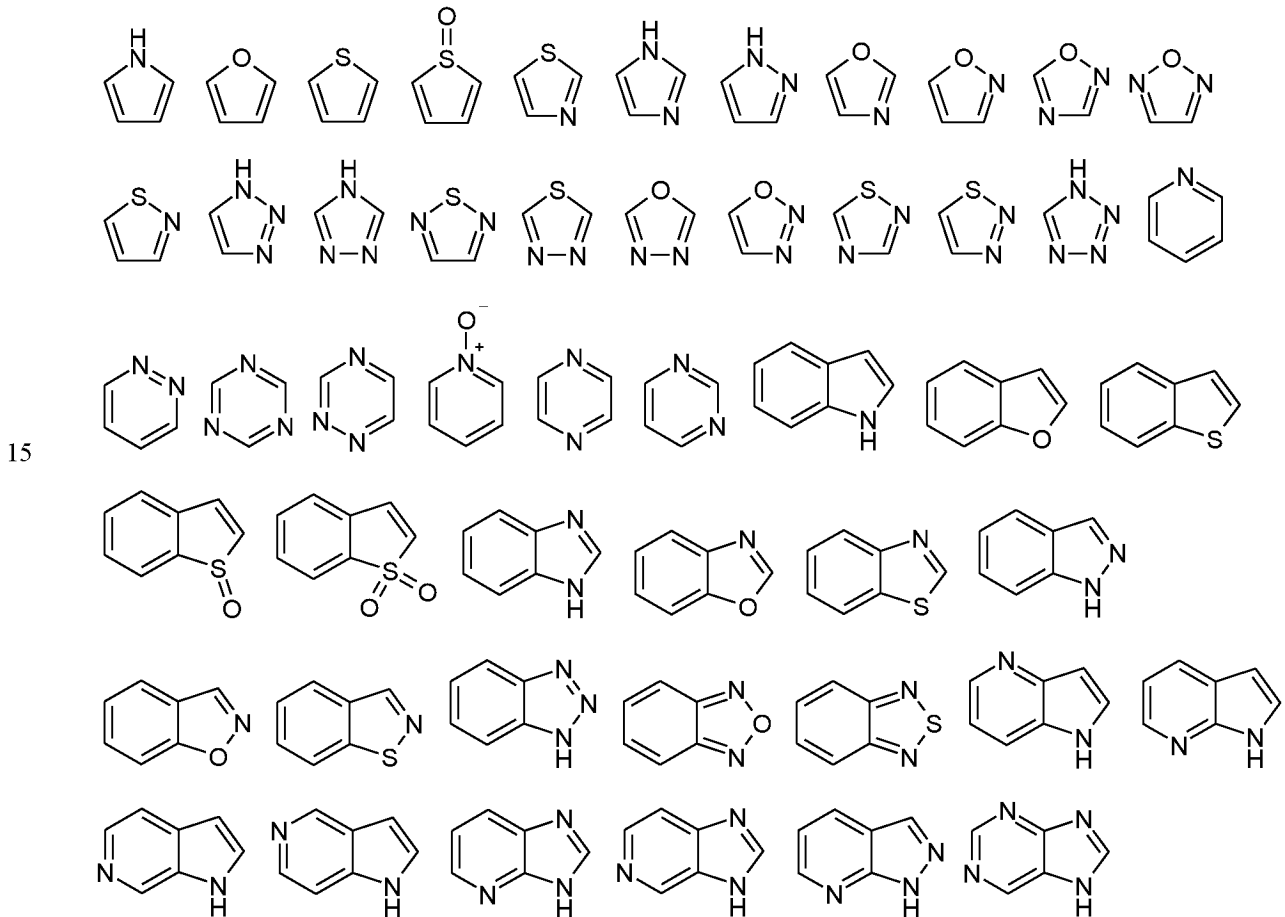
10

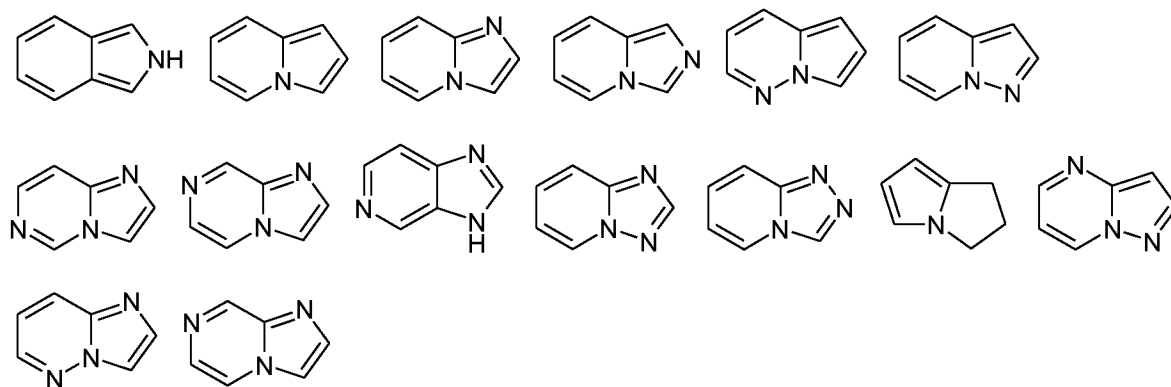




5 Термин "гетероарил" означает моно- или полициклические кольцевые системы, содержащие один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S(O)_r, где r = 0, 1 или 2, состоящие из 5 - 14 кольцевых атомов, где по меньшей мере один из гетероатомов является частью ароматического кольца. Термин "гетероарил" подразумевает включение всех возможных изомерных формы.

10 Таким образом, термин "гетероарил" включает следующие примерные структуры, которые не изображены как радикалы, поскольку каждая форма необязательно присоединена посредством ковалентной связи к любому атому, пока сохраняются соответствующие валентности:





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

Подходящие препараты для введения соединений формулы 1 будут очевидны специалистам средней квалификации в данной области техники, и
10 например, включают таблетки, драже, капсулы, суппозитории, таблетки для рассасывания, пастилки, растворы, сиропы, настойки, фильтр-пакеты, растворы для инъекций, растворы для ингаляций и порошки, и т.д., предпочтительно таблетки.

Подходящие таблетки, например, могут быть изготовлены посредством
15 смешивания одного или нескольких соединений в соответствии с формулой I с известными вспомогательными веществами, например, инертными разбавителями, носителями, разрыхлителями, адъювантами, поверхностно-активными веществами, связывающими веществами и/или скользящими веществами.

20 Для целей этого изобретения под терапевтически эффективным количеством подразумевается количество вещества, которое способно устранять симптомы заболевания или облегчать эти симптомы, или которое продлевает выживаемость подвергнувшегося лечению пациента.

Перечень сокращений

АЦН	ацетонитрил
Водн.	водный
°С	градусы Цельсия
КДИ	1,1'-карбонилдиимидазол
СуН	циклогексан
конц.	концентрированный
ДХМ	дихлорметан

ДИПЕЭ	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
ДМФ	<i>N,N</i> -диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид
ESI-MS	масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением
EtOAc	этилацетат
прим.	пример
экв.	эквивалент
ч	час
НАТУ	гексафторфосфат <i>N,N,N',N'</i> -тетраметил- <i>O</i> -(7-азабензотриазол-1-ил)урония
HCl	соляная кислота
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
л	литр
LG	уходящая группа
LiHMDS	бис(триметилсилил)амид лития
MeOH	метанол
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
мин	минута
мл	миллилитр
МТБЭ	<i>трет</i> -Бутилметилловый эфир
NaH	гидрид натрия
Pd/C	палладий на активированном угле
ПЭ	петролейный эфир
PG	защитная группа
КТ	комнатная температура (приблизительно 20 °С)
насыщ.	насыщенный
ТВТУ	тетрафторборат бензотриазолилтетраметилурония
ТЭА	триэтиламин
ТФК	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография на SiO ₂

Получение соединений в соответствии с изобретением

Общие методы синтеза

Соединения в соответствии с настоящим изобретением и их промежуточные соединения могут быть получены посредством применения методов синтеза, которые известны специалисту в данной области техники и описаны в литературе, относящейся к органическому синтезу. Предпочтительно, соединения получают по аналогии с методами получения, которые объясняются более подробно далее, в частности, как описано в экспериментальной части. В некоторых случаях, порядок проведения стадий реакции может быть изменен. Также могут применяться варианты способов проведения реакции, которые

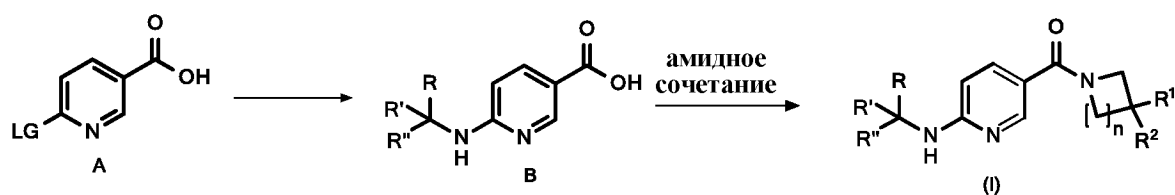
известны специалисту в данной области техники, но не описаны подробно в этой заявке.

Общие способы получения соединений в соответствии с изобретением станут очевидны специалисту в данной области техники в результате изучения 5 следующих схем. Исходные материалы могут быть получены посредством способов, которые описаны в литературе или в этой заявке, или же они могут быть получены аналогичным или подобным образом. Любые функциональные группы в исходных материалах или промежуточных соединениях могут быть защищены с помощью обычной защитной группы. Эти защитные группы могут 10 быть снова отщеплены на подходящей стадии в последовательности реакций с помощью методов, известных специалисту в данной области.

Соединения в соответствии с изобретением получают посредством методов синтеза, описанных далее, в которых заместители общих формул имеют значения, которые приведены в данном документе выше. Эти методы 15 предназначены для иллюстрации изобретения, не ограничивая указанными примерами его предмет и объем заявленных соединений. В случае, когда получение исходных соединений не описано, то они являются доступными на рынке или могут быть получены по аналогии с получением известных соединений или по аналогии с методами, описанными в этой заявке. Вещества, 20 которые описаны в литературе, получают в соответствии с опубликованными методами синтеза.

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

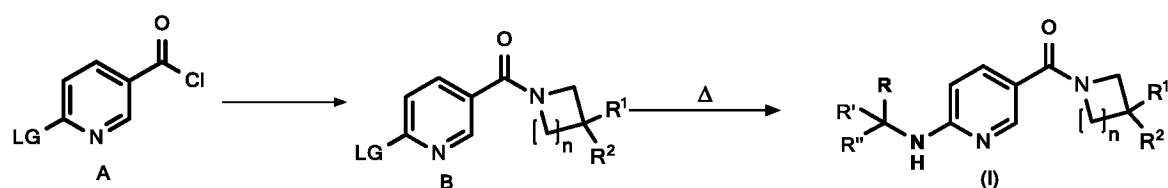
Схема I:



На Схеме I, пиридин **A**, обрабатывают соответствующим первичным амином 25 в условиях повышенной температуры до образования пиридина **B**. Амидное сочетание (например, TBTU или HATU в качестве реагента для реакции сочетания) с соответствующим гетероциклом в качестве следующей стадии дает соединение общей формулы (I).

30 В качестве альтернативы, соединения формулы I могут быть получены, как показано на Схеме II ниже.

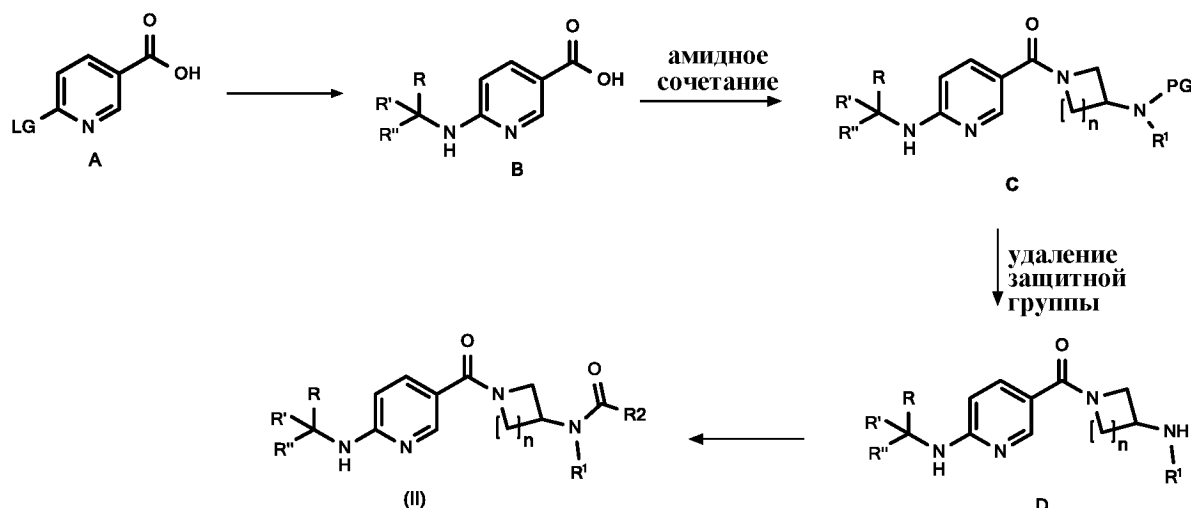
Схема II:



На Схеме II, хлорангидрид **A** обрабатывают соответствующим гетероциклом до образования пиридина **B**. Уходящая группа в пиридине **B** может быть заменена соответствующим первичным амином, используя повышенную температуру, с получением соединения общей формулы (I).

Соединения формулы II могут быть получены, как показано на Схеме III ниже.

Схема III:



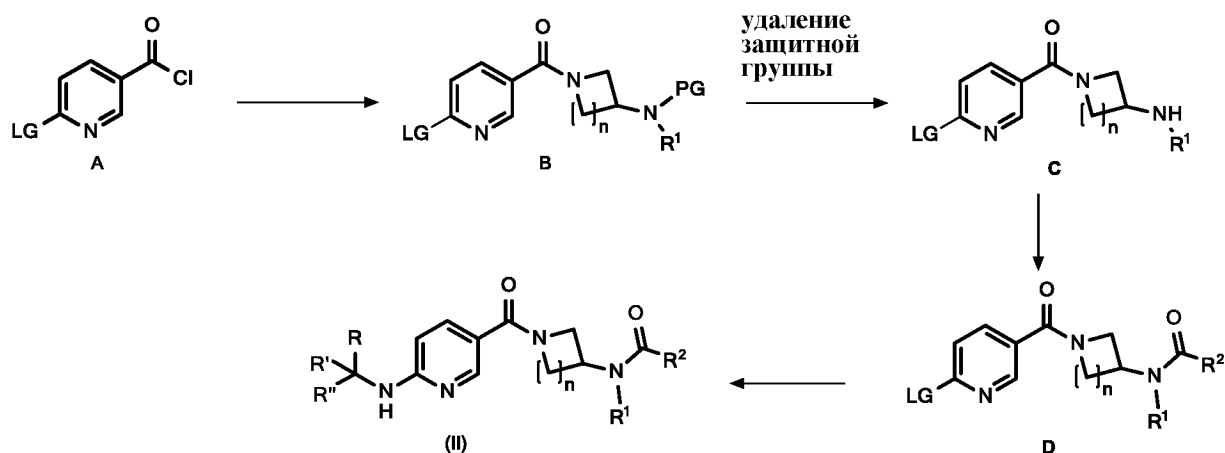
10

На Схеме III, пиридин **A** обрабатывают соответствующим первичным амином в условиях повышенной температуры до образования пиридина **B**. Амидное сочетание (например, ТВТУ или НАТУ в качестве реагента для реакции сочетания) с соответствующим N-замещенным и N-защищенным гетероциклом в качестве следующей стадии дает амид **C**. После снятия защитной группы (например, HCl или ТФК для PG =BOC) другое амидное сочетание (например, ТВТУ или НАТУ в качестве реагента для реакции сочетания) или реакция образования мочевины (например, амино-карбонилхлориды или изоцианаты в качестве реагентов) дает соединение общей формулы (II).

15

В качестве альтернативы, соединения формулы II могут быть получены, как показано на Схеме IV ниже.

Схема IV:



- 5 На Схеме IV, хлорангидрид **A** обрабатывают соответствующим N-замещенным и N-защищенным гетероциклом до образования пиридина **B**. После снятия защитной группы (например, HCl или ТФК для PG = BOC) амидное сочетание (например, TBTU или HATU в качестве реагента для реакции сочетания) дает соединение **D**. Уходящая группа в соединении **D** может быть
- 10 заменена соответствующим первичным амином, используя повышенную температуру, с получением соединения общей формулы (II).

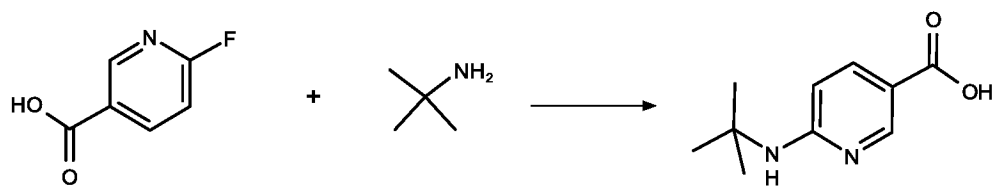
Признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующих подробных примеров, которые иллюстрируют принципы изобретения в качестве примера, не ограничивая при этом его объем.

- 15 Термины "температура окружающей среды" и "комнатная температура" используют в качестве взаимозаменяемых, и они означают температуру, составляющую приблизительно 20 °C, например, в пределах между 19 и 24 °C.

Получение исходных соединений

Пример I

- 20 6-(*tert*-бутиламино)пиридин-3-карбоновая кислота



1,5 г (10,6 ммоль) 6-фтор-никотиновой кислоты и 5,59 мл (53,2 ммоль) *tert*-бутиламина в 10 мл NMP перемешивают при температуре 130°C на

протяжении 68 ч. Реакционную смесь подкисляют HCl (4 М раствор) и очищают с помощью ВЭЖХ (АЦН/Н₂О/ТФК).

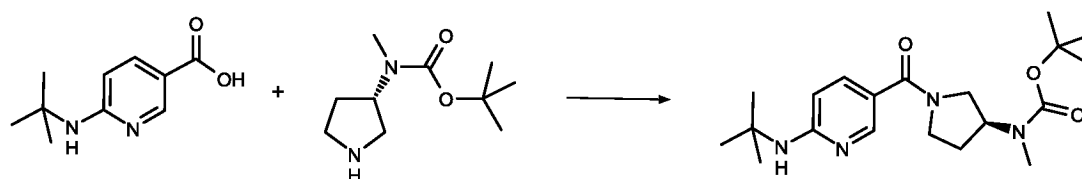
C₁₀H₁₄N₂O₂ (M = 194,2 г/моль)

ESI-MS: 195 [M+H]⁺

5 R_t (ВЭЖХ): 0,57 мин (метод Б)

Пример II

трет-бутил *N*-[(3*S*)-1-[6-(*трет*-бутиламино)пиридин-3-карбонил]пирролидин-3-ил]-*N*-метилкарбамат



10 Смесь 0,30 г (1,55 ммоль) 6-(*трет*-бутиламино)пиридин-3-карбоновой кислоты (пример I), 0,36 г (1,78 ммоль) *трет*-бутил *N*-метил-*N*-[(3*S*)-пирролидин-3-ил]карбамата, 0,55 г (1,70 ммоль) ТВТУ, 0,67 мл (3,86 ммоль) ДИПЭА и 10 мл ДМФ перемешивают при КТ на протяжении ночи. Смесь наливают в 50 мл насыщ. раствора NaHCO₃ и экстрагируют с применением

15 EtOAc. Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме.

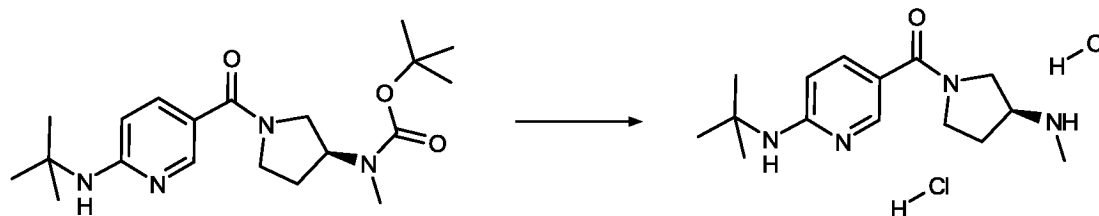
C₂₀H₃₂N₄O₃ (M = 376,5 г/моль)

ESI-MS: 377 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 1,03 мин (метод В)

20 Пример III

N-трет-бутил-5-[(3*S*)-3-(метиламино)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2-амин дигидрохлорид



К 250 мг (0,664 ммоль) *трет*-бутил *N*-[(3*S*)-1-[6-(*трет*-бутиламино)пиридин-3-карбонил]пирролидин-3-ил]-*N*-метилкарбамата (пример II) добавляют 10 мл

25

HCl (4 M в диоксане) и перемешивают на протяжении 3 ч при КТ. Реакционную смесь упаривают в вакууме.

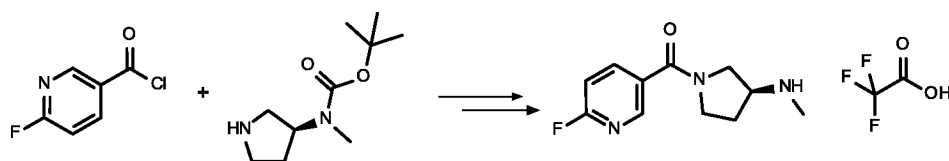
$C_{15}H_{24}N_4O \cdot 2HCl$ (M = 349,3 г/моль)

ESI-MS: 277 [M+H]⁺

5 R_t (ВЭЖХ): 0,27 мин (метод А)

Пример IV

(3S)-1-(6-фторпиридин-3-карбонил)-N-метилпирролидин-3-амин
трифторуксусная кислота



10 К 2,84 г (14,2 ммоль) (S)-3-(N-вос-N-метиламино)пирролидина и 9,86 мл (70,8 ммоль) ТЭА в 40 мл ДХМ добавляют по каплям 2,26 г (14,2 ммоль) 2-фторпиридин-5-карбонилхлорида, растворенного в 30 мл ДХМ при температуре 0 °С. После перемешивания на протяжении 10 мин при температуре 0 °С, реакционную смесь фильтруют, растворитель удаляют в вакууме, и оставшийся

15 неочищенный продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель; ДХМ/MeOH, 99/1-> 90/10).

Описанный выше продукт растворяют в 25 мл ДХМ, затем добавляют 5 мл ТФК, и реакционную смесь перемешивают при КТ на протяжении ночи.

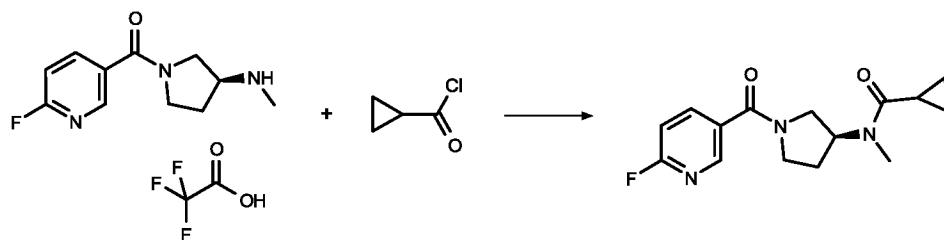
Растворитель удаляют в вакууме и неочищенный продукт применяют без

20 дополнительной очистки.

$C_{11}H_{14}FN_3O \cdot C_2HF_3O_2$ (M = 337,3 г/моль)

ESI-MS: 224 [M+H]⁺

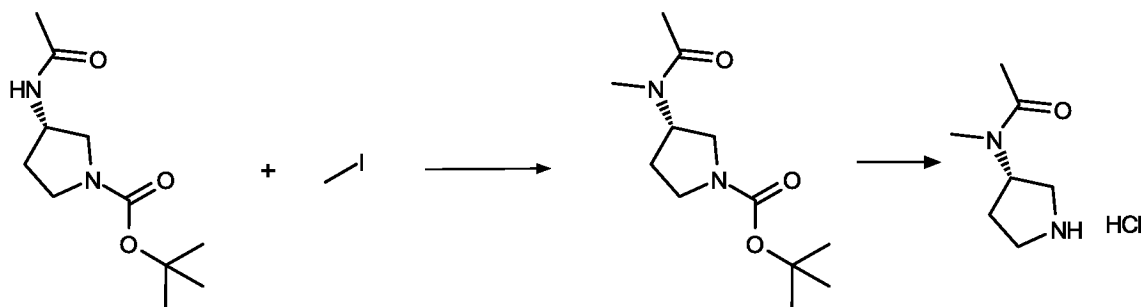
R_t (ВЭЖХ): 0,61 мин (метод В)

Пример V*N*-[(3*S*)-1-(6-фторпиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-*N*-метилциклопропанкарбоксамид

5 К 2,40 г (7,12 ммоль) (3*S*)-1-(6-фторпиридин-3-карбонил)-*N*-метилпирролидин-3-амин трифторуксусной кислоты (пример IV) и 4,95 мл (35,6 ммоль) ТЭА в 40 мл ДХМ по каплям добавляют 0,81 г (7,83 ммоль) циклопропанкарбонилхлорида, растворенного в 10 мл ДХМ, при температуре 0 °С. После перемешивания на протяжении 10 мин при температуре 0 °С,

10 реакцию дважды экстрагируют с применением смеси насыщ. водн. раствора NaHCO₃ и воды в соотношении 1:1. После этого орг. слой промывают насыщ. водн. раствором NaCl, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель; ДХМ/MeOH, 99/1-> 90/10).

15 C₁₅H₁₈FN₃O₂ (M = 291,3 г/моль)
ESI-MS: 292 [M+H]⁺
R_t (ВЭЖХ): 0,72 мин (метод А)

Пример VI*N*-метил-*N*-[(3*S*)-пирролидин-3-ил]ацетамидгидрохлорид

20 Смесь 2,5 г (11,0 ммоль) *трет*-бутил (3*S*)-3-ацетамидопирролидин-1-карбоксилата и 1 мл (15,9 ммоль) йодметана в 25 мл ТГФ охлаждают до температуры -10 °С. Затем добавляют 0,75 г (18,8 ммоль) NaH (60 %), и смесь перемешивают при КТ на протяжении ночи. Реакционную смесь гасят с помощью

H₂O и EtOAc, и энергично перемешивают на протяжении 5 мин. Слои разделяют, и слой H₂O экстрагируют с применением EtOAc. Объединенные органические слои сушат пропусканием через картридж фазового сепаратора и упаривают в вакууме.

5 Промежуточное соединение

C₁₂H₂₂N₂O₃ (M = 242,3 г/моль)

ESI-MS: 187 [M-tBu+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0,82 мин (метод В)

10 Промежуточное соединение обрабатывают 10 мл HCl в диоксане и перемешивают при КТ на протяжении выходных. Полученный осадок фильтруют, промывают диоксаном и сушат в вакууме до получения указанного продукта.

C₇H₁₄N₂O * HCl (M = 178,7 г/моль)

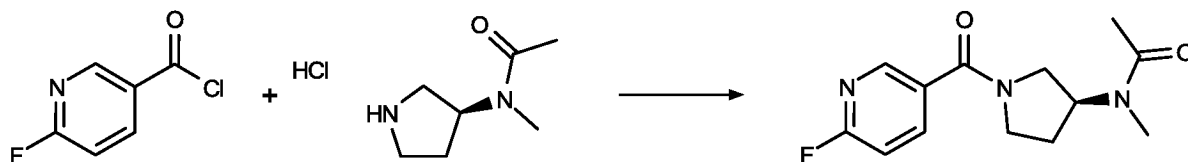
ESI-MS: 143 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0,30 мин (метод В)

15 **Пример VII**

Пример VII.1 (общий метод)

N-[(3*S*)-1-(6-фторпиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-*N*-метилацетамид



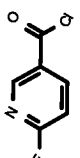
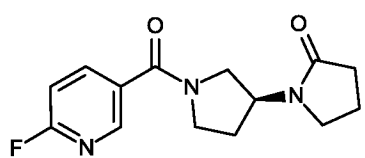
18 К 4,00 г (22,4 ммоль) *N*-метил-*N*-[(3*S*)-пирролидин-3-ил]ацетамидгидрохлорида (пример VI) и 14,8 мл (106,6 ммоль) ТЭА в 30 мл ДХМ по каплям добавляют 3,40 г (21,3 ммоль) 2-фторпиридин-5-карбонилхлорида (№ в реестре CAS 65352-94-5), растворенного в 5 мл ДХМ, при температуре 0 °С. После перемешивания на протяжении 10 мин при температуре 0 °С, реакционную смесь фильтруют, растворитель удаляют в вакууме, и очищают с помощью
25 колоночной хроматографии (силикагель; ДХМ/MeOH, 98/2-> 85/15).

C₁₃H₁₆FN₃O₂ (M = 265,3 г/моль)

ESI-MS: 266 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0,63 мин (метод А)

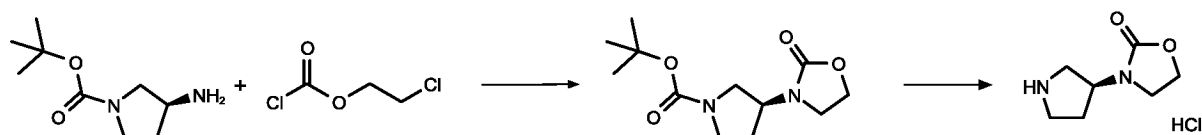
30 Следующие соединения получают в соответствии с общей процедурой (пример VII.1), которая описана выше:

Прим.	Исходные материалы	Структура	Условия реакции	ESI-MS	Время удерживания ВЭЖХ (метод) [мин]
VII.2		VIII.2 	Время протекания реакции 1 ч, КТ	278 [M+H] ⁺	0,67 (A)

Пример VIII

Пример VIII.1 (общий метод)

3-[(3S)-пирролидин-3-ил]-1,3-оксазолидин-2-она гидрохлорид



Смесь 2,00 г (10,7 ммоль) *tert*-бутил (3S)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата в 0,5 мл ДХМ и 4 мл NaOH (50 %) охлаждают до температуры 0 °С. Смесь 1,38 г (9,66 ммоль) 2-хлорэтилхлорформиата в 0,5 мл ДХМ добавляют по каплям, и реакционную смесь перемешивают при температуре 0 ° на протяжении 1 ч. Добавляют 3,48 г (5,37 ммоль) тетрабутиламмония гидроксида (40 % в MeOH), и смесь перемешивают при КТ на протяжении ночи. Смесь гасят с помощью применения H₂O, и экстрагируют с применением ДХМ. Объединенные органические слои сушат пропусканием через картридж фазового сепаратора, и растворитель удаляют в вакууме.

Неочищенный продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель; CyH/EtOAc).

C₁₂H₂₀N₂O₄ (M = 256,3 г/моль)

ESI-MS: 201 [M-tBU+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0,82 мин (метод B)

Указанный выше продукт добавляют к 2,5 мл диоксана, 5 мл (20,0 ммоль) HCl в диоксане (4 моль/л) и некоторому количеству MeOH, и смесь перемешивают при КТ на протяжении ночи. Растворитель удаляют в вакууме до получения продукта.

C₇H₁₂N₂O₂*HCl (M = 192,6 г/моль)

ESI-MS: 157 [M+H]⁺

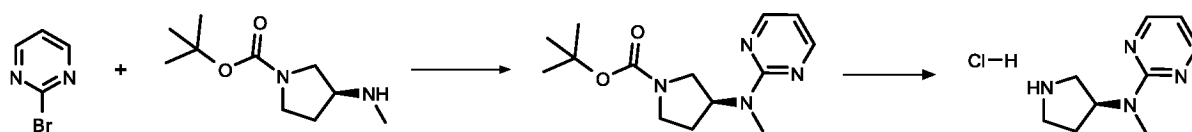
R_t (ВЭЖХ): 0,17 мин (метод В)

Следующие соединения получают в соответствии с общей процедурой (пример VIII.1), которая описана выше:

Прим.	Исходные материалы	Структура	ESI-MS	Время удерживания ВЭЖХ (метод) [мин]
VIII.2			155 [M+H] ⁺	0,27 (В)
VIII.3			169 [M+H] ⁺	0,54 (В)

5 Пример IX

N-метил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]пиримидин-2-амин гидрохлорид



Смесь 1,00 г (6,29 ммоль) 2-бромпиримидина, 1,51 г (7,55 ммоль) *трет*-бутил (3S)-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксилата, 3,81 мл (22,0 ммоль) ДИПЭА и 10 мл ДМФ перемешивают при температуре 120 °С на протяжении 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме, и неочищенный продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель; ДХМ/MeOH, 100/0-> 96/4).

$C_{14}H_{22}N_4O_2$ (M = 278,4 г/моль)

ESI-MS: 279 [M+H]⁺

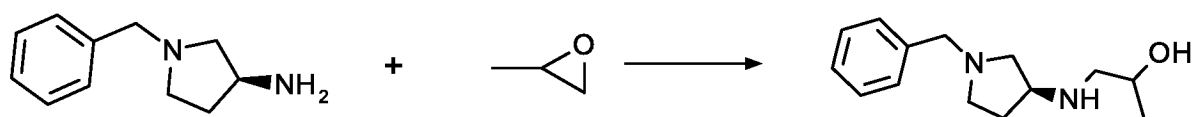
15 R_t (ВЭЖХ): 0,87 мин (метод А)

К указанному выше продукту добавляют 10 мл MeOH и 4 мл HCl в диоксане (4 моль/л), и смесь перемешивают при КТ на протяжении ночи. Растворители удаляют в вакууме до получения конечного продукта.

$C_9H_{14}N_4 \cdot HCl$ (M = 214,7 г/моль)

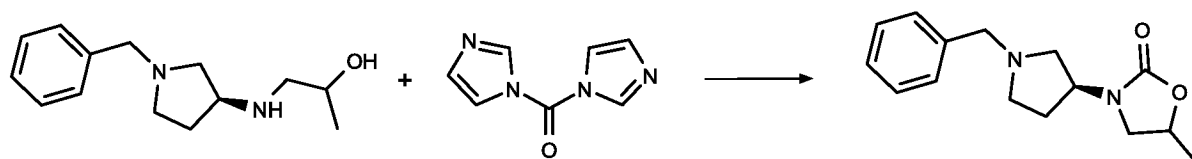
20 ESI-MS: 179 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0,15 мин (метод А)

Пример X1-{[(3S)-1-бензилпирролидин-3-ил]амино}пропан-2-ол

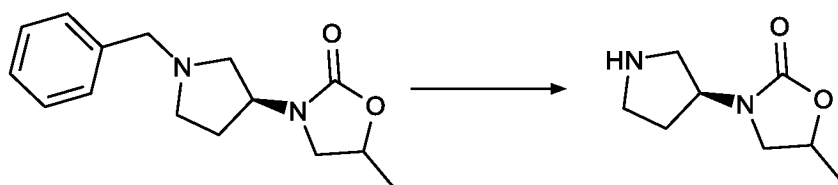
К 500 мг (2,84 ммоль) (3S)-1-бензилпирролидин-3-амина в 7 мл метанола
 5 добавляют 0,40 мл (5,72 ммоль) 2-метилоксирана, и смесь перемешивают при КТ
 на протяжении 3 дней. Реакционную смесь упаривают в вакууме и очищают с
 помощью колоночной хроматографии (силикагель; ЕЕ/метанол, 8/2-> 1/1).
 Растворители удаляют в вакууме до получения продукта.

$C_{14}H_{22}N_2O$ (M = 234,3 г/моль)
 10 ESI-MS: 235 [M+H]⁺
 R_t (ВЭЖХ): 0,81 мин (метод В)

Пример XI3-[(3S)-1-бензилпирролидин-3-ил]-5-метил-1,3-оксазолидин-2-он

15 К 230 мг (0,98) 1-{[(3S)-1-бензилпирролидин-3-ил]амино}пропан-2-ола
 (пример X) в 10 мл ДХМ добавляют 0,51 мл (2,94 ммоль) ДИПЭА и 191 мг
 (1,18 ммоль) КДИ, и смесь перемешивают при КТ на протяжении 3 ч. Добавляют
 дополнительные 80 мг (0,49 ммоль) КДИ, и перемешивание продолжают на
 протяжении ночи. Реакционную смесь промывают соляным раствором, сушат над
 20 MgSO₄, фильтруют и упаривают в вакууме. Неочищенный продукт очищают с
 помощью ВЭЖХ (АЦН/Н₂О/ТФК).

$C_{15}H_{20}N_2O_2$ (M = 260,3 г/моль)
 ESI-MS: 261 [M+H]⁺
 R_t (ВЭЖХ): 0,36 мин (метод Е)

Пример XII5-метил-3-[(3S)-пирролидин-3-ил]-1,3-оксазолидин-2-он

К 250 мг (0,96 ммоль) 3-[(3S)-1-бензилпирролидин-3-ил]-5-метил-1,3-оксазолидин-2-она (пример XI) в 5 мл метанола добавляют 25 мг Pd/C (10 %), и смесь перемешивают при КТ на протяжении ночи под давлением водорода, составляющем 50 фунтов на кв. дюйм. Затем добавляют 0,1 мл 1 М водн. HCl и 25 мг Pd/C, и перемешивание продолжают при температуре 50 °С на протяжении 16 ч под давлением водорода, составляющем 50 фунтов на кв. дюйм. После этого реакционную смесь фильтруют, и растворитель удаляют в вакууме.

$C_8H_{14}N_2O_2$ (M = 170,2 г/моль)

ESI-MS: 171 [M+H]⁺

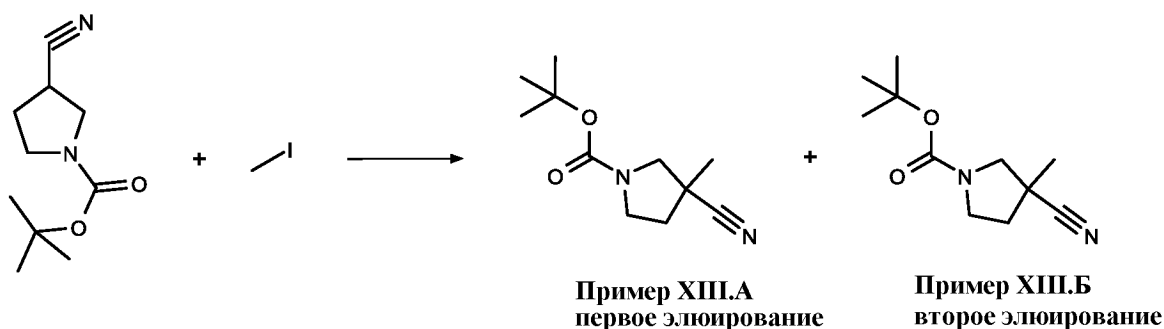
R_t (ВЭЖХ): 0,93 мин (метод В)

Пример XIII

15 Пример XIII.A и Б

трет-бутил (3S)-3-циано-3-метилпирролидин-1-карбоксилат

трет-бутил (3R)-3-циано-3-метилпирролидин-1-карбоксилат



К смеси 2,70 г (13,8 ммоль) трет-бутил 3-цианопирролидин-1-карбоксилата и 40 мл ТГФ добавляют 15,1 мл (15,1 ммоль) LiHMDS при температуре -78 °С. После перемешивания на протяжении 30 мин при температуре -78 °С добавляют по каплям 1,28 мл (20,6 ммоль) йодметана. Реакционную смесь перемешивают на протяжении 30 мин при температуре -78 °С и на протяжении 30 мин при КТ. Смесь наливают в 100 мл смеси насыщ. водн. раствора NH₄Cl и воды (1:1), и

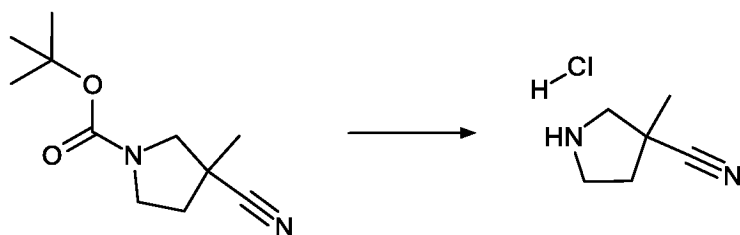
дважды экстрагируют с применением EtOAc. Органический слой промывают соляным раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют, и растворитель упаривают. Неочищенный продукт очищают с помощью хиральной хроматографии со сверхкритической подвижной фазой (метод Ж).

- 5 Продукт XIII.1.A (первое элюирование):
 C₁₁H₁₈N₂O₂ (M = 210,3 г/моль)
 Rt (ВЭЖХ): 2,58 мин (метод Ж)
 Продукт XIII.1.B (второе элюирование):
 C₁₁H₁₈N₂O₂ (M = 210,3 г/моль)
 10 Rt (ВЭЖХ): 3,65 мин (метод Ж)

Пример XIV

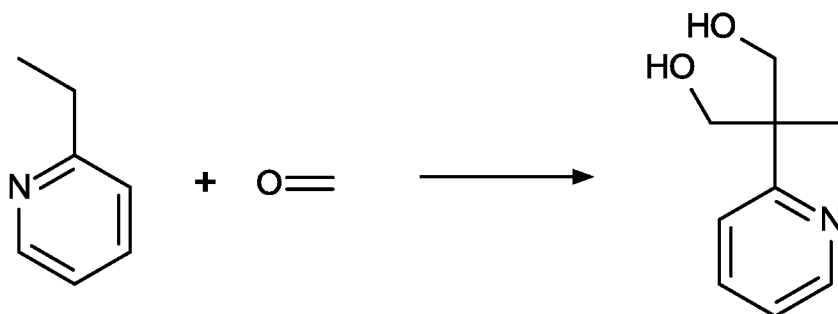
Пример XIV.A

3-метилпирролидин-3-карбонитрилгидрохлорид



- 15 К смеси 1,25 г (5,95 ммоль) *трет*-бутил 3-циано-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (пример XIII.A) в 10 мл диоксана добавляют 2,97 мл (11,9 ммоль) HCl (4 М в диоксане) и смесь перемешивают при КТ на протяжении ночи. Полученный осадок фильтруют, промывают диоксаном, и сушат на воздухе.

- C₆H₁₀N₂*HCl (M = 146,6 г/моль)
 20 ESI-MS: 111 [M+H]⁺
 R_f (ТСХ): 0,3 (SiO₂, ДХМ/MeOH/NH₃ 9/1/0,1)

Пример XV2-метил-2-(пиридин-2-ил)пропан-1,3-диол

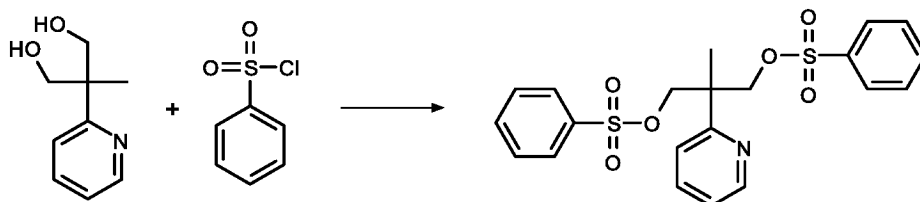
Смесь 30,0 г (280 ммоль) 2-этилпиридина и 120 г (1,48 моль) формальдегида
 5 перемешивают в автоклаве при температуре 150 °С на протяжении выходных.
 Смесь упаривают в вакууме.

$C_9H_{13}NO_2$ (M = 167,2 г/моль)

ESI-MS: 168,6 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0,52 мин (метод В)

10

Пример XVI2-{1-[(бензолсульфонил)окси]-2-}[(бензолсульфонил)окси]метил}пропан-2-ил}пиридин

К смеси 5,00 г (29,9 ммоль) 2-метил-2-(пиридин-2-ил)пропан-1,3-диола
 15 (пример XV) в 40 мл пиридина добавляют по каплям 10,0 г (56,6 ммоль)
 бензолсульфонилхлорида при температуре 0 °С. Реакционную смесь
 перемешивают при КТ на протяжении 3 ч. Добавляют дополнительные 1,38 г
 (7,81 ммоль) бензолсульфонилхлорида, и смесь перемешивают при КТ на
 протяжении ночи.

20 Реакционную смесь наливают в 120 мл ледяной воды и перемешивают на
 протяжении 10 мин. Затем ее подкисляют 5 %-й лимонной кислотой и
 экстрагируют с применением МТБЭ. Объединенные органические слои
 упаривают в вакууме.

25 Фильтровальную бумагу и колбу промывают ДХМ, слой H₂O экстрагируют
 с применением ДХМ. Объединенные органические слои упаривают в вакууме.

Оба маслянистых вещества объединяют, в результате чего получают продукт.

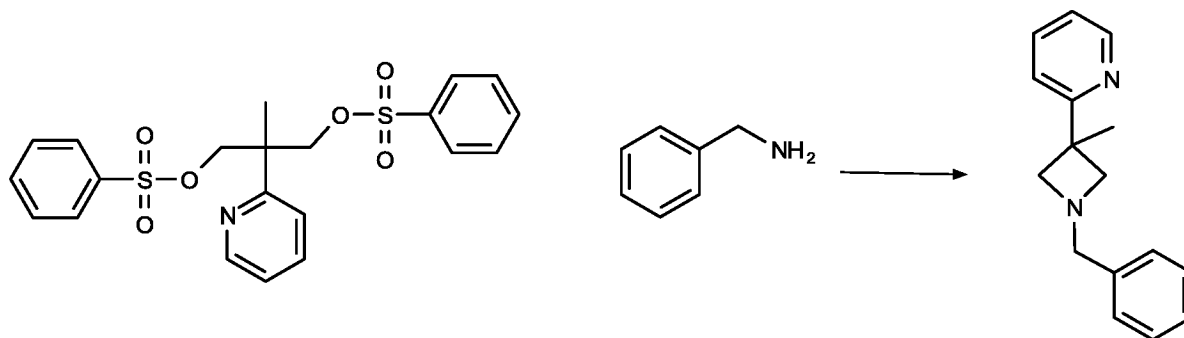
$C_{21}H_{21}NO_6S_2$ (M = 447,5 г/моль)

ESI-MS: 448,6 [M+H]⁺

5 R_t (ВЭЖХ): 1,02 мин (метод В)

Пример XVII

2-(1-бензил-3-метилазетидин-3-ил)пиридин



К смеси 28,0 г (62,6 ммоль) 2-{1-[(бензолсульфонил)окси]-2-
 10 {[(бензолсульфонил)окси]метил}пропан-2-ил}пиридина (пример XVI) в 250 мл
 АЦН добавляют 27,1 мл (156 ммоль) ДИПЭА и 10,3 мл (93,8 ммоль)
 фенилметанамина, и реакционную смесь перемешивают при температуре 80 °С на
 протяжении 4 ч, и при температуре 50 °С на протяжении 16 ч. Затем добавляют
 дополнительные 1,03 мл (9,39 ммоль) фенилметанамина и 2,71 мл (15,6 ммоль)
 15 ДИПЭА, и смесь перемешивают при температуре 80 С на протяжении 2 ч.

Растворитель удаляют в вакууме, и остаток разбавляют раствором $NaHCO_3$ и
 экстрагируют с применением $EtOAc$. Органические слои объединяют, и
 растворитель удаляют в вакууме. Неочищенный продукт очищают с помощью
 колоночной хроматографии (силикагель; ДХМ/ C_4H_8 /MeOH/ NH_3 , 7/3/0,45/0,05).

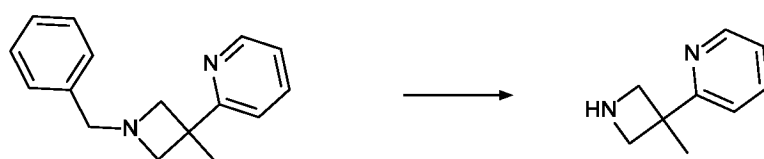
20 $C_{16}H_{18}N_2$ (M = 238,3 г/моль)

ESI-MS: 239,6 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0,93 мин (метод В)

Пример XVIII

2-(3-метилазетидин-3-ил)пиридин



25

Смесь 100 мг (0,42 ммоль) 2-(1-бензил-3-метилазетидин-3-ил)пиридина (пример XVII), 50,0 мг Pd/C (5 %), 420 мкл HCl (1 моль/л) и 5 мл MeOH гидрогенизуют под давлением H₂, составляющим 50 фунтов на кв. дюйм, и при температуре 50 °С на протяжении 3,5 ч. Реакционную смесь фильтруют, и растворитель удаляют в вакууме до получения продукта.

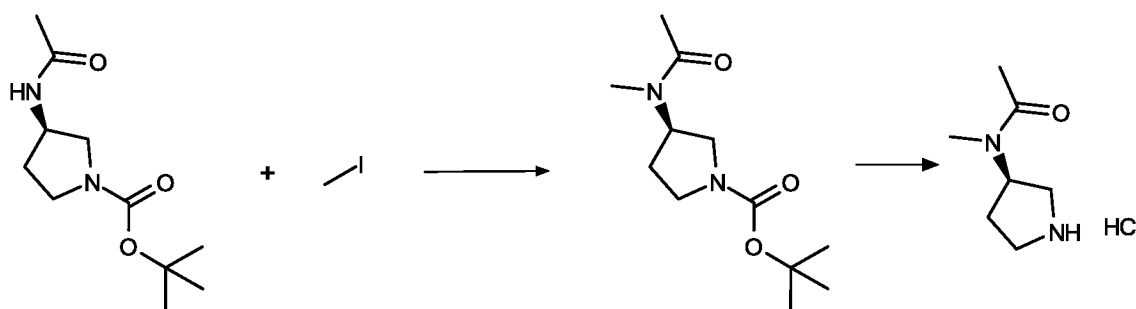
C₉H₁₂N₂ (M = 148,2 г/моль)

ESI-MS: 149 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0,63 мин (метод В)

Пример IXX

N-метил-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]ацетамидгидрохлорид



Получение может быть осуществлено по аналогии с примером VI, взяв за исходное соединение *tert*-бутил (3R)-3-ацетамидопирролидин-1-карбоксилат.

C₇H₁₄N₂O * HCl (M = 178,7 г/моль)

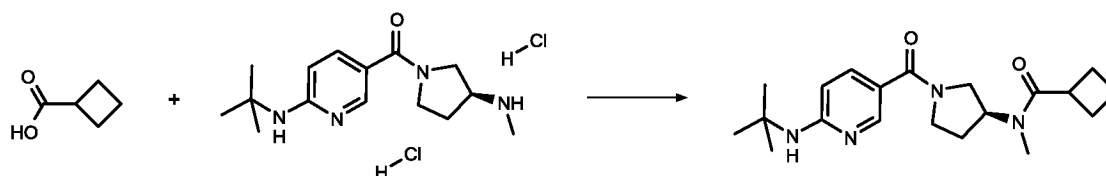
ESI-MS: 143 [M+H]⁺

Получение целевых соединений

Пример 1

Пример 1.1 (общий метод)

N-[(3S)-1-[6-(*tert*-бутиламино)пиридин-3-карбонил]пирролидин-3-ил]-N-метилциклобутанкарбоксамид



Смесь 16,0 мг (0,16 ммоль) циклобутанкарбоновой кислоты, 61,4 мг (0,18 ммоль) *N-tert*-бутил-5-[(3S)-3-(метиламино)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2-аминдигидрохлорида (пример III), 59,0 мг (0,18 ммоль) ТВТУ, 0,04 мл (0,24 ммоль) ДИПЭА и 2 мл ДМФ перемешивают при КТ на

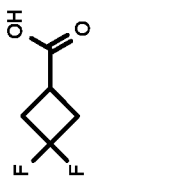
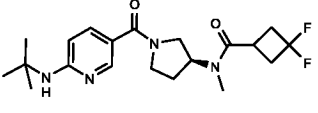
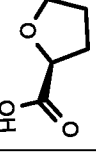
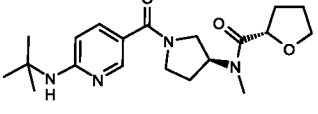
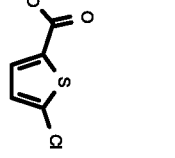
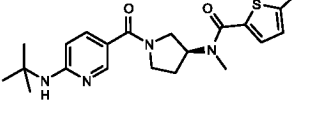
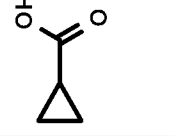
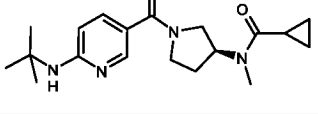
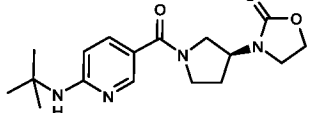
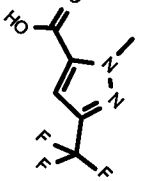
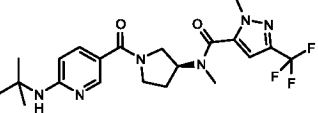
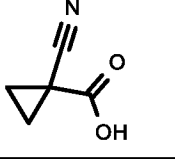
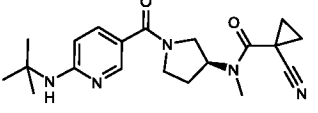
протяжении 15 ч. Смесь фильтруют и очищают с помощью ВЭЖХ (АЦН/Н₂О/НН₄ОН).

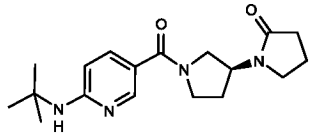
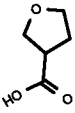
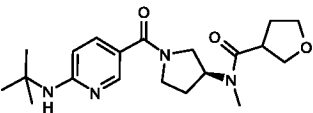
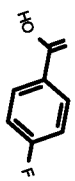
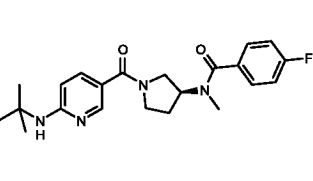
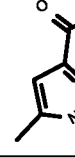
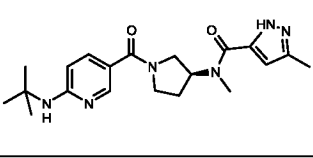
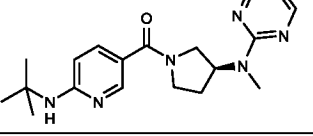
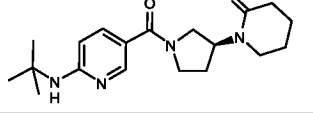
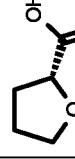
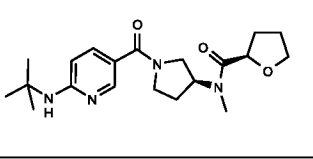

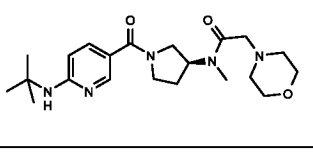
C₂₀H₃₀N₄O₂ (M = 358,5 г/моль)

ESI-MS: 359 [M+H]⁺

5 R_t (ВЭЖХ): 0,71 мин (метод А)

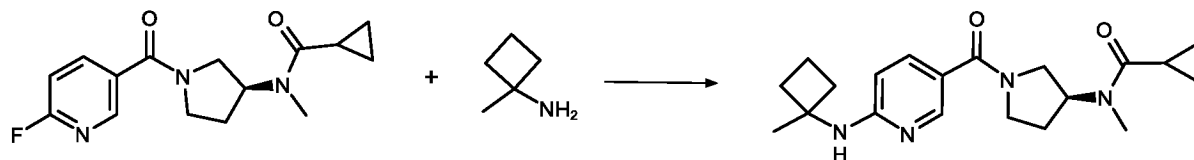
Следующие соединения получают в соответствии с общей процедурой (пример 1.1), которая описана выше:

Прим.	Исходные материалы	Структура	Условия реакции	ESI-MS	Время удерживания ВЭЖХ (метод) [мин]
1.2		III 		395 [M+H] ⁺	0,71 (А)
1.3		III 		375 [M+H] ⁺	0,86 (В)
1.4		III 	ВЭЖХ (АЦН/Н ₂ О/ТФК)	421 [M+H] ⁺	0,56 (Д)
1.5		III 		345 [M+H] ⁺	0,67 (А)
1.6	I.1	VIII. 1 		333 [M+H] ⁺	0,60 (А)
1.7		III 	ВЭЖХ (АЦН/Н ₂ О/ТФК)	453 [M+H] ⁺	0,55 (Д)
1.8		III 		370 [M+H] ⁺	0,67 (А)

Прим.	Исходные материалы	Структура	Условия реакции	ESI-MS	Время удерживания ВЭЖХ (метод) [мин]	
1.9	I.1	VIII. 2		ВЭЖХ (АЦН/Н ₂ О/ТФК)	331 [M+H] +	0,63 (А)
1.10		III			375 [M+H] +	0,83 (В)
1.11		III		ВЭЖХ (АЦН/Н ₂ О/ТФК)	399 [M+H] +	0,49 (Д)
1.12		III			385 [M+H] +	0,58 (Г)
1.13	I	IX.1			355 [M+H] +	0,73 (Г)
1.14	I	VIII. 3		КТ, 3 ч	345 [M+H] +	0,84 (В)
1.15		III			375 [M+H] +	0,84 (В)
1.16		III			404 [M+H] +	0,57 (Г)

Пример 2Пример 2.1 (общий метод)

N-метил-*N*-[(3*S*)-1-{6-[(1-метилциклобутил)амино]пиридин-3-карбонил}пирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид



5

Смесь 50,0 мг (0,17 ммоль) *N*-[(3*S*)-1-(6-фторпиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-*N*-метилциклопропанкарбоксамид (пример V), 29,2 мг (0,34 ммоль) 1-метилциклобутан-1-амина, 147 мкл (1,00 ммоль) ДИПЭА и 1 мл ДМСО перемешивают на протяжении ночи при температуре 120 °С.

10 Смесь разбавляют АЦН, фильтруют и очищают с помощью ВЭЖХ (АЦН/Н₂О/НН₄ОН).

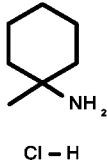
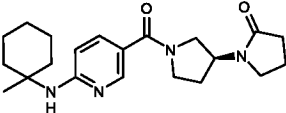
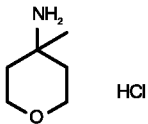
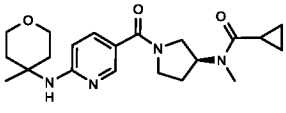

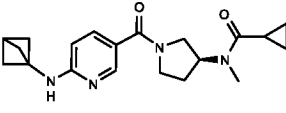
$C_{21}H_{30}N_4O_2$ (M = 356,5 г/моль)

ESI-MS: 357 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0,88 мин (метод В)

15 Следующие соединения получают в соответствии с общей процедурой (пример 2.1), которая описана выше:

Прим.	Исходные материалы	Структура	Условия реакции	ESI-MS	Время удерживания ВЭЖХ (метод) [мин]
2.2	VII.1 		130 °С; Растворитель: NMP, ВЭЖХ (АЦН/Н ₂ О/ ТФК)	347 [M+H] ⁺	0,90 (В)
2.3	V.1 		После одной ночи дополнительного амина (2 экв.) и ДИПЭА (5 экв.), 120 °С на протяжении ночи	371 [M+H] ⁺	0,92 (В)

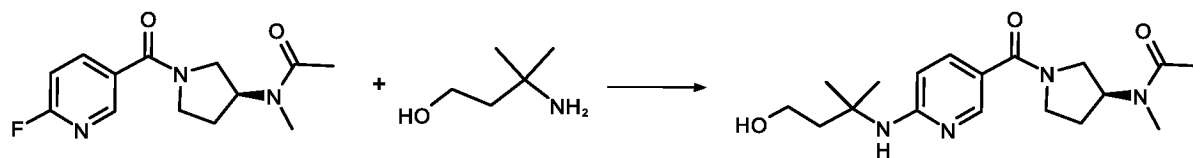
Прим.	Исходные материалы	Структура	Условия реакции	ESI-MS	Время удерживания ВЭЖХ (метод) [мин]
2.4	VII.2 		После двух ночей при температуре 120 °С дополнительного амина (2 экв.) и затем ДИПЭА (5 экв.), 140 °С на протяжении ночи	371 [M+H] ⁺	0,93 (В)
2.5	V.1 		После двух ночей при температуре 120 °С дополнительного амина (2 экв.) и затем ДИПЭА (5 экв.), 140 °С на протяжении ночи	387 [M+H] ⁺	0,80 (В)
2.6	V.1 			355 [M+H] ⁺	0,86 (В)

Пример 3

Пример 3.1 (общий метод)

N-[(3*S*)-1-{6-[(4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)амино]пиридин-3-карбонил} пирролидин-3-ил]-*N*-метилацетамид

5



Смесь 50,0 мг (0,19 ммоль) *N*-[(3*S*)-1-(6-фторпиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-*N*-метилацетамида (пример VII.1), 77,8 мг (0,75 ммоль) 3-амино-3-метилбутан-1-ола и 1 мл NMP перемешивают на протяжении ночи при температуре 130 °С.

10

После охлаждения реакционную смесь фильтруют и очищают с помощью ВЭЖХ (АЦН/Н₂О/НН₄ОН).


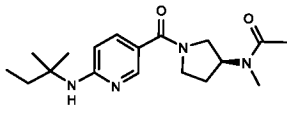
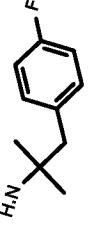
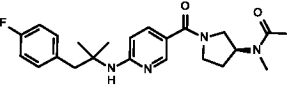
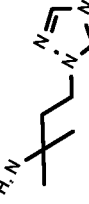
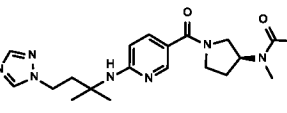
$C_{18}H_{28}N_4O_3$ (M = 348,4 г/моль)

ESI-MS: 349 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0,56 мин (метод А)

Следующие соединения получают в соответствии с общей процедурой

5 (пример 3.1), которая описана выше:

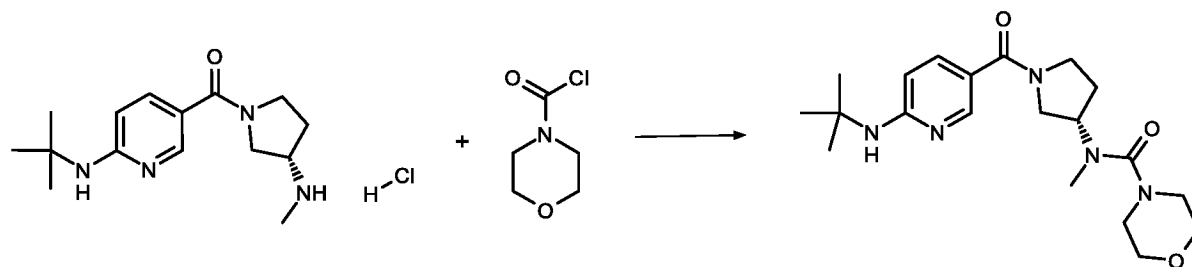
Прим.	Исходные материалы	Структура	Условия реакции	ESI-MS	Время удерживания ВЭЖХ (метод) [мин]
3.2	VII.1 		ВЭЖХ (АЦН/Н ₂ О /ТФК)	333 [M+H] ⁺	0,65 (А)
3.3	VII.1 		ВЭЖХ (АЦН/Н ₂ О /ТФК)	413 [M+H] ⁺	0,76 (А)
3.4	VII.1 			400 [M+H] ⁺	0,58 (С)

Пример 4

Пример 4.1 (общий метод)

N-[(3S)-1-[6-(*tert*-бутиламино)пиридин-3-карбонил]пирролидин-3-ил]-N-

10 метилморфолин-4-карбоксамид



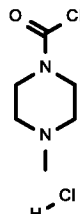
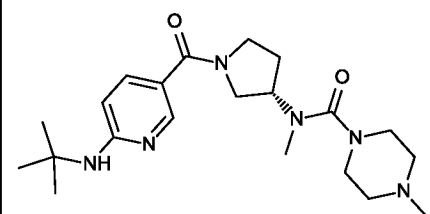
К смеси 30,0 мг (0,10 ммоль) *N-tert*-бутил-5-[(3S)-3-(метиламино)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2-амингидрохлорида (пример III)

и 66,0 мкл (0,38 ммоль) ДИПЭА в 1 мл ДМФ добавляют 22,0 мкл морфолин-4-карбонилхлорида, и смесь перемешивают при КТ на протяжении выходных.

Реакционную смесь очищают с помощью ВЭЖХ (АЦН/Н₂О/НН₄ОН).



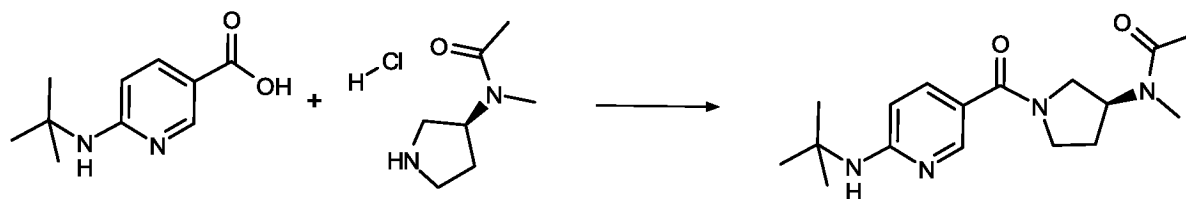
Следующее соединение получают в соответствии с общей процедурой (пример 4.1), которая описана выше:

Прим.	Исходные материалы	Структура	ESI-MS	Время удерживания ВЭЖХ (метод) [мин]
4.2	III 		403,5 [M+H] ⁺	0,60 (Г)

10 Пример 5

Пример 5.1 (общий метод)

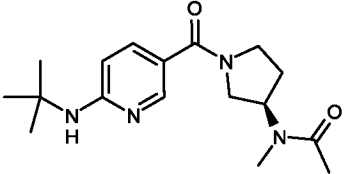
N-[(3S)-1-[6-(*tert*-бутиламино)пиридин-3-карбонил]пирролидин-3-ил]-N-метилацетамид



15 К смеси 2,20 г (11,4 ммоль) 6-(*tert*-бутиламино)пиридин-3-карбоновой кислоты (пример I), 2,4 г (13,6 ммоль) *N*-метил-*N*-[(3S)-пирролидин-3-ил]ацетамидгидрохлорида (пример VI) и 7,85 мл (45,4 ммоль) ДИПЭА в 20 мл ДМФ добавляют 3,83 г (11,9 ммоль) ТВТУ, и реакционную смесь перемешивают при КТ на протяжении 10 мин. Растворитель частично удаляют в вакууме и оставшуюся смесь очищают с помощью ВЭЖХ (АЦН/Н₂О/НН₄ОН).



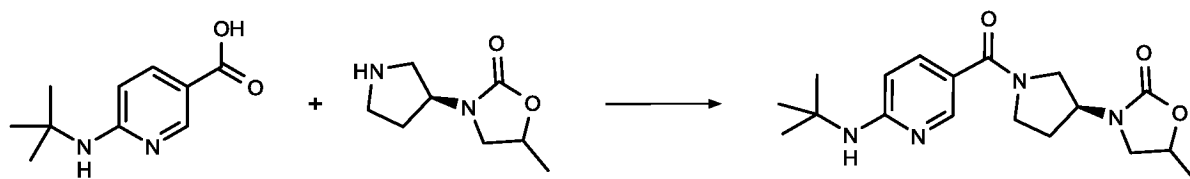
Следующее соединение получают в соответствии с общей процедурой (пример 5.1), которая описана выше:

Прим.	Исходные материалы		Структура	ESI-MS	Время удерживания ВЭЖХ (метод) [мин]
5.2	I	IXX		319 [M+H] ⁺	0,64 (Б)

Пример 6

5 Пример 6.1

3-[(3S)-1-[6-(*tert*-бутиламино)пиридин-3-карбонил]пирролидин-3-ил]-5-метил-1,3-оксазолидин-2-он

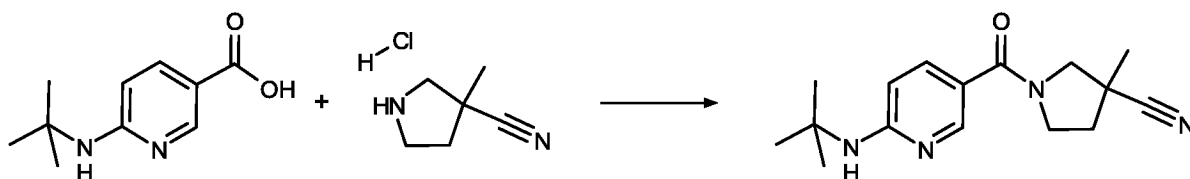


Смесь 80,0 мг (0,41 ммоль) 6-(*tert*-бутиламино)пиридин-3-карбоновой кислоты (пример I.1), 80,0 мг (0,47 ммоль) 5-метил-3-[(3S)-пирролидин-3-ил]-1,3-оксазолидин-2-она (пример XII.1), 145 мг (0,45 ммоль) ТВТУ, 0,18 мл (1,03 ммоль) ДИПЭА и 3 мл ДМФ перемешивают при КТ на протяжении ночи. Смесь наливают в 100 мл насыщ. водн. раствора NaHCO₃ и трижды экстрагируют с применением EtOAc. Объединенный органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют, и растворитель удаляют в вакууме. Неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ (АЦН/H₂O/NH₄OH) и лиофилизируют до получения продукта.

C₁₈H₂₆N₄O₃ (M = 346,4 г/моль)

ESI-MS: 347 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0,84 мин (метод В)

Пример 71-[6-(*tert*-бутиламино)пиридин-3-карбонил]-3-метилпирролидин-3-карбонитрил

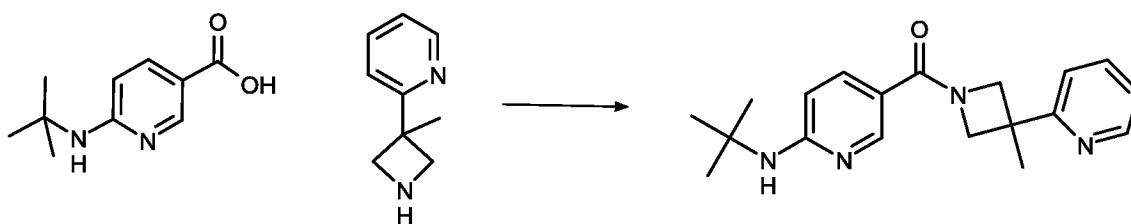
5 К смеси 9,71 мг (0,05 ммоль) 6-(*tert*-бутиламино)пиридин-3-карбоновой кислоты (пример I.1), 7,33 мг (0,05 ммоль) 3-метилпирролидин-3-карбонитрилгидрохлорида (пример XIV.A), 28,4 мкл (0,17 ммоль) ДИПЭА и 0,5 мл ДМФ добавляют 20,9 мг (0,06 ммоль) НАТУ, и реакционную смесь перемешивают при КТ на протяжении ночи. Смесь фильтруют и очищают с

10 помощью ВЭЖХ (АЦН/Н₂О/НН₄ОН) для получения энантиомерно чистого продукта.

$C_{16}H_{22}N_4O$ (M = 286,4 г/моль)

ESI-MS: 287 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0,65 мин (метод Г)

Пример 8*N*-*tert*-бутил-5-[3-метил-3-(пиридин-2-ил)азетидин-1-карбонил]пиридин-2-амин

20 К смеси 38,9 мг (0,10 ммоль) 6-(*tert*-бутиламино)пиридин-3-карбоновой кислоты (50%; пример I.1) в 1 мл ДМФ добавляют 35,3 мг (110 мкмоль) ТВТУ и 43,0 мкл (250 мкмоль) ДИПЭА, и смесь перемешивают при КТ. После перемешивания на протяжении 10 мин при КТ добавляют 17,8 мг (120 мкмоль) 2-(3-метилазетидин-3-ил)пиридина (пример XVIII.1), и смесь перемешивают при КТ на протяжении ночи.

25 Реакционную смесь очищают с помощью ВЭЖХ (АЦН/Н₂О/НН₄ОН) до получения продукта.

$C_{19}H_{24}N_4O$ (M = 324,4 г/моль)

ESI-MS: 325 [M+H]⁺R_t (ВЭЖХ): 0,73 мин (метод 3)**Аналитические методы ВЭЖХ****Метод А**

время (мин)	Об. % воды (в т.ч. 0,1 % ТФК)	Об. % АЦН	Скорость потока [мл/мин]
0,00	97	3	2,2
0,20	97	3	2,2
1,20	0	100	2,2
1,25	0	100	3,0
1,40	0	100	3,0

Аналитическая колонка: Sunfire (компания Waters) 2,5 мкм;
3,0 x 30 мм; температура колонки: 60 °С

Метод Б

время (мин)	Об. % воды (в т.ч. 0,1 % ТФК)	Об. % АЦН	Скорость потока [мл/мин]
0,00	97	3	2,2
0,20	97	3	2,2
1,20	0	100	2,2
1,25	0	100	3,0
1,40	0	100	3,0

Аналитическая колонка: Stable Bond (компания Agilent)
1,8 мкм; 3,0 x 30 мм; температура колонки: 60 °С

5

Метод В

время (мин)	Об. % воды (в т.ч. 0,1 % NH ₄ OH)	Об. % АЦН	Скорость потока [мл/мин]
0,00	97	3	2,2
0,20	97	3	2,2
1,20	0	100	2,2
1,25	0	100	3
1,40	0	100	3

Аналитическая колонка: XBridge C18 (компания Waters)
2,5 мкм; 3,0 x 30 мм; температура колонки: 60 °С

Метод Г

Градиент/Растворитель Время [мин]	% раств. [Вода 0,1 % NH ₃]	% раств. [Ацетонитрил]	Скорость потока [мл/мин]	Темп. [°C]
0,0	95,0	5,0	1,5	60,0
1,3	0,0	100,0	1,5	60,0
1,5	0,0	100,0	1,5	60,0
1,6	95,0	5,0	1,5	60,0

Препаративная колонка: XBridge (компания Waters) C18_3,0 x 30 мм_2,5 мкм

Метод Д

Градиент/Растворитель Время [мин]	% раств. [Вода 0,1 % ТФК (об/об)]	% раств. [Ацетонитрил 0,08 % ТФК (об/об)]	Скорость потока [мл/мин]	Темп. [°C]
0,0	95,0	5,0	1,5	60,0
1,3	0,0	100,0	1,5	60,0
1,5	0,0	100,0	1,5	60,0
1,6	95,0	5,0	1,5	60,0

5

Препаративная колонка: Sunfire (компания Waters) C18_3,0 x 30 мм_2,5 мкм

Метод Е

Градиент/Растворитель Время [мин]	% раств. [Вода 0,1 % FA (об/об)]	% раств. [Ацетонитрил]	Скорость потока [мл/мин]	Темп. [°C]
0,0	97,0	3,0	2,2	60,0
0,2	97,0	3,0	2,2	60,0
1,2	0,0	100,0	2,2	60,0
1,25	0,0	100,0	3,0	60,0
1,4	0,0	100,0	3,0	60,0

Sunfire C18_3,0 x 30 мм_2,5 мкм (компания Waters)

10 **Метод Ж**

Градиент/Растворитель Время [мин]	% раств. [скCO ₂]	% раств. [IPA 20 mM NH ₃]	Скорость потока [мл/мин]	Темп. [°C]	Обратное давление [фунтов на кв. дюйм]
0,0	95,0	5,0	4,0	40,0	2175,0

Градиент/Растворитель Время [мин]	% раств. [скСО2]	% раств. [IPA 20 мМ NH3]	Скорость потока [мл/мин]	Темп. [°С]	Обратное давление [фунтов на кв. дюйм]
10,0	95,0	5,0	4,0	40,0	2175,0

CHIRAL ART[®] Cellulose SC_4,6 x 250 мм_5 мкм (компания YMC)

Метод 3

Градиент/Растворитель Время [мин]	% раств. [вода 0,1 % NH3]	% раств. [Ацетонитрил]	Скорость потока [мл/мин]	Темп. [°С]
0,0	95,0	5,0	1,5	60,0
1,3	0,0	100,0	1,5	60,0
1,5	0,0	100,0	1,5	60,0
1,6	95,0	5,0	1,5	60,0

5 XBridge C18_3,0 x 30 мм_2,5 мкм (компания Waters)

Описание биологических свойств

Ферментативный метод анализа ванина-1:

Исследуемые соединения растворяют в 100 % ДМСО при концентрации, которая составляет 10 мМ, и на первой стадии разбавляют в ДМСО до
 10 концентрации, составляющей 5 мМ, после чего проводят стадии серийного разбавления в 100 % ДМСО. Коэффициент разбавления и количество стадий разбавления может меняться в зависимости от потребностей. Обычно получают 8 разных концентраций с помощью разведений в соотношении 1:5, дальнейшие промежуточные разбавления веществ осуществляют с применением буфера для
 15 анализа, в результате чего конечная концентрация ДМСО для проведения анализа составляет 1 %.

0,1 нМ ванина-1 с меткой FLAG (AA 22-493, T26I, полученный внутри компании) и исследуемые соединения инкубируют при комнатной температуре на протяжении 20 минут в буфере для анализа (1 мМ ДТТ, 0,0025 % Brij-35,
 20 50 мМ HEPES, pH 7,5). В буфер для анализа добавляют D-пантетин (компания Sigma, Cat# P2125-5G) (конечная концентрация 3 мкм), и инкубируют на протяжении дополнительных 30 минут при комнатной температуре. Общий объем анализируемых образцов обычно составляет 40 мкл, но может меняться в зависимости от потребностей. Реакцию останавливают посредством добавления к

реакционной смеси равнообъемного останавливающего раствора для достижения 100 нМ концентрации HD-пантотеновой кислоты (в качестве внутреннего стандарта) и 1 % ТФК. Планшеты для анализа центрифугируют на протяжении 2 минут, и образование пантотеновой кислоты определяют с помощью масс-спектрометрии RapidFire (подвижная фаза А: 0,1 % муравьиной кислоты и 0,01 % трифторуксусной кислоты в воде; подвижная фаза Б: 47,5 % ацетонитрила, 47,5 % метанола, 0,1 % муравьиной кислоты и 0,01 % трифторуксусной кислоты в воде), с использованием картриджа C18, 12 мкл (Agilent Cat #G9205A).

Значения, приведенные в Таблице I, получены в результате измерений одного или нескольких образцов. В случае многократных измерений приводятся средние геометрические значения.

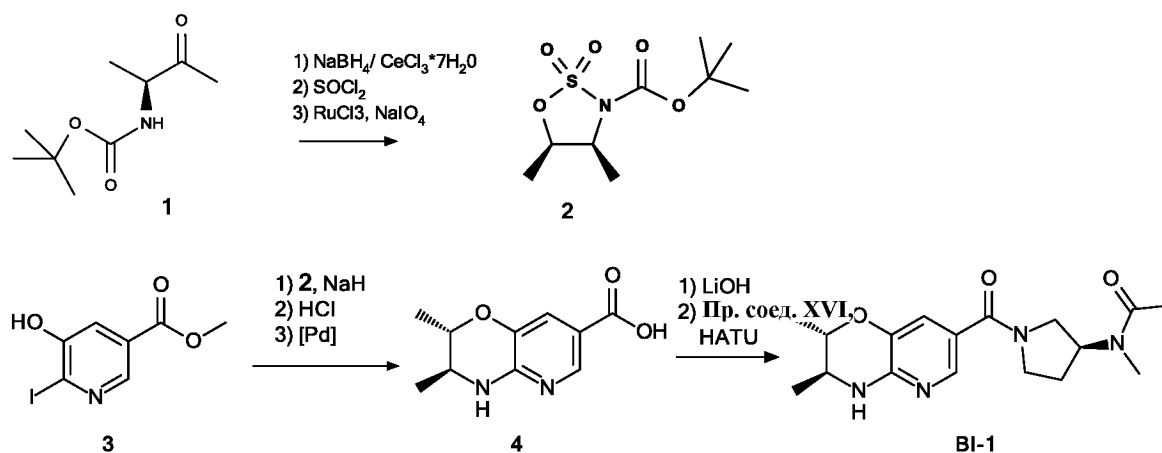
Анализ цельной крови человека: Пантетеиназа (ванин) превращает пантетеин в пантотеновую кислоту и цистеамин. Соответственно, в описанном протоколе активность ванина количественно определяется образованием пантотеновой кислоты после добавления пантетеина с использованием пантетина. Анализ может применяться для определения ингибиторов ванина. Исходные растворы соединений растворяли в ДМСО в концентрации 10 мМ. Последующие разбавления выполняют в среде RPMI 1640 (компания Gibco, #A-10491-01), при этом конечные концентрации анализа составляют 0,032 нМ – 500 нМ.

Кровь человека набирается в пакет для крови (1 % гепарина, 50 МЕ/мл). Кровь распределяется аликвотами по 290 мкл в полости 96-луночных планшетов с глубокими лунками и смешивается с 10 мкл раствора соединения или носителя (30 сек со скоростью 1400 об/мин на аппарате для встряхивания). Затем следует уравнивание при комнатной температуре, со скоростью 250 об/мин и на протяжении 30 мин. Анализ начинается с добавления в каждую лунку 10 мкл раствора субстрата (20 мкМ пантетина в 1 мМ ДТТ, 0,0025 % Brij-35, 50 мМ HEPES, pH 7,5), за исключением некоторых контрольных лунок, в которые вводят только 10 мкл субстратного буфера (1 мМ ДТТ, 0,0025 % Brij-35, 50 мМ HEPES, pH 7,5). Образцы хорошо встряхивают (30 сек, 1400 об/мин), и дают возможность реакции протекать при комнатной температуре, 250 об/мин, и на протяжении 5 мин. Реакцию останавливают с помощью добавления в избытке средства ингибирования ванина (**VI-1** общей конц. 10 мкМ). Центрифугирование планшета осуществляют при температуре 4 °C, 665 G на протяжении 10 мин.

Затем образцы плазмы крови (100 мкл) переносят в другой 96-луночный планшет с глубокими лунками, где происходит осаждение белков (5 мин на льду) в результате добавления 100 мкл ледяного раствора для осаждения (1 мкм меченой пантотеновой кислоты (ди-β-аланин-13C6,15N2 кальциевая соль, Sigma, #705837) в ацетонитриле). После этого планшет центрифугируют (4 °С, 3220 G, 10 мин) и супернатанты (50 мкл) собирают в другой 96-луночный планшет с глубокими лунками и смешивают (10 сек, 1400 об/мин) с добавлением 150 мкл ледяной муравьиной кислоты (0,1 %, компания Carl Roth GmbH+Co.KG, #CP03,1).

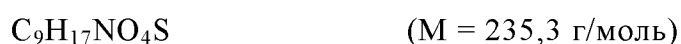
Образование пантотеновой кислоты определяют с помощью масс-спектрометрии RapidFire. TripleQuad 6500+ (компания ABSciex, Германия) оснащен системой LC-1290, автоматическим дозатором RapidFire (компания Agilent, Германия) и картриджем C18 типа C, 12 мкл (Agilent Cat #G9526-80000). Подвижная фаза А при этом состоит из 0,09 % муравьиной кислоты и 0,01 % трифторуксусной кислоты в воде, и подвижная фаза Б состоит из 0,09 % муравьиной кислоты и 0,01 % трифторуксусной кислоты в ацетонитриле/метаноле/воде = 47,5/47,5/5.

Синтез средства ингибирования VI-1:



К 70 мл MeOH добавляют 5,40 г (28,8 ммоль) кетона 1 (синтез описан в *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6856) и 12,9 г (34,6 ммоль) $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$. Реакционную смесь охлаждают до температуры $-15 \text{ }^\circ\text{C}$, затем порциями добавляют 2,18 г (57,7 ммоль) NaBH_4 . Реакционную смесь перемешивают на протяжении 3 ч при температуре $0 \text{ }^\circ\text{C}$. Реакцию останавливают с помощью добавления насыщенного водн. раствора NH_4Cl и экстрагируют с применением EtOAc . Органические слои объединяют, сушат над Na_2SO_4 и растворитель удаляют в вакууме.

Перемешанный раствор 6,29 г (52,8 ммоль) тионилхлорида в 50 мл ацетонитрила охлаждают до температуры $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, и раствор 4 г (21,1 ммоль) упомянутого выше продукта в АЦН добавляют по каплям. Затем, когда добавление будет завершено, одной порцией добавляют 258 мг (2,11 ммоль) DMAP. Смесь перемешивают на протяжении 15 мин, поддерживая при этом температуру ниже $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, и затем добавляют 8,36 г (106 ммоль) сухого пиридина, поддерживая при этом внешнюю температуру на уровне $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Перемешивание продолжают на протяжении 1 ч. Добавляют EtOAc, перемешивают на протяжении 5 мин, появляется суспензия (соль пиридина), которую фильтруют и промывают с применением EtOAc. К фильтрату медленно добавляют 12 мл насыщенного раствора Na_2HPO_4 . Полученный раствор перемешивают на протяжении 40 мин. Два слоя разделяют. Органический слой промывают 10 мл 1 М водного NaHSO_4 , сушат над Na_2SO_4 , и упаривают при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 8 % EtOAc в гексане).



К раствору 1,00 г (0,004 моль) описанного выше продукта в 10 000 мл EtOAc добавляют 1,36 г (0,006 моль) NaIO_4 в 10 мл H_2O . Затем добавляют 44 мг (0,2 ммоль) RuCl_3 , и смесь перемешивают при температуре от 0 до $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ на протяжении 12 ч. Смесь гасят H_2O (20 мл) и экстрагируют с применением EtOAc. Затем органическую фазу промывают соляным раствором (20 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, и упаривают до сухого состояния. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель, PE/EtOAc=10:1 - 3:1).



4,00 г (14,3 ммоль) метил 5-гидрокси-6-йодпиридин-3- карбоксилата добавляют к 40 мл ДМФ. К этому добавляют 602 мг (15,1 ммоль) гидроксида натрия. После выделения газа, добавляют 5,40 г (21,5 ммоль), и реакцию перемешивают при температуре $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ на протяжении 1,5 ч. После охлаждения до КТ, реакцию перемешивают EtOAc и промывают водой. Органические вещества сушат, фильтруют, и упаривают.

Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 0 - 5 % MeOH/CH₂Cl₂).



5 5,00 г (11,1 ммоль) упомянутого выше продукта добавляют к 50 мл MeOH и 10 мл CH₂Cl₂. К этому добавляют 50 мл 4 М HCl в диоксане. По истечении 3 ч летучие компоненты удаляют в вакууме, и остаток применяют без последующей очистки.

3,28 г (9,37 ммоль) упомянутого выше продукта, 105 мг (0,47 ммоль) Pd(OAc)₂, 0,33 г (0,56 ммоль), 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен (0,33 г; 0,56 ммоль; 6,00 мол. %) и 9,16 г (28,1 ммоль) карбоната цезия добавляют к 100 мл диоксана, и смесь тщательно дегазируют. Реакционную смесь перемешивают при температуре 90 °С в атмосфере аргона на протяжении 4 ч. Твердые вещества фильтруют через слой Celite[®] и упаривают. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 0 - 5 % MeOH/CH₂Cl₂).

15 1,50 г (6,75 ммоль) упомянутого выше продукта добавляют к 5 мл MeOH и 70 мл воды. К этому добавляют 323 мг (13,5 ммоль) LiOH, и реакционную смесь перемешивают при температуре 50 °С на протяжении 1 ч. Реакционную смесь фильтруют, и MeOH удаляют в вакууме. Водный слой нейтрализуют с помощью 1 М HCl. Твердые вещества фильтруют и дают высохнуть, а затем применяют без последующей очистки.



25 915 мг (4,39 ммоль) упомянутого выше продукта растворяют в 20 мл ДМФ. К этому добавляют 0,86 г (4,83 ммоль) промежуточного соединения XVI и 1,84 мл (13,2 ммоль) ТЭА), а затем 1,84 г (4,83 ммоль) NATU. Реакционную смесь перемешивают при КТ на протяжении 16 ч.

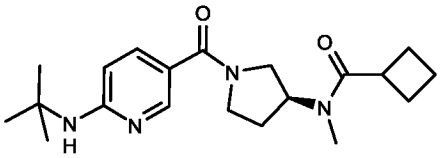
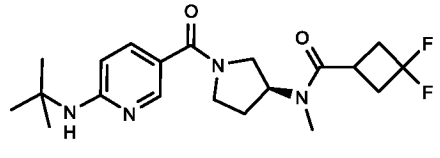
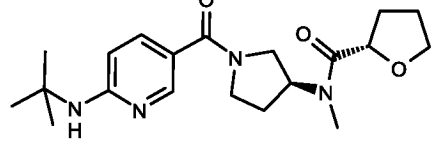
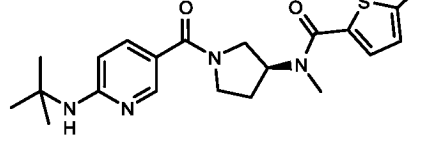
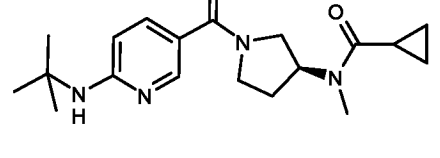
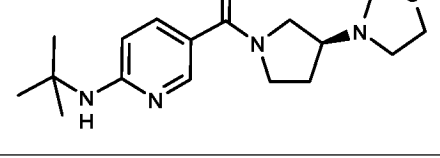
Летучие компоненты удаляют в вакууме и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (картридж Biotage KP-Nh, 0 - 10 % MeOH/EtOAc).

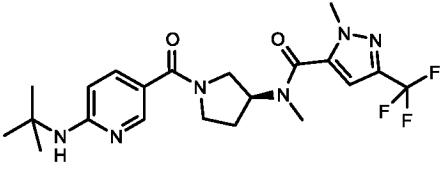
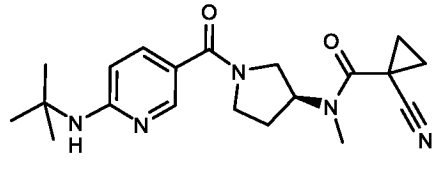
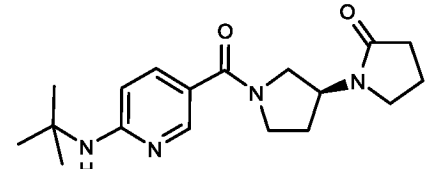
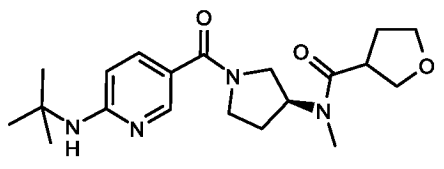
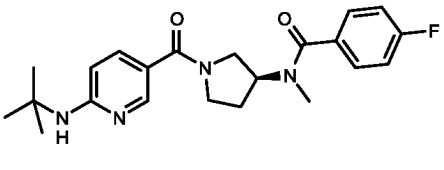
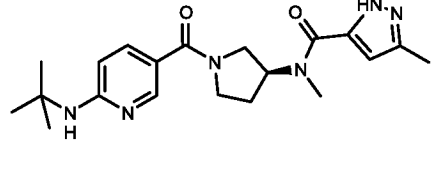
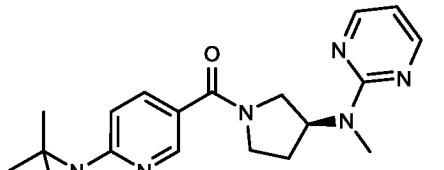


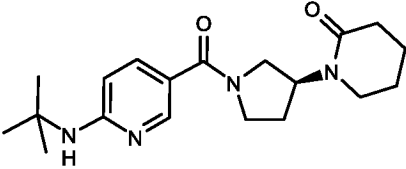
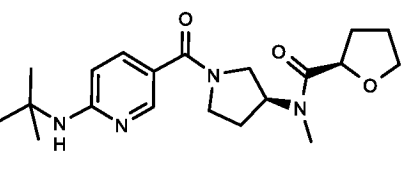
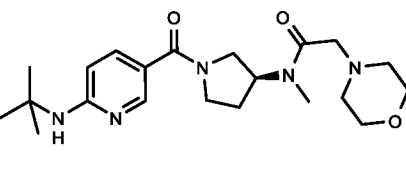
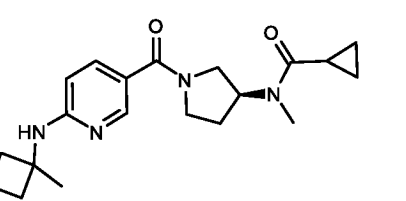
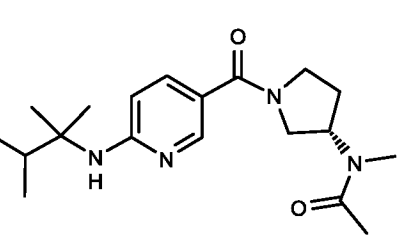
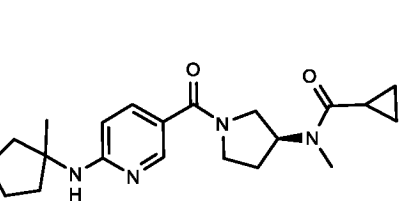
Другие признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующих более подробных примеров, которые иллюстрируют, в качестве примера, принципы изобретения.

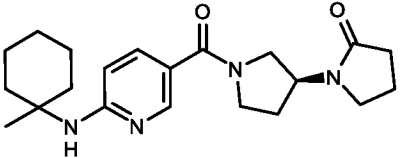
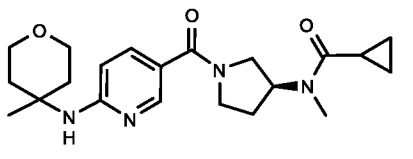
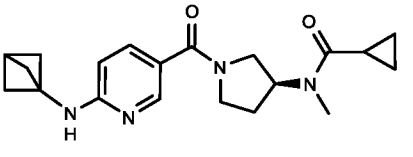
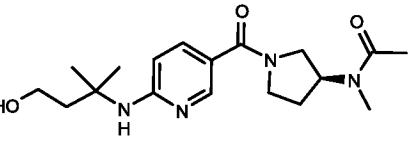
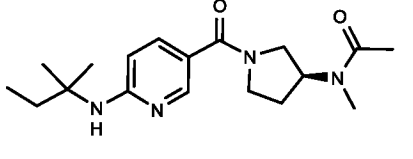
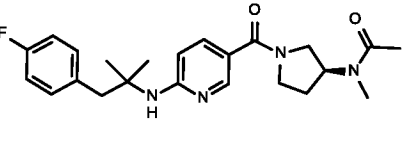
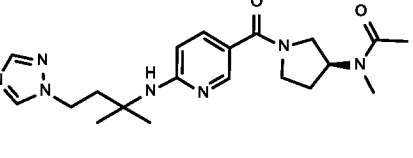
Таблица I. Биологические свойств типичных представителей настоящего

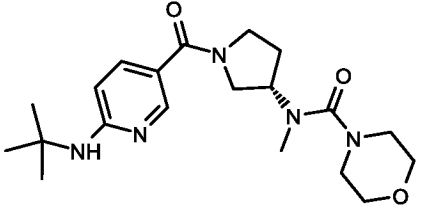
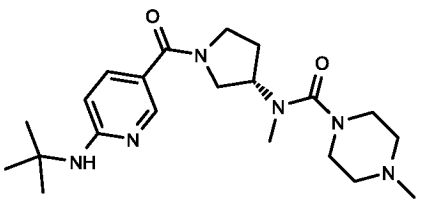
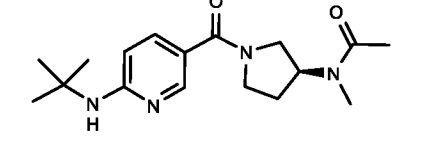
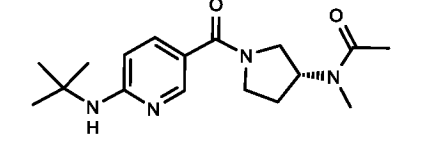
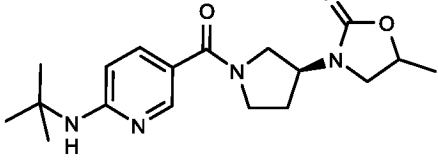
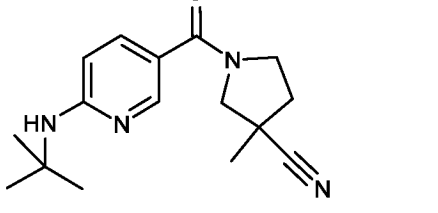
5 изобретения

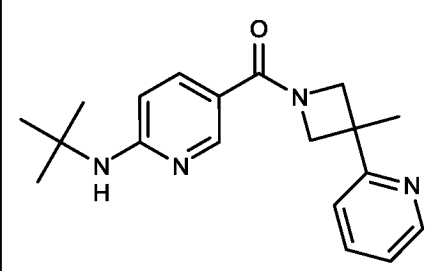
Прим.	Структура	VNN 1, ИК ₅₀ (нМ)	HWB, ИК ₅₀ (нМ)
1.1		0.2	4.3
1.2		0.2	3.6
1.3		0.3	2.7
1.4		0.3	25.2
1.5		0.3	4.2
1.6		0.3	4.0

Прим.	Структура	VNN 1, ИК ₅₀ (нМ)	HWB, ИК ₅₀ (нМ)
1.7		0.3	5.0
1.8		0.3	5.8
1.9		0.4	3.1
1.10		0.4	
1.11		0.4	7.5
1.12		0.4	9.7
1.13		0.4	12.6

Прим.	Структура	VNN 1, ИК ₅₀ (нМ)	HWB, ИК ₅₀ (нМ)
1.14		0.8	12.5
1.15		1.0	
1.16		1.3	
2.1		0.3	4.6
2.2		0.4	7.7
2.3		0.7	

Прим.	Структура	VNN 1, ИК ₅₀ (нМ)	HWB, ИК ₅₀ (нМ)
2.4		1.7	
2.5		7.3	
2.6		0.4	9.2
3.1		0.2	1.6
3.2		0.2	3.1
3.3		0.4	8.7
3.4		2.1	

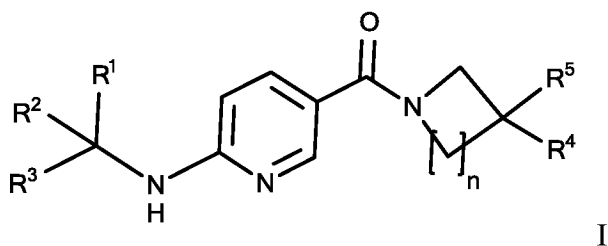
Прим.	Структура	VNN 1, ИК ₅₀ (нМ)	HWB, ИК ₅₀ (нМ)
4.1		0.3	3.2
4.2		1.2	
5.1		0.5	3.2
5.2			267
6		1.6	
7*		0.3	3.9

Прим.	Структура	VNN 1, ИК ₅₀ (нМ)	HWB, ИК ₅₀ (нМ)
8		0.3	2.7

*Энантимерно чистое соединение. Абсолютная конфигурация не определена.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль,



I

5 в которой

n означает 1 или 2;

R^1 , R^2 и R^3 независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из C_{1-4} -алкила, необязательно замещенного посредством гидрокси, CH_3-O- , CH_3-SO_2- , фенил- CH_2- , необязательно замещенного посредством 1 - 3 атомов галогена, и 5-6-членного гетероарил- C_{1-2} -алкила-;

или

R^2 и R^3 вместе образуют 3-6-членный карбоцикл или 4-6-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N и O;

15 или

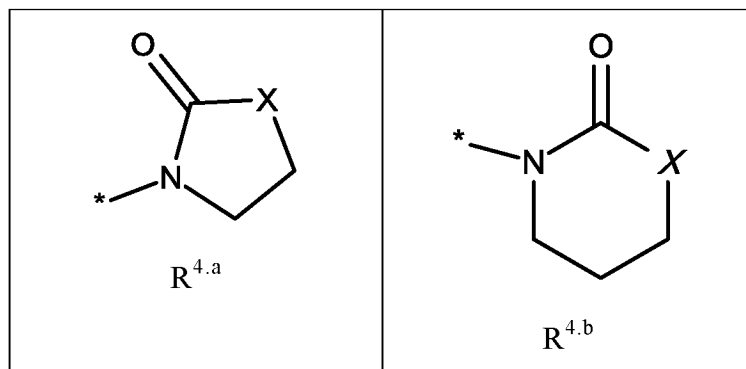
R^1 , R^2 и R^3 вместе могут образовывать или бициклический 5-8-членный карбоцикл или бициклический 6-8-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N и O;

20 причем в определении R^1 , R^2 и R^3 упомянутый алкил, циклоалкил, гетероарил и гетероцикл необязательно замещены посредством 1 - 3 атомов галогена;

R^4 означает $R^{4.1}R^{4.2}N-$, 5-6-членный гетероарил, NC- или 5-6-членный гетероцикл;

или

25 R^4 означает группу формулы $R^{4.a}$ или $R^{4.b}$



где

X означает CH_2 , $-NR^X$ или O;

причем R^X означает H или C_{1-3} -алкил;

5 $R^{4.a}$ и $R^{4.b}$ независимо друг от друга необязательно замещены метилом;

$R^{4.1}$ выбирают из группы, состоящей из C_{1-4} -алкил-CO-, необязательно

замещенного посредством 1 - 3 атомов фтора, C_{3-4} -циклоалкила или C_{1-2} -алкокси,

C_{3-5} -циклоалкил-CO-, замещенного посредством $R^{4.1.1}$ и $R^{4.1.2}$, 4-6-членный

гетероциклил-CO-, замещенного посредством $R^{4.1.3}$ и $R^{4.1.4}$, 4-6-членный

10 гетероциклил- CH_2 -CO-, 5-6-членный гетероарил-CO-, необязательно

замещенного посредством 1 атома галогена, H_3C-O- или 1 - 2 метильных групп,

фенил-CO-, замещенного посредством $R^{4.1.5}$ и $R^{4.1.6}$, $(C_{1-3}$ -алкил) $(C_{1-3}$ -алкил)N-CO-

и 5-6-членного гетероарила;

причем

15 $R^{4.1.1}$, $R^{4.1.2}$ независимо друг от друга выбирают из группы,

состоящей из H, $-CH_3$, F, CF_3 и $-CN$;

$R^{4.1.3}$, $R^{4.1.4}$ независимо друг от друга выбирают из группы,

состоящей из H, $-CH_3$, F, CF_3 и $-CN$;

$R^{4.1.5}$, $R^{4.1.6}$ независимо друг от друга выбирают из группы,

20 состоящей из H, $-CH_3$, F, CF_3 и $-CN$;

$R^{4.2}$ выбирают из группы, состоящей из H, C_{1-4} -алкила, C_{3-4} -циклоалкила,

C_{3-4} -циклоалкил- C_{1-2} -алкила- и фенил- C_{1-2} -алкила-;

при этом в определении $R^{4.2}$ упомянутый алкил, циклоалкил и фенил

необязательно замещены посредством 1 - 3 атомов фтора или одного C_{1-2} -алкил-

25 O-;

R^5 означает H или C_{1-2} -алкил;

или

R^4 и R^5 вместе образуют 4-6-членный гетероцикл, содержащий 1 гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N и O;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5 2. Соединение по пункту 1, причем n означает 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по пункту 1, причем n означает 2, или его фармацевтически приемлемая соль.

10

4. Соединение по одному из пунктов 1 - 3, причем R^1 означает метил, или его фармацевтически приемлемая соль.

15

5. Соединение по одному из пунктов 1 - 4, причем R^2 означает метил, или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по одному из пунктов 1 - 5, причем R^3 означает C_{1-3} -алкил, необязательно замещенный посредством гидроксигруппы, или его фармацевтически приемлемая соль.

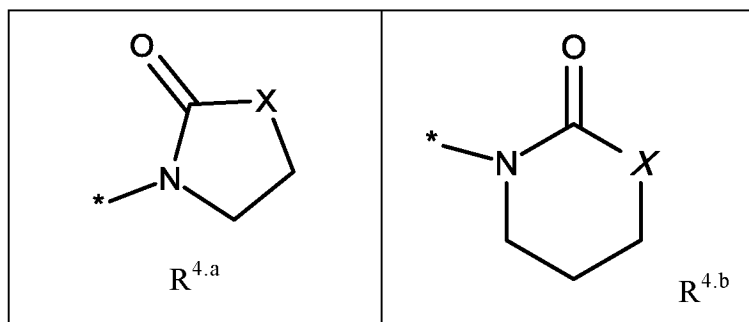
20

7. Соединение по одному из пунктов 1 - 4, причем R^2 и R^3 вместе образуют 4-6-членный карбоцикл или 6-членный гетероцикл, содержащий один атом кислорода, или его фармацевтически приемлемая соль.

25 8. Соединение по одному из пунктов 1 - 7, причем R^4 выбирают из группы, состоящей из $R^{4.1}R^{4.2}N$ -, пиридинила и NC-;

или

R^4 означает группу формулы $R^{4.a}$ или $R^{4.b}$



где

X означает CH_2 или O;

$\text{R}^{4.a}$ и $\text{R}^{4.b}$ независимо друг от друга необязательно замещены метилом,

5 $\text{R}^{4.1}$ выбирают из группы, состоящей из C_{1-2} -алкил-CO-, C_{3-4} -циклоалкил-CO-, замещенного посредством $\text{R}^{4.1.1}$ и $\text{R}^{4.1.2}$, 5-6-членный гетероциклил-CO-, замещенного посредством $\text{R}^{4.1.3}$ и $\text{R}^{4.1.4}$, 6-членный гетероциклил- CH_2 -CO-, 5-членный гетероарил-CO-, необязательно замещенного посредством 1-3 атомов галогена, фенил-CO-, замещенного посредством $\text{R}^{4.1.5}$ и $\text{R}^{4.1}$, и 6-членного
10 гетероарила;

причем

$\text{R}^{4.1.1}$, $\text{R}^{4.1.2}$ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, $-\text{CH}_3$, F, CF_3 и $-\text{CN}$;

15 $\text{R}^{4.1.3}$, $\text{R}^{4.1.4}$ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, $-\text{CH}_3$, F, CF_3 и $-\text{CN}$;

$\text{R}^{4.1.5}$, $\text{R}^{4.1.6}$ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, $-\text{CH}_3$, F, CF_3 и $-\text{CN}$;

$\text{R}^{4.2}$ означает метил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

20

9. Соединение по одному из пунктов 1 - 8, причем R^5 означает H или метил; или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по пункту 1, причем

25 n означает 1 или 2;

R^1 означает метил;

R^2 означает метил;

R^3 означает C_{1-3} -алкил, необязательно замещенный гидроксилем;

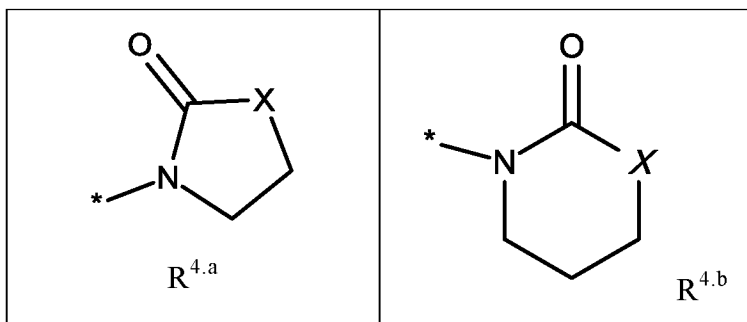
или

30 R^2 и R^3 вместе образуют 4-6-членный карбоцикл или 6-членный гетероциклил, содержащий один атом кислорода;

R^4 выбирают из группы, состоящей из $\text{R}^{4.1}\text{R}^{4.2}\text{N}$ -, пиридина и NC-;

или

R^4 означает группу формулы $\text{R}^{4.a}$ или $\text{R}^{4.b}$;



где

X означает CH_2 или O;

$R^{4.a}$ и $R^{4.b}$ независимо друг от друга необязательно замещены метилом,

5 $R^{4.1}$ выбирают из группы, состоящей из C_{1-4} -алкил-CO-, C_{3-5} -циклоалкил-CO-, замещенного посредством $R^{4.1.1}$ и $R^{4.1.2}$, 4-6-членный гетероциклил-CO-, замещенного посредством $R^{4.1.3}$ и $R^{4.1.4}$, 6-членный гетероциклил- CH_2 -CO-, 5-6-членный гетероарил-CO-, необязательно замещенного посредством 1-3 атомов галогена, фенил-CO-, замещенного посредством $R^{4.1.5}$ и $R^{4.1.6}$, и 6-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 атома азота;

причем

$R^{4.1.1}$, $R^{4.1.2}$ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, F и -CN;

15 $R^{4.1.3}$, $R^{4.1.4}$ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, - CH_3 и CF_3 ;

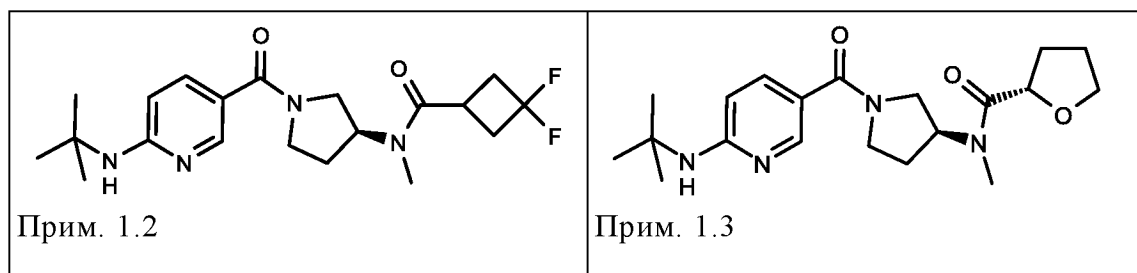
$R^{4.1.5}$, $R^{4.1.6}$ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H и F;

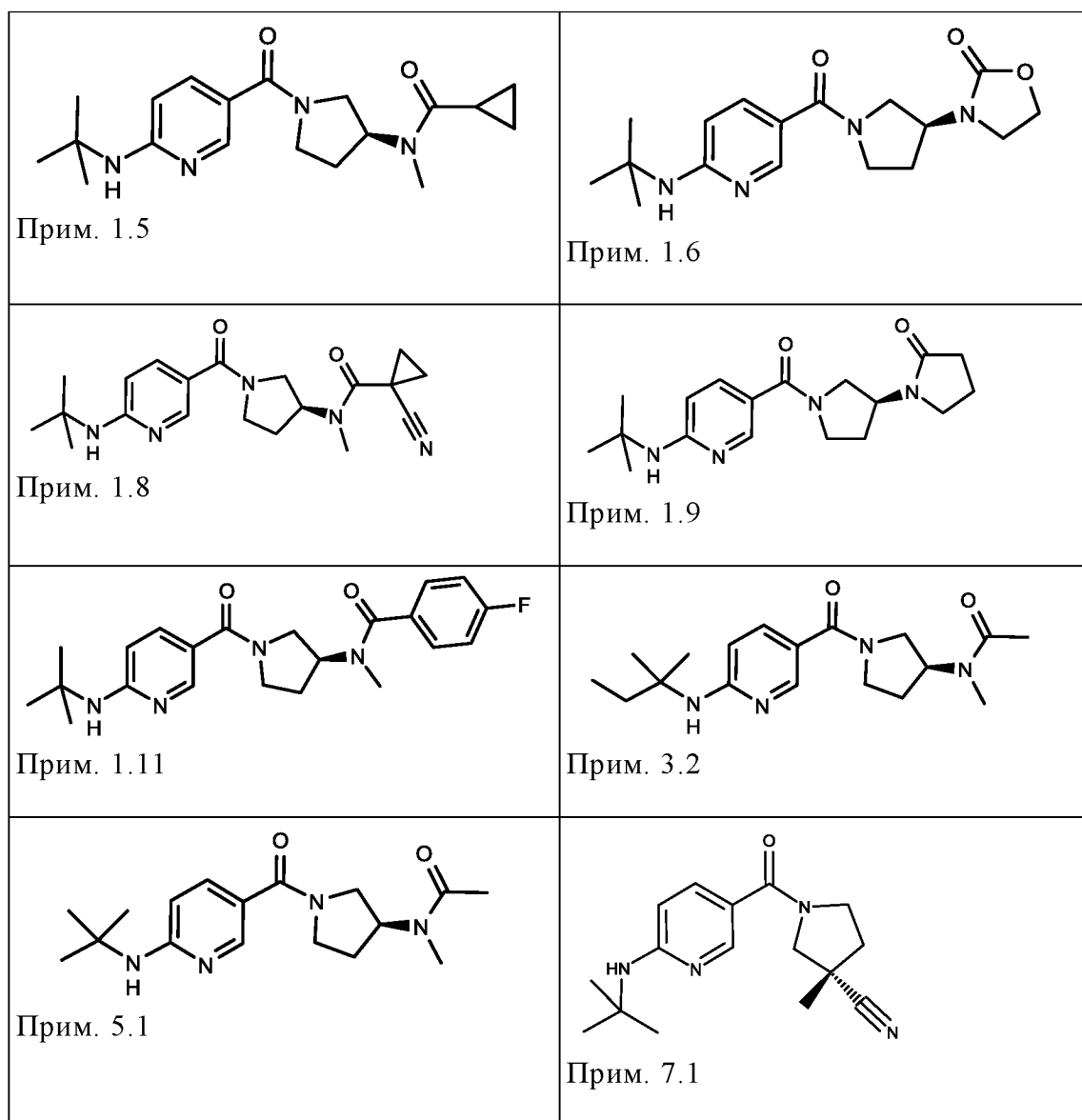
$R^{4.2}$ означает метил;

R^5 означает H или метил;

20 или его фармацевтически приемлемая соль.

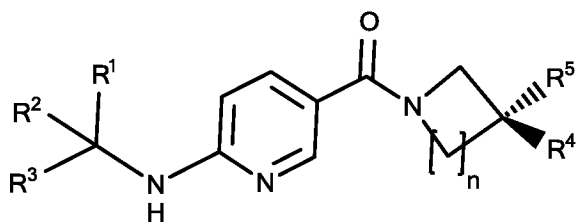
11. Соединение формулы I по пункту 1 или 10, выбранное из группы, состоящей из примеров 1.2, 1.3, 1.5, 1.6, 1.8, 1.9, 1.11, 3.2, 5.1 и 7.1;





или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение формулы IV по одному из пунктов 1 - 11,



IV

или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы I по одному из пунктов 1 - 11 или его фармацевтически приемлемой соли и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

5

14. Соединение по одному из пунктов 1 - 11, или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенные для применения в качестве лекарственного средства.

10 15. Применение соединения по одному из пунктов 1 - 11 для лечения пациента, страдающего от болезни Крона, язвенного колита, атопического дерматита, системного склероза, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), псориаза, хронической болезни почек, хронической обструктивной болезни легких, идиопатического фиброза легких, ревматоидного артрита, склеродермии, 15 астмы, аллергического ринита, аллергической экземы, ювенильного ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, болезни «трансплантат против хозяина», псориазического артрита, гиперлипидемии, колоректального рака или впервые выявленного диабета, связанного с раком поджелудочной железы.

20

16. Фармацевтическая композиция, содержащая, дополнительно к соединению формулы I, фармацевтически активное соединение, выбранное из группы, состоящей из иммуномодулирующего вещества, противовоспалительного вещества или химиотерапевтического вещества.

25